

# КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РАБДОМИОСАРКОМАМИ ПО ПРОТОКОЛУ CWS-96

*Е.В. Теплых, Е.В. Жуковская\*, Н.В. Зуб*

*Детский онкогематологический центр, г. Челябинск,*

*\*Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск*

За 12,5 лет проанализировано 84 пациента с рабдомиосаркомами, включая возрастно-половые особенности, локализацию, гистологический вариант и стадию заболевания. Изучены эпидемиологические показатели на примере пациентов Челябинской области. Заболеваемость и распространенность составили 0,25 и 1,2 на 100 тысяч детского населения соответственно. Проанализированы результаты лечения детей по протоколу CWS-96 за указанный период времени. Общая выживаемость составила  $0,76 \pm 0,06$ , бессобытийная выживаемость составила  $0,56 \pm 0,07$ .

*Ключевые слова: рабдомиосаркома, заболеваемость, распространенность, протокол CWS-96, выживаемость.*

**Введение.** Саркомы мягких тканей составляют 8 % всех злокачественных солидных опухолей у детей, из них наиболее распространенным видом является рабдомиосаркома. Последняя наиболее часто встречается у детей до 5 лет и в период их полового созревания. Это новообразование обычно возникает в области головы и шеи (35 %), на конечностях (25 %), в органах мочеполовой системы (20 %), реже на туловище (10 %) и других зонах (10 %) [1, 5].

Для лечения рабдомиосарком у детей с учетом возрастных особенностей применяются все существующие современные методы терапии злокачественных опухолей: хирургический, лучевой и лекарственный [3].

**Цель исследования:** Изучить результаты программного лечения рабдомиосарком у детей по протоколу CWS-96.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стали пациенты с первично установленным диагнозом рабдомиосаркомы, получавшие лечение по протоколу CWS-96 на базе отделений онкологии и онкогематологии Российской детской клинической больницы (РДКБ) и онкогематологического центра Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОГЦ). Ретроспективно проанализированы данные за период с 01.09.1995 по 01.03.2008 гг.

Обследование больного включало подробный клинический осмотр, клинические и биохимические анализы крови, пункцию костного мозга, рентгенографию грудной клетки, УЗИ брюшной полости, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, скintiграфию костной системы с радиоактивным технецием, по показаниям исследование ликвора, скintiграфию мягких тканей с радиоактивным галлием.

Основополагающим для верификации диагноза являлось изучение субстрата опухоли, полученного преимущественно при пункционной или открытой биопсии новообразования, в ходе цитологического и гистологического исследований.

Грубые интегсивные показатели заболеваемости и распространенности рассчитывались на 100 тысяч детского населения соответствующего пола и возраста.

Обработка всех данных проводилась с помощью компьютерных программ Excel и Statistica 6.0 for Windows 98.

**Результаты исследования.** За период с 01.09.1995 г. по 01.03.2008 г. с установленным впервые диагнозом рабдомиосаркомы на базе отделений онкологии и онкогематологии РДКБ (г. Москва) и ЧОГЦ (г. Челябинск) пролечено 84 пациента. Среди анализируемых больных было 39 мальчиков и 45 девочек, соотношение М : Ж составило 1 : 1,2. Возраст пациентов был от 0 до 16 лет, медиана возраста составила 5,3 лет (табл. 1).

Во всех возрастных группах чаще встречался эмбриональный вариант рабдомиосаркомы, в то время как плеоморфная рабдомиосаркома наблюдалась только в старшей возрастной группе.

Девочки преобладали во всех возрастных группах, за исключением возрастной группы от 10 до 15 лет, где преобладали мальчики (табл. 2).

Рабдомиосаркома чаще диагностировалась в возрасте от 1 до 4 лет. Дети до 1 года составили 13 % от общего числа больных с рабдомиосаркомами.

**Заболеваемость и распространенность** рабдомиосарком в связи с территориальной разрозненностью больных, включенных в исследование, были рассмотрены на примере детской популяции Челябинской области.

Таблица 1

Распределение детей с рабдомиосаркомами по возрасту

Вариант рабдомиосаркомы	Возраст, годы										
	До 1		1-4		5-9		10-15		Всего		
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	М
Эмбриональная	8	73	25	69	19	83	9	64	61	72,6	3,9
Альвеолярная	3	27	7	19	4	17	3	22	17	20,2	4,1
Плеоморфная	0	0	0	0	0	0	2	14	2	2,4	12,0
Смешанный	0	0	2	6	0	0	0	0	2	2,4	3,4
Недифференцированный	0	0	2	6	0	0	0	0	2	2,4	3,1
Всего	11	100	36	100	23	100	14	100	84	100	5,3

Примечание. М – медиана возраста детей.

