

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОПУХОЛЯМИ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА КОСТЕЙ ТАЗА

Н.М. Иванова, О.А. Нисиченко, И.С. Долгополов, М.Д. Алиев

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Ключевые слова: саркома Юинга, саркомы костей таза, химиотерапия, педиатрическая онкология

В период с 1972 по 2007 г. в Институте детской онкологии и гематологии получили лечение 90 пациентов опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ) костей таза. Были использованы 3 различных протокола химиотерапии. В контрольную группу (КГ) I с 1972 по 1988 г. было включено 32 пациента: с локализованным процессом — 25, диссеминированным — 7, получивших лечение по схеме VAC. В контрольную группу (КГ) II с 1988 по 1997 г. было включено 30 пациентов: с локализованным процессом — 23, диссеминированным — 7, получивших лечение по схеме VACR. В основную группу (ОГ) III было включено 28 детей, с локализованным процессом — 18, диссеминированным — 10, получивших лечение с 1997 по 2007 г. Схема индукционной химиотерапии (ХТ) включала винкристин 1,5 мг/м² в 1, 8, 15 дни, адриамицин 37,5 мг/м² в 1, 2 день в виде 24-часовой инфузии, циклофосфамид 2,1 г/м² в 1, 2 день (1, 3, 5 курс), и ифосфамид 2,4 г/м², с 1 по 5 день, этопозид 100 мг/м², с 1 по 5 день (2, 4 курс). Всем пациентам на этапе локального контроля проводилась лучевая терапия. После этапа локального контроля пациентам ОГ III была проведена ВХТ: мелфалан 140 мг/м², бусульфан 16 мг/кг. Среднее количество периферических стволовых клеток — 6,0 × 10⁶ CD34 +/кг. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов КГ I и КГ II составила 3,1% и 13,3% соответственно. Применение инновационной интенсивной программы лечения позволило значительно улучшить результаты лечения и увеличить 5-летнюю безрецидивную выживаемость 28 пациентов основной группы III до 69,8%.

Злокачественные опухоли таза у детей и подростков представляют собой на сегодняшний день сложную и малоизученную проблему. Это объясняется редкостью их возникновения, биологическими особенностями данной группы опухолей и связанным с ними характером клинического течения, подходами к диагностике, дифференциальной диагностике и к терапии. Злокачественные опухоли таза у детей и подростков являются разнородной группой нозологических форм. В основном они представлены саркомами с агрессивным течением, склонными к раннему, как правило, гематогенному метастазированию и частому рецидивированию. Наиболее часто встречаются опухоли семейства саркомы Юинга (саркома Юинга — примитивная нейроэктодермальная опухоль), которые составляют 20% всех злокачественных опухолей костей таза у детей и подростков, реже наблюдаются остеосаркома, хондросаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома костей таза — от 2,75 до 4% (Трапезников Н.Н., 1978). Следует отметить, что у детей в возрасте до 1 года чаще встречается аксиальная ло-

кализация опухолей семейства саркомы Юинга, с преимущественным поражением костей таза (Berg H. van den, Dirksen U., 2008). Значительное число случаев опухолей семейства саркомы Юинга протекает под «маской» других заболеваний, что приводит к поздней диагностике и, как следствие, к неадекватному лечению. Саркома Юинга костей таза является прогностически неблагоприятной в связи с невозможностью, в большинстве случаев, проведения оперативного лечения и наличием массивных внекостных мягкотканых компонентов. Только в редких случаях встречаются первичные операбельные опухоли. Все это обуславливает частые неблагоприятные исходы терапии.

За минувшее десятилетие существенно повысились возможности комплексной диагностики и лечения данной группы заболеваний. Однако, несмотря на расширение возможностей комплексного лечения, особенно опухолей семейства саркомы Юинга, остается много нерешенных проблем. Работы, посвященные лечению саркомы Юинга костей таза у детей и подростков, единичны как в нашей стране, так и за рубежом, несмотря на достаточное число детей со злокачественными новообразованиями данной локализации.

Применение стандартной четырехкомпонентной химиотерапии препаратами винкристин, ад-

Адрес для корреспонденции

Иванова Н.М.

