

# СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ НЕСПРИЯТЛИВИМИ ФОРМАМИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН



Е. В. Шайда

Адреса:  
Шайда Елен Вікторівна  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 259-01-85  
Факс: (044) 259-02-73  
E-mail: shaida@i.ua

52

Злоякісні новоутворення м'яких тканин — гетерогенна група пухлин, що становить 6–8% від усіх онкологічних захворювань у дітей і посідає в Україні 5-те місце. Слід зазначити, що більше 60% хворих зі злоякісними новоутвореннями м'яких тканин становлять діти з несприятливим прогнозом перебігу захворювання (групи високого та дуже високого ризику). До вказаних груп належать пацієнти з альвеолярною формою рабдоміосаркома та саркомами «дорослого типу», а також діти з IV стадією захворювання. Вживаність при прогностично несприятливих формах злоякісних новоутворень м'яких тканин не перевищує 15–35%. Згідно із сучасними уявленнями, підвищення рівня виживаності дітей із прогностично несприятливими формами злоякісних новоутворень м'яких тканин пов'язують перш за все з розробкою та впровадженням у клінічну практику нових, більш інтенсивних програм цитостатичної терапії. Питання щодо доцільності застосування методу підтримки гемопоезу стовбуровими клітинами периферичної крові при проведенні інтенсивної хіміотерапії другої лінії у дітей з прогностично несприятливими формами злоякісних новоутворень м'яких тканин є маловивченим.

Злоякісні новоутворення м'яких тканин (ЗНМТ) — гетерогенна група пухлин, що становить 6–8% від усіх онкологічних захворювань у дітей і посідає в Україні 5-те місце. Захворюваність становить 0,4 випадку на 100 тис. дитячого населення [3, 4]. ЗНМТ у дітей включають різні морфологічні типи новоутворень (рабдоміосаркома — РМС, синовіальна саркома, саркоми м'яких тканин «дорослого типу»), що мають мезенхімальне походження, але відрізняються за біологічними особливостями, темпом росту, чутливістю до цитостатиків, особливостями клінічного перебігу захворювання [1, 5–7]. Відношення частоти ЗНМТ у хлопців і дівчат становить 1,4:1. Близько 50–65% ЗНМТ у дітей — це РМС [1]. Решту видів пухлин діагностують значно рідше [2, 5, 8, 9].

Згідно з морфологічною класифікацією ВООЗ, затвердженою в 2013 р. [10, 11], до новоутворень м'яких тканин відносять такі морфологічні варіанти пухлин і пухлиноподібних проліферацій:

- пухлини із жирової тканини (ліпосаркома);
- фібробластичні/міофібробластичні пухлини (фібросаркома);
- фіброгістіоцитарні пухлини (плексіформна фіброгістіоцитарна пухлина, гігантклітинна пухлина м'яких тканин);

- пухлини з гладких м'язів (лейоміосаркома);
- перичитарні (периваскулярні) пухлини (злоякісна гломусна пухлина);
- пухлини зі скелетних м'язів (РМС);
- судинні пухлини м'яких тканин (ангіосаркома, епітеліоїдна гемангіо-епітеліома);
- кістково-хрящові пухлини (мезенхімальна хондросаркома, позаскелетна остеосаркома);
- стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (злоякісна стромальна пухлина шлунково-кишкового тракту);
- пухлини нервового стовбура (злоякісна пухлина периферичного нервового стовбура, злоякісна тритонпухлина, злоякісна гранулоклітинна пухлина, ектомезенхіома);
- пухлини нез'ясованої диференціації (саркоми: синовіальна, епітеліоїдна, альвеолярна, світлоклітинна, Юїнга, десмопластична круглоклітинна, інтимальна, РСComa та ін.);
- недиференційовані/некласифіковані саркоми (веретенклітинна, плеоморфна, круглоклітинна, епітеліоїдна, некласифікована).

Більшість випадків ЗНМТ мають спорадичний характер, але також вони можуть бути пов'язані з родинними синдромами, такими як нейрофіброматоз I типу, синдром Лі-Фраумені, синдром Горліна або спадкова ретинобластома.

**Ключові слова:** діти, злоякісні новоутворення м'яких тканин, підтримка гемопоезу, стовбурові клітини периферичної крові.

РМС так само описана при синдромі Беквіта — Відемана [1, 7, 8, 12, 13].

Злоякісність перебігу ЗНМТ у дітей характеризується такими біологічними властивостями: інфільтративним характером і високою кінетикою пухлинного росту [1, 2, 5, 6, 8, 14–18].

При світловій мікроскопії більша частина ЗНМТ у дітей виглядає як пухлина, яка складається з дрібних круглих клітин із рідкою цитоплазмою. До них належать: пухлини сімейства саркоми Юінга/примітивна нейроектодермальна пухлина (ПНЕП), РМС, десмопластична дрібнокруглоклітинна пухлина, мезенхімальна хондросаркома [1, 2, 19, 20]. Синовіальна саркома також інколи може бути подібною до вищезгаданих пухлин [21].

Чітке визначення морфологічного варіанту пухлини при світловій мікроскопії є складною проблемою і нині неможливе без використання додаткових методів імуногістохімічного та молекулярно-генетичного дослідження пухлин [22, 23].

В останні роки активне вивчення геному клітин пухлин дозволило виявити велику кількість пухлиноспецифічних генетичних ушкоджень. Деякі з них, такі як зміни хромосом у вигляді транслокації, делеції та ампліфікації вивчені достатньо докладно. Виявилось, що генетичні ушкодження можуть не тільки бути специфічними, а й корелювати з прогнозом захворювання. Нині відомі такі генетичні транслокації, притаманні окремим морфологічним варіантам пухлин. Транслокація  $t(X;17)(p11.2;q25)$  характерна для альвеолярної саркоми м'яких тканин, транслокація  $t(12;22)(q13;q12)$  — для світлоклітинної саркоми, транслокація  $t(X;18)(p11;q11)$  — для синовіальної саркоми. Подібні порушення встановлено і для багатьох інших ЗНМТ. Їх діагностика допомагає достовірно верифікувати діагноз [24, 25].

Існують два вікові піки захворюваності на РМС у дітей: у віці 2–5 і 15–19 років. Для другої вікової групи прогноз несприятливий, оскільки перебіг захворювання агресивніший. Аналіз виживаності 441 хворого в Європі з 2000 по 2008 р. показав, що при РМС гірший прогноз відзначали у дітей у віці 0–1 і 10–14 років [26].

Міжнародна класифікація пухлин м'яких тканин ВОЗ виділяє 4 типи РМС: ембріональний (включно з ботріоїдним і анапластичним), альвеолярний (включно з солідним і анапластичним), плеоморфний і веретенноклітинний [11].

При світловій мікроскопії альвеолярна РМС характеризується наявністю дрібних круглих клітин, які створюють структури, що нагадують легеневі альвеоли. Ембріональний варіант характеризується наявністю веретеноподібних

клітин і стромальних структур. При імуногістохімічному дослідженні РМС визначаються специфічні м'язові протеїни, такі як: альфа-актин, міозин, десмін, міоглобін [27].

В останні роки було доведено, що наявність химерних транскриптів PAX-3, PAX-7, які з'являються внаслідок транслокації  $t(2,13)$  та  $t(1,13)$  і притаманні РМС альвеолярного типу, чітко корелює із цим морфологічним варіантом ЗНМТ, чутливістю до цитостатиків та ефективністю лікування. За наявності злиття PAX-7 із геном *FKHR* 4-річна виживаність дітей з альвеолярною РМС досягає 75%, при злитті PAX-3 із *FKHR* — лише 8%. Оскільки ембріональна РМС не має вищезгаданих хромосомних транслокацій, визначення химерних транскриптів PAX-3, PAX-7 використовується для диференційної діагностики означених РМС, при яких необхідна різна тактика лікування [28–32].

Найчастіше (до 50% випадків) РМС локалізуються в ділянці голови та шиї, тоді як в ділянці тулуба і кінцівок — у 25–37%. ЗНМТ (не РМС) частіше виникають у зоні тулуба і кінцівок [33].

