

Для цитирования: Родина А.Д., Поляков В.Г., Крылов А.С., Кашанина А.Л., Горбунова Т.В., Варфоломеева С.Р. Интратекальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 28–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-28-45

For citation: Rodina A.D., Polyakov V.G., Krylov A.S., Kashanina A.L., Gorbunova T.V., Varfolomeeva S.R. Intrathecal chemotherapy in the complex treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 28–45. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-28-45

ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С РАБДОМИОСАРКОМОЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ И/ИЛИ ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ

А.Д. Родина¹, В.Г. Поляков^{1,2,3,4}, А.С. Крылов¹, А.Л. Кашанина¹,
Т.В. Горбунова^{1,3,4}, С.Р. Варфоломеева^{1,2,4}

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

⁴Кафедра последипломного образования врачей, Департамент профессионального образования, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Аннотация

Введение. Рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением характеризуется агрессивным течением и высоким риском лептоменингеального метастазирования (ЛМ). Исторически поражение центральной нервной системы (ЦНС) считалось инкурабельным состоянием с выживаемостью, не превышающей 10–20 %. Основным препятствием для проникновения большинства лекарственных препаратов и создания эффективной концентрации является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В связи с этим поиск эффективных и нетоксичных методов контроля над лептоменингеальными метастазами является одной из наиболее актуальных задач детской онкологии. Интратекальная химиотерапия (ИТХТ), заключающаяся в прямом введении цитостатиков в спинномозговую жидкость, позволяет обойти ГЭБ и создать высокие терапевтические концентрации препаратов непосредственно в очаге поражения при минимальной системной токсичности. **Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность интратекальной химиотерапии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием и улучшить показатели выживаемости данной когорты детей. **Материал и методы.** В исследование был включен 21 пациент с гистологически верифицированным диагнозом рабдомиосаркомы параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, получавший лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова в период с 2021 по 2024 г. **Результаты.** При медиане наблюдения 34,3 мес общая 2-летняя выживаемость составила 65 %. Данный показатель определялся высокой эффективностью раннего контроля над опухолевыми клетками за гематоэнцефалическим барьером: общая 2-летняя выживаемость достигла более 80 % как в группе профилактической, так и в группе терапевтической интратекальной химиотерапии первой линии. Это достоверно выше по сравнению с группой рецидива, где общая 2-летняя выживаемость составила 20 % ($p < 0,05$), и существенно превосходит данные, представленные в зарубежной литературе о медиане выживаемости – 4–6 мес при лептоменингеальном метастазировании [1]. Профиль токсичности ИТХТ был благоприятным,

без случаев тяжелой нейротоксичности. **Заключение.** Интенсивная интратекальная химиотерапия в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием является эффективным и безопасным методом контроля над опухолевыми клетками за гематоэнцефалическим барьером, позволяющим значительно улучшить выживаемость в этой прогностически крайне неблагоприятной группе пациентов.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, параменингеальная локализация, дети, интратекальная химиотерапия, лептоменингеальное метастазирование, центральная нервная система, гематоэнцефалический барьер.

INTRATHECAL CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH PARAMENINGEAL RHABDOMYOSARCOMA WITH INTRACRANIAL SPREAD AND/OR LEPTOMENINGEAL METASTASIS

A.D. Rodina¹, V.G. Polyakov^{1,2,3,4}, A.S. Krylov¹, A.L. Kashanina¹,
T.V. Gorbunova^{1,3,4}, S.R. Varfolomeeva^{1,2,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia
2/1, building 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

⁴Department of Postgraduate Education for Physicians, Department of Professional Education,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia
24, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread is a highly aggressive pediatric malignancy with a high risk of leptomeningeal metastasis. Historically, central nervous system (CNS) involvement was considered an incurable condition with a survival rate of no more than 10–20 %. The blood-brain barrier is the primary barrier to the penetration of most drugs and the creation of effective concentrations. Therefore, the search for effective and non-toxic methods for controlling leptomeningeal metastases is one of the most pressing challenges in pediatric oncology. Intrathecal chemotherapy (ITCT) delivers cancer drugs directly into the cerebrospinal fluid, bypassing the BBB. It enables high concentrations of medication to directly target cells, reducing systemic toxicity. **The purpose of the study** was to evaluate the efficacy and safety of intrathecal chemotherapy in a multidisciplinary approach to the treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis, and to improve survival rates in this cohort of children. **Material and Methods.** The study included 21 patients with a histologically verified diagnosis of parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis, who received treatment at the L.A. Durnov Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the Russian Academy of Medical Sciences from 2021 to 2024. The study was approved by the local ethics committee. **Results.** With a 34.3-month median follow-up, the overall 2-year survival rate was 65 %. This indicates the effectiveness of early tumor control by overcoming the blood-brain barrier. The overall 2-year survival rate was significantly higher in both the prophylactic and therapeutic first-line intrathecal chemotherapy groups than in the relapse group (80 % vs 20 %, $p < 0.05$) and significantly exceeded the median survival time of 4–6 months reported by other authors [1]. The toxicity profile of ITCT was favorable, with no cases of severe neurotoxicity. **Conclusion.** Intensive intrathecal chemotherapy in the combination treatment of children with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial extension and/or leptomeningeal metastasis is an effective and safe method for treating and preventing CNS tumor cell infiltration. This therapy can significantly improve survival of patients with extremely unfavorable prognosis.

Key words: rhabdomyosarcoma, parameningeal localization, children, intrathecal chemotherapy, leptomeningeal metastasis, central nervous system, blood-brain barrier.

Введение

Лептоменингеальные метастазы (ЛМ) при солидных опухолях характеризуются проникновением опухолевых клеток через гематоэнцефалический барьер оболочки головного и спинного мозга в субарахноидальное пространство, что приводит к их распространению по центральной нервной системе (ЦНС). Данное течение заболевания встречается при многих солидных опухолях. У взрослых пациентов ЛМ наиболее часто ассоциировано с раком легкого, молочной железы и меланомой, в то время как в педиатрической практике оно характерно для мелкокруглоклеточных сарком, таких как рабдомиосаркома, саркома Юинга, нейробластома, а также для ретинобластомы [1, 2].

Патогенез лептоменингеального метастазирования является многофакторным, однако выделяют несколько основных путей инвазии. Наиболее частыми считаются прямое интракраниальное распространение опухоли из смежных анатомических зон и периневральная инвазия по ходу черепных и периферических нервов [3]. Помимо этого, описываются и гематогенные пути метастазирования как через артериальное кровообращение с формированием очагов в паренхиме мозга, так и ретроградно через венозное сплетение Бейтсона [4].

Клинические проявления лептоменингеального метастазирования крайне разнообразны, что обусловлено мультифокальным характером поражения и требует высокой онкологической настороженности. Синдром поражения черепных нервов – наиболее часто вовлекаются VI, VII и VIII пары черепных нервов, что клинически проявляется диплопией, парезом мимической мускулатуры и нарушениями слуха соответственно. Синдром поражения спинного мозга и его корешков характеризуется корешковыми болями, сенсорными нарушениями, слабостью в конечностях и дисфункцией тазовых органов. Синдром внутрочерепной гипертензии и менингизма возникает вследствие нарушения ликвородинамики или прямого раздражения мозговых оболочек и проявляется головной болью, тошнотой, рвотой и изменениями психического статуса [5].

Учитывая неспецифичность клинической картины и сложный анамнез онкологического пациента, дифференциальная диагностика лептоменингеального метастазирования является критически важной задачей. Дифференциальный диагноз включает широкий спектр как неинфекционных, так и инфекционных состояний. К неинфекционным причинам, имитирующим ЛМ, относятся побочные эффекты предшествующей терапии (химио- и лучевой), паранеопластические синдромы, аутоиммунные заболевания (например, нейросаркоидоз), а также токсико-метаболическая энцефалопатия. Особое внимание следует уделять инфекционным процессам, поскольку онкологические пациенты часто находятся в состоянии

иммуносупрессии. В дифференциальный диагноз должны входить менингиты и энцефалиты бактериальной (туберкулез, листериоз), грибковой (*Cryptococcus*, *Candida*) и вирусной этиологии (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр и др.) [6].

Для выявления лептоменингеального метастазирования применяется комплексный подход, который опирается на оценку трех основных элементов: клиническую картину (стандартизированное неврологическое обследование для выявления характерных симптомов), цитологическое исследование спинномозговой жидкости и нейровизуализацию (магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга с контрастным усилением для выявления характерных признаков поражения оболочек, радиоизотопное исследование головного мозга с ^{99m}Tc-пертехнетатом).

Следует отметить, что концепция профилактической ЦНС-направленной терапии при параменингеальной рабдомиосаркоме не является новой. В 1980-х гг. в рамках исследований IRS предпринимались попытки использования интратекальной химиотерапии и/или краниоспинального облучения. Однако данные работы показали неоднозначные результаты и не привели к статистически значимому улучшению выживаемости [7, 8]. Как следствие, рутинная профилактическая интратекальная или лучевая терапия не была включена в стандартные протоколы лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации ведущих международных групп, и вопрос о ее целесообразности оставался открытым.

Современная стратегия лечения лептоменингеального метастазирования носит мультимодальный и строго персонализированный характер. Арсенал терапевтических опций включает в себя системную терапию (химио-, таргетную, иммунотерапию), лучевую терапию, интратекальное введение препаратов, а в отдельных случаях – хирургическое вмешательство и поддерживающую терапию [9]. Конкретная тактика и комплекс методов формируются с учетом множества факторов, среди которых наиболее значимыми являются гистологический тип и молекулярный профиль опухоли, распространенность опухолевого заболевания, а также неврологический статус и общий прогноз пациента [2].

