

РОМАНЦОВА ОЛЬГА МИХАЙЛОВНА

**ИНТЕНСИФИКАЦИЯ РЕЖИМОВ
ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ
С САРКОМОЙ ЮИНГА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

Официальные оппоненты:

Зубаровская Людмила Степановна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Козель Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением детской онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «03» октября 2024 в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Саркома Юинга (СЮ) – злокачественное новообразование (ЗНО), занимающее второе место по распространенности среди первичных сарком костей у детей. В настоящее время благодаря достижениям молекулярной генетики и биологии представление о СЮ полностью изменилось. В связи с этим, в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г. выделены новые нозологические группы «юингоподобных опухолей», ранее входившие в семейство опухолей саркомы Юинга (ОССЮ) (Синиченкова К.Ю., 2021 год). Полученные результаты позволяют рассматривать саркому, описанную Юингом, в качестве одного из представителей большой группы генетически и морфологически близкородственных ЗНО, характеризующихся агрессивным течением и одинаковой способностью поражать как кости, так и мягкие ткани (Семенова А.И., 2010 год). Несмотря на достижения современной онкологии, лечение СЮ у детей и подростков остается сложной и малоизученной задачей ввиду редкой встречаемости и биологических особенностей опухоли.

До эры химиотерапии общая 5-летняя выживаемость детей, больных СЮ, составляла около 10%, несмотря на хорошо известную радиочувствительность этой опухоли. У большинства пациентов возникало прогрессирование заболевания в виде локального рецидива и/или отдаленных метастазов, что обусловило необходимость применения системной химиотерапии. За последние 40 лет отмечается тенденция к улучшению результатов лечения пациентов с СЮ за счет использования системной терапии. В настоящее время, при использовании комплексного подхода в терапии, общая пятилетняя выживаемость детей с локализованной формой заболевания достигает 65-75%, при локализации опухоли в области осевого скелета – 40%, а у пациентов с первично-метастатической формой остается низкой, и составляет 20-30% (Cotterill S.J., 2000, Haeusler J., 2010, Ladenstein R., 2010).

За последние 20 лет были опубликованы данные нескольких мультицентровых рандомизированных исследований. В частности, в исследовании Intergroup POG-CCG Ewing (POG-9354 / CCG-7942) было показано, что эскалация дозы алкилирующих агентов не улучшала результаты лечения у пациентов с локализованной саркомой Юинга, в связи с чем, был необходим пересмотр объема вводимых алкилатов (Granowetter L., 2009).

Применение дозационно-компрессионного режима — «интервала сжатия», предложенное в исследовании AEWS-0031 COG, привело к увеличению на 33% дозы препаратов за единицу времени. Таким образом, влияя на кинетику опухолевой клетки, удастся предотвратить формирование резистентных опухолевых субклонов. В настоящее время такой подход стал

стандартом лечения локализованной стадии заболевания в исследованиях COG (Womer RB., 2012).

Эффективность замены циклофосфида на ифосфамид у больных с СЮ подтверждена в исследовании ET-2, проводимом в University of Leicester (достоверное увеличение 6-летней ВБП по сравнению с предыдущим ET-1 исследованием с 34% до 51%) (Craft A.W., 1997). В исследовании, проведенном в Department of Sarcoma Medical Oncology at The University of Texas MD Anderson Cancer Center для пациентов с неблагоприятными факторами прогноза и рецидивами заболевания, использовалась комбинация наиболее эффективных препаратов винкристин, доксорубицин и ифосфамид (VDI). Пятилетняя БРВ для пациентов, получавших терапию по данной схеме, составила 75% (Wagner M.J., 2017).

Таким образом, на основании анализа современных данных, с 2017 года был изменен подход к терапии пациентов с саркомой Юинга, и в НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова был утвержден протокол лечения детей с саркомой Юинга – «СЮ-2017». В основе протокола лежал персонализированный подход, позволяющий пациентам с неблагоприятным прогнозом, применять более интенсивные схемы лечения.

В Российской Федерации (РФ) такой подход применен впервые, в связи с чем, накопленный нами опыт требует обобщения, более детального анализа эффективности режимов интенсификации индукционной химиотерапии. Кроме того, высокая актуальность связана с проведением анализа переносимости терапии, ее токсичности и отдаленных последствий лечения.

Цель исследования

Улучшение результатов противоопухолевой терапии детей с СЮ путем интенсификации индукционной химиотерапии и последующего комплексного подхода к терапии.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить стратегию лечения пациентов детского возраста с СЮ.
2. Оценить токсичность индукционной химиотерапии при использовании «интервала сжатия» у пациентов с СЮ в сравнении с ретроспективной группой больных.
3. Определить объективный ответ на лечение у больных СЮ при применении дозационно-компрессионного режима терапии.
4. Оценить эффективность включения дозационно-компрессионного режима в программу терапии СЮ и проанализировать показатели общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Методология и методы исследования

Работа основана на ретро- и проспективном анализе историй болезни детей с гистологически верифицированным диагнозом саркома Юинга, получавших лечение в НИИ ДОГ им Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2012 по 2023 гг.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS (v.23 for Windows). Полученные результаты подверглись оценке достоверности при помощи логрангового теста, параметрические данные — по критерию Стьюдента, непараметрические сравнивались путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Построение кривых выживаемости было осуществлено по методике Каплана-Мейера.

Научная новизна

В представленном исследовании впервые на репрезентативном клиническом материале, включающем 356 больных, представляющем собой двенадцатилетний опыт НИИ ДОГ им Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, разработана и внедрена стратегия лечения пациентов детского возраста с СЮ. В данной работе впервые в РФ оценена эффективность и токсичность различных комбинаций и интервалов введения химиопрепаратов, используемых на этапе индукционной полихимиотерапии (ПХТ). Впервые изучены непосредственные (ЧОО и КРО) и отдаленные результаты (ВБП, ОВ) при применении различных режимов интенсификации индукционной ПХТ. В ходе работы установлены факторы, влияющие на прогноз заболевания и выбор тактики лечения.

Теоретическая и практическая значимость

В настоящей работе впервые в России изучена эффективность различных режимов интенсификации индукционной химиотерапии у детей. На основании проведенного исследования в клиническую работу внедрен новый режим индукционной химиотерапии, интенсифицированный за счет дозационно-компрессионного режима введения наиболее эффективных химиопрепаратов, обладающий высокой эффективностью и приемлемым профилем токсичности. Результаты проведенного исследования позволят разработать оптимальный алгоритм стратификации пациентов с саркомой Юинга по группам риска, что является предиктором персонифицированного лечения для достижения наилучшего терапевтического эффекта.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы лечения детей с саркомой Юинга, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Разработка и дизайн исследования, статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы проведены лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 5 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных веществ», п. 6 «Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии» и п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты анализа первой линии лечения у детей с саркомой Юинга свидетельствуют о том, что интенсификация индукционной полихимиотерапии за счет эскалации алкилирующих агентов не целесообразна, так как не увеличивает ни объективный эффект, ни выживаемость больных без прогрессирования болезни.