E-mail: a.shvarova@rambler.ru

риамицин, циклофосфамид и актиномицин Д в сочетании с локальным воздействием (операция и/или облучение) позволили добиться в последние 15 лет определенных результатов в лечении опухолей семейства саркомы Юинга. Так, по данным Yock T.I., Krailo M., Fryer C.J. et al., Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, 2006, 5-летняя бессобытийная выживаемость больных саркомой Юинга костей таза в возрасте от 0,6 до 11,4 лет при лечении с помощью современной программы терапии, включающей ПХТ в режиме VACA-IE, хирургического вмешательства и лучевой терапии составила 49%. Vacci G., Ferrari S., Mercuri M. Chemotherapy Unit, Department of Musculoskeletal Oncology of the Rizzoli Orthopedic Institute, Bologna, Italy, 2003, представили данные о 5-летней БРВ пациентов с метастатической саркомой Юинга костей таза, которая составила 45% для больных в возрасте от 5 до 25 лет. Однако при проведении подобных программ во многих исследованиях была выявлена группа пациентов с высоким риском раннего рецидивирования по окончании лечения. В нее входили больные с нерезектабельными опухолями, распространяющимися за пределы тазового кольца. Даже при использовании современных программ лечения прогноз для таких пациентов остается крайне неблагоприятным, что диктует необходимость дальнейшего поиска новых методов лечения (Vacci G., 2003). Неудовлетворительные результаты лечения обнаружились также у пациентов с генерализованной формой заболевания, встречающейся в 15–35% случаев. Пятилетняя БРВ в данной группе составила 13–18% (Sandoval C., 1996). Введение в программу лечения таких препаратов, как ифосфамид и вепезид (Jurgens H., 1986), интенсификация химиотерапевтических режимов, использование высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией стволовых гемопоэтических клеток (Burdach S., 1993) в исследованиях последних лет позволили добиться некоторого прогресса в увеличении безрецидивной выживаемости пациентов высокой степени риска. Повышение интенсивности химиотерапии позволяет надеяться на улучшение долговременных результатов лечения прогностически наиболее неблагоприятных форм саркомы Юинга, что определяет актуальность разработки новых интенсивных химиотерапевтических программ лечения для этих пациентов. В то же время, необходимость в инновационных методиках проведения лучевой терапии, минимизирующих количество осложнений, продиктована наличием большого числа пациентов с нерезектабельными опухолями семейства саркомы Юинга костей таза (Indelicato D.J., Keole S.R., 2008). Таким образом, на сегодняшний день практически нет работ, на современном уровне охватывающих вопросы клиники, комплексной диагностики и те-

рапии данной группы заболеваний. В связи с этим изучение данной проблемы с учетом последних достижений представляет большой научный и практический интерес с точки зрения улучшения результатов лечения у детей и подростков, страдающих таким заболеванием, как саркома Юинга костей таза.

Материалы и методы

Исторически лечение детей с ОССЮ с 1972 г. до настоящего времени претерпело значительные изменения. В настоящее исследование включено 90 детей и подростков с ОССЮ плоских костей таза и крестца. С целью адекватного анализа все больные соответственно проведенной программе лечения были разделены на три группы (данные о составе групп приведены в табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных на группы

Группа	Период	Количество пациентов	%
Контрольная группа I	1972–1988	32	35,5
Контрольная группа II (VACP)	1987–1997	30	33,4
Всего основная группа III	1996–2006	28	31,1
Всего	1972–2007	90	100,0

В контрольную группу I были включены больные (n=32, 35,5%), получившие лечение с 1972 по 1988 г. с применением различных комбинаций цитостатиков и лучевой терапии. Возраст детей был от 4 до 15 лет. Средний возраст пациентов в исследуемой группе: $10,31 \pm 3,27$ лет. Мальчиков было 19 (59,4%), девочек — 13 (40,6%). У всех детей этой группы были поражены плоские кости таза, у 5 (15,7%) пациентов в патологический процесс было вовлечено 2 и более костей. Средний объем внекостного компонента составил $890,95 \text{ см}^3$. На момент первоначальной диагностики локализованная стадия определена у 25 (78,1%) детей, диссеминированная стадия — у 7 (21,9%) пациентов: у 2 пациентов множественные метастазы в легкие, у 2 — множественные метастазы в кости, множественные метастазы в легкие и кости — у 2 пациентов и 1 ребенок с множественным поражением костей, легких и костного мозга.

В контрольную группу II включены дети (n=30, 33,4%), получившие лечение с 1987 по 1996 г. с применением индуктивной ПХТ комбинацией VACP и облучения. Возраст детей был от 4 до 14 лет. Средний возраст пациентов в исследуемой группе: $10,97 \pm 2,26$ лет. Мальчиков было 17 (56,7%), девочек — 13 (43,3%). У 28 (93,3%) детей этой группы

были поражены плоские кости таза, у 2 (6,7%) — диагностировано поражение крестца, у 10 (33,4%) пациентов в патологический процесс было вовлечено 2 и более костей. Средний объем внекостного компонента составил 677,42 см³. На момент первоначальной диагностики локализованная стадия определена у 23 (76,1%) детей, диссеминированная среди последних стадия — у 7 (23,3%) пациентов. Множественные метастазы в легкие определялись у 4 пациентов, 1 ребенок был с солитарным метастазом, 1 пациент был с множественным поражением костей и 1 пациент — с поражением костей черепа.

