

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-37-51

# Анализ эффективности дифференциальной диагностики и хирургического лечения внеорганных сарком мягких тканей шеи у детей

Г.А. Полев<sup>1,2</sup>, Н.С. Грачев<sup>1</sup>, И.Н. Ворожцов<sup>1</sup>, Н.В. Бабаскина<sup>1</sup>, Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>, Т.В. Страдомская<sup>1</sup>, М.В. Телешова<sup>1</sup>, Е.Ю. Яременко<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>АО «Ильинская больница», Красноярск

Проведено ретроспективное выборочное исследование с проспективным сбором катamnестических данных. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. С января 2013 г. по август 2020 г. (92 мес) 126 пациентов с саркомой мягких тканей (СМТ) головы и шеи перенесли лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование были включены 25 пациентов, перенесших удаление внеорганной СМТ шеи, разделенных на 4 группы (рабдомиосаркома (РМС), не-РМС-подобные СМТ, РМС-подобные СМТ, СМТ IRS IV – с наличием отдаленных метастазов на инициальном этапе). Медиана возраста пациентов составила 2,6 (0,5; 5,0) года на момент постановки корректного диагноза. Медиана длительности наблюдения от дебюта симптомов до верификации корректного патоморфологического диагноза – 3,2 (1,6; 4,9) мес. Отмечена значительная доля (13/25, 52%) нарушений требуемой техники выполнения биопсии (избыточная/неинформативная биопсия, выполнение пункционной аспирационной биопсии), проведенной в условиях неспециализированного стационара. Корректный патоморфологический диагноз клинически и статистически значимо чаще выставлялся в референс-центре (20/25, 80%;  $p = 0,003$ ). При этом более половины (8/13, 62%) патоморфологических диагнозов, установленных в условиях неспециализированного стационара, подвергались смене при пересмотре в референс-центре. Радикальное хирургическое удаление было достигнуто у 17/20 (85%) выживших пациентов, в 3/20 (15%) случаях повторное хирургическое вмешательство не требовалось в связи с достижением полного ответа на фоне проводимой программной терапии. Лучевая терапия применялась в 11/25 (44%) случаях. Программная терапия завершена у 19/25 (76%) пациентов, полный ответ был достигнут в 18/25 (72%) случаях, 2/25 (8%) пациента были признаны инкурабельными, 4/25 (16%) – скончались до завершения терапии. Послеоперационные осложнения различной степени тяжести выявлены в 10/25 (40%) случаях, что обусловлено объемом распространения СМТ и тяжестью состояния пациентов, получающих лечение в ходе интенсивной программной терапии. Медиана длительности наблюдения пациентов от верификации диагноза составила 33,2 (15,6; 74,2) мес. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 76,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 51,8; 89,5), 5-летняя бессобытийная выживаемость в отсутствие локальной прогрессии – 73,9% (95% ДИ 41,8–90,1). Несмотря на низкую долю пациентов с IRS IV (4/25, 16%), при их исключении 5-летняя ОВ составила 88,2% (95% ДИ 60,2; 96,9). Проведенное исследование выявило значимые недостатки дифференциальной диагностики внеорганных СМТ шеи у детей. В условиях оптимально подобранной программной терапии внеорганная локализация в области шеи позволяет преимущественно достигнуть радикального удаления в отсутствие калечащей операции в условиях специализированного учреждения, что обуславливает высокие показатели 5-летней ОВ и бессобытийной выживаемости пациентов при отсутствии отдаленных метастазов. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения на более крупной выборке пациентов.

**Ключевые слова:** саркомы мягких тканей, злокачественная рабдоидная опухоль, дети, внеорганный, шея, хирургия, рабдомиосаркома, выживаемость, отдаленные метастазы, диагностика

Полев Г.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 37–51.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-37-51

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 31.08.2023  
Принята к печати 02.10.2023

## Контактная информация:

Полев Георгий Александрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, руководитель Центра хирургии головы и шеи АО «Ильинская больница»  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: neck.masses@yandex.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 31.08.2023

Accepted 02.10.2023

# An analysis of the effectiveness of differential diagnosis and surgical treatment of neck soft-tissue sarcomas in children

G.A. Polev<sup>1,2</sup>, N.S. Grachev<sup>1</sup>, I.N. Vorozhtsov<sup>1</sup>, N.V. Babaskina<sup>1</sup>, D.Yu. Kachanov<sup>1</sup>, T.V. Stradomskaya<sup>1</sup>, M.V. Teleshova<sup>1</sup>, E.Yu. Iaremenko<sup>1</sup><sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow<sup>2</sup>Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk

## Correspondence:

Georgy A. Polev,

Cand. Med. Sci., a senior researcher  
at the Department of Head and Neck Surgery  
and Reconstructive Plastic Surgery  
of the Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology, Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation,  
Director of Head and Neck Surgery Center  
at the Ilyinsky Hospital  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: neck.masses@yandex.ru

We conducted a retrospective sample study with prospective collection of follow-up data. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. In the time period from January 2013 to August 2020 (92 months), 126 patients with head and neck soft-tissue sarcomas (STS) received treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We included 25 patients who had undergone surgery for neck STS and divided them into 4 groups (rhabdomyosarcoma (RMS), non-RMS-like STS, RMS-like STS, IRS-IV STS – with distant metastasis at baseline). The median age at the time of correct diagnosis was 2.6 (0.5; 5.0). The median time from symptom onset to the verification of the correct pathomorphological diagnosis was 3.2 (1.6; 4.9) months. We discovered a significant number (13/25, 52%) of cases of biopsy that was performed improperly (excessive/non-diagnostic biopsy, fine-needle aspiration biopsy) at a general inpatient facility. The correct pathomorphological diagnosis was clinically and statistically much more often made at a reference center (20/25, 80%;  $p = 0.003$ ). Moreover, more than half of pathomorphological diagnoses (8/13, 62%) made at a general inpatient facility were later changed at a reference center. Radical resection was achieved in 17/20 (85%) survivors. In 3/20 (15%) cases, a repeat surgery was not needed because of the patients' complete response to protocol-based treatment. Radiotherapy was carried out in 11/25 (44%) cases. Protocol-based treatment was completed in 19/25 (76%) patients, 18/25 (72%) patients achieved complete response, 2/25 (8%) patients were considered incurable, and 4/25 (16%) children died before the completion of therapy. Post-operative complications of varying severity were observed in 10/25 (40%) cases and were dependent on the degree of STS extension and the severity of the condition of the patients undergoing intensive protocol-based treatment. The median time of patient observation since diagnosis verification was 33.2 (15.6; 74.2) months. The five-year overall survival (OS) was 76.3% (95% confidence interval (CI) 51.8; 89.5), the five-year event-free survival without local disease progression – 73.9% (95% CI 41.8–90.1). Even though there weren't many patients with IRS-IV in our study (4/25, 16%), their exclusion from the analysis resulted in a higher 5-year OS rate: 88.2% (95% CI 60.2; 96.9). This study revealed significant problems in the differential diagnosis of neck STSs in children. In most patients receiving optimal protocol-based treatment, neck tumors can be radically removed at a specialized healthcare facility without mutilating surgery, which results in high 5-year OS and event-free survival rates in patients without distant metastasis. Our findings require further investigation in a larger sample of patients.

**Key words:** soft-tissue sarcomas, malignant rhabdoid tumor, children, neck, surgery, rhabdomyosarcoma, survival, distant metastasis, diagnosis

Polev G.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 37–51.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-37-51

«Внеорганные опухоли шеи» – термин, впервые предложенный Г.В. Фалилеевым в 1971 г. [1], разделившим опухоли шеи на органические и внеорганические по аналогии с опухолями забрюшинной локализации. Данный термин не имеет широкого применения в отечественной медицинской практике, в то время как его зарубежный аналог “neck masses” широко распространен с 1989 г. [2, 3]. Отмечаются высокая гетерогенность и редкость внеорганических опухолей шеи. Так, согласно исследованию L.P.A. Arboleda и соавт., в период 1986–2016 гг. (30 лет) из 7181 пациента со злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи при исключении лимфаденопатии только 0,22% (16/7181) имели первичную локализацию ЗНО в области шеи, из которых 7 (менее 0,1%) являлись саркомами мягких тканей (СМТ) шеи [4]. A. Cesmebasi и соавт. в рамках популяционного исследования, выполненного на основе данных SEER за период 1973–2008 гг. (35 лет), выявили 1088 случаев ЗНО головы и шеи у детей, однако внеорганические опухоли шеи рассматривались в гетерогенной группе «другие опухоли», в совокупности представлявшей менее 5% общего количества случаев [5].