2. Применение наиболее чувствительных химиотерапевтических агентов винкристин, доксорубин и ифосфамид с интенсификацией путем применения дозационно-компрессионного режима - «интервала сжатия», при СЮ позволяет достичь 5-летней ВБП - $66,1 \pm 5,0\%$ и 5-летней ОВ - $74,3 \pm 5,0\%$, что подтверждает его большую эффективность по сравнению с ретроспективными группами больных.

3. Интенсификация индукционной полихимиотерапии путем применения «интервала сжатия», в рамках протокола СЮ-2017 показывает перспективность ее дальнейшего изучения (КРО - 100 %, МВБП и МОВ не достигнута), в качестве реальной альтернативы стандартному режиму первой линии терапии, применяемой в протоколах EURO-EWING 2008 и EURO-EWING 2012.

4. Многофакторный анализ показал, что изначально высокий уровень ЛДГ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия являются неблагоприятными прогностическими факторами достижения ОО и выживаемости больных без прогрессирования

болезни. Благоприятные факторы прогноза: ранняя диагностика, размер опухоли менее 300 см³, изначально низкий уровень накопления РФП ниже 397% при проведении РИИ костной системы, значимый показатель снижения накопления РФП после индукционной ПХТ, а также отсутствие отдаленных метастазов.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты анализа эффективности и токсичности протоколов лечения детей с саркомой Юинга являются важной частью тематических лекционных курсов для ординаторов, аспирантов, а также врачей циклов повышения квалификации на кафедре детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и НИИ ДОиГ имени академика Л.А. Дурнова «ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Клинические рекомендации, сформулированные на основании выводов работы, используются в работе отделений детской онкологии НИИ детской онкологии и гематологии имени академика Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт внедрения в практику от 20.02.2024).

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные в диссертационной работе теоретические положения, методологические подходы и выводы являются результатом проработки самостоятельного исследования. Научные положения, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Длительный период наблюдения за больными, применение современных методов исследования и статистической обработки позволяют говорить о достоверности полученных результатов и обоснованности выводов.

Апробация диссертации состоялась 12 марта 2024 года на совместной научной конференции отделений НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: детского онкологического отделения №2 (химиотерапии опорно-двигательного аппарата), детского онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (детей раннего возраста), детского онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (головы и шеи), детского онкологического отделения хирургических методов лечения №2, детского онкологического отделения №1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), дневного стационара с проведением химиотерапии, отделений детской онкологии и гематологии №1 и №2, научно-консультативного отделения, отделения детской трансплантации костного

мозга и гемопоэтических стволовых клеток, отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии.

Результаты диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях: I Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2020», 23-25 ноября 2020 года, г. Москва; II Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», 25-27 ноября 2021 года, г. Москва; III Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», 25-27 ноября 2022 года, г. Москва; IV Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», 23-25 ноября 2023 года, г. Москва; VI Ежегодной международной научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», 20-21 апреля 2023 года, г. Донецк.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, клинические рекомендации по лечению опухолей костей у детей и подростков, 2 главы в соавторстве в книге «Противоопухолевая лекарственная терапия. Национальное руководство» и в книге «Детская хирургия. Национальное руководство».

Объем и структура работы

Диссертация написана по традиционному стилю, изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 22 отечественных и 110 зарубежных источников, иллюстрирована 63 таблицами и 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа основана на анализе ретро- и проспективных данных комплексного обследования и лечения 356 больных СЮ в стадии 2А-4В, в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней на момент верификации диагноза, за период с 2012 по 2023 года. Набор пациентов завершен 30 мая 2023 года. Рандомизация пациентов в ходе исследования не предусматривалась. Все пациенты получали программное лечение по протоколам, проводимым в НИИ ДОиГ им. Л.А.

Дурнова: с 2012 года по 2017 год – ММСЮ-99, с 2017 по настоящее время СЮ-2017, 26 пациентов начали терапию по месту жительства в рамках протокола Euro-Ewing 2008 и продолжили в НИИ ДОиГ, смена протокола не проводилась.

Таким образом, было выделено 3 группы, согласно выбранным программам лечения:

1. В группу №1 («ММСЮ-99») вошло 210 (59,0%) больных, получивших лечение по протоколу «ММСЮ-99» с применением на этапе индукции 5 курсов ПХТ с эскалацией доз алкилирующих агентов по схеме hVDC/IE в альтернирующем режиме.
2. В группу №2 («СЮ-2017») включено 120 (33,7%) больных, которым проводили индукционную полихимиотерапию по схеме VDI в дозационно-компрессионном режиме.
3. В группу №3 («ЕЕ-2008») включено 26 (7,3%) больных, которые получали терапию в рамках протокола Euro-Ewing 2008, и на этапе индукционной ПХТ проведено 6 курсов по схеме VIDE.

Большинство пациентов на момент постановки диагноза имели локализованную форму заболевания. Наиболее частая локализация во всех группах исследования – длинные кости – 198 (55,6%) пациентов. Статистически значимых различий в локализации первичного очага между группами не отмечено. Как видно из таблицы 1, среднее время наблюдения в группе №1 (ММСЮ-99) было статистически значимо больше и составило $60,3 \pm 41,3$ мес., при $p=0,0000001$ и $p=0,005$. По остальным параметрам группы исследования были полностью сопоставимы.

Таблица 1 - Характеристика больных, включенных в исследование

		Группа исследования						Всего (n=356)	
		Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
пол	муж	129	61,4	67	55,8	18	69,2	214	60,1
	жен	81	38,6	53	44,2	8	30,8	142	39,9
СЮ	костная	177	84,3	105	85,0	26	100 *0,016 +0,025	305	85,7
	внескелетная	33	15,7	18	15,0	-	-	51	14,3
стадия	II	124	59,1	67	55,8	16	61,5	207	58,2
	III	7	3,3	6	5,0	-	-	13	3,6
	IV	79	37,6	47	39,2	10	38,5	136	38,2
локали- зация первич- ного очага	осевой скелет	32	15,2	20	16,7	4	15,4	56	15,7
	таз	26	12,4	19	15,8	4	15,4	49	13,8
	конечности	117	55,7	67	55,8	14	53,8	198	55,6
	ребра	35	16,7	14	11,7	4	15,4	53	14,9
средний возраст, лет		10,1±4,5		10,6±4,6		10,5±4,5		10,3±4,6	

медиана возраста, лет	11,0 [7;14]	11,0 [7;15]	10,5 [7;14]	11,0 [7;14]
среднее время наблюдения, мес	60,3±41,3	36,9±18,8 *0,0000001	36,9±26,7 *0,005	48,5±37,0
медиана времени наблюдения, мес	52,3 [22,9;91,3]	35,0 [20,6;51,2]	28,4 [19,7;45,7]	40,1 [22,2;72,6]

*- статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,05$

+ - статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,05$

Ответ на лечение оценивался по шкале RECIST версия 1.1. Токсичность лечения определялась согласно шкале NCI CTC AE v.5.0. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS (v.23 for Windows). Дизайн и построение научной работы отвечает требованиям научно-доказательной медицины.