Синовіальна саркома буває таких типів: монофазний фіброзний, біфазний з епітеліальними і веретенноклітинними компонентами, низькодиференційований [11].

Виявлення методом полімеразної ланцюгової реакції специфічної транслокації  $t(X; 18; p11; q11)$ , яка зазвичай представлена одним із двох химерних генів — *SYT-SSX1* або *SYT-SSX2*, дозволяє точно встановити діагноз синовіальної саркоми. Є дані, що наявність *SYT-SSX2* свідчить про кращий прогноз, ніж у випадку *SYT-SSX1*. Середня та 5-річна виживаність для груп пацієнтів із *SYT-SSX1* та *SYT-SSX2* становила 6,1 та 13,7 року відповідно [33, 34].

Синовіальна саркома найчастіше розвивається в різних сегментах нижніх і верхніх кінцівок, навколосуглобових ділянках колінного і літкового суглоба, передньої черевної стінки, черевній порожнині і рідше — гортані, плеврі, легенях, перикарді, серці та середостінні.

Пухлини з оболонки периферичних нервів, або злоякісні шванноми, становлять близько 3,4% ЗНМТ дитячого віку і значно рідше трапляються у дорослих. Достатньо часто пухлини цього типу асоційовані з нейрофіброматозом 1-го типу (до 10% випадків). Нейрофіброматоз 1-го типу є загальним аутосомно-домінантним розладом хромосоми 17q11.2. Втрата або перегрупування генів *NF1* призводить до неконтрольованої проліферації оболонки периферичних нервів. Інші цитогенетичні аномалії включають втрату або перебудову хромосом 10p, 11q, 17q і 22q та поточні відхилення в хромосомах 1, 12 та 14. Цікавим є той факт, що в інших пухлинах

із нервової тканини у дітей і дорослих також виявлено подібні порушення [35].

При стадіюванні ЗНМТ наразі використовують міжнародну класифікацію пухлин за системою TNM та класифікацію, запропоновану Міжнародною групою з дослідження рабдоміосаркоми (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study — IRS) [1, 2].

Важливим прогностичним фактором, що впливає на перебіг захворювання і виживаність, є ступінь злоякісності пухлини, що визначається при морфологічному дослідженні (система FNCLCC): GI — низький ступінь (2–3 бали), GII — середній (4–5 балів), GIII — високий (6–8 балів). Пухлини, що мають GIII ступінь злоякісності, а також рабдоїдний варіант низькодиференційованої синовіальної саркоми, характеризуються найбільш злоякісним перебігом із несприятливим прогнозом [36].

У дітей зазвичай діагностують пухлини високого ступеня злоякісності.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЗНМТ ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ

IRS виділяє дві прогностичні групи залежно від локалізації процесу:

1) група сприятливого прогнозу: орбіта, паратестикулярна ділянка, поверхневі м'які тканини голови та шиї, піхва, вульва, матка;

2) група несприятливого прогнозу: тулуб, кінцівки, сечовий міхур, передміхурова залоза, заочеревинний простір, черевна і грудна порожнини, параменінгеальні пухлини [37].

Слід зазначити, що більше 60% хворих зі ЗНМТ становлять діти з несприятливим прогнозом перебігу захворювання (групи високого та дуже високого ризику). До вказаних груп належать пацієнти з альвеолярною формою РМС та пухлинами нерабдоїдної природи, а також діти з IV стадією захворювання, рефрактерними формами та рецидивами захворювання [1, 2].

До критеріїв, що згідно з європейськими протоколами лікування дітей з метастатичними формами сарком м'яких тканин ЕрSSG RMS 2005 (рабдоміосаркома, недиференційована саркома, ектомезенхімома) та ЕрSSG NRSTS 2005 (синовіальна саркома, саркома м'яких тканин «дорослого типу») визначають ЗНМТ групи високого ризику, належать (таблиця):

- розміри первинної пухлини >5 см;
- наявність регіонарних і віддалених метастазів на момент встановлення діагнозу;
- локалізація пухлини на тулубі, кінцівках, особливо їх проксимальних відділах;
- морфологічно несприятливі варіанти ЗНМТ, а саме: альвеолярний варіант РМС, саркоми м'яких тканин «дорослого типу»;

**Таблиця.** Критерії несприятливого прогнозу ЗНМТ

Група ризику	Під-група	Гістологія	IRS-стадія	Локалізація	Лімфо-вузли	Співвідношен-ня розмір/вік
Низький Стандартний	A	Сприятлива	I	Усі	NO	Сприятливий
	B	Сприятлива	I	Усі	NO	Несприятливий
	C	Сприятлива	II, III	Сприятлива	NO	Усі
	D	Сприятлива	II, III	Несприятлива	NO	Сприятливий
Високий	E	Сприятлива	II, III	Несприятлива	NO	Несприятливий
	F	Сприятлива	I, II, III	Усі	N1	Усі
	G	Несприятлива	I, II, III	Усі	NO	Усі
Дуже високий	H	Несприятлива	I, II, III	Усі	N1	Усі

- первинно неоперабельні пухлини, тобто місцево-розповсюджений процес [1, 2, 5, 6, 9, 15, 16, 39].

Упродовж багатьох років одним із найактуальніших завдань дитячої онкології залишається лікування дітей зі ЗНМТ групи високого ризику.

Вживаність хворих, яких відносять до групи високого ризику, практично не зазнала змін за останні роки і залишається вкрай низькою. За даними аналізу Європейської групи та Американської спілки онкологів, 10-річна загальна виживаність хворих за наявності одного фактора несприятливого прогнозу становить 42%, у той час як за наявності чотирьох не перевищує 5% [17].

Проте дослідники вважають, що інтенсифікація поліхіміотерапії (ПХТ) та використання достатньо нових для дитячої онкології цитостатиків, таких як ігібітори топоізомерази, при поширеному пухлинному процесі може підвищити ефективність комплексного лікування прогностично несприятливих форм ЗНМТ [9, 38–40].

Вивчення результатів лікування в групі з 500 дітей із РМС (IRS-II) показало, що найбільш несприятливим результатом є при інвазивній пухлині >5 см із локалізацією на кінцівках, тубі та параангіомалярній ділянці [41]. Скандинавська група з вивчення сарком вважає високий ступінь злоякісності і великий розмір пухлини (>7 см) найважливішими чинниками ризику виникнення метастазів [42].

ЗНМТ залежно від особливостей розповсюдження поділяють на інвазивні та неінвазивні форми. Перші обмежені природними бар'єрами — кістками, синовіальними оболонками, хрящами, періостозом, фасціями; другі цих особливостей позбавлені. До неінвазивних форм належать саркоми м'яких тканин ділянок згинів: пахвова западина, підколінна ямка, ліктьовий згин. Прийнято вважати, що ЗНМТ цих локалізацій прогностично менш сприятливі, але результати дослідження I. Sultan та співавторів (2010 р.) не підтверджують думки про гірший прогноз. Важливе прогностичне значення при локалізації на кінцівках мають розміри пухлини і розповсюдження на кістки та судинно-нервові пучки [43].

Karavasilis V. та співавтори (2008 р.), вивчивши катанез 488 хворих, продемонстрували, що при ЗНМТ кінцівок найгірший прогноз відзначається

за наявності віддалених метастазів або метастазів у регіонарні лімфовузли [44]. Більше ніж 25% пацієнтів на момент встановлення діагнозу відносять до групи несприятливого прогнозу через наявність у них метастазів. Найчастіше відбувається метастатичне ураження лімфатичних вузлів, далі — легенів, кісток, кісткового мозку [45–48]. Звичайна терапія у таких пацієнтів не має ефекту.

