

Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза

О.А. Нисиченко, И.С. Долгополов, Д.В. Нисиченко, А.А. Малахова, О.М. Романцова, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Дмитрий Васильевич Нисиченко nisichenko@gmail.com

Введение. Саркома Юинга костей таза у детей и подростков представляет собой сложную малоизученную проблему. Это объясняется редкой встречаемостью опухоли и ее биологическими особенностями: агрессивным течением, склонностью к развитию ранних гематогенных метастазов и частых рецидивов.

Цель исследования – анализ результатов лечения детей и подростков с локализованными и диссеминированными саркомами Юинга при первичном поражении костей таза.

Материалы и методы. В ходе исследования проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения 72 детей и подростков с локализованными и диссеминированными саркомами Юинга при первичном поражении костей таза. Пациенты были разделены на 3 клинические группы (индукция, высокодозная полихимиотерапия, полихимиотерапия) в зависимости от проведенного лечения и получали лечение в рамках протокола ММСЮ-99.

Результаты. Общая 1-летняя выживаемость всех 72 пациентов, включенных в исследование, составила 86,1 %, 3-летняя – 50,0 %, 5-летняя – 42,5 % и 10-летняя – 39,3 %; безрецидивная выживаемость – 66,6; 43,9; 41,9 и 38,3 % соответственно. Проведенный нами анализ общей выживаемости не выявил статистически значимых различий между группами высокодозной полихимиотерапии и полихимиотерапии ($p = 0,83$). Статистически значимых различий безрецидивной выживаемости также не отмечено ($p = 0,68$).

Заключение. Учитывая, что показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно не отличались при проведении того или иного вида консолидации (высокодозная полихимиотерапия против стандартной полихимиотерапии) у пациентов с хорошим противоопухолевым эффектом, достигнутым на индукции, при выборе типа консолидации следует принимать во внимание возможности лечебного учреждения, наличие опыта и оборудования для проведения аутологичных трансплантаций, желательную общую длительность терапии (при проведении высокодозной полихимиотерапии достоверно короче), а также общую стоимость программы.

Ключевые слова: саркома Юинга, саркома костей таза, химиотерапия, детская онкология

Для цитирования: Нисиченко О.А., Долгополов И.С., Нисиченко Д.В. и др. Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(2-3):45-53.

DEFINITION OF TREATMENT STRATEGY FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EWING SARCOMA IN PRIMARY PELVIC BONE INJURY

O. A. Nisichenko, I. S. Dolgopolov, D. V. Nisichenko, A. A. Malakhova, O. M. Romantsova, D. B. Hestanov, A. Z. Dzampaev

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Dmitriy Vasilevich Nisichenko nisichenko@gmail.com

Introduction. Ewing's sarcoma of the pelvic bones in children and adolescents is a complex, poorly studied problem. This is explained by the rare occurrence of the tumor and its biological characteristics: aggressive course, a tendency to develop early hematogenous metastases and frequent relapses.

The objective: analysis of the results of treatment of 72 children and adolescents with localized and disseminated Ewing sarcoma with primary lesions of the pelvic bones was carried out.

Materials and methods. During the study, a retrospective and prospective analysis of the results of treatment of 72 children and adolescents with localized and disseminated Ewing sarcoma with primary lesions of the pelvic bones was carried out. The patients were divided into 3 clinical groups (Induction, High-dose chemotherapy, Polychemotherapy) depending on the treatment performed. The patients received treatment under the MMES-99 protocol.

Results. The overall 1-year survival rate of all 72 patients included in the study was 86,1 %, 3-year – 50,0 %, 5-year – 42,5 % and 10-year – 39,3 %; disease-free survival rate – 66,6; 43,9; 41,9 % and 38,3 % respectively. Our analysis of overall survival did not reveal statistically significant differences between the High-dose chemotherapy and Polychemotherapy groups ($p = 0,83$). There were also no statistically significant differences in relapse-free survival ($p = 0,68$).

Conclusion. Considering that the indicators of overall and relapse-free survival did not significantly differ when performing one or another type of consolidation (High-dose chemotherapy versus Polychemotherapy groups) in patients with a good antitumor effect achieved on induction, when choosing the type of consolidation, one should take into account the capabilities of the medical institution, the presence of experience and equipment for carrying out autologous transplantation, the desired total duration of therapy (with High-dose chemotherapy, it is significantly shorter), as well as the total cost of the program.

Key words: Ewing sarcoma, sarcoma of pelvic bones, chemotherapy, pediatric oncology

For citation: Nisichenko O.A., Dolgopolov I.S., Nisichenko D.V. et al. Definition of treatment strategy for children and adolescents with Ewing sarcoma in primary pelvic bone injury. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2020;12(2-3):45–53. (In Rus.).

