

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 28.10.2020
Принята к печати 02.02.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-76-90

Рабдомиосаркома у детей первого года жизни. Опыт ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Т.В. Страдомская¹, Д.Ю. Качанов¹, Н.С. Грачев¹, А.В. Нечеснюк¹, М.В. Телешова¹, Д.Г. Ахаладзе¹, С.Р. Талыпов¹, Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева², Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Страдомская Татьяна Валерьевна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: stv-sergeeva@mail.ru

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее частая саркома мягких тканей у детей от 0 до 14 лет. РМС редко встречается у детей первого года жизни. По литературным данным, возраст младше 12 месяцев рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, что может быть обусловлено невозможностью проведения всего объема мультимодальной терапии и адекватного локального контроля. Целью настоящего исследования явился анализ результатов лечения детей первого года жизни, страдающих РМС, получавших лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с 02.2012 по 05.2018 (75 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование вошли 13 пациентов. Медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 6,7 (разброс 0,23–11,9) месяца. У 2 (15%) пациентов опухоль выявлена пренатально на 32-й и 33-й неделях гестации. У 2 (15%) диагноз установлен в течение первого месяца жизни. Соотношение мальчики:девочки составило 1,1:1. У 8 (61,5%) больных размеры опухоли были более 5 см на момент постановки диагноза. Медиана объема опухоли составила 24 (разброс 0,001–150) см³. Распределение по локализации: область головы и шеи ($n = 4$; 31,5%), малый таз ($n = 3$; 23%), конечности ($n = 3$; 23%), мочеполовая система ($n = 2$; 15%), другие ($n = 1$; 7,5%). Распределение пациентов согласно постоперационной классификации IRS: III ($n = 12$; 92,5%), IV ($n = 1$; 7,5%). У 12/13 (92,5%) больных диагностирована локализованная форма заболевания. У 1/13 (7,5%) пациента отмечено поражение подкожно-жировой клетчатки, плевры, корней обоих легких, поджелудочной железы, костного мозга. Поражение регионарных лимфатических узлов диагностировано у 1 (7,5%) пациента с локализацией опухоли в области головы и шеи. Инициальный объем оперативного вмешательства в целях постановки диагноза носил характер биопсии у 8/13 (61,5%) больных, R2-резекции – у 5/13 (38,5%). Распределение по гистологическому типу: эмбриональная РМС выявлена у 6 (46%) пациентов, альвеолярная РМС – у 6 (46%), у 1 (7,5%) – веретенноклеточная РМС. У 4/6 пациентов с альвеолярной РМС выявлена перестройка гена *FOXO1*. Распределение пациентов на группы риска: 11/13 (85%) больных – группа высокого риска, 1/13 (7,5%) – очень высокого риска, 1/13 (7,5%) – группа с инициальными метастазами. Терапию по схеме IVA получали 11/13 (85%) пациентов, по схеме IVADO – 1/13 (7,5%), по схеме CEVAIE – 1/13 (7,5%). Терапия по схеме VAC проводилась 3/13 (23%) пациентам до достижения ими 3-месячного возраста. Расчет доз химиопрепаратов всем пациентам осуществлялся на килограмм массы тела. Локальный контроль проведен 11/13 (85%) пациентам, он включал: только оперативное лечение у 7/13 (54%), только дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) – у 1/13 (7,5%), ДЛТ и операцию – у 1/13 (7,5%), только брахитерапия проведена 1/13 (7,5%), брахитерапия и операция – 1/13 (7,5%) пациенту. Локальный контроль не проводили 2/13 (15%) пациентам: у одного больного с благоприятной локализацией (влагалище) РМС достигнут полный ответ на полихимиотерапию (ПХТ), другой ребенок – с диссеминированной формой заболевания (множественные метастазы в подкожно-жировую клетчатку (blueberry muffin syndrome) в дебюте заболевания) ввиду отсутствия субстрата первичной опухоли и санации метастатических очагов на фоне ПХТ. Всем пациентам ДЛТ и брахитерапия проведена в возрасте старше 1 года. ДЛТ проведена 2/13 (15%) пациентам в суммарной очаговой дозе 50,4 и 51,2 Гр, брахитерапия ($n = 2$) в СОД 36 Гр. Возраст на момент проведения ДЛТ – 21,1 и 13,37 месяца, брахитерапии – 12,4 и 14,5 месяца. Second-look-операция выполнена 9/13 (69%) пациентам в объеме: R0-резекции ($n = 7$), R1 ($n = 1$), R2 ($n = 1$). У 2/9 больных проведены оргоуносящие операции в объеме экзентерации орбиты, цистпростатэктомии. Индукционная терапия завершена у 12/13 (92,5%) пациентов. Медиана наблюдения за живущими пациентами составила 42,7 (разброс 3,7–90) мес. Исход наблюдения: 8 (61,5%) пациентов живы, 5 (38,5%) – умерли. На момент написания настоящей статьи 8/13 (61,5%) больных находятся под динамическим наблюдением: 6/8 без прогрессии/рецидива, 2/8 в ремиссии после терапии локального рецидива и прогрессии. Трехлетняя общая выживаемость составила 68,4% (95% доверительный интервал 42,6–94,1). Трехлетняя бессобытийная выживаемость – 46,2% (95% доверительный интервал 19,1–73,3). Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами международных кооперативных исследований и позволяют рассматривать возраст пациентов с РМС менее 1 года как неблагоприятный прогностический фактор в основном за счет невозможности выполнения всего объема междисциплинарного подхода в терапии.

Ключевые слова: дети, рабдомиосаркома, хирургия, лучевая терапия, неонатология

Страдомская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 76–90. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-76-90

Rhabdomyosarcoma in the first year of life. Experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

T.V. Stradomskaya¹, D.Yu. Kachanov¹, N.S. Grachev¹, A.V. Nechesnyuk¹, M.V. Teleshova¹, D.G. Akhaladze¹, S.R. Talypov¹, T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva², G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue sarcoma in childhood, but is very rare in infants. RMS diagnosed during the first year of life is reported to have poor outcome. The aim of the study was to analyze the results of therapy of RMS in the first year of life treated in federal center in Russian Federation. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. All prospectively registered patients with RMS in infants treated during the period 02.2012–05.2018 (75 month) were included. Diagnosis was confirmed by histology. All patients were examined and stratified according to the GPOH Cooperative Weichteilsarkom Study (CWS) Group guidance 2009. 13 prospectively registered patients with RMS in infants treated during the period were included. Median age at initial diagnosis was 6.7 (range 0.23–11.9) months. The tumor was detected prenatally at 32 and 33 weeks of gestation in 2 (15%) patients. The age of these patients was ≤ 1 month in 2 of 13 patients. Tumor size was ≤ 5 cm in 8 (61.5%) of 13 patients. Median volume tumor was 24 (range 0.001–150) ml. The primary site was head and neck ($n = 4$; 31.5%), pelvis ($n = 3$; 23%), extremities ($n = 3$; 23%), genitourinary system ($n = 2$; 15%), other ($n = 1$; 7.5%). IRS stage distribution was stage III in 12 (92.5%) patients, stage IV – 1 (7.5%). Regional nodal metastasis (N1) occurred in 1 (7.5%) patient with tumor of the head and neck nonparameningeal. Distant metastasis occurred in 1 (7.5%) patient and the site of spread was subcutaneous fat (blueberry muffin syndrome), pleura, roots of both lungs, pancreas, bone marrow. Histology of these infants was RMA ($n = 6$; 46%), RME ($n = 6$; 46%) and spindle-cell RMS ($n = 1$; 7.5%). The *FOXO1*-fusion positive status was found in 4/6 patients RMA by fluorescence *in situ* hybridization (FISH). 11/13 (85%) patients were categorized as high risk, 1/13 (7.5%) as very high risk, 1/13 (7.5%) – treatment for stage IV patients with metastatic disease. All patients ($n = 13$; 100%) received chemotherapy according to CWS guidance 2009 protocol. All patients were administered at a reduced dose according to body weight. The distribution of treatment regimens was as follows: 11/13 (85%) – IVA, 1/13 (7.5%) – IVADO, 1/13 (7.5%) – CEVAIE. 3/13 patients aged less than 1 month was administered chemotherapy according to VAC. Initial surgery included biopsy in 8/13, surgery – 5/13 (R2 – resection). Local control was provided in 11/13 (85%) patients: only surgery in 7/13 (54%) patients, only radiotherapy in 1/13 (7.5%), radiotherapy and surgery 1/13 (7.5%), only brachytherapy 1/13 (7.5%), brachytherapy and surgery in 1/13 (7.5%). 2/13 patients were not local control: one patient with favorable site (vagina) and one patient with stage IV that showed complete response after chemotherapy in both cases. Radiotherapy including brachytherapy was administered of the all patients at the over 1 year. Radiotherapy was used in 2 of 13 patients (dose range 50.4 Gy and 51.2 Gy), brachytherapy – 36 Gy. At the start of the radiotherapy the age was 21.1 and 13.37 months, brachytherapy – 12.4 and 14.5 months. Second-look surgery was performed in 9/13 (69%) patients: R0 ($n = 7$), R1 ($n = 1$), R2 ($n = 1$). 2/9 patients were performed mutilating surgery: orbital exenteration and cystectomy. Induction therapy was completed in 12 (92.5%) of 13 patients. Median follow-up time was 42.7 (range 3.7–90) months. 8 patients were alive, 5 died. 8/13 patients whom alive were observation: 6/8 patients no relapse/progressive, 2/8 patients – remission after local relapse and progression. 3-year overall survival was 68.4% (95% confidence interval 42.6–94.1. 3-year event-free survival was 46.2% (95% confidence interval 19.1–73.3). Patients aged less than 1 year are particularly problematic. The relatively low event-free survival rate in this age group is associated with the impossibility of carrying out the entire volume of multimodal therapy and required a tailored therapeutic approach.