СМТ – высокогетерогенная группа (более 39 нозологий) ЗНО, первично возникающих в мягких тканях и имеющих мезенхимальное происхождение

[6, 7]. Согласно определению Кооперированной группы по СМТ (Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe, CWS) Немецкого общества детских онкологов и гематологов (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH) и отечественных клинических рекомендаций, построенных в том числе на основе протокола CWS-2009, СМТ подразделены на 4 основные группы [8, 9]:

1) локализованная форма рабдомиосаркомы (РМС):

- по гистологическому типу выделяют 4 типа опухолей;
- преимущественно хорошая чувствительность к химиотерапии;

2) РМС-подобные СМТ (локализованная форма):

- по гистологическому типу выделяют 4 нозологии: экстраоссальная саркома Юинга, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, синовиальная саркома, недифференцированная круглоклеточная саркома. Экстраоссальная саркома Юинга в настоящее время, согласно 5-му изданию Международной гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения, отнесена к основной группе сарком Юинга, в то время как недифференцированная круглоклеточная саркома была исключена из данной группы, что изменяет подход к лечению данных опухолей

[10]. Термин «РМС-подобные» постепенно покидает клинические рекомендации исследовательской группы CWS в связи с появлением новых молекулярно-генетических маркеров и текущими изменениями в классификации СМТ. Так, в последних рекомендациях других исследовательских групп синовиальные и недифференцированные саркомы рассматриваются в группе «не-РМС-подобные СМТ» [11, 12];

- хорошая чувствительность к химиотерапии;

3) не-РМС-подобные СМТ (локализованная форма):

- по гистологическому типу выделяют более 30–35 нозологий, включая злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) (некоторые клинические рекомендации объединяют РМС-подобные СМТ и не-РМС-подобные СМТ) [7, 11];

- отмечается гетерогенная, преимущественно промежуточная чувствительность к химиотерапии, однако у ряда нозологий она отсутствует (например, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов);

4) СМТ с изначально выявленными отдаленными метастазами:

- вне зависимости от гистологического типа опухоли, возраста пациента, локализации и объема распространения опухоли рекомендовано проведение интенсивной высокодозной многокомпонентной химиотерапии; продолжается поиск оптимальной схемы химиотерапии для данной группы.

Корректная и своевременная первичная и дифференциальная диагностика внеорганных СМТ в области шеи является критически важным фактором, который определяет оптимальный выбор тактики лечения и существенно влияет на прогноз заболевания. Сложности дифференциальной диагностики заключаются в высокой гетерогенности нозологий, отсутствии специфической клинической презентации, лабораторных и рентгенологических характеристик, что требует гистологической и иммуногистохимической верификации [13, 14]. Хирургическое лечение СМТ внеорганной шейной локализации, как правило, сопряжено с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений и носит отсроченный характер, требуя проведения неоадъювантной терапии, за исключением случаев, когда возможно изначально радикальное удаление опухоли. При планировании хирургического вмешательства учитываются клиническая ситуация и ответ на проведенную терапию.

**Цель исследования** – оценить эффективность дифференциальной диагностики и хирургического лечения внеорганных СМТ шеи у детей в рамках программной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное выборочное исследование с количественной методологией описания данных с неслучайным методом включения пациентов. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Катамнестические данные пациентов собирались динамически: путем телефонного опроса, а также очного посещения пациентами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В качестве критериев включения выступали:

1) возраст пациента на момент операции менее 18 лет;

2) первичная локализация внеорганной СМТ в области шеи;

3) патоморфологически и иммуногистохимически подтвержденный диагноз СМТ шеи, включая ЗРО;

4) наличие информированного согласия пациента или его законного представителя (в случае возраста пациента менее 15 лет) на участие в исследовании.

В качестве критерия не включения выступало отсутствие хирургического лечения в объеме удаления опухоли.

В качестве критериев исключения пациентов выступали:

1) отказ от продолжения участия в исследовании;

2) отсутствие ключевой информации, необходимой для оценки эффективности диагностики и/или проводимого лечения.

Всем пациентам на пред- и послеоперационном этапах выполнялись комплексное обследование и программная терапия согласно отечественным клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим советом Минздрава России [9], и протоколу программной терапии немецкой группы CWS – CWS guidance, версия 2009 г. [8], утвержденному на заседании ученого совета ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ныне ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России) от 20.12.2012, а также протоколу Европейского регистра по изучению ЗРО (European Rhabdoid Registry, EU-RHAB) [15].

В качестве локального контроля оценивались инициальное хирургическое вмешательство, second-look-операции и лучевая терапия (ЛТ). В связи с наличием случаев наиболее обширной резекции опухоли на этапе инициального оперативного вмешательства оценка хирургического лечения проводилась на основе операции, при которой выполнялся наиболее объемный резекционный этап («основная операция»), что позволило провести адек-

ватный анализ интра- и послеоперационных особенностей:

- 1) длительность хирургического этапа;
- 2) объем интраоперационной кровопотери;
- 3) интра-/послеоперационные осложнения;
- 4) необходимость послеоперационного наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- 5) длительность послеоперационного наблюдения в условиях отделения хирургии.

При планировании хирургического этапа основным принципом определения предстоящего объема операции являлось выполнение радикального хирургического лечения (в отсутствие макро- и микроскопически определяемой остаточной опухоли). В случае невозможности выполнения радикальной операции в отсутствие инвалидизации пациента предпочтение преимущественно отдавалось комбинированному локальному контролю (с применением дистанционной ЛТ (ДЛТ)). По показаниям выполнялись фасциально-футлярная лимфодиссекция с микрохирургическим выделением и сохранением сосудистых/невральных структур, а также симульный/отсроченный реконструктивно-пластический этап. Показания к проведению ДЛТ определялись на основании рекомендаций протоколов CWS-2009 и EU-RHAB в зависимости от гистологического типа опухоли, краев резекции, группы риска, возраста пациента.

### Статистический анализ

В связи с относительно малым объемом выборочной совокупности применение статистических методов было ограничено – преимущественно представлена традиционная описательная статистика в формате Me (Q1; Q3) или Me (Q1; Q3; min–max). Во всех случаях проводилась комплексная проверка соблюдения необходимых условий применения статистических критериев. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05 (при сравнении 2 групп). По показаниям применялись точный двусторонний критерий Фишера, критерий Манна–Уитни, таблицы дожития и анализ Каплана–Майера (по состоянию на декабрь 2022 г.). Использовались статистические пакеты SPSS IBM Statistics V.26 и STATA/MP 16.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 2013 г. по август 2020 г. (92 мес) 126 пациентов с СМТ головы и шеи проходили лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Согласно критериям отбора данное исследование описывает 25 пациентов с внеорганными СМТ шеи, перенесших хирургическое удаление опухоли на

базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациенты были распределены на 4 группы согласно протоколу CWS-2009 и отечественным клиническим рекомендациям:

- группа А ( $n = 7$ ) – пациенты с РМС, в том числе 4/7 (57%) – с альвеолярной РМС (аРМС), 2/7 (29%) – с эмбриональной РМС (эРМС), 1/7 (14%) – с веретеноклеточной/склерозирующей РМС;
- группа Б ( $n = 12$ ) – пациенты с не-РМС-подобной саркомой, включая 6/12 (50%) – с ЗРО, 4/12 (33%) – с инфантильной фибросаркомой и 2/12 (17%) – с ЗНО из оболочек периферических нервов;
- группа В ( $n = 2$ ) – пациенты с РМС-подобной саркомой, включая случаи недифференцированной саркомы (1/2) и саркомы Юинга (1/2);
- группа Г ( $n = 4$ ) – пациенты с IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) IV, включая 1/4 (25%) – с ЗРО и 3/4 (75%) – с аРМС.

Медиана возраста пациентов на момент постановки корректного диагноза составила 2,6 (0,5; 5,0) года, на момент основной операции – 3,0 (0,9; 6,9) года. Гендерное соотношение (мальчики:девочки) составило 1,1:1. Медиана длительности заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного патоморфологического диагноза – 3,2 (1,6; 4,9) мес.

На момент дебюта симптомов отмечалось отсутствие специфической клинической презентации: в качестве наиболее частых жалоб выступали обнаружение новообразования в области шеи (18/25, 72%) и явления дыхательной недостаточности (одышка, затруднение дыхания) (4/25, 16%). Реже отмечались жалобы на боль в области мышц шеи (2/25, 8%), увеличение шейных лимфатических узлов (2/25, 8%), острая респираторная вирусная инфекция с катаральными явлениями (2/25, 8%), дисфагия (1/25, 4%), неврологические нарушения (1/25, 4%).

На момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявлено потенцирование клинической презентации за счет стремительного увеличения объема новообразования: отмечены неврологические нарушения (8/25, 32%) и дыхательная недостаточность (7/25, 28%) различной степени тяжести, дисфагия (2/25, 8%). Дыхательная недостаточность отмечалась чаще в группе Г (IRS IV): 3/4 (75%) против 1/7 (14%), 3/12 (25%), 0/2 для групп А, Б, В соответственно. Неврологические нарушения отмечены во всех группах: 1/7 (14%), 4/12 (33%), 1/2 (50%), 2/4 (50%) – для групп А, Б, В, Г соответственно. Так, на момент поступления 3/7 (43%) пациента, у которых отмечена дыхательная недостаточность, являлись канюленосителями, 2/7 (29%) находились на искусственной вентиляции легких (трахеостомия выполнена в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), 1/7 (14%) получал кислородную

поддержку, в 1/7 (14%) случае ввиду обширного распространения СМТ не удалось выполнить трахеостомию.

В качестве основной диагностической ошибки при инициальном обращении пациента к врачу (первичная диагностика) отмечалось предположение лимфаденита, представленное в трети случаев (7/25, 28%), при этом у 4/25 (16%) пациентов после выполнения пункционной аспирационной биопсии был выставлен диагноз лимфопролиферативного заболевания: неходжкинская лимфома (2/4, 50%), лимфома Ходжкина (1/4, 25%) и лимфома неуточненная (1/4, 25%). Важно отметить, что в 1/4 (25%) случае диагноз неходжкинской лимфомы, выставленный по месту жительства, повлек за собой длительную программную терапию по протоколам B-NHL-BFM-90m (группа стандартного риска) и HRG-ALL-BFM-90m (группа высокого риска) с последующей нерадикальной попыткой удаления по месту жительства. Корректный диагноз ЗРО установлен в условиях референс-центра через 8,7 мес после дебюта клинической презентации в ходе пересмотра операционного материала.

При проведении дифференциальной диагностики первичная операция в объеме биопсии выполнена в 15/25 (60%) случаях и преимущественно проводилась по месту жительства (11/15 против 4/15). Объемная резекция на инициальном этапе в отсутствие биопсии представлена в 10/25 (40%) случаях и преимущественно проводилась в условиях референс-центра (6/10 против 4/10), что было обусловлено в основном наличием витальных показаний для проведения объемной резекции. Радикальная резекция (R0) была достигнута в 1/10 случаев. Результаты анализа объема инициальной операции и эффективности дифференциальной диагностики при проведении патоморфологического исследования с иммуногистохимией, проводимой по показаниям, представлены в *таблицах 1, 2*.

Так, согласно данным, представленным в *таблице 1*, при проведении биопсии внеорганный СМТ шеи в 13/25 (40%) случаях были представлены нарушения требуемой техники, описанной в протоколе CWS-2009: у 4/15 (27%) пациентов выполнен избыточный объем биопсии, у 2/15 (13%) – биоптат был неинформативен, у 7/25 (28%) – выявлены неоднократные попытки пункционной аспирационной биопсии. Важно отметить, что в подавляющем большинстве случаев (9/10, 90%) отсутствие биопсии привело к инициально нерадикальной (R1/R2) попытке удаления СМТ, а наличие неинформативной биопсии повлекло необходимость выполнения повторной биопсии (1/2, 50%) и нерадикальной попытки удаления опухоли (1/2, 50%).

Согласно данным, представленным в *таблице 2*, при оценке эффективности патоморфологического

исследования выявлено, что пересмотр биоптата/операционного материала, полученного по месту жительства, отсутствовал только в 1/15 (7%) случаев: в 12/15 (80%) случаях препарат, полученный по месту жительства, направлялся на пересмотр в референс-центр, в 2/15 (13%) – пересмотр происходил по факту госпитализации пациента в референс-центр для прохождения лечения по основному заболеванию. Значимым преимуществом референс-центра является отсутствие/незначительная доля смены патоморфологического диагноза: корректный патоморфологический диагноз, который не менялся в дальнейшем, был выставлен в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 12/12 (100%) случаях, в

**Таблица 1**

Анализ степени соблюдения требований протокола CWS-2009 при проведении инициальной операции на этапе дифференциальной диагностики

**Table 1**

An analysis of adherence to the CWS-2009 protocol as regards initial surgical procedures during differential diagnosis

Исследуемый признак Parameter	Число пациентов Number of patients	
	По месту жительства Local healthcare facility	Референс- центр <sup>1</sup> Reference center <sup>1</sup>
Выполнена пункционная аспирационная биопсия A fine needle aspiration biopsy was performed	7/25*	Нет No
Выполнена биопсия A biopsy was performed	11/25**	4/25**
Отсутствует биопсия No biopsy was performed	4/25	6/25
Наличие неинформативной биопсии A non-diagnostic biopsy	2/11	Нет No
Избыточный <sup>2</sup> объем биопсии An excessive <sup>2</sup> biopsy	2/11	2/4
Инициально нерадикальная попытка удаления в отсутствие биопсии An initial non-radical resection without prior biopsy	4/4	5/6
Инициально радикальное удаление в отсутствие биопсии An initial radical resection without prior biopsy	Нет No	1/6
Инициально нерадикальная попытка удаления при неинформативной биопсии An initial non-radical resection in case of non-diagnostic results of biopsy	1/2**	Нет No

Примечание. \* – выполнено 10 пункционных биопсий у 7 пациентов; \*\* – после неинформативной инцизионной биопсии, выполненной по месту жительства, в 1/2 случае проводилась повторная инцизионная биопсия в условиях референс-центра. <sup>1</sup> – hereinafter, в качестве референс-центра здесь и далее рассматриваются различные специализированные учреждения Российской Федерации, признанные в качестве референс-центра согласно приказу Минздрава России №1372 от 25.12.2020; <sup>2</sup> – согласно протоколу CWS-2009 адекватный объем инцизионной биопсии снижает риск опухолевой контаминации и позволяет при проведении second-look-операции выполнить en-bloc-резекцию тканей в отсутствие обширного пострезекционного дефекта, избыточная биопсия (расширенная/субтотальная/тотальная биопсия), в свою очередь, повышает риск опухолевой контаминации интактных тканей и может привести к обширному пострезекционному дефекту в дальнейшем, а также повышает риск нерадикальной резекции (R1/R2) [8].

Notes. \* – 10 fine needle aspiration biopsies were performed in 7 patients; \*\* – in half of the cases, after a non-diagnostic incisional biopsy performed at a local healthcare facility repeat incisional biopsies were performed at reference centers. <sup>1</sup> – a reference center is one of the specialized healthcare facilities in Russia recognized as reference centers in accordance with the order No. 1372 of 25 December 2020 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; <sup>2</sup> – according to the CWS-2009 protocol, an adequate incisional biopsy reduces the risk of tumor contamination and makes it possible to perform an en-bloc resection of the tumor during a second-look surgery and to avoid a large postsurgical defect, while an excessive biopsy (extensive/subtotal/total biopsy) increases the risk of tumor contamination of normal tissues (which can result in a large postsurgical defect) and the risk of non-radical resection (R1/R2) [8].



2/3 (67%) случаях при пересмотре препаратов в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, имеющих заключение иного референс-центра, проводилась смена диагноза, в то время как для региональных стационаров изначально корректный патоморфологический диагноз был установлен в 5/13 (38%) случаях информативных биоптатов.

Так, корректный патоморфологический диагноз клинически и статистически (20/25, 80%;  $p = 0,003$ ) значимо чаще выставлялся в референс-центре:

1) в 40% (10/25) случаев диагноз был изначально выставлен в референс-центре;

2) в 40% (10/25) случаев корректный патоморфологический диагноз был выставлен в референс-центре при пересмотре биоптата/операционного материала;

3) более половины (8/13, 62%) патоморфологических диагнозов, выставленных в условиях неспециализированного стационара, подвергались смене при пересмотре в условиях референс-центра.

После инициальной операции распределение пациентов по клиническим группам согласно постоперационной классификации IRS было следующим: IRS I – 1/25 (4%), IRS II – 3/25 (12%), IRS III – 17/25 (68%), IRS IV – 4/25 (16%). Во всех случаях

дальнейший объем программной терапии определялся согласно стратификации пациентов по группам риска.

Локальный контроль был представлен во всех случаях. Выполнение second-look-операции потребовалось в 23/25 (92%) случаях: в 1/2 случае после инициальной радикальной операции (R0) и полного ответа на проводимую полихимиотерапию отсутствовали показания к выполнению second-look-операции или ЛТ, в 1/2 случае при IRS III был достигнут полный ответ на фоне проводимых полихимиотерапии и ДЛТ. Характеристика объема локального контроля и радикальности хирургического лечения в зависимости от группы исследования представлена на *рисунке 1*. Высокую долю случаев выполнения second-look-операции следует интерпретировать с осторожностью, так как она обусловлена дизайном исследования (в качестве критерия не включения принималось отсутствие хирургического лечения в объеме удаления новообразования).