В основную группу III включены дети (n=28, 31,1%), получившие лечение с 1996 по 2007 г. с применением принципиально новых программ ПХТ, облучения и проведения ВХТ на этапе консолидации. Возраст детей был от 3 до 16 лет. Средний возраст пациентов в исследуемой группе: 11,54±3,0 лет. Мальчиков было 9 (32,1%), девочек — 19 (67,9%). У 24 (85,7%) детей этой группы были поражены плоские кости таза, у 4 (14,3%) — диагностировано поражение крестца, у 13 (46,4%) пациентов в патологический процесс было вовлечено 2 и более костей. Средний объем внекостного компонента составил 389,16 см³. На момент первоначальной диагностики локализованная стадия определена у 18 (64,3%) детей, диссеминированная стадия — у 10 (35,7%) пациентов: множественные легкие — 2; множественные кости — 2; множественные кости + легкие — 2; кости черепа — 1; комбинированные — 3.

Программа обследования больных при постановке диагноза включала: анамнез заболевания и физикальное исследование; морфологическое (гистологическое и/или иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое и/или цитологическое) исследование биоптата опухоли; рентгенографическое исследование пораженной области; рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях; РКТ первичного опухолевого очага (определение объема опухолевых масс); РКТ грудной клетки, черепа с в/в контрастированием; УЗВТ первичного очага; РИИ костной системы с технецием-99; РИИ мягких тканей с цитратом галлия-67; рентгенографию и РКТ областей, подозрительных на наличие метастазов; трепанбиопсию костного мозга не менее чем из двух точек с последующим цитологическим исследованием субстрата. Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологическим исследованием материала, полученного из опухоли. С 2005 г. для верификации диагноза применялось молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить характерную для опухолей семейства саркомы Юинга PNET транслокацию t(11; 22)(q24; q12) с помощью метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Для оценки состояния жизненно важных систем и функций организма до начала специального ле-

чения проводились: определение группы крови, резус фактора, исследования на RW, ВИЧ-инфекции, маркеры гепатита В и С, общий анализ крови; определение содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, Na⁺, K⁺, Ca⁺, Cl⁻ в сыворотке крови; ЭКГ; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; общий анализ мочи, определение клиренса креатинина, при необходимости анализ мочи по Зимницкому, анализ мочи по Нечипоренко. Перед каждым последующим курсом химиотерапии обследование включало: общий анализ крови; определение содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, Na⁺, K⁺, Ca⁺, Cl⁻ в сыворотке крови; клиренс по эндогенному креатинину перед 2-, 4-м курсами и началом этапа консолидации; общий анализ мочи; ЭКГ; обследование первичного опухолевого очага (УЗВТ, рентгенография); обследование всех метастатических очагов (УЗВТ, рентгенография); пункцию костного мозга до первого отрицательного результата; трепанбиопсию костного мозга после 2-, 5-го курса ПХТ и в конце специального лечения не менее чем из двух точек; компьютерную томографию первичного опухолевого очага после 2-, 5-го курса химиотерапии и после проведения высокодозной химиотерапии.

Методы лечения пациентов контрольной группы I.

Схема лечения предусматривала проведение ПХТ и этапа локального контроля в объеме ЛТ. ПХТ была разнородной, проводились следующие схемы:

VDCMtx:

- Винкристин 1,5 мг/м² в 1, 8, 15 дни в/в струйно.
- Дактиномицин 150 мг/м² в 2, 5, 8, 11, 14 дни в/в струйно.
- Циклофосфамид 250 мг/м² в 12, 5, 8, 11, 14 дни в/в капельно.

- Метотрексат 10 мг/м² в 1, 8, 15 дни в/в струйно.

VAC-I:

- Винкристин — 1,5 мг/м² в 1, 8, 15 дни в/в струйно.
- Адриамицин — 20 мг/м² в 1, 8, 15 дни в/в капельно.
- Циклофосфамид — 300 мг/м² в 2, 5, 9, 14 дни в/в капельно.

VAC-II:

- Винкристин — 1,5 мг/м² в 1, 8, 15 дни в/в струйно.
- Адриамицин — 50 мг/м² в 1 день в/в капельно.
- Циклофосфамид — 1200 мг/м² во 2 день в/в капельно.

Предусматривалось проведение индуктивной ПХТ — 4 курса по вышеуказанной схеме, с дальнейшим проведением этапа локального контроля в виде 4 курсов VAC-II и 4 курсов VDCMtx. Суммарная доза антрациклинов (адриамицина) за весь период лечения больных контрольной группы I не превышала 400 мг/м². Для проведения лучевой терапии применялись гамма-терапевтические аппараты «Рокус». Во время проведения ЛТ все паци-

енты в подгруппах с целью потенцирования получили 4 курса системной ХТ по схеме:

- Винкристин 1,5 мг/м² 1 день в/в струйно.
- Дактиномицин 10–15 мкг/кг в 1–5 дни в/в струйно.

ПХТ проводилась на 1 и последней неделе облучения, а также 2 курса проводились в течение следующего после ЛТ месяца.

Методы лечения пациентов контрольной группы II.