Key words: children, rhabdomyosarcoma, surgery, radiation therapy, neonatology

Stradomskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 76–90.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-76-90

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее частая саркома мягких тканей (СМТ) в первые два десятилетия жизни. РМС редко встречается у детей первого года жизни в сравнении с другими возрастными группами. В 5–10% случаев РМС диагностируется у детей первого года жизни и в 0,4–2% случаев может иметь врожденный характер [1–4]. Терапия пациентов первого года жизни, страдающих РМС, отличается от лечения других возрастных групп и требует модификаций, связанных с высокими рисками развития острых и отдаленных последствий химио- и лучевой терапии. Исследования международных кооперированных групп продемонстрировали негативное влияние возраста младше 1 года на прогноз заболевания [4–7]. Так, по данным Немецкой группы по изучению СМТ, 5-летняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость для пациентов с локализованными стадиями составляет 69% и 51% соответственно [5].

Учитывая литературные данные, мы проанализировали собственный опыт лечения данной когорты больных. В настоящей статье представлены резуль-

таты лечения пациентов первого года жизни, страдающих РМС, получавших лечение по протоколу Немецкого общества детских гематологов/онкологов CWS guidance, версия 2009 в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. За период с февраля 2012 г. по май 2018 г. (75 мес) в отделении клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получили лечение 117 пациентов, страдающих РМС. Критериями включения в настоящее исследование являлись: возраст менее 12 месяцев, гистологически верифицированный диагноз РМС, программная терапия по протоколу CWS guidance, версия 2009 [2]. В исследование были включены 13 (11%) пациентов первого года жизни с гистологически верифициро-

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 28.10.2020

Accepted 02.02.2021

Correspondence:

Tatyana V. Stradomskaya, a pediatric oncologist at the Department of Clinical Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: stv-sergeeva@mail.ru

ванным диагнозом РМС, получавших программную терапию. Все пациенты были обследованы и стратифицированы согласно стандартам протокола лечения CMT CWS guidance, версия 2009 [2].

При инициальной диагностике проводили сбор анамнестических данных, клиническое обследование, лабораторные, инструментальные, молекулярно-биологические методы исследования, гистологическое исследование, цитологическое исследование костного мозга. Объем рентгенологических и инструментальных методов исследования включал рентгенографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) пораженной области, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфию с бифосфонатами, мечеными ^{99m}Tc . Исследования проводили в целях определения анатомической локализации опухоли, ее инициальных размеров, взаимосвязи с окружающими органами и тканями и исключения метастатического поражения других органов и систем. Ультразвуковые методы исследования (УЗИ), такие как УЗИ сердца, головного мозга, позволяли выявить сопутствующую патологию центральной нервной (ЦНС) и сердечно-сосудистой систем, проведение вызванных слуховых и зрительных потенциалов позволяло определить функцию слухового и зрительного анализатора при локализации опухоли в области головы и шеи. Костномозговые пункции проводились из четырех точек, чаще всего это были эпифиз большеберцовых костей и пяточные кости, в редких случаях – гребни подвздошных костей. Спинномозговую пункцию с последующим цитологическим исследованием ликвора выполняли при наличии интракраниального распространения опухоли.

Проводилась оценка инициального объема операции по следующим критериям: биопсия, радикальное удаление опухоли в объеме R0-резекции (микроскопически негативные края резекции), удаление опухоли в объеме R1-резекции (макроскопически удаленная опухоль с гистологически подтвержденными позитивными краями), R2-резекция (нерадикальное удаление опухоли с макроскопически остаточной опухолью). Инициальный объем операции в целях верификации диагноза включал биопсию опухоли. У части пациентов с инициальным оперативным этапом в стационаре региона проживания проведена попытка удаления опухоли (R1/R2-резекция).

Диагноз устанавливался на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли. У пациентов с альвеолярной РМС проводилась оценка реаранжировок гена *FOXO1* методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH).

Для стратификации пациентов на группы риска использовались критерии Европейской группы по оптимизации лечения CMT у детей (European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, EPSSG) и Немецкой группы по лечению CMT у детей (Cooperative Weichteilsarkom Study, CWS) Немецкого общества детских онкологов и гематологов (Group for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) [2]. Стратификация пациентов на группы риска проводилась согласно протоколу лечения, учитывая гистологический тип РМС, локализацию, инициальные размеры опухоли, возраст на момент постановки диагноза, постхирургическую стадию согласно Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), наличие отдаленных метастазов и поражения регионарных лимфатических узлов [2]. Критерии стратификации были подробно описаны ранее [8, 9].

Системная химиотерапия проводилась всем пациентам согласно группе риска в объеме 9 курсов полихимиотерапии (ПХТ). Схемы химиотерапии подробно представлены в работе Т.В. Сергеевой с соавт. (2018) [8]. Расчет доз всех химиопрепаратов проводился на килограмм массы тела ребенка (таблица 1). Пациенты в возрасте младше 3 месяцев получали ПХТ по схеме VAC (винкристин, актиномицин, циклофосфамид). Первый курс проводился с редукцией доз химиопрепаратов на 30%, далее при удовлетворительной переносимости курсы ПХТ продолжались без дополнительной редукции.

После 3 курсов ПХТ выполнялась оценка ответа на проведенную терапию и определялась тактика локального контроля. Повторное инструментальное исследование (КТ или МРТ) позволяло оценить объем сокращения опухоли, взаимосвязь с окружающими органами и тканями. Повторные исследования в объеме КТ органов грудной клетки и брюшной полости, костномозговых пункций из четырех точек проводились у пациентов с выявленными метастатическими очагами на инициальном этапе в целях оценки динамики со стороны метастатических очагов и подтверждения их санации.

Тактика локального контроля определялась совокупностью факторов, включающих возраст на момент постановки диагноза и на момент проведения локального контроля, гистологический тип опухоли, объем инициального оперативного вмешательства, ответ на проведенную терапию, локализацию опухоли, степень сохранения функции пораженного органа, резектабельность образования без калечащих последствий. В большинстве случаев предпочтение отдавалось оперативному этапу лечения. Объем отсроченной операции оценивался по приведенным выше критериям (R0/R1/R2).

Лучевая терапия проводилась в дозах, предусмотренных протоколом лечения у пациентов старше

1 года при невозможности радикального удаления опухоли. Окончательное решение об объеме и методе локального контроля принималось на междисциплинарных конференциях с участием врачей – детских онкологов, лучевых терапевтов, рентгенологов и детских хирургов.

Для хранения данных и проведения первичной обработки использовалась база данных в программе Excel Microsoft Office 2010. Статистический анализ выполнялся при помощи программы XLSTAT. Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака и проценты, для описания количественных непрерывных данных – медиана и среднее арифметическое значение. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана–Майера. Для сравнения кривых – непараметрический log-rank-критерий. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (двусторонний тест).

Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 01.02.2020. ОВ оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза РМС до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным. БСВ – как время, прошедшее с момента постановки диагноза РМС до неблагоприятного события, под которым понимались прогрессия, рецидив (в случае достижения полного ответа), развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины, или даты последнего наблюдения за пациентом.

На момент проведения исследования все авторы настоящей публикации являлись сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 13 пациентов первого года жизни, страдающих РМС. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 6,7 (разброс 0,23–11,9) месяца. У 2 (15%) пациентов опухоль выявлена пренатально на 32-й и 33-й неделях гестации. У 2 (15%) больных диагноз установлен в первый месяц жизни. Соотношение мальчики:девочки составило 1,1:1.

Детальная характеристика группы пациентов с учетом пола, возраста, гистологического типа РМС, локализации первичной опухоли, классификации по системе TNM, клинической группы по IRS, объема первичной опухоли, инициальной и second-look-операций и локального контроля, суммарной очаговой дозы (СОД) дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и брахитерапии, периода наблюдения, исхода заболевания представлена в таблице 2.

