

НИСИЧЕНКО ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ И
ДИССЕМИНИРОВАННЫХ САРКОМ ЮИНГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ ТАЗА**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Долгополов Игорь Станиславович
Дзампаев Аслан Зелимханович

Официальные оппоненты:

Мусаев Эльмар Расимович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель Московского городского научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей и кожи на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы".

Савлаев Казбек Федарович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения №1 (с ортопедией) государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

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

Защита состоится «13» мая 2021 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан « » 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Саркома Юинга костей таза у детей и подростков представляет собой сложную малоизученную проблему. Это объясняется редкостью опухоли и ее биологическими особенностями: 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 (Дурнов, 2002; Иванова, 2008).

В последние годы повышение интенсивности химиотерапии улучшило отдаленные результаты лечения саркомы Юинга костей таза высокого риска. В исследовании T.I.Yock 5-летняя выживаемость больных в возрасте от 0,6 до 11,4 лет без прогрессирования заболевания после химиотерапии в режиме VACA-IE, хирургического лечения и лучевой терапии достигла 49%. По данным литературы, интенсификация лечения за счет высокодозной полихимиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) позволила увеличить 3-х и 5-летнюю выживаемость пациентов до 42-55% (T.I.Yock et al, 2006).

Агрессивная хирургическая тактика у пациентов с операбельными саркомками Юинга костей таза также существенно повлияла на прогноз заболевания (Vacci et al, 2009). Однако обнадеживающие результаты отмечены только при сочетании адекватной предоперационной полихимиотерапии с радикальной резекцией пораженного отдела (Трапезников, 1978). В тоже время, исследователи из Musculoskeletal Tumor Society (MTS) представили данные о более высоких функциональных результатах у пациентов, получивших только лучевую терапию и не подвергавшихся хирургическому вмешательству (Pape et al, 1999).

Проблема лечения локализованных и диссеминированных ОССЮ тазовой локализации до сих пор не решена. Это касается и степени интенсивности индукционной терапии, и вида консолидации, и 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

Определить оптимальную стратегию лечения локализованных и диссеминированных опухолей семейства саркомы Юинга у детей и подростков с первичным поражением костей таза, направленную на повышение общей и безрецидивной долгосрочной выживаемости.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность индукционной интенсивной терапии по протоколу ММСЮ–99 и выявить неблагоприятные факторы прогноза.
2. Оценить влияние факторов временной и дозовой интенсивности индукции на эффективность программной терапии и провести анализ причин, влияющих на нарушение сроков лечения.
3. Выявить неблагоприятные прогностические факторы, влияющие на результаты лечения, в том числе в группах пациентов, получивших различные режимы консолидации (ВХТ с аутологичной трансплантацией против полихимиотерапии).
4. Оценить общую и безрецидивную выживаемости пациентов с локализованными и диссеминированными формами опухолей семейства саркомы Юинга с первичным поражением костей таза после лечения по протоколу ММСЮ–99 от момента включения в программу.
5. Провести сравнительный анализ эффективности различных режимов консолидации с включением и без ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК на основе показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Методы и методологии исследования

В ходе диссертационного исследования проведены ретро- и проспективный анализы результатов обследования и лечения 72 детей и подростков с первичными локализованными и диссеминированными саркомами Юинга костей таза. Выполнено сравнение трех основных клинических групп, в которые включены пациенты, получившие различные виды специализированного лечения в НИИ

Детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1997 по 2015 годы. Диссертант непосредственно участвовала в обследовании и лечении большинства больных, а также самостоятельно собрала, обобщила и провела статистическую обработку количественных и качественных показателей клинических, инструментальных и лабораторных исследований и результатов различных методов лечения всех 72 пациентов, включенных в исследование.

Научная новизна

Впервые в России проведено долгосрочное изучение уникального клинического материала, позволившего оценить особенности течения и результаты лечения локализованных и диссеминированных опухолей семейства саркомы Юинга костей таза у детей и подростков до 18 лет. Проанализированы итоги проведения высокоинтенсивной программы лечения по протоколу ММСЮ–99. Выполнена сравнительная оценка различных типов консолидации с включением высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией костного мозга и курсовой альтернирующей полихимиотерапии. Проанализированы клинические параметры заболевания, уровень положительных ответов на индукционную терапию, частота развития и выраженность побочных эффектов при различных схемах лечения. Выявлены прогностические факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с поражением костей таза в целом и в зависимости от вида консолидации. Проведенное исследование показало, что у детей и подростков, больных саркома Юинга костей таза, консолидация с применением ВХТ и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не имеет статистически значимых преимуществ при оценке показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов перед стандартной полихимиотерапией.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенной работы впервые в России изучены особенности клиники, диагностики и прогноза ОССЮ костей таза у детей и подростков из группы высокого риска. Проведенное исследование позволяет предложить

практическому здравоохранению новые методы лечения, повышающие выживаемость больных как с локализованными, так и диссеминированными ОССЮ. Полученные данные свидетельствуют о равнозначности таких двух типов консолидации как использование ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК и проведение 5 курсов ПХТ у пациентов с положительным ответом опухоли на индукционную терапию. Показана необходимость проведения интенсивной индукционной терапии в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом. Проанализировано влияние оперативного лечения ОССЮ тазовой локализации у ограниченного количества больных и показано, что интенсивное химиотерапевтическое воздействие с включением адекватной лучевой терапии при условии проведения фазы консолидации дает возможность отказаться от выполнения калечащих операций, не снижая выживаемость больных.

