

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С РАБДОМИОСАРКОМОЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

А.Б. Рябов, К.М. Фигурин, И.В. Нечушкина, К.И. Жордания, О.А. Капкова, А.П. Казанцев, П.А. Керимов, М.А. Рубанский, Д.В. Рыбакова, М.А. Волкова, В.Б. Матвеев, Н.М. Иванова, В.Г. Поляков

НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: рабдомиосаркома, простата, мочевого пузыря, матка, влагалище, вульва, паратестикулярная зона

Органы мочеполовой системы (мочевой пузырь/простата, уретра, влагалище, вульва, матка, паратестикулярная зона) среди всех локализаций рабдомиосарком (РМС) поражаются в 20–26% наблюдений. На основе стратификации пациентов на группы риска разработана риск-адаптивная терапия, которая позволила у 80% пациентов в прогностически благоприятных группах обеспечить длительную выживаемость и сократить число калечащих операций: число цистэктомий уменьшилось с 78% в протоколе IRS-I (1972–1972) до 9% в IRS-IV (1993–1997); число гистерэктомий также уменьшилось с 48% в исследованиях IRS-I/II до 22% в IRS-III/IV. Общая выживаемость детей с РМС мочеполовой системы в исследованиях COG и SIOP не отличается, однако безрецидивная выживаемость в протоколе SIOP при РМС мочевого пузыря/простаты была хуже, что связано с более сдержанным отношением к применению лучевой терапии. Остаются нерешенные вопросы времени second-look операций, режимов лучевой терапии, лечения рецидивов и первично диссеминированных форм. Кроме того, достигнуто плато в результатах лечения на стандартных режимах терапии (VAC, IVA).

Большие надежды связывают с применением новых препаратов при РМС (иринотекан), в том числе и таргетного действия. Разрабатываются технологии брахи- и внутриместной лучевой терапии.

Рабдомиосаркома (РМС) — наиболее частая мягкотканая саркома детского возраста — составляет порядка 4–6% в структуре педиатрической онкозаболеваемости [25].

Органы мочеполовой системы (мочевой пузырь/простата, уретра, влагалище, вульва, матка, паратестикулярная зона) среди всех локализаций РМС поражаются в 20–26% наблюдений [8,10].

Выделяют четыре морфологические формы РМС: эмбриональную, альвеолярную, плеоморфную и недифференцированную. Наиболее часто среди РМС мочеполовой системы (МПС) встречается эмбриональная форма опухоли, которая составляет порядка 80% всех наблюдений. В плане онкологического прогноза этот гистологический вариант наиболее благоприятен [25].

Прогноз заболевания при РМС, помимо гистологической формы, зависит от многих факторов: локализации, стадии процесса, радикальности операции и возраста пациента. На основе стратификации пациентов на группы риска разработана

риск-адаптивная терапия, направленная на уменьшение осложнений от ее проведения [20].

Первые исследования, посвященные изучению эффективности хирургии, химиотерапии и лучевой терапии при РМС, были начаты в 70-е годы прошлого века. Благодаря совершенствованию химио-лучевой терапии достигнут значительный успех в увеличении общей выживаемости: с 25% в 1970 году до 70% в 2001 году [11].

В мире существуют четыре крупные исследовательские группы, которые изучают РМС у детей, это: STS (Soft Tissue Sarcoma Committee), пришедшая на смену IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group) в Children's Oncology Group (COG); MMT (Mesenchyma Malignant Tumor) в International Society of Pediatric Oncology (SIOP); CWS (Cooperativen Weichteilsarcom Studie) в Германии и ICG (Italian Cooperative Group) в Италии.

Общая выживаемость детей с РМС мочеполовой системы в исследованиях COG и SIOP, при некоторой разнице в подходах, не отличается, однако безрецидивная выживаемость в протоколе SIOP при РМС мочевого пузыря/простаты была хуже, что связано с более сдержанным отношением к применению лучевой терапии [35]. В табл. 1 приведены данные 5-летней

Адрес для корреспонденции

Рябов А.Б.

E-mail: ryabovdoc@mail.ru

Таблица 1. Выживаемость при эмбриональной рабдомиосаркоме мочевого пузыря/простаты

Исследования	Число пациентов	5-летняя бессобытийная выживаемость	5-летняя общая выживаемость
IRS-IV	239	79%	83%
SIOP MMT-84 и -89	74	65%	79%
ICG RMS-79 и -88	37	81%	85%
CWS-91	29	70%	85%
CWS-96	85	69,8%	76,3%

выживаемости при эмбриональной РМС мочевого пузыря/простаты наиболее крупных исследований. Отмечены отличия в бессобытийной выживаемости в протоколах IRS-IV и MMT-84,-89 [28, 29].

COG и SIOP используют TNM-стадирование. Стадия опухоли коррелирует с бессобытийной выживаемостью: стадия I – 86%; стадия II – 80%; стадия III – 68% [11].

В исследованиях IRS использовалась стратификация пациентов по клиническим группам в зависимости от радикальности хирургического этапа. Так как у большинства пациентов терапия начинается с биопсии опухоли и химиотерапии, то они относятся к III клинической группе.