Таблица 2

Распределение детей с рабдомиосаркомами по полу и возрасту

Пол	Возраст, годы										
	До 1		1-4		5-9		10-15		Всего		
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	М
Мужской	5	45	17	47	9	39	8	57	39	46	5,2
Женский	6	55	19	53	14	61	6	43	45	54	5,4
Всего	11	100	36	100	23	100	14	100	84	100	5,3

Примечание. М – медиана возраста детей.

За данный период в ЧОГЦ было пролечено 22 пациента с рабдомиосаркомами. За 12,5 лет показатель заболеваемости варьировал от 0 до 0,75 на 100 тысяч детского населения и составил в среднем 0,25. Общий тренд заболеваемости рабдомиосаркомами умеренно положительный, что отражает незначительный рост заболеваемости за изучаемый период (рис. 1).

Распространенность рабдомиосарком в детской популяции Челябинской области за указанный период выросла с 0,11 до 2,66 на 100 тысяч детского населения, что связано со значительным увеличением числа реконвалесцентов. В среднем показатель распространенности составил 1,2 на 100 тысяч детского населения (рис. 2). Общий тренд распространенности рабдомиосарком положительный и практически повторяет график.

Варианты рабдомиосарком, определенные на основании морфологического и гистологического

анализа по количеству случаев, распределились следующим образом: эмбриональная рабдомиосаркома – 61 (72,6 %), из них ботриоидный тип – 4 (6,6 %); альвеолярная рабдомиосаркома – 17 (20,2 %), плеоморфная рабдомиосаркома – 2 (2,4 %), смешанный вариант рабдомиосаркомы – 2 (2,4 %), в двух случаях не удалось установить вариант рабдомиосаркомы (недифференцируемые рабдомиосаркомы) – 2 (2,4 %) (рис. 3).

Клиническая картина рабдомиосарком определялась локализацией опухоли. Чаще всего рабдомиосаркомы локализовались в области головы и шеи (46 пациентов – 54,8 %), при этом наиболее часто поражались орбита и лор-органы. Рабдомиосаркома орбиты составила треть случаев от всех рабдомиосарком области головы и шеи. В области туловища и конечностей рабдомиосаркома наблюдалась в 16,6 % случаев, причем нижние конечности поражались в 2,6 раз чаще, чем верхние (табл. 3).

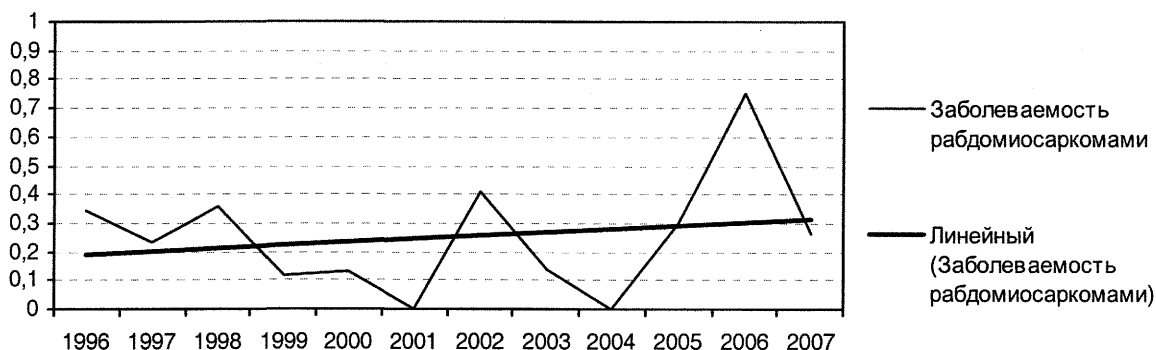


Рис. 1. Заболеваемость рабдомиосаркомами в детской популяции Челябинской области в 1996–2007 гг.

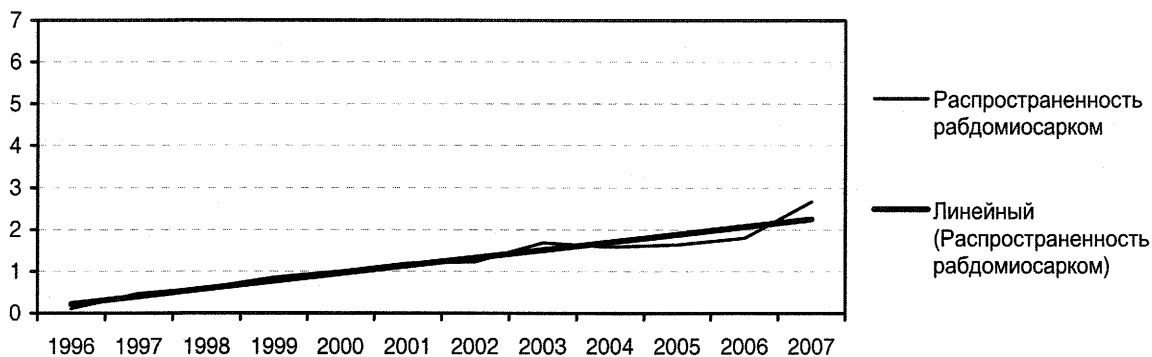


Рис. 2. Распространенность рабдомиосарком в детской популяции Челябинской области в 1996–2007 гг.