Результаты исследования

Результат индукции оценивался по динамике сокращения объема первичной опухоли и снижения уровня накопления РФП при проведении радиоизотопного исследования с остеотропным радиоизотопным препаратом (Tc^{99}). Данные первичной диагностики и эффект индукции представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика объема опухоли и % накопления РФП в результате индукции в зависимости от группы терапии (МЕ [нижний; верхний квартили])

	Протокол лечения			Всего (n=356)
	Группа 1 (n=210)	Группа 2 (n=120)	Группа 3 (n=26)	
объем первичный, см ³	333,9 [163,8;589,7]	231,7 [107,8;573,3] *0,018	448,5 [274,2;702,0] +0,028	305,8 [140,0;496,1]
объем после индукции, см ³	114,6 [43,7;218,4]	43,9 [9,0;133,7] *0,0000001	128,4 [54,6;265,8] +0,001	93,6 [28,1;176,7]
динамика сокращения объема после НПХТ, %	67,5 [46,0;78,0]	81,5 [62,0;93,9] *0,0000001	62,0 [44,0;82,5] +0,003	70,0 [52,0;85,0]
уровень накопления РФП при РИД до лечения, %	353,5 [290,0;450,0]	350,0 [288,0;625,0]	480,0 [320,0;550,0] *0,009	357,5 [290,0;520,0]

уровень накопления РФП после индукции, %	149,5 [116,0;257,0]	145,0 [105,0;230,0]	310,0 [146,0;452,0] *0,0005 +0,00004	160,0 [110;269]
динамика сокращения уровня накопления РФП после индукции, %	54,3 [39,3;64,8]	61,2 [45,2;70,1] *0,001	36,5 [21,7;53,4] *0,0005 +0,000003	55,5 [39,9;65,6]

*статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,005$

+статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,005$

При анализе медиан объема первичной опухоли до начала лечения статистически значимых различий не выявлено. Максимальное сокращение размеров первичного очага, после проведенной индукционной терапии отмечено в группе №2 (СЮ-2017) – 81,5 [62,0;93,9] %, что статистически значимо больше, чем в группе №1 (ММСЮ-99) – 67,5 [46,0;78,0] % ($p=0,0000001$). До начала лечения в группе №2 (СЮ-2017) нами зарегистрирован самый высокий уровень накопления РФП при РИД, тогда как после индукционной ПХТ он стал самым низким в рассматриваемых группах лечения и составил 61,2 [45,2;70,1] %, ($p=0,0001$).

Эффект первой линии индукционной химиотерапии оценивался по шкале RECIST версия 1.1, и представлен в таблице 3.

Таблица 3 - Эффект первой линии индукционной ПХТ в зависимости от группы лечения

		Группа больных						Всего (n=356)	
		Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
эффект нПХТ	ПЭ	135	64,3 *0,003	96	80,0	12	46,2 *0,0004	243	68,3
	ЧЭ	60	28,5 *0,025	22	18,3	10	38,5 *0,027	92	25,8
	СЗ	2	1,0	2	1,7	1	3,8	5	1,4
	СОО	2	1,0	-	-	-	-	2	0,6
	ПЗ	11	5,2 *0,006	-	-	3	11,5 *0,005	14	3,9
ОО (ПЭ+ЧЭ)		195	92,9 *0,023	118	98,3%	22	84,6 *0,010	335	94,1
КРО (ПЭ+ЧЭ+СЗ)		197	93,8 *0,002	120	100	23	88,5 *0,005	340	95,5

*- статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,05$

В исследуемых группах выявлены различия клинической эффективности схем химиотерапии при оценке степени регресса опухоли по критериям RECIST ($p < 0,05$). В группе №2 (СЮ-2017) ЧОО составила 98,3%, что достоверно выше, чем в двух других группах – 92,9% (ММСЮ-99, $p = 0,023$) и 84,6% (ЕЕ-2008, $p = 0,010$). Как видно из таблицы 3, в группе №2 наблюдалось максимальное количество больных с полным эффектом (ПЭ) – 80%, что статистически значимо лучше, чем в группе №1 – 64,3% (при $p = 0,003$) и в группе №3 – 46,2% ($p = 0,0004$). При анализе контроля роста опухоли в группе №2 (СЮ-2017) при применении дозационно-компрессионного режима нам удалось достичь КРО=100%, что является наилучшим результатом, и статистически значимо выше, чем группе №1 (ММСЮ-99) – КРО=93,8% ($p = 0,002$) и группе №3 – КРО=88,5% ($p = 0,005$), и соответствует заявленной статистической гипотезе.

Одним из факторов, ассоциированных с эффективностью индукции, является соблюдение тайминга (интервала между курсами). Увеличение интервала между курсами потребовалось в 102 (28,7%) случаях. Наиболее часто нарушение тайминга отмечалось в группе №1 (ММСЮ-99) – 86 (41,0%) и группе №3 (ЕЕ-2008) – 9 (34,6%) против 7 (5,8%) в группе №2 (СЮ-2017) ($p = 0,00001$ и $p = 0,0002$ соответственно).

Еще одним показателем эффективности индукционной полихимиотерапии является лекарственный патоморфоз, определявшийся после хирургического этапа лечения. Степень патоморфологического ответа опухоли оценена у 230 (64,6%) пациентов. Полный регресс в группе №1 подтвержден 4 степенью лекарственного патоморфоза у 62 (46,3%) больных, в группе №2 – у 40 (50,0%) и в группе №3 – у 5 (31,2%) больных. При анализе частоты полных лекарственных патоморфозов значимых различий между группами исследований выявлено не было (Таблица 4).

Таблица 4 - Лекарственный патоморфоз в зависимости от протокола лечения

Степень патоморфоза	Группа исследования						Всего (n=230)	
	Группа 1 (n=134)		Группа 2 (n=80)		Группа 3 (n=16)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	26	19,4	6	7,5	4	25,0	36	15,7
2	30	22,4	23	28,8	5	31,2	58	25,2
3	16	11,9	11	13,7	2	12,6	29	12,6
4	62	46,3	40	50,0	5	31,2	107	46,5

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь степени лекарственного патоморфоза с клиническим эффектом индукции ($R = -0,61$, $p = 0,0000001$), числом проведенных линий

индукционной химиотерапии ($R=-0,29$, $p=0,00001$), процентом накопления РФП при РИД до индукции ($R=-0,34$, $p=0,0000001$) и динамикой его снижения после нПХТ ($R=0,30$, $p=0,000004$). Статистически значимой зависимости степени патоморфоза от первичного объема опухоли ($R=-0,12$, $p=0,078$), стадии заболевания ($R=-0,13$, $p=0,053$) и количества проведенных курсов индукции ($R=-0,006$, $p=0,928$) не выявлено.