Результаты исследования отражены в материалах научных конференций и статьях в рецензируемых журналах, посвященных проблемам детской онкологии в России и за рубежом.

Личный вклад

Дизайн исследования, разработка цели и задач диссертационной работы, а также методический подход для их реализации разработаны автором самостоятельно. Самостоятельно проведен отбор материала исследования и статистический анализ полученных результатов. Автор непосредственно участвовала в обследовании и стационарном лечении подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование, и в дальнейшем наблюдала их в амбулаторных условиях. Порядок и результаты проведения ВХТ и хирургического вмешательства проанализированы автором совместно с научными руководителями.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.12-Онкология («Медицинские науки») и области исследования п.7 «Разработка вопросов диагностики, лечения и профилактики в области детской онкологии».

Положения, выносимые на защиту

1. У детей и подростков с первичными опухолями семейства саркомы Юинга, поражающими кости таза, индукционная высокоинтенсивная терапия в объеме 5–6 чередующихся курсов VAC и IE, в комбинации с крупнопольным облучением легких при наличии метастазов, демонстрирует высокую 88,5%-эффективность при выраженной, но управляемой токсичности.

2. При этом основной причиной неудачи индукции является не токсичность, а прогрессирование опухоли на фоне терапии.

3. Пациенты, успешно завершившие индукцию и получившие адекватную локальную лучевую терапию по программе ММСЮ–99, могут рассчитывать на 5-летнюю выживаемость без признаков заболевания на уровне 50%, независимо от типа консолидации.

4. Проведение консолидирующего лечения с использованием ВХТ и аутотрансплантации ГСК не дает статистически значимых преимуществ общей и безрецидивной выживаемости пациентов, включенных в исследование, по сравнению со стандартной ПХТ.

Внедрение результатов исследования

Фрагменты работы многократно доложены на научно-практических конференциях и съездах онкологов в России. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: 28th Annual Meeting of the European Musculo–Skeletal Oncology Society (29 апреля – 1 мая 2015 г., Афины, Греция); IX съезд онкологов России (14–16 июня 2017 г., Уфа); Вреденовские чтения (27–29 сентября 2018 г., Санкт–Петербург); XXII Российский онкологический конгресс (13–15 ноября 2018 г., Москва); VII Съезд детских онкологов (25–26 октября 2018 г., Москва); XXIII Российский онкологический конгресс (12–14 ноября 2019г., Москва).

Результаты исследования внедрены в клиническую практику НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в ГБУЗ «Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 25.10.2019 года на совместной научной конференции научно-консультативного отделения, хирургического отделения №1 (опухолей головы и шеи), хирургического отделения №2 (опухолей торако-абдоминальной локализации), хирургического отделения №3 (опухолей опорно-двигательного аппарата), отделения химиотерапии гемобластозов, отделения реанимации и интенсивной терапии (трансплантации костного мозга), отделения анестезиологии-реанимации, рентгенодиагностического отделения и радиологического отделения НИИ детской онкологии и гематологии, онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной хирургии) НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 4 научных работах, из них 3 статьи опубликованы в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 12 рисунками. Состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 38 отечественных и 85 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов и методы исследования

В исследование включены 72 больных локализованными и диссеминированными 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 ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России в 1997 – 2015 гг.

Все пациенты начали лечение по однотипной схеме индукционной химиотерапии, включавшей 5 чередующихся курсов гипер- VAC и ифосфамид-вепезид (IE). После 2 курса больные с метастазами в легкие получили крупнопольную лучевую терапию в дозе 10,8-12 Гр. После 2-4 курсов у всех пациентов проведен забор стволовых клеток периферической крови. В тех случаях, когда переход к этапу консолидации задерживался по каким-либо причинам, пациенты получали 6-ой курс ХТ.

Из 72 пациентов 11 (15%) не закончили лечение по полной программе и вышли из исследования. Для удобства представления материала данных больных включили в группу, условно обозначенную «Индукция».

На этапе консолидации больным с полным или частичным ответом опухоли (n=61), завершившим этап индукции, провели ЛТ на область первичной опухоли в дозе 52-56 Гр. Данные пациенты разделены на 2 группы:

- в первую, условно обозначенную «ВХТ», включили 27 больных, получивших лечение по протоколу ММСЮ–99 с применением на этапе консолидации ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК.
- во вторую, условно обозначенную как «ПХТ», включили 34 пациента, которым на этапе консолидации проведены 5 курсов VAC/IE , аналогичные с индукционной ПХТ, но со снижением доз препаратов на 30%. Снижение доз предусмотрено для уменьшения острой и кумулятивной токсичности лечения.

Общая характеристика пациентов всех групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика больных ОССЮ костей таза

Показатель		Группа					
		«Индукция» (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	≤ 7 лет	-	-	2	7,4	2	5,9
	< 7 - ≤12 лет	6	54,5	11	40,7	14	41,2
	<12 - ≤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	Легкие	5	55,6	-	-	7	53,8

метастазов	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

Индукционную ПХТ проводили альтернирующими режимами VAC и IE по следующим схемам:

Курс VAC: Винкристин 1,5 мг/м²/день; 1, 8, 15 день, в/в струйно (курсовая доза 4,5 мг/м²), максимальная разовая до 2 мг; Доксорубицин 37,5 мг/м²/день; 1-2 дни, в/в капельно в виде 48-часовой инфузии (курсовая доза 75 мг/м²); Циклофосфамид 2100 мг/м²/день; 1-2 дни, в/в капельно за 1 час (курсовая доза 4200 мг/м²) на фоне введения уромитексана.