Пациенты также подразделяются на низкий, промежуточный и высокий риск в зависимости от стадии, клинической группы и гистологии. «Низкий риск» включает пациентов с паратестикулярной РМС и эмбриональной гистологией, с радикальными и микроскопически нерадикальными резекциями и РМС влагалища (включая пациентов III группы). К «промежуточному риску» относят пациентов с РМС мочевого пузыря/простаты и с макроскопически нерадикальными резекциями. «Высокий риск» – это пациенты с метастазами заболевания [26].

Химиотерапия

Большого разнообразия в химиотерапевтических препаратах и в схемах лечения пациентов с РМС нет. В протоколах COG используют в основном VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфан), в то время как в CWS и ICG применяют IVA (ифосфамид, винкристин, дактиномицин). Винкристин, карбоплатин и этопазид использовались в исследовании MMT-89 [30]. На животных в настоящее время проходят испытания таргентные препараты (ингибиторы эндотелиального фактора роста) [16, 33].

Исследование IRS-IV показало, что VAC так же эффективен, как и два других режима VIE и IVA (ифосфамид, этопазид). В настоящее время COG сравнивает VAC с VAC/винкристин+иринотекан [33]. VAC и VA режимы используются для пациентов с I стадией эмбриональной РМС, в то время как VAC и VAC/винкристин-иринотекан используются для II и III стадий заболевания. Применение винкристина,

топотекана и циклофосфамида в «window» терапии в течение VAC терапии не показало выигрыша в выживаемости [24].

Продолжительность ХТ дольше в протоколах COG, чем в европейских исследованиях. Для низкого, промежуточного и высокого рисков продолжительность терапии составляет 22, 42 и 51 нед в протоколах COG по сравнению с 16, 36 и 46 нед в исследованиях SIOP [19].

Терапия второй линии используется более часто в Европе (6–17%) вследствие большего числа локальных рецидивов из-за меньшего использования лучевой терапии (с хирургией или без) [13, 30].

Лучевая терапия

В исследованиях COG лучевые дозы зависят от количества оставшейся опухоли после первоначального хирургического этапа (биопсия, резекция). В то время как SIOP допускает уменьшение и даже исключение лучевой терапии (ЛТ) в зависимости от объема резидуальной опухоли после химиотерапии. Таким образом, в исследовании IRS-IV (COG) 84% пациента получили ЛТ, а в исследовании MMT-89 (SIOP) – только 43% [27].

Гиперфракционирование не имеет преимуществ перед конвенциональной ЛТ (IRS-IV) [14]. Пациенты II клинической группы по COG (резидуальная опухоль, определяемая микроскопически) получают 36–41 Гр. Пациенты III группы (резидуальная опухоль, определяемая макроскопически) получают 45–50 Гр [11].

В исследовании CWS-86 ЛТ была исключена при полном ответе на химиотерапию по данным лучевых методов исследований. Если регрессия опухоли составляла более 2/3 объема опухоли, то пациенты получали 32 Гр, и 54 Гр, если регрессия была менее 2/3 объема опухоли. Авторы не получили отличия в числе рецидивов (локальный+системный) при III стадии заболевания среди тех, кто получал или не получал ЛТ. Однако число локальных рецидивов было значительно ниже (10 против 27%) среди тех, кому проводилась ЛТ. Авторы полагают, что улучшение локального контроля возможно за счет хирургии или ЛТ [19].

ЛТ уменьшает число пациентов, которые нуждаются в радикальной эксцизии органа (мочевой пузырь/

простата, влагалище) и улучшает бессобытийную выживаемость. Однако даже самые низкие эффективные дозы, подведенные к шейке мочевого пузыря, могут привести к недержанию, бесплодию, повреждению кишки и деформации костей таза [35].

До сих пор неясно, насколько «предпочтительны» осложнения после ЛТ при РМС мочевого пузыря/простаты в плане качества жизни пациента или последствия хирургического вмешательства.

С целью уменьшения осложнений после дистанционной ЛТ и увеличения числа органосохраняющих операций совершенствуются методики брахитерапии при РМС мочевого пузыря/простаты и влагалища [2, 17, 21].

Хирургия

Хирургический метод в лечении детей с РМС мочеполовой системы реализуется на этапе первичной диагностики и как метод локального контроля (резекция опухоли и/или оценка резидуальной опухоли после химиолучевой терапии).

Диагностика

Не всегда возможно получить при РМС мочеполовой системы достаточное количество материала с помощью tru-cut биопсии или при цистоскопии. Прежде чем закончить выполнение биопсии, патоморфолог должен определить, достаточно ли хирург взял материала для исследования. Поэтому иногда при недостаточном количестве материала возникает необходимость в выполнении хирургической эксцизии опухоли.

Первичные резекции

Радикально выполненная операция обеспечивает локальный контроль заболевания и улучшает выживаемость. В исследованиях COG деление пациентов с РМС на клинические группы основано на радикальности выполненной первичной резекции [27]. Первичные резекции возможны только в тех случаях, когда не происходит нарушения функции органа за исключением паратестикулярных РМС, где яичко удаляется с семенным канатиком подвздошным доступом.

Большинство РМС МПС неоперабельны на первом этапе, поэтому относятся к III клинической группе. Поэтому хирургические вмешательства выполняются после неоадьювантной ПХТ с или без ЛТ.

Мочевой пузырь/простата

Основные задачи выполнения хирургического вмешательства заключаются в выполнении радикальной операции с максимально возможным органосохраняющим результатом.