При проведении однофакторного анализа, нами были получены следующие значимые факторы, влияющие на вероятность достижения эффекта первой линии индукционной химиотерапии: «поздняя» диагностика ЗНО ($p=0,030$), инициально повышенный уровень ЛДГ ($p=0,0004$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,00003$), инициальный тромбоцитоз (свыше $350 \times 10^9/\text{л}$) ($p=0,0004$), инициальная гиперфибриногенемия (свыше 335 Ед/л) ($p=0,001$), наличие лимфогенного метастазирования ($p=0,049$) и высокий уровень накопления РФП при первичной диагностике ($p=0,0000001$), которые коррелировали с меньшей вероятностью достижения эффекта индукции. Схема индукционной терапии ($p=0,041$), соблюдение тайминга терапии ($p=0,017$), а также больший процент снижения уровня накопления РФП после индукции ($p=0,0004$) и большее количество курсов индукционной полихимиотерапии ($p=0,0002$) выделены как благоприятные факторы для эффекта индукции.

Далее значимые при однофакторном анализе параметры были включены в многофакторный анализ. В результате чего, мы получили значимую математическую модель, R^2 Нэйджелкерка = 0,944. Процент корректно предсказанных данных составил 97,8 %. Независимыми прогностическими факторами для достижения эффекта на этапе индукционного лечения стали: инициальное повышение ЛДГ, процент сокращения РФП после индукции и количество курсов индукционной терапии. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Многофакторный логистический регрессионный анализ

Факторы	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Отношение шансов OR	95% ДИ для OR	
						нижняя	верхняя
повышение ЛДГ	-12,066	3,093	15,223	0,0001	0,000006	0,000	0,002
сокращение уровня РФП при РИД после индукции	0,100	0,022	19,894	0,00001	1,105	1,058	1,155
количество курсов нПХТ	2,287	0,561	16,625	0,00005	9,849	3,280	29,574

В результате интенсификации в выбранных режимах, эффективность терапии, зачастую, была сопряжена с высокой токсичностью. В связи с этим, в нашем исследовании проведен

подробный анализ токсичности различных режимов индукционной полихимиотерапии. Нами была оценена токсичность индукционной терапии у 356 больных на 1947 курсах.

Наиболее частым видом токсичности являлась гематологическая. На фоне проводимой индукционной ПХТ, развитие лейкопении 4 степени в группе №1 (ММСЮ-99) отмечено у 209 (99,5%) пациентов, в группе №2 (СЮ-2017) у 54 пациентов (45,8%), в группе №3 (ЕЕ-2008) у 23 пациентов (84,6%). Статистически значимые различия получены в группе №1 и группе №3 по сравнению с группой №2 (СЮ-2017), в которой отмечен наиболее низкий уровень развития лейкопении 4 степени ($p=0,00001$ и $p=0,0002$ соответственно). Плановая стимуляция гранулоцитопоеза, применяемая в группе №2, позволила снизить процент развития фебрильных нейтропений до 16% по сравнению с группой №1 – 76,7% (161) больных и группой №3 – 69,2% (18) больных при $p=0,00001$ и $p=0,00001$ соответственно. Сепсис на фоне индукционной терапии в группе №2 (СЮ-2017) развился только в 2 (1,7%) случаях, в группе №1 – у 37 (17,6%) пациентов, в результате чего 2 пациента погибло, в группе №3 также у 4 (15,4%) больных был верифицирован сепсис на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения, что статистически значимо выше по сравнению с группой №2 ($p=0,00001$ и $p=0,010$ соответственно). Умерших от сепсиса пациентов в группе №2 и №3 не было. Тромбоцитопения 4 степени в группе №1 и группе №3 составила 69,5% случаев (у 146 пациентов) и 65,4% случаев (у 18 пациентов), что статистически значимо выше, чем в группе №2 – 31,7% (у 38 пациентов) при $p=0,00001$ и $p=0,0005$ соответственно. Анемия 3 степени в группе №1 наблюдалась у 168 (80,0%) больных, в группе №3 этот процент был несколько ниже – 20 (76,9%), наименьшее количество анемий 3 степени зафиксировано в группе №2 у 63 (52,5%) детей.

Также нами проведен анализ негематологической токсичности. Выбранные режимы терапии зачастую характеризовались высоким эметогенным потенциалом. В группе №1 эметический синдром 3 степени зафиксирован в 107 (51%) случаях, в группе №3 в 16 (61,5%). В группе №2 эметический синдром не превышал 1-2 степени. Стоматит/мукозит являются наиболее частыми осложнениями, развивающимися на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения. В группе №2 (СЮ-2017) стоматит 4 степени зафиксирован не был. Стоматит 3 степени наблюдался у 5 (4,2%) пациентов, что статистически значимо ниже, чем в группе №1 (ММСЮ 99) – 113 (53,8%) больных при $p=0,00001$ и в группе №3 (ЕЕ-2008) – 17 (65,4%) больных при $p=0,00001$. Нейтропенический энтероколит также является одним из осложнений химиоиндуцированной аплазии кроветворения. В группе №1 (ММСЮ-99) и №3 (ЕЕ-2008) частота развития нейтропенического энтероколита 3 степени была примерно одинакова и составила 38,1% (80 больных) и 34,6% (9 больных). В группе №2 (СЮ-2017) энтероколитов 3,4 степени зафиксировано не было. Неврологическая токсичность, проявляющаяся

преимущественно в полинейропатиях, отмечалась только в группе №1 (ММСЮ-99) у 29 (13,8%) и у 2 (7,7%) пациентов из группы №3 (ЕЕ-2008). Частота эпизодов кожной токсичности всех степеней составила 20,2% (72 пациента), в т.ч. 3 ст. – 3,7% (13 пациентов).

Таким образом, в группе №2 (СЮ-2017), несмотря на интенсификацию индукционной химиотерапии, не отмечалось нарастания токсичности. Профиль токсичности был приемлемым и управляемым, и не превышал 2-3 степени. Тяжелых нежелательных явлений отмечено не было.

С целью оценки эффективности проводимых протоколов проведена оценка показателей 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Благодаря проведенному лечению наиболее высоких результатов долгосрочных показателей выживаемости удалось достичь в группе № 2 (СЮ-2017): 5-летняя ОВ и ВБП составили $74,3 \pm 5,0\%$ и $66,1 \pm 5,0\%$ соответственно ($p=0,012$) (Таблица 6). При сравнении показателей выживаемости всей когорты пациентов нами получены статистически значимые различия между группами пациентов. ВБП была достоверно выше в группе №2 (СЮ-2017) по сравнению с группой № 1 (ММСЮ-99), ВБП в которой составила $49,3 \pm 3,6\%$ ($p=0,004$), и по сравнению с группой №3 (ЕЕ-2008), ВБП в которой составила $27,8 \pm 10,1$ ($p=0,005$). Медиана ВБП в группе № 2 достигнута не была.