Курс IE: Ифосфамид 2400 мг/м²/день; 1-5 дни, в/в капельно в течении 1 часа (курсовая доза 12000 мг/м²); Этопозид 100 мг/м²/день; 1-5 дни, в/в капельно в течении 1 часа (курсовая доза 500 мг/м²), концентрация этопозида в инфузии не более 0,2-0,4 мг/мл. Введение Ифосфамида осуществлялось на фоне уромитексана 2400 мг/м²/день, в виде 24 часовой инфузии, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии, 1-5 дни.

Индукционную ПХТ проводили на фоне инфузионной терапии (кристаллоидные растворы) в объеме 3000 мл/м² в день. Корректировали уровень альбумина в пределах нормы (не ниже 32-34 гр/л).

Забор периферических стволовых клеток (ПСК) и/или эксфузию костного мозга проводили минимум после 2-х курсов индукционной ХТ при отсутствии поражения костного мозга, исследованного в условиях световой микроскопии после двух последовательных курсов индукционной ПХТ.

Забор ПСК осуществляли на фоне стимуляции кроветворения Г-КСФ (филграстим или ленограстим) в дозах 3,0-12,0 мкг/кг/д в условиях отделения трансплантации костного мозга НИИ ДОГ на непрерывнопоточном клеточном сепараторе Cobe Spectra (Terumo ВСТ, США) согласно методике, принятой в НИИ ДОГ. Минимальные требования к трансплантату ПСК – содержание CD34+ клеток 2,0x10⁶/кг, оптимальные – 5 и более x 10⁶/кг веса пациента. Эксфузию костного

мозга проводили в условиях операционной под общей анестезией из задне-верхних остей подвздошных костей в положении на животе. Объем эксфузии составлял 10-15 мл костного мозга на 1 кг веса пациента, требуемая минимальная клеточность - $1,0 \times 10^9$ ядродержащих клеток/кг веса пациента.

Облучение проводили фракционно (в режиме гиперфракционирования) в дозе 1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 6 часов, 5 дней в неделю, СОД 50-54 Гр.

Крупнопольное облучение легких проводили, как правило, после 2 курса ПХТ при восстановлении уровня лейкоцитов более $1,5 \times 10^9$ /л фракционно в дозе 1,8 Гр за фракцию (СОД 12 Гр). Если очаги в легких сохранялись после 5 курса ПХТ, их дополнительно локально облучали в дозе 12 Гр (СОД 24 Гр).

Все костные метастазы облучали в объеме, установленном при первичной диагностике до начала специального лечения. Лучевое воздействие проводили после 5 курса ПХТ параллельно с облучением основного очага. Облучали фракционно в дозе 1,5 Гр 2 раза в день, СОД-30 Гр, параллельно облучению основного очага.

В группе «ВХТ» применяли: режим ТiоВuМ-140: Бусульфан 4 мг/кг/день -7,-6,-5,-4 дни (курсовая доза 16 мг/кг); Тиофосфамид 300 мг/м²/день -3,-2 (курсовая доза 600 мг/м²); Мелфалан 70 мг/м²/день -3,-2 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 градусов Цельсия и быстро переливали внутривенно через 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/сутки. Г-КСФ назначали после реинфузии гемопоэтических стволовых клеток со дня «0» до момента восстановления показателей кроветворения. Сопроводительную и антибиотикотерапию проводили согласно протоколам, существующим в отделении ТКМ. Продолжительность лечения составила 30 недель.

Пациентам группы «ПХТ» провели 3 курса IE и 2 курса VAC. Продолжительность лечения составила 42 недели.

Для оценки непосредственного эффекта ПХТ использовали критерии RESIST.

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического, лабораторного и инструментального обследования формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL. Полученные результаты обрабатывали стандартным пакетом STATISTICA-10.0. Использовали программы корреляционного, кластерного, дискриминантного и факторного анализа. Выживаемость пациентов оценивали по методу Kaplan–Meier, различия выживаемости в группах определяли с помощью log–rank теста. Для выявления факторов, значимых для прогноза выживаемости, использовали факторный регрессионный анализ Cox. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний срок наблюдения за пациентами группы «Индукция» 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 «Индукция» 9 (81,8%) получили предусмотренные 5 курсов ХТ, двое прекратили лечение после 4 курса (один в связи с прогрессированием заболевания, второй умер от пневмонии, развившейся на фоне аплазии кроветворения после 4 курса). Среднее количество курсов составило 4,9 (4-5). Пациенты группы «Индукция» не смогли перейти к этапу консолидации по следующим объективным причинам: у 8 (72,7%) констатировано прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов ($n=6$) и продолженного роста опухоли и отдаленных метастазов ($n=2$). У 4 (27,3%) развились инфекционные и органые осложнения >3 степени, связанные с токсичностью проведенного лечения. Трое

погибли от инфекций (у двоих не было восстановления кроветворения, у одного возникла грибковая пневмония). У 1 больного увеличение интервала между 4 и 5 курсами до 51 дня привело к прогрессированию опухоли. Среднее время до прогрессирования ОССЮ составило 7 (2,6-9) мес. от момента включения в программу. Все 8 пациентов с прогрессированием опухоли погибли от основного заболевания. В этой группе средний межкурсовой интервал составил 32 (21-51) дня, что свидетельствует о низкой интенсивности химиотерапии.