Первичная операция возможна только при небольших опухолях, расположенных в области дна

мочевого пузыря, которое поражается только в 10% наблюдений РМС мочевого пузыря/простаты. Операция носит лечебный и диагностический характер. Если выполнить радикальную операцию не представляется возможным, то производится биопсия опухоли. Резекция мочевого пузыря при рабдомиосаркоме, как показали многие исследования, абсолютно оправдана, если выполнена радикально. Данные по числу рецидивов после выполненных резекций мочевого пузыря и цистпростатэктомии не отличаются [28].

Мы встретили только одну публикацию из клиник Франции (Bicetre Hospital for surgery и Institut Gustave Roussy), где заведомо выполнялись нерадикальные резекции при РМС простаты и шейки мочевого пузыря в расчете на эффективность брахитерапии (60 Гр). У оперированных 26 пациентов ни в одном случае вмешательство не было радикальным. У 11 больных была оставлена макроскопически определяемая опухоль. 17 больным была выполнена резекция простаты (у 5 с резекцией мочевого пузыря), у оставшихся 9 — резекция мочевого пузыря. Авторам удалось получить удовлетворительные результаты в плане бессобытийной выживаемости и функции мочеиспускания. Среднее время наблюдения 4 года (10 мес — 14,5 года). Двадцать четыре пациента из 26 — живы. Из двух умерших от прогрессирования болезни детей только у одного был местный рецидив [21]. Учитывая единичность подобных публикаций и небольшую когорту пациентов, тиражировать подобный опыт, мы полагаем, рано.

При обширном поражении дна и тела мочевого пузыря, когда не заинтересована его шейка, возможно выполнить его обширную резекцию с аугментацией, то есть с наращиванием объема мочевого пузыря за счет кишечного или желудочного сегментов. Положительной стороной операции является достижение деривации мочи через уретру. Недостатком операции являются трудности в уходе, так как требуется регулярная катетеризация резервуара и необходимость в хорошем контакте с пациентом. В этой связи аугментация мочевого пузыря выполняется редко и пациентам старшей возрастной группы [7]. Мы не располагаем опытом подобного вида вмешательств у детей. У маленьких детей при указанном выше опухолевом распространении отдаем предпочтение цистэктомии с формированием «сухой» стомы, а у пациентов 14–18 лет операцией выбора может быть цистэктомия с ортотопической его реконструкцией (по Штудеру) [32].

При локализации опухоли в области шейки мочевого пузыря и простаты первым этапом проводится неоадьювантная терапия, после которой объем операции может быть как простатэктомия (рис. 1), так и цистпростатэктомия. При поражении уретры предполагается ее удаление. Без проведения лучевой терапии недопустимо, в связи с высокой частотой

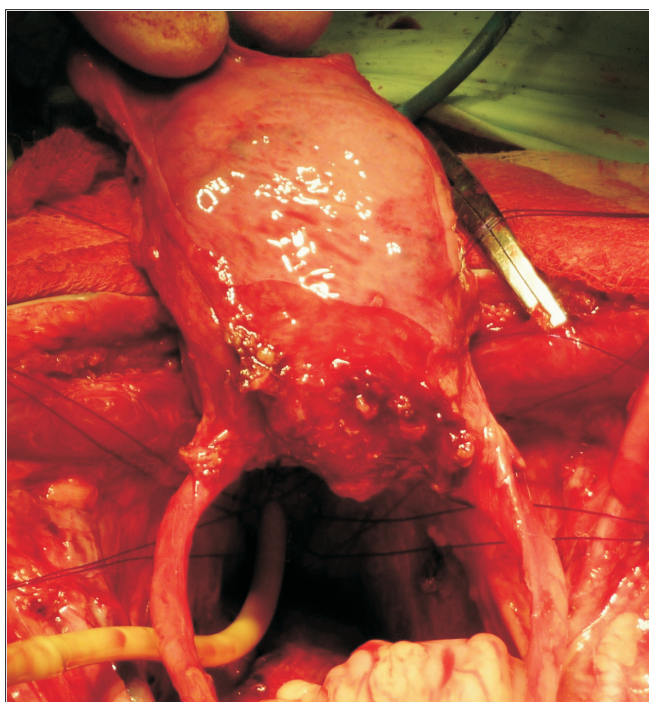


Рис. 1. Формирования цисто-уретроанастомоза после простатэктомии

рецидивов, выполнение частичной резекции простаты [6].

После цистэктомии приходится решать вопрос отведения мочи. Выделяют три варианта деривации: 1) наружное отведение мочи (уретрокутанеостомия, кишечная пластика с формированием «сухих» и «влажных» стом); 2) внутреннее отведение мочи в непрерывный кишечник (уретеросигмостомия, операция Mainz-pouch II); 3) создание ортотопического мочевого пузыря, анастомозируемого с уретрой; ректальный мочевой пузырь.