Таблица 6 – ОВ и ВБП в зависимости от лечебной программы

срок наблюдения	ОВ ($p=0,003$)			ВБП ($p=0,012$)		
	Группа 1 (n=210)	Группа 2 (n=120)	Группа 3 (n=26)	Группа 1 (n=210)	Группа 2 (n=120)	Группа 3 (n=26)
1-летняя	$94,3 \pm 1,6$	$96,7 \pm 1,6$	100	$87,8 \pm 2,3$	$92,4 \pm 2,4$	100
3-летняя	$63,6 \pm 3,4$	$85,5 \pm 3,4$	$61,6 \pm 10,2$	$54,9 \pm 3,5$	$72,7 \pm 4,3$	$33,3 \pm 10,5$
5-летняя	$57,8 \pm 3,5$	$74,3 \pm 5,0$	$49,4 \pm 11,4$	$49,3 \pm 3,6$	$66,1 \pm 5,0$	$27,8 \pm 10,1$
10-летняя	$50,9 \pm 3,8$	-	-	$46,2 \pm 3,7$	-	-
медиана	126,2 мес.	не достигнута	44,9 мес.	47,3 мес.	не достигнута	28,1 мес.

1-2 $p=0,005$, 1-3 $p=0,811$, 2-3 $p=0,025$

1-2 $p=0,004$, 1-3 $p=0,342$, 2-3 $p=0,005$

Таким образом можно констатировать, что протокол СЮ-2017 достоверно отличался большей эффективностью, чем два других протокола, применяемые в нашем исследовании ($p=0,005$ и $p=0,025$ для ОВ; $p=0,004$ и $p=0,005$ для ВБП).

197(55,3%) пациентов за время наблюдения ($52,0 \pm 34,2$ месяцев, от 3,8 до 131 месяцев, медиана $43,4$ [23,5;74,0] месяцев) получили только инициальное лечение. В результате чего 191 (53,7%) пациент достиг ремиссии, у 190 (53,4%) больных – ПЭ, 1 (0,3%) больной из группы №3

(ЕЕ-2008) – ЧЭ. В группе №2 (СЮ-2017) ремиссия зарегистрирована у 70,8% пациентов, что значительно выше, чем в группе №1 (ММСЮ-99) - 45,7%, ($p=0,00001$) и группе №3 (ЕЕ-2008) -38,5%, ($p=0,002$). Шесть больных (1,7%) умерли от осложнений лечения - чаще в группе №1(ММСЮ-99). Частота событий в группе № 2 (СЮ-2017) составила 29,2%, что статистически значительно ниже, чем в группе №1 (ММСЮ-99) - 54,3% ($p=0,00001$) и группе №3 (ЕЕ 2008) – 61,5% ($p=0,002$).

За период наблюдения прогрессирование заболевания выявлено у 155 (43,5%) больных, время до прогрессирования составило в среднем $21,6 \pm 13,2$ мес., от 4,4 до 83,1, медиана 18,4 [12,5;25,6] мес. Частота прогрессирования: в 1 группе (ММСЮ-99) – 105 (50,0%), во 2 группе (СЮ-2017) – 34 (28,3%) (что достоверно ниже, чем в группе №1 $p=0,0001$ и группе №3 $p=0,002$), в 3 группе -16 (61,5%).

С целью создания математической прогностической модели расчета индивидуального риска прогрессирования были отобраны значимые факторы, известные уже до начала лечения – время диагностики ЗНО, травма, стадия заболевания, распространенность процесса, повышение ЛДГ, лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена, патологический перелом, лимфогенное метастазирование, длинник опухоли больше 8 см, первичный объем опухоли, уровень накопления РФП при РИД до лечения. Также включен вид предполагаемого протокола лечения и проведен многофакторный логистический регрессионный анализ методом пошагового исключения. В результате была получена значимая математическая модель (R^2 Нэйджелкерка = 0,73). Процент корректно предсказанных случаев прогрессирования – 91,3 % (Таблица 7).

Таблица 7 - Многофакторный логистический регрессионный анализ

Факторы	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Отношение шансов OR	95% ДИ для OR	
						нижняя	верхняя
протокол (1/2/3)	-1,885	0,210	80,805	0,0001	0,152	0,101	0,229
повышение ЛДГ	1,039	0,388	7,186	0,007	2,826	1,322	6,039
лейкоцитоз	2,136	0,554	14,884	0,0001	8,466	2,860	25,060
гиперфибриногенемия	3,475	0,465	55,731	0,0001	32,289	12,968	80,398

Для каждого из четырех независимых факторов риска получены коэффициенты, которые были использованы для вычисления индекса вероятности прогрессирования. Использовали следующую кодировку значений признаков:

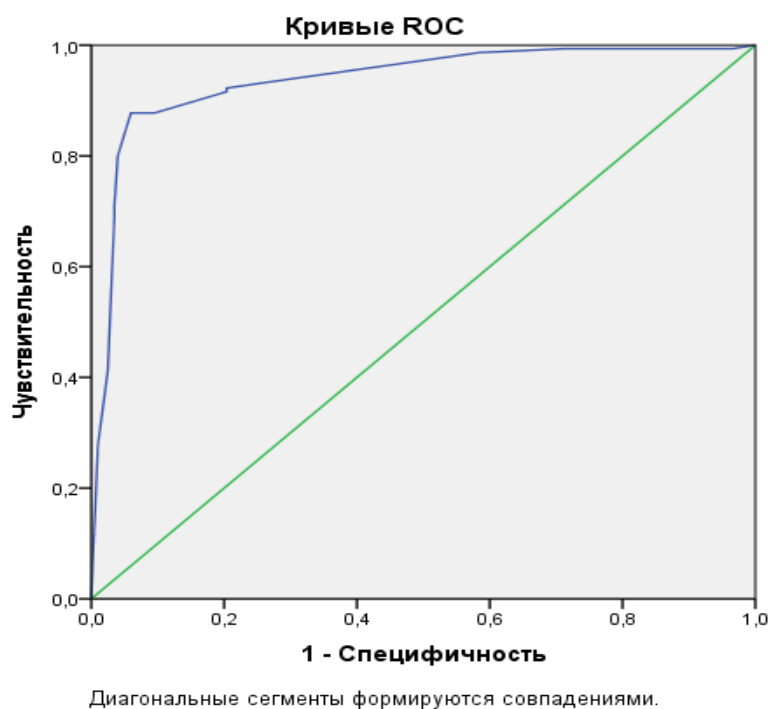
- Протокол лечения (ММСЮ/ СЮ /ЕЕ99) = 1/2/3;
- Повышение ЛДГ (нет/да) = 0/1;
- Лейкоцитоз (нет/да) = 0/1;

- Гиперфибриногенэмия (нет/да) = 0/1

В результате была получена формула для вычисления индивидуального индекса вероятности прогрессирования (ИВП):

$$\text{ИВП} = -1,9 \cdot \text{Протокол} + 1,0 \cdot \text{Повышение ЛДГ} + 2,1 \cdot \text{Лейкоцитоз} + 3,5 \cdot \text{Гиперфибриногенэмия}$$

Для определения порогового значения индекса вероятности прогрессирования была построена ROC-кривая (Рисунок 1). Площадь под ROC - кривой равна 0,937 ($p=0,0001$, 95% CI = 0,910-0,964). По ROC-кривой была определена критическая точка по Юдену - точка отсечения между наличием и отсутствием прогрессирования, равная 0, в которой наблюдается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (87,7% и 94,0% соответственно). При значении индекса вероятности прогрессирования выше 0, частота прогрессирования составила 136/148 (91,9%), при значении 0 и менее – 19/208 (9,1%) ($p=0,00001$). Таким образом, при применении формулы ИВП к группе больных СЮ ($n=356$), 208 (58,4%) больных были отнесены к группе низкого риска, 148(41,6%) – к группе высокого риска.