Согласно данным, представленным на *рисунке 1*, в 15/23 (65%) случаях было достигнуто удаление R0 при выполнении second-look-операции. Важно отметить, что у 3/5 (60%) выживших пациентов с представленной R1/R2-резекцией было достиг-

Таблица 2

Анализ эффективности патоморфологического исследования биоптата или операционного материала, полученного в ходе инициальной операции

Table 2

An analysis of the effectiveness of histopathological examination of biopsy or surgical specimens obtained during initial surgery

Направление биоптата/операционного материала в референс-центр Submission of biopsy/surgical specimens to a reference center		
Изучаемый признак Parameter	Число пациентов Number of patients	
	Биоптат Biopsy samples	Операционный материал Surgical samples
Отсутствовал пересмотр в референс-центре No pathology review at a reference center	Нет No	1/25
Направлен в референс-центр (есть заключение гистологического исследования по месту жительства) Biopsy/surgical material was sent to a reference center (a local histology report is available)	5/25	5/25
Направлен в референс-центр (нет заключения гистологического исследования по месту жительства) Biopsy/surgical material was sent to a reference center (a local histology report is not available)	2/25	Нет No
Пересмотр препарата, полученного по месту жительства, в референс-центре при поступлении пациента A review of the locally obtained specimens at a reference center on patient admission	2/25	Нет No
Инициально гистологическое исследование проводилось в референс-центре An initial histological examination was performed at a reference center	6 /25	4/25
Дополнительный пересмотр в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева препаратов, инициально полученных/изученных в другом референс-центре An additional review of the histological specimens at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation that were initially obtained/examined at another reference center	3/3	
Эффективность постановки патоморфологического диагноза (n = 25) n, (%) Concordance between the initial and the final pathomorphological diagnosis (n = 25) n, (%)		
Смена диагноза не проводилась No change in diagnosis	Корректный диагноз инициально выставлен по месту жительства The correct diagnosis was initially established at a local healthcare facility	5 (20)
	Корректный диагноз инициально выставлен в референс-центре The correct diagnosis was initially established at a reference center	10 (40)
Смена диагноза Change in diagnosis	Диагноз, поставленный по месту жительства, изменен в ходе пересмотра препаратов в референс-центре The diagnosis made by a local pathologist was changed as a result of a review at a reference center	8 (32)
	Выставленного в референс-центре, при пересмотре в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева The diagnosis made by reference pathologists was changed as a result of a review at the D. Rogachev NMRCPhOI	2 (8)

нуто R0 при повторных операциях (1/3 – после развития продолженного роста, 1/3 – в ходе эндоскопического удаления остаточного компонента в просвете гортани, 1/3 – в ходе отсроченного реконструктивно-пластического этапа). Таким образом, на момент завершения программной терапии радикальное удаление (R0) было представлено у 17/20 (85%) выживших пациентов. Фасциально-фулярная шейная лимфодиссекция, проводимая по показаниям, была представлена в 10/25 (45%) случаях (в 5/10 случаях возраст пациента был меньше 3 лет, что исключало возможность выполнения ДЛТ). При этом в 3/10 (30%) случаях отсутствовали патоморфологические данные за наличие метастатического поражения удаленных лимфатических узлов (в 2/3 случаях возраст пациента был меньше 3 лет на момент хирургического лечения).

В связи с относительно малым объемом изучаемых групп сравнительный межгрупповой статистический анализ данных представляется нерепрезентативным. Описательный анализ клинических данных пациентов и объема терапии приведен в таблицах 3, 4.

Согласно данным, представленным в таблице 3, важно отметить, что преимущественно отсутствовали клинически значимые различия данных пациентов и особенностей терапии, включая хирургическое вмешательство. Однако в группе Б (не-PMC-подобные CMT) отмечалось клинически и статистически более раннее развитие дебюта клинической презентации по сравнению с группой А (PMC): 1,1 года против 3,5 года ( $U = 17,000$ ;  $p = 0,035$ ). При этом не было выявлено значимых межгрупповых различий ( $U = 35,000$ ;  $p = 0,554$ ) длительности дифференциальной диагностики данных новообразований (3,0 мес и 3,6 мес для групп А и Б соответственно). Возраст старше 10 лет на момент диагностики CMT отмечен у 3/25 (12%)

пациентов: 1/7 (14%) в группе А (PMC) и 2/4 (50%) в группе Г (IRS IV).

Патоморфологически подтвержденное поражение регионарных лимфатических узлов отмечено у 8/25 (32%) пациентов: 1/7 (14%) случай в группе А, 4/12 (33%) – в группе Б, 3/4 (75%) – в группе Г. В группе В (PMC-подобные CMT) не отмечено случаев патоморфологически подтвержденного регионарного метастазирования. Перестройка гена *FOXO1* выявлена у 3/7 (43%) пациентов с аPMC, при этом в 2/3 случаях на инициальном этапе были выявлены отдаленные метастазы (группа Г).

В качестве интраоперационных осложнений преимущественно выступали ранения невральнососудитых структур, обусловленные их вовлечением в опухолевый процесс: пересечение блуждающего и диафрагмального нервов (1/25, 4%), локальное ранение стенки внутренней яремной вены (2/25, 8%), перевязка наружной сонной артерии (1/25, 8%). Выполнена симультанная микрохирургическая пластика блуждающего нерва. Доля интраоперационной кровопотери выше клинически значимого порога в 15% ОЦК при наиболее обширном резекционном этапе не превышала 12% (3/25) и не зависела от группы исследования, составив 2/12 (17%) случая для группы Б и 1/4 (25%) – для группы Г; медиана объема интраоперационной кровопотери составила 4,6% ОЦК (1,9; 8,5), или 50 мл (20; 100).

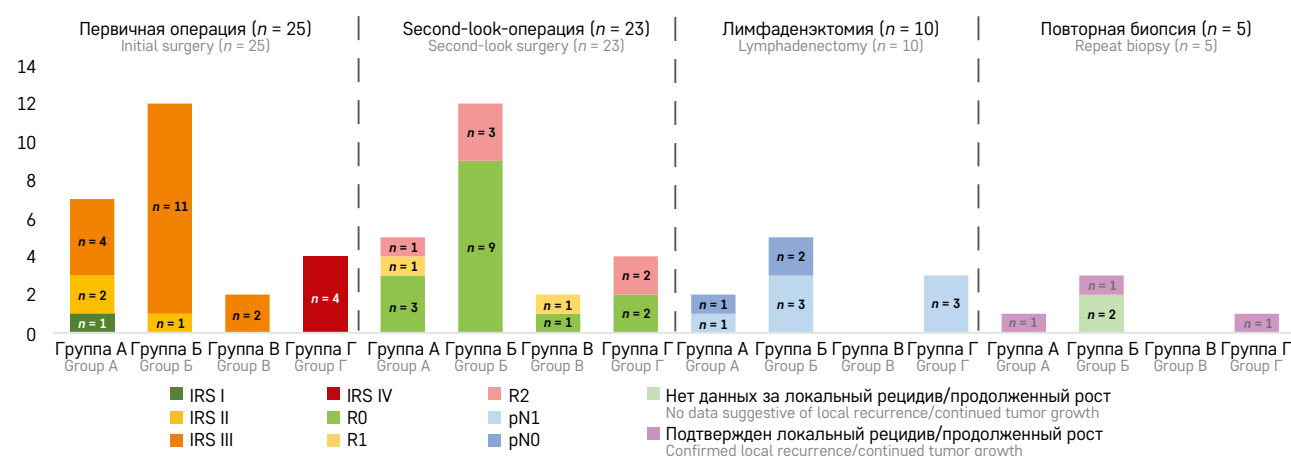
В качестве послеоперационных осложнений выступали преимущественно инфекционные (3/25, 12%), а также транзиторные парез лицевого нерва и плексопатия плечевого сплетения (2/25 и 1/25 соответственно). Также отмечены ишемическое поражение центральной нервной системы на фоне нарушения проходимости внутренней сонной артерии на уровне опухолевого роста (1/25, 4%), синдром Горнера (1/25, 4%), сиалорея (1/25, 4%), оростомы (1/25, 4%). Хирургическое вмешательство по поводу

#### Рисунок 1

Объем хирургического лечения при достижении локального контроля

Figure 1

The extent of surgical treatment given to achieve local control



**Таблица 3**  
Результаты сравнительного анализа данных пациентов с внеорганной РМС (группа А) и не-РМС-подобной СМТ шеи (группа Б)  
Table 3  
A comparative analysis of data from the patients with rhabdomyosarcoma (RMS) (group A) and non-RMS-like sarcoma located in the soft tissues of the neck (group B)