Введение

Саркома Юинга (СЮ) костей таза у детей и подростков представляет собой сложную малоизученную проблему. Это объясняется редкой встречаемостью опухоли и ее биологическими особенностями, в том числе агрессивным течением, склонностью к развитию ранних гематогенных метастазов и частых рецидивов. Опухоли семейства саркомы Юинга (ОССЮ) составляют 20 % всех злокачественных новообразований костей таза у детей и подростков и отличаются неблагоприятным прогнозом, так как первично операбельные саркомы встречаются редко [1, 2].

В последние годы расширение функциональных возможностей химиотерапии (ХТ) улучшило отдаленные результаты лечения СЮ костей таза высокого риска. В исследовании Т.И. Yock и соавт. [3] 5-летняя выживаемость больных в возрасте от 0,6 до 11,4 года без прогрессирования заболевания после ХТ в режиме VACA-IE, хирургического лечения и лучевой терапии (ЛТ) достигла 49 %. По данным авторов, интенсификация лечения за счет высокодозной полихимиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) позволила увеличить 3- и 5-летнюю выживаемость пациентов до 42–55 % [3]. По данным Т.В. Юхта и соавт. [4], на основании опыта лечения 73 пациентов с СЮ, ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК потенциально улучшает результаты лечения у больных с СЮ высокого риска. Автор также подчеркивает, что прогноз у пациентов с СЮ сверхвысокого риска остается крайне неблагоприятным.

Агрессивная хирургическая тактика лечения больных с операбельными СЮ костей таза также оказала существенное влияние на прогноз заболевания [5]. Однако обнадеживающие результаты отмечены только при сочетании адекватной неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) с радикальной резекцией пораженного отдела. В то же время исследователи из Musculoskeletal Tumor Society (MTS)

представили данные о более высоких функциональных результатах у пациентов, получивших только ЛТ и не подвергавшихся хирургическому вмешательству [6]. Авторы полагают, что после адекватной интенсивной мультимодальной ПХТ хирургическое лечение и ЛТ оказывают аналогичный клинический эффект в рамках локального контроля опухоли.

По мнению В.Н. Хмелевской [7], оперативное лечение опухолей костей таза следует проводить при очень тщательном отборе больных: при небольших размерах опухоли, отсутствии отдаленных метастазов. В большинстве же случаев проводится химиолучевая терапия. Проблема лечения местно-распространенных и диссеминированных ОССЮ тазовой локализации до сих пор не решена, поскольку ее адекватное решение зависит от интенсивности индуктивной терапии, вида консолидации, необходимости проведения ВХТ всем пациентам и критериев отбора больных в ту или иную группу консолидации, а также роли и места оперативного вмешательства в лечении опухолевых поражений костей таза.

Цель исследования – анализ результатов лечения детей и подростков с локализованными и диссеминированными саркомами Юинга при первичном поражении костей таза.

Материалы и методы

В исследование включены 72 больных с диссеминированными и локализованными ОССЮ костей таза в возрасте от 2 до 17 лет включительно, прошедших обследование и лечение по протоколу ММСЮ-99 в НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в 1997–2015 гг. Все пациенты начали лечение по однотипной схеме индукционной ХТ, включавшей 5 чередующихся курсов по схемам гипер-VAC и ифосфамид–вепезид. После 2-го курса больные с метастазами в легкие получили крупнопольную ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 10,8–12 Гр. После 2–4

курсов у всех пациентов был проведен забор стволовых клеток периферической крови. В тех случаях, когда переход к этапу консолидации по каким-то причинам задерживался, больные получали 6-й курс ХТ.

Из 72 пациентов 11 (15 %) не закончили программное лечение и вышли из исследования. Для удобства представления материала по этим больным их включили в группу, обозначенную «Индукция» (Инд.).

На этапе консолидации больным с полным или частичным ответом ($n = 61$), завершившим этап индукции, провели ЛТ на область первичной опухоли в СОД 52–56 Гр. Эти пациенты были разделены на 2 группы.

В группу ВХТ включили 27 больных, получивших лечение по протоколу ММСЮ-99 с применением на этапе консолидации ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК.

В группу ПХТ вошли 34 пациента, которым была проведена аналогичная индуктивная ПХТ по протоколу ММСЮ-99 лечения СЮ высокого риска со снижением курсовых доз препаратов на 30 % от индукции. Снижение доз предусмотрено для уменьшения острой и кумулятивной токсичности лечения.

Общая характеристика пациентов всех групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика больных с ОССЮ костей таза

Показатель	Группа					
	Инд. (n = 11)		ВХТ (n = 27)		ПХТ (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол:						
мужской	5	45,5	11	40,7	21	61,8*
женский	6	54,5	16	59,3	13	38,2*
Возраст						
≤6 лет	–	–	2	7,4	2	5,9
7–12 лет	6	54,5	11	40,7	14	41,2
13–18 лет	5	45,5	14	51,9	18	52,9
Стадия						
Локализованная	2	18,2	18	66,7	21	61,8
Диссеминированная	9	81,2	9	33,3	13	38,2
Локализация метастазов						
Легкие	5	55,6	–	–	7	53,8**
Другая/сочетанные	4	44,4	9	100	6	46,2#
Количество зон метастазирования						
1	7	77,8	5	55,6	10	76,9
2	2	22,2	3	33,3	2	15,4
≥3	–	–	1	11,4	1	7,7

* $p < 0,05$; ** $p = 0,007$; # $p = 0,002$.