В недавнем обзоре X. Wang et al. [10] подробно описана эволюция интратекальной химиотерапии для лечения ЛМ при солидных опухолях, демонстрирующая переход от интратекального введения традиционных цитостатиков к персонализированным подходам с применением таргетной и иммунотерапии. Исторически основу интратекальной химиотерапии составляли классические цитостатики, такие как метотрексат, тиотеп и цитарабин. Несмотря на способность достигать высоких концентраций в центральной нервной системе,

их применение было сопряжено с двумя важными проблемами. Во-первых, значительная нейротоксичность, особенно у метотрексата (арахноидит, миелопатия, лейкоэнцефалопатия) [11]. Во-вторых, крайне короткий период полувыведения из ликвора (3–4 ч для цитарабина и тиотепы), что требовало частых, болезненных и рискованных люмбальных пункций (2–3 раза в нед) для поддержания терапевтической концентрации [12, 13]. Попыткой решить проблему короткого периода полувыведения стало создание липосомального цитарабина, чей период полураспада (141 ч) позволил сократить частоту введений до одного раза в 2 нед [14].

Следующий этап эволюции был связан с поиском агентов, более эффективных и специфичных для солидных опухолей. Топотекан, ингибитор топоизомеразы I, зарекомендовал себя как один из наиболее эффективных и хорошо переносимых препаратов для интратекального введения, особенно в педиатрической практике [15]. Его аналог, ингибитор топоизомеразы II этопозид, также показал возможность достижения терапевтических концентраций, однако его применение ограничено более выраженной нейротоксичностью [16]. Перспективным направлением стало и применение Пеметрекседа, который после интратекального введения обеспечивает высокие и длительные (до 24 ч) концентрации в ЦСЖ при минимальной системной токсичности [17]. Во взрослой онкологической практике настоящим прорывом стало интратекальное применение таргетных и иммуноонкологических препаратов, что открыло эру персонализированной терапии ЛМ. Учитывая, что при системном введении Трастузумаба его концентрация в спинномозговой жидкости ничтожно мала, его прямое интратекальное введение стало высокоэффективной и безопасной опцией для пациентов с HER2-положительными опухолями [18]. Аналогично, интратекальное введение ингибитора PD-1 Ниволумаба показало свою безопасность и перспективность при ЛМ меланомы. Первое же клиническое исследование продемонстрировало, что комбинированное введение позволяет достичь длительного контроля над заболеванием у ранее инкурабельных пациентов [19].

На ранней экспериментальной стадии находится изучение других таргетных агентов. Доказательная база по интратекальному применению Нимотузумаба и Бевацизумаба на данный момент крайне ограничена и основана лишь на единичных клинических случаях и небольших исследованиях, что не позволяет сделать выводы об их реальной эффективности [20, 21].

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости, составляющую 5–8 % у пациентов с солидными опухолями [22], ЛМ является прогностически крайне неблагоприятным событием. Развитие данного осложнения кардинально меняет терапевтическую тактику и определяет необхо-

димость применения специфических лечебных подходов. Однако анализ мировой и отечественной литературы свидетельствует об отсутствии единых стандартизированных протоколов интратекальной химиотерапии (ИТХТ) при данной патологии, что особенно актуально для онкопедиатрической практики.

Целью исследования явилась оценка исходов лечения детей с параменингеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, получавших терапию с включением интратекальной химиотерапии.

Материал и методы

Исследование проведено на базе отделения опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова. В исследование включен 21 пациент с морфологически верифицированным диагнозом рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием в возрасте от 2 до 18 лет, которые наблюдались и лечились в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (далее НИИ ДОиГ) в период с 2021 по 2024 г. Обязательным условием включения в исследование было наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании от законных представителей и/или самого пациента. Сбор данных проводился путем анализа первичной медицинской документации (амбулаторные карты и истории болезни).

Статистическая обработка данных выполнена в программной среде R версии 4.3.1 с использованием пакетов survival (3.8.3) и survminer (0.5.1). Оценка выживаемости проводилась методом Каплана–Мейера. Сравнение кривых выживаемости между подгруппами осуществлялось с помощью логрангового теста (log-rank test). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Пациенты, выбывшие из наблюдения или завершившие исследование без наступления исследуемого исхода, обрабатывались как правосторонне цензурированные наблюдения. Анализ проводился по двум конечным точкам: общая выживаемость (Overall Survival, OS): время до смерти от любой причины; выживаемость, специфичная для рака (Cancer-Specific Survival, CSS): время до смерти, непосредственно связанной с прогрессированием рабдомиосаркомы. Медиана времени наблюдения, рассчитанная методом Reverse Kaplan–Meier, составила 29,6 мес.

Демографический анализ группы показал следующие характеристики. Возрастное распределение было смещено в сторону младшего школьного возраста: почти половина пациентов (48 %) были в возрасте от 4 до 9 лет. Отмечалось незначитель-

ное преобладание детей женского пола: 12 (57 %) девочек и 9 (43 %) мальчиков.

Анализировались жалобы пациентов при первичном обращении. Следует отметить, что у одного пациента могло быть несколько жалоб одновременно. Наиболее частые жалобы: наличие пальпируемого видимого новообразования (n=20; 95 %), асимметрии лица (n=15; 71 %) и экзофтальма (n=13; 62 %). Функциональные нарушения включали затруднение носового дыхания (n=14; 66 %), а также орбитальные симптомы в виде снижения зрения (n=13; 62 %). Общие симптомы, такие как слабость, отмечались реже (n=7; 33 %). Средняя продолжительность анамнеза заболевания от появления первых симптомов до постановки диагноза составила 5 мес.

Первичная диагностика у всех пациентов включала биопсию опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями, которые во всех случаях подтвердили диагноз рабдомиосаркомы. Наиболее распространенным гистологическим подтипом в общей когорте являлся эмбриональный, выявленный у 76 % пациентов.

Первичное обследование пациентов перед началом лечения было комплексным и включало несколько этапов. Общеклиническая оценка включала сбор анамнеза, физикальный осмотр, стандартные лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма) и оценку функции жизненно важных органов с помощью электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ). Оценка распространенности опухолевого процесса проводилась с использованием расширенного комплекса методов визуализации. Для оценки локального статуса всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) основания черепа, головного и спинного мозга с контрастным усилением. Стадирование опухолевого процесса включало компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и регионарных лимфоузлов, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ/КТ) всего тела с ^{18}F -ФДГ, и скintiграфию костей скелета.

Специализированная оценка лептоменингеального поражения проводилась на основании комплексной оценки данных цитологического исследования ликвора и МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением. Статическая скintiграфия головного мозга с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом использовалась как дополнительный метод для выявления зон повышенной проницаемости ГЭБ и косвенных признаков ЛМ (рис. 1).

На момент первичной диагностики у большинства пациентов отмечалась высокая распространенность опухолевого процесса (рис. 2). Наиболее часто опухоль локализовалась в крылонебной ямке (n=16; 76 %) и околоносовых пазухах (n=12; 57 %). Реже вовлекались основная пазуха (n=10; 48 %),

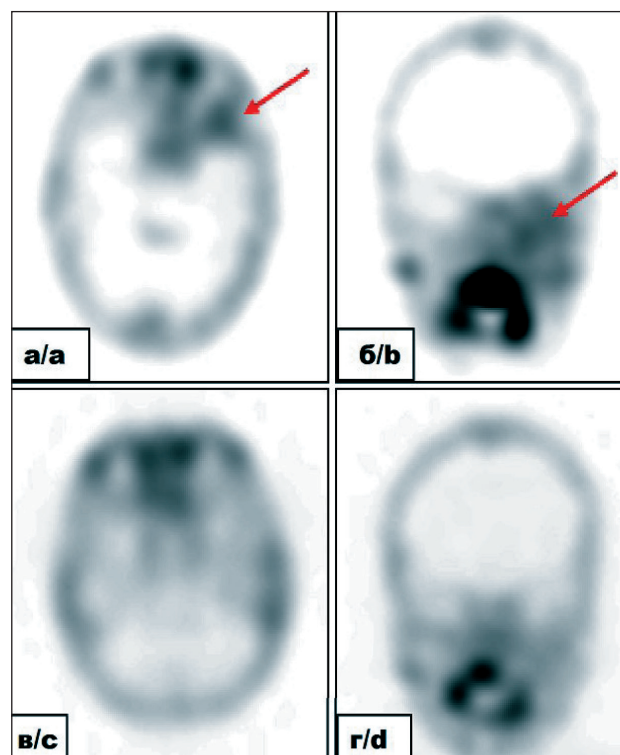


Рис. 1. Собственные результаты томосцинтиграмм головного мозга с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом пациентки П. с диагнозом: Альвеолярная рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, лептоменингеальные метастазы в головном мозге, стадия IV (T2vN0M1. IRS IVa). На томограммах в аксиальной (а) и фронтальной (б) проекциях до начала лечения определяется очагово-повышенное распределение РФЛП в проекции первичной опухоли параменингеально слева (общий носовой ход, верхнечелюстная пазуха, левая орбита и средняя черепная ямка) – красные стрелки. Признаки поражения «по контакту» оболочек головного мозга в области средней черепной ямки слева. При контрольном исследовании после 9 курсов химиотерапии, 6 курсов интратекальной химиотерапии, лучевой терапии в объеме краниоспинального облучения (СОД 36 Гр), на область первичного распространения опухоли (СОД 50,4 Гр) по протоколу CWS 2014 (группа метастатических сарком): на томограммах в аксиальной (в) и фронтальной (г) проекциях определяется незначительно повышенное распределение РФЛП в проекции первичной опухоли параменингеально слева. По сравнению с инициальным исследованием отмечается выраженная положительная динамика.

Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 1. Results of brain tomoscintigrams with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate of patient P. diagnosed with alveolar parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial extension, leptomeningeal metastases in the brain. Stage IV. T2vN0M1. IRS IVa. Tomograms in axial (a) and frontal (b) projections before starting treatment show focally increased distribution of radiopharmaceuticals in the projection of the primary tumor parameningeally on the left (common nasal meatus, maxillary sinus, left orbit and middle cranial fossa) – red arrows. There are signs of damage to the meninges by contact in the left middle cranial fossa. CT scans after 9 cycles of chemotherapy, 6 cycles of intrathecal chemotherapy, and craniospinal irradiation (total dose: 36 Gy) to the area of the primary tumor (total dose: 50.4 Gy) according to the CWS 2014 protocol (group of metastatic sarcomas) show a slightly increased distribution of the radiopharmaceuticals in the projection of the primary tumor parameningeally on the left in the axial (c) and frontal (d) projections. Compared with the initial study, a marked positive trend is observed.

Note: created by the authors



Рис. 2. Частота вовлечения различных анатомических областей в опухолевый процесс на момент постановки диагноза. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Frequency of tumor metastases to different anatomical sites at the time of diagnosis. Note: created by the authors

а также полость носа и носоглотка (n=7; 33 %). Прорастание в среднюю черепную ямку было выявлено у 9 (43 %) пациентов, в переднюю и заднюю черепные ямки – у 5 пациентов в каждом случае (по 24 % соответственно). Инфильтрация твердой мозговой оболочки (ТМО) наблюдалась у 12 (57 %) пациентов, инвазия в вещество головного мозга – у 18 (86 %).

Системное метастазирование выявлено у значительной части когорты: поражение регионарных лимфатических узлов диагностировано у 13 (62 %) пациентов, отдаленные метастазы в кости и костный мозг – у 6 (29 %), лептоменингеальное метастазирование – у 13 (62 %), сочетание регионарных и отдаленных метастазов – у 10 (48 %) пациентов.

Для обеспечения безопасности и своевременной коррекции терапии проводился комплексный мониторинг состояния пациентов. Оценка общего статуса осуществлялась по шкалам ECOG-ВОЗ и Карновского. Мониторинг специфической токсичности включал регулярные консультации офтальмолога и оториноларинголога. Динамика неврологического дефицита отслеживалась с помощью стандартизированных анкет. Переносимость лечения оценивалась по данным клинического осмотра и лабораторных тестов.

В исследовании включались пациенты с гистологически верифицированной рабдомиосаркомой параменингеальной локализации. В зависимости от статуса ЦНС пациенты были стратифицированы на две группы для назначения интратекальной химиотерапии.

В группу профилактической ИТХТ включались пациенты, у которых по данным МРТ головного и/или спинного мозга с внутривенным контрастированием выявлялось интракраниальное распространение опухоли, но не было признаков лептоменингеального метастазирования, согласно результатам цитологического исследования ликвора, МРТ головного и/или спинного мозга, а также статической сцинтиграфии головного мозга.

В группу терапевтической ИТХТ вошли пациенты с подтвержденным лептоменингеальным метастазированием, что устанавливалось на основании обнаружения опухолевых клеток при цитологическом исследовании ликвора и/или наличия характерного контрастного усиления мозговых оболочек по данным МРТ головного и/или спинного мозга, а также признаков поражения оболочек, выявленных при статической сцинтиграфии головного мозга.

Критериями невключения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, наличие тяжелой сопутствующей патологии (выраженная неврологическая, сердечно-сосудистая, печеночная, почечная или дыхательная недостаточность), а также отказ пациента (в возрасте старше 15 лет) или его законных представителей от участия.

Следует отметить, что когорта пациентов в данном исследовании была гетерогенной по времени включения и предшествующей терапии. Группа первичных больных (n=16) проспективно получала лечение согласно описанному протоколу с применением профилактической или ранней

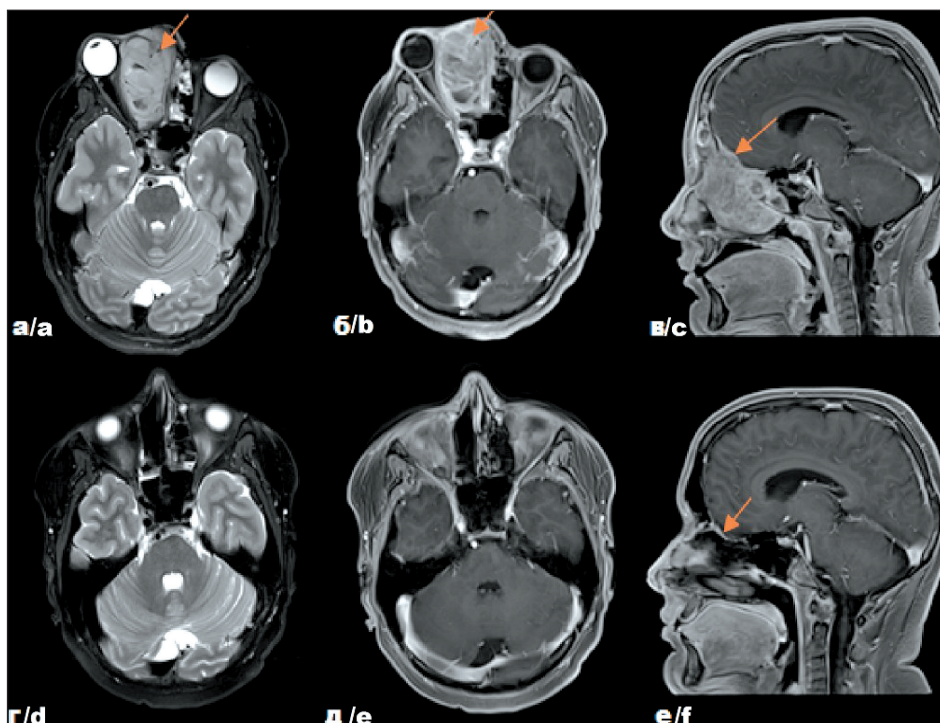


Рис. 3. Собственные результаты исследований пациента Р. с диагнозом: Альвеолярная рабдомиосаркома параменнгеальной локализации с интракраниальным распространением, метастатическое поражение лимфатических узлов шеи справа, стадия III (T2bN1M0. IRS IIIa), до начала лечения – на томограммах в аксиальной (а) (б) и сагиттальной (в) проекциях и после комбинированного лечения – на томограммах в аксиальной (г) (д) и сагиттальной (е) проекциях. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Patient R. diagnosed with alveolar parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread, lymph node metastases on the right of the neck. Stage -III. T2bN1M0. IRS IIIa. Before starting treatment – tomograms in axial (a) (b) and sagittal (c) projections; after completing treatment – tomograms in axial (d) (e) and sagittal (f) projections. Note: created by the authors

терапевтической ИТХТ. Группа пациентов с рецидивом ЛМ (n=5) состояла из пациентов, которые получали первичное лечение без ИТХТ (в рамках стандартной терапии до 2021 г.) и были включены в анализ уже на этапе развития рецидива.

Подгруппа А (n=8) включала пациентов без исходного лептоменингеального метастазирования (табл. 1). Данная подгруппа была гетерогенной по своим клиническим характеристикам, но состояла исключительно из пациентов с высоким и очень высоким риском прогрессирования. В нее вошли: 4 пациента с IIIa стадией по классификации IRS (с наличием или отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах), один пациент с альвеолярной рабдомиосаркомой и метастазами в лимфоузлах (N1), а также 3 пациента с отдаленными метастазами в легких и костях/костном мозге (IV стадия).

Все пациенты в данной подгруппе получали риск-адаптированную терапию в соответствии с их прогностической группой, согласно протоколу CWS 2014. Пациентам группы высокого риска (n=4) проведено 9 курсов химиотерапии по схеме I2VA (ифосфамид 3 000 мг/м²/сут в 1–2-й дни каждого курса лечения, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса, дактиномицин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса), лучевая терапия на область первичной опухоли (СОД 50,4 Гр) и на регионарные лимфоузлы шеи (СОД 45,0 Гр). Поддерживающая терапия не проводилась. Пациент из группы очень

высокого риска (рис. 3) получил 9 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме, включающем схему I2VA и I2VAd (ифосфамид 3 000 мг/м²/сут в 1-й и 2-й дни каждого курса лечения, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса, адриамицин 40 мг/м²/сут в 1–2-й дни курса), лучевая терапия аналогична группе высокого риска (СОД 50,4 Гр на первичный очаг, 45,0 Гр на лимфоузлы). После завершения интенсивной фазы лечения пациенты получали 6-месячную поддерживающую терапию. Пациентам группы первично-метастатических сарком (n=3) проведено 9 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме, включающем три схемы: I3VA (ифосфамид 3 000 мг/м²/сут в 1–3-й дни каждого курса лечения, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса, дактиномицин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса), I3VE (ифосфамид 3 000 мг/м²/сут в 1–3-й дни каждого курса лечения, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день каждого курса, этопозид 150 мг/м² в 1–3-й дни каждого курса лечения) и CEV (карбоплатин 500 мг/м² в 1-й день курса, эпирубицин 150 мг/м² в 1-й день курса, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса), лучевая терапия проводилась на первичный опухолевый очаг (СОД 50,4 Гр) и регионарные лимфоузлы (СОД 45,0 Гр). Трем пациентам с метастазами в костях дополнительно проводилось облучение метастатических очагов в СОД 41,4 Гр. Поддерживающая терапия проводилась согласно протоколу.