### СУЧАСНЕ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ ФОРМАМИ ЗНМТ

Основним методом лікування пацієнтів зі ЗНМТ 20 років тому був хірургічний метод, але вдавалося вилікувати не більше 10% дітей. Нині методом вибору визнано комплексну терапію, яка включає різні режими неoad'ювантної хіміотерапії для пацієнтів із первинно неоперабельною пухлиною, або первинне хірургічне втручання в разі операбельності пухлини, а також променевою терапією після гістологічного дослідження і оцінки радикальності операції [1, 2, 46, 49]. Рецидиви захворювання після лише хірургічного лікування виникають у 75% випадків сарком м'яких тканин. А. Ferrari та співавтори (2005 р.) вважають методом вибору первинну операцію із подальшою хіміотерапією або опроміненням. За пріоритетний напрям у комплексній терапії хворих на саркоми м'яких тканин прийнято органозберігаюче оперативне лікування. Провідний метод лікування — широке фасціально-футлярне видалення пухлини [9, 39].

Виконання органозберігаючих операцій стало можливим через появу нових методів комбінованого лікування з використанням променевої терапії [43, 47].

Обираючи стратегію й тактику лікування при ЗНМТ, багато дослідників розділяють ці пухлини на дві великі гістологічні підгрупи: РМС і ЗНМТ (не РМС), застосовуючи, відповідно, різні режими ПХТ [9, 39].

Одним з основних принципів програм лікування дітей зі ЗНМТ є рання оцінка ефекту та перехід на більш «жорсткі» режими ПХТ вже на етапі неoad'ювантної терапії при недостатній відповіді на ПХТ. Прикладом найбільш перспективних режимів, ефективність яких підтверджена пілотними дослідженнями та продовжує активно вивчатися, зокрема Європей-

ською педіатричною групою з лікування сарком м'яких тканин (European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group — EpSSG), слід вважати режим IVADo (вінкристин, іфосфамід, доксорубіцин, дактиноміцин) для лікування альвеолярних РМС. Так, за даними досліджень А. Ferrari та співавторів (2005 р.), безпосередня ефективність режиму IVADo при лікуванні 29 пацієнтів із РМС та ЗНМТ (не РМС) досягала 76% [50]. Вживаність хворих, що належать до групи високого ризику, незважаючи на застосування агресивної терапії, залишається вкрай низькою. За даними SIOP MMT 95, 5-річна виживаність хворих цієї групи становить 26% [51].

Як і у дорослих, ЗНМТ (не РМС) у дітей є відносно нечутливими до хіміотерапії, що робить місцеве лікування (і зокрема операцію) одним із провідних етапів. Але за останні роки стратегії терапії значно змінилися, і все частіше при прогностично несприятливих формах ЗНМТ (не РМС) використовують комбіноване лікування. Одне з таких досліджень було проведене в межах IRS-III, а саме з вивченням випадків місцево-розповсюджених та нерезектабельних пухлин [52]. Метою хіміотерапії в цьому випадку було зменшення пухлини для проведення в подальшому радикального оперативного втручання. Здійснено аналіз даних лікування дітей зі ЗНМТ декількох дослідницьких груп з 1980 по 2005 рр.: POG 8654 (1986–1993), SJCRH (1981–2004), INT Milan (1980–2005), POG 9553 (1996–2000), AIEOP-STSC (1980–2005), SIOP-MMT (1980–2005). Усього в дослідження було включено 304 хворих. Для того, щоб група пацієнтів, залучених до аналізу, була максимально однорідною, в дослідження включали тільки хворих зі ЗНМТ «дорослого типу», тобто помірно чутливих до хіміотерапії. Більшість пацієнтів отримували неoad'ювантну хіміотерапію: повна відповідь зафіксована в 41% випадків та мінімальна — в 16%. Загальна виживаність становила 60 і 51,5% через 5 та 10 років відповідно і значною мірою залежала від віку дитини, морфологічного типу пухлини, її локалізації та розміру, якості відстроченого оперативного втручання, дози променевої терапії та відповіді на неoad'ювантну хіміотерапію.

Лікування дітей зі ЗНМТ (не РМС), і зокрема синовіальною саркомою, залишається досить складним завданням. Усі дослідницькі групи підкреслюють високий ступінь злоякісності синовіальної саркоми, її швидке метастазування та схильність до виникнення рецидиву [2, 8, 21, 42, 89].

Протягом багатьох років М.Ф. Оксу та співавтори (2001 р.) досліджували результати лікування 44 дітей та підлітків із синовіальною саркомою. 76% пацієн-

тів одержали різноманітні режими ПХТ, що доповнювалися променевою терапією у випадку нерадикального оперативного втручання або великих розмірів пухлини. До 1993 р. ПХТ першої лінії базувалася на вінкрисині в дозі 2 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцині 60 мг/м<sup>2</sup> та циклофосфаміді 600 мг/м<sup>2</sup> (кожні 3 тиж). Якщо хворий отримував хіміотерапію більше 2 років і сумарна доза доксорубіцину була вичерпана, препарат замінювали на актиноміцин D. Троє хворих одержували ПХТ (доксорубіцин і дакарбазин у дозі 1,25 г/м<sup>2</sup>) протягом 8–12 міс. З 1993 р. знижено сумарну дозу доксорубіцину до 420 мг/м<sup>2</sup> та скорочено тривалість лікування до 1 року. Пацієнтам із метастатичними формами хвороби проводили лікування різними комбінаціями метотрексату (200–300 мг/м<sup>2</sup>), цисплатину (75 мг/м<sup>2</sup>), блеомицину (15 мг/м<sup>2</sup>), вінбластину (15 мг/м<sup>2</sup>), іфосфаміду (2 г/м<sup>2</sup>), етопозиду (100 мг/м<sup>2</sup>), дакарбазину (1 г/м<sup>2</sup>) і таксолу (135 мг/м<sup>2</sup>). Променевою терапією застосовували в сумарній вогнищевій дозі 50–65 Гр локально та 20 Гр — при опроміненні легень (за умови наявності метастазів). Загальна та безрецидивна 5-річна виживаність хворих на синовіальну саркому становила 87,7 та 75,6% відповідно. У 12 пацієнтів діагностовано прогресування захворювання протягом 2–66 міс після встановлення діагнозу. 8 із них померли від прогресування, 4 дітей живі без ознак хвороби з термінами спостереження від 6 міс до 14,5 року. 6 хворих загинули від інших причин у ремісії. Аналізуючи отримані дані, автори зробили висновок, що кращих результатів лікування досягнуто у пацієнтів із монофазною синовіальною саркомою розмірами <5 см на момент встановлення діагнозу з неінвазивним характером росту. Несприятливими прогностичними факторами в цьому дослідженні виявилися біфазний тип пухлини, інвазивний характер росту, розміри >5 см [53].

Лікування дітей із синовіальною саркомою ускладнюється тим, що досі не визначено оптимальний хіміотерапевтичний режим, до якого пухлина була б достатньо чутлива. Роль ад'ювантної ПХТ залишається дискусійною. А. Ferrari та співавтори (2004 р.) провели аналіз 271 випадку синовіальної саркоми у підлітків і дорослих. У 11 хворих, які отримали тільки хірургічне лікування, виникли локальні рецидиви захворювання, у 43 пацієнтів — віддалені метастази. Незважаючи на адекватне хірургічне лікування, майже у 40% хворих розвинулися віддалені метастази протягом 5 років після закінчення лікування, що, безумовно, вказувало на необхідність пошуку ефективної системної терапії [54].

М.Ф. Оксу та співавтори (2001 р.) вважають, що хворі, які отримують комплексну терапію, мають вищі шанси

на сприятливий результат лікування. У групі пацієнтів із неоперабельною пухлиною у 50% дітей була отримана позитивна відповідь на неоад'ювантну ПХТ, що дозволило виконати радикальне оперативне втручання. Усі ці хворі живі без ознак захворювання з терміном спостереження від 6 до 15,6 року. Автори висловили гіпотезу, що ад'ювантна ПХТ показана пацієнтам із генотипом пухлини *SYT-SSX2*, у зв'язку з високою чутливістю до ПХТ.