Программа лечения предусматривала проведение индуктивной ПХТ, под которой в данном исследовании подразумевались курсы ПХТ, проведенные до этапа локального контроля, включающего ЛТ. Схема индуктивной ПХТ была высокооднородной и включала следующую комбинацию цитостатиков (VACP):

- Винкристин 1,5 мг/м² 1 день в/в струйно.
- Адриамицин 50 мг/м² 1 день в/в капельно.
- Циклофосфамид 1200 мг/м² во 2 день в/в капельно.
- Цисплатин 100 мг/м² 4 день в/в капельно.

Было запланировано проведение 4 курсов ПХТ с интервалом в 3 нед, затем проведение этапа локального контроля. Для облучения использовались как гамма-терапевтические установки «Рокс», так и линейные ускорители «Clinac», «Varian», «Siemens».

Во время проведения ЛТ все пациенты с целью потенцирования получили 4 курса системной ХТ по схеме:

- Винкристин 1,5 мг/м² 1 день в/в струйно.
- Дактиномицин 10–15 мкг/кг в 1–5 дни в/в струйно.

ХТ проводилась на 1 и последней неделях облучения, а также 2 курса проводились в течение следующего после ЛТ месяца.

Поддерживающая ХТ, проводимая после этапа локального контроля, была разнообразной и включала следующие курсы ХТ:

I, III, V:

- Винкристин 1,5 мг/м² 1 день в/в струйно.
- Адриамицин 50 мг/м² 1 день в/в капельно.
- Циклофосфамид 1200 мг/м² 2 день в/в капельно.
- Цисплатин 100 мг/м² 4 день в/в капельно.

II, IV, VI:

- Ифосфамид 3,0 гр/м² в 1, 2, 3 дни в/в капельно.
- Этопозид 150 мг/м² в 1, 2, 3 дни в/в капельно.

VII, VIII:

- Винкристин 1,5 мг/м² 1 день в/в струйно.
- Циклофосфамид 400 мг/м² в 1, 2, 3 дни в/в капельно.
- Дактиномицин 450 мкг/м² в 1, 2, 3 дни в/в капельно.

- Этопозид 120 мг/м² в 1, 2, 3 дни в/в капельно.

Планировалось проведение 6–8 курсов консолидационной ХТ с интервалом 3–4 недели.

Методы лечения пациентов основной группы III.

На этапе индукции все пациенты получили 5 курсов полихимиотерапии. Интервал между курсами полихимиотерапии не превышал 25 дней.

Сбор периферических стволовых клеток (ПСК) и эксфузия костного мозга производились минимум после двух курсов индукционной полихимиотерапии при отсутствии поражения костного мозга. Для пациентов с начальным метастатическим поражением костного мозга забор ПСК и КМ был отсрочен до момента санации костного мозга, подтвержденного пункцией (не менее чем из двух точек).

На этапе локального контроля пациенты получали дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) на область первичного очага поражения в режиме гиперфракционирования или суперфракционирования в СОД=57 Гр. Лучевая терапия на метастатические очаги в легкие проводилась после 2-го курса полихимиотерапии.

Важным моментом в данном протоколе является проведение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с пересадкой ПСК.

Индуктивная терапия включала 5 курсов полихимиотерапии продолжительностью около 15 нед. Каждый курс начинался на 21-й день от начала предыдущего курса или при восстановлении абсолютного числа лейкоцитов >2000 кл/мкл, тромбоцитов >75 тыс. кл/мкл (но не позднее 25-го дня). Уровень креатинина сыворотки крови не должен был превышать 2-кратного нормального уровня и 1,5-кратного перед назначением ифосфамида.

При отсутствии восстановления гематологических показателей, к 20-му дню часть больных получала G- или GM-CSF в дозе 5 мкг/кг п/к ежедневно до восстановления уровня лейкоцитов >2000/мкл; его введение должно было быть прекращено не менее чем за 48 ч до начала следующего курса ХТ. Если, согласно плану, предстоял сбор периферических стволовых клеток, то введение Г-КСФ продолжалось до последнего дня сбора ПСК. При наличии у больного фебрильной нейтропении в межкурсовом промежутке предусматривалось у части больных назначение G- или GM-CSF ежедневно на весь период лихорадки и до восстановления гематологических показателей.

Индуктивная ПХТ:

БЛОК А (1, 3 и 5 курсы ПХТ)

За 24 ч до начала инфузии циклофосфана проводили регидратацию: кристаллоидный раствор в/в капельно 2 л/м².

- Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2,0 мг) в 1, 8, 15 дни в/в струйно (курсовая доза 4,5 мг/м²).

- Доксорубицин 75 мг/м² – курсовая доза 1–2 день в/в капельно в виде 48-часовой инфузии (раствор доксорубина готовят каждые 12 ч (перфузия осуществляется через шприцевой линеомат).

- Циклофосфамид 2,1 г/м²/день 1 и 2 день в/в капельно за 1 ч в 200 мл 0,9% раствора NaCl (курсовая доза 4,2 г/м²).