Индуктивную ПХТ проводили по альтернирующим режимам VAC и IE по следующим схемам: 1) курс гипер-VAC: винクリстин 1,5 мг/м²/день, 1, 8, 15-й дни, в/в струйно (курсовая доза 4,5 мг/м²), максимальная разовая доза до 2 мг; доксорубицин 37,5 мг/м²/день, 1–2-й дни, в/в капельно в виде 48-часовой инфузии (курсовая доза 75 мг/м²); циклофосфамид 2100 мг/м²/день, 1–2-й дни, в/в капельно за 1 ч (курсовая доза 4200 мг/м²) на фоне введения уромитексана; 2) курс IE: ifосфамид 2400 мг/м²/день, 1–5-й дни, в/в капельно в течение 1 ч (курсовая доза 12000 мг/м²); этопозид 100 мг/м²/день, 1–5-й дни, в/в капельно в течение 1 ч (курсовая доза 500 мг/м²), концентрация этопозида в инфузии не более 0,2–0,4 мг/мл.

Введение ifосфамида осуществлялось на фоне уромитексана 2400 мг/м²/день в виде 24-часовой инфузии, добавляя в каждый флакон инфузционной терапии, 1–5-й дни.

Забор периферических стволовых клеток (ПСК) и эксфузию костного мозга производили не ранее чем после 2 курсов индуктивной ХТ при отсутствии поражения костного мозга, исследованного методом световой микроскопии после 2 последовательных курсов индуктивной ПХТ.

Забор ПСК осуществляли на фоне стимуляции кроветворения Г-КСФ (филграстим или ленограстим) в дозах

3,0–12,0 мкг/кг/сут в условиях отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ на непрерывном поточном клеточном сепараторе Cobe Spectra (Тегумто ВСТ, США), согласно методике, принятой в НИИ ДОГ. Минимальные требования к трансплантату ПСК – содержание СД34+ клеток $2,0 \times 10^6$ /кг, оптимальные – 5×10^6 /кг и более массы тела пациента. Эксфузию костного мозга проводили в условиях операционной под общей анестезией из заднеперхих остеов подвздошных костей в положении на животе. Объем эксфузии составлял 10–15 мл костного мозга на 1 кг массы тела пациента. Требуемая минимальная клеточность – $1,0 \times 10^9$ ядроодержащих клеток/кг массы тела пациента.

Облучение первичного очага проводили после 5-го курса индукционной терапии с разовой очаговой дозой 1,5 Гр, СОД 50–54 Гр.

Крупнопольное облучение легких проводили, как правило, после 2-го курса ПХТ сразу по восстановлению уровня лейкоцитов более $1,5 \times 10^9$ /л фракционно в дозе 1,8 Гр за фракцию (СОД 12 Гр). При сохранении очагов в легких после 5-го курса ПХТ дополнительно применяли локальное дооблучение очагов в дозе 12 Гр (СОД 24 Гр).

Все костные метастазы облучали в объеме, установленном при первичной диагностике до начала специального лечения. Их облучение проводилось после 5-го курса ПХТ параллельно с облучением основного очага. Его осуществляли фракционно в дозе по 1,5 Гр 2 раза в день (СОД 30 Гр), независимо от облучения основного очага.

В группе ВХТ применяли режим TioBuM-140: бусульфан 4 мг/кг/день – 7, 6, 5, 4-й дни (курсовая доза 16 мг/кг); тиофосфамид 300 мг/м²/день – 3-й, 2-й дни (курсовая доза 600 мг/м²); мелфалан 70 мг/м²/день – 3-й, 2-й дни (курсовая доза 140 мг/м²); трансплантация аутологичных стволовых клеток – «0» день. У 2 пациентов доза тиофосфамида увеличена до 900 мг/м². В день «0» трансплантат размораживали на водяной бане при температуре 38–40 °С и быстро переливали внутривенно через центральный венозный катетер (ЦВК) и систему без фильтра. Для уменьшения риска побочных реакций от трансфузии криоконсерванта диметилсульфоксида (ДМСО) давали адекватную водную нагрузку из расчета не менее 2000 мл/м²/сут. Г-КСФ назначали после реинфузии ГСК со дня «0» до момента восстановления показателей кроветворения. Сопроводительную и антибиотикотерапию проводили согласно существующим в отделении трансплантации костного мозга протоколам. Продолжительность лечения составила 30 нед.

Пациентам группы ПХТ провели 3 курса IE и 2 курса VAC. Продолжительность лечения составила 42 нед.

Для оценки непосредственного эффекта ПХТ использовали критерии RESIST.