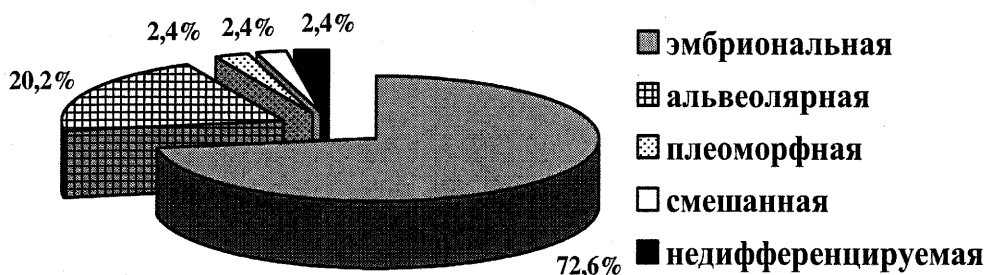


Рис. 3. Структура морфологических вариантов рабдомиосарком

Эмбриональная рабдомиосаркома чаще определялась в области головы и шеи (39 больных – 64 %), из них 13 случаев в области орбиты, 19 случаев – параменингеально, вне орбиты и 7 случаев – непараменингеально. Альвеолярная рабдомиосаркома одинаково часто наблюдалась в области головы-шеи и туловища и конечностей (по 6 случаев). Плеоморфная рабдомиосаркома наблюдалась исключительно в области конечностей – 2 пациента. Недифференцируемые варианты локализовались по 1 случаю в области головы-шеи и конечностей. Смешанные варианты определялись в области грудной клетки – 2 больных. Что касается прочих локализаций, рабдомиосаркомы определялись в грудной полости – 7 пациентов, брюшной полости – 4 пациента, малом тазу – 4 пациента, забрюшинном пространстве – 1 пациент.

По стадии заболевания пациенты распределе-

лись следующим образом: I стадия заболевания зарегистрирована в 5 случаях (5,9 %), II стадия – в 11 случаях (13,1 %), III стадия – в 49 случаях (58,4 %). 19 больных (22,6 %) имели IV стадию болезни. У четырех пациентов отмечалось метастатическое поражение костного мозга, у трех – поражение легких, один пациент имел поражение ЦНС и отдаленных лимфоузлов, один – поражение костной системы, в одиннадцати случаях имело место метастатическое поражение отдаленных лимфоузлов. В 81 % случаев (68 пациентов) пациенты имели III и IV стадии заболевания.

В исследуемой группе по протоколу CWS-96 было пролечено 53 пациента. Пациенты в зависимости от стратификации на группы риска были взяты на разные программы полихимиотерапии: 40 пациентов (75,5 %) – для группы высокого риска (HIGH risk), 10 пациентов (18,9 %) – для группы

Таблица 3  
Частота поражений различных частей тела при рабдомиосаркомах у детей

Локализация	Вариант рабдомиосаркомы					Всего	
	эмбриональный	альвеолярный	плеоморфный	смешанный	недифференцируемый	N	%
Голова и шея	39	6	0	0	1	46	54,8
Урогенитальная	8	0	0	0	0	8	9,5
Конечности	3	5	2	0	1	11	13,0
Туловище	2	1	0	0	0	3	3,6
Прочие	9	5	0	2	0	16	19,1
Всего	61	17	2	2	2	84	100,0

Таблица 4  
Результаты лечения пациентов  
с рабдомиосаркомами по протоколу CWS-96

Результат лечения	Количество пациентов	
	п	%
Начали терапию по протоколу	53	100,0
Резистентность к терапии	7	13,2
Смерть от осложнений ХТ и ЛТ	1	1,8
Достижение ремиссии	45	85,0
Рецидив	14	26,4
Потерины из-под наблюдения	—	—
Прогрессия заболевания в рецидиве	4	7,5
Достижение второй ремиссии	10	18,9
Полная продолжительная ремиссия	31	58,6

стандартного риска (STANDARD risk) и 3 пациента (5,6 %) – для группы низкого риска (LOW risk). Результаты лечения детей с рабдомиосаркомами по протоколу CWS-96 представлены в табл. 4.

Из 53 исследуемых пациентов ремиссии достигли 45 пациентов, что составило 85 %. Не ответили на проводимую терапию 7 (13,2 %) пациентов, 1 ребенок (1,8 %) умер от осложнений на фоне

проводимого лечения. На момент завершения анализа рецидивы развились у 14 (26,4 %) пациентов. В полной продолжительной ремиссии находится 31 ребенок (58,6 %).