У взрослых пациентов идеальным для больного способом отведения мочи является конструирование ортотопического мочевого пузыря, при котором пациент может удерживать мочу и произвольно осуществлять акт мочеиспускания [1]. У детей существует целый ряд особенностей, которые отличают хирургию мочевого пузыря и простаты, — это особенности биологии рабдомиосаркомы и возраст пациентов. Недостатками создания ортотопического мочевого пузыря у детей являются следующие позиции. Во-первых, для технического их осуществления хирург может пренебречь онкологическими принципами и пойти по пути сохранения уретры, что может уменьшить радикализм вмешательства. Удержание мочи при создании ортотопического мочевого пузыря осуществляется за счет наружного сфинктера мочевого пузыря. Поэтому неперенным условием оперативной техники являются пересечение уретры сразу дистальнее верхушки предстательной железы и минимальная травматизация области поперечно-полосатого сфинктера. Во-вто-

рых, наличие резервуарной пластики ограничивает применение послеоперационной лучевой терапии, которая нивелирует все возможные преимущества подобной операции. В-третьих, у маленьких детей невозможно обеспечить адекватный уход, так как требуется периодическая катетеризация через уретру, кроме того, ребенку невозможно объяснить, как осуществлять самостоятельно мочеиспускание. Учитывая вышеперечисленные недостатки, в литературе имеются лишь единичные упоминания о подобных операциях у детей, которые осуществляются у пациентов старшей возрастной группы. Мы выполнили однократно ортотопическую реконструкцию, которая у ребенка оказалась функционально несостоятельна.

Формирование влажных уростом (операция Брикера, уретеросигмокутанеостомия) предполагает необходимость пользоваться мочеприемниками, что создает большие неудобства при уходе за пациентами. От уретерокутанеостомии следует отказаться, так как почти все больные погибают от пиелонефрита.

Для улучшения качества жизни пациентов после цистэктомии разработаны операции по конструированию накапливающих мочу резервуаров, располагающихся в брюшной полости и открывающихся на кожу брюшной стенки «сухой» уростомой. Создаваемый при этом клапанный механизм препятствует постоянному выделению мочи из резервуара. Эвакуация мочи осуществляется путем катетеризации резервуара родителями или самим пациентом (если ребенок взрослый).

Идеального и общепринятого варианта пластики нет. Описано более 40 альтернативных методик создания резервуаров. Основные варианты формирования резервуаров с «сухой» уростомой имеют схожие функциональные результаты. При выполнении операций используют различные отделы желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто удерживающий мочу резервуар создают из подвздошной кишки (например, операция Kock). Используют также илеоцекальный отдел кишки и восходящий отдел ободочной кишки (операции Mainz pouch I, Indiana pouch, Mitrofanoff continent diversion, Florida pouch) [1, 7].

В нашей клинике оперированы пять пациентов с формированием «сухой» уростомы. В трех наблюдениях мы отдали предпочтение методике линейной экстрамуральной пластики (serous lined extramural ileal valve) египетской клиники города Мансура (Mansoura) [3]. Она заключается в создании кишечного резервуара, выполняющего функцию мочевого пузыря и обеспечивающего возможность самостоятельного контролируемого мочеиспускания. Мы упростили методику за счет того, что не формировали предусмотренный методикой антирефлюксный механизм, а создавали

прямые анастомозы между сшитыми между собой мочеточниками и изоперистальтическим сегментом подвздошной кишки длиной 7–10 см (по Штудеру) [32]. Мы имели во всех трех наблюдениях хороший функциональный результат. Срок наблюдения составил от 2 до 9 мес.

Методика операции

На участке между *a. iliocolica* и конечными тонкокишечными ветвями верхней брыжеечной артерии пересекается подвздошная кишка. Выделяется сегмент подвздошной кишки длиной 50 см. Формируется межкишечный анастомоз, и выполняется аппендэктомия. Из выделенного сегмента подвздошной кишки выделяется 10 см ее аборального конца. Затем из него с использованием катетера Foley № 20 формируется кишечная трубочка (отводящий от резервуара сегмент).

Доказано, что при одинаковой внутренней поверхности емкость резервуара больше, чем ближе его форма к шаровидной. Поэтому кишка складывается в виде буквы «W». В одно из колен фиксируется выкроенная на катетере кишечная трубка (канал для катетеризации) (рис. 2). Затем кишечный сегмент детубуляризуется (рассекается по противобрыжеечному краю). Помимо увеличения емкости рассеченная кишка по длине и сшитая в различных направлениях не создает высокого давления в полости резервуара, так как возникающие в различных участках перистальтические сокращения не синхронны и компенсируют друг

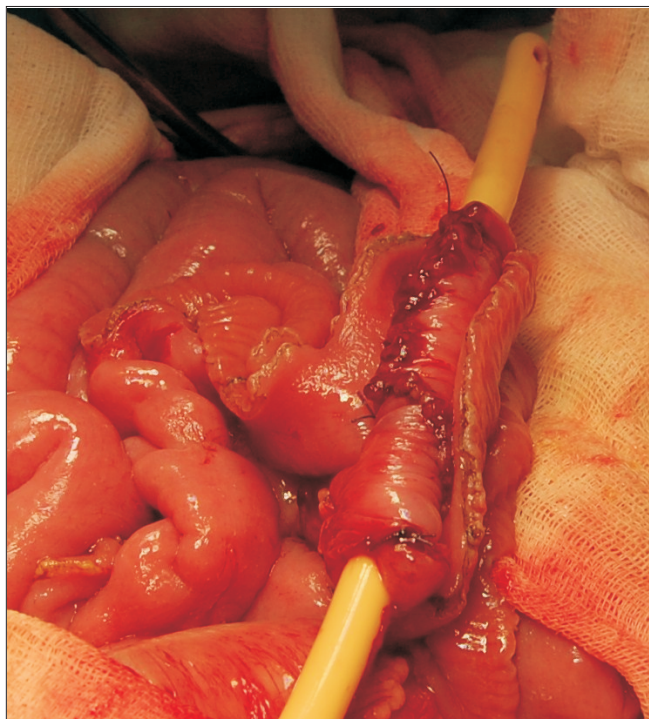


Рис. 2. Фиксирование выкроенной на катетере кишечной трубки (канал для катетеризации) в колене W-образного резервуара

друга (рис. 3). Мочеточники сшиваются между собой, после чего сшиваются с афферентным концом кишки резервуара.