Средний срок наблюдения за пациентами группы Инд. составил $12,4 \pm 6,2$ (3,4–22,5) мес, группы ВХТ – $53,3 \pm 46,3$ (7,8–181) мес, группы ПХТ – $57,4 \pm 40,2$ (9,1–133,7) мес.

Из 11 пациентов группы Инд. 9 (81,8 %) пациентов получили предусмотренные 5 курсов ХТ, 2 прекратили лечение после 4 курса: 1 пациент – в связи с прогрессированием заболевания, другой – со смертью от пневмонии, развившейся на фоне аплазии кроветворения после 4 курсов. Среднее количество курсов составило 4,9 (4–5).

Пациенты группы Инд. не смогли перейти к этапу консолидации по следующим объективным причинам: у 8 (72,7 %) констатировано прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов ($n = 6$), продолженного роста опухоли и отдаленных метастазов ($n = 2$). У 4 (27,3 %) больных развились инфекционные и органные осложнения >3 степени, связанные с токсичностью проведенного лечения. Три пациента погибли от инфекций (2 на фоне не восстановления показателей кроветворения, 1 – от грибковой пневмонии). В 1 случае увеличение интервала между 4-м и 5-м курсами до 51-го дня привело к прогрессированию основного заболевания. Среднее время до прогрессирования ОССЮ составило 7 (2,6–9) мес от включения в программу. Все 8 пациентов с прогрессированием опухоли погибли от основного заболевания. В этой группе средний межкурсовый интервал составил 32 (21–51) дня, что свидетельствует о низкой интенсивности и эффективности ХТ.

Результаты и обсуждение

Из 61 пациента, успешно завершивших индукцию, 3 (4,9 %) погибли от осложнений лечения на этапе консолидации, 29 (47,5 %) – умерли от прогрессирования заболевания, 2 (3,3 %) – живы на фоне прогрессирования болезни, а 27 (44,3 %) пациентов живы без признаков болезни.

Исходы лечения пациентов всех групп представлены в табл. 2.

В группах ВХТ ($n = 27$) и ПХТ ($n = 34$) все пациенты ($n = 61$) получили предусмотренные протоколом 5–6 курсов индукционной ХТ, крупнопольную ЛТ на область легких при наличии метастазов. В дальнейшем радикальную резекцию пораженных опухолью костей таза удалось выполнить только 2 (3,3 %) больным. У 1 пациентки дефект замещен индивидуальным эндопротезом костей таза.

У 12 (44,4 %) из 27 пациентов группы ВХТ отмечено прогрессирование заболевания. Время до прогрессирования от момента включения в протокол в среднем составило $50 \pm 48,5$ мес (медиана 31 мес). Изолированный местный рецидив возник у 1 (8,3 %) больного, у 10 (83,4 %) прогрессирование носило диссеминированный характер, у 1 (8,3 %) наблюдался комбинированный рецидив. Большинство рецидивов диагностировано в первые 2 года (81,7 %) после окончания консолидации. В 58,3 % ($n = 7$) случаев рецидивы возникли в течение первых 12 мес, в 25 % ($n = 3$) – в течение 2 лет наблюдения и в 16,7 % ($n = 2$) случаев – после 24 мес наблюдения. Все больные с прогрессированием ОССЮ, кроме 1, погибли. Один пациент получил противорецидивную терапию и на момент статистической обработки данных был жив

Таблица 2. Исход лечения больных с ОССЮ костей таза

Показатель	Группа			Всего
	Инд.	ВХТ	ПХТ	
	<i>n</i> = 11 (%)	<i>n</i> = 27 (%)	<i>n</i> = 34 (%)	
Погибли от разных причин	11 (100)	14 (51,9)*	18 (52,9)*	43 (59,7)
Статус пациента				
Умер от рака	8 (72,7)	11 (40,8)	18 (53,0)	37 (51,4)
Умер от осложнений	3 (27,3)	3 (11,1)	—	6 (8,3)
Жив без проявлений болезни	—	12 (44,4)	15 (44,1)	27 (37,5)
Жив с признаками прогрессирования	—	1 (3,7)	1 (2,9)	2 (2,8)
Прогрессирование	8 (72,7)	12 (44,4)	19 (55,9)	39 (54,2)
Рецидив				
Локальный рецидив	—	1 (8,3)	4 (21,1)	5 (12,8)
Метастазы	6 (75)	10 (83,4)	10 (52,6)	26 (66,7)
Локальный рецидив + метастазы	2 (25)	1 (8,3)	5 (26,3)	7 (20,5)

*Достоверные различия по сравнению группы Инд. против ПХТ, $p = 0,002$, группы Инд. против ВХТ, $p = 0,0023$.

с признаками болезни. В этой группе от токсичности и прогрессирования погибли 14 (51,9 %) из 27 пациентов, живы – 13 (48,1 %), из них 12 (44,4 %) находятся в полной ремиссии, 1 (3,7 %) больной живет с признаками прогрессирования заболевания.