Таблица 1/ Table 1

Характеристика больных рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением (подгруппа А)
Characteristics of patients with rhabdomyosarcoma with intracranial spread (subgroup A)

Пациент/ Patient	Пол/ Gender	Воз- раст лет/ Age	Гистотип/ Histological variant	Стадия по TNM/ TNM stage	Отдаленные метастазы/ Distant metas- tases	Объем основного очага, см ³ / Volume of the main lesion, cm ³	Поражение вещества ГМ/ Brain tissue damage	ПХТ (кол-во циклов)/ RCT (number of cycles)	Лучевая терапия (СОД)/ Radiation therapy (TFD)	Статус/ Status
1	Ж/Ф	16,0	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2вN1M1	Легкие/ Lungs	1358	Да/ Yes	СЕВАIE (9) + EtoCarbo/IE(6)	Опухоль (50,4 Гр), мтс (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), mts (50.4 Gy)	Смерть, не связанная с опухолевым процессом/ Non-cancer-related death
2	Ж/Ф	7,7	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2aN0M0	–	35	Нет/No	I2VA (9)	Опухоль (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy)	Жив/ Alive
3	М/М	3,9	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2вN0M0	–	27	Нет/No	I2VA (9)	Опухоль (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy)	Жив/ Alive
4	Ж/Ф	6,3	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2вN1M1	Легкие, кости/ Lungs bones	172	Да/ Yes	СЕВАIE (9)	Опухоль (50,4 Гр), л/у шеи (41,4 Гр), кости (32,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), l/n neck (41.4 Gy), bones (32.0 Gy)	Жив/ Alive
5	М	17,9	Альв. RMS/ alveolar RMS	T2вN1M1	Кости, костный мозг/ Bones, bone marrow	174	Да/ Yes	СЕВАIE (9)	Опухоль (50,4 Гр), л/у шеи (41,4 Гр) кости (32,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), neck l/n (41.4 Gy), bones (32.0 Gy)	Смерть, не связанная с опухолевым процессом/ Non-cancer-related death
6	Ж/Ф	6,9	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2aN1M0	–	283	Да/ Yes	EtoCarbo/ IE/IfoCarbo (6)	Опухоль (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy)	Жив/ Alive
7	М/М	13,7	Альв. RMS/ alveolar RMS	T2вN1M0	–	210	Да/ Yes	I2VA/ I2Vad (9)	Опухоль (50,4 Гр), л/у шеи (41,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), neck l/n (41.4 Gy)	Жив/ Alive
8	Ж/Ф	5,7	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2вN0M0	–	207	Да/ Yes	I2VA (9)	Опухоль (50,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy)	Жив/ Alive

Примечания: Эмб. RMS – эмбриональная рабдомиосаркома; Альв. RMS – альвеолярная рабдомиосаркома; мтс – метастазы; ГМ – головной мозг; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ПХТ – полихимиотерапия; ЛУ – лимфатические узлы; V – винкристин; Ad – доксорубин; I/Ifo – ифосфамид; E/Eto – этопозид; Carbo – карбоплатин; A – актиномицин D; таблица составлена авторами.

Notes: Emb. RMS – embryonal rhabdomyosarcoma; Alv. RMS – alveolar rhabdomyosarcoma; mts – metastases; B – brain, BBB – blood-brain barrier; PCT – polychemotherapy; L,N – lymph nodes; V – vincristine; Ad – doxorubicin; I/Ifo – ifosfamide; E/Eto – etoposide; Carbo – carboplatin; A – actinomycin D; created by the authors.

Пациентам данной подгруппы с целью профилактики лептоменингеального метастазирования проводилось 8 курсов интратекальной химиотерапии: индукционный этап (до лучевой терапии) – 4 курса ИТХТ в 1-й день каждого курса (метотрексат и преднизолон в возрастных дозировках) и консолидирующий этап (после лучевой терапии) – 4 курса в 1-й день каждого курса (топотекан в дозе 0,2 мг/м²). Каждое интратекальное введение сопровождалось обязательным предварительным цитологическим исследованием ликвора для мониторинга статуса ЦНС. После завершения интенсивной фазы лечения пациенты получали поддерживающую терапию в течение 6 мес, состоящую из перорального приема винорельбина (25 мг/м² в 1, 8, 15-й дни) и ежедневного приема циклофосфамида (25 мг/м²).

Единственным зарегистрированным нежелательным явлением, связанным с процедурой интратекального введения препаратов, был легкий постпункционный синдром у 1 (12 %) пациента, который был успешно купирован ненаркотическими анальгетиками.

У одного пациента после завершения терапии был диагностирован метастатический рецидив с поражением костей и костного мозга. Проведение двух курсов противорецидивной химиотерапии оказалось неэффективным, и пациент скончался. По данным контрольной МРТ головного и спинного мозга признаков лептоменингеального поражения не выявлено. Также отмечен один летальный исход вследствие интеркуррентного заболевания, наступивший через 9 мес после завершения терапии; при этом на момент смерти у пациента сохранялась стойкая полная ремиссия основного заболевания.

Подгруппу В (n=8) составили пациенты с инициальным лептоменингеальным метастазированием (табл. 2), выявленным при первичной диагностике.

Диагностика лептоменингеального метастазирования (ЛМ) основывалась на комплексном подходе. Прямое подтверждение диссеминации было получено у 2 (25 %) из 8 пациентов на основании цитологического исследования ликвора. В качестве дополнительного метода, кроме МРТ основания черепа, головного и спинного мозга с контрастным усилением, использовалась статическая сцинтиграфия оболочек головного мозга с ^{99m}Tc-пертехнетатом, которая выявила нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера как косвенный признак поражения ЦНС у 6 (75 %) из 8 пациентов.

Пациенты данной подгруппы получали интенсивную комбинированную терапию, включающую системную, интратекальную, лучевую и поддерживающую терапию (рис. 4). Проведено 9 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме, включающем три схемы: I3VA, CEV и I3VE. Ин-

тратекальная химиотерапия проводилась по терапевтической схеме и включала введение препаратов метотрексат, преднизолон в возрастных дозировках в 1-й и 8-й дни каждого курса. После лучевой терапии пациенты переводились на консолидирующую интратекальную химиотерапию – 4 курса с интратекальным введением топотекана (0,2 мг/м² в 1-й день каждого курса). Каждое интратекальное введение сопровождалось цитологическим исследованием ликвора для мониторинга ответа. Лучевая терапия включала облучение нескольких зон: первичный опухолевый очаг (СОД 50,4 Гр), краниоспинальная область (СОД 36,0 Гр) – для контроля лептоменингеального метастазирования, регионарные лимфоузлы шеи (СОД 45,0 Гр) – у 5 (63 %) пациентов, на метастатически пораженные кости (СОД 41,4Гр) – у 1 (12 %) пациента. После завершения интенсивной фазы проводилась 12-месячная поддерживающая терапия.

Один (5 %) пациент был исключен из исследования в связи с отказом от дальнейшего лечения и наблюдения. Два (25 %) летальных исхода были обусловлены не прогрессированием опухоли, а инфекционными осложнениями интенсивной химиотерапии (молниеносный сепсис, вызванный *Pseudomonas aeruginosa* на фоне длительной аплазии кроветворения) у пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и лептоменингеальным метастазированием, отдаленными метастазами в костях. При этом непосредственно интратекальная терапия переносилась хорошо.

Профиль токсичности был благоприятным. Единственным зарегистрированным нежелательным явлением стал постпункционный синдром I степени по шкале СТСАЕ у 1 (12 %) пациента. Клинически он проявлялся головной болью и был полностью купирован приемом ненаркотических анальгетиков.

Подгруппу С (n=5) составили пациенты, у которых лептоменингеальное метастазирование развилось во время рецидива заболевания (табл. 3). Лечение в данной подгруппе носило персонализированный характер и основывалось на применении различных противорецидивных протоколов, которые, однако, имели общие принципы: интенсивную системную и интратекальную химиотерапию. Один пациент получил 4 цикла многокомпонентной химиотерапии на основе карбоплатина в дозе 150 мг/м² – с 1-го по 4-й день цикла и этопозида – 150 мг/м² – с 1-го по 4-й день цикла; ифосфамида в дозе 2000 мг/м² – с 1-го по 4-й день цикла и этопозида – 150 мг/м² – с 1-го по 4-й день цикла; карбоплатина в дозе 150 мг/м² – с 1-го по 4-й день цикла и ифосфамида в дозе 2000 мг/м² – с 1-го по 4-й день цикла. Двое пациентов получили 4 курса по схеме, включающей винкрестин в дозе 1 мг/м² в 1, 8 и 15-й день курса, иринотекан в дозе 50 мг/м² в 1–5-й дни курса, темозоломид 150 мг/м² – с 1-го по 5-й день

Таблица 2/ Table 2

Характеристика больных рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением с инициальным ЛМ (подгруппа В)
Characteristics of patients with rhabdomyosarcoma with intracranial spread and initial LM (subgroup B)

Пациент/ Patient	Пол/ Gender	Возраст/ Age	Гистотип/ Histological variant	Стадия по TNM/ TNM stage	Отдаленные метастазы/ Distant metastases	Объем основного очага, см ³ / Volume of the main lesion, cm ³	Поражение вещества ГМ/ Brain tissue damage	Поражение ликвора/ CSF damage	ПХТ (кол-во циклов)/ PCT (number of cycles)	Лучевая терапия (СОД)/ Radiation therapy (TFD)	Статус/ Status
1	М/М	3,0	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2aN0M1	ЛМ/ LM	22	Нет/No	Да/ Yes	CEVAIE (9)	Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Gy)	Жив/ Alive
2	Ж/Ф	9,0	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2bN0M1	ЛМ/ LM	162	Да/ Yes	Нет/No	CEVAIE (9)	Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Gy)	Смерть от причин, не связанных с опухолью/ Non-cancer-related death
3	Ж/Ф	5	альвеоляр RMS	T2bN0M1	ЛМ, легкие/ LM, lungs	145	Да/ Yes	Нет/No	CEVAIE (9) + EtoCarbo/IE(6)	Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Gy)	Жив/ Alive
4	Ж/Ф	3,0	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2bN1M1	ЛМ, слюнная железа/ LM, salivary gland	145	Нет/No	Нет/No	CEVAIE (9) + EtoCarbo/IE(6)	Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр), слюнная железа (41,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Gy), salivary gland (41.4 Gy)	Жив/ Alive
5	М/М	17,7	Альв. RMS/ alveolar RMS	T2bN1M1	ЛМ, легкие/ LM, lungs	79	Нет/No	Да/ Yes	CEVAIE (6)	Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Gy)	Смерть от причин, не связанных с опухолью/ Non-cancer-related death
6	М/М	4,4	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2bN1M1	ЛМ, легкие/ LM, lungs	557	Нет/No	Нет/No	CEVAIE (4)	-	Выбыл из-под наблюдения/ The patient was lost to follow-up
7	М/М	3,2	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2bN1M1	ЛМ, кости/ LM, bones	354	Да/ Yes	Нет/No	CEVAIE (9) + EtoCarbo/IE(6)	Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр), кости (41,4 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Gy), bones (41.4 Gy)	Жив/ Alive