Среднее время наблюдения за пациентами группы «Индукция» после начала индукционного лечения составило только $12,4 \pm 6,2$ (3,4-22,5) мес., медиана - 12,3 мес.; общая 1-летняя выживаемость больных - 54,5%, безрецидивная выживаемость - 27,3%.

Из 61 пациента, успешно завершивших индукцию, трое (4,9%) погибли от осложнений лечения на этапе консолидации, 29 (47,5%) – умерли от прогрессирования заболевания, 2 (3,3%) - живы на фоне прогрессирования болезни и 27 (44,3%) пациентов живы без признаков болезни. Исходы лечения пациентов всех групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Исход лечения больных ОССЮ костей таза

Показатель		Группа			Все n=72
		«Индукция» n=11	«ВХТ» n=27	«ПХТ» n=34	
Погибли от разных причин		11 (100%)	14 (51,9%)* p= 0,0023	18 (52,9%)* p=0,002	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 опухоли	-	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%)

* различия достоверны по сравнению группой «Индукция»

Оценка нефро-, гепато-, гастроинтестинальной, нейро- и кожной токсичности, токсических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы, геморрагического синдрома, гематологической токсичности и наличия лихорадки показала, что основным нежелательным проявлением индукционной ХТ была гематологическая токсичность. Частота анемии 3-4 степени после 1 и 2 курсов составила 38,0% и 31,9%, соответственно. После 5 курса показатель достиг 67,1%. При этом частота тяжелой лейкопении возросла до 92,9%, тромбоцитопении – до 85,7%. Увеличение частоты гематологической токсичности после 3-го курса ХТ можно объяснить тем, что пациентам с метастазами в легкие (n=14) после 2-го курса проводили крупнопольную лучевую терапию на зоны поражения, что усугубило развитие токсичности, а также тем, что третьим курсом проводили VAC, комбинирующий высокие дозы циклофосфана и адриамицина.

В группах «ВХТ» (n=27) и «ПХТ» (n=34) все пациенты (n=61) получили предусмотренные протоколом 5-6 курсов индукционной ХТ и при наличии метастазов (n=9) – крупнопольную ЛТ на область легких. ЛТ в дозе 12 Гр проведена 7 пациентам группы «ПХТ» и 2 больным группы «ВХТ». У 8 (23,5%) человек из группы «ПХТ» и 6 человек (22,2%) из группы «ВХТ» проведено 6 курсов индукционной ХТ ввиду либо токсичности после ЛТ, либо ожидания возможного хирургического лечения, либо из-за подготовки к проведению курса ВХТ (p=0,82). В дальнейшем радикальную резекцию пораженных опухолью костей таза удалось выполнить только двум больным (3,3%). У одной пациентки дефект замещен индивидуальным эндопротезом костей таза.

В группах «ПХТ» и «ВХТ» средние межкурсовые интервалы были идентичными и составили 25 (21- 34) и 25 (21-35) дней, соответственно. Поэтому для анализа причин нарушений интервалов, мы объединили обе группы и выявили, что повышение порядкового номера курса ХТ способствует увеличению доли пациентов с удлинённым межкурсовым интервалом. Максимальная частота нарушений характерна для 3-го и 5-го курсов. Так, при 21-дневном цикле 2-ой курс начат с опозданием только в 9,8% больных, 3 курс - уже у 73,8%, 5 курс – у 41%, при 28-дневном цикле – соответственно у 3,3%, 36,1% и 16,4%. Выявленную

тенденцию к статистически значимой ($p=0,2$) задержке 3-го курса можно объяснить тем, что пациентам с метастазами в легкие после 2-го курса ХТ проводили ЛТ на область легких, а также токсичностью, развившейся на фоне облучения. В итоге, в расчете на 311 курсов ХТ частота нарушений 21-дневного межкурсового интервала составила 32,8%, 28-дневного интервала - 21,9% ($p=0,002$).

Анализ эффективности 2-х курсов индукционной терапии в объединенной группе «ПХТ» + «ВХТ» показал, что у 82% больных достигнут выраженный клинический эффект, у 6,5% - частичный эффект и у 11,5% - стабилизация (Таблица 3). Различия противоопухолевой эффективности статистически значимы по сравнению с группой «Индукция» ($p=0,009$).

Таблица 3 - Эффективность 2-х курсов индукционной терапии ОССЮ костей таза

Клинический эффект	Группа				Всего (n=72)	
	«Индукция» (n=11)		«ВХТ+ПХТ» (n=61)		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%		
Выраженный	5	45,4	50	82,0* $p=0,009$	55	76,4
Частичный	3	27,3	4	6,5* $p=0,03$	7	9,7
Стабилизация	3	27,3	7	11,5	10	13,9

* - различия достоверны по сравнению с группой «Индукция»

Частота гематологической токсичности 3-4 степени, особенно тромбоцитопении, нарастала с увеличением количества курсов. Так, после 1-го курса тромбоцитопения 3-4 степени наблюдалась 39,3% пациентов, к 5-му курсу ее частота достоверно ($p=0,03$) возросла до 83,6%. Также отмечена тенденция к увеличению количества больных с тяжелой анемией (39,6% против 68,9%) и лейкопенией (72,1% против 90,2%). Однако различия не достигли статистической значимости. У всех пациентов объединенной группы «ВХТ+ПХТ» гематологическая токсичность 3-4 степени успешно купирована благодаря своевременной адекватной сопроводительной терапии.