Пациенты группы ПХТ получили в среднем 5 (4–6) курсов консолидирующей терапии по протоколу. Средний интервал между ними составил 26 (21–42) дней. Во время проведения консолидации нарушение 21- и 28-дневного интервалов между курсами отмечено в 31,1 и 19,4 % случаев соответственно, и связано оно прежде всего с развитием инфекционных осложнений. Отмечено достоверное снижение частоты анемии III и IV степеней, требующих заместительных гемотрансфузий при сравнении с аналогичными показателями в режиме индукции (в среднем 1,3 (0–4) против 2,6 (1–6), $p = 0,014$ соответственно), что, несомненно, связано со снижением курсовых доз циклофосфана и адриамицина с 4200 до 2100 мг/м² и с 75 до 50 мг/м² соответственно.

Проведенное нами исследование показало, что снижение дозы циклофосфана и адриамицина достоверно снижает частоту лейкопении IV степени в консолидирующем режиме с 89 % после 5-го курса до 48 % после 9-го курса ХТ по схеме VAC ($p = 0,01$).

Частота тромбоцитопении III–IV степени в группе ПХТ в режиме консолидации статистически не отличалась от показателей на фоне предыдущей индукционной ХТ.

В группе ПХТ ни один пациент не погиб от токсичности и инфекционных осложнений, связанных с проведением консолидации.

Изолированный местный рецидив возник у 4 (41,7 %) больных, у остальных 15 (58,3 %) прогрессирование носило диссеминированный характер. При этом в 5 (26,3 %) случаях метастазы сочетались с местным рецидивом. Большинство рецидивов (77,3 %) диагностировали в первые 2 года после окончания консолидации. У 59,1 % ($n = 7$) больных рецидив возник в течение первых 12 мес, у 18,2 % ($n = 2$) – в течение 2 лет наблюдения, у 3 (22,7 %) – после 24 мес наблюдения. Все больные с прогрессированием ОССЮ, за исключением одного, также погибли от основного заболевания или токсичности на фоне попыток проведения противорецидивной терапии. Один пациент получил противорецидивную терапию и на момент статистической обработки данных был жив с признаками опухоли. В этой группе от прогрессирования заболевания погибли 18 (53,0 %) из 34 больных. Живы на момент окончания работы 15 (44,1 %) пациентов, из них 14 (41,2 %) находятся в полной ремиссии и 1 (2,9 %) живет с признаками прогрессирования болезни.

Статистически значимых различий частоты рецидивов в группах ВХТ и ПХТ не получено (55,9 % против 44,4 %, $p = 0,68$).

Однолетняя общая выживаемость (ОВ) всех 72 пациентов, включенных в исследование, составила 86,1 %, 3-летняя – 50 %, 5-летняя – 42,5 % и 10-летняя – 39,3 % (рис. 1); безрецидивная выживаемость (БРВ) – 66,6; 43,9; 41,9 и 38,3 % соответственно (рис. 2).

Проведенный нами анализ ОВ не выявил статистически значимых различий между группами ВХТ и ПХТ ($p = 0,83$). Полученные результаты отражены в табл. 3 и на рис. 3.

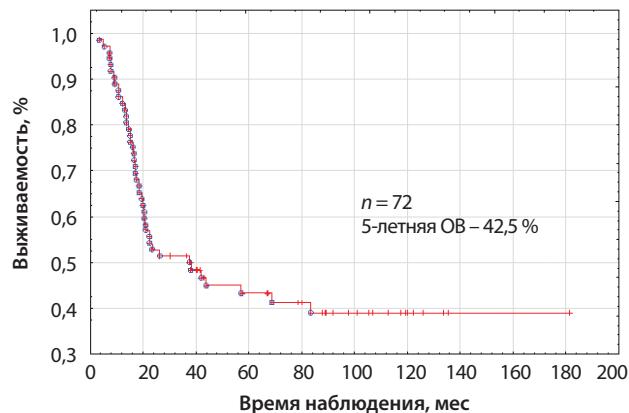


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с ОССЮ (n = 72)

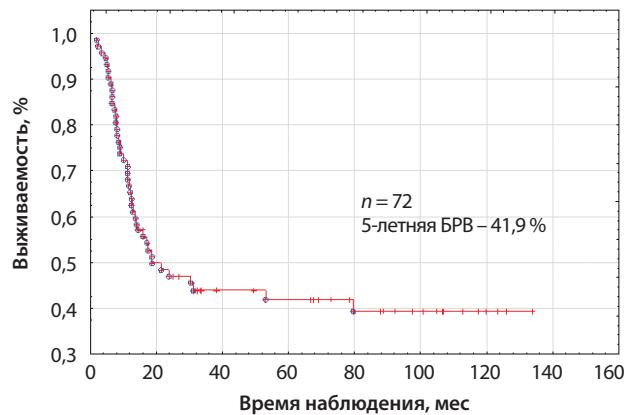


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОССЮ (n = 72)