Исследуемый признак Parameter	Группа А (n = 7) Group A (n = 7)	Группа Б¹ (n = 12) Group B¹ (n = 12)
1	2	3
Гендерное соотношение, мальчики:девочки Gender ratio, boys:girls	2:5	7:5
Возраст пациента на момент дебюта клинической презентации, Ме (Q1; Q3; min-max), годы The patient's age at the onset of clinical manifestation, Me (Q1; Q3; min-max), years	3,5 (1,7; 9,6; 1,6–17,7)	1,1 (0,03; 2,9; 0,1–5,0)
Возраст пациента на момент верификации корректного диагноза, Ме (Q1; Q3; min-max), годы The patient's age at the time of diagnosis verification, Me (Q1; Q3; min-max), years	3,8 (3,6; 9,7; 1,9–17,9)	1,3 (0,2; 3,5; 0,1–5,5)
Возраст пациента на момент основной операции², Ме (Q1; Q3; min-max), годы The patient's age at the time of the main surgery², Me (Q1; Q3; min-max), years	4,2 (3,6; 9,7; 1,9–17,9)	1,7 (0,4; 3,7; 0,2–5,9)
Длительность наблюдения от дебюта до верификации корректного диагноза³, Ме (Q1; Q3; min-max), мес Time from symptom onset to diagnosis³ verification, Me (Q1; Q3; min-max), months	3,0 (1,2; 3,8; 1,0–7,1)	3,6 (1,6; 6,1; 0,8–8,7)
Наличие регионарных метастазов Regional metastases	1/7	4/12
Первичная операция Primary surgery	Биопсия Biopsy	8/12
	Попытка удаления (R1/R2) R1/R2 resection	4/12
	Радикальное удаление (R0) Radical resection (R0)	Нет No
IRS	IRS I	Нет No
	IRS II	2/7
	IRS III	4/7
Объем локального контроля Local control	Только инициальная операция Initial surgery only	1/7
	Инициальная и second-look-операция Initial and second-look surgery	3/7
	ДЛТ в отсутствие second-look операции EBRT, no second-look surgery	1/7
	ДЛТ после second-look-операции EBRT after the second-look surgery	2/7
	Инициальная Initial	3/7
Основная операция² Main surgery²	Second-look	4/7
		11/12
Длительность основной операции², Ме (Q1; Q3; min-max), мин The length of the main surgery², Me (Q1; Q3; min-max), min	180,0 (105,0; 195,0; 80,0–200,0)	182,5 (116,3; 238,8; 75,0–305,0)
Объем кровопотери при основной операции², Ме (Q1; Q3; min-max), мл The blood loss volume during the main surgery², Me (Q1; Q3; min-max), mL	50,0 (30,0; 70,0; 10,0–100,0)	20,0 (10,0; 65,0; 10,0–450,0)
Объем кровопотери при основной операции², Ме (Q1; Q3; min-max), % ОЦК The blood loss volume during the main surgery², Me (Q1; Q3; min-max), % of CBV	4,4 (0,8; 5,5; 0,4–6,7)	4,2 (1,4; 8,3; 0,8–40,0)
Наличие осложнений Complications	Интраоперационные Intraoperative	Нет No
	Послеоперационные Postoperative	4/7



1	2	3
Наличие шейной лимфаденэктомии Cervical lymphadenectomy	2/7	5/12
Необходимость послеоперационного наблюдения в ОРИТ The need for postoperative follow-up in the ICU	3/7	9/12
Длительность послеоперационной госпитализации <sup>4</sup> , Ме (Q1; Q3; min-max), сут The duration of the postoperative hospital stay <sup>4</sup> , Me (Q1; Q3; min-max), days	Без учета наблюдения в ОРИТ Without ICU length of stay	8,0 (7,0; 13,0; 2,0–22,0)
	С учетом наблюдения в ОРИТ With ICU length of stay	9,0 (7,0; 18,0; 3,0–23,0)
Длительность наблюдения от операции до продолжения программной терапии, Ме (Q1; Q3; min-max), сут Time from surgery to the continuation of protocol-based treatment, Me (Q1; Q3; min-max), days	12,0 (8,0; 32,0; 6,0–38,0)	11,0 (8,0; 18,0; 7,0–43,0)
Длительность катамнестического наблюдения после основной операции, Ме (Q1; Q3; min-max), мес Duration of follow-up after the main surgery, Me (Q1; Q3; min-max), months	14,8 (3,0; 64,5; 0,4–77,1)	50,6 (21,0; 79,1; 4,6–98,5)
Общая длительность наблюдения от момента верификации корректного диагноза, Ме (Q1; Q3; min-max), months Total time of patient observation since diagnosis verification, Me (Q1; Q3; min-max), months	37,6 (2,7; 64,3; 0,4–77,0)	52,9 (26,3; 82,8; 6,8–99,6)
События Events	Отсутствие No	9/12
	Локальная прогрессия Local progression	1/12
	Комбинированная прогрессия Combined progression	1/12
	Системная прогрессия Systemic progression	1/12
	Летальный Death	1/12
Исход на момент последнего наблюдения Outcome at the last follow-up	Пациент признан incurable The patient was recognized as incurable	1/12
	Жив без событий Alive, no events	2/12
	Полная ремиссия Complete remission	8/12

Примечание. ОЦК – объем циркулирующей крови. <sup>1</sup> – в состав данной группы входили 6 (50%) пациентов с ЗРО, 4 (33%) – с инфантильной фибросаркомой и 2 (17%) – со злокачественной опухолью из оболочек периферических нервов; <sup>2</sup> – в качестве основной операции выступает наиболее объемный резекционный этап хирургического лечения; <sup>3</sup> – длительность наблюдения от возникновения инципиальных симптомов до верификации корректного диагноза; <sup>4</sup> – длительность наблюдения после основной операции в условиях хирургического отделения.

Note. EBRT – external beam radiation therapy; OSU – circulating blood volume; ICU – intensive care unit; <sup>1</sup> – this group included 6 (50%) patients with malignant rhabdoid tumor, 4 (33%) patients with infantile fibrosarcoma and 2 (17%) patients with malignant peripheral nerve sheath tumor; <sup>2</sup> – the most extensive resection is considered as a main surgery; <sup>3</sup> – time from the onset of initial symptoms to diagnosis verification; <sup>4</sup> – the duration of observation after the main surgery at the Department of Surgery.

послеоперационных осложнений потребовалось только в связи с наличием оростомы, развившейся вследствие неприживления кожно-фасциально-мышечного лоскута – выполнена микрохирургическая пластика большой грудной мышцей.

Программная терапия завершена у 19/25 (76%) пациентов, комбинированный локальный контроль с ДЛТ проводился у 11/25 (44%), полный ответ был достигнут у 18/25 (72%). Медиана длительности наблюдения за живущими пациентами от момента верификации диагноза составила 55,7 (37,6–77,0) мес для группы А, 73,6 (25,0–99,6) мес для группы Б, 91,8 (52,9–130,7) мес для группы В и 14,4 мес продолжалось наблюдение за выжившим пациентом из группы Г.

При оценке исходов лечения локальная прогрессия была отмечена в 3/25 (12%) случаях: 1/7 (14%) случай в группе А, 1/12 (8%) – в группе Б, 1/2 (50%) – в группе В, в группе Г не наблюдалось случаев локальной прогрессии. При этом у 1/3 пациента локальная прогрессия была отмечена дважды после хирургического лечения, проведенного по месту жительства, в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была достигнута R0-резекция и на момент последнего наблюдения у данного пациента отмечалась полная ремиссия в отсутствие дополнительных событий.

Системная прогрессия была отмечена в 6/23 (26%) случаях и представлена во всех группах – преимущественно в группе Г (IRS IV) – 3/4 (75%) случая, а также 1/7 (14%) случай в группе А, 1/12 (8%) – в группе Б, 1/2 (50%) – в группе В.

Единственный случай комбинированной прогрессии (1/25, 4%) был отмечен в группе Б (1/12, 8%) после программной терапии по поводу лимфомы Беркитта и последующего нерадикального хирургического лечения по месту жительства у пациента с экстракраниальной экстракраниальной рабдоидной опухолью.

Было зарегистрировано 5/25 (20%) летальных исходов: 1/7 (14%) случай в группе А, 1/12 (8%) – в группе Б и 3/4 (75%) – в группе Г. В 4/5 (80%) случаях летальный исход обусловлен системной прогрессией до завершения программной терапии, у 1/5 (20%) пациента отмечен отдаленный рецидив (системная прогрессия) после завершения программной терапии. Кроме того, 2/25 (8%) пациента признаны инкурабельными ввиду наличия системной прогрессии в условиях отсутствия ответа на программную терапию, на момент последнего наблюдения пациенты были живы.

