

Клинический случай химиолучевой терапии недифференцированной плеоморфной саркомы параменингеальной локализации у ребенка

А.Ю. Усычкина, Д.А. Кобызева, В.В. Горностаев, А.А. Логинова, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева, В.Ю. Рощин, А.В. Нечеснюк

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) у детей – редкая опухоль из группы нерабдомиосаркомных сарком с крайне агрессивным течением, высоким риском метастазирования; общая 5-летняя выживаемость – 65–70%. Морфологические особенности ЗФГ могут встречаться среди большинства недифференцированных сарком. Диагностика саркомы мягких тканей (СМТ), выбор адекватного сочетания системной терапии и методов локального контроля – актуальная проблема детской онкологии. В статье представлен клинический случай недифференцированной плеоморфной саркомы параменингеальной локализации у ребенка 7 лет, которому в качестве локального контроля проведена адаптивная конформная лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) в динамической арке (VMAT). Курс лучевой терапии завершен полностью в СОД 54 Гр. В процессе радиотерапии у ребенка отмечали острые лучевые реакции, не превышающие 2-й степени (по шкале RTOG) со стороны слизистой полости рта и кожи. По окончании курса химиолучевой терапии у ребенка наблюдался хороший частичный ответ. Сложности гистологической верификации требуют иммуногистохимического и цитогенетического исследования. Агрессивная хирургическая тактика – метод выбора локального контроля при параменингеальных СМТ. В данном клиническом случае адаптивная лучевая терапия стала единственным методом достижения локального контроля опухоли при существенном снижении дозовой нагрузки на близлежащие здоровые органы и ткани.

Ключевые слова: лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) у детей, VMAT, саркомы мягких тканей у детей, злокачественная фиброзная гистиоцитома параменингеальной локализации, недифференцированная плеоморфная саркома.

Pediatric clinical case of parameningeal undifferentiated pleomorphic sarcoma treated with chemoradiotherapy

A.Y. Usyckina, D.A. Kobyzeva, V.V. Gornostaev, A.A. Loginova, D.Y. Kachanov, S.R. Varfolomeeva, V.Y. Roshin, A.V. Nechesnyuk

National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Malignant fibrous histiocytoma (MFH) is a rare "NON-RMS-LIKE" pediatric tumor with highly malignant clinical behavior, high metastatic potential and overall 5-year survival around 65–70%. Soft tissue sarcoma diagnostic work-up and optimal combination of systemic therapy and local therapy approaches are one of the most challenging issues in modern pediatric oncology. To present a clinical case of parameningeal undifferentiated pleomorphic sarcoma in 7-year old child treated with adaptive conformal radiotherapy aimed at local tumor control. We describe a method of combined treatment of patient with parameningeal UPS consisting of the intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the form of volumetrically-modulated arc-therapy (VMAT) aimed at local tumor control. The radiotherapy course was completed at the planned total dose of 54 Gy. Acute skin and mucosal toxicity not more than Grade 2 (RTOG scale) was noted during the treatment. A good partial response was recorded after chemoradiotherapy course had been finished. Histological verification of UPS diagnosis is complicated as substantial amount of tumor tissue material is required for immunohistochemical and cytogenetical studies. An aggressive surgical approach is a method of choice for local control in parameningeal soft-tissue sarcomas. However the adaptive radiotherapy was the only possible treatment method of local tumor control with significant decrease of high doses to adjacent normal organs and tissues.

Key words: Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in children, VMAT, soft-tissue sarcomas in children, parameningeal malignant fibrous histiocytoma, undifferentiated pleomorphic sarcoma.

Контактная информация:

Усычкина Анастасия Юрьевна, врач – детский онколог отделения лучевой терапии ННПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. Тел.: +7 (916)-695-0460. E-mail: usyckina@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-45-49

Correspondence:

Anastasia Yu. Usyckina, MD, pediatric oncologist Department of Radiation Therapy, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Healthcare of Russian Federation Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. Tel.: +7 (916)-695-0460. E-mail: usyckina@gmail.com

Злокачественные новообразования у детей встречаются значительно реже по сравнению с пациентами старшего возраста, но занимают третье место в структуре детской смертности после травм и отравлений, а по заболеваемости среди солидных опухолей саркомы мягких тканей (СМТ) у детей находятся на третьем месте, уступая лишь опухолям ЦНС и новообразованиям нейрогенной природы [1].