Статистически значимых различий БРВ также не выявлено ($p = 0,68$; табл. 4, рис. 4). Однако следует отметить, что падение кривой БРВ в группе ВХТ появилось на 4 года раньше (см. рис. 4). По нашему мнению, это связано с различными вариантами противорецидивной терапии

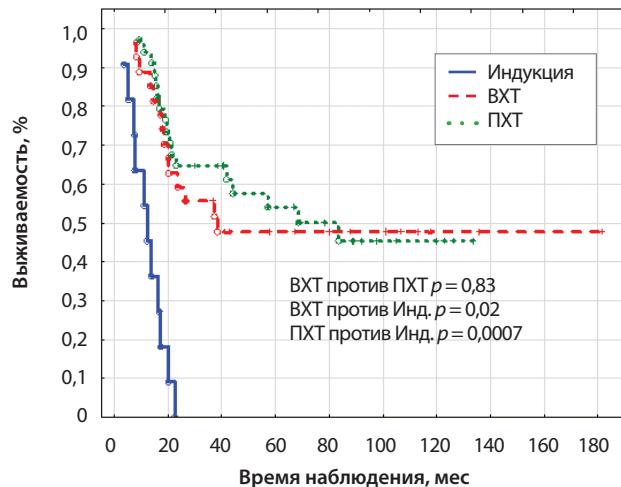


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ОССЮ тазовой локализации между группами ВХТ и ПХТ с графиком для группы Инд.

у пациентов группы ПХТ, что в ряде случаев способствовало второй ремиссии и благоприятно отразилось на показателях ОВ.

Для выявления факторов, повлияющих на ОВ больных и выживаемость пациентов без признаков прогрессирования ОССЮ костей таза, мы провели регрессионный анализ по Коксу (Cox) для таких показателей, как пол пациентов, возрастная группа, уровень ЛДГ, стадия опухолевого процесса (M0/M1), локализация метастазов, количество зон метастазирования, длительность анамнеза заболевания, объем лечения, эффект после 2 курсов индукционной ХТ. Статистически значимые результаты представлены в табл. 5, из которой видно, что как на общую, так и на БРВ повлияли распространенность опухолевого процесса, локализация метастазов, количество зон метастазирования и эффективность 2 курсов индукции.

Таблица 3. Общая выживаемость пациентов с ОССЮ тазовой локализации в группах ВХТ и ПХТ

Выживаемость	Инд.	Консолидация	
		ВХТ	ПХТ
Число пациентов	11	27	34
Выживаемость:			
1-летняя	54,5 ± 15,0	88,9 ± 6,0	94,1 ± 4,0
3-летняя	–	55,6 ± 9,6	61,8 ± 8,3
5-летняя	–	47,6 ± 9,7	52,0 ± 8,7
10-летняя	–	47,6 ± 9,7	43,9 ± 9,1
Средний срок наблюдения, мес	12,4 ± 6,2 (от 3,4 до 22,5 мес)	53,3 ± 46,3 (от 7,8 до 181 мес)	57,4 ± 40,2 (от 9,1 до 133,7 мес)

Примечание. $p = 0,001$ Инд. против Консолидация; $p = 0,02$ Инд. против ВХТ; $p = 0,0007$ Инд. против ПХТ; $p = 0,83$ ВХТ против ПХТ.

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОССЮ в группах ВХТ и ПХТ

Показатель	Инд.	Консолидация	
		ВХТ	ПХТ
Число пациентов	11	27	34
Выживаемость:			
1-летняя	$27,3 \pm 13,4$	$70,4 \pm 8,7$	$76,5 \pm 7,2$
3-летняя	—	$47,3 \pm 9,7$	$55,2 \pm 8,6$
5-летняя	—	$47,3 \pm 9,7$	$50,9 \pm 8,9$
10-летняя	—	$47,3 \pm 9,7$	$44,6 \pm 9,8$
Средний срок наблюдения, мес	$9,3 \pm 4,5$ (от 3,4 до 17)	$44,5 \pm 42,3$ (от 2,4 до 123)	$45,9 \pm 40,1$ (от 2 до 133,7)

Примечание. $p = 0,003$ Инд. против Консолидация; $p = 0,02$ Инд. против ВХТ; $p = 0,0007$ Инд. против ПХТ; $p = 0,68$ ВХТ против ПХТ.

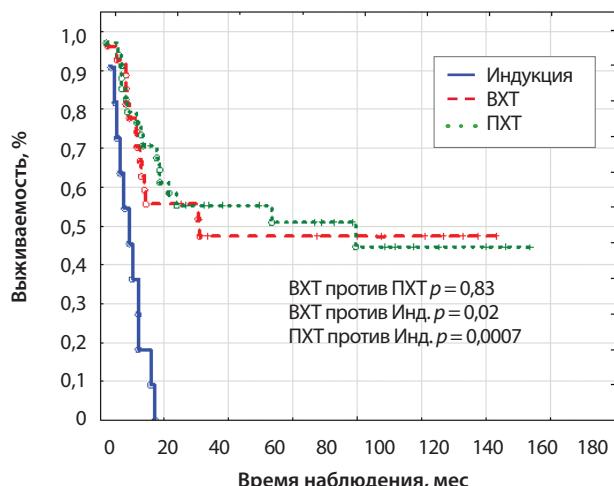


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с ОССЮ тазовой локализации между группами ВХТ и ПХТ с графиком для группы Инд.