Распределение по локализации первичной опухоли: область головы и шеи ($n = 4$; 31,5%), в том числе непараменингеально ($n = 2$; 50%), параменингеально ($n = 1$; 25%), орбита ($n = 1$; 25%), малый таз ($n = 3$; 23%), конечности ($n = 3$; 23%), мочепо-

Таблица 1

Редукция доз химиопрепаратов в зависимости от возраста у пациентов первого года жизни, согласно рекомендациям протокола CWS [2]

Table 1

Chemotherapy dose reduction based on the age for patients in the first year of life, according to the CWS protocol [2]

Возраст, месяцы Age, months	Препараты и расчет доз ПХТ Chemotherapy drugs and dose calculations	Курсы ПХТ Polychemotherapy courses
0–3	1. Расчет доз на 1 кг массы тела с их дополнительной редукцией на 1/3 2. Расчет дозы циклофосфида на 1 кг массы тела в дозе 20 мг/кг без дополнительной редукции 3. Ифосфамид не вводится 4. Антрациклины не вводятся 1. Doses are calculated by body weight, additional 1/3 dose reduction 2. Cyclophosphamide is calculated by body weight, at a dose of 20 mg/kg, without any additional reduction 3. Ifosfamide is not administered 4. Anthracyclines are not administered	VA или VAC VA or VAC
> 3 – ≤ 6	1. Расчет доз на 1 кг массы тела с их дополнительной редукцией на 1/3 в первом курсе ПХТ 2. При удовлетворительной переносимости последующие курсы проводятся без редукции доз 1. Doses are calculated by body weight, additional 1/3 dose reduction during the first course of chemotherapy 2. If well tolerated, no further reduction is required	VA, IVA или VAIA (в зависимости от группы риска) VA, IVA or VAIA (depending on risk group)
> 6 – ≤ 12 (или вес ≤ 10 кг) > 6 – ≤ 12 (or weight ≤ 10 kg)	1. Расчет доз на 1 кг массы тела 2. Дополнительная редукция на 1/3 не проводится 1. Doses are calculated by body weight 2. No additional 1/3 dose reduction	VA, IVA или VAIA (в зависимости от группы риска) VA, IVA or VAIA (depending on risk group)
> 12 (и вес > 10 кг) > 12 (and weight > 10 kg)	1. Расчет доз в соответствии с площадью тела (на 1 м ²) 2. Дополнительная редукция на 1/3 не проводится 3. В случае возраста > 12 месяцев, но при весе менее 10 кг расчет доз ПХТ проводится на 1 кг массы тела 1. Doses are calculated by body surface area, m ² 2. No additional 1/3 dose reduction 3. In patients > 12 months, but < 10 kg, doses are calculated by body weight	VA, IVA или VAIA (в зависимости от группы риска) VA, IVA or VAIA (depending on risk group)

Примечание. Курс VAC – винкристин, актиномицин D, циклофосфамид; курс VA – винкристин, актиномицин D; курс IVA – винкристин, актиномицин D, ифосфамид; курс VAIA – винкристин, актиномицин D, ифосфамид, доксорубин

Note. VAC course – vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide; VA course – vincristine, actinomycin D; IVA course – vincristine, actinomycin D, ifosfamide; VAIA course – vincristine, actinomycin D, ifosfamide, doxorubicin

Таблица 2
Характеристика пациентов, вошедших в исследование

Table 2
The characteristics of patients included in the study

№	Пол Sex	Возраст, месяцы* Age, months*	Гистология Histology	Локализация Site	TNM	IRS	Инициальный объем опухоли (см³) Initial tumor volume (cm³)	Первичная операция Initial surgery	Терапия Therapy	Локальный контроль Local control	Second-look-операция Second-look surgery	Лучевая терапия (Гр), воз- раст на момент проведения Radiation therapy (Gy), age at radiation therapy	Исход Outcome	Период наблюдения, мес Duration of follow-up, months
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	Жен- ский Female	0,23	Альвео- лярная РМС FOXO1+ Alveolar RMS FOXO1+	Голова/ шея (пара- менин- геально) Head/ neck (parame- ningeal)	T2bN1M0	III	150	Биопсия Biopsy	VAC №5 + IVA №2 (редукция 30%) + R0 5 cycles of VAC + 2 cycles of IVA (a 30% reduction) + R0	Опера- ция Surgery	R0	Нет No	Смерть, полиор- ганная недоста- точность Death, multiorgan failure	3,73
2	Муж- ской Male	0,33	Эмбрио- нальная РМС Embryonal RMS	Мо- чевой пузырь Urinary bladder	T2bN0M0	III	142	Биопсия Biopsy	VA №9 + R0 9 cycles of VA + R0	Опера- ция Surgery	R0 (цистпро- статэкто- мия) R0 (cyst prostatec- tomy)	Нет No	Жив, без со- бытия Alive, event-free	90,03
3	Жен- ский Female	1,26	Эмбрио- нальная РМС Embryonal RMS	Тулови- ще Trunk	T1aN0M0	III	12,5	R2	IVA №4 + вторая линия №6 + R0 4 cycles of IVA + 6 cycles of second-line therapy + R0	Опера- ция Surgery	R0	Нет No	Жив, без со- бытия Alive, event-free	84,4
4	Муж- ской Male	9,6	Эмбрио- нальная РМС Embryonal RMS	Малый таз Lesser pelvis	T2bN0M0	III	68	Биопсия Biopsy	VAC №9 + R0 9 cycles of VAC + R0	Опера- ция Surgery	R0	Нет No	Жив, без со- бытия Alive, event-free	75,2
5	Жен- ский Female	6,7	Альвео- лярная РМС FOXO1+ Alveolar RMS FOXO1+	Голова/ шея (пара- менин- геально) Head/ neck (parame- ningeal)	T2aN0M0	III	11,4	Биопсия Biopsy	IVA №9 + ДЛТ 9 cycles of IVA + external radiation therapy	ДЛТ External radiation therapy	Нет No	51,2 (13,3) месяца 51.2 (13.3) months	Смерть, локаль- ный ре- цидив Death, lo- cal relapse	46,5
6	Муж- ской Male	11,9	Альвео- лярная РМС FOXO1+ Alveolar RMS FOXO1+	Конеч- ность Extremity	T2bN0M0	III	21	R2	IVA №9 + R1 + ДЛТ 9 cycles of IVA + R1 + external radiation therapy	Опера- ция + ДЛТ Surgery + external radiation therapy	R1	50,4 (21,1) месяца 50.4 (21.1) months	Смерть, локаль- ный ре- цидив Death, lo- cal relapse	34,23
7	Жен- ский Female	11,3	Альвео- лярная РМС FOXO1- Alveolar RMS FOXO1-	Орбита Orbit	T2aN0M0	III	11	Биопсия Biopsy	IVA №9 + R0 9 cycles of IVA + surgery	Опера- ция Surgery	R0 (экзен- терация орбиты) R0 (exen- teration of the orbit)	Нет No	Жив, без со- бытия Alive, event-free	60,2
8	Муж- ской Male	6,03	Эмбрио- нальная РМС Embryonal RMS	Малый таз Lesser pelvis	T2bN0M0	III	149	R2	IVA №10 + брахитерапия 10 cycles of IVA + brachytherapy	Брахи- терапия Brachy- therapy	Нет No	36 (12,4) месяцев 36 (12.4) months	Жив, без со- бытия Alive, event-free	43,1
9	Жен- ский Female	8,63	Эмбрио- нальная РМС Embryonal RMS	Малый таз Lesser pelvis	T2bN0M0	III	53	Биопсия Biopsy	IVA №3 + прогрессия + вторая линия №6 + R0 + брахи- терапия + метрономная терапия 3 cycles of IVA + progression + 6 cycles of second-line therapy + R0 + brachytherapy + metronomic therapy	Опера- ция + брахи- терапия Surgery + brachy- therapy	R0	36 (14,5) месяцев 36 (14.5) months	Жив по- сле про- грессии Alive, after progres- sion	42,7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
10	Женский Female	5,6	Эмбриональная РМС Embryonal RMS	Влагалище Vagina	T1aN0M0	III	0,0001	R2	IVA №9 9 cycles of IVA	Нет No	Нет No	Нет No	Жив, без события Alive, event-free	39
11	Мужской Male	1,5	Альвеолярная РМС FOXO1– Alveolar RMS FOXO1–	Конечность Extremity	T2bN0M1	IV	24	Биопсия Biopsy	VAC №3 + CEVAIE №6 + метрономная терапия №6 3 cycles of VAC + 6 cycles of CEVAIE + 6 cycles of metronomic therapy	Нет No	Нет No	Нет No	Смерть, ранний изолированный рецидив в ЦНС Death, early isolated relapse in the CNS	28,0
12	Мужской Male	11,6	Веретеноклеточная РМС Spindle cell RMS	Конечность Extremity	T2bN0M0	III	61	Биопсия Biopsy	IVA №9 + R0 9 cycles of IVA + R0	Операция Surgery	R0	Нет No	Жив, после раннего локального рецидива Alive, after early local relapse	28,3
13	Мужской Male	3,5	Альвеолярная РМС FOXO1+ Alveolar RMS FOXO1+	Голова/шея (параменингеально) Head/neck (paraneural)	T2aN0M0	III	9	R2	IVA №3 + прогрессия + вторая линия №2 + прогрессия + третья линия №6 + R2 + метрономная терапия 3 cycles of IVA + progression + 2 cycles of second-line therapy + progression + 6 cycles of third-line therapy + R2 + metronomic therapy	Операция Surgery	R2	Нет No	Смерть, прогрессия на 1-й и 2-й линии терапии Death, progression during 1 st - and 2 nd -line therapy	20,8

ловая система ($n = 2$; 15%), туловище ($n = 1$; 7,5%). При анализе размеров первичной опухоли на момент постановки диагноза у 8 (61,5%) из 13 больных она была более 5 см. Медиана объема первичной опухоли составила 24 (разброс 0,001–150) см³. У 12/13 (92,5%) пациентов отсутствовали отдаленные метастазы на момент постановки диагноза. У 1 больного отмечено поражение подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), плевры, корней обоих легких, поджелудочной железы, костного мозга. Клинически картина метастазов в ПЖК у этого пациента с альвеолярной РМС соответствовала кожному синдрому «черничного пирога» (blueberry muffin syndrome) [10]. Поражение регионарных лимфатических узлов отмечено у 1/13 (7,5%) больного с локализацией первичной опухоли в области головы и шеи.