При выборе критической точки 0, чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата модели составила 87,7%, 94,0%, 91,3%, 91,9% и 90,9%, соответственно.

Рисунок 1 - ROC-кривая для индекса вероятного прогрессирования

Из 208 (58,4%) больных, отнесенных моделью к группе низкого риска развития прогрессирования, прогрессирование не было диагностировано в 9,1% случаев (19/208), гипердиагностики развития прогрессирования процесса (ложноположительных случаев) не было. В группе с высоким риском частота развития прогрессирования составила 91,9% (136/148) соответственно ($p=0,00001$), ложно-отрицательных случаев не выявлено. Количество ложноположительных случаев составило 8,1% (12/148). В итоге, математическая модель не предсказала развитие прогрессирования у 19 больных (5,3%, 19/356) и оставила без должного лечения, а 12 больных без развития прогрессирования математическая модель включила в группу высокого риска (3,4%, 12/356) и предложила излишнюю интенсификацию лечения.

Отдаленные результаты лечения пациентов, вошедших в исследование, выглядели следующим образом: в группе №2 91 (75,8%) пациент жив без признаков болезни, что статистически значимо выше, чем в группе № 1 – 104 (49,5%) и в группе № 3 – 10 (38,5%) (при $p=0,00001$ и $p=0,0002$ соответственно). Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Исходы лечения больных СЮ в зависимости от программы терапии

Статус	Группа исследования						Всего (n=356)	
	Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
живы, без признаков прогрессирования	104	49,5 *0,00001	91	75,8	10	38,5 *0,0002	205	57,6
живы, с признаками прогрессирования	10	4,8	5	4,2	5	19,2 *0,017 +0,015	20	5,6
смерть от основного заболевания	89	42,4 *0,00001	23	19,2	10	38,5 *0,035	122	34,3
смерть от осложнений терапии	7	3,3	1	0,8	1	3,8	9	2,5
общая летальность	96	45,7 *0,00001	24	20,0	11	42,3 *0,018	131	36,8

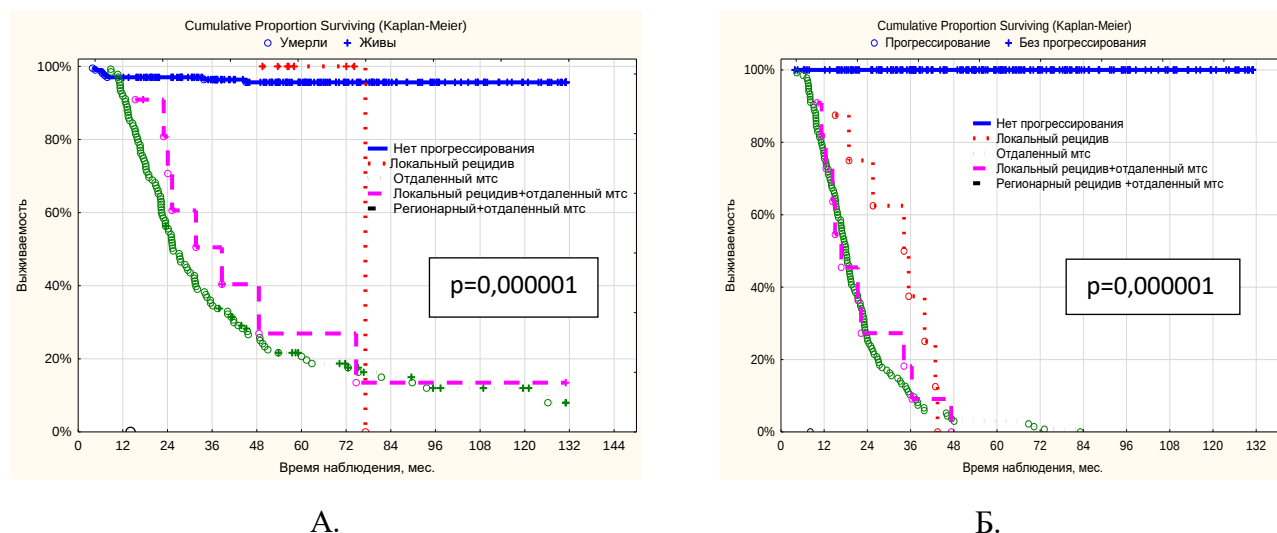
* статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p<0,005$

+ статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p<0,005$

Летальность в группе № 2 (СЮ-2017) была значимо ниже, чем в двух других группах исследования и составила 24 (20%) против 96 (45,7%), и против 11 (42,3%) соответственно ($p=0,00001$ и $p=0,018$).

При анализе выживаемости пациентов по методу Калана-Майера, МОВ у пациентов с метастазами составила 25,4 месяца, а при комбинированном прогрессировании - 32,0 месяца, что

значимо меньше по сравнению с МОВ при развитии только локального рецидива, которая не была достигнута ($p=0,00003$ и $p=0,009$ соответственно). Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе ВБП: медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастазами составила 18,0 мес., а при комбинированном прогрессировании – 15,9 мес. Статистически значимые различия были получены между группами пациентов с локальным рецидивом и отдаленными метастазами ($p=0,015$). На рисунке 2 представлены кривые выживаемостей в зависимости от вида прогрессирования.