Проведено аналіз результатів лікування 219 хворих на синовіальну саркому 4 міжнародних дослідницьких груп: Cooperative Weichteilsarkomastudie Group, Germany (n=95); St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA (n=49); Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy (n=33); The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA (n=42). Середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу — 13 років (від 1 до 20 років). 5-річна загальна та безподійна виживаність становили 80 та 72% відповідно. Статистично вірогідною виявилася залежність прогнозу лікування від розмірів пухлини та здатності до інвазії [42].

При багатоцентровому дослідженні IRS-III та IV, яке включало в себе досвід 24 наукових центрів, у пацієнтів із пухлинами T1B і T2B, що отримували тільки хірургічне лікування, загальна виживаність була нижчою, ніж у хворих із місцево-розповсюдженим процесом, яким проводили хіміопроменевою лікування (18 та 30; 60%) [21].

Лікування пацієнтів із рецидивними або рефрактерними ЗНМТ є складною проблемою. Хоча впродовж 3–4 років після закінчення лікування рецидиви захворювання виникають нечасто, вони можуть розвинути і через багато років після успішного завершення терапії. Випадки, коли рецидив ЗНМТ виникає після 5 років ремісії, трапляються вкрай рідко [55]. Із 2534 пацієнтів, включених в IRS-III, IV-пілотне та IRS-IV дослідження, 48 хворих мали пізні рецидиви захворювання [56]. Рецидиви ЗНМТ характеризуються рефрактерністю до ПХТ або променевої терапії, що були використані в першій лінії терапії. Серед різних молекулярних механізмів, які можуть відігравати роль у розвитку резистентності до лікарських препаратів, визначаються підвищена експресія Р-глікопротеїну (медіатор фенотипу MDR), гіперметилування ДНК пухлинних клітин, підвищений рівень ДНК-полімерази-альфа та -бета і топоізомерази II, гіперекспресія Об-метилтрансферази [57–59].

Оптимальні терапевтичні програми лікування пацієнтів із рецидивами ЗНМТ на цей час остаточно не визначені. При розробці плану усунення рецидиву захворювання слід враховувати такі

фактори: термін виникнення відносно закінчення терапії (ранній — протягом перших 6–12 міс після завершення лікування, пізній — після 12 міс), ступінь розповсюдження процесу — локальний або дисемінований, попереднє лікування, включаючи променевою та хіміотерапію. Довгострокової виживаності особливо важко досягти у пацієнтів, у яких розвивається прогресування на фоні терапії чи наявні дуже ранні рецидиви — безпосередньо після завершення лікування, та у хворих, які спочатку мали неоперабельну пухлину або метастази на момент встановлення діагнозу.

Рівень 3-річної виживаності після рецидиву у хворих, включених у дослідження IRS-III, становив відповідно 48 і 12%, 12 і 9%, 11 і 5%, 8 і 4% для пацієнтів з IRS-групами I, II, III і IV (p<0,001 на користь IRS-I) [60].

Виживаність після рецидиву проаналізовано в 605 дітей, які отримували терапію в дослідженнях IRS-III, IRS-IV-пілотному та IRS-IV (з 1984 по 1997 р.). 95% всіх рецидивів сталися протягом 3 років після встановлення діагнозу, останній зареєстрований рецидив — через 9 років. Середня тривалість життя від першого рецидиву становила 0,8 року. Менше 20% пацієнтів прогностично мали прожити до 5 років [37].

При лікуванні рецидиву ЗНМТ розглядається агресивний мультимодальний підхід до лікування. Вищий шанс вижити мають хворі, у яких може бути виконане радикальне хірургічне видалення рецидиву з можливістю проведення в подальшому ад'ювантної ПХТ та опромінення [61, 62].

Вибір хіміотерапевтичного режиму залежить від попередньої ПХТ і терміну виникнення рецидиву. Для пацієнтів, які раніше не отримували препаратів, що мають доведену протипухлинну активність при ЗНМТ, таких як іфосфамід, доксорубіцин, етопозид, або нових препаратів, таких як топотекан чи іринотекан, ці цитостатики мають бути включені в лікувальні програми. Хоча їх ефективність і переносимість можуть бути гіршими у передлікованих хворих.

Так, одним із хіміотерапевтичних режимів, що довів свою ефективність як ПХТ другої лінії у пацієнтів із прогностично несприятливими, зокрема рефрактерними та рецидивними ЗНМТ, є комбінація алкілюючого агента (циклофосфамід або іфосфамід), карбоплатину та етопозиду. За даними досліджень, використання такої схеми дозволяє досягти достатньо високого рівня позитивних відповідей на хіміотерапію — 53%, у тому числі 27% повних відповідей, але супроводжується високим рівнем гематологічної та органної токсичності (наприклад порушення функції нирок). Нейтропенію, у тому числі й фебрильну, реєструють у 82–88% випадків, тром-

боцитопенію — у 73–82%, анемією супроводжується близько 60% курсів ПХТ за даною схемою, що вимагає тривалої госпіталізації хворого та відповідної супровідної терапії [63–70].

Безумовний інтерес викликає застосування в педіатричній практиці нових цитостатиків — аналогів камптотецину (топотекану, іринотекану), вінорельбіну, таксанів [71, 72].

При використанні режиму іринотекан/вінкристин у дітей із рецидивними та рефрактерними ЗНМТ безпосередня ефективність ПХТ (відсоток позитивних відповідей) становила 38% [73]. Паклітаксел як монотерапія, а також при поєднанні з іншими цитостатиками довів свою ефективність як препарат другої лінії при лікуванні ЗНМТ (не РМС), зокрема ангіосарком [74]. Активно вивчається доцільність застосування комбінації цитостатиків вінорельбін/циклофосфамід у низьких дозах на етапі підтримуючої ПХТ [93]. За результатами дослідження *in vitro* в низьких дозах вищевказані препарати виступають інгібіторами ангіогенезу, а не тільки прямими цитостатиками. Клінічні дослідження показали, що безпосередня ефективність комбінації цих препаратів досягає 47% у пацієнтів із розповсюдженими та рецидивними формами РМС [75]. Дослідження останніх років свідчать, що у дітей із ЗНМТ у IV стадії при застосуванні підтримуючої терапії вищезгаданими препаратами результати лікування були не гіршими, а, за даними деяких авторів, навіть кращими, ніж при проведенні консолідуєної мегадозової ПХТ із трансплантацією аутологічних стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) або кісткового мозку [69]. Клінічні дослідження ефективності нових для дитячої онкології цитостатиків та їх впливу на віддалені результати лікування дітей із ЗНМТ тривають, їх вважають перспективними та практично значущими [93].

Противухлинна активність 20 (S)-камптотецину, алкалоїду, що був виділений із рослини *Camptotheca acuminata*, вперше була описана в середині 60-х років [76]. Клінічні дослідження аналогів камптотецину (топотекану, іринотекану) в дитячій онкології розпочато на початку 1990-х років. Метою досліджень I та II фази було визначення оптимальних доз і режимів введення цих препаратів, дозозлімітуючої токсичності, вивчення ефективності та доцільності призначення таких препаратів для лікування різних типів пухлин дитячого віку, в тому числі й ЗНМТ [77, 78].

Ще на доклінічному етапі була доведена доцільність комбінації топотекану з іншими цитостатиками, такими як циклофосфамід і похідні платини, що впливають на мікротубулярний апарат клітин пухлини, з метою підвищення противухлинного ефекту [79, 80].

У дослідженні II фази оцінювали активність топотекану у хворих із рефрактерними солідними пухлинами.

Група COG провела дослідження, в якому проаналізувала введення топотекану протягом 21 дня. Такий режим використовували у хворих із рефрактерним перебігом солідних пухлин екстракраніальної локалізації та пухлин центральної нервової системи. Об'єктивних відповідей у дітей, хворих на саркому м'яких тканин (n=12), не зафіксовано. Зазначений режим терапії хворі переносили добре [81].