В целях верификации диагноза проведена биопсия образования у 8/13 (61,5%) пациентов, попытка хирургического удаления опухоли – у 5/13 (38,5%) (рисунки 1 и 2).

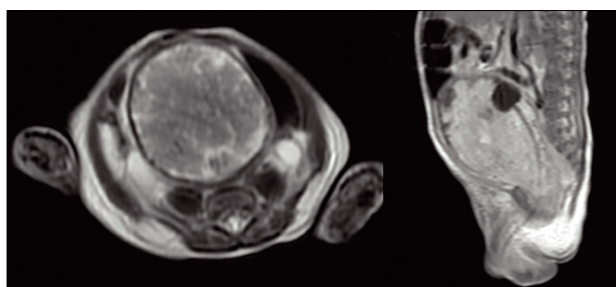
Всем пациентам (100%) диагноз был установлен на основании гистологического исследования ткани опухоли. При распределении по гистологическим подтипам выявлено, что эмбриональная РМС диагностирована у 6/13 (46%) пациентов, альвеолярная РМС – у 6/13 (46%), у 1/13 (7,5%) больного – веретеноклеточная РМС. У 4/6 (66,6%) пациентов с альвеолярной

Рисунок 1

МР-картина врожденной опухоли мочевого пузыря пациента №2, у которого в дебюте заболевания отмечено развитие острой почечной недостаточности ввиду обструкции опухолью мочевыводящих путей

Figure 1

An MRI pattern of the congenital tumor of the urinary bladder in patient No.2, who developed acute renal failure at disease onset due to urinary tract obstruction caused by the tumor



РМС выявлена перестройка гена *FOXO1* при цитогенетическом исследовании ткани опухоли методом FISH.

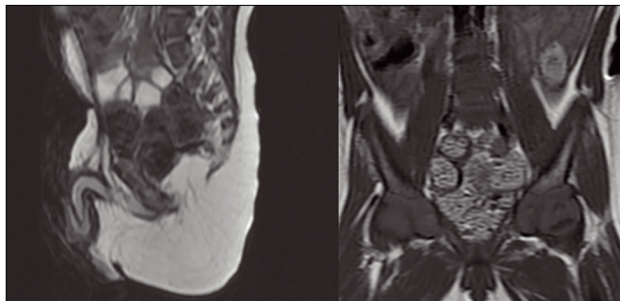
Распределение по клиническим группам согласно постоперационной классификации IRS было следующим: III ($n = 12$; 92,5%), IV ($n = 1$; 7,5%). Всем больным проведена химиотерапия в полном объеме (9 курсов) в соответствии с группой риска: 11/13 (85%) пациентов получали терапию в рамках группы высокого риска (схема IVA, в 2 случаях требовалась модификация терапии с отказом от ифосфамида или его заменой на циклофосфамид), 1/13 (7,5%)

Рисунок 2

МР-картина пациента №2 после завершения программной терапии, включающей 9 курсов ПХТ и цистпростатэктомию

Figure 2

MRI scans of patient No.2 after the completion of treatment which included 9 courses of polychemotherapy and cyst-prostatectomy



– группы очень высокого риска (схема IVADO), 1/13 (7,5%) проведено лечение для группы с инициальными метастазами с последующей метронуомной терапией (схема CEVAIE). У 3/13 (23%) больных в возрасте младше 3 месяцев инициальные курсы ПХТ проводились по схеме VAC.

Локальный контроль проведен 11/13 (85%) пациентам, включая только хирургическое лечение у 7/13 (54%) больных, только ДЛТ – у 1/13 (7,5%), комбинированное лечение (операция и ДЛТ) – у 1/13 (7,5%). В условиях Университетской клиники Тюбингена (Германия; руководитель педиатрической хирургической службы проф. Й. Фукс) 2/13 (15%) больным проведена внутритканевая брахитерапия, у 1 – в сочетании с хирургическим вмешательством. Локальный контроль не проводился 2/13 (15%) пациентам. В первом случае больному с благоприятной локализацией первичной опухоли (влагалище) с полным ответом на проведенную ПХТ, во втором – пациенту с диссеминированной формой заболевания (множественные подкожные метастазы (blueberry muffin syndrome) в дебюте заболевания) из-за отсутствия субстрата первичной опухоли и полной санации метастатических очагов на фоне ПХТ.

Лучевая терапия проведена 4/13 (30%) больным, включая ДЛТ ($n = 2$) и брахитерапию ($n = 2$). Пациенты, подвергшиеся ДЛТ, включали ребенка с РМС конечности (СОД 50,4 Гр) и РМС параинтестинальной локализацией опухоли (СОД 51,2 Гр). Двоим пациентам с локализацией опухоли в области малого таза проведена внутритканевая брахитерапия в СОД 36 Гр. Следует отметить, что во всех случаях возраст на момент начала лучевой терапии был старше 12 месяцев. Возраст 2 пациентов на момент ДЛТ был равен 21,1 и 13,37 месяца, на момент проведения брахитерапии – 12,4 и 14,5 месяца.

Хирургический этап в объеме second-look-операции проведен у 9/13 (69%) пациентов. Из них

объем операции оценивался следующим образом: R0-резекция ($n = 7$), R1-резекция ($n = 1$), R2-резекция ($n = 1$). У 2/9 пациентов проведены оргоуносящие операции: экзентерация орбиты и цистпростатэктомию (рисунки 1 и 2).

Индукционная терапия завершена у 12/13 (92,5%) больных. Медиана наблюдения за живущими пациентами составила 42,7 (разброс 3,7–90) месяца. Исход наблюдения: 8 (61,5%) пациентов живы, 5 (38,5%) – умерли. Летальный исход отмечен у 1 пациента в результате полиорганной недостаточности, у 3 – в результате рецидива заболевания, у 1 отмечено прогрессирование в процессе метронуомной терапии. Следует отметить, что у пациента с альвеолярной РМС и диссеминированной формой заболевания (клиника blueberry muffin syndrome) отмечался ранний изолированный рецидив с поражением ЦНС. На момент написания настоящей статьи 8/13 (61,5%) больных находятся под динамическим наблюдением: 6/8 без прогрессии/рецидива, 2/8 в ремиссии после терапии локального рецидива и прогрессии.

Трехлетняя ОВ составила 68,4% (95% доверительный интервал 42,6–94,1). Трехлетняя БСВ – 46,2% (95% доверительный интервал 19,1–73,3) (рисунки 3 и 4). Число пациентов в этом исследовании не позволило провести анализ выживаемости в различных группах риска.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

РМС представляет собой наиболее распространенный вид СМТ у детей, на который приходится более 60% случаев заболевания в первое десятилетие жизни. Чаще всего РМС диагностируется у детей младше 6 лет [1]. Дети первого года жизни, страдающие РМС, традиционно рассматриваются как прогностически неблагоприятная группа [6]. Анализ, проведенный несколькими кооперированными исследовательскими группами, показывает худшие показатели БСВ и ОВ у детей первого года жизни по сравнению с пациентами старшего возраста, варьируя от 42,3% и 61,7% до 57% и 76% соответственно (таблица 3) [3–7]. Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными.