Месна 2,4 г/м² в 1, 2 дни в/в капельно в виде 24-часовой инфузии, начать одновременно с инфузией циклофосфана, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии (кристаллоидного раствора) параллельно с введением доксорубина и 24 ч после окончания введения циклофосфана. При наличии однопросветного катетера введение месны осуществляется болюсно (0 час и каждые 4 ч 1, 2 день).

БЛОК В (2 и 4 курсы ПХТ)

За 24 ч до начала инфузии ифосфамида проводят регидратацию: кристаллоидный раствор в/в капельно 2 л/м²:

- Ифосфамид 2,4 г/м²/день в 1–5 дни в/в капельно в 200 мл раствора NaCl за 1 ч (курсовая доза 12 г/м²).

Месна 2,4 г/м² в 1, 2 дни в/в капельно в виде 24-часовой инфузии; начать одновременно с инфузией ифосфамида, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии (кристаллоидного раствора) 1–5 день. Объем инфузионной терапии – 3 л/м²/день.

- Этопозид 100 мг/м²/день в 1–5 дни в/в капельно 1 часовая инфузия (концентрация этопозид 0,2–0,4 мг/мл, разводят в 0,9% растворе NaCl).

Сбор ПСК

Забор периферических стволовых клеток (ПСК) и эксфузия костного мозга производились минимум после двух курсов индуктивной ХТ при отсутствии поражения костного мозга при световой микроскопии. Для больных с поражением костного мозга обязательно предварительно производилась пункция не менее чем из двух мест перед началом сепарации.

Проводился ежедневный контроль за показателями периферической крови с лейкоцитарной формулой.

Как правило, после 2-го курса ПХТ проводилась стимуляция кроветворения с помощью колониестимулирующих факторов (КСФ), таких как нейпоген или граноцит, и сбор и криоконсервация аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПСК) в количестве не менее 2×10⁶ CD 34+ кл/кг, собранных во время сеансов цитофереза ПСК предусматривалась эксфузия костного мозга.

Полихимиотерапия в фазе консолидации.

На заключительном этапе консолидации производилась высокодозная ХТ препаратами бусульфана, тиофосфамида и мелфалана или двумя другими режимами (бусульфана-этопозид-мелфалан или бусульфана-мелфалан) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. В день 0 ПСК размораживались в водяной бане при температуре 38–40 °С и быстро переливались внутривенно. С це-

лью уменьшения риска побочных реакций на ДМСО (консервант) рекомендовалось проводить адекватную водную нагрузку. Г-КСФ назначался после реинфузии ПСК при уровне нейтрофилов <500 в 1 мкл.

БЛОК Е (режим TioBuM-140)

- Бусульфана 4 мг/кг/день в 7, 6, 5, 4 дни (курсовая доза 16 мг/кг).

- Тиофосфамид 300 мг/м²/день в 3, 2 (курсовая доза 600 мг/м²).

- Мелфалан 70 мг/м² /день в 3, 2 дни (курсовая доза 140 мг/м²).

- Трансплантация аутологичных стволовых клеток – 0 день.

БЛОК Е (режим MEBu-140)

- Бусульфана 4 мг/кг/день в 7, 6, 5, 4 дни (курсовая доза 16 мг/кг).

- Вепезид 1000 мг/м²/день в 3, 2 дни (курсовая доза 2000 мг/м²).

- Мелфалан 70 мг/м² /день в 3, 2 дни (курсовая доза 140 мг/м²).

- Трансплантация аутологичных стволовых клеток – 0 день.

БЛОК Е (режим MBu-140)

- Бусульфана 4 мг/кг/день в 7, 6, 5, 4 дни (курсовая доза 16 мг/кг).

- Мелфалан 70 мг/м² /день в 3, 2 дни (курсовая доза 140 мг/м²).

- Трансплантация аутологичных стволовых клеток – 0 день.

(«-» дни до аутооттрансплантации).

Результаты

Эффективность проводимого лечения оценивалась по следующим критериям, рекомендуемым ВОЗ для солидных опухолей:

- Полный эффект (ПЭ): полная регрессия мягкотканного компонента опухоли, отсутствие или исчезновение отдаленных метастазов, санация костного мозга, R-графическая положительная динамика в виде исчезновения периостальной реакции, уменьшение остеолитических очагов.

- Частичный эффект (ЧЭ): редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом опухоли.

- Стабилизация заболевания (СЗ): сокращение менее 50% или прогрессия менее 25% от первоначального объема опухолевого поражения.

- Прогрессия заболевания (ПЗ): прогрессия более 25% от первоначального объема поражения, или появление новых метастатических очагов.

Программную терапию в контрольной группе I в полном объеме получили лишь 3 (9,4%) пациента, остальным 29 (90,6%) детям лечение было прекращено в связи с прогрессированием болезни. Оценка непосредственной эффективности ПХТ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Непосредственный эффект индуктивной ПХТ в контрольной группе I

НЭ по ВОЗ	Количество	%
ЧЭ	4	12,5
ПЭ	2	6,3
Стабилизация	22	68,8
Прогрессирование	4	12,5
Всего	32	100,0

Непосредственная эффективность индуктивной полихимиотерапии составила: **ПЭ+ЧЭ=18,8%**.

