

Опыт ведения больных саркомой Юинга детского и подросткового возраста в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Д.Ю. Юрченко, С.А. Кузнецов, Ю.Ю. Козель, Е.М. Франциянц, Г.А. Мкртчян, Е.Е. Пак,
М.В. Старжецкая, А.И. Беспалова, О.П. Поповян, О.В. Козюк, В.В. Дмитриева
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России;
Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контактные данные: Дарья Юрьевна Юрченко dasha_yurchenko_2013@mail.ru

Актуальность. Одну из лидирующих позиций среди злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата у детей и подростков в последнее время стала занимать саркома Юинга (СЮ). Прогноз пациентов, страдающих данной онкопатологией, остается крайне неблагоприятным даже при условии отсутствия отдаленных метастазов и своевременного начала противоопухолевого лечения. Авторами представлен 10-летний опыт ведения пациентов детского и подросткового возраста с СЮ в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты детского и подросткового возраста с диагнозом СЮ I–IV стадий различных локализаций, проходившие лечение в условиях отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2009 по 2019 г. Проводили анализ 2- и 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости у пациентов, получавших комбинированное и комплексное противоопухолевое лечение при различных формах диссеминации опухолевого процесса согласно протоколу EURO-EWING 2008, который включал проведение нео- и адъювантной полихимиотерапии, в том числе высокодозной, радикального хирургического лечения, а также лучевой терапии.

Результаты. Медиана 5-летней ОВ и БСВ в общей группе исследуемых составила 60 и 17 мес соответственно. Показатели 2- и 5-летней ОВ и БСВ у пациентов общей группы составили 80,6 % и 56,7 %, 38,6 % и 10,6 % соответственно. Объем проведенного противоопухолевого лечения, а также пол пациента и форма распространенности опухолевого процесса не оказывали значимого влияния на показатели ОВ и БСВ ($p > 0,05$). При этом шансы заболеть СЮ у мальчиков были статистически значимо выше в 2,2 раза по сравнению с девочками (95 % доверительный интервал 1,1–4,3).

Заключение. Полученные показатели ОВ и БСВ свидетельствуют о неудовлетворительных результатах противоопухолевой терапии и крайне высокой агрессивности биологического поведения опухоли вне зависимости от формы распространения опухолевого процесса.

Ключевые слова: саркома Юинга, дети, лечение, выживаемость

Для цитирования: Юрченко Д.Ю., Кузнецов С.А., Козель Ю.Ю., Франциянц Е.М., Мкртчян Г.А., Пак Е.Е., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П., Козюк О.В., Дмитриева В.В. Опыт ведения больных саркомой Юинга детского и подросткового возраста в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):26–34.

The experience of managing children and adolescents with Ewing's sarcoma in the Pediatric Oncology Department of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology", Ministry of Health of Russia

D. Yu. Yurchenko, S. A. Kuznetsov, Yu. Yu. Kozel, E. M. Frantsiyants, G. A. Mkrtchyan, E. Ye. Pak,
M. V. Starzhetskaya, A. I. Bepalova, O. P. Popovyan, O. V. Kozuk, V. V. Dmitrieva

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th line St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Relevance. One of the leading positions among malignant tumors of the musculoskeletal system in children and adolescents has recently begun to be occupied by Ewing's sarcoma (ES). The prognosis of patients suffering from this oncosology remains extremely unfavorable even in the absence of distant metastases and timely initiation of antitumor treatment. The authors present 10 years of experience in the management of pediatric and adolescent patients with ES in the pediatric oncology department of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

Materials and methods. The study included pediatric and adolescent patients diagnosed with ES of I–IV stages of various localizations, who were treated in the Pediatric Oncology Department of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia in the period from 2009 to 2019. We analyzed 2- and 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival in patients who received combined and complex antitumor treatment for various forms of tumor dissemination according to the EURO-EWING 2008 protocol, which included neo- and adjuvant polychemotherapy, including high-dose, radical surgical treatment, and also radiation therapy.