В литературе приводятся несколько объяснений данным результатам. Во-первых, большинство клинических протоколов по лечению РМС у детей рекомендуют редукцию доз цитостатических препаратов у детей первого года жизни, что выражается в рекомендациях по расчету доз на килограмм массы тела в отличие от площади поверхности тела у детей старше года и/или более 10 кг массы тела, а также возможному дополнительному снижению доз у детей первых 3–6 месяцев жизни. В частности, аналогичные рекомендации используются в протоколах группы

Рисунок 3

Трехлетняя ОБ пациентов, включенных в исследование, составила 68,4% (95% доверительный интервал 42,6–94,1)

Figure 3

The 3-year OS rate for patients included in the study was 68.4% (95% confidence interval 42.6–94.1)

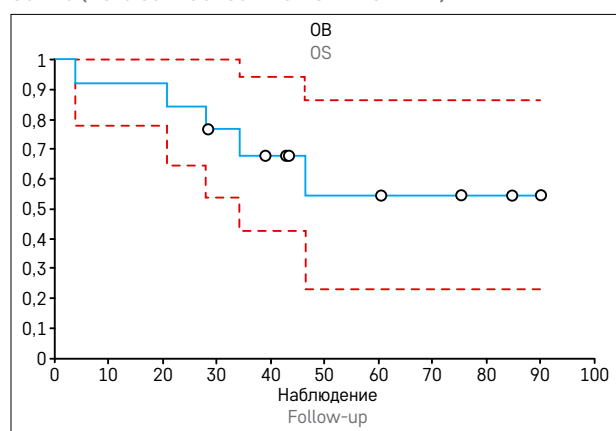
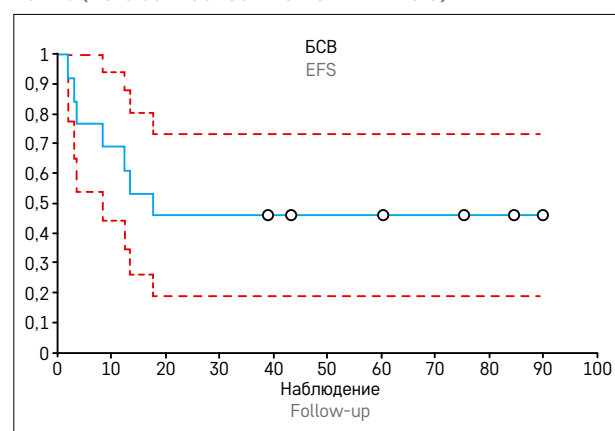


Рисунок 4

Трехлетняя БСВ пациентов, включенных в исследование, составила 46,2% (95% доверительный интервал 19,1–73,3)

Figure 4

The 3-year EFS rate for patients included in the study was 46.2% (95% confidence interval 19.1–73.3)



CWS [2]. Указанные особенности расчета доз цитостатиков могут оказывать неблагоприятное влияние на отдаленные результаты лечения за счет меньшей интенсивности системной терапии и меньших кумулятивных доз препаратов.

Во-вторых, с учетом возраста пациентов и потенциально тяжелых отдаленных последствий лучевой терапии большинство исследовательских групп не рекомендует ее рутинное применение у детей первого года жизни, оставляя ее использование как индивидуальное решение, в частности, для больных, у которых невозможно достичь R0-резекции.

Следует отметить, что вне зависимости от возраста пациента выбор методов локального контроля у детей с РМС представляется чрезвычайно сложным клиническим решением, оказывающим значимое влияние на прогноз заболевания, а также на частоту и степень выраженности отдаленных последствий лечения. Выбор методов локального контроля в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева осуществляется в рамках мультидисциплинарных конференций с участием врачей – детских онкологов, рентгенологов, лучевых терапевтов и детских хирургов. При этом учитывается не только потенциальное положительное влияние того или иного метода на прогноз заболевания, но и вероятность развития отдаленных осложнений у каждого конкретного пациента. М.С. Stevens, один из руководителей Европейской группы по лечению СМТ у детей (SIOP), в своей статье подчеркнул, что врачи, осуществляющие лечение ребенка с РМС, должны четко осознавать «цену излечения» и во многих ситуациях, особенно у детей раннего возраста, необходимо взвешивать риск рецидива заболевания и инвалидизирующих последствий терапии [11].

Данные группы CWS убедительно показывают, что достижение R0-резекции у пациентов первого года жизни с локализованными формами РМС является определяющим фактором, улучшающим показатели БСВ и ОБ [5]. При этом для достижения R0-резекции могут потребоваться повторные хирургические вмешательства и «чистые» края резекции могут быть получены в ходе отсроченных хирургических вмешательств [5]. В нашей когорте больных ($n = 6$), которые на момент проведения анализа были живы без событий, в 4 случаях выполнена R0-резекция.

Следует отметить, что ряд локализаций рассматривается как прогностически более благоприятные, особенно у детей первого года жизни. Данные особенности необходимо учитывать при планировании терапевтических вмешательств. Так, при РМС с поражением влагалища у девочек первого года жизни в случае достижения полного ответа на ПХТ допустимым является отказ как от калечащих операций, так и от хирургического вмешательства в целом, а также отказ от проведения лучевой терапии [12]. В нашей когорте больных данная тактика была выбрана у единственного ребенка с указанной локализацией опухолевого процесса, при этом период наблюдения за пациентом составил 39 мес.

Необходимо подчеркнуть, что немецкими авторами впервые показано, что проведение лучевой терапии не оказывает значимого влияния на прогноз заболевания в отличие от выводов более ранних публикаций [5]. Так, показатели БСВ и ОБ у пациентов, которым не проводилась лучевая терапия и которым она была выполнена, составили 55% и 50% ($p = 0,44$) соответственно и 69% и 71% ($p = 0,47$) соответственно. Однако проведение лучевой терапии рассматривалось как важный фактор в этом исследовании, снижающий риск развития рецидива забо-

Таблица 3

Результаты лечения пациентов первого года жизни с РМС по данным кооперативных исследовательских групп

Table 3

The results of treatment in patients in the first year of life with rhabdomyosarcoma (RMS), according to the data of cooperative study groups

Показатель Parameter	CWS, 2019 [5]	COG, 2011 [6]	SIOP, 2005 [7]	ICG, 2003 [4]
1	2	3	4	5
Число пациентов, вошедших в исследование, <i>n</i> Number of patients included in the study, <i>n</i>	144	76	64	50
БСВ, % Event-free survival (EFS), %	51	57	57	42,3
ОВ, % Overall survival (OS), %	69	76	72	61,7
Протокол терапии Treatment protocol	CWS-81-86-91 (<i>n</i> = 46) БСВ – 54 ± 14% ОВ – 72 ± 13% CWS-96 (<i>n</i> = 33) БСВ – 38 ± 17% ОВ – 54 ± 17% CWS-2002p (<i>n</i> = 35) БСВ – 60 ± 16% ОВ – 80 ± 14% SoTiSaR (<i>n</i> = 30) БСВ – 55 ± 20% ОВ – 77 ± 18% <i>p</i> (БСВ) – 0,2 <i>p</i> (ОВ) – 0,11 CWS-81-86-91 (<i>n</i> = 46) ЕФС – 54 ± 14% ОС – 72 ± 13% CWS-96 (<i>n</i> = 33) ЕФС – 38 ± 17% ОС – 54 ± 17% CWS-2002p (<i>n</i> = 35) ЕФС – 60 ± 16% ОС – 80 ± 14% SoTiSaR (<i>n</i> = 30) ЕФС – 55 ± 20% ОС – 77 ± 18% <i>p</i> (ЕФС) – 0,2 <i>p</i> (ОС) – 0,11	IRS-IV (<i>n</i> = 41) БСВ – 53% ОВ – нет данных IRS-V: D9803 (<i>n</i> = 15) D9602 (<i>n</i> = 20) IRS-IV (<i>n</i> = 41) ЕФС – 53% ОС – no data IRS-V: D9803 (<i>n</i> = 15) D9602 (<i>n</i> = 20)	MMT-84 MMT-89	RMS-79 (<i>n</i> = 10) БСВ – 54% ОВ – нет данных RMS-88 (<i>n</i> = 16) БСВ – 33% ОВ – нет данных RMS-96 (<i>n</i> = 17) БСВ – 45% ОВ – нет данных <i>p</i> (БСВ) – 0,24 INT (<i>n</i> = 7) RMS-79 (<i>n</i> = 10) ЕФС – 54% ОС – no data RMS-88 (<i>n</i> = 16) ЕФС – 33% ОС – no data RMS-96 (<i>n</i> = 17) ЕФС – 45% ОС – no data <i>p</i> (ЕФС) – 0,24 INT (<i>n</i> = 7)
Возраст пациентов Patient age	≤ 1 месяца (<i>n</i> = 10) БСВ – 20 ± 25% ОВ – 40 ± 30% > 1 ≤ 6 месяцев (<i>n</i> = 47) БСВ – 50 ± 15% ОВ – 71 ± 14% > 6 ≤ 12 месяцев (<i>n</i> = 87) БСВ – 56 ± 11% ОВ – 73 ± 10% <i>p</i> (БСВ) – 0,002 <i>p</i> (ОВ) – 0,028 ≤ 1 month (<i>n</i> = 10) ЕФС – 20 ± 25% ОС – 40 ± 30% > 1 ≤ 6 months (<i>n</i> = 47) ЕФС – 50 ± 15% ОС – 71 ± 14% > 6 ≤ 12 months (<i>n</i> = 87) ЕФС – 56 ± 11% ОС – 73 ± 10% <i>p</i> (ЕФС) – 0,002 <i>p</i> (ОС) – 0,028	≤ 1 месяца (<i>n</i> = 4) < 3 месяцев (<i>n</i> = 13) БСВ – 59% ОВ – нет данных ≥ 3 месяцев (<i>n</i> = 63) БСВ – 56% ОВ – нет данных <i>p</i> (БСВ) – 0,86 ≤ 1 month (<i>n</i> = 4) < 3 months (<i>n</i> = 13) ЕФС – 59% ОС – no data ≥ 3 months (<i>n</i> = 63) ЕФС – 56% ОС – no data <i>p</i> (ЕФС) – 0,86	≤ 1 месяца (<i>n</i> = 5) ≤ 1 month (<i>n</i> = 5)	Врожденная РМС (<i>n</i> = 15) БСВ – 44% ОВ – нет данных Неврожденная РМС (<i>n</i> = 35) БСВ – 41% ОВ – нет данных <i>p</i> (БСВ) – 0,92 Congenital RMS (<i>n</i> = 15) ЕФС – 44% ОС – no data Non-congenital RMS (<i>n</i> = 35) ЕФС – 41% ОС – no data <i>p</i> (ЕФС) – 0,92
Гистологический тип РМС Histological type of RMS	Эмбриональная РМС (<i>n</i> = 95) БСВ – 59 ± 10% ОВ – 75 ± 9% Ботриодная РМС (<i>n</i> = 10) БСВ – 58 ± 32% ОВ – 80 ± 25% Анапластическая РМС (<i>n</i> = 1)	Эмбриональная РМС (<i>n</i> = 43) БСВ – 64% ОВ – нет данных Альвеолярная РМС (<i>n</i> = 16) БСВ – 22% ОВ – 65% Недифференцированная РМС/другие РМС	Эмбриональная РМС (<i>n</i> = 44) БСВ – нет данных ОВ – 82% Альвеолярная РМС (<i>n</i> = 20) БСВ – 21% ОВ – 37% Embryonal RMS	Эмбриональная РМС (<i>n</i> = 38) БСВ – 48% ОВ – нет данных Альвеолярная РМС (<i>n</i> = 11) БСВ – 27% ОВ – нет данных <i>p</i> (БСВ) – 0,21 Embryonal RMS