Окончание таблицы 2/End of Table 2

Пациент/ Patient	Пол/ Gen- der	Воз- раст лет/ Age	Гистотип/ Histological variant	Стадия по TNM/ TNM stage	Отдаленные метастазы/ Distant metastases	Объем основного очага, см ³ / Volume of the main lesion, cm ³	Поражение вещества ГМ/ Brain tissue damage	Поражение ликвора/ CSF dam- age	ПХТ (кол-во циклов)/ PCT (number of cycles)	Лучевая терапия (СОД)/ Radiation therapy (TFD)	Статус/ Status
8	М/М	6,2	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2вN1M1	ЛМ/ LM	304	Нет/No	Нет/No	СЕВАИЕ (9)	Опухоль (50,4 Гр), КСО (36,0 Гр)/ Tumor (50.4 Gy), CSI (36.0 Gr)	Жив/ Alive

Примечания: Эмб. RMS – эмбриональная рабдомиосаркома; Альв. RMS – альвеолярная рабдомиосаркома; ГМ – головной мозг; КСО – криооспинальное облучение; ПХТ – полихимиотерапия; ЛУ – лимфатические узлы; V – винкристин; Ad – доxorubicin; I/Ifo – ифосфамид; E/Eto – этопозид; Carbo – карбоплатин; A – актиномицин D; таблица составлена авторами.

Notes: Emb. RMS – embryonal rhabdomyosarcoma; Alv. RMS – alveolar rhabdomyosarcoma; BM – brain; CSI – craniospinal irradiation; PCT – polychemotherapy; LN – lymph nodes; V – vincristine; Ad – doxorubicin; I/Ifo – ifosfamide; E/Eto – etoposide; Carbo – carboplatin; A – actinomycin D; created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Характеристика больных рабдомиосаркомой с лептоменингеальным рецидивом (подгруппа С)
Characteristics of patients with rhabdomyosarcoma with leptomeningeal relapse (subgroup C)

Пациент/ Patient	Пол/ Gen- der	Возраст, лет/ Age	Гистотип/ Histological variant	Стадия по TNM/ TNM stage	Отдаленные метастазы/ Distant metastases	Объем основного очага, см ³ / Volume of the main lesion, cm ³	Поражение вещества ГМ/ Brain tissue damage	Поражение ликвора/CSF damage	ПХТ (кол-во циклов)/ PCT (number of cycles)	Лучевая терапия (СОД)/ Radiation therapy (TFD)	Статус/ Status
1	М/М	2,5	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2aN0M0	–	21	Нет/No	Нет/No	VirTem (4)	–	Умер/ Dead
2	М/М	18,0	Альв. RMS/ alveolar RMS	T2aN1M0	–	64	Да/ Yes	Да/ Yes	АССТПИВЕ (9)	КСО (36,0 Гр)/ CSI (36,0 Gy)	Жив/ Alive
3	Ж/Ф	15,2	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2вN0M0	–	17,7	Да/ Yes	Да/ Yes	VirTem (6)	КСО (36,0 Гр)/ CSI (36,0 Gy)	Умер/ Dead
4	Ж/Ф	6,0	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2вN1M1	Слонная железа/ Sali- vary gland	82,5	Да/ Yes	Нет/No	СЕВАИЕ (7)	КСО (36,0 Гр)/ CSI (36,0 Gy)	Умер/ Dead
5	М/М	4	Эмб. RMS/ embryonal RMS	T2вN1M1	Легкие/ Lungs	94,2	Да/ Yes	Нет/No	CisDoxo (4)	–	Умер/ Dead

Примечания: Эмб. RMS – эмбриональная рабдомиосаркома; Альв. RMS – альвеолярная рабдомиосаркома; ГМ – головной мозг; КСО – криооспинальное облучение; ПХТ – полихимиотерапия; ЛУ – лимфатические узлы; V – винкристин; Cis – цисплатин; Doxo – доxorubicin; Ir – ириротекан; Tem – темодал; таблица составлена авторами.

Notes: Emb. RMS – embryonal rhabdomyosarcoma; Alv. RMS – alveolar rhabdomyosarcoma; BM – brain; CSI – craniospinal irradiation; PCT – polychemotherapy; LN – lymph nodes; V – vincristine; Cis – cisplatin; Doxo – doxorubicin; Ir – irinotecan; Tem – temodal; created by the authors.

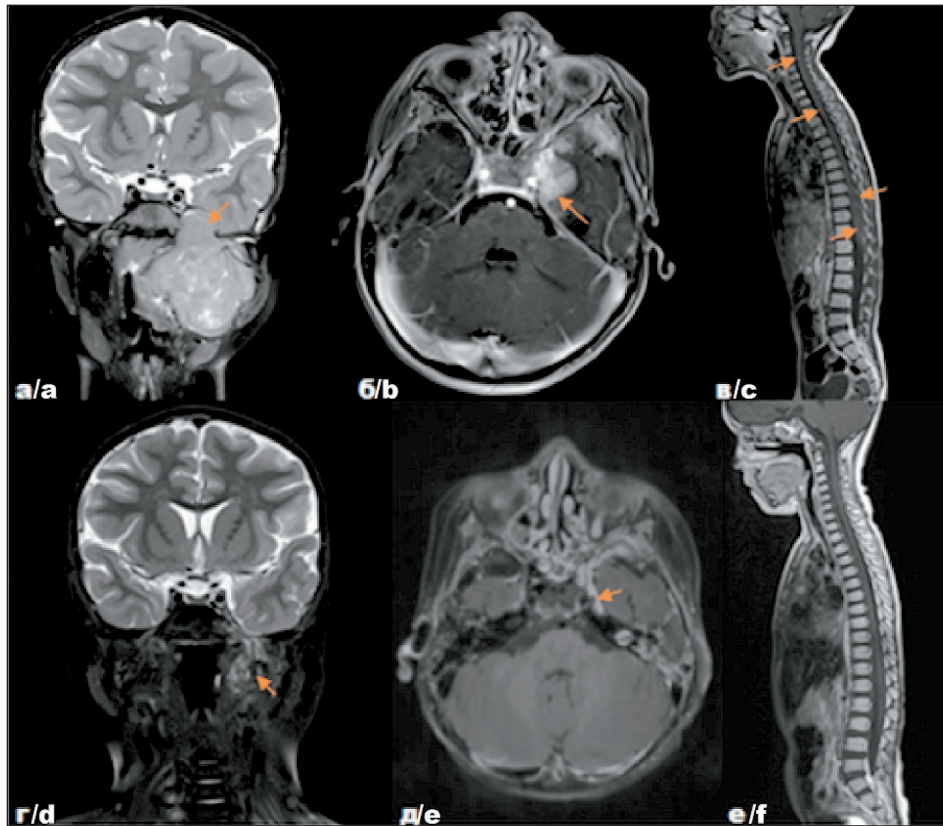


Рис. 4. Собственные результаты исследований пациентки П. с диагнозом: Эмбриональная рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, метастатическое поражение лимфатических узлов, лептоменингеальные метастазы в спинном мозге, стадия IV (T2вN1M1. IRS IVa) до лечения – на томограммах во фронтальной (а), аксиальной (б) и сагиттальной (в) проекциях и после комбинированного лечения – на томограммах во фронтальной (г), аксиальной (д) и сагиттальной (е) проекциях. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Patient P. diagnosed with embryonal parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread, lymph node metastases, leptomeningeal metastases of the spine. Stage IV. T2вN1M1. IRS IVa. Before starting treatment – tomograms in frontal (a), axial (b) and sagittal (c) projections; after completing treatment – tomograms in frontal (d), axial (e) and sagittal (f) projections. Note: created by the authors

цикла. Один пациент получил 4 курса комбинации на основе цисплатина в дозе 100 мг/м^2 в 1-й день цикла, доксорубицина в дозе 20 мг/м^2 во 2-й и 3-й дни цикла. Один пациент получил наиболее интенсивное лечение, состоявшее из 9 курсов по альтернирующей схеме АССТПIVE (винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день курса, циклофосфамид 1200 мг/м^2 в 1-й день курса, доксорубицин 20 мг/м^2 – с 1-го по 3-й день курса/топотекан 1 мг/м^2 – с 1-го по 4-й день курса; карбоплатин 150 мг/м^2 – с 1-го по 4-й день цикла/карбоплатин 150 мг/м^2 – с 1-го по 4-й день цикла; этопозид 150 мг/м^2 – с 1-го по 4-й день цикла), далее после интенсивной фазы получал 8 курсов пероральной поддерживающей терапии (трофосфамид, идарубицин, этопозид). Интратекальную химиотерапию в терапевтическом режиме получали все пациенты, интенсивность варьировалась от 4 до 8 курсов, включая индукционный (метотрексат/преднизолон в возрастных дозировках в 1-й и 8-й дни каждого курса) и консолидирующий (топотекан из расчета $0,2 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день каждого курса химиотерапии) этапы. Лучевая терапия проведена 3 (60 %) пациентам на краниоспинальную область в СОД $36,0 \text{ Гр}$.

У 4 (80 %) пациентов отмечалась первичная рефрактерность к лечению, терапия закончилась летальным исходом от прогрессирования основного заболевания. У одного из них на фоне терапии зафиксировано дальнейшее прогрессирование в виде появления метастаза в гипофизе, у другого – усиление пирахноидального контрастирования по данным МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (рис. 5). У одного пациента, достигшего временного ответа, развился повторный лептоменингеальный рецидив всего через 4 мес после окончания терапии. У еще одного пациента зафиксирован диссоциированный ответ на терапию – на фоне четвертого курса противорецидивного лечения, несмотря на достижение полного ответа со стороны лептоменингеальных метастазов, было отмечено прогрессирование в виде продолженного роста интракраниального солидного компонента опухоли. Данный случай повторного прогрессирования привел к летальному исходу через 2 мес.