Крім оцінки відповіді на монотерапію топотеканом у пацієнтів із рефрактерним перебігом захворювання, були проведені дослідження, що в науковій літературі мають назву «терапевтичне вікно» («up-front window trial») і спрямовані на виявлення протипухлинної активності препарату в когорті хворих, що не отримували попередньої хіміотерапії. Концепція таких досліджень базується на введенні досліджуваного лікарського засобу хворим, які, як правило, мають поганий прогноз (наприклад метастази на момент встановлення діагнозу), до призначення стандартного хіміотерапевтичного режиму [82]. За наявності об'єктивної відповіді досліджуваний препарат може бути в подальшому включений у стандартний режим лікування.

Перші результати застосування топотекану в режимі «терапевтичного вікна» були отримані у дітей із метастатичною РМС [83]. Топотекан вводили в дозі 2–2,4 мг/м<sup>2</sup>/добу у вигляді 30-хвилинної інфузії протягом 5 днів. Основним проявом токсичності була мієлосупресія. Відповідь оцінювали після 2 курсів терапії, проведених з інтервалом 3 тиж. Загальна частота позитивних відповідей становила 46% (повна відповідь — 4%, часткова відповідь — 42%). Пацієнти, в яких констатували позитивну відповідь, у подальшому отримували альтернуючі курси хіміотерапії за схемою VAC (вінкристин, актиноміцин D, циклофосфамід) та VTC (вінкристин, топотекан, циклофосфамід). Несподіваним результатом дослідження стала більша кількість позитивних відповідей на лікування у хворих з альвеолярним варіантом РМС порівняно з ембріональним — 65 проти 28% відповідно, але ця різниця не досягла статистичної значущості (p=0,08).

Ефективність комбінації топотекану та циклофосфаміду була оцінена ще в декількох дослідженнях, проведених у режимі «терапевтичного вікна». Доза топотекану становила 0,75 мг/м<sup>2</sup>/добу, циклофосфаміду — 250 мг/м<sup>2</sup>/добу; тривалість курсу терапії — 5 днів. Основним проявом токсичності також була мієлосупресія. У пацієнтів із РМС загальна частота позитивних відповідей після 2 курсів терапії у вказаному режимі

досягає 47% (в 3% випадків відзначено повну відповідь) [84].

Наразі відомі результати тільки одного дослідження III фази, в якому була проведена оцінка ефективності топотекану в лікуванні дітей зі ЗНМТ. Групою COG проведено рандомізоване дослідження ефективності хіміотерапії з включенням топотекану у пацієнтів із РМС групи проміжного ризику. Основною гіпотезою, яку перевіряли під час даного дослідження, було покращання виживаності до реєстрації невдачі терапії (Failure Free Survival — FFS). Порівнювали ефективність двох хіміотерапевтичних програм, одна з яких полягала у проведенні альтернуючих курсів за схемами VAC та VTC (252 хворих), друга — тільки у використанні схеми VAC (264 хворих). Медіана спостереження становила 4,3 року. 4-річна FFS пацієнтів, які отримували терапію за схемою VAC, — 73%. У хворих, яким проводили альтернуючі курси VAC/VTC, 4-річна FFS дорівнювала 68% (p>0,05). Таким чином, додавання топотекану в першу лінію терапії не призвело до поліпшення результатів лікування хворих цієї групи. Результати терапії збігалися з отриманими в дослідженні IRS-IV (2-річна FFS — 77%) [85].

## ВИКОРИСТАННЯ СКПК У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ ІЗ ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ ЗНМТ

Згідно з сучасними уявленнями, підвищення рівня виживаності дітей із прогностично несприятливими формами ЗНМТ пов'язують перш за все з розробкою та впровадженням у клінічну практику нових, більш інтенсивних програм цитостатичної терапії [9, 38–40]. Інтенсифікація ПХТ при поширеному пухлинному процесі може підвищити ефективність комплексного лікування, оскільки тумороцидний ефект хіміопрепарату зростає пропорційно збільшенню його концентрації в культуральному середовищі. Відповідно до гіпотези Голді — Колдмана, оптимальною стратегією лікування хворих зі злоякісними пухлинами можна вважати використання комбінацій декількох препаратів, які не мають перехресної резистентності, у повних терапевтичних дозах і з максимальною частотою, оскільки спільна дія всіх активних компонентів може запобігти появі резистентних до лікарських засобів клонів клітин, здатних спровокувати рецидив захворювання [40, 69, 86, 87].

Питання доцільності застосування методу підтримки гемопоєзу СКПК при проведенні інтенсивної ПХТ другої лінії у дітей із прогностично несприятливими формами ЗНМТ вважається маловивченим. Актуальність проблеми зумовлена високою мієлосупресивністю вищезгаданих режимів ПХТ та необхід-

ністю їх проведення у дітей зі знизеними резервами кровотворення внаслідок попередньої хіміотерапії, що значно підвищує ризик усіх типів ускладнень, пов'язаних із тривалою мієлосупресією. Остання негативно впливає на кінцевий результат лікування, оскільки призводить до подовження інтервалів між курсами ПХТ, тобто зниження «щільності» терапії. У деяких випадках через виснаження резервів гемопоєзу у передлікованих пацієнтів немає можливості провести адекватне інтенсивне лікування. Примітно, що призначення препаратів, які стимулюють лейкопоез, тобто колонієстимулюючих факторів (КСФ), не вирішує означених проблем, зокрема проблеми зменшення тривалості глибокої тромбоцитопенії. Ефективність методу підтримки гемопоєзу СКПК підтверджена багаторічним досвідом його застосування в трансплантології. Введення аутологічних СКПК забезпечує швидке відновлення власного гемопоєзу, веде до скорочення періоду лейко- та тромбоцитопенії і таким чином опосередковано позитивно впливає на кінцевий результат лікування. Водночас питання визначення оптимальних строків забору СКПК, а також розробки чітких показань до використання даного методу при проведенні інтенсивної терапії другої лінії у дітей із прогностично несприятливими формами ЗНМТ недостатньо досліджені та залишаються невирішеними [91, 92].

У науковій літературі існують лише поодинокі праці, присвячені використанню підтримки СКПК при проведенні інтенсивної немієлоабляційної ПХТ у лікуванні прогностично несприятливих форм ЗНМТ [86–90].

D.S. Hawkins та співавтори (2002 р.) на прикладі мультициклової інтенсивної хіміотерапії з підтримкою СКПК показали можливість використання цього методу в лікуванні хворих із ЗНМТ групи високого ризику [90]. Усі хворі, включені в дослідження, на момент встановлення діагнозу мали віддалені метастази (кістки, легені, кістковий мозок), тобто IV стадію захворювання. Було проведено 8 курсів інтенсивної хіміотерапії за схемою: вінкрисин 2 мг/м<sup>2</sup> в 0 день, доксорубіцин 37,5 мг/м<sup>2</sup> в 0–1-й день, циклофосфамід 360 мг/м<sup>2</sup> в 0–4-й день, іфосфамід 1800 мг/м<sup>2</sup> в 0–4-й день, мексана 2400 мг/м<sup>2</sup> щодня, етопозид 100 мг/м<sup>2</sup> в 0–4-й день. 7-й і 8-й курси ПХТ проводили без доксорубіцину. Після кожного курсу виконували стимуляцію кровотворення Г-КСФ у дозі 5 мг/кг. Мобілізацію та колекцію СКПК здійснювали двічі, після 2-го та 4-го курсу ПХТ. Реінфузію СКПК проводили після 3; 4 (якщо після 2-го курсу була отримана достатня кількість СКПК), 5 і 6-го курсів. Оперативне втручання виконували після 6-го курсу, променеву терапію — після 8-го. По-

вний ефект з боку первинного вогнища отримано в 74% випадків, дуже хороший частковий ефект — в 26%. Інтервал між курсами інтенсивної хіміотерапії не перевищував 28 днів. Вираженість мукозитів після ПХТ була значно меншою при проведенні аналогічного курсу лікування з підтримкою СКПК. У 1 пацієнта розвинулася анафілактична реакція після 4-го введення СКПК. Незважаючи на підтримку СКПК, відмічено кумулятивну тромбоцитопенічну токсичність III–IV ступеня з прогресивним підвищенням від 1-го до 8-го курсу. Кумулятивну гранулоцитопенічну токсичність не відзначали, в усіх випадках наявна нейтропенія III–IV ступеня.