В группе «ВХТ» у 25 из 27 пациентов уровень лейкоцитов восстановился выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ после трансплантации в среднем через 17 (12-36) дней. Двое погибли от инфекционных осложнений (сепсис, пневмония) на д+15 и д +32 на фоне аплазии

крововетворения. Один пациент умер на д+22 от полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений несмотря на восстановление уровня лейкоцитов выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Летальность в группе «ВХТ» на фоне проведения консолидации составила 11% (n=3). У 2 из 3 пациентов, погибших от проявлений токсичности, курсовая доза тиофосамида составила 900 мг/м^2 .

У 12 из 27 (44,4%) больных группы «ВХТ» отмечено прогрессирование заболевания. Время от момента включения в протокол до прогрессирования 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 имело 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-го года наблюдения и в 16,7% (n=2) - после 24 мес. наблюдения. За исключением одного пациента все больные с прогрессированием ОССЮ погибли. Оставшийся пациент получил противорецидивную терапию и на момент статистической обработки результатов исследования жив с признаками болезни. В этой группе от токсичности и прогрессирования погибли 14 из 27 больных (51,9%); живы - 13 (48,1%), из них у 12 (44,4%) констатирована полная ремиссия, 1 (3,7%) живет с признаками прогрессирования заболевания.

Пациенты группы «ПХТ» получили в среднем 5 (4-6) курсов консолидирующей терапии по протоколу. Средний интервал между курсами 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, прежде всего, с развитием инфекционных осложнений. Отмечено достоверное снижение частоты анемии 3 и 4 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 мг/м^2 до 2100 мг/м^2 и 75 мг/м^2 до 50 мг/м^2 , соответственно.

Проведенное нами исследование показало, что снижение дозы Циклофосфана и Адриамицина достоверно уменьшило частоту лейкопении 4 степени в консолидирующем режиме с 89% после 5 курса по схеме VAC до 48% после 9 курса ХТ ($p=0,01$).

Частота тромбоцитопении 3-4 степени в группе «ПХТ» в режиме консолидации статистически не отличалась от показателей на фоне предыдущей индукционной химиотерапии.

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

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

Общая 1-летняя выживаемость всех 72 пациентов, включенных в исследование, составила 86,1%, 3-летняя - 50%, 5-летняя - 42,5% и 10-летняя - 39,3%, выживаемость без признаков прогрессирования - 66,6%, 43,9%, 41,9% и 38,3%, соответственно.

Выявлены достоверные различия общей выживаемости и без признаков прогрессирования больных группы «Индукция», не завершивших курс

индукционного лечения, и пациентов групп «ВХТ» и «ПХТ», прошедших этап индукции и получивших на этапе консолидации соответственно ВХТ с трансплантацией аутологичных ГСК или 5 курсов VAC/IE. Общая 1-летняя выживаемость больных группы «Индукция» составила $54,5 \pm 15,0\%$, в то время как в группах «ВХТ» и «ПХТ» достигла соответственно $88,9 \pm 6,0\%$ ($p = 0,02$) и $94,1 \pm 4,0\%$ ($p = 0,0007$). Никто из пациентов первой группы не перешагнул 2-летний рубеж, в то время как общая 5-летняя выживаемость групп «ВХТ» и «ПХТ» составила соответственно $47,6 \pm 9,7\%$ и $52,0 \pm 8,7\%$, 10-летняя - $47,6 \pm 9,7\%$ и $43,9 \pm 9,1\%$ (Таблица 4 и Рисунок 1). Статистически значимых различий общей выживаемости больных групп «ВХТ» и «ПХТ» не получено ($p = 0,83$).

Таблица 4 - Общая выживаемость и без признаков прогрессирования больных ОССЮ костей таза в зависимости от вида лечения

Показатель выживаемости	Группа		
	«Индукция»	«ВХТ»	«ПХТ»
	N=11	N=27	N=34
Общая выживаемость			
1-летняя	$54,5 \pm 15,0$	$88,9 \pm 6,0$	$94,1 \pm 4,0$
3-летняя	-	$55,6 \pm 9,6$	$61,8 \pm 8,3$
5-летняя	-	$47,6 \pm 9,7^*$ $p = 0,02$	$52,0 \pm 8,7^*$ $p = 0,0007$
10-летняя	-	$47,6 \pm 9,7$	$43,9 \pm 9,1$
Средний срок наблюдения, мес. (минимум – максимум)	$12,4 \pm 6,2$ (3,4-22,5)	$53,3 \pm 46,3$ (7,8-181)	$57,4 \pm 40,2$ (9,1-133,7)
Выживаемость без признаков прогрессирования			
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	-	$47,3 \pm 9,7^*$ $p = 0,02$	$50,9 \pm 8,9^*$ $p = 0,0007$
10-летняя	-	$47,3 \pm 9,7$	$44,6 \pm 9,8$
Средний срок наблюдения, мес. (минимум – максимум)	$9,3 \pm 4,5$ (3,4-17)	$44,5 \pm 42,3$ (2,4-123)	$45,9 \pm 40,1$ (2-133,7)