ЛТ на этапе локального контроля проведена всем детям, крупнопольное облучение легких в СОД=19 Гр проведено 2 пациентам, 1 ребенку проведено облучение метастатического очага в костях черепа в СОД=24 Гр.

В контрольной группе II программную терапию в полном объеме получили 14 (46,7%) пациентов, 16 (53,3%) детям лечение было прекращено в связи с прогрессированием болезни. Оценка непосредственной эффективности ПХТ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Непосредственный эффект индуктивной ПХТ в контрольной группе II

НЭ по ВОЗ	Количество	%
ЧЭ	4	13,3
ПЭ	6	20,0
Стабилизация	11	36,7
Прогрессирование	9	30,0
Всего:	30	100,0

Непосредственная эффективность индуктивной полихимиотерапии составила: **ПЭ+ЧЭ=33,3%**.

ЛТ на этапе локального контроля проведена 28 (93,3%) детям, 2 детям проведение ЛТ было сочтено не целесообразным в связи с инкурабельностью. Крупнопольное облучение легких в СОД=16,8 Гр проведено 2 пациентам.

Программная терапия в полном объеме была проведена 24 (85,7%) пациентам контрольной группы III, 3 (10,7%) пациента умерли от осложнений ПХТ. В период отработки протокола с 2003 г. пациенты обеспечивались адекватной сопроводительной терапией, позволившей исключить смертность от осложнений, возникающих во время лечения. Прогрессирование болезни констатировано у 1 пациента, в связи с чем лечение было прекращено. Оценка непосредственной эффективности ПХТ представлена в табл. 4.

Непосредственная эффективность индуктивной полихимиотерапии составила: **ПЭ+ЧЭ=96,5%**.

Таблица 4. Непосредственный эффект индуктивной ПХТ в контрольной группе II

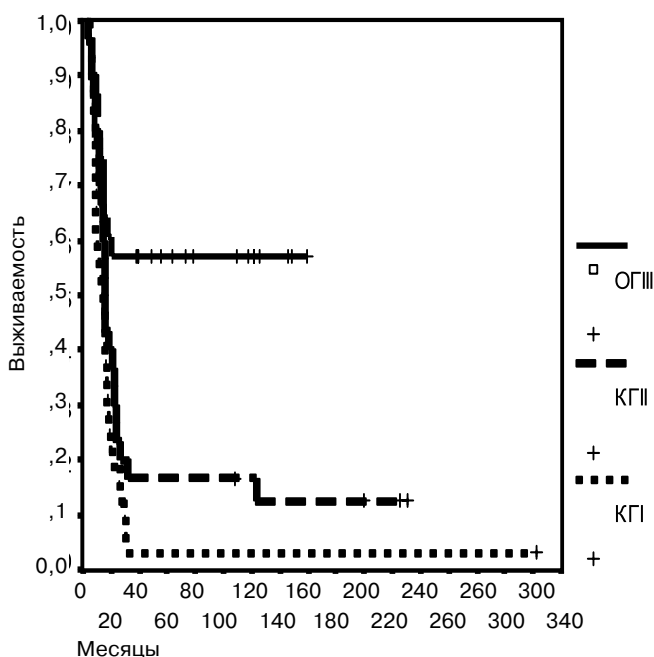
НЭ по ВОЗ	Количество	%
ЧЭ	5	17,9
ПЭ	22	78,6
Прогрессирование	1	3,6
Всего:	30	100,0

ЛТ на этапе локального контроля проведена 26 (92,9%) детям, 2 детей умерли после проведения индуктивной ПХТ. Крупнопольное облучение легких в СОД=12,0 Гр проведено 3 пациентам с метастатическим поражением легких, 2 пациентам проводилось облучение черепа в СОД=24 Гр и 1 пациенту было проведено крупнопольное облучение брюшной полости в СОД=30 Гр.

В исследовании оценивались общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемости. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS 11.0 для Windows. Оценка ОВ и БРВ проводилась с использованием метода Кап-лан-Майера, сравнительная оценка групп больных по БСВ и БРВ проводилась методом Log rank тест. Результаты терапии были оценены на 01.07.2009.

Общая выживаемость детей с ОССЮ костей таза представлена на рис. 1.

Общая 5-летняя выживаемость детей контрольной группы I (n=32) составила $3,1 \pm 3,0\%$, контрольной группы II (n=30) – $16,6 \pm 6,8\%$, основной группы III (n=28) – $57,1 \pm 9,3\%$. Разница достоверна, $p=0,0002$.

**Рис. 1. Общая выживаемость**

Безрецидивная выживаемость детей с ОССЮ костей таза представлена на рис. 2.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость детей контрольной группы I (n=32) составила $3,1 \pm 3,0\%$, контрольной группы II (n=30) – $13,3 \pm 6,2\%$, основной группы III (n=28) – $69,8 \pm 9,5\%$. Разница достоверна, $p=0,0001$.