A.V. Шарова та співавтори (2005 р.) отримали дані, що підтверджують можливість проведення великої кількості інтенсивних курсів хіміотерапії з підтримкою СКПК. Реінфузія після 3-го і подальших курсів ПХТ низьких доз СКПК, мобілізованих за допомогою КСФ після 1–2-го курсів ПХТ, може сприяти скороченню періоду нейтропенічної лихоманки, а отже, інтервалів між курсами хіміотерапії, що дає надію на поліпшення результатів лікування дітей зі ЗНМТ [86].

V. Verbeek та співавтори (2007 р.) у 9 пацієнтів із рефрактерними ЗНМТ (неповна відповідь або рецидив) як програму інтенсивної ПХТ використовували режим, в який входив топотекан 0,75 мг/м<sup>2</sup>, етопозид 100 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин 100 мг/м<sup>2</sup> і циклофосфамід 200 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дні (ТЕСС) [88]. Щоб уникнути тривалих інтервалів між курсами ПХТ, використовували підтримку гемопоєзу аутологічними СКПК у середній дозі 1,0 • 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клітин/кг маси тіла (діапазон 0,5–2,8 • 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> клітин/кг маси тіла). Реінфузію СКПК проводили на 7-й день. З 8-го дня всі хворі отримували Г-КСФ. Усього за такою схемою проведено 39 курсів ПХТ (не менше 2 на одного хворого, максимально 6 курсів) із середнім інтервалом 32 дні (діапазон 21–52) до відновлення показників крові. Лейкопенію (<1000/мкл) відмічали на 9-й день (діапазон 3–13 днів; SD 2,4 дня) після закінчення хіміотерапії, вона тривала протягом 9 днів (діапазон 3–15 днів; SD 3 дні). У 31 випадку з 39 курсів ТЕСС була необхідна госпіталізація для підтримуючої терапії в основному через нейтропенічну лихоманку. У цей період пацієнти отримали 0,83 (діапазон 0–1) трансфузії еритроцитарної маси та 2,35 (діапазон 1–4) трансфузії донорських тромбоцитів. С-реактивний білок використовували у хворих із нейтропенією як індикатор наявності інфекції, що вимагала подальшої підтримуючої антибактеріальної терапії. Підвищення рівня С-реактивного білка було виявлено після 36 із 39 курсів хіміотерапії за схемою ТЕСС (медіана 10,4 мг/дл, діапазон 1,1–28,3 мг/дл; SD 6,67 мг/дл). Тривалість

загального стаціонарного лікування під час курсу ПХТ за схемою ТЕСС, включно із підтримувальною терапією, становила в середньому 13,5 дня (діапазон 7–53 дні; SD 4,3 дня). Тільки у 2 дітей інфекція була тривалою (77 і 100 днів). Клінічні та об'єктивні позитивні відповіді пухлини (повна ремісія, дуже добра часткова відповідь, часткова відповідь) реєстрували в усіх 9 пацієнтів протягом 8 тиж після останнього курсу хіміотерапії за схемою ТЕСС і протягом 6 міс у 7 хворих. Медіана часу до прогресування та медіана загальної виживаності після хіміотерапії за схемою ТЕСС становили 20,3 і 25,2 міс відповідно. Таким чином, у пацієнтів із ЗНМТ групи високого ризику, резистентних до стандартної терапії, поєднання хіміотерапії за схемою ТЕСС та підтримки гемопоєзу СКПК продемонструвало перспективну протипухлинну активність.

Із 2007 р. у науково-дослідному відділенні дитячої онкології Національного інституту раку впроваджено метод підтримки гемопоєзу СКПК після інтенсивної хіміотерапії (комбінація топотекану з карбоплатином та циклофосфамідом у середньовисоких та високих дозах) при лікуванні дітей із прогностично несприятливими формами ЗНМТ. Повна та часткова ремісії були досягнуті у 57,6% хворих із прогностично несприятливими формами ЗНМТ, що майже вдвічі перевищує результати лікування у групі історичного контролю (27,3%). Загальна 3-річна виживаність цих пацієнтів становила 44,1%, безрецидивна — 34,4%, а в групі контролю — відповідно 15,4 та 12,2%. Підтримка гемопоєзу аутологічними СКПК після проведення інтенсивної ПХТ (топотекан у комбінації з карбоплатином та циклофосфамідом у середньовисоких і високих дозах) дозволила в нашому дослідженні скоротити у 2 рази тривалість лейкопенії та тромбоцитопенії IV ступеня, знизити частоту ускладнень, пов'язаних із мієлосупресією. Отримані результати є обнадійливими і потребують подальшого вивчення.

Таким чином, враховуючи все вищевикладене, можна зробити висновок, що велика кількість варіантів лікування дітей із прогностично несприятливими формами ЗНМТ та розбіжності підходів до терапії свідчать про складність означеної наукової проблеми, що зумовлює її актуальність та необхідність подальшого всебічного дослідження.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wexler L.H., William H.M., Helman L.I. (2011) Rhabdomyosarcoma. Principles and practice of pediatric oncology. Ed. By Pizzo P.A., Poplaeck D.G. Philadelphia: 923–953.
2. Oksu M.F., Pappo A.S., J. Hicks (2011) The nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: 954–986.
3. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Є.Л. та ін. (2013) Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної

службы / за ред.: И.Б. Щепотина. Биол. Нац. канцер-реестру України, 14: 120 с.

4. Климинок Г.И., Пушкар Л.О. (2005) Епідеміологічні аспекти онкологічних захворювань у дітей України. Онкологія, 7(4): 303–308.

5. Spunt S.L., Pappo A.S. (2006) Childhood nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas are not adult-type tumors. *J. Clin. Oncol.*, 24(12): 1958–1959.

6. Meyer W.H., Spunt S.L. (2004) Soft tissue sarcoma of childhood. *Cancer Treat. Rev.*, 30: 269–280.

7. Leushner I. (2003) Rhabdomyosarcoma. *Mol. Biol. Pathol. Paediatr. Cancer*; 32(1): 186–193.

8. Spunt S.L., Skarek S.X., Coffin C.M. (2009) Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *The Oncologist*, 13(6): 668–678.

9. Ferrari A., Casanova M. (2005) New concepts for the treatment of pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 5(2): 307–318.

10. Мацко Д.Е. (2013) Современные представления о морфологической классификации сарком мягких тканей и их практическое значение. Практическая онкология, 14(2): 77–86.

11. Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. (2013) WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press.

12. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Abramson D.H. (2007) Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 99(1): 24–31.

13. Gorlin R.J. (2004) Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet. Med.*, 6(6): 530–539.

14. Sultan I., Qaddoumi I., Yaser S. et al. (2009) Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J. Clin. Oncol.*, 115(15): 3537–3547.

15. Breneman J.C., Lyden E., Pappo A.S. et al. (2003) Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescence with metastatic rhabdomyosarcoma — a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J. Clin. Oncol.*, 21(1): 78–84.

16. Breneman J. (2003) Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma — a report from the intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *J. Clin. Oncol.*, 21: 78–84.

17. Oberlin O., Rey A., Lyden E. (2008) Prognostic Factors in Metastatic Rhabdomyosarcomas: Results of a Pooled Analysis From United States and European Cooperative Groups. *J. Clin. Oncol.*, 26(14): 2384–2389.

18. Triche T.J. (2005) Tumor biology of soft tissue sarcoma: Pathology and genetic aspects. International Sarcoma Meeting Stuttgart: 28.

19. Wu C., Wei Q., Utomo V. et al. (2007) Side population cells isolated from mesenchymal neoplasms have tumor initiating potential. *Cancer Res.*, 67: 8216–8222.

20. Франк Г.А. (2004) Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. Практическая онкология, 5(4): 231–236.