Обсуждение

Полученная нами частота ЛМ в дебюте заболевания (38 %) значительно превышает данные, пред-

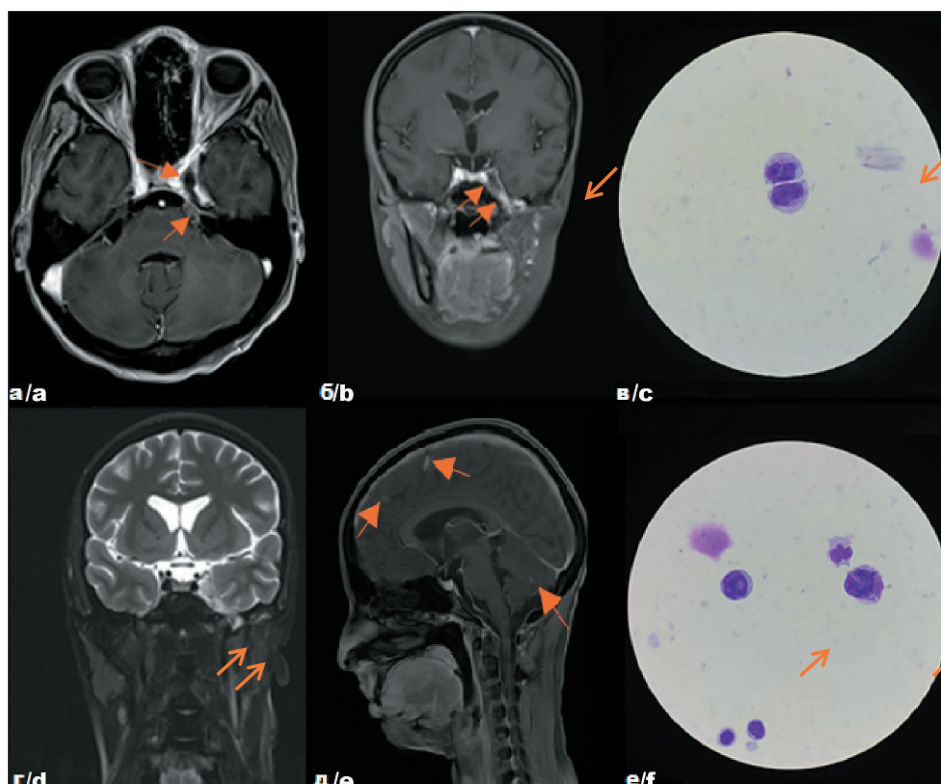


Рис. 5. Собственные результаты исследований пациентки Т. с диагнозом: Эмбриональная рабдомиосаркома параменнгеальной локализации с интракраниальным распространением, стадия T2bN0M0 IRSIII. Рецидив I, до начала противорецидивного лечения – на томограммах в аксиальной (а), фронтальной (б) проекциях и после комбинированного лечения – на томограммах во фронтальной (д) и сагиттальной (е) проекциях, цитологическая картина (в) (е) спинномозговой жидкости.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 5. Patient T. diagnosed with embryonal parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread. Stage – T2bN0M0 IRSIII. Relapse I. Before starting anti-relapse treatment – tomograms in axial (a), frontal (b) projections; after treatment – tomograms in frontal (d) and sagittal (e) projections, cytological picture (c) (f) of cerebrospinal fluid. Note: created by the authors

ставленные в большинстве исследований, где этот показатель, как правило, не превышает 10–15 % [23]. Мы связываем это, в первую очередь, с учетом критериев отбора пациентов для нашего исследования. В отличие от работ, анализирующих общую популяцию с параменнгеальной рабдомиосаркомой, наша когорта состояла исключительно из пациентов группы наиболее высокого риска, с уже доказанным интракраниальным распространением опухоли и/или лептоменнгеальным метастазированием. Именно интракраниальное распространение является ключевым предиктором диссеминации по оболочкам головного мозга. Таким образом, наши данные отражают истинную частоту ЛМ в этой, наиболее прогностически неблагоприятной, подгруппе пациентов.

Наше исследование убедительно доказывает, что ключевым фактором, определяющим исход у детей с параменнгеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и лептоменнгеальным метастазированием, является своевременность и адекватность интракраниальной химиотерапии в составе комплексной терапии. Основываясь на этом, мы предлагаем четкую стратификацию пациентов для назначения двух типов интракраниального лечения: профилактическая

интракраниальная химиотерапия (пИТХТ) показана пациентам с высоким риском диссеминации, а именно, при наличии интракраниального распространения опухоли, доказанного МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием, но при отсутствии опухолевых клеток в ликворе; терапевтическая интракраниальная химиотерапия (тИТХТ) показана при уже состоявшемся поражении ЦНС, верифицированном цитологически (опухолевые клетки в ликворе) и/или радиологически (признаки ЛМ на МРТ головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием или сцинтиграфии головного мозга с ^{99m}Tc -пертехнетатом).

Эффективность такого подхода подтверждается результатами выживаемости (рис. 6). Проведение профилактической интракраниальной химиотерапии ассоциировано с высокими показателями 2-летней общей выживаемости, достигающими 87 % при медиане наблюдения 31,6 мес. Аналогично, применение интракраниальной химиотерапии в качестве терапии I линии также демонстрирует благоприятные результаты: 2-летняя общая выживаемость – 85 % при медиане наблюдения 23,5 мес. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности обоих подходов в лечении данной категории пациентов. Подгруппа с развитием

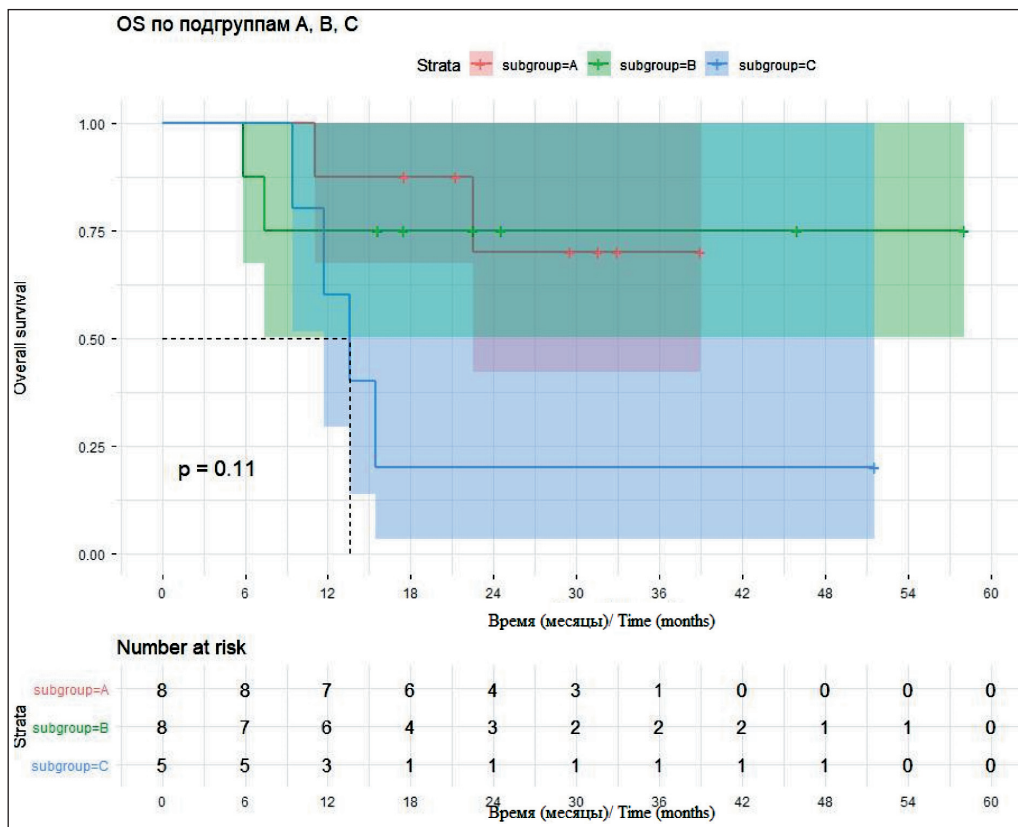


Рис. 6. Показатели общей 2-летней выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием в зависимости от статуса ЦНС.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 6. Overall 2-year survival rates in patients with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial spread and/or leptomeningeal metastasis depending on the status of the central nervous system. Note: created by the authors

лептоменингеального рецидива характеризовалась значимо худшими показателями выживаемости (из 5 пациентов в этой группе зарегистрировано 4 летальных исхода), 2-летняя ОВ – 20 % ($p < 0,05$). Медиана наблюдения составила 51,5 мес. Только один пациент остался жив к моменту завершения наблюдения.

Логранговый тест выявил значимые различия в специфичной выживаемости между подгруппами ($\chi^2=7,3$; $df=2$; $p=0,03$). Основной вклад в различия вносит подгруппа С, демонстрирующая худшие исходы. При анализе общей выживаемости значимых различий между подгруппами не выявлено ($p=0,1$).

Увеличенная медиана наблюдения (29,6 мес) повышает достоверность оценок выживаемости на сроках до 24 мес. Выявлено значимое различие в специфичной для рака выживаемости между подгруппами. Подгруппа С характеризуется агрессивным течением заболевания: 4 из 5 пациентов умерли от прогрессирования в течение 18 мес, а 18-месячная CSS составила лишь 20 %. Подгруппы А и В демонстрируют высокие и сопоставимые показатели долгосрочной выживаемости (CSS на уровне 85–88 % к 24 мес), что свидетельствует об эффективности примененной терапевтической стратегии для данных категорий пациентов. На-

личие случаев смерти от других причин (9,5 % когорты) объясняет расхождение между показателями OS и CSS, подчеркивая важность анализа обеих конечных точек.