СМТ относятся к наиболее быстро делящимся солидным опухолям: удвоение опухолевой массы происходит порой менее чем за 14 дней. При отсутствии капсулы эти опухоли глубоко инфильтрируют окружающие ткани и характеризуются высокой частотой раннего метастазирования, прежде всего в легкие, а также формированием так называемых *skip*-метастазов («прыгающих» метастазов), то есть поражением более отдаленных лимфатических коллекторов при отсутствии метастазов в ближайших лимфатических узлах. По данным исследования IRS-IV (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group*), 5-летняя выживаемость пациентов с СМТ выросла с 25% в 1970-х годах до 73% в 2000-х. Рост выживаемости в последние годы достигнут за счет развития высокотехнологичных методов диагностики, применения интенсивных режимов химиотерапии, современных возможностей хирургического лечения, в том числе использования микрохирургических технологий и реконструктивных операций. Тем не менее основной причиной неудач терапии остается высокая частота местных рецидивов [1].

Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) – это мягкотканная саркома из группы нерабдомиосаркомных сарком. Впервые она описана *O'Brien* и *Stout* в 1964 году, а в 1980-х годах была признана одной из самых распространенных мягкотканых сарком у взрослых. У детей встречается редко – около 2–6% всех СМТ [2–6].

В эпоху развития иммуногистохимических исследований стало очевидным, что морфологические особенности ЗФГ могут встречаться среди большинства недифференцированных сарком [7]. В классификации опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения в 2002 году изменилась номенклатура: новое название ЗФГ – недифференцированная плеоморфная саркома (НПС). На сегодняшний день диагноз может быть установлен только на основании исключения других нозологий, имеющих специфические маркеры и цитогенетические перестройки [8].

Клинически НПС – крайне агрессивная опухоль с высоким риском метастазирования, общей 5-летней выживаемостью около 65–70%. Неблагоприятные прогностические факторы этой опухоли – мужской пол, подростковый возраст, первичная локализация в костях, а также глубокая инвазия в ткани [2].