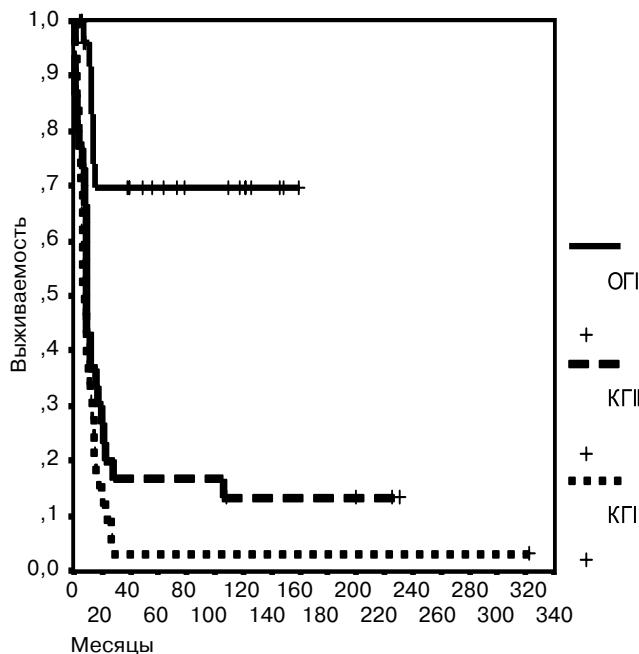


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость

В представленном исследовании были также проанализированы ОВ и БРВ локализованной стадии ОССЮ костей таза у детей.

Общая выживаемость детей с локализованной стадией ОССЮ костей таза представлена на рис. 3.

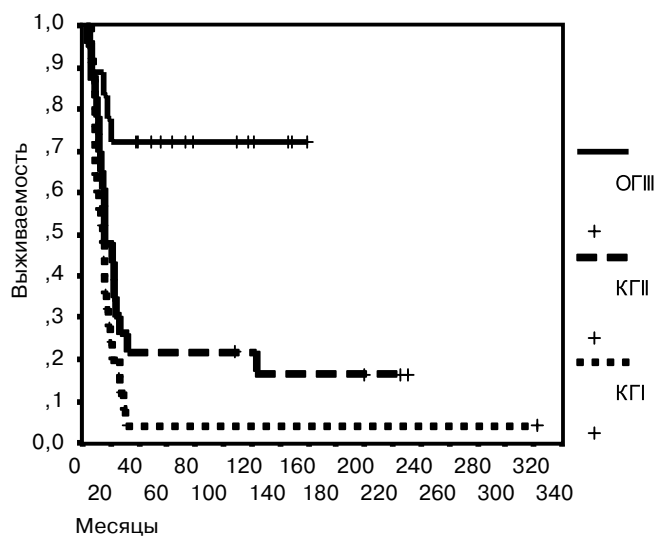


Рис. 3. Общая выживаемость локализованная стадия

Общая 5-летняя выживаемость детей с локализованными ОССЮ костей таза контрольной группы I (n=25) составила $4,0 \pm 3,9\%$, контрольной группы II (n=23) – $21,7 \pm 8,6\%$, основной группы III (n=18) – $72,2 \pm 10,5\%$. Разница достоверна, $p=0,0001$.

Безрецидивная выживаемость детей с ОССЮ костей таза представлена на рис. 4.

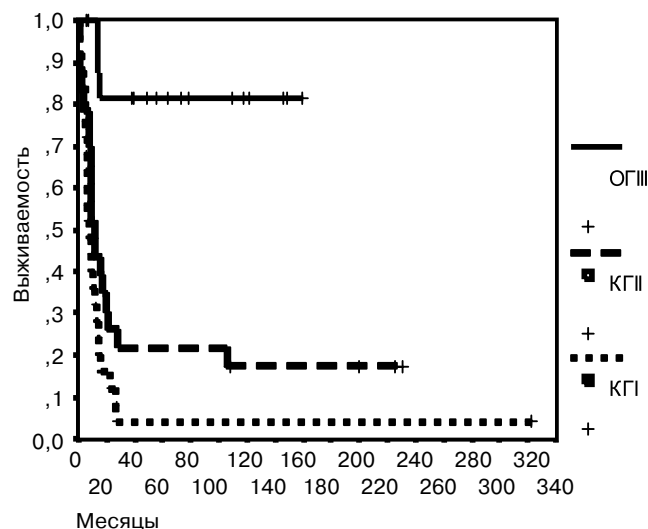


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость локализованная стадия

Безрецидивная 5-летняя выживаемость детей с локализованными ОССЮ костей таза контрольной группы I (n=25) составила $4,0 \pm 3,9\%$, контрольной группы II (n=23) – $17,3 \pm 7,9\%$, основной группы III (n=18) – $81,2 \pm 9,7\%$. Разница достоверна, $p=0,0001$.