Важно отметить, что во всех (3/3, 100%) случаях наличия перестройки *FOXO1* был отмечен летальный исход, в то время как в отсутствие данной перестройки все пациенты с аРМС (4/4, 100%) были

живы на момент последнего наблюдения вне зависимости от наличия/отсутствия отдаленного метастазирования. В случае наличия ЗРО внеорганной шейной локализации в 2/7 (29%) случаях был отмечен летальный исход на фоне комбинированной и системной прогрессии, в 1/7 (14%) случае пациент признан инкурабельным на фоне системной прогрессии, 4/7 (57%) пациента живы в отсутствие события на момент последнего наблюдения.

Результаты описательного анализа 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости пациентов с СМТ внеорганной шейной локализации представлены в *таблице 5*. В связи с относительно малым объемом выборки проведение сравнительного анализа кумулятивной вероятности дожития между группами А–Г представляется методически некорректным.

Так, согласно данным, представленным в *таблице 5* и на *рисунке 2*, ожидаемо отмечается клинически более высокая ОВ пациентов в отсутствие отдаленных метастазов, выявленных на инициальном этапе (88,2% против 76,3%). При этом кривые дожития при оценке БСВ в отсутствие локальной прогрессии сливаются, что связано с отсутствием случаев локальной прогрессии у пациентов из группы IRS IV. Важно отметить, что различия в ОВ выявлены при относительно небольшой доле пациентов, которая в IRS IV составляла 16% (4/25). Пятилетняя ОВ для пациентов с ЗРО составила 67,7% (SE 18,9; 95% ДИ 20,5; 90,9), 5-летняя БСВ – 57,1% (SE 18,7; 95% ДИ 17,2; 83,7).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.В. Фалилеев впервые в отечественной практике отметил, что отсутствие специфической клинической презентации в условиях стремительного роста опухоли затрудняет первичную и дифференциальную диагностику внеорганных СМТ шеи [16]. Современные методы диагностики (от визуализации до молекулярно-генетического исследования) СМТ претерпели значимые изменения: приобрели системный характер и широкие возможности [17–19]. Однако доля корректного диагноза при дифференциальной диагностике внеорганных опухолей шеи у детей на предоперационном этапе остается низкой, не превышая 39–58% [2, 20].

Проведенное исследование подтверждает сохранение значимых недостатков первичной диагностики внеорганных СМТ шеи у детей: в более трети случаев (11/25, 44%) в качестве первичного диагноза выступали лимфаденопатия или лимфопролиферативное заболевание. При проведении дифференциальной диагностики в 80% случаев (20/25;  $p = 0,003$ ) корректный патоморфологический диагноз был установлен в референс-центре. При этом более поло-

вины (8/13; 62%) патоморфологических диагнозов, выставленных по месту жительства, подвергались смене при пересмотре в условиях референс-центра. Также были выявлены значительная доля случаев нарушения требуемой техники проведения биопсии (13/25; 52%) и высокая относительно стремительного опухолевого роста длительность верификации корректного диагноза, медиана составила 3,2 (1,6; 4,9) мес.

Высокая гетерогенность нозологий и редкость СМТ внеорганной шейной локализации затрудняют не только дифференциальную диагностику, но и анализ и представление данных: с 01.2013 по 08.2020 (92 мес) в условиях крупного федерального референс-центра 25 пациентов были включены в исследование согласно критериям отбора. При этом предложенное в рамках ведущих отечественных и зарубежных клинических рекомендаций деление СМТ на 4 группы, на первый взгляд, приводит к включению в группу «не-PMC-подобные саркомы» (группа Б в данном исследовании) такие полярные нозологии, как инфантильная фибросаркома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов и экстракраниальная экстракраниальная рабдоидная опухоль. Однако прогноз, роль хирургического лечения, объем химиотерапии и ЛТ систематизируются в условиях риск-адаптированных протоколов при стратификации пациентов согласно группам риска с учетом таких показателей, как:

а) гистологический тип (любая/ЗРО/десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль), статус регионарных лимфатических узлов, группа IRS и инициальный размер опухоли  $\leq 5 / > 5$  см – для CWS-2009 и отечественных клинических рекомендаций [8];

б) гистологический тип (синовиальная саркома/не-PMC-подобные СМТ взрослого типа), группа IRS, степень дифференцировки (G), инициальный размер опухоли  $\leq 5 / > 5$  см и N1 в отсутствие лимфодиссекции – для клинических рекомендаций Европейской группы по изучению СМТ у детей (European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, EpSSG) [11];

в) группа IRS, степень дифференцировки (G), инициальный размер опухоли  $\leq 5 / > 5$  см и N1 в отсутствие лимфодиссекции – для клинических рекомендаций Группы детской онкологии (Children's Oncology Group, COG); при выборе лечения также дополнительно учитывается степень чувствительности опухоли к химиотерапии [12, 21].

Так, низкая группа риска не-PMC-подобных СМТ также обозначается EpSSG, как “surgery alone group”, так как в данной группе отсутствуют показания к применению полихимиотерапии или ДЛТ, при этом такие пациенты обладают благоприятным прогнозом. Противоположностью данной группе являются паци-

енты с СМТ и инициально выявленными отдаленными метастазами (группа Г в данном исследовании), которые требуют интенсивной мультимодальной программной терапии, обладая наименее благоприятным прогнозом, что значимо отражается на показателях БСВ и ОВ общей группы пациентов с СМТ [8, 11, 22–25]. Это также было подтверждено в данном исследовании: несмотря на то, что доля пациентов с IRS IV составила 16% (4/25), 5-летняя ОВ была равна 88,2% (95% ДИ 60,2; 96,9) при их исключении против 76,3% (95% ДИ 51,8; 89,5). Так, несмотря на наличие клинически и статистически значимой тенденции увеличения доли выживших пациентов с PMC (IRS IV) при сравнении исследований, выполненных в 1999–2004 и 2006–2008 гг.: 15% (95% ДИ 8; 23) против 30% (95% ДИ 20; 40) соответственно ( $p = 0,0014$ ) [26], отмечено отсутствие значимых изменений 5-летней БСВ (не превышающей 30%) данной группы пациентов [25–27]. Проблема выбора оптимальной тактики лечения СМТ остается нерешенной. В рамках данного исследования 75% (3/4) пациентов с IRS IV скончались в течение первых 17,4 мес наблюдения от верификации корректного диагноза.

Отмеченная высокая доля 5-летней ОВ для пациентов с ЗРО (67,7% в группе исследования против 17–33%, по данным литературы) [22, 28, 29] может быть объяснена высокой долей достигнутого радикального удаления (5/7 – R0-резекция, в 1/7 случае после R0-удаления внеканального компонента опухоли отсутствовали показания для его выполнения ввиду наличия полного ответа на программную терапию), значительной долей пациентов, возраст которых на момент дебюта заболевания превышал 1 год (4/7, 58%), низкой частотой отдаленных метастазов (1/7, 14%), а также относительно малым объемом изучаемой группы.

Результаты хирургического лечения СМТ внеорганной шейной локализации, приведенные в данной статье, соответствуют основным требованиям, предъявляемым к объему локального контроля ведущими группами лечения СМТ данной локализации [8, 9, 11, 15]: радикальность хирургического лечения не зависела от группы исследования и была достигнута у 17/20 (85%) выживших пациентов, в 3/20 (15%) случаях повторное хирургическое вмешательство не требовалось в связи с достижением полного ответа на фоне проводимой программной терапии (у данных пациентов не было выявлено локальной или комбинированной прогрессии). Отмечалась низкая частота развития локальной/комбинированной прогрессии: из выявленных 3/25 (12%) случаев локальной и 1/25 (4%) случая комбинированной прогрессии более трети случаев (1/3 и 1/1 соответственно) были выявлены после нерадикального хирургического лечения,

**Таблица 4**  
Характеристика пациентов с внеорганной РМС-подобной СМТ (группа В) и пациентов с наличием отдаленных метастазов (группа Г)  
Table 4  
Characteristics of patients with RMS-like sarcoma located in the soft tissues of the neck (group B) and patients with distant metastases (group Г)