Рисунок 1

МСКТ до начала лучевой терапии

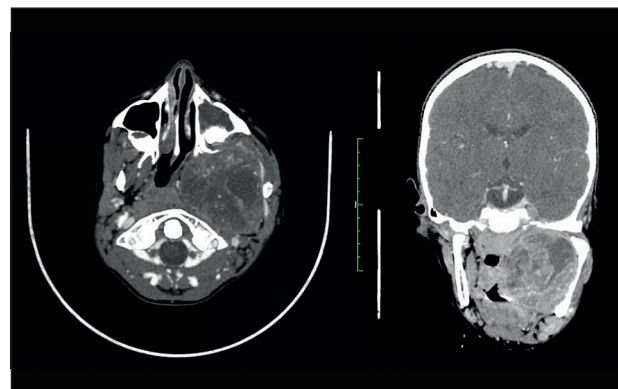


Рисунок 2

Гистологическое исследование, окраска H&E, x40, x400

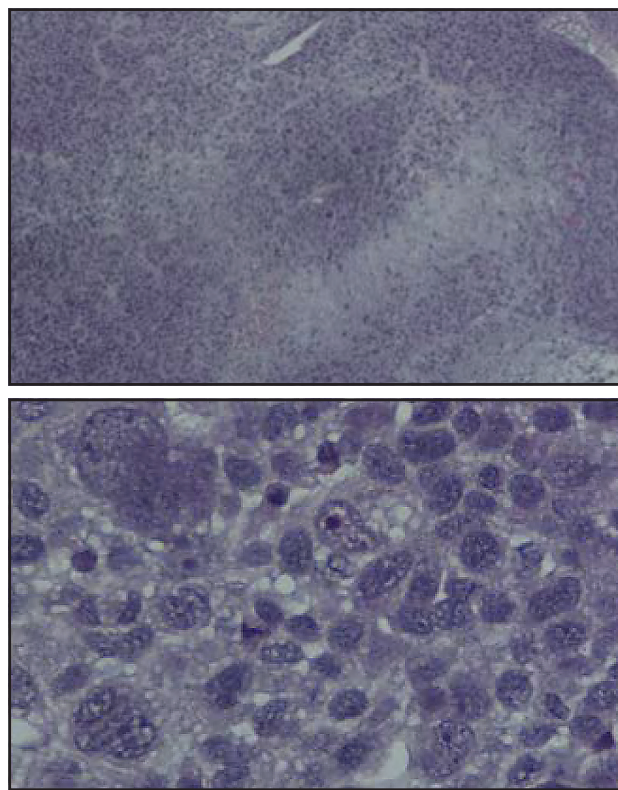
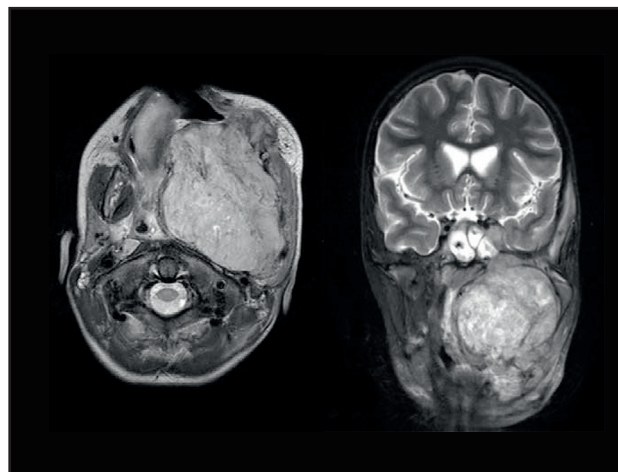


Рисунок 3

МРТ перед началом лучевой терапии



Диагностика СМТ, выбор адекватного сочетания системной терапии и методов локального контроля – одна из актуальных проблем в современной детской онкологии. При параменингеальной локализации опухоли и ограниченных возможностях хирургических методов в этих условиях роль радиотерапии может стать определяющей [9, 10].

Представляем клинический случай недифференцированной плеоморфной саркомы параменингеальной локализации у ребенка 7 лет, которому была проведена адаптивная конформная лучевая терапия в качестве локального контроля.

Клинический случай

У мальчика 6 лет заболевание манифестировало появлением опухолевидного образования в области нижней челюсти слева. В течение двух месяцев на фоне проводимой по месту жительства антибактериальной и симптоматической терапии, физиотерапии образование увеличивалось в размерах.

На момент поступления в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ребенку исполнилось 7 лет; обращала на себя внимание выраженная деформация лица за счет объемного образования плотнотканной консистенции, распространявшегося от скуловой кости слева в сторону ротовой полости, рото- и гортаноглотки, оттеснявшего нижнюю челюсть влево. Объемное образование занимало 2/3 ротовой полости. Отмечалось выраженное ограничение подвижности нижней челюсти.

При инициальной компьютерной томографии (КТ) было выявлено объемное образование по внутренней поверхности ветви нижней челюсти слева, распространяющееся за пределы ротовой полости в щечную область, крылонебную и подвисочную ямки, с четкими неровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет наличия гиподенсивных участков (полостей распада), размером до 7,8×7,8×9,1 см (рис. 1).

Для гистологической верификации выполнена биопсия образования, осложнившаяся развитием кровотечения. Материал представлен грануляционной тканью и участками некрозов. Проведена повторная биопсия образования. Был получен диагностический материал. Дифференциальную диагностику проводили между эпителиоидной саркомой, рабдоидной опухолью и синовиальной саркомой. Несмотря на отсутствие четкого гистологического диагноза, учитывая быстрое увеличение размера образования, высокий риск развития обструкции верхних дыхательных путей, по жизненным показаниям ребенку была начата неoadъювантная специфическая терапия по схеме VAC (Винкристин, Актиномицин, Циклофосфан) в соответствии с рекомендациями протокола CWS 2009 (*Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe*).

При повторном гистологическом исследовании выявлена неопластическая ткань, состоящая из полей резко полиморфных клеток с выраженной аплазией ядер. Клетки крупного размера со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра полигональной или неправильной формы, содержат гиперхромный или вакуолизированный хроматин. Цитоплазма без четких контуров, амфифильная с множественными мелкими вакуолями. Обращало на себя внимание огромное количество митозов, в том числе патологических. В неопластической ткани – множество очагов некрозов. Иммуногистохимическое исследование не выявило специфических реакций: клетки опухоли позитивны к антителам *Desmin*, *CD56*, *PGP 9.5*, *Vimentin*, *INI-1*, очаговые позитивные реакции с антителами *S100*, *Myf4*, *CD34*, отрицательные реакции с антителами *PCK AE1/AE3*, *SMA*, *CD31*, *CD30*, *AFP*, *MelanA*, *MSA*, *GFAP*, *CD57*, *Flt-1*. Пролиферативная активность по уровню экспрессии *Ki67* составила 60%. Заключительный диагноз: «недифференцированная плеоморфная саркома» (рис. 2).