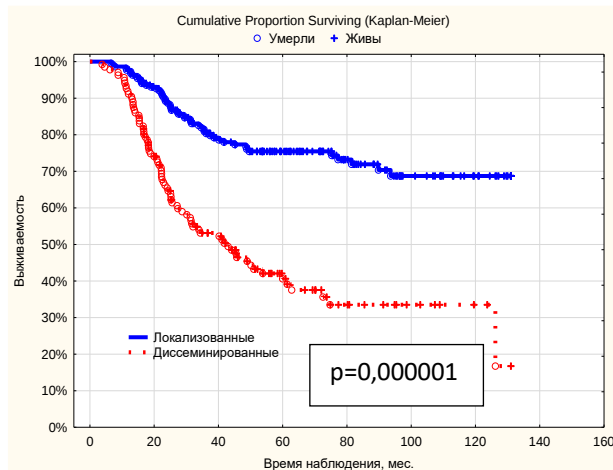
А. Кривая общей выживаемости в зависимости от вида прогрессирования; Б. Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от вида прогрессирования

Рисунок 2 – Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера

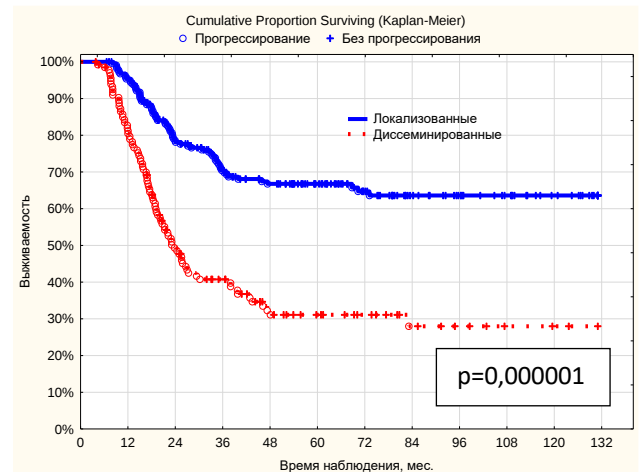
При оценке влияния метода локального контроля, было показано, что хирургическое лечение снижает вероятность гибели пациента на 47% ($HR=0,535$ [0,379-0,754], $p=0,0004$). Пациенты, которым не был проведен локальный контроль, имели самые плохие показатели выживаемости. Проведение на этапе локального контроля лучевой терапии (пациенты с неоперабельными опухолями) уступало по эффективности хирургическому лечению – 5-летняя ОВ- $54,0\pm4,7\%$ и ВБП - $44,4\pm4,8\%$ (Ме-75,2 мес. и Ме-39,7 мес., соответственно, $p=0,000001$).

Также было проанализировано влияние локализации первичного очага на показатели ОВ и ВБП. Разделение больных было на 4 подгруппы: локализация первичного очага в области конечностей, тазового кольца, осевого скелета и в области ребер. Неудовлетворительные результаты отмечены у пациентов с локализацией первичного очага в области таза с ОВ - $49,4\pm7,9\%$ и ВБП - $35,2\pm8,3\%$ (Ме - 48,3 мес. и Ме – 32,3 мес.) и осевого скелета. Статистически значимые различия в ОВ и ВБП ($p=0,013$ и $p=0,029$ соответственно) нами получены в группах пациентов с локализацией первичного очага в области таза и конечностей.

При сравнении результатов лечения больных с локализованными (II и III стадии болезни) и диссеминированными стадиями (IVa и IVb стадии) опухолевого процесса нами были получены статистически значимые различия в показателях ОВ ($p=0,000001$) и ВБП ($p=0,000001$). На рисунке 3 представлены кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера в зависимости от стадии заболевания.



А.



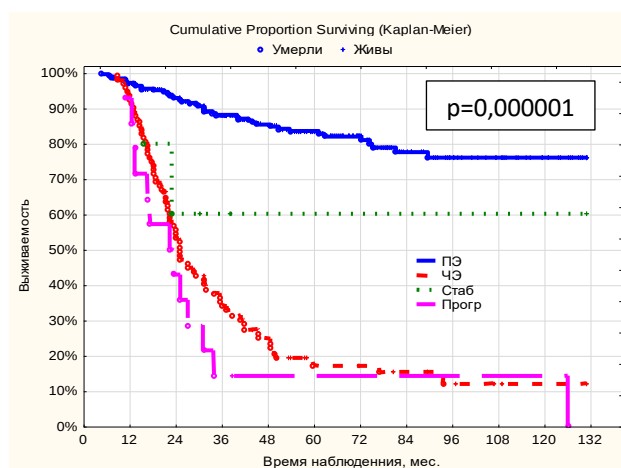
Б.

А. Кривая общей выживаемости в зависимости от стадии заболевания; Б. Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания ($n=356$)

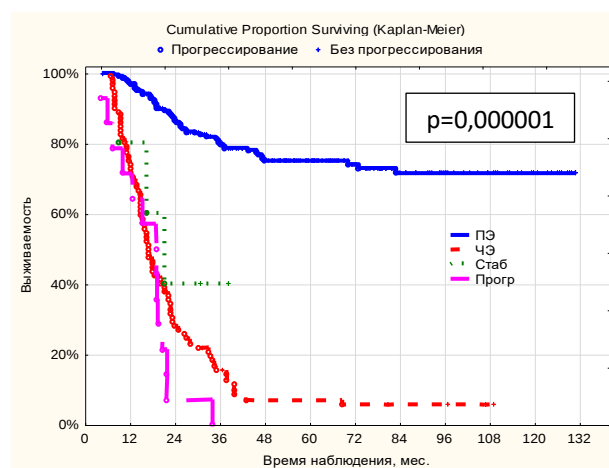
Рисунок 3 – Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера

Медиана общей выживаемости у пациентов с диссеминированными стадиями болезни составила – 42,3 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования – 23,2 мес. соответственно. Показатели 5-летней общей выживаемости у пациентов с диссеминированной стадией болезни составили $42,1 \pm 4,6\%$, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования - $31,1 \pm 4,4\%$.

Ответ на проведенную индукционную полихимиотерапию по критериям RECIST 1.1 оказал достоверное влияние на частоту возникновения прогрессирования заболевания ($p=0,000001$). Полный ответ обеспечивал лучшую выживаемость пациентов ($p=0,000001$). Данные представлены на рисунке 4.



А.



Б.

А. Кривая общей выживаемости в зависимости от ответа на индукционную ПХТ по критериям RECIST 1.1; Б. Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от ответа на индукционную ПХТ по критериям RECIST 1.1 (n=354)

Рисунок 4 - Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера

Таким образом, ответ на индукционную химиотерапию является одним из основных факторов, влияющих на показатели ОВ и ВБП у детей с СЮ. Далее нами были определены факторы, влияющие на ОВ и ВБП (Таблицы 9, 10). Значимые при однофакторном анализе параметры включены в многофакторный анализ Кокса, выполненной методом пошагового исключения, в результате проведения которого получили значимую регрессионную модель, $p = 0,0001$.

Таблица 9 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ при СЮ

Фактор	Параметр	HR	CI95%	p
протокол СЮ	СЮ/другие	0,594	0,370-0,953	0,031
повышение ЛДГ	да/нет	3,167	1,335-7,513	0,009
гиперфибриногенемия	да/нет	3,773	1,955-7,281	0,0001
лимфогенное метастазирование	да/нет	1,800	1,062-3,052	0,029
количество линий индукции	1/2/3	0,500	0,276-0,907	0,023
локальный контроль	операция/ЛТ/операция+ЛТ	1,094	1,050-1,140	0,0001
консолидация	да/нет	0,131	0,042-0,412	0,001
ОО консолидации	да/нет	0,083	0,052-0,132	0,0001
% сокращения объема опухоли после индукции, см ³		0,992	0,983-1,000	0,049

Значимыми факторами, снижающими показатель ОВ, оказались повышение ЛДГ ($p=0,009$), повышение фибриногена ($p=0,0001$), наличие лимфогенного метастазирования

($p=0,029$), 2 и более линий индукционной полихимиотерапии ($p=0,029$). Интенсификация индукционной полихимиотерапии (протокол СЮ-2017) ($p=0,031$), хирургическое лечение в качестве метода локального контроля ($p=0,0001$), наличие консолидации в программе лечения ($p=0,001$), а также объективный эффект консолидации ($p=0,0001$) повышали показатели ОВ. Увеличение % сокращения объема после нПХТ улучшает показатели ОВ с тенденцией к статистической значимости ($p=0,049$).