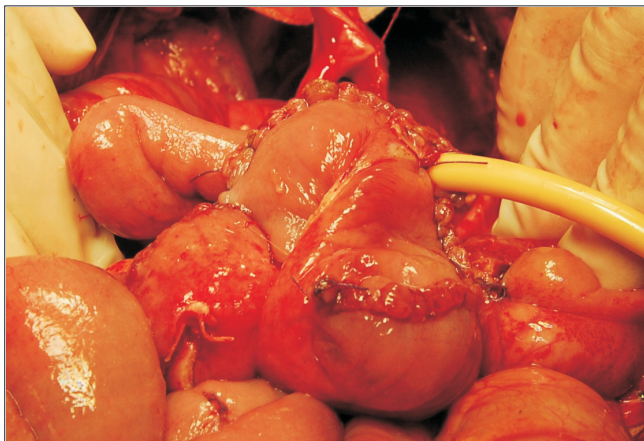


Рис. 3. Окончательный вид сформированного кишечного резервуара шаровидной формы

Вульва, влагалище и матка

Данные локализации прогностически благоприятны [9]. Хирургические резекции выполняются реже, чем при других РМС мочеполовой системы. В исследованиях IRS I–IV 21% пациентов были пролечены после биопсии только химиотерапией, 12% получили химиотерапию и лучевую терапию. Только у 42% пациентов после неоадьювантной химиотерапии потребовалась эксцизия опухоли. В протоколе IRS-IV только 13% пациентов потребовалось выполнить обширные резекции [4].

Гистерэктомия выполняется при РМС матки и при больших резидуальных опухолях влагалища, распространяющихся на матку. Яичники удаляются только тогда, когда они вовлечены в опухолевый процесс. Уменьшение числа гистерэктомий в исследованиях COG (с 48% в IRS-I/II до 22% в IRS III/IV) произошло на фоне увеличения роли ЛТ (с 23% в IRS-II до 45% в IRS-IV) [4]. Причем показатели выживаемости улучшились.

Наиболее часто производятся экономные резекции влагалища. Разработаны реконструкции влагалища после тотального его удаления. Для этого используют кишечный сегмент (сигмовидная кишка или илеоцекальный отдел). Описаны эндохирургические возможности реконструкции [7].

Паратестикулярная рабдомиосаркома

В большинстве случаев пациенты с паратестикулярной РМС первично операбельны. Неоадьювантная химиотерапия проводится при больших опухолях, прорастающих мошонку на большом протяжении. Операция осуществляется подвздошным доступом, производится орхифуникулэктомия. Проксимальный край резецированного семенного

канатика исследуется в срочном порядке. Он не должен содержать опухолевых клеток. При наличии опухолевых отсеков в мошонку выполняется гемиструмпектомия [12].

Продолжается дискуссия относительно необходимости выполнения парааортальной лимфодиссекции при паратестикулярных РМС. До открытия исследования IRS-IV все пациенты в предшествующих протоколах COG (IRS) подвергались ретроперитонеальной лимфодиссекции [11]. В связи с чувствительностью опухоли к химиотерапии была выдвинута гипотеза о том, что химиотерапия способна обеспечить адекватный контроль опухоли в лимфатических узлах [23]. В результате ретроперитонеальная диссекция не была рекомендована в исследовании IRS-IV, что привело к значительному понижению стадии заболеваний и уменьшению бессобытийной выживаемости за счет возросшего числа рецидивов в ретроперитонеальных лимфатических узлах.

Пациенты с негативными лимфатическими узлами по данным компьютерной томографии не получали адъювантную лучевую терапию. В результате 30% пациентов в возрасте старше 10 лет с I клинической стадией нуждались в дополнительной терапии. Пациенты возраста младше 10 лет не имели рецидивов в забрюшинном пространстве. Авторы сделали вывод, что пациенты старше 10 лет в 30–40% случаях могут иметь микрометастазы в ретроперитонеальных лимфатических узлах [27].

Таким образом, уже в последующем исследовании IRS-V пациентам старше 10 лет с I стадией заболевания, несмотря на находки при компьютерной томографии (КТ), выполнялись орхфуникулэктомия с ретроперитонеальной лимфодиссекцией. Пациенты младше 10 лет с I стадией заболевания и негативными, по данным КТ, лимфатическими узлами получали после орхфуникулэктомии только химиотерапию по схеме VA. Все пациенты с позитивными по данным морфологического исследования парааортальными лимфатическими узлами получали VAC и лучевую терапию [34].

Пациенты младше 10 лет имели хорошую выживаемость — 3-летняя бессобытийная выживаемость

составила 81%. Бессобытийная выживаемость у пациентов старше 10 лет составила 63% [11]. Исследования SIOP MMT-84 и MMT-89, CWS-81, 96 и ICG также подтвердили, что пациенты старше 10 лет и с размером опухоли более 5 см имеют значительно худшую бессобытийную выживаемость [15, 31].

Основываясь на вышеприведенных данных, в нашей клинике мы выполняем пациентам старше 10 лет парааортальную лимфодиссекцию.