На фоне лекарственной терапии у ребенка отмечено ухудшение состояния – появилась неврологическая симптоматика: сонливость, заторможенность, нарастание головных болей. По экстренным показаниям выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: выявлено увеличение размера объемного образования до 9,2×8,9×6,5 см по внутренней поверхности ветви нижней челюсти слева с вовлечением костной структуры, распространяющегося за пределы ротовой полости в щечную область, крылонебную и подвисочную ямки с прорастанием в среднюю черепную ямку (рис. 3).

Учитывая гистологический вариант опухоли, увеличение размера образования после курса химиотерапии, нарастание риска развития асфиксии, по жизненным показаниям была наложена трахеостомия. Несмотря на тяжелый соматический статус пациента, потребовавший пребывания в отделении интенсивной терапии, было принято решение о продолжении программной терапии для группы нерабдомиосаркомных сарком пациентов высокого риска (Винкристин, Актиномицин, Доксорубицин, Ифосфамид) одновременно с проведением лучевой терапии. В связи с ожидаемой острой лучевой токсичностью пациенту превентивно установили гастростому.

Подготовка пациента к облучению включала проведение КТ-разметки с использованием индивидуальных средств фиксации (вакуумный матрас *BodyFix*, термопластическая маска с микроперфорацией *HeadStep*). Сканирование выполняли на компьютерном томографе (*LightSpeed, General Electric*) с толщиной среза 2,5 мм. Оконтурирование проводили в системе *FOCAL (Elekta)*; расчет лечебного плана выполнен в системе *MONACO*, версия 3.20.02.

После ввода контуров определяемой опухоли (GTV – *Gross Tumor Volume*) в систему планирования отмечен дальнейший рост образования в сравнении с данными последней визуализации, что требовало дополнительной коррекции.

При планировании лечения к объему определяемой опухоли (GTV) был добавлен отступ 1 см для учета микроскопической опухолевой инфильтрации (CTV – *Clinical Target Volume*) и дополнительный отступ 0,4 см для учета погрешностей укладки (PTV – *Planning Target Volume*) в соответствии с разработанными внутренними стандартами нашей клиники.

Запланированная суммарная очаговая доза (СОД) – 54 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр за 30 фракций. Объем GTV составил 318 см³; объем PTV – 766 см³. Лечение проводили по методике лучевой терапии (ЛТ) с модуляцией интенсивности (IMRT – *Intensity-Modulated Radiotherapy*) в динамической арке (VMAT – *Volumetric Modulated Arc Therapy*) (рис. 4). Благодаря такой технической возможности мы снизили дозовую нагрузку на критические органы. Средние дозы на противолежащие опухоли структуры: правое внутреннее ухо – 27,3 Гр; правый хрусталик – 6,1 Гр; ствол головного мозга – 42,3 Гр, что не превышает толерантные дозы на эти органы. Улитка височной кости слева получила полную предписан-