Статистически значимые результаты регрессионного анализа факторов, повлиявших на достижение выраженного позитивного эффекта после 2 курсов индуктивной терапии у пациентов, получивших консолидацию ($n = 61$), представлены в табл. 6.

Наиболее эффективным лечение было у пациентов с локализованной стадией ОССЮ костей таза или изолированными метастазами в легкие.

Заключение

Лечение детей, болеющих СЮ с первичным поражением костей таза, остается до сих пор сложной задачей.

На основании нашей работы можно сделать следующие выводы.

- Индуктивная терапия, комбинирующая курсы винкристин–адриамицин–циклофосфан и ифосфамид–вепезид, обеспечивает положительные ответы у 88,5 % детей и подростков с ОССЮ костей таза при допустимой

Таблица 5. Результаты регрессионного анализа по Коксу для ОВ и выживаемости без прогрессирования ОССЮ костей таза ($n = 72$)

Фактор	<i>p</i>	Отношение рисков	95 % доверительный интервал
Общая выживаемость			
Стадия (локализованная/диссеминированная)	0,0006	2,961	1,591
Локализация метастазов (легкие/другая + сочетанные)	0,0003	1,877	1,339
Количество зон метастазирования ($\leq 2 / > 2$)	0,0002	1,989	1,385
Эффект 2 курсов индукции (ПР/ЧР/стабилизация)	0,0002	2,095	1,417
Выживаемость без прогрессирования			
Стадия (локализованная/диссеминированная)	0,002	2,743	1,436
Локализация метастазов (легкие/другая + сочетанные)	0,002	1,745	1,225
Количество зон метастазирования ($\leq 2 / > 2$)	0,004	1,742	1,190
Эффект 2 курсов индукции (ПР/ЧР/стабилизация)	0,00008	2,275	1,511

Примечание. ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия.

Таблица 6. Результаты регрессионного анализа по Коксу для выраженного позитивного эффекта после 2 курсов индуктивной терапии пациентов с ОССЮ костей таза, получивших консолидацию ($n = 61$)

Фактор	Коэффициент	<i>p</i>
Группа лечения (ВХТ/ПХТ)	0,118	0,325
Стадия (локализованная/диссеминированная)	-0,243	0,04
Локализация метастазов (нет/легкие/другая + сочетанные)	-0,312	0,008
Количество зон метастазирования (нет/1/2/3 и более)	-0,256	0,030

органной токсичности не более III степени. Это преимущественно пациенты с локализованными опухолями и изолированными метастазами в легкие. Частота прогрессирования заболевания на фоне индукции составляет 11,1 %. Это основная причина выхода из протокола пациентов с комбинированными множественными метастазами и неудовлетворительным соматическим статусом на момент включения в программу. Доля таких пациентов в группе, не закончивших индукцию, составила 81,8 % против 33,3 % и 38,2 % в группах ВХТ и ПХТ, $p = 0,008$ и $p = 0,014$ соответственно.

2. Увеличение интервалов между курсами индуктивной терапии более 25 дней и регулярное снижение курсовых доз химиопрепараторов, прежде всего циклофосфана и адриамицина, на 30 % и более у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом (индекс Карновского <50) сопровождаются достоверно более высокой частотой прогрессирования заболевания на фоне индукции и выходом из протокола (средний интервал между курсами у выбывших из протокола – 32 дня против 25 дней у закончивших индукцию, $p = 0,025$).

3. К негативным факторам прогноза относятся наличие множественных комбинированных, прежде всего костных метастазов и отсутствие положительного ответа со стороны первичной опухоли и/или метастазов после 2 курсов индуктивной терапии ($p = 0,0003$ и $p = 0,0002$). Частота, сроки развития и характер рецидивов достоверно не различаются в группах пациентов, получивших ВХТ и консолидирующую стандартную ПХТ (в первые 2 года – 81,7 % против 77,3 %, $p = 0,36$ соответственно).

4. От момента включения в протокол (intention-to-treat) общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость 72 пациентов с локализованными и диссеминированными ОССЮ при первичном поражении костей таза, получивших лечение по программе ММСЮ-99, составила 42,5 и 41,9 % при среднем сроке наблюдения 49 и 39,3 мес соответственно. Основными причинами неудач лечения были прогрессирование на фоне терапии (11,1 %) и инфекционная летальность на фоне как первых 5 курсов индукции (4,2 %) и проведения консолидации ВХТ (11,1 %).