До уровня левой почечной вены лимфатические узлы ипсилатеральной стороны рассматриваются как региональные, выше — как отдаленные. Лимфатические узлы выше левой почечной вены необходимо брать для морфологического исследования. В большинстве клиник парааортальная лимфодиссекция выполняется лапаротомным доступом. Допускается выполнение лимфодиссекции лапароскопически. При выполнении операции надо иметь в виду, что операция в большей мере имеет диагностическое значение, нежели лечебное.

Обсуждение

Достигнут осязаемый прогресс в лечении пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы. 80% пациентов в прогностически благоприятных группах могут рассчитывать на длительную выживаемость (табл. 1). Это было достигнуто в результате совершенствования химиолучевой терапии, методов оценки эффективности терапии и разработки риск-адаптированного лечебного подхода. В результате стало возможным увеличить число органосохраняющих операций, а в ряде случаев вообще обходиться без хирургического вмешательства. Так, число цистэктомий уменьшилось с 78% в протоколе IRS-I (1972–1972) до 9% в IRS-IV (1993–1997) [5]. Число гистерэктомий также уменьшилось с 48% в исследованиях IRS-I/II до 22% в IRS-III/IV [4]. В исследовании CWS-96 у 8/63 пациентов локальный контроль был осуществлен только лучевой терапией (табл. 2).

Увеличение роли ЛТ с 23% в IRS-II до 45% в IRS-IV привело, с одной стороны, к увеличению

Таблица 2. Выживаемость при рабдомиосаркоме мочевого пузыря/простаты в зависимости от метода локального контроля в протоколе CWS-96 (Seitz G. et al., 2011)

Методы локального контроля	Число пациентов	5-летняя общая выживаемость
Лт+хирургия	17	87,8±8,1%
Лт	8	87,5±11,7%
Хирургия	25	83,6±7,5%
Хирургия (R1)+Лт	13	39,9±14,8%
Всего	63	–

Примечание: Лт — лучевая терапия; R1 — микроскопически нерадикальная операция

безрецидивной выживаемости и, как показано выше, увеличению возможности для органосохраняющих операций. С другой стороны, функция сохраненных органов после лучевой терапии может быть значительно снижена, что нивелирует результат органосохраняющего лечения. В IRS-IV только 40% (36/88) безрецидивных пациентов в группе органосохраняющего лечения имели хорошую функцию мочевого пузыря после программного лечения с дистанционной лучевой терапией [5].

Такие результаты подтолкнули исследователей в SIOP более сдержанно относиться к планированию лучевой терапии. Они бросили свои усилия по улучшению результатов на раннюю оценку терапевтического ответа с тем, чтобы модифицировать химиотерапию в группе пациентов с плохим ответом и максимально исключить пациентов, у которых достигнут полный эффект в результате химиотерапии, от необходимости лучевой терапии. В результате действительно удалось достигнуть прогресса в сохранении функции мочевого пузыря, но произошла потеря в бессобытийной выживаемости по сравнению с результатами COG: 79% (IRS) против 64% (SIOP) [14, 30]. Лечение рецидива болезни требовало значительной интенсификации программ терапии, что приводило к потере функции органа в этой группе, а общий прогноз был хуже, чем у первичных пациентов. В этой связи остается не решенным вопрос: чья лечебная стратегия более перспективна — COG или SIOP? Если общая выживаемость в протоколах COG и SIOP схожа, является ли добавление ЛТ для улучшения локального контроля (COG) лучше, чем только химиотерапия с необходимостью более частого включения терапии второй линии в случае локального рецидива заболевания (SIOP)? Результаты текущего исследования COG могут показать, есть ли различия между химиотерапией и химиотерапией с лучевой терапией у пациентов с РМС мочевого пузыря/простаты. В нашей клинике мы придерживаемся логики исследователей Children's Oncology Group.

Химиотерапия в последнее время не претерпела значительного изменения. Базовой химиотерапией остается программа VAC. Введение топотекана в «window» терапии не улучшило отдаленные результаты. В настоящее время изучается эффективность иринотекана и таргетных агентов.

В нашей клинике с 2007 года в отношении РМС среднего риска принят протокол ДОРМС. Он похож на протокол COG с топотеканом в «window» терапии с режимом VAC. В настоящее время обрабатываем результаты и планируем внести изменения в программу лечения с учетом данных анализа COG [24, 28].

Сложным вопросом остаются сроки second-look вмешательств и объем хирургического вмешательства. Мы придерживаемся позиции COG выполнения

операций на максимальном эффекте химиолучевой терапии [16].

Second-look операцию наиболее часто рекомендуют делать на 12-й нед терапии. При наличии ответа на терапию и невозможности выполнить органосохраняющую операцию second-look операция может быть отсрочена до 24 нед. И даже при этом интерпретировать интраоперационные находки бывает очень тяжело. Резидуальные массы не всегда содержат живую опухоль, потому что она может подвергнуться инволюции или дифференцироваться в доброкачественные рабдомиобласты. В исследовании IRS-III у 36% пациентов без радиографического эффекта была полная гибель опухолевых клеток при second-look хирургии [10]. В течение second-look хирургии необходимы множественные биопсии для определения объема резекции. Микроскопическая резидуальная болезнь может лечиться с помощью брахитерапии и интенсивно-модулированной лучевой терапией. В SIOP протоколах стараются не использовать хирургию для локального контроля заболевания.