Рисунок 4

Дозовое распределение в лечебном плане

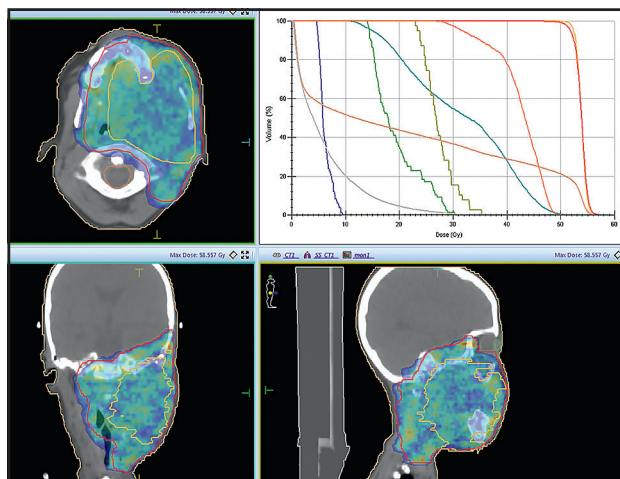
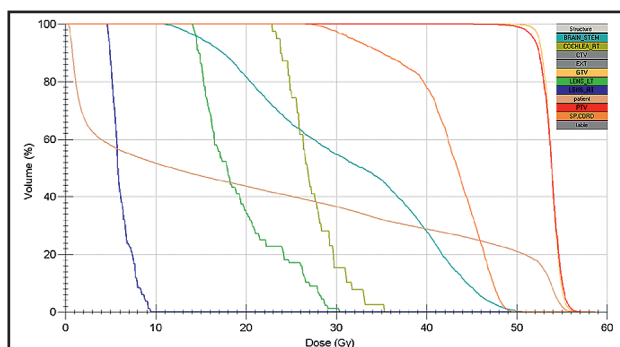


Рисунок 5

Гистограмма доза–объем



ную дозу, так как находилась внутри мишени (рис. 5). Облучение проводили в режиме классического фракционирования: 1 раз в день, 5 дней в неделю.

При достижении СОД 26,8 Гр клинически было отмечено значительное уменьшение опухоли, что подтверждено повторной визуализацией непосредственно перед сеансом очередного облучения на линейном ускорителе методом СВСТ (КТ в конусном пучке), поэтому появилась необходимость в изготовлении новой термопластической маски, коррекции объема облучения и повторном расчете лечебного плана, адаптированного к изменениям опухолевого объема и близлежащих анатомических структур (рис. 6).

Запланированный курс ЛТ завершен полностью в СОД 54 Гр без перерывов в лечении. В процессе радиотерапии у ребенка отмечали острые лучевые реакции, не превышающие 2-й степени (по шкале RTOG – *Radiation Therapy Oncology Group*) со стороны слизистой полости рта и кожи, что в первую очередь можно связать с применением методики VMAT, позволившей снизить дозы на нормальные органы и ткани.

Лекарственная терапия включала 9 курсов паллиативной химиотерапии (ПХТ) по протоколу CWS 2009 и поддерживающую терапию Винорельбином и Циклофосфаном.

Рисунок 6

Измерение анатомии образования во время проведения лучевой терапии

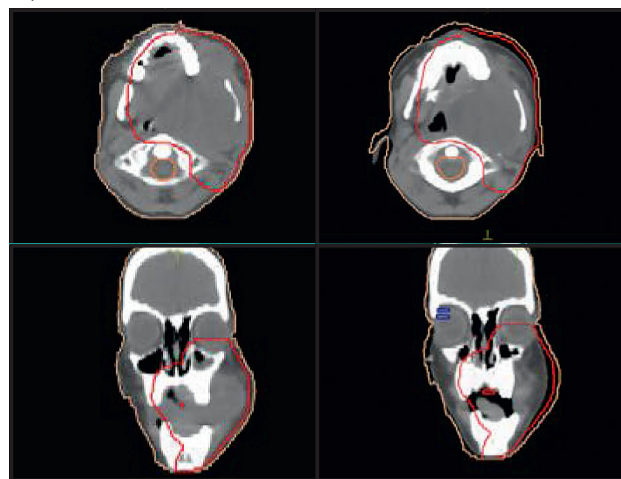
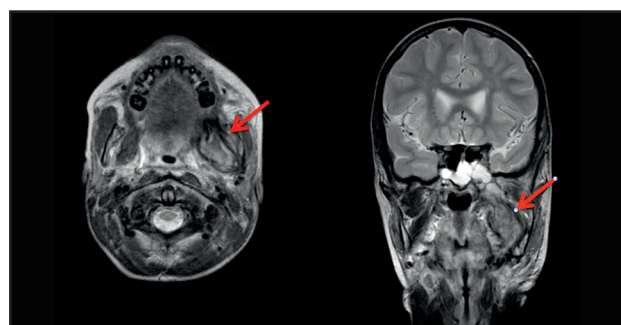


Рисунок 7

МРТ после завершения комбинированной терапии (красная стрелка указывает на остаточный объем опухоли)