Таблица 10 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП

Фактор	Параметр	HR	CI95%	P
диагностика	сверхранняя/ ранняя/поздняя	1,351	1,100-1,659	0,004
повышение ЛДГ	да/нет	3,870	1,760-8,510	0,001
гиперфибриногенемия	да/нет	5,268	2,870-9,670	0,0001
локальный контроль	операция/ЛТ/ операция+ЛТ	1,060	1,023-1,098	0,001
консолидация	да/нет	0,006	0,001-0,051	0,0001
количество линий консолидации	1/2	3,479	1,730-6,996	0,0001
ОО консолидации	да/нет	0,371	0,182-0,758	0,007
% сокращения объема после нПХТ		0,987	0,980-0,994	0,0001
% накопления РФП до лечения		1,002	1,001-1,003	0,004

При многофакторном анализе подтверждена независимая прогностическая значимость инициально высокого уровня ЛДГ ($p=0,001$), повышение фибриногена ($p=0,0001$), две и более линий консолидации ($p=0,0001$), отсутствие эффекта на консолидацию ($p=0,007$) и инициально высокого уровня РФП при РИД. Ранняя диагностика, хирургическое лечение в качестве метода локального контроля ($p=0,001$), проведение консолидации ($p=0,0001$), ее объективный ответ ($p=0,007$), а также значимая динамика сокращения объема опухоли после проведения индукционной ПХТ повышают показатели ВБП.

Разработка новых схем и методов максимально эффективного лечения крайне важна в связи с распространенностью СЮ в детской популяции, и, зачастую, поздней диагностикой, отражающейся в диссеминации процесса. В настоящей работе, посвященной изучению различных режимов интенсификации индукционной полихимиотерапии, проанализированы данные 356 пациентов детского возраста с СЮ. Индукционная полихимиотерапия с применением дозационно-интенсификационного режима продемонстрировала значимые результаты лечения детей с саркомой Юинга — ЧОО — 98,3% и КРО — 100 %, что соответствует

заявленной статистической гипотезе. Таким образом, полученные нами результаты позволяют говорить о высокой непосредственной эффективности изученного режима неоадьювантной ПХТ в прогностически неблагоприятной группе больных с СЮ.

Выводы

1. Первая линия терапии СЮ с применением химиотерапевтических агентов винкристина, доксорубина и ифосфамида с интенсификацией в режиме «интервала сжатия» позволяет достичь 5-летней ВБП — $66,1 \pm 5,0\%$ и 5-летней ОВ — $74,3 \pm 5,0\%$, что подтверждает его большую эффективность по сравнению с ретроспективными группами больных. Интенсификация индукционной полихимиотерапии путем эскалации алкилирующих агентов нецелесообразна, так как не увеличивает ни ОО, ни ВБП.

2. Гематологическая токсичность при использовании индукционной полихимиотерапии дозационно-компрессионным режимом имеет низкий и управляемый профиль с частотой развития гематологической токсичности 4-й степени — 5%, фебрильной нейтропении — в 13,3% случаев, сепсиса — в 1,7% случаев по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

3. Интенсификация индукционной полихимиотерапии путем применения «интервала сжатия» продемонстрировала КРО=100% при СЮ. Объективный ответ по критериям RECIST 1.1. на интенсифицированную индукционную полихимиотерапию у больных в группе № 2 (СЮ-2017) составил 98,3%, в группе № 1 (ММСЮ-99) — 92,9 % ($p < 0,05$).

4. Применение высокоэффективных химиотерапевтических агентов винкристина, доксорубина и ифосфамида в рамках «интервала сжатия» при СЮ позволяет достичь 5-летней ВБП — $66,1 \pm 5,0\%$ и 5-летней ОВ — $74,3 \pm 5,0\%$, (медианы ВБП и ОВ не достигнуты) что подтверждает его большую эффективность.

Практические рекомендации

- Интенсификация индукционной полихимиотерапии за счет применения наиболее эффективных химиотерапевтических агентов характеризуется высоким терапевтическим потенциалом и может быть использована в комплексном лечении больных саркомой Юинга.

- Дозационно-компрессионный режим химиотерапии не приводит к увеличению токсичности, и позволяет достичь высоких показателей ОВ и ВБП, в связи с чем может быть рекомендован больным саркомой Юинга.

- К факторам благоприятного прогноза при саркоме Юинга относятся: ранняя диагностика, инициальный размер опухоли менее 300 см^3 , отсутствие отдаленных метастазов. В качестве неблагоприятных факторов прогноза выделены инициальные лейкоцитоз и

тромбоцитоз, высокий уровень ЛДГ и уровень накопления РФП при первичной радиоизотопной диагностике свыше 397%.

- Четыре независимых фактора, выделенных при статистическом анализе, позволили создать математическую модель вероятности прогрессирования саркомы Юинга на основании индекса риска прогрессирования. С помощью этого индекса проводится ранжирование пациентов в группу высокого и ультравысокого риска, тем самым, создаются предпосылки для персонализации лечебной программы.

Результаты диссертационной работы могут лечь в основу планирования многоцентрового рандомизированного исследования по оценке эффективности интенсификации неoadъювантной химиотерапии за счет дозационно-компрессионного режима у больных с саркомой Юинга для получения данных со значимым доказательным уровнем.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Риск-адаптированная прогностическая стратификация, основанная на анализе неблагоприятных факторов прогноза, требует тщательного изучения, полученные в результате работы данные позволят определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- выявление новых универсальных факторов прогноза и предикторов раннего прогрессирования у детей с саркомой Юинга
- применение персонализированных подходов в комплексном лечении саркомы Юинга

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Романцова, О.М.** Костная и внескелетная саркома Юинга: сравнительная характеристика особенностей течения и исходов заболевания (опыт НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова) / О.М. Романцова, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Т.В. Горбунова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 3. – С. 41–50.
2. **Романцова, О.М.** Лечение рецидивов саркомы Юинга у детей и подростков: современный взгляд / О.М. Романцова, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов, В.В. Хайруллова, А.З. Дзампаев, К.И. Киргизов // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8. – № 3. – С. 30–42.
3. **Нисиченко, О.А.** Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза / О.А. Нисиченко, **О.М. Романцова**, Д.В. Нисиченко, И.С. Долгополов, А.А. Малахова, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2020. – Т. 12. – № 2-3. – С. – 45-53.