Мы считаем, что операция должна быть радикальной и максимально органосохраняющей. В исследовании CWS-96 в группе пациентов с не радикально микроскопически выполненной операцией выживаемость была значительно хуже по сравнению с пациентами после радикальных вмешательств вне зависимости от метода локального контроля (табл. 2). В то же время работы по сочетанию максимально органосохраняющих операций при РМС мочевого пузыря/простаты с брахитерапией нельзя оставить без внимания [21].

После выполнения цистпростатэктомии, особенно у маленьких пациентов, деривация мочи должна осуществляться посредством формирования кишечного резервуара и «сухой» стомы. Необходимость удаления уретры определяется по данным цистоскопии перед операцией.

При РМС влагалища и вульвы в большинстве случаев удастся избежать калечащего хирургического вмешательства. Вагинальные РМС могут быть удалены через промежность с сохранением наружного уретрального сфинктера или шейки мочевого пузыря. Нет необходимости в лимфодиссекции таза. Гистерэктомия выполняется редко, за исключением девочек старше 10 лет. В последнее время при РМС влагалища и вульвы отдается предпочтение внутриполостной лучевой терапии и брахитерапии [2].

Пациенты старше 10 лет с РМС паратестикулярной локализации имеют, по данным IRS-IV, в 40% наблюдениях негативные, по данным КТ, метастазы в парааортальные лимфатические узлы. В этой связи объем хирургического вмешательства помимо выполнения на первом этапе орхфуникулэктомии предполагает парааортальную лимфодиссекцию. Это позволяет правильно планировать адьювантную химиолучевую терапию.

Остается нерешенным вопрос лечения первично диссеминированных пациентов и с рецидивами заболевания. Несмотря на агрессивную химиотерапию, эта группа больных имеет плохую выживаемость. Дополнительная ХТ не влияет на общую выживаемость [22, 33]. Трехлетняя общая и бессобытийная выживаемость не отличается в исследованиях COG и SIOP и составляет только 34 и 27% соответственно. Пациенты с альвеолярной морфологией имеют прогноз хуже в сравнении с пациентами, у которых в наличии имеется эмбриональная РМС (бессобытийная выживаемость 18% против 37%). При наличии метастазов в кости и в костный мозг бессобытийная выживаемость наихудшая (17% против 37%). В то время как при метастазах только в легкие пациенты имеют лучшую бессобытийную выживаемость [22].

Возможная хирургическая резекция локального рецидива или метастаза у некоторых пациентов может дать выигрыш в выживаемости [18].

Заключение

Таким образом, мы видим, что успехи лечения пациентов с РМС мочеполовой системы заключаются в росте пропорции органосохраняющего лечения без ухудшения выживаемости. В то же время за последние 20 лет результаты лечения пациентов с РМС значительно не изменились.

Улучшение результатов лечения в настоящее время связывают с появлением новых препаратов таргетного действия на основе открытия специфических генных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М., «Ведана», 2001. 243 с.
2. Нечушкина И.В. Опухоли женских половых органов у детей. М. Дисс. д-ра мед. наук. 2010.
3. Abol-Enein H., Ghoneim M.A. Serous lined extramural ileal valve: a new continent urinary outlet. *J. Urol.* 1999, v. 161 (2), p. 786-791.
4. Arndt C.A.S., Donaldson S.S., Anderson J.R. What constitutes optimal therapy for Patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer.* 2001, v. 91, p. 2454-2468.
5. Arndt C.A.S., Rodeberg D., Breitfeld P.P. et al. Does bladder preservation (as a surgical principle) lead to retaining bladder function in bladder/prostate rhabdomyosarcoma? Results from IRS IV. *J. Urol.* 2004, v. 171, p. 2396-2403.
6. Audry G., Oberlin O., Martelli H. et al. The role of conservative surgery in bladder/prostate rhabdomyosarcoma — an update of experience of the SIOP. *Med. Pediatr. Oncol.* 1998, v. 31, p. 198.
7. Azmy A.F. Reconstructive surgery P. 477 in book: *The surgery of childhood tumors* by editors Carachi R., Grosfeld J.L., Azmy A.F. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008, p. 626.
8. Behtash N., Mousavi A., Tehranian A. et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2003, v. 91, p. 452-455.
9. Crist W.M., Garnsey L., Beltangady M.S. et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II. Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. *J. Clin. Oncol.* 1990, v. 8, p. 443-452.