По окончании курса химиолучевой терапии у ребенка наблюдался хороший частичный ответ, по данным контрольной МРТ (рис. 7). В настоящее время (через 24 месяца после завершения химиолучевой терапии) сохраняется незначительная асимметрия лица без клинических признаков отклонений со стороны критических органов (хрусталиков, внутреннего уха, слюнных желез, ствола головного мозга, слизистой полости рта). Принимая во внимание локализацию и малый размер остаточной опухоли (2,7×2,0×1,6 см), предполагаемый инвалидизирующий характер хирургического лечения по ее удалению, данная опция зарезервирована на случай прогрессии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тактика терапии пациентов с саркомами мягких тканей определяется гистологическим вариантом опухоли, ее локализацией, объемом инициального хирургического вмешательства и распространенностью процесса.

Сложности гистологической верификации требуют забора адекватного количества материала с обязательным иммуногистохимическим исследованием. В нашем случае материал, полученный при первичной биопсии образования, оказался не информативен: обильная васкуляризация опухоли привела к развитию интраоперационного кровотечения, это помешало получению достаточного количества материала. Несмотря на высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений, до начала специфической терапии была выполнена повторная биопсия с целью верификации диагноза и определения тактики лечения.

Агрессивная хирургическая тактика – метод выбора локального контроля при параменингеальных СМТ. Однако хирургическое лечение в объеме

радикального удаления опухоли при СМТ в области головы и шеи зачастую приводит к инвалидизации пациента и резкому снижению качества его жизни. В данном клиническом случае, учитывая относительную химиорезистентность опухоли, одновременная химиолучевая терапия была единственным возможным методом достижения ее локального контроля. При этом значительное сокращение размеров опухоли в процессе лучевой терапии позволило осуществить адаптацию плана облучения и существенно снизить дозовую нагрузку на близлежащие здоровые органы и ткани. Тем не менее близость опухоли к критическим органам в области головы и шеи может привести к развитию поздних лучевых изменений в виде нарушения слуха со стороны поражения, снижения остроты зрения (катаракта с возможностью коррекции), асимметрии костей лицевого скелета, ксеростомии. Качество жизни пациента при этом остается достаточно высоким и не ограничивает его социальную адаптацию.

В этой работе мы представили исключительно редко встречающийся у детей вариант СМТ со сложной анатомической локализацией и экспансивным ростом в сочетании с тяжелым клиническим течением. Применение методики лучевой терапии с модуляцией интенсивности позволило завершить лучевую терапию в полном объеме с минимальными проявлениями лучевых реакций и достигнуть адекватного локального контроля.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

А.Ю. Усычкина <http://orcid.org/0000-0001-8313-9056>

Д.Ю. Качанов <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Radzikowska J., Kukwa W., Kukwa A., Czarnecka A., Krzeski A. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015; 19 (2): 98–107.
- Chang R.C., Dave S.P., Robinson P.G. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the parotid gland: A rare pediatric case. *Head Neck* 2008; 30 (7): 970–3.
- Clark D.W., Moore B.A., Patel S.R., Guadagnolo B.A., Roberts D.B., Sturgis E.M. Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck region. *Head Neck* 2011; 33 (3): 303–8.
- Alaggio R., Collini P., Randall R.L., Barnette P., Million L., Coffin C.M. Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcomas in children: A clinicopathologic study of 10 cases and review of literature. *Pediatr Dev Pathol* 2010; 13 (3): 209–17.
- Paulino A.C., Fowler B.Z. Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 2005 Mar; 22 (2): 89–101.
- Mohan R.P., Verma S., Siddhu V.K., Agarwal N. Malignant fibrous histiocytoma. *BMJ Case Rep* 2013 (31): 2013.
- Rosenberg A.E. Malignant fibrous histiocytoma: Past, present, and future. *Skeletal Radiol* 2003; 32 (11): 613–8.
- Fletcher C.D. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014; 64 (1): 2–11.
- Ding G.X., Duggan D.M., Coffey C.W., Deeley M., Hallahan D.E., Cmelak A., Malcolm A. A study on adaptive IMRT treatment planning using kv cone-beam CT. *Radiother Oncol* 2007 Oct; 85 (1): 116–25.
- Brouwer C.L., Steenbakkers R.J., Bourhis J., Budach W., Grau C., Grégoire V., et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2015 Oct; 117 (1): 83–90.