1	2	3	4	5
	<p>БСВ, ОВ – нет данных</p> <p>Веретеноклеточная/склерозирующая РМС (n = 6)</p> <p>БСВ – 64 ± 41%</p> <p>ОВ – нет данных</p> <p>Альвеолярная РМС (n = 32)</p> <p>БСВ – 27 ± 16%</p> <p>ОВ – 47 ± 20%</p> <p>ρ (БСВ) – 0,023</p> <p>ρ (ОВ) – 0,004</p> <p>Embryonal RMS (n = 95)</p> <p>EFS – 59 ± 10%</p> <p>OS – 75 ± 9%</p> <p>Botryoid RMS (n = 10)</p> <p>EFS – 58 ± 32%</p> <p>OS – 80 ± 25%</p> <p>Anaplastic RMS (n = 1)</p> <p>EFS, OS – no data</p> <p>Spindle cell/sclerosing RMS (n = 6)</p> <p>EFS – 64 ± 41%</p> <p>OS – no data</p> <p>Alveolar RMS (n = 32)</p> <p>EFS – 27 ± 16%</p> <p>OS – 47 ± 20%</p> <p>ρ (EFS) – 0,023</p> <p>ρ (OS) – 0,004</p>	<p>(n = 17)</p> <p>БСВ – 69%</p> <p>ОВ – нет данных</p> <p>ρ (БСВ) – 0,04</p> <p>Embryonal RMS (n = 43)</p> <p>EFS – 64%</p> <p>OS – no data</p> <p>Alveolar RMS (n = 16)</p> <p>EFS – 22%</p> <p>OS – 65%</p> <p>Undifferentiated RMS/other types of RMS (n = 17)</p> <p>EFS – 69%</p> <p>OS – no data</p> <p>ρ (EFS) – 0,04</p>	<p>(n = 44)</p> <p>EFS – no data</p> <p>OS – 82%</p> <p>Alveolar RMS (n = 20)</p> <p>EFS – 21%</p> <p>OS – 37%</p>	<p>(n = 38)</p> <p>EFS – 48%</p> <p>OS – no data</p> <p>Alveolar RMS (n = 11)</p> <p>EFS – 27%</p> <p>OS – no data</p> <p>ρ (EFS) – 0,21</p>
Размер первичной опухоли Initial tumour size	<p>≤ 5 см (n = 76)</p> <p>БСВ – 57 ± 11%</p> <p>ОВ – 76 ± 10%</p> <p>> 5 см (n = 65)</p> <p>БСВ – 46 ± 13%</p> <p>ОВ – 63 ± 13%</p> <p>ρ (БСВ) – 0,16</p> <p>ρ (ОВ) – 0,06</p> <p>Нет данных (n = 3)</p> <p>БСВ – 67 ± 53%</p> <p>ОВ – 50 ± 35%</p> <p>ρ (БСВ) – 0,013</p> <p>ρ (ОВ) – 0,11</p> <p>≤ 5 см (n = 76)</p> <p>EFS – 57 ± 11%</p> <p>OS – 76 ± 10%</p> <p>> 5 см (n = 65)</p> <p>EFS – 46 ± 13%</p> <p>OS – 63 ± 13%</p> <p>ρ (EFS) – 0,16</p> <p>ρ (OS) – 0,06</p> <p>No data (n = 3)</p> <p>EFS – 67 ± 53%</p> <p>OS – 50 ± 35%</p> <p>ρ (EFS) – 0,013</p> <p>ρ (OS) – 0,11</p>	<p>≤ 5 см (n = 45)</p> <p>БСВ – 59%</p> <p>ОВ – нет данных</p> <p>> 5 см (n = 31)</p> <p>БСВ – 54%</p> <p>ОВ – нет данных</p> <p>ρ (БСВ) – 0,86</p> <p>≤ 5 см (n = 45)</p> <p>EFS – 59%</p> <p>OS – no data</p> <p>> 5 см (n = 31)</p> <p>EFS – 54%</p> <p>OS – no data</p> <p>ρ (EFS) – 0,86</p>		<p>≤ 5 см (n = 28)</p> <p>БСВ – 47%</p> <p>ОВ – нет данных</p> <p>> 5 см (n = 22)</p> <p>БСВ – 36%</p> <p>ОВ – нет данных</p> <p>ρ (БСВ) – 0,19</p> <p>≤ 5 см (n = 28)</p> <p>EFS – 47%</p> <p>OS – no data</p> <p>> 5 см (n = 22)</p> <p>EFS – 36%</p> <p>OS – no data</p> <p>ρ (EFS) – 0,19</p>
Локализация первичной опухоли Initial tumor site	<p>Конечности (n = 18)</p> <p>БСВ – 65 ± 26%</p> <p>ОВ – 87 ± 17%</p> <p>Голова и шея (n = 35)</p> <p>БСВ – 38 ± 17%</p> <p>ОВ – 52 ± 19%</p> <p>Орбита (n = 8)</p> <p>БСВ – 25 ± 30%</p> <p>ОВ – 75 ± 30%</p> <p>Другие (n = 33)</p> <p>БСВ – 52 ± 18%</p> <p>ОВ – 68 ± 16%</p> <p>Мочеполовая система (n = 50)</p> <p>БСВ – 56 ± 14%</p> <p>ОВ – 74 ± 13%</p> <p>ρ (БСВ) – 0,12</p> <p>ρ (ОВ) – 0,19</p> <p>Extremities (n = 18)</p> <p>EFS – 65 ± 26%</p> <p>OS – 87 ± 17%</p> <p>Head and neck (n = 35)</p>	<p>Благоприятная (n = 29)</p> <p>БСВ – 52%</p> <p>ОВ – нет данных</p> <p>Неблагоприятная (n = 61)</p> <p>БСВ – 61%</p> <p>ОВ – нет данных</p> <p>ρ (БСВ) – 0,43</p> <p>Favourable (n = 29)</p> <p>EFS – 52%</p> <p>OS – no data</p> <p>Unfavourable (n = 61)</p> <p>EFS – 61%</p> <p>OS – no data</p> <p>ρ (EFS) – 0,43</p>	<p>Конечности (n = 15)</p> <p>Паратестикулярная/влагалище (n = 13)</p> <p>Мочевой пузырь/простата (n = 12)</p> <p>Голова и шея (n = 8)</p> <p>Параменингеальная (n = 2)</p> <p>Орбита (n = 1)</p> <p>Другие (n = 10)</p> <p>Extremities (n = 15)</p> <p>Paratesticular/vagina (n = 13)</p> <p>Urinary bladder/prostate (n = 12)</p> <p>Head and neck (n = 8)</p> <p>Parameningeal (n = 2)</p> <p>Orbit (n = 1)</p>	<p>Голова и шея (n = 44)</p> <p>Мочеполовая система (n = 22)</p> <p>Конечности (n = 10)</p> <p>Другие (n = 24)</p> <p>Head and neck (n = 44)</p> <p>Genitourinary system (n = 22)</p> <p>Extremities (n = 10)</p> <p>Other sites (n = 24)</p>