21. Sultan I., Rodriguez-Galindo C., Saab R. et al. (2009) Comparing Children and Adults With Synovial Sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1983 to 2005. *Cancer*, 115(15): 3537–3547.

22. Смирнов А.В. (2004) Иммуногистохимия в морфологической диагностике опухолей мягких тканей. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань: Титул: 189–237.

23. Antonescu C.R. (2006) The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology*, 48: 13–21.

24. Tvrđik D., Povysliv S., Svatosova J. (2005) Molecular diagnosis of sarcoma: RT-PCR detection of SYT-SSX ½ fusion transcripts in paraffin-embedded tissue, 11(3): 1–7.

25. Oliveira A.M., Fletcher C.D. (2004) Molecular prognostication for soft tissue sarcomas: Are we ready yet? *J. Clin. Oncol.*, 22: 4031–4034.

26. Dantonello T.M., Int-Veen C., Harms D. et al. (2009) Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J. Clin. Oncol.*, 27(9): 1446–1455.

27. Morotti R.A., Nicol K.K., Parham D.M. et al. (2006) An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience. *Am. J. Surg. Pathol.*, 30(8): 962–968.

28. Barr F.J., Smith L., Lynch J. et al. (2006) Examination of gene fusion status in archival sample of alveolar rhabdomyosarcoma entered on the intergroup rhabdomyosarcoma study-III trial. *J. Mol. Diagn.*, 8(2): 202–208.

29. Gallego S., Llorca A. et al. (2006) Detection of bone marrow micrometastasis and microcirculating disease in rhabdomyosarcoma by a real-time RT-PCR assay. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 4(3): 126–127.

30. Naini S., Etheridge K.T., Adam S.J. et al. (2008) Defining the cooperative genetic changes that temporally drive alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res.*, 68(23): 9583–9588.

31. Mercado G.E., Xia S.J., Zhang C. et al. (2008) Identification of PAX3-FKHR-regulated genes differentially expressed between alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma: focus on MYCN as a biologically relevant target. *Genes Chromosomes Cancer*, 47(6): 510–520.

32. Taylor J.G., Cheuk A.T., Tsang P.S. et al. (2009) Identification of FGFR4-activating mutations in human rhabdomyosarcomas that promote metastasis in xenotransplanted models. *J. Clin. Invest.*, 119(11): 3395–3407.

33. Thacker M.M. (2013) Malignant soft tissue tumors in children. *Orthop. Clin. North. Am.*, 44(4): 657–667.

34. Ten Heuvel S.E., Hoekstra H.J., Bastiaannet E. et al. (2009) The classic prognostic factors tumor stage, tumor size, and tumor grade are the strongest predictors of outcome in synovial sarcoma: no role for SSX fusion type or ezrin expression. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 17(3): 189–195.

35. Carli M., Ferrari A., Mattke A. et al. (2006) Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *J. Clin. Oncol.*, 24(4): 8422–8430.

36. Khoury J.D., Coffin C.M., Spunt S.L. et al. (2002) Grading of Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma in Children and Adolescents: A Comparison of Parameters Used for the FNCLCC and POG systems. *Cancer*, 116(9): 2266–2274.

37. Meza J.L., Anderson J., Pappo A.S. et al. (2006) Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 24(24): 3844–3851.

38. Paulino A.C. (2004) Treatment options for children with nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 4: 247–256.

39. Ferrari A., Casanova M. (2005) Current chemotherapeutic strategies for rhabdomyosarcoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 5(2): 283–294.

40. Bisongo G., Riccardi R. (2006) Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. *Cancer*, 106(3): 703–707.

41. Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhkar F. et al. (2008) A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*, 113(3): 573–581.

42. Canter R.J., Qin L.X., Maki R.G. et al. (2008) A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients. *Clin. Cancer Res.*, 14(24): 8191–8197.

43. Sultan I., Qaddoumi I., Rodriguez-Galindo C. et al. (2010) Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *Pediatr. Blood Cancer*, 54(1): 35–40.

44. Karavasili V., Seddon B.M., Ashley S. et al. (2008) Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*, 112(7): 1585–1591.

45. Ognjanovic S., Linabery A.M., Charbonneau B. et al. (2009) Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975–2005. *Cancer*, 115(18): 4218–4226.

46. Lager J.J., Lyden E.R., Anderson J.R. et al. (2006) Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 24(21): 3415–3422.

47. Strega R.J., Kovács G., Meyer J.E. et al. (2009) Perioperative intensity-modulated brachytherapy for refractory orbital rhabdomyosarcomas in children. *Strahlenther. Onkol.*, 185(12): 789–798.

48. Raney B., Anderson J., Breneman J. et al. (2008) Results in patients with cranial parameningeal sarcoma and metastases (Stage 4) treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols II-IV, 1978–1997: report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer*, 51(1): 17–22.

49. Arndt C., Rodeberg D., Breitfeld P.P. et al. (2006) Does bladder preservation (as a surgical principle) lead to retaining bladder function in bladder/prostate rhabdomyosarcoma? Results from intergroup rhabdomyosarcoma study IV. *J. Urol.*, 171(6): 2396–2403.

50. Bisongo G., Ferrari A. (2005) The IVADO regimen — a pilot study with ifosfamide, Vincristine, Actinomycin D, and Doxorubicin in children with metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer*, 103(8): 1719–1724.

51. Stevens M.C., Rey A., Bouvet N.J. et al. (2005) Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology — SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J. Clin. Oncol.*, 23(12): 2618–2628.

52. Ferrari A., Miceli R., Rey A. et al. (2011) Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: Results of a pooled analysis from United States and European groups. *Eur. J. Cancer*, 47(5): 724–731.

53. Okcu M.F., Despa S., Choroszy M. et al. (2004) Synovial sarcoma in children and adolescents: thirty three years of experience with multimodal therapy. *Med. Pediatr. Oncol.*, 37(2): 90–96.

54. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M. (2004) Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*, 101(3): 627–634.

55. Sivanandan R., Kong C., Kaplan M.J. et al. (2004) Laryngeal embryonal rhabdomyosarcoma: a case of cervical metastases 13 years after treatment and a 25-year review of existing lit-erature. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 130: 1217–1222.

56. Sung L., Anderson J.R., Donaldson S.S. et al. (2004) Late events occurring five years or more after successful therapy for childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Eur. J. Cancer*, 40: 1878–1885.

57. Martin-Broto J., Gutierrez A.M., Ramos R.F. et al. (2014) MRP1 Overexpression Determines Poor Prognosis in Prospectively Treated Patients with Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma of Limbs and Trunk Wall: An ISG/GEIS Study. *Mol. Cancer Ther.*, 13(1): 249–259.

58. Werner M., Atil B., Sieczkowski E. et al. (2013) Simvastatin-induced compartmentalisation of doxorubicin sharpens up nuclear topoisomerase II inhibition in human rhabdomyosarcoma cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 386(7): 605–617.

59. Citti A., Boldrini R., Inserra A. et al. (2012) Expression of multidrug resistance-associated proteins in paediatric soft tissue sarcomas before and after chemotherapy. *Int. J. Oncol.*, 41(1): 117–124.

60. Malempati S., Hawkins D.S. (2012) Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr. Blood Cancer*, 59(1): 5–10.

61. Amankwah E.K., Conley A.P., Reed D.R. (2013) Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. *Clin. Epidemiol.*, 5: 147–162.

62. Rodeberg D.A., Garcia-Henriquez N., Lyden E.R. et al. (2011) Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 29(10): 1304–1311.

63. Loss J.F., Santos P.P., Leone L.D. et al. (2004) Outcome of pediatric recurrent and refractory malignant soft tumors following ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE): A phase II study in a pediatric oncology centre in Brazil. *Pediatr. Blood Cancer*, 42(2): 139–144.

64. Schlemmer M., Wendtner C., Falk M. et al. (2006) Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Oncology*, 71(1–2): 32–39.

65. Kim N.K., Kim H.S., Suh C.O. et al. (2012) Clinical results of high-dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with advanced stage rhabdomyosarcoma. *J. Korean Med. Sci.*, 27(9): 1066–1072.