Изучаемый признак Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5	Пациент 6 Patient 6
1 Пол Sex	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female
Возраст на момент постановки диагноза, годы Age at diagnosis, years	3 года 3 years	2 года 8 месяцев 2 years 8 months	1 год 9 месяцев 1 year 9 months	4 месяца 4 months	11 лет 8 месяцев 11 years 8 months	11 лет 1 месяц 11 years 1 month
Гистология Histology	Недифференци- рованная саркома Undifferentiated sarcoma	Саркома Юинга Ewing sarcoma	аРМС, FOXO1+ Alveolar RMS, FOXO1+	Экстракраниальная рабдоидная опухоль Extracranial rhabdoid tumor	аРМС, FOXO1- Alveolar RMS, FOXO1-	аРМС, FOXO1+ Alveolar RMS, FOXO1+
Инициальный объем опухоли, см <sup>3</sup> Initial tumor volume, cm <sup>3</sup>	17,7	Нет данных No data	91,1	151,0	Нет данных No data	8,0
TNM	T2bN0M0	T2bN0M0	T2bN0M1	T2bN1M1	T2bN1M1	T2aN1M1
Первичная операция Primary surgery	Биопсия, избыточный объем Excessive biopsy	Нерадикальная попытка удаления Non-radical resection	Биопсия, адекватный объем Adequate biopsy	Биопсия, адекватный объем Adequate biopsy	Биопсия, адекватный объем Adequate biopsy	Биопсия, адекватный объем Adequate biopsy
IRS	III	III	IV	IV	IV	IV
Терапия Treatment	VAIA III + R2 + I2V №3 (без введения актиномицина) + ДЛТ VAIA III + R2 + I2V №3 (no actinomycin) + EBRT	R2 + VAIA III №5 + ДЛТ + VAIA III №3 (без введения адриамицина) + прогрессия + вторая линия + ДЛТ + прогрессия + третья линия + R1 R2 + VAIA III №5 + EBRT + VAIA III №3 (no Adriamycin) + progression + second-line therapy + EBRT + progression + third-line therapy + R1	CEVAIE №4 + R2 + CEVAIE №3 (без введения актиномицина Д) + ДЛТ + CEVAIE №2 CEVAIE №4 + R2 + CEVAIE №3 (no actinomycin D) + EBRT + CEVAIE №2	Dox, ICE, VCA, Dox + R2	VAIA III №4 + R0 + I3VE №3 (без актиномицина) + ДЛТ + метрономная терапия VAIA III №4 + R0 + I3VE №3 (no actinomycin) + EBRT + metronomic therapy	CEVAIE №5 + R0+ метрономная терапия CEVAIE №5 + R0+ metronomic therapy
Локальный контроль Local control	Операция + ДЛТ Surgery + EBRT	Операция + ДЛТ Surgery + EBRT	Операция + ДЛТ Surgery + EBRT	Операция Surgery	Операция + ДЛТ Surgery + EBRT	Операция Surgery
Second-look-операция Second-look surgery	R0	R0	R2	R2	R0	R0
pTNM	pT2N0M0	pT3bN0M0	pT3bN0M1	pT3bN1aM1	pT2N1aM1	pT2N1aM1a
Объем кровопотери при основной операции, мл/% ОЦК The blood loss volume during the main surgery, mL% of the CBV	30/2,1	150/8,2	40/3,9	100/17,6	400/13,3	400/11,9
Интраоперационные осложнения Intraoperative complications	Нет No	Нет No	Нет No	Дефект внутренней яремной вены (ушит интраоперационно) Defect of the internal jugular vein (sutured intraoperatively)	Перевязка наружной сонной артерии Ligation of the external carotid artery	Нет No
Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Нет No	Инфекционное осложнение Infectious complication	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Необходимость послеоперационного наблюдения в ОРИТ The need for postoperative follow-up in the ICU	Нет No	Да, 1 сут Yes, one day	Да, 6 сут Yes, six days	Да, 3 сут Yes, three days	Да, 1 сут Yes, one day	Да, 4 сут Yes, four days

1	2	3	4	5	6	7
Длительность госпитализации в условиях хирургического отделения, сут The duration of the postoperative hospital stay in the Department of Surgery, days	23	1	8	15	8	26
ЛТ, Гр (возраст на момент проведения) Radiation therapy, Gy (age at the time of radiation therapy)	50,4 (3 года 7 месяцев) 50,4 (3 years 7 months)	44,8 (3 года 2 месяца), 28,8 (7 лет 10 месяцев) 44,8 (3 years 2 months), 28,8 (7 years 10 months)	50,4 (2 года) 50,4 (2 years)	Нет No	41,4 (12 лет 2 месяца) 41,4 (12 years 2 months)	Нет No
Исход (на момент последнего наблюдения) Outcome (at the last follow-up)	Системная прогрессия, признан инкурабельным Systemic progression, recognized as incurable	Дважды отмечалась локальная прогрессия (после лечения по месту жительства), достигнута R0-резекция, полная ремиссия Local progression was observed twice (after treatment at a local healthcare facility), R0-resection was achieved, complete remission	Отсутствие ответа на терапию, системная прогрессия, смерть No response to the treatment, systemic progression, death	Отсутствие ответа на терапию, системная прогрессия, смерть No response to the treatment, systemic progression, death	Полная ремиссия, жив без событий Complete remission, alive with no events	Системная прогрессия, смерть Systemic progression, death
Период наблюдения, мес The duration of observation, months	52,9	130,7	12,4	2,5	14,4	17,3

Таблица 5

Кумулятивный анализ 5-летней ОБ и БСВ пациентов с СМТ внеорганной шейной локализации

Table 5

A cumulative analysis of 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival of the patients with neck soft-tissue sarcomas (STSs)

Показатель Parameter	Кумулятивная вероятность дожития, % (SE) Cumulative survival probability, % (SE)	95% ДИ 95% CI	Среднее время, свободное от ККТ, мес (SE)* Mean time to a CE, months (SE)*	95% ДИ 95% CI
Общая выборочная совокупность пациентов с СМТ Total sample of patients with STS				
5-летняя ОБ 5-year OS	76,3 (9,4)	51,8; 89,5	49,7 (4,1)	41,6; 57,7
5-летняя БСВ <sup>1</sup> 5-year EFS <sup>1</sup>	49,4 (12,0)	25,0; 69,8	43,1 (4,6)	34,1; 52,1
5-летняя БСВ <sup>2</sup> 5-year EFS <sup>2</sup>	73,9 (12,1)	41,8; 90,1	55,0 (3,0)	49,1; 60,0
В отсутствие отдаленного метастазирования, выявленного на инициальном этапе In patients without distant metastases at baseline				
5-летняя ОБ 5-year OS	88,2 (7,9)	60,2; 96,9	55,7 (2,9)	50,1; 60,0
5-летняя БСВ <sup>1</sup> 5-year EFS <sup>1</sup>	56,5 (12,9)	28,4; 77,1	47,7 (4,5)	39,0; 56,4
5-летняя БСВ <sup>2</sup> 5-year EFS <sup>2</sup>	76,9 (12,2)	42,3; 92,3	55,0 (3,0)	49,1; 60,0

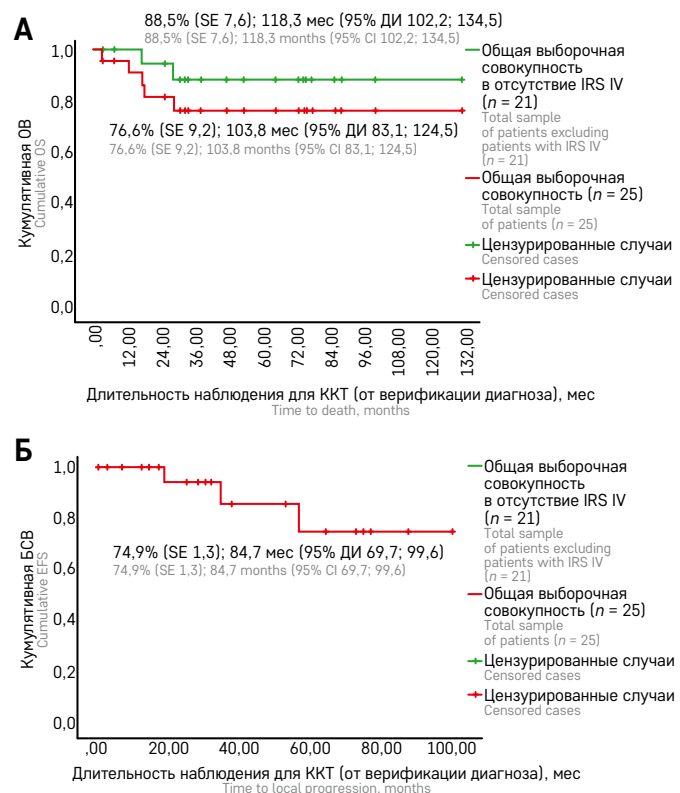
Примечание. ККТ – комбинированная конечная точка. \* – данный показатель рассчитан для 5-летней ОБ/БСВ. <sup>1</sup> – в качестве ККТ принята локальная, комбинированная и системная прогрессия; <sup>2</sup> – в качестве ККТ принята локальная прогрессия.  
Note. CI – confidence interval; CE – combined endpoint. \* – this parameter is calculated for 5-year OS/EFS. <sup>1</sup> – local, combined and systemic progression are defined as a combined endpoint; <sup>2</sup> – local progression is defined as a combined endpoint.