* - Различия достоверны по сравнению с группой «Индукция»

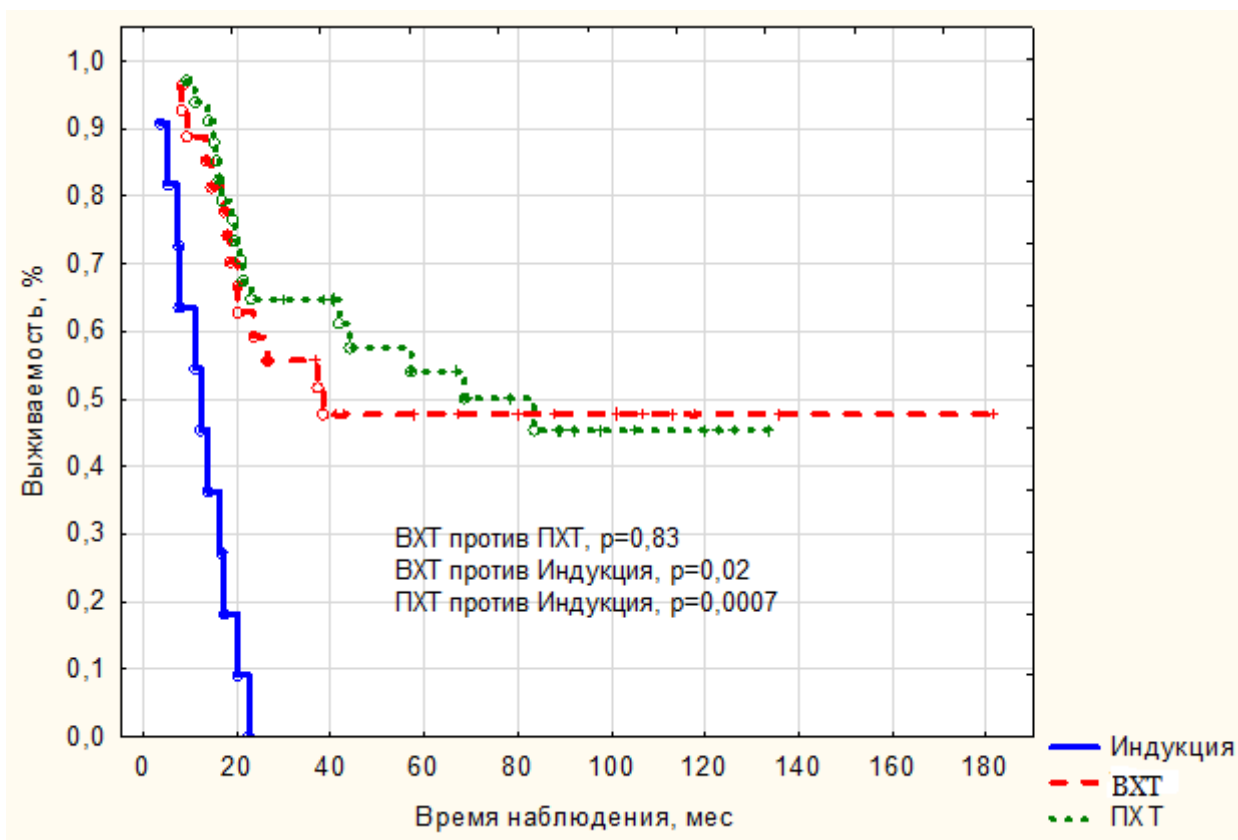


Рисунок 1 - Общая выживаемость больных ОССЮ костей таза в зависимости от вида лечения

Соотношения показателей выживаемости без признаков прогрессирования аналогичны. В группах «ВХТ» и «ПХТ» они не имеют статистически значимых различий, однако достоверно выше по сравнению с группой «Индукция» (Рисунок 2). Обращает внимание тот факт, что плато кривой выживаемости без признаков прогрессирования в группе «ВХТ» появилось на 4 года раньше. По нашему мнению, это может быть связано с различными вариантами противорецидивной терапии у пациентов группы «ПХТ», что в ряде случаев способствовало второй ремиссии и благоприятно отразилось на показателях общей выживаемости.