5. Консолидация с применением ВХТ и аутологичной трансплантации ГСК не показала достоверного преимущества в анализируемой группе пациентов. Общая

и безрецидивная 5-летняя выживаемость достоверно не различалась в группах, получивших консолидацию ВХТ против стандартной ПХТ (47,6 % против 52 % и 47,3 % против 50,9 %, $p = 0,86$ и $p = 0,68$ соответственно при среднем сроке наблюдения 55,4 и 45,2 мес соответственно).

Рекомендации

Для практикующих врачей необходимо выделить следующие рекомендации.

1. Для получения современных результатов лечения на уровне 5-летней выживаемости в пределах 43–50 % необходимо проводить весь комплекс рекомендованных исследований, чтобы правильно распределить пациентов с местно-распространенной и диссеминированной формами ОССЮ с поражением костей таза по группам риска и типам проводимой консолидационной терапии, а также выделить группу пациентов, которым может быть проведено оперативное вмешательство.

2. При решении вопроса об операции следует учитывать не только потенциальную возможность проведения самого вмешательства и его радикальность, но и последующую возможность проведения ЛТ, а также перспективы нарушения временных интервалов между курсами ХТ, что может привести к прогрессированию в местах расположения метастазов и гибели больного от основного заболевания.

3. Пациентам с метастатическими поражениями более 2 зон, распространением опухоли на 1/2 таза и более, с патологическим переломом, у которых диагностирована стабилизация опухолевого процесса после 2 курсов индуктивной терапии VAC/IE, необходимо пересматривать программу лечения, переводя их на 2-ю линию терапии или вводя новые таргетные препараты в схему лечения, так как у большинства из них наблюдается прогрессирование заболевания на фоне проведения 4–6 курсов индукции.

4. Проведение интенсивных программ типа ММСЮ-99 требует круглосуточного мониторирования состояния пациента и функций его органов и систем, грамотной сопроводительной, современной и своевременной антибактериальной, противогрибковой терапии, а также трансфузионной терапии, учитывая высокую гематологическую токсичность индуктивного лечения. Не следует

включать пациента в подобные эффективные, но высокотоксичные программы, если нет возможности обеспечить его лечение компонентами крови, антибиотиками, согласно современным мировым требованиям.

5. Учитывая, что показатели ОВ и БРВ достоверно не отличаются при проведении того или иного вида консолидации (ВХТ против стандартной ПХТ) у пациентов

с хорошим противоопухолевым эффектом, достигнутым на фоне индукции, при выборе типа консолидации следует учитывать возможности лечебного учреждения, наличие опыта и оборудования для проведения аутологичных трансплантаций, желательную общую длительность терапии (при проведении ВХТ достоверно короче), а также общую стоимость программы.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология: Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. С. 385.
2. Иванова Н.М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14. М., 2008.
3. Torunn I. Yock, Krailo M., Fryer C.J. et al. Local control in pelvic Ewing sarcoma: analysis from INT-0091—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3838–43.
4. Юхта Т.В., Казанцев И.В., Геворгян А.Г. и др. Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга. *Онкогематология* 2019;14(4):47–58.
5. Pape H., Laws H.J., Burdach S. et al. Radiotherapy and high-dose chemotherapy in advanced Ewing's tumors. *Strahlenther Onkol* 1999;175(10):484–7.
6. Bacci G., Longhi A., Ferrari S. et al. Pattern of relapse in 290 patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):974–9.
7. Хмелевская В.Н., Куприянова Е.И., Цепенко В.В. Саркома Юинга костей таза (Литературная справка. Клинический случай длительного наблюдения больной после излечения саркомы Юинга костей таза с метастазами в регионарные лимфатические узлы и в правое легкое). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2019;1:34–41.

Вклад авторов

О.А. Нисиченко: разработка идеи, концепции, дизайна исследования, написание текста статьи; И.С. Долгополов: редактирование;

А.А. Малахова: разработка идеи, концепции, дизайна исследования;

Д.В. Нисиченко, О.М. Романцова: сбор и обработка материала;

Д.Б. Хестанов: разработка идеи, концепции, дизайна исследования;

А.З. Дзампаев: редактирование.

Authors' contributions

O.A. Nisichenko: developing idea, research concept and design, material collection and processing, article writing;

I.S. Dolgopolov: editing;

D.V. Nisichenko, O.M. Romantsova: material collection and processing

A.A. Malakhova: developing idea, research concept and design,

D.B. Hestanov: developing idea, research concept and design,

A.Z. Dzampaev: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Нисиченко/O.A. Nisichenko: <https://orcid.org/0000-0002-1266-1653>

И.С. Долгополов/I.S. Golgopolov: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Д.В. Нисиченко/D.V. Nisichenko: <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

А.А. Малахова/A.A. Malakhova: <http://orcid.org/0000-0002-4807-1516>

О.М. Романцова/O.M. Romantsova: <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients gave written informed consent to participate in the study.