Рисунок 2

Анализ кумулятивной ОБ (А) и БСВ (Б) (в отсутствие локальной прогрессии) пациентов с СМТ внеорганной шейной локализации в зависимости от наличия отдаленных метастазов с помощью метода Каплана–Мейера

Figure 2

Kaplan–Meier analysis of cumulative OS (A) and EFS (B) (in the absence of local progression) of patients with neck STSs depending on the presence of distant metastases





выполненного по месту жительства. Также соблюдались такие значимые дополнительные показатели эффективности хирургического лечения, как:

1) возможность соблюдения тайминга начала адъювантной терапии в условиях быстрой ранней послеоперационной реабилитации пациентов и выписки из хирургического отделения: медиана наблюдения составила 8 сут (7; 17);

2) низкая частота интраоперационных осложнений (4/25, 16%) и нежелательных явлений (объем кровопотери выше 15% ОЦК; 3/25, 12%) в условиях высокого риска их развития и технических трудностей удаления СМТ внеорганный шейной локализации;

3) предоперационное планирование и выполнение реконструктивно-пластического этапа по показаниям, симультанно и отсрочено;

4) соблюдение баланса между стремлением в достижении радикального хирургического удаления опухоли и инвалидизации пациента, применение комбинированных методов достижения локального контроля;

5) низкая частота локальной (2/25, 8%) и отсутствие комбинированной прогрессии при хирургическом лечении в условиях референс-центра.

Выявленные в ходе исследования недостатки первичной и дифференциальной диагностики, а также особенности лечения диктуют необходимость проведения хирургического лечения СМТ внеорганный шейной локализации в условиях специализированного лечебного учреждения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ эффективности первичной и дифференциальной диагностики внеорганных СМТ

шей у детей выявил значимые недостатки, которые свидетельствуют о необходимости оптимизации алгоритма диагностики, включая технику выполнения биопсии и проведение патоморфологического исследования. Внеорганный локализация СМТ позволяет преимущественно достигнуть R0-резекции в отсутствие калечащей операции, являясь значимой составляющей комплексной программной терапии СМТ шей, что отражается на низкой частоте локального рецидива и высоких показателях кумулятивной ОБ и БСВ пациентов с данной нозологией в отсутствие отдаленных метастазов при выполнении хирургического лечения в условиях специализированного центра. Данные результаты требуют дальнейшего изучения на более крупной выборке пациентов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Polev G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>

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

**Vorozhtsov I.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

**Babaskina N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4264-1423>

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

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

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

**Iaremenko E.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>

## Литература

1. Фалилеев Г.В. Внеорганные опухоли шеи: Клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР; 1971.
2. Torsiglieri A.J.J., Tom L.W., Wetmore R.F. Approach to the pediatric neck mass. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1989; 41: 905–9.
3. Goins M.R., Beasley M.S. Pediatric neck masses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2012; 24 (3): 457–68. DOI: 10.1016/j.coms.2012.05.006
4. Arboleda L.P.A., Hoffmann I.L., Cardinalli I.A., Santos-Silva A.R., de Mendonça R.M.H. Demographic and clinicopathologic distribution of head and neck malignant tumors in pediatric patients from a Brazilian population: A retrospective study. *J Oral Pathol Med* 2018; 47 (7): 696–705. DOI: 10.1111/jop.12724
5. Cesmebasi A., Gabriel A., Niku D., Bukala K., Donnelly J., Fields P.J., et al. Pediatric head and neck tumors: an intra-demographic analysis using the SEER\* database. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2536–42. DOI: 10.12659/MSM.891052
6. Miller R.W., Young J.L.J., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995; 75 (1 Suppl): 395–405. DOI: 10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<395::aid-cn-cr2820751321>3.0.co;2-w
7. Waxweiler T.V., Rusthoven C.G., Proper M.S., Cost C.R., Cost N.G., Donaldson N., et al. Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas in Children: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis Validating COG Risk Stratifications.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 92 (2): 339–48. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.007
8. CWS-Guidance for Risk Adapted Treatment of Soft Tissue Sarcoma and Soft Tissue Tumours in Children, Adolescents, and Young Adults Version 1.5.; 2009.
  9. Саркомы мягких тканей. Клинические рекомендации. М.: Национальное общество детских гематологов и онкологов; 2020.
  10. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021; 113 (2): 70–84. DOI: 10.32074/1591-951X-213
  11. Ferrari A., Brennan B., Casanova M., Corradini N., Berlanga P., Schoot R.A., et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Cancer Manag Res* 2022; 14: 2885–902. DOI: 10.2147/CMAR.S368381
  12. Spunt S.L., Million L., Anderson J.R., et al. Risk-based treatment for non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas (NRSTS) in patients under 30 years of age: Children's Oncology Group study ARST0332. *J Clin Oncol* 2014; 32 (15\_suppl): 10008. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.10008
  13. Телешова М.В. Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4: 56–66. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-56-66
  14. Tran N.A., Guenette J.P., Jagannathan J. Soft Tissue Special Issue: Imaging of Bone and Soft Tissue Sarcomas in the Head and Neck. *Head Neck Pathol* 2020; 14 (1): 132–43. DOI: 10.1007/s12105-019-01102-5
  15. [Electronic resource] A multinational registry for rhabdoid tumors of any anatomical site EUROPEAN RHABDOID REGISTRY EU-RHAB. [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/health\\_professionals/clinical\\_trials/pohkinderkrebsinfo-therapiestudien/eu\\_rhab/index\\_eng.html#:~:text=Aim of the European Rhabdoid,tissue \(MRT\) in Europe \(accessed 21/11/2023\).](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebsinfo-therapiestudien/eu_rhab/index_eng.html#:~:text=Aim of the European Rhabdoid,tissue (MRT) in Europe (accessed 21/11/2023).)
  16. Фалилеев Г.В. Опухоли шеи. М.: Медицина; 1978.
  17. Jo V.Y., Demicco E.G. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Soft Tissue Tumors. *Head Neck Pathol* 2022; 16 (1): 87–100. DOI: 10.1007/s12105-022-01425-w
  18. Rodríguez-Vargas M.P., Villanueva-Sánchez F.G. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2022; 27 (6): e569–77. DOI: 10.4317/medoral.25508
  19. Fletcher C.D.M. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014; 64 (1): 2–11. DOI: 10.1111/his.12267
  20. Skolnik A.D., Loevner L.A., Sampathu D.M., Newman J., Lee J.Y., Bagley L.J., Learned K.O., et al. Cranial Nerve Schwannomas: Diagnostic Imaging Approach. *Radiographics* 2016; 36 (5): 1463–77. DOI: 10.1148/rg.2016150199
  21. Scharschmidt T., Chen Y.L., Wang D., Chi Y.-Y., Kayton M., Sorger J., et al. ARST1321: Pazopanib neoadjuvant trial in non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: A report of major wound complications. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15\_suppl): 11059. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.11059
  22. Cheng H., Yang S., Cai S., Ma X., Qin H., Zhang W., et al. Clinical and Prognostic Characteristics of 53 Cases of Extracranial Malignant Rhabdoid Tumor in Children. A Single-Institute Experience from 2007 to 2017. *Oncologist* 2019; 24 (7): e551–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0416
  23. Sharin F., Pai A., Mair M. Management of osteosarcoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 31 (4): 269–75. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000900
  24. Ogun G.O., Ezenkwa U.S., Babatunde T.O., Obiagwu A.E., Nweke M.C., Adegoke O.O., et al. Paediatric soft tissue sarcomas in a resource constraint setting: Grade and stage at presentation and at oncologic intervention are usually of poor prognostic characteristics. *Int J Clin Pract* 2021; 75 (4): e13951. DOI: 10.1111/ijcp.13951
  25. Yohe M.E., Heske C.M., Stewart E., Adamson P.C., Ahmed N., Antonescu C.R., et al. Insights into pediatric rhabdomyosarcoma research: Challenges and goals. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (10): e27869. DOI: 10.1002/pbc.27869
  26. Pappo A.S., Anderson J.R., Crist W.M., Wharam M.D., Breitfeld P.P., Hawkins D. et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11): 3487–93. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.11.3487
  27. Rudzinski E.R., Anderson J.R., Chi Y.Y., Gastier-Foster J.M., Astbury C., Barr F.G., et al. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12). DOI: 10.1002/pbc.26645
  28. Reinhard H., Reinert J., Beier R., Furtwängler R., Alkasser M., Rutkowski S., et al. Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep* 2008; 19 (3): 819–23.
  29. Horazdovsky R., Manivel J.C., Cheng E.Y. Surgery and actinomycin improve survival in malignant rhabdoid tumor. *Sarcoma* 2013; 2013: 315170. DOI: 10.1155/2013/315170