Results. The median 5-year OS and EFS in the general group of the studied formulations was 60 and 17 months, respectively. The indicators of 2- and 5-year OS and EFS in patients of the general group were 80.6 % and 56.7 %, 38.6 % and 10.6 %, respectively. The volume of the performed antitumor treatment, as well as the form of the advanced tumor process, did not have a significant effect on OS and EFS indicators ($p > 0.05$). At the same time, the chances of developing ES in boys were statistically significantly higher by 2.2 times in comparison with girls (95 % confidence interval 1.1–4.3).

Conclusion. The obtained OS and EFS indices indicate unsatisfactory results of anticancer therapy and extremely high aggressiveness of the biological behavior of the tumor, regardless of the form of spread of the tumor process.

Key words: Ewing's sarcoma, children, treatment, survival

For citation: Yurchenko D.Yu., Kuznetsov S.A., Kozel Yu.Yu., Frantsiyants E.M., Mkrtchyan G.A., Pak E.Ye., Starzhetskaya M.V., Bepalova A.I., Popovyan O.P., Kozuk O.V., Dmitrieva V.V. The experience of managing children and adolescents with Ewing's sarcoma in the Pediatric Oncology Department of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology", Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):26–34.

Информация об авторах

Д.Ю. Юрченко: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-код: 8008-0113

С.А. Кузнецов: к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: kuznecov1978@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5028-1344>, SPIN-код: 4104-3755

Ю.Ю. Козель: д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: lironco.k-l@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN-код: 6923-7360

Е.М. Франциянц: д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории патогенеза злокачественных опухолей НМИЦ онкологии, e-mail: rnoi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-код: 9427-9928

Г.А. Мкртчян: врач высшей категории, врач-детский онколог, детский хирург отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: bonya.belaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>, SPIN-код: 1861-5165

Е.Е. Пак: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: pak.19101982@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2227-5737>, SPIN-код: 8750-9120

М.В. Старжецкая: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: starzhecckaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4898-0661>, SPIN-код: 7855-2512

А.И. Беспалова: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: beshpalova_a.i@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1599-7600>, SPIN-код: 6779-1744

О.П. Поповян: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 2 НМИЦ онкологии, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-код: 5191-3429

О.В. Козук: врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN-код: 1962-1920

В.В. Дмитриева: к.м.н., врач-детский онколог отделения детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии, e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN-код: 4416-7947

Information about the authors

D.Yu. Yurchenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dasha_yurchenko_2013@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1569-6026>, SPIN-code: 8008-0113

S.A. Kuznetsov: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kuznecov1978@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5028-1344>, SPIN-code: 4104-3755

Yu.Yu. Kozel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology No. 1 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lironco.k-l@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>, SPIN-code: 6923-7360

E.M. Frantsiyants: Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Deputy Director General for Science, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: rnoi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN-code: 9427-9928

G.A. Mkrtchyan: Doctor of the Highest Category, Pediatric Surgeon, Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bonya.belaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>, SPIN-code: 1861-5165

E.Ye. Pak: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pak.19101982@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2227-5737>, SPIN-code: 8750-9120

M.V. Starzhetskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: starzhecckaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4898-0661>, SPIN-code: 7855-2512

A.I. Beshpalova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: beshpalova_a.i@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1599-7600>, SPIN-code: 6779-1744

O.P. Popovyan: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 2 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Olyashport@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9108-4267>, SPIN-code: 5191-3429

O.V. Kozuk: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olya.olgavladimirovna@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>, SPIN-code: 1962-1920

V.V. Dmitrieva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology No. 1 at the Scientific Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vik-dmitrieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>, SPIN-code: 4416-7947

Вклад авторов

Д.Ю. Юрченко: сбор данных, разработка дизайна статьи и автоматизированной базы данных, анализ научного материала, ведение больных, написание текста рукописи

С.А. Кузнецов: научная редакция статьи, ведение больных, участие в разработке дизайна статьи и сборе научного материала

Ю.Ю. Козель: участие в разработке дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Е.М. Франциянц: анализ научного материала, научное редактирование статьи

Г.А. Мкртчян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных

Е.Е. Пак: ведение больных, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами, анализ научного материала

А.И. Беспалова, М.В. Старжецкая, О.П. Поповян: ведение больных, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами

О.В. Козук, В.В. Дмитриева: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

Authors' contributions

D. Yu. Yurchenko: data collection, article design development and an automated database, analysis of scientific material, case management, writing the text of the article