Общая выживаемость (OS) пациентов с рабдомиосаркомами, получивших лечение по протоколу CWS-96, составила  $0,76 \pm 0,06$  (рис. 4).

Бессобытийная выживаемость (EFS) пациентов с рабдомиосаркомами, получивших лечение по протоколу CWS-96, составила  $0,56 \pm 0,07$  (рис. 5).

#### Выводы

Заболеваемость рабдомиосаркомами в детской популяции Челябинской области за 12,5 лет в среднем составила 0,25 на 100 тысяч детского населения, распространенность – 1,2 на 100 тысяч детского населения.

К демографическим особенностям исследуемой группы относятся преобладание девочек во всех возрастных группах за исключением группы от 10 до 15 лет. В 56 % случаев рабдомиосаркома диагностировалась у детей до 5 лет, из них дети до года составили 23 %. В 81 % случаев пациенты имели III и IV стадии заболевания. Эмбриональный вариант рабдомиосаркомы достоверно преобладал во всех возрастных группах.

Среди пациентов с рабдомиосаркомами, про-

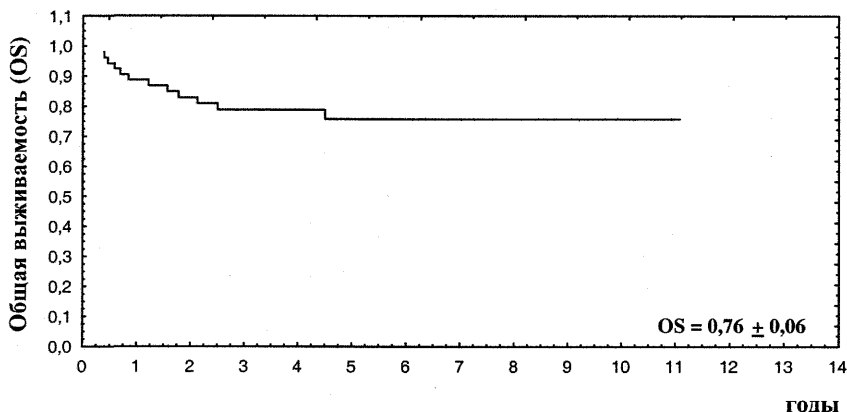


Рис. 4. Общая выживаемость (OS) пациентов с рабдомиосаркомами, пролеченных по протоколу CWS-96

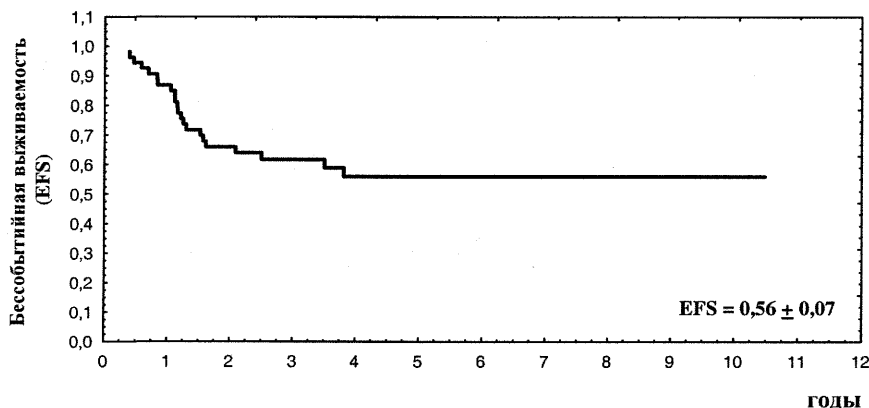


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость (EFS) пациентов с рабдомиосаркомами, пролеченных по протоколу CWS-96

леченных по протоколу CWS-96, общая выживаемость составила  $0,76 \pm 0,06$ , бессобытийная выживаемость составила  $0,56 \pm 0,07$ .

### *Литература*

1. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования детей: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни / Е.М. Аксель, В.В. Двойрин, Л.А. Дурнов // *Детская онкология*. – 1994. – № 1. – С. 3–8.

2. Бондарь, И.В. Злокачественные новообразования у детей: заболеваемость, смертность,

*продолжительность жизни* / И.В. Бондарь // *Российский онкологический журнал*. – 2002. – № 1. – С. 43–44.

3. *Клиническая онкогематология* / под ред. проф. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 554–556.

4. *Клиническая эпидемиология: пер. с англ.* / под ред. С.Е. Бащинского и С.Ю. Варшавского. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.

5. *Руководство по детской онкологии* / под ред. акад. РАМН Л.А. Дурнова. – М.: МИКЛОШ, 2003. – С. 377–401.

*Поступила в редакцию 11 октября 2009 г.*