Резкий контраст в исходах между группой раннего/профилактического лечения и группой рецидива ЛМ является ключевым результатом нашей работы. Плохой прогноз у пациентов с рецидивом, к сожалению, соответствует мировым данным и подтверждает фатальный характер уже развившегося, массивного лептоменингеального канцероматоза. Однако именно этот факт доказывает правильность нашей стратегии предотвращения. Полученные данные могут указывать на различия в эффективности терапевтических подходов, однако для подтверждения этих выводов требуется большее количество наблюдений.

Ключевой вопрос, который возникает при анализе наших положительных результатов, – почему они столь разительно отличаются от данных исторических исследований 1980–1990-х гг. [7], в которых интратекальная терапия не показала своей эффективности. Мы полагаем, что ответ кроется в кардинальной эволюции всего комплекса лечебно-диагностических подходов за последние десятилетия. Во-первых, изменились возможности диагностики и, как следствие, точность стратифика-

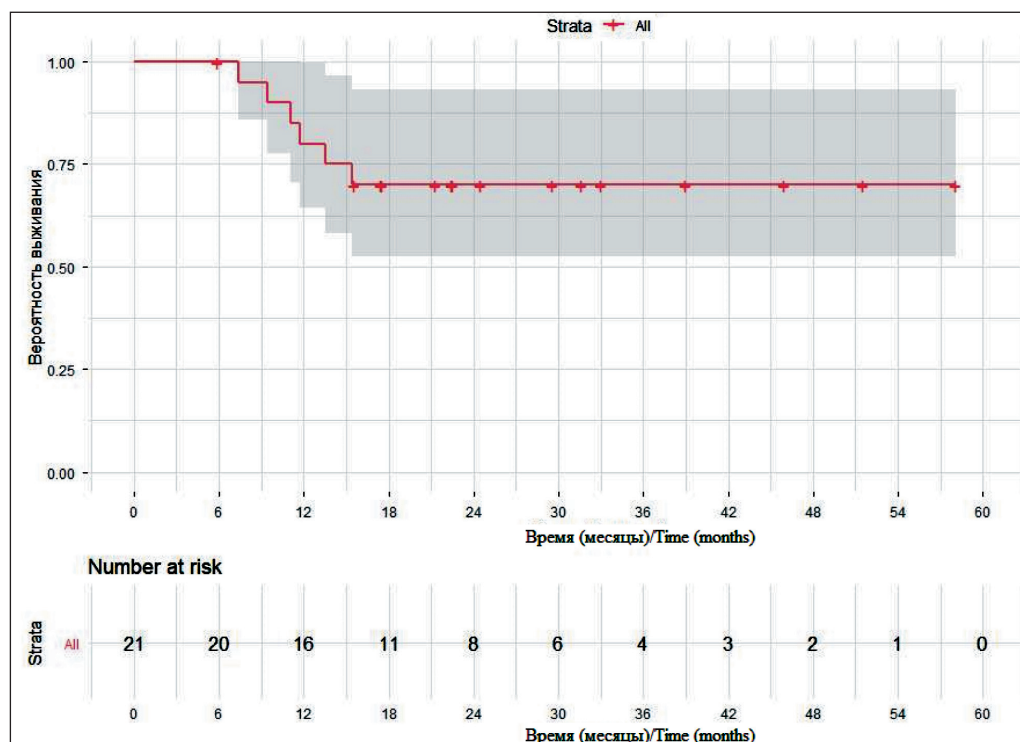


Рис. 7. Показатели общей 2-летней выживаемости пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Примечание: рисунок выполнен авторами
 Fig. 7. Overall 2-year survival rates in patients with parameningeal rhabdomyosarcoma with intracranial extension and/or leptomeningeal metastasis. Note: created by the authors

ции. В эпоху КТ было сложно достоверно оценить минимальное интракраниальное распространение. Современная МРТ-диагностика позволяет нам с высокой точностью выделять именно ту когорту пациентов, которая имеет максимальный риск развития ЛМ, и применять превентивные меры с учетом факторов риска. Во-вторых, интенсивность и эффективность системной химиотерапии несравнимо возросли. Современные многокомпонентные протоколы обеспечивают лучший системный контроль над заболеванием, что может быть критически важным для успеха локальной интратекальной терапии. Наконец, в-третьих, современные технологии лучевой терапии обеспечивают превосходный локальный контроль над опухолью у основания черепа, тем самым устраняя источник дальнейшей диссеминации. Кроме того, при включении в протокол краниоспинального облучения достигается надежный контроль над всеми отделами центральной нервной системы.

Одной из главных клинических проблем при лечении параменингеальной рабдомиосаркомы у детей является тяжелый лучевой мукозит, неизбежно развивающийся на фоне химиолучевой терапии [24]. На этом фоне было критически важно оценить, не вносит ли интенсивная интратекальная химиотерапия дополнительный, неприемлемый вклад в общую токсичность. В нашей когорте первичных больных частота летальных исходов, не связанных с прогрессированием, составила 18,8 % (3 из 16), важно подчеркнуть, что ни один из этих случаев

не был напрямую связан с нейротоксичностью или осложнениями интратекальной терапии. Мы связываем этот факт с высокой интенсивностью всего комплекса лечения, требуемого для пациентов с IV стадией заболевания, которые получали агрессивную многокомпонентную системную химиотерапию и лучевую терапию на большие объемы, что неизбежно приводит к глубокой и длительной миелосупрессии и высокому риску жизнеугрожающих инфекций. Таким образом, высокая токсическая смертность является отражением общей тяжести этой уникальной когорты пациентов, а не специфическим осложнением ИТХТ.

Наше исследование показало, что предложенный протокол интратекальной терапии обладает благоприятным профилем безопасности. Единственным зарегистрированным нежелательным явлением, непосредственно связанным с процедурой, был постпункционный синдром (головная боль I степени тяжести) у 2 (9 %) пациентов, который полностью купирован приемом ненаркотических анальгетиков. Тяжелой или необратимой нейротоксичности не зафиксировано.

Таким образом, мы считаем, что успех нашего подхода заключается не просто в факте применения интратекальной терапии, а в ее интеграции в современную, высокоинтенсивную мультимодальную терапевтическую парадигму, нацеленную на точно отобранную группу пациентов. Общая 2-летняя выживаемость данной группы пациентов составила 65 % (рис. 7).