1	2	3	4	5
	EFS – 38 ± 17% OS – 52 ± 19% Orbit (n = 8) EFS – 25 ± 30% OS – 75 ± 30% Other sites (n = 33) EFS – 52 ± 18% OS – 68 ± 16% Genitourinary system (n = 50) EFS – 56 ± 14% OS – 74 ± 13% p (EFS) – 0,12 p (OS) – 0,19		Other sites (n = 10)	
T-статус по TNM T stage according to the TNM classification	T1 (n = 66) БСВ – 58 ± 12% ОВ – 80 ± 10% T2 (n = 73) БСВ – 46 ± 12% ОВ – 60 ± 12% p (БСВ) – 0,21 p (ОВ) – 0,015 Нет данных (n = 5) БСВ – 40±43% ОВ – 75±43% p (БСВ) – 0,41 p (ОВ) – 0,042 T1 (n = 66) EFS – 58 ± 12% OS – 80 ± 10% T2 (n = 73) EFS – 46 ± 12% OS – 60 ± 12% p (EFS) – 0,21 p (OS) – 0,015 No data (n = 5) EFS – 40±43% OS – 75±43% p (EFS) – 0,41 p (OS) – 0,042	T1 (n = 45) БСВ – 59% ОВ – нет данных T2 (n = 31) БСВ – 53% ОВ – нет данных p (БСВ) – 0,48 T1 (n = 45) EFS – 59% OS – no data T2 (n = 31) EFS – 53% OS – no data p (EFS) – 0,48		T1 (n = 26) БСВ – 48% ОВ – нет данных T2 (n = 24) БСВ – 37% ОВ – нет данных p (БСВ) – 0,24 T1 (n = 26) EFS – 48% OS – no data T2 (n = 24) EFS – 37% OS – no data p (EFS) – 0,24
N-статус по TNM N stage according to the TNM classification	N0 (n = 110) БСВ – 55 ± 10% ОВ – 74 ± 9% N1 (n = 14) БСВ – 36 ± 25% ОВ – 54 ± 27% p (БСВ) – 0,22 p (ОВ) – 0,03 Нет данных (n = 20) БСВ – 45 ± 24% ОВ – 56 ± 23% p (БСВ) – 0,41 p (ОВ) – 0,02 N0 (n = 110) EFS – 55 ± 10% OS – 74 ± 9% N1 (n = 14) EFS – 36 ± 25% OS – 54 ± 27% p (EFS) – 0,22 p (OS) – 0,03 No data (n = 20) EFS – 45 ± 24% OS – 56 ± 23% p (EFS) – 0,41 p (OS) – 0,02	N0 (n = 63) БСВ – 56% ОВ – нет данных N1 (n = 9) БСВ – 65% ОВ – нет данных p (БСВ) – 0,97 N0 (n = 63) EFS – 56% OS – no data N1 (n = 9) EFS – 65% OS – no data p (EFS) – 0,97		N0 (n = 42) БСВ – 49% ОВ – нет данных N1 (n = 8) БСВ – 12% ОВ – нет данных p (БСВ) – 0,016 N0 (n = 42) EFS – 49% OS – no data N1 (n = 8) EFS – 12% OS – no data p (EFS) – 0,016
Стадия по IRS IRS stage	I (n = 17) БСВ – 68 ± 24% ОВ – 73 ± 22% II (n = 24) БСВ – 61 ± 20% ОВ – 81 ± 17% III (n = 103) БСВ – 47 ± 10% ОВ – 66 ± 10% p (БСВ) – 0,26	I (n = 18) БСВ – 89% ОВ – 100% II (n = 15) БСВ – 69% ОВ – 92% III (n = 43) БСВ – 39% ОВ – 60% p (БСВ) – 0,0022		I (n = 5) БСВ – 100% ОВ – нет данных II (n = 8) БСВ – 50% ОВ – нет данных III (n = 34) БСВ – 36% ОВ – нет данных p (БСВ) – 0,28

1	2	3	4	5
	<p>p (OB) – 0,24</p> <p>I ($n = 17$) EFS – 68 ± 24% OS – 73 ± 22%</p> <p>II ($n = 24$) EFS – 61 ± 20% OS – 81 ± 17%</p> <p>III ($n = 103$) EFS – 47 ± 10% OS – 66 ± 10% p (EFS) – 0,26 p (OS) – 0,24</p>	<p>p (OB) – 0,0012</p> <p>I ($n = 18$) EFS – 89% OS – 100%</p> <p>II ($n = 15$) EFS – 69% OS – 92%</p> <p>III ($n = 43$) EFS – 39% OS – 60% p (EFS) – 0,0022 p (OS) – 0,0012</p>		<p>I ($n = 5$) EFS – 100% OS – no data</p> <p>II ($n = 8$) EFS – 50% OS – no data</p> <p>III ($n = 34$) EFS – 36% OS – no data p (EFS) – 0,28</p>
Режимы химиотерапии Chemotherapy regimens	<p>VAIA/VACA/CEVAIE ($n = 90$) BCB – 47 ± 10% OB – 64 ± 10%</p> <p>VC/VAC/IVA ($n = 45$) BCB – 61 ± 16% OB – 84 ± 12%</p> <p>Другие ($n = 4$) BCB – 67 ± 53% OB – 75 ± 41%</p> <p>Без ПХТ ($n = 5$) BCB – 60 ± 43% OB – 80 ± 35% p (BCB) – 0,60 p (OB) – 0,26</p> <p>VAIA/VACA/CEVAIE ($n = 90$) EFS – 47 ± 10% OS – 64 ± 10%</p> <p>VC/VAC/IVA ($n = 45$) EFS – 61 ± 16% OS – 84 ± 12%</p> <p>Other regimens ($n = 4$) EFS – 67 ± 53% OS – 75 ± 41%</p> <p>Without PCHT ($n = 5$) EFS – 60 ± 43% OS – 80 ± 35% p (EFS) – 0,60 p (OS) – 0,26</p>			<p>VAC/CAV ($n = 10$) VACA ($n = 7$) VAIA ($n = 14$) IVA ($n = 10$) CEVAIE ($n = 9$)</p>
Объем лучшей операции Extent of the best surgery	<p>R0-резекция ($n = 61$) BCB – 61 ± 13% OB – 80 ± 11%</p> <p>R1-резекция ($n = 37$) BCB – 54 ± 16% OB – 65 ± 17%</p> <p>R2-резекция ($n = 34$) BCB – 41 ± 17% OB – 66 ± 17%</p> <p>Биопсия ($n = 12$) BCB – 25 ± 25% OB – 42 ± 27% p (BCB) – 0,009 p (OB) – 0,005</p> <p>R0 resection ($n = 61$) EFS – 61 ± 13% OS – 80 ± 11%</p> <p>R1 resection ($n = 37$) EFS – 54 ± 16% OS – 65 ± 17%</p> <p>R2 resection ($n = 34$) EFS – 41 ± 17% OS – 66 ± 17%</p> <p>Biopsy ($n = 12$) EFS – 25 ± 25% OS – 42 ± 27% p (EFS) – 0,009 p (OS) – 0,005</p>			<p>R0-резекция ($n = 16$) R0 resection ($n = 16$)</p>

1	2	3	4	5
Лучевая терапия Radiation therapy (RT)	Проводилась (n = 35) БСВ – 55 ± 17% ОВ – 69 ± 16% Не проводилась (n = 109) БСВ – 50 ± 10% ОВ – 71 ± 9% p (БСВ) – 0,44 p (ОВ) – 0,47 RT was performed (n = 35) ЕFS – 55 ± 17% ОS – 69 ± 16% RT was not performed (n = 109) ЕFS – 50 ± 10% ОS – 71 ± 9% p (ЕFS) – 0,44 p (ОS) – 0,47			Проводилась (n = 10) RT was performed (n = 10)
Рецидивы Relapses	Локальный (n = 42) БСВ – 47 ± 15% ОВ – 50 ± 16% Метастатический (n = 5) БСВ – нет данных ОВ – 20 ± 15% Комбинированный (n = 4) БСВ – 25 ± 35% ОВ – 25 ± 22% p (БСВ) – 0,006 p (ОВ) – 0,000 Local (n = 42) ЕFS – 47 ± 15% ОS – 50 ± 16% Metastatic (n = 5) ЕFS – no data ОS – 20 ± 15% Combined (n = 4) ЕFS – 25 ± 35% ОS – 25 ± 22% p (ЕFS) – 0,006 p (ОS) – 0,000	n = 32 Локальный (n = 23) Local (n = 23)	n = 6	n = 26 Локальный (n = 18) Локальный, N1 (n = 2) Метастатический (n = 2) Комбинированный (n = 4) (n = 26) Local (n = 18) Local, N1 (n = 2) Metastatic (n = 2) Combined (n = 4)

лечения у пациентов с нерезектабельными опухолями [5].