10. Crist W., Gehan E.A., Ragab A.H. et al. The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J. Clin. Oncol.* 1995, v. 13, p. 610-630.
11. Crist W.M., Anderson J.R., Meza J.L. et al. Intergroup rhabdomyosarcoma Study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J. Clin. Oncol.* 2001, v. 19, p. 3091-3102.
12. Dall'Igna P., Bisogno G., Ferrari A. et al. Primary transscrotal excision for paratesticular rhabdomyosarcoma: is hemiscrotectomy really mandatory? *Cancer.* 2003, v. 97, p. 1981-1984.
13. Dantonello T.M., Int-Veen C., Winkler P. et al. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2008, v. 26, p. 406-413.
14. Donaldson S.S., Meza J., Anderson J.R. et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma: a report from the IRSG. *Int. J. Oncol. Biol. Phys.* 2001, v. 51, p. 718-728.
15. Ferrari A., Bisogno G., Casanova M. et al. Paratesticular rhabdomyosarcoma: report from the Italian and German Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 2002, v. 20, p. 449-455.
16. Ferrer F.A., Isakoff M., Koyle M.A. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: past, present and future. *J. Urol.* 2006, v. 176, p. 1283-1291.
17. Flamant F., Gerbaulet A., Nihoul-Fekete C. et al. Long term sequelae of conservative treatment by surgery, brachytherapy and chemotherapy for vulva and vagina rhabdomyosarcoma in children. *J. Clin. Oncol.* 1990, v. 8, p. 1847-1853.
18. Hayes-Jordan A., Doherty D.K., West S.D. et al. Outcome after surgical resection of recurrent rhabdomyosarcoma. *J. Pediatr. Surg.* 2006, v. 41, p. 633-638.
19. Kolskielniak E., Harms D., Henze G. et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J. Clin. Oncol.* 1999, v. 17, p. 3706-3719.
20. Leaphart C., Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. *Surg. Oncol.* 2007, v. 16, p. 173-185.
21. Martelli H., Haie-Meder C., Branchereau S. et al. Conservative surgery plus brachytherapy treatment for boys with prostate and/or bladder neck rhabdomyosarcoma: a single team experience. *J. of pediatr. Surg.* 2009, v. 44, p. 190-196.
22. Oberlin O., Rey A., Lyden E. et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from US and European Cooperative Groups. *J. Clin. Oncol.* 2008, v. 26, p. 2384-2389.
23. Olive D., Flamant F., Zucker J.M. et al. Para-aortic lymphadenectomy is not necessary in the treatment of localized paratesticular rhabdomyosarcoma. *Cancer.* 1984, v. 54, p. 1283-1287.
24. Pappo A.S., Lyden E., Breitfeld P. et al. 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. of Clin. Oncol.* 2007, v. 25, p. 362-369.
25. Perez E.A., Kassira N., Cheung M.C. et al. Rhabdomyosarcoma in children: a SEER population based study. *J. of Surg. Research.* 2011, p. 1-9.
26. Raney R.B., Anderson J.R., Barr F.G. et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001, v. 23, p. 215-220.
27. Rodeberg D., Paidas C. Childhood rhabdomyosarcoma. *Semin. In Pediatr. Surg.* 2006, v. 15, p. 57-62.
28. Rodeberg D.A., Anderson J.R., Arndt C.A. et al. Comparison of outcomes based on treatment algorithms for rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate: combined results from the Children's Oncology Group, German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study, Italian Cooperative Group, and International

- Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumors Committee. Int. J. Cancer. 2011, v. 128, p. 1232-1239.
29. Seitz G., Dantonello T.M., Int-Veen C. et al. Treatment efficiency, outcome and surgical treatment problems in patients suffering from localized embryonal bladder/prostate rhabdomyosarcoma: a report from the cooperative soft tissue sarcoma trial CWS-96. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2011, v. 56, p. 718-724.
 30. Stevens M.C.G., Rey A., Bouvet N. et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the SIOP MMT 89. *J. Clin. Oncol.* 2005, v. 23, p. 2618-2628.
 31. Stewart R.J., Martelli H., Oberlin O. et al. Treatment of the children with nonmetastatic paratesticular rhabdomyosarcoma: results of MMT 84 and MMT 89 of SIOP. *J. Clin. Oncol.* 2003, v. 21, p. 793-798.
 32. Studer U.E., Danuser H., Merz V.W. et al. Experience in 100 patients with ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. *J. Urol.* 1995, v. 154 (1), p. 49-56.
 33. Walterhouse D., Watson A. Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children. *Pediatr. Drugs.* 2007, v. 9, p. 391-400.
 34. Weiner E.S., Anderson J.R., Ojimba J.I. et al. Contraversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Semin. Pediatr. Surg.* 2001, v. 10, p. 146-152.
 35. Womer R.B., Snyder H.M. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: miles to go before we sleep. *J. Urol.* 2006, v. 176, p. 1278-1279.

Статья поступила 07.10.2011 г., принята к печати 20.10.2011 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHABDOMYOSARCOMA OF THE URINOGENITAL SYSTEM

Ryabov A.B., Figurin K.M., Nechushkina I.V., Jordanya K.I., Kapkova O.A., Kazantsev A.P., Kerimov P.A., Rubanskiy M.A., Rybakova D.V., Volkova M.A., Matveev V.B., Ivanova N.M., Polyakov V.G.

Institute of pediatric oncology and hematology N.N. Blokhin cancer research center RAMS, Moscow

Key words: bladder, prostate, rhabdomyosarcoma, pediatrics, female genital tract

The modern approaches in the treatment of patients with rhabdomyosarcoma of the urinogenital system are discussed. Rhabdomyosarcoma (RMS) of the urinogenital system has benefited from near 30 years in more than 70% overall 5-year survival. Substantial progress has been made as a result of multi-center collaborative trials. Multimodality treatment is based on risk stratification according to pretreatment stage, postoperative group, histology and site. Equivalent overall survival rates were reported in the last COG and SIOP trials, with worse event-free survival rates for bladder/prostate RMS in SIOP trials. The use of radiotherapy for local control was the main difference between COG and SIOP trials. Surgery is used to diagnose RMS and for local control after chemotherapy. One of the main tasks of treatment strategy is organ sparing result. Future combined studies are required to further treatment development of this childhood malignancy.