S.A. Kuznetsov: scientific edition of the article, case management, participation in the article design development and collection of scientific material

Yu. Yu. Kozel: participation in the article design development, analysis of scientific material, scientific edition of the article

E.M. Frantsiants: analysis of scientific material, scientific edition of the article

G.A. Mkrtchyan: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained

E. Ye. Pak: case management, processing and provision of patient observation data, analysis of scientific material

A.I. Bepalova, M.V. Starzhetskaya, O.P. Popovyan: case management, processing and provision of patient observation data

O.V. Kozuk, V.V. Dmitrieva: analysis of scientific work, critical revision with valuable intellectual content

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

В рамках общей структуры онкопатологии детского и подросткового возраста особое место занимают высокозлокачественные опухоли опорно-двигательного аппарата. Одной из наиболее часто встречающихся злокачественных неоплазм костей и мягких тканей является саркома Юинга (СЮ). Данная опухоль составляет 10–15 % всех первичных злокачественных опухолей костной ткани и является 2-й по частоте встречаемости после остеогенной саркомы [1–3].

К наиболее значимым эпидемиологическим особенностям СЮ относят пол, возраст, расовую принадлежность пациентов, а также высокую агрессивность биологического поведения опухоли. В подавляющем большинстве случаев СЮ возникает именно в первом десятилетии жизни и несколько реже во втором, в свою очередь, у пациентов более зрелого возраста данная патология встречается не столь часто и имеет тенденцию единичных случаев. В научном сообществе широко освещены сведения, подтверждающие факт наиболее частого возникновения СЮ у мальчиков в сравнении с пациентами женского пола, что, как полагают, может быть напрямую связано с особенностями полового созревания, в частности с особенностями изменения иммунного и гормонального статуса пациентов [4, 5]. Примечательным также является тот факт, что, по данным различных международных исследований, СЮ в большинстве случаев встречается у европеоидов и практически полностью отсутствуют случаи возникновения данной патологии у выходцев из Африки и Азии, что, вероятно, связано с расовыми особенностями наследования генома [5]. Отличительной особенностью СЮ у детей являются различные возрастные периоды манифестации заболевания, что проявляется в четкой тенденции роста случаев возникновения данного заболевания у пациентов как детского, так и подросткового возраста.

В общемировой клинической практике, в том числе в Российской Федерации, в настоящее время специализированное лечение больных СЮ реализуется в соответствии с европейскими программами лечения, в частности это EURO-EWING 2012 и EURO-EWING 2008. Характер данного лечения у пациентов детского и подросткового возраста носит комплексный под-

ход и реализуется с использованием многокурсовой полихимиотерапии (ПХТ), включая селективное применение по строгим показаниям высокодозной ПХТ (ВДПХТ) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток, радикального хирургического лечения, а также лучевой терапии (ЛТ). Однако, несмотря на применение столь мощного пула комплексной терапии, эффективность и результаты лечения остаются предметом для спорных дискуссий. Так, по данным различных авторов, показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов с СЮ после завершения лечения колеблются в пределах от 40 до 68 % [6, 7]. Однако наряду с этим в литературе освещены данные, свидетельствующие, что 5-летняя ОВ пациентов напрямую коррелирует со степенью распространения опухолевого процесса, в частности установлено, что у больных с локализованными формами СЮ 5-летняя ОВ стремится к 70 %, а у пациентов с метастатическими или рецидивирующими опухолями едва достигает 20 % [8]. В настоящем исследовании проанализирован 10-летний опыт ведения пациентов с диагнозом СЮ различной локализации и степени распространенности опухолевого процесса в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Пациенты и методы**Пациенты и дизайн исследования**

В наше исследование были включены 67 пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с морфологически и иммуногистохимически подтвержденным диагнозом СЮ различных локализаций I–IV стадий, проходивших лечение в условиях детского онкологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. Критерии исключения из исследования: возраст старше 18 лет, наличие у больного первично-множественного опухолевого процесса, ранее проводимое специализированное лечение, не соответствующее программе лечения СЮ (EURO-EWING 2008).

На момент первичного обращения пациентов за специализированной медицинской помощью генерализация опухолевого процесса была диагностирована у 41 (61,2 %) ребенка, локализованный и местно-распространенный опухолевый процесс выявлен