Заключение

Полученные данные убедительно демонстрируют, что включение интенсивной интратекальной химиотерапии в протоколы лечения кардинально меняет прогноз для детей с параменингеальной рабдомиосаркомой и поражением ЦНС. Достижение общей 2-летней выживаемости на уровне 65 % в этой, исторически считавшейся инкурабельной, группе пациентов является значительным клиническим прорывом. Ключевым фактором успеха является способность ИТХТ обеспечивать эффективную санацию ЦНС, что было достигнуто у подавляющего большинства наших пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Pentheroudakis G., Pavlidis N.* Management of leptomeningeal malignancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6(7): 1115–25. doi: 10.1517/14656566.6.7.1115.
2. *Thakkar J.P., Kumthekar P., Dixit K.S., Stupp R., Lukas R.V.* Leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurol Sci.* 2020; 411: 116706. doi: 10.1016/j.jns.2020.116706.
3. *Родина А.Д., Поляков В.Г., Горбунова Т.В., Крылов А.С., Кашанина А.Л., Меркулов О.А., Варфоломеева С.П.* Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022; 9(4): 27–36. [Rodina A.D., Polyakov V.G., Gorbunova T.V., Krylov A.S., Kashanina A.L., Merkulov O.A., Varfolomeeva S.P. Risk of leptomeningeal metastasis in children with paraneural rhabdomyosarcoma with intracranial extension. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2022; 9(4): 27–36. (in Russian)]. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-4-27-36. EDN: BVAVXX.
4. *Postovsky S., Ash S., Ramu I.N., Yaniv L., Zaizov R., Futerman B., Elhasid R., Ben Barak A., Hali A., Ben Arush M.W.* Central nervous system involvement in children with sarcoma. *Oncology.* 2003; 65(2): 118–24. doi: 10.1159/000072336.
5. *Wang N., Bertalan M.S., Brastianos P.K.* Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management. *Cancer.* 2018; 124(1): 21–35. doi: 10.1002/cncr.30911.
6. *Pruitt A.A.* CNS infections in patients with cancer. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2012; 18(2): 384–405. doi: 10.1212/01.CON.0000413665.80915.c4.
7. *Raney R.B., Meza J., Anderson J.R., Fryer C.J., Donaldson S.S., Breneman J.C., Fitzgerald T.J., Gehan E.A., Michalski J.M., Ortega J.A., Qualman S.J., Sandler E., Wharam M.D., Wiener E.S., Maurer H.M., Crist W.M.* Treatment of children and adolescents with localized paraneural sarcoma: experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocols IRS-II through-IV, 1978–1997. *Med Pediatr Oncol.* 2002; 38(1): 22–32. doi: 10.1002/mpo.1259.
8. *Raney R.B., Jr., Tefft M., Newton W.A., Ragab A.H., Lawrence W.Jr., Gehan E.A., Maurer H.M.* Improved prognosis with intensive treatment of children with cranial soft tissue sarcomas arising in nonorbital paraneural sites. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer.* 1987; 59(1): 147–55. doi: 10.1002/1097-0142(19870101)59:1<147::aid-cncr2820590129>3.0.co;2-8.
9. *Pellerino A., Bertero L., Rudà R., Soffiotti R.* Neoplastic meningitis in solid tumors: from diagnosis to personalized treatments. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1756286418759618. doi: 10.1177/1756286418759618.
10. *Wang X., Yao C., Quan L., Zhou J.* A review on intrathecal administration of medications for leptomeningeal metastases in solid tumors. *Front Pharmacol.* 2025; 16: 1472945. doi: 10.3389/fphar.2025.1472945.
11. *Pan Z., Yang G., He H., Zhao G., Yuan T., Li Y., Shi W., Gao P., Dong L., Li Y.* Concurrent radiotherapy and intrathecal methotrexate for treating leptomeningeal metastasis from solid tumors with adverse prognostic factors: a prospective and single-arm study. *Int J Cancer.* 2016; 139(8): 1864–72. doi: 10.1002/ijc.30214.
12. *Fulton D.S., Levin V.A., Gutin P.H., Edwards M.S., Seager M.L., Stewart J., Wilson C.B.* Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumors and systemic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982; 8(3): 285–91. doi: 10.1007/BF00254052.
13. *Cho K.M., Kim Y.J., Kim S.H., Kim J.W., Lee J.O., Han J.H., Lee K.W., Kim J.H., Kim C.Y., Bang S.M., Kim I.A., Kim J.S., Lee J.S.* Salvage treatment with intracerebrospinal fluid thiotepa in patients with leptomeningeal metastasis after failure of methotrexate-based treatment. *Anticancer Res.* 2015; 35(10): 5631–38.
14. *Le Rhun E., Wallez J., Mailliez A., Le Deley M.C., Rodrigues I., Boulanger T., Lorgis V., Barrière J., Robin Y.M., Weller M., Bonnetterre J.* Intrathecal liposomal cytarabine plus systemic therapy versus systemic chemotherapy alone for newly diagnosed leptomeningeal metastasis from breast cancer. *Neuro Oncol.* 2020; 22(4): 524–38. doi: 10.1093/neuonc/noz201.
15. *Blaney S.M., Heideman R., Berg S., Adamson P., Gillespie A., Geyer J.R., Packer R., Matthay K., Jaeckle K., Cole D., Kuttesch N., Poplack D.G., Balis F.M.* Phase 1 clinical trial of intrathecal topotecan in patients with neoplastic meningitis. *J Clin Oncol.* 2003; 21(1): 143–47. doi: 10.1200/JCO.2003.04.053.
16. *Pajtler K.W., Tippelt S., Siegler N., Reichling S., Zimmermann M., Mikasch R., Bode U., Gnekow A., Pietsch T., Benesch M., Rutkowski S., Fleischhack G.* Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors. *J Neurooncol.* 2016; 128(3): 463–71. doi: 10.1007/s11060-016-2133-x.
17. *Kwon B.S., Cho Y.H., Yoon S.K., Lee D.H., Kim S.W., Kwon D.H., Lee J.C., Choi C.M.* Impact of clinicopathologic features on leptomeningeal metastasis from lung adenocarcinoma and treatment efficacy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Thorac Cancer.* 2020; 11(2): 436–42. doi: 10.1111/1759-7714.13296.
18. *Kumthekar P.U., Avram M.J., Lassman A.B., Lin N.U., Lee E., Grimm S.A., Schwartz M., Sonabend A.M., Stupp R., Chen F., D'Andrea K., Jin L., Zhang H., Zhang J., Dittmar M., Getch T., McCarthy K., Gradishar W., Khan S.A., Mulcahy M., Borson S., Savone M., Cristofanilli M.* A phase I/II study of intrathecal trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2-positive) cancer with leptomeningeal metastases: safety, efficacy, and cerebrospinal fluid pharmacokinetics. *Neuro Oncol.* 2023; 25(3): 557–65. doi: 10.1093/neuonc/noac195.
19. *Glitz Oliva I.C., Ferguson S.D., Bassett R. Jr., Foster A.P., John I., Hennehan T.D., Rohlf M., Richard J., Iqbal M., Dett T., Lacey C., Jackson N., Rodgers T., Phillips S., Duncan S., Haydu L., Lin R., Amaria R.N., Wong M.K., Diab A., Yee C., Patel S.P., McQuade J.L., Fischer G.M., McCutcheon I.E., O'Brien B.J., Tummala S., Debnam M., Guha-Thakurta N., Wargo J.A., Carapeto F.C.L., Hudgens C.W., Huse J.T., Tetzlaff M.T., Burton E.M., Tavbi H.A., Davies M.A.* Concurrent intrathecal and intravenous nivolumab in leptomeningeal disease: phase 1 trial interim results. *Nat Med.* 2023; 29(4): 898–905. doi: 10.1038/s41591-022-02170-x.
20. *Holdaway M., Ablyazova F., Huda S., D'Amico R.S., Wong T., Shani D., Ben-Shalom N., Boockvar J.A.* First in-human intrathecal delivery of bevacizumab for leptomeningeal spread from recurrent glioblastoma: rationale for a dose escalation trial. *J Neurooncol.* 2023; 164(1): 231–37. doi: 10.1007/s11060-023-04412-5.
21. *Ju Y., Wang J., Sun S., Jiao S.* Nimotuzumab treatment and outcome analysis in patients with leptomeningeal metastasis from nonsmall cell lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2016; 12(s): 181–85. doi: 10.4103/0973-1482.200596.
22. *Carausu M., Carton M., Darlix A., Pasquier D., Leheurtier M., Debled M., Mouret-Reynier M.A., Goncalves A., Dalenc F., Verret B., Campone M., Augereau P., Ferrero J.M., Levy C., Fumet J.D., Lefeuvre-Plesse C., Petit T., Uwer L., Jouannaud C., Larrouquere L., Chevrot M., Courtinard C., Cabel L.* Breast cancer patients treated with intrathecal therapy for leptomeningeal metastases in a large real-life database. *ESMO Open.* 2021; 6(3): 100150. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100150.
23. *Казакова Л.Л., Жуков Н.В.* Диссеминированное поражение мозговых оболочек при рабдомиосаркоме параменингеальной локализации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019; 18(4): 90–98. [Kazakova L.L., Zhukov N.V. Disseminirovannoe porazhenie mozgovykh obolochek pri rabdomyosarkome parameningeal'noj lokalizatsii. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology.* 2019; 18(4): 90–98. (in Russian)]. doi: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-90-98. EDN: ARVCS.

24. Родина А.Д., Горбунова Т.В., Меркулов О.А., Иванова Н.В., Поляков В.Г. Клинические наблюдения изменений микробиома полости носа у детей со злокачественными опухолями параменингеальной локализации во время химиолучевой терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(1): 144–53. [Rodina A.D., Gorbutova T.V., Merkulov O.A., Ivanova N.V., Polyakov V.G. Clinical observations of changes in the nasal cavity microbiome in children with

malignant tumors of parameningeal localization during chemoradiotherapy. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2021; 100(1): 144–53. (in Russian)]. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-144-153. EDN: CWAACK.

Поступила/Received 28.10.2025
Одобрена после рецензирования/Revised 14.01.2026
Принята к публикации/Accepted 06.02.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Родина Анастасия Дмитриевна, научный сотрудник, детский онколог онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5915-0784. ORCID: 0000-0001-8356-0625.

Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; профессор кафедры ЛОР-болезней педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; профессор кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8606-3120. ORCID: 0000-0002-8096-0874.

Крылов Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики № 1 отдела радионуклидной диагностики и терапии НИИ КиЭР, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4254-3930. ORCID: 0000-0002-8476-7879.

Кашанина Александра Леонидовна, рентгенолог рентгенодиагностического отделения, НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия).

Горбунова Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, главный врач НИИ ДОнГ, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; старший научный сотрудник онкологического отделения № 3 (химиотерапии опухолей головы и шеи), НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; ассистент кафедры ЛОР-болезней педиатрического факультета ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; сотрудник кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9740-3687. ORCID: 0000-0001-5805-726X.

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; профессор кафедры последипломного образования врачей Департамента профессионального образования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5177-1073. ORCID: 0000-0001-6131-1783.

ВКЛАД АВТОРОВ

Родина Анастасия Дмитриевна: разработка концепции и дизайна научной работы, сбор материала исследования, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, написание статьи, обработка результатов исследования, статистическая обработка данных.

Поляков Владимир Георгиевич: разработка концепции и дизайна научной работы, общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, научное редактирование.

Крылов Александр Сергеевич: работа с графическим материалом, подготовка иллюстративного материала.

Кашанина Александра Леонидовна: работа с графическим материалом, подготовка иллюстративного материала.

Горбунова Татьяна Викторовна: общее руководство проектом, научное редактирование.

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна: разработка концепции и дизайна научной работы, общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24), протокол № 12 от 23.12.21.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Anastasia D. Rodina, MD, Researcher, Pediatric Oncologist, Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors), Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8356-0625.

Vladimir G. Polyakov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the Director, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of ENT Diseases of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8096-0874.

Alexander S. Krylov, MD, PhD, Head of the Radionuclide Diagnostics Department No. 1, Radionuclide Diagnostics and Therapy Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8476-7879.

Alexandra L. Kashanina, MD, Radiologist, Department of X-ray Diagnostic, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Tatyana V. Gorbunova, MD, PhD, Chief Physician, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Senior Researcher, Oncology Department No. 3 (Chemotherapy for Head and Neck Tumors), Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Assistant, Department of ENT Diseases, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Department of Postgraduate Education for Physicians, Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-5805-726X.

Svetlana R. Varfolomeeva, MD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician L.A. Durnov, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Professor, Department of Postgraduate Education for Physicians, Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-6131-1783.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anastasia D. Rodina: development of the concept and design of scientific work, collection of research material, collection and processing of data, selection and analysis of literary sources, writing of the manuscript, processing of research results, statistical data processing.

Vladimir G. Polyakov: development of the concept and design of scientific work, general project management, development of the concept of scientific work, scientific editing.

Alexander S. Krylov: work with graphic material, preparation of illustrative material.

Alexandra L. Kashanina: work with graphic material, preparation of illustrative material.

Tatyana V. Gorbunova: general project management, scientific editing.

Svetlana R. Varfolomeeva: development of the concept and design of scientific work, general project management, development of the concept of scientific work, scientific editing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia), protocol No. 12 dated December 23, 2021.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.