66. Ferrari A., De Salvo G.L., Dall'Igna P. et al. (2012) Salvage rates and prognostic factors after relapse in children and adolescents with initially localised synovial sarcoma. *Eur. J. Cancer*, 48(18): 3448–3455.

67. Oberlin O., Rey A., Sanchez de Toledo J. et al. (2012) Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. *J. Clin. Oncol.*, 30(20): 2457–2465.

68. Al Balushi Z., Bulduc S., Mulleur C. et al. (2009) Desmoplastic small round cell tumor in children: a new therapeutic approach. *J. Pediatr. Surg.*, 44(5): 949–952.

69. Klingebiel T., Boos J., Beske F. et al. (2008) Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr. Blood Cancer*, 50(4): 739–745.

70. Van Winkle P., Angiolillo A., Krailo M. et al. (2005) Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma:

the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr. Blood Cancer*, 44(4): 338–347.

71. Somaiah N., von Mehren M. (2012) New drugs and combinations for the treatment of soft-tissue sarcoma: a review. *Cancer Management and Research*, 4: 397–411.

72. Merchant M.S., Mackall C.L. (2009) Current Approach to Pediatric Soft Tissue Sarcomas. *The Oncologist*, 14: 1139–1153.

73. Pappo A.S., Lyden E., Breitfeld P. (2007) Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 25(4): 362–369.

74. Fury M.G., Antonescu C.R. et al. (2005) A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J.*, 11(3): 241–247.

75. Epelman S., Aguiar S., Melaragno R. et al. (2009) High response rate of vinorelbine in children and adolescents with refractory or recurrent rhabdomyosarcoma or other sarcomas. *Radiation. Oncol. Biol. Phys.*, 74(4): 1207–1216.

76. Wall M., Wani M., Cook C. et al. (1966) The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.*, 88: 3888–3889.

77. Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Добренков К.В. и др. (2008) Аналог камптоцетина (топотекан) в лекарственной терапии злокачественных опухолей у детей. *Детская онкология*, 1: 36–46.

78. Carol H., Houghton P.J., Morton C.L. et al. (2010) Initial testing of topotecan by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr. Blood Cancer*, 54(5): 707–715.

79. Hinson A.R., Jones R., Crose L.E. et al. (2013) Human rhabdomyosarcoma cell lines for rhabdomyosarcoma research: utility and pitfalls. *Front. Oncol.*, 17(3): 183.

80. Park J.R., Scott J.R., Stewart C.F. et al. (2011) Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 29(33): 4351–4357.

81. Hawkins D.S., Bradfield S., Whitlock J.A. et al. (2006) Topotecan by 21-day continuous infusion in children with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatric. Blood Cancer*, 47(6): 790–794.

82. Frei E. (1998) Therapeutic innovation: the up-front window. *Clin. Cancer Res.*, 4(11): 2573–2575.

83. Saylor R.L., Stine K.C., Sullivan J. et al. (2001) Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a pediatric Oncology Group Phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 19(15): 3463–3469.

84. Walterhouse D.O., Lyden E.R., Breitfeld P.P. et al. (2004) Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given as a Phase II window in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, 22(8): 1398–1403.

85. Arndt C.A., Stoner J.A., Hawkins D.S. et al. (2009) Vincristine, Actinomycin, and Cyclophosphamide Compared With Vincristine, Actinomycin, and Cyclophosphamide Alternating With Vincristine, Topotecan, and Cyclophosphamide for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. *J. Clin. Oncol.*, 27(31): 5182–5188.

86. Шварова А.В., Иванова Н.М., Менткевич Г.Л. и соавт. (2005) Преодоление гематологической токсичности путем применения малых доз стволовых кле-

ток периферической крови у детей с прогностически неблагоприятными формами сарком мягких тканей. *Детская онкология*, 2: 45–52.

87. Шварова А.В. (2004) Современные подходы к лечению сарком мягких тканей высокой степени риска в детской онкологии. *Обзор литературы. Детская онкология*, 1: 20–26.

88. Bernbeck B., Bahci S., Meisel R. et al. (2007) Serial intense chemotherapy combining topotecan, etoposide, carboplatin and cyclophosphamide (TECC) followed by autologous hematopoietic stem cell support in patients with high risk soft tissue sarcoma (STS). *Klin. Padiatr.*, 219(6): 318–322.

89. Иванова Н.М., Равшанова П.С., Шароев Т.А. и др. (2010) Лечение синовиальной саркомы у детей. *Рос. онкол. журн.*, 5: 23–27.

90. Hawkins D.S., Felgenhauer J., Park J. et al. (2002) Peripheral Blood Stem Cell Support Reduces the Toxicity of Intensive Chemotherapy for Children and Adolescents with Metastatic Sarcomas. *Cancer*, 95(6): 1354–1365.

91. Климяк Г.І., Шайда Е.В., Павлик С.В. та ін. (2010) Ефективність лікування дітей зі злоякісними новоутвореннями м'яких тканин із застосуванням нових програм поліхіміотерапії з підтримкою гемопоєзу стовбуровими клітинами периферичної крові. *Онкологія*, 12(1): 34–39.

92. Павлик С.В., Климяк Г.І., Шайда Е.В. (2012) Роль гемопоэтических стволовых клеток в комплексном лечении детей со злокачественными солидными новообразованиями. *Детская онкология*, 3: 7–10.

93. Шайда Е.В., Климяк Г.І., Павлик С.В. (2012) Метрoномна терапія в лікуванні сарком м'яких тканин у дітей (не рабдомиосаркоми). *Клин. онкол.*, 6(2): 62–64.

### Современные взгляды на лечение детей с прогностически неблагоприятными формами злокачественных новообразований мягких тканей

Э.В. Шайда

Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** Злокачественные новообразования мягких тканей — гетерогенная группа опухолей, составляющая 6–8% всех онкологических заболеваний у детей и занимающая в Украине 5-е место. Следует отметить, что более 60% больных со злокачественными новообразованиями мягких тканей составляют дети с неблагоприятным прогнозом течения заболевания (группы высокого и очень высокого риска). К указанным группам относятся пациенты с альвеолярной формой рабдомиосаркомы и саркомами «взрослого типа», а также дети с IV стадией заболевания. Показатели выживаемости при прогностически неблагоприятных формах злокачественных новообразований мягких тканей не превышают 15–35%. Согласно современным представлениям, повышение уровня выживаемости детей с прогностически неблагоприятными формами злокачественных новообразований мягких тканей связывают прежде всего с разработкой и внедрением в клиническую практику новых, более интенсивных программ цитостатической терапии. Вопрос о целесообразности применения метода поддержки гемопоэза стволовыми клетками периферической крови при проведении интенсивной химиотерапии второй линии у детей с прогностически неблагоприятными формами злокачественных новообразований мягких тканей является малоизученным.

**Ключевые слова:** дети, злокачественные новообразования мягких тканей, поддержка гемопоэза, стволовые клетки периферической крови.

### Modern approach to treatment of children with prognostically unfavorable forms of soft tissue sarcoma

E.V. Shaida

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** Soft tissue sarcoma — heterogeneous group of tumors that takes 6–8% of all oncological diseases in children and fifth place in Ukraine. More than 60% of patients with soft tissue sarcoma are children with unfavorable prognosis groups (high and very high risk). These groups include patients with alveolar rhabdomyosarcoma and «adult type» sarcomas, also children with the disease stage IV. The survival rates of patients with unfavorable prognosis of soft tissue sarcomas do not exceed than 15–35%. According to modern ideas, increased survival of children prognostically unfavorable soft tissue sarcoma associated primarily with the development and introduction into clinical practice of new, more intensive programs of cytostatic therapy. Question about expedient of using method support of peripheral blood stem cell during the second line chemotherapy with unfavorable prognosis of soft tissue sarcoma is insufficient.

**Key words:** children, soft tissue sarcoma, peripheral blood stem cells, hemopoiesis support.