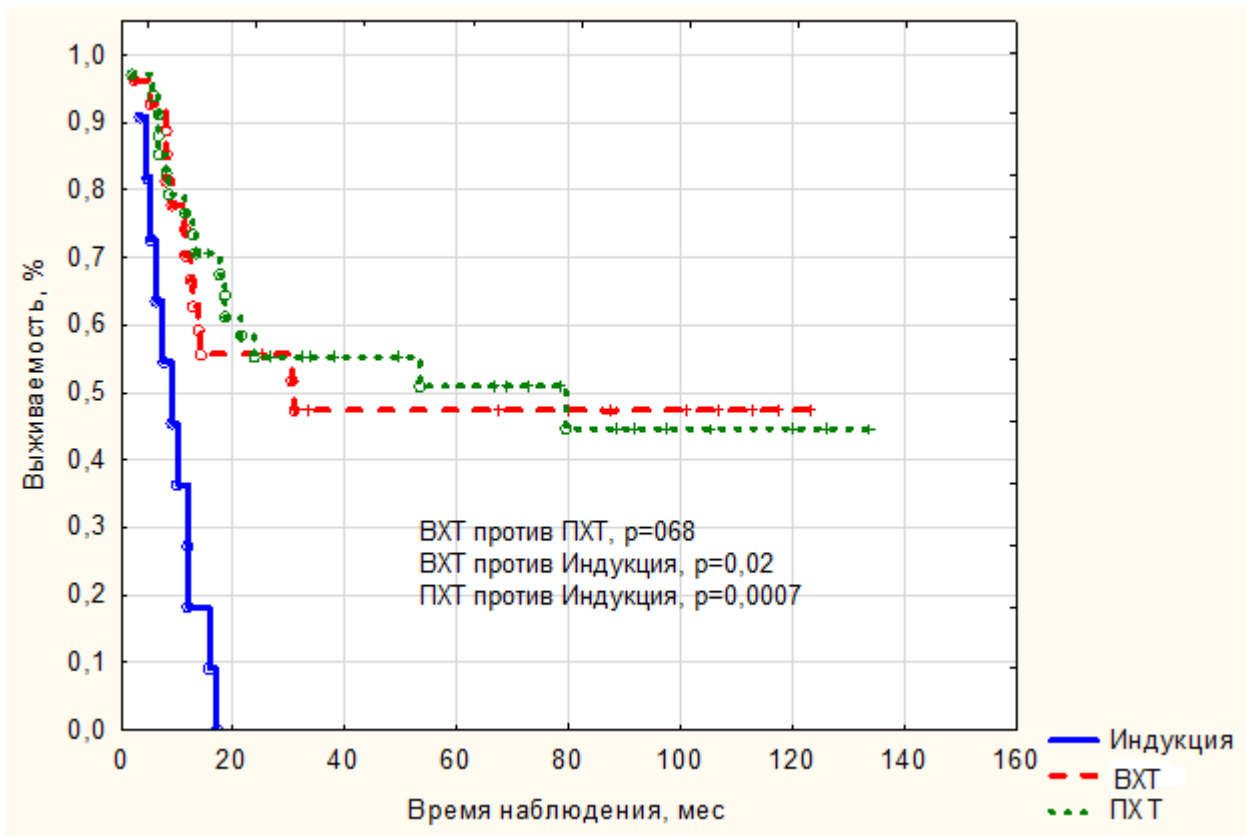


Рисунок 2 - Безрецидивная выживаемость больных ОССЮ костей таза в зависимости от вида лечения

Для выявления прогностических факторов общей выживаемости больных и выживаемости без признаков прогрессирования ОССЮ костей таза мы провели регрессионный анализ по Коксу (Cox), включив в него следующие показатели: пол пациентов, возрастную группу, уровень ЛДГ, стадию опухоли (M0/M1), локализацию метастазов, количество зон метастазирования, длительность заболевания, объем лечения, эффект после 2-х курсов индукционной химиотерапии. Статистические значимые показатели представлены в таблице 5 и включают распространенность опухолевого процесса, локализацию метастазов, количество зон метастазирования и эффективность 2 курсов индукционной терапии.

Статистически значимые результаты регрессионного анализа факторов, повлиявших на достижение выраженного позитивного эффекта двух курсов индукционной терапии у пациентов, получивших консолидацию (n=61), представлены в таблице 6.

Таблица 5 - Прогностические факторы, влияющие на общую выживаемость больных ОССЮ костей таза и выживаемость без признаков прогрессирования заболевания (результаты регрессионного анализа по Коксу; n=72)

Фактор	p	HR	95% CI	
<i>Общая выживаемость</i>				
Стадия (локализованная/ диссеминированная)	0,0006	2,961	1,591	5,511
Локализация метастазов (легкие /другая + сочетанные)	0,0003	1,877	1,339	2,629
Количество зон метастазирования (≤ 2 / >2)	0,0002	1,989	1,385	2,855
Эффект 2 курсов индукционной терапии (ПР/ЧР/стабилизация)	0,0002	2,095	1,417	3,098
<i>Выживаемость без признаков прогрессирования</i>				
Стадия (локализованная/ диссеминированная)	0,002	2,743	1,436	5,240
Локализация метастазов (легкие /другая + сочетанные)	0,002	1,745	1,225	2,486
Количество зон метастазирования (≤ 2 / >2)	0,004	1,742	1,190	2,550
Эффект 2 курсов индукционной терапии (ПР/ЧР/стабилизация)	0,00008	2,275	1,511	3,426

Таблица 6 - Прогностические факторы, влияющие на достижение выраженного позитивного эффекта двух курсов индукционной терапии у больных ОССЮ костей таза, получивших консолидацию (результаты регрессионного анализа по Коксу; n=61)

Фактор	Коэффициент	p
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

Два курса индукционного лечения были наиболее эффективными у детей и подростков с локализованной стадией ОССЮ костей таза или изолированными метастазами в легкие.

ВЫВОДЫ

1. Индукционная терапия, комбинирующая курсы винкристин–адриамицин–циклофосфан и ифосфамид–этопозид (протокол ММСЮ-99), обеспечивает достижение положительного ответа на лечение при допустимой органной токсичности у 88,5% детей и подростков, больных первичными ОССЮ костей таза, прежде всего у пациентов с локализованными опухолями и изолированными метастазами в легкие. Прогрессирование на фоне индукционной терапии наблюдается в 11,1% случаев и является основной причиной выхода из протокола преимущественно больных с комбинированными множественными метастазами и неудовлетворительным соматическим статусом на момент начала лечения. Доля пациентов, не закончивших индукционное лечение из-за прогрессирования опухоли и/или органной токсичности 3-4 степени, составляет 81,8%.