Выводы

1. Рациональной стратегией лечения детей с ОССЮ костей таза является многокомпонентная риск-адаптированная инновационная программа комплексного лечения, включающая ПХТ с применением интенсивных альтернирующих курсов препаратами VAC и IE на этапе индукции и лучевую терапию на этапе локального контроля, а также этап консолидации в объеме ВХТ с трансплантацией аутологичных ПСК. Вышеуказанная индуктивная химиотерапия представляется более эффективной ($ПЭ+ЧЭ=96,5\%$) по сравнению со стандартной терапией в контрольной группе II ($ПЭ+ЧЭ=33,3\%$) и вполне переносимой при адекватной сопроводительной терапии.

2. Применение разработанной рациональной стратегии программного лечения достоверно увеличило 5-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов с ОССЮ костей таза с $13,3 \pm 6,2\%$ в контрольной группе II до $69,8 \pm 9,5\%$ в основной группе III ($p=0,0001$).

3. Для больных с локализованной стадией ОССЮ костей таза 5-летняя БРВ составила $17,3 \pm 7,9\%$ в

контрольной группе II и $81,2 \pm 9,7\%$ — в основной группе III ($p=0,0001$).

4. Применение интенсивных химиотерапевтических программ возможно только при обеспечении адекватной сопроводительной терапии (активной антибактериальной, противовирусной, противогрибковой и корригирующей терапии, трансфузиологическом пособии, трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови на этапе ВХТ) в клиниках, имеющих специализированные отделения для проведения интенсивных программ лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н., Григорова Т.М. Первичные опухоли костей таза. М., «Медицина», 1978.
2. Bacci G., Ferrari S., Mercuri M. et al. Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic Ewing sarcoma of pelvis. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2003, v. 25 (2), p. 118-124.
3. Burdach S., Jurgens H., Peters C. et al. Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. J. Clin. Oncol. 1993, v. 11, p. 1482-1488.
4. Indelicato D.J., Keole S.R., Shahlaee A.H. et al. Impact of local management on long-term outcomes in Ewing tumors of the pelvis and sacral bones: the University of Florida experience. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008, v. 72 (1), p. 41-8. Epub. 2008, Jan. 30.
5. Jurgens H., Exner U., Kuhl J. et al. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection in Ewing's sarcoma. Cancer. Chemother Pharmacol. 1989, v. 24 (S1), p. 40-44.
6. Sandoval C., Meyer W.H., Parham D.M., Kun L.E., Hustu H.O., Luo X. et al. Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing sarcoma: The St. Jude Children's Research Hospital Experience, 1962 to 1992. Med. Pediatr. Oncol. 1996, v. 26, p. 180-185.
7. van den Berg H., Dirksen U., Ranft A., Jurgens H. Ewing tumors in infants. Pediatr. Blood Cancer. 2008, v. 50 (4), p. 761-764.
8. Yock T.I., Krailo M., Fryer C.J. et al. Oncol. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091 — a report from the Children's Oncology Group. J. Clin. Oncol. 2006, v. 24 (24), p. 3838-3843.

Статья поступила 28.08.2009 г., принята к печати 07.10.2009 г.
Рекомендована к публикации В.А. Горбуновой

TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EWING'S SARCOMA FAMILY TUMOR OF PELVIS

Ivanova N.M., Nisichenko O.A., Dolgoplov I.S., Aliev M.D.

Institute of Pediatric Oncology and Hematology N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: Ewing sarcoma, pelvic sarcoma, chemotherapy, pediatric sarcoma

Ninety patients with Ewing sarcoma family tumors (ESFT) of the pelvis were treated in the Institute of Pediatric Oncology and Hematology between 1972 and 2007. Three different protocols of chemotherapy were used. Between 1972 to 1988 protocol consisted of VAC for the control group (CG) I: 32 pts, nonmetastatic — 25, disseminated — 7, between 1988 to 1997 of VACP for control group II: 30 pts, nonmetastatic — 23, disseminated — 7. From 1997 till 2007 induction chemotherapy (CT) for pts (28, nonmetastatic — 18, disseminated — 10) of investigation group (IG) III consisted of vincristine 1,5 mg/m²/d, days 1, 8, 15, adriamycin 37,5 mg/m²/d, days 1, 2 as a 24-h infusion, cyclophosphamide 2,1 gr/m²/d, days 1, 2 (1, 3, 5 cycles), and ifosfamide 2,4 gr/m²/d, days 1–5, etoposide 100 mg/m²/d, days 1–5 (2, 4 cycles). Local treatment consisted of radiotherapy in all cases. After local treatment pts of IG received HD CT with melphalan 140 mg/m², busulfan 16 mg/kg. PBCS were reinfused mean $6,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg. The 5-year disease-free survival rates were 3,1% for CG I; 13,3 for CG II and 69,8% for IG III. These results are significantly worse for CG I and II than the ones achieved in 28 patients of IG III with new innovative methods for treatment.