В анализируемой нами когорте пациентов лучевая терапия была проведена только в 4 случаях, при этом показаниями к ее выполнению являлось наличие нерезектабельной без калечащих последствий остаточной опухоли. Следует отметить, что во всех случаях проведение лучевой терапии рассматривалось как индивидуальное решение, которое обсуждалось с семьей пациента, при этом ее начало было отложено до достижения ребенком возраста старше 1 года. Помимо этого, в 2 случаях предпочтение отдавалось не классическим методикам ДЛТ, а внутритканевой брахитерапии, что потенциально могло уменьшить риски тяжелых отдаленных последствий лечения за счет меньшей абсорбируемой дозы облучения на здоровые органы и ткани [13]. Внутритканевая терапия проводилась в условиях отделения детской хирургии и урологии Университетской клиники г. Тюбингена (Германия; руководитель проф. Й. Фукс) и сочеталась с выполнением радикального хирургического вмешательства у 1 пациента и была единственным вариантом локального контроля у больного с наличием остаточной опухоли после инициальной R2-ре-

зекции и ПХТ – в другом, при этом в последнем случае не отмечено прогрессирования заболевания через 43,1 мес. от момента постановки диагноза.

Относительно небольшая выборка больных в нашем исследовании не позволила провести анализ других факторов, определяющих прогноз у пациентов первого года жизни с РМС. Литературные данные свидетельствуют, что благоприятное влияние на прогноз оказывает возраст на момент постановки диагноза старше 1 месяца, эмбриональный, ботриоидный, веретенноклеточный варианты РМС, T1-статус первичной опухоли, отсутствие поражения региональных лимфатических узлов и отсутствие отдаленных метастазов [4–7].

Стоит отметить особенности клинического течения РМС у детей первого года жизни, а именно возможность клинической презентации в виде характерного синдрома «черничного пирога» (blueberry muffin syndrome) у пациентов, страдающих альвеолярной РМС [10]. Синдром представляет собой метастазы РМС в ПЖК и характерен для неонатального периода. Данный синдром наблюдался у 1 из пациентов, вошедших в исследование (рисунки 5). В процессе химиотерапии все метастатические очаги

Рисунок 5

Кожный синдром «черничного пирога» (blueberry muffin syndrome) у ребенка с альвеолярной РМС, представляющий собой метастатическое поражение подкожно-жировой клетчатки

Figure 5

Blueberry muffin syndrome in a patient with alveolar RMS: a metastatic involvement of the subcutaneous fat



в ПЖК нивелировались. Однако в дальнейшем у ребенка отмечен ранний изолированный рецидив с поражением ЦНС с последующим летальным исходом. Несмотря на нетипичную для РМС локализацию рецидива заболевания, литературные данные указывают на возможную ассоциацию ЦНС-рецидивов и клиническую презентацию альвеолярной РМС в виде синдрома «черничного пирога» [10].

Анализ, проведенный несколькими кооперированными исследовательскими группами, показывает осложнения химиотерапии, которые проявлялись развитием почечной и тубулярной токсичности у пациентов, получавших ифосфамид, в 100% случаев, кардиотоксичностью у детей, получавших препараты группы антрациклиновых антибиотиков, развитием вторичных злокачественных новообразований в 6% случаев [4–7]. В нашем исследовании оценка отдаленной токсичности химиотерапии не проводилась ввиду относительно малого периода наблюдения.

Однако стоит отметить, что у 1 пациента с наличием опухоли мочевого пузыря и нарушением пассажа мочи проводилась химиотерапия с исключением из нее циклофосфамида. У 1 ребенка отмечалось развитие печеночной токсичности, выражавшейся в значительном повышении уровня печеночных трансаминаз после курса ПХТ с актиномицином D.

В настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о молекулярно-генетической гетерогенности РМС в целом и у детей первого года жизни в частности. Так, известно, что для пациентов первого года жизни с веретенноклеточной/склерозирующей РМС наличие перестройки в гене *MYOD1* характеризует неблагоприятный прогноз, в то время как перестройки в гене *NCOA2* рассматриваются как прогностически благоприятные [14, 15]. Необходимы дополнительные исследования, которые могут пролить свет на прогностическое влияние различных молекулярно-генетических маркеров у детей первого года жизни с РМС и их возможное использование для выбора тактики терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами международных кооперативных исследований и позволяют рассматривать возраст пациентов с РМС менее 1 года как неблагоприятный прогностический фактор. Улучшение результатов лечения данной когорты больных возможно только на основе междисциплинарного подхода и детального обсуждения тактики локального контроля, а также углубленного понимания молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития РМС у детей первого года жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Stradomskaya T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0621-191X>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Nechesnyuk A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Teleshova M.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Talypov S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Ragab A.H., Heyn R., Tefft M., Hays D.N., Newton W.A. Jr., Beltangady M. Infants younger than 1 year of age with rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1986; 58(12): 2606–10. DOI: 10.1002/1097-0142(19861215) 58:12<2606::aidcn-cr2820581209>3.0.co;2-t
2. Koscielniak E., Klingebiel T. CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma (STS) and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults. Доступно по: https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebsinfoterapiestudien/cws_guidance/index_eng.html. Дата обращения 03.03.2021.
3. Koscielniak E., Harms D., Schmidt D., Ritter J., Keim M., Riehm H., Treuner J. Soft tissue sarcomas in infants younger than 1 year of age: a report of the German soft tissue sarcoma study group (CWS-81). *Med Pediatr Oncol* 1989; 17 (2): 105–10. DOI: 10.1002/mpo.2950170207
4. Ferrari A., Casanova M., Bisogno G., Zanetti I., Cecchetto G., de Bernardi B., et al. Italian Cooperative Group. Rhabdomyosarcoma in infants younger than one year old: a report from the Italian Cooperative Group. *Cancer* 2003; 97 (10): 2597–604. DOI: 10.1002/cncr.11357
5. Sparber-Sauer M., Stegmaier S., Volkuhl C., Seitz G., von Kalle T., Scheer M., et al. CWS Study Group. Rhabdomyosarcoma diagnosed in the first year of life: Localized, metastatic, and relapsed disease. Outcome data from five trials and one registry of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS). *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (6): e27652. DOI: 10.1002/pbc.27652
6. Malempati S., Rodeberg D.A., Donaldson S.S., Lyden E.R., Anderson J.R., Hawkins D.S., et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year. *Cancer* 2011; 117 (15): 3493–501. DOI: 10.1002/cncr.25887
7. Orbach D., Rey A., Oberlin O., de Toledo J.S., Terrier-Lacombe M.J., van Unnik E.A., et al. Soft tissue sarcoma or malignant mesenchymal tumors in the first year of life: experience of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Malignant Mesenchymal Tumor Committee. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4363–71. DOI: 10.1200/JCO.2005.12.009
8. Сергеева Т.В., Качанов Д.Ю., Нечеснюк А.В., Грачев Н.С., Телешова М.В., Рощин В.Ю. и др. Результаты лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации по протоколу CWS2009. *Педиатрия* 2018; 97 (4): 89–99. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-89-99
9. Сергеева Т.В., Качанов Д.Ю., Нечеснюк А.В., Меркулов Н.Н., Талыпов С.Р., Рощин В.Ю. и др. Результаты лечения рабдомиосаркомы мочевого пузыря по протоколу CWS guidance 2009. *Педиатрия* 2019; 98 (4): 49–57. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-49-57
10. Rodriguez-Galindo C., Hill D.A., Onyekwere O., Pin N., Rao B.N., Hoffer F.A., et al. Neonatal alveolar rhabdomyosarcoma with skin and brain metastases. *Cancer* 2001; 92 (6): 1613–20. DOI: 10.1002/1097-0142(20010915) 92:6<1613::AID-CN-CR1487>3.0.CO;2-N
11. Stevens M.C. Treatment for childhood rhabdomyosarcoma: the cost of cure. *Lancet Oncol* 2005; 6 (2): 77–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)01733-X
12. Minard-Colin V., Walterhouse D., Bisogno G., Martelli H., Anderson J., Rodeberg D.A., et al. International Society of Pediatric Oncology Sarcoma Committee, the Children's Oncology Group, the Italian Cooperative Soft Tissue Sarcoma Group, and the European Pediatric Soft tissue sarcoma Study Group. Localized vaginal/uterine rhabdomyosarcoma-results of a pooled analysis from four international cooperative groups. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (9): e27096. DOI: 10.1002/pbc.27096
13. Fuchs J., Paulsen F., Bleif M., Lamprecht U., Weidner N., Zips D., et al. Conservative surgery with combined high dose rate brachytherapy for patients suffering from genitourinary and perianal rhabdomyosarcoma. *Radiother Oncol* 2016; 121 (2): 262–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.10.010
14. Narasimhan P.A., Michael P.L., Alaggio R., Zhang L., Fujisawa Y., Ladanyi M., et al. MYOD1-mutant spindle cell and sclerosing rhabdomyosarcoma: an aggressive subtype irrespective of age. A reappraisal for molecular classification and risk stratification. *Modern Pathol* 2019; 32:27–36. DOI: 10.1038/s41379-018-0120-9
15. Whittle S.B., Hicks M.J., Roy A., Vasudevan S.A., Reddy K., Venkatramani, R. Congenital spindle cell rhabdomyosarcoma. *Pediatric Blood Cancer* 2019. DOI: 10.1002/pbc.27935