2. Увеличение интервалов между курсами индукционной терапии более 25 дней и регулярное снижение курсовых доз химиопрепаратов, прежде всего циклофосфана и адриамицина, на 30% и более у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом сопровождается достоверно более высокой частотой прогрессирования заболевания на фоне лечения и требует его замены (средний интервал между курсами у пациентов, вышедших из протокола, составил 32 дня против 25 дней у закончивших индукционную терапию, $p=0,025$).

3. К статистически значимым негативным факторам прогноза ОССЮ костей таза у детей и подростков относятся множественные комбинированные, прежде всего костные, метастазы и отсутствие положительного ответа на первые два курса индукционной терапии. Частота, сроки и характер развития рецидивов не зависят от вида консолидирующего лечения.

4. Пятилетняя общая выживаемость детей и подростков, больных первичными ОССЮ костей таза и получивших лечение по протоколу ММСЮ–99, составляет 42,5%, выживаемость без признаков прогрессирования опухоли – 41,9%. Основные причины выхода из протокола – прогрессирование опухоли на фоне терапии (11,1%) и летальные инфекционные осложнения во время первых 5

курсов индукционного лечения (4,2%) или на этапе консолидации с включением ВХТ (11,1%).

5. Проведение консолидирующего лечения с использованием ВХТ и аутотрансплантации ГСК не дает статистически значимых преимуществ общей выживаемости больных и выживаемости без признаков прогрессирования ОССЮ костей таза по сравнению со стандартной ПХТ. Пятилетняя общая выживаемость больных после ВХТ составляет 47,6%, после стандартной ПХТ – 52% ($p=0,86$), выживаемость без признаков прогрессирования опухоли - соответственно 47,3% и 50,9% ($p=0,68$).

Практические рекомендации

1. Строгое следование протоколу ММСЮ-99 у детей и подростков, больных первичными ОССЮ костей таза, обеспечивает достижение 5-летней общей выживаемости в пределах 43-50%. Для этого необходимо:

- провести весь комплекс исследований, рекомендованных протоколом,
- правильно оценить перспективы и возможные осложнения индукционной и консолидирующей терапии,
- определить группу риска у пациентов с локализованной и диссеминированной формами опухоли.

2. Проведение интенсивных программ типа ММСЮ-99 требует постоянного мониторинга состояния пациента, адекватной современной сопроводительной и трансфузионной терапии, учитывая высокую гематологическую и инфекционную токсичность индукционного лечения. Не следует проводить эффективные, но высокотоксичные программы, если нет возможности обеспечить больного компонентами крови, антибактериальными и противогрибковыми препаратами, отвечающими современным мировым требованиям.

3. Стабилизация опухолевого процесса после 2-х курсов индукционной терапии VAC/IE больных из группы высокого риска (две и более зоны метастатического поражения, патологический перелом, распространение опухоли на половину таза и более) является показанием для пересмотра программы лечения

с переводом на вторую линию терапии или введением в схему терапии новых таргетных препаратов, т.к. у большинства пациентов опухоль прогрессирует на фоне проведения 4-6 курсов индукции.

4. Особое внимание следует уделить соблюдению временных интервалов между курсами химиотерапии, так как их удлинение более 28 дней способствует прогрессированию заболевания и выходу из протокола.

5. При локализованной форме первичных ОССЮ костей таза у детей и подростков необходимо проводить мультидисциплинарный консилиум для оценки перспективы радикального лечения посредством хирургического вмешательства.

6. Так как вид консолидации (ВХТ/стандартная ПХТ) не оказывает статистически значимого влияния на показатели выживаемости больных ОССЮ костей таза, при его выборе у пациентов с хорошим противоопухолевым эффектом, достигнутым на индукции, следует учитывать возможности лечебного учреждения, наличие опыта и оборудования для проведения аутологичных трансплантаций, желательную общую продолжительность терапии (при проведении ВХТ достоверно короче) и общую стоимость лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванова, Н.М. Лечение детей и подростков с опухолями семейства саркома Юинга костей таза /Н.М. Иванова, **О.А. Нисиченко**, И.С. Долгополов, М.Д. Алиев // Педиатрическая онкология.— 2009. — №1. — С.71-78.

2. **Нисиченко, О.А.** Лечение детей с опухолью саркомы Юинга костей таза: опыт Восточно-Европейской группы по изучению сарком / О.А. Нисиченко, А.З. Дзампаев, Д.В. Нисиченко, В.В. Хайрулова, М.Д. Алиев // Материалы VI съезда детских онкологов с международным участием, Москва, 1-3 октября 2015. Онкопедиатрия.— 2015. — Том 2. — №3.— С. 314.

3. **Нисиченко, О.А.** Лечение опухолей семейства саркомы Юинга /О.А. Нисиченко, С.Н. Михайлова // Педиатрическая онкология. – 2015. – №3. – С.40-48.

4. **Нисиченко, О.А.** 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 //Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2020. — Том 12. — №2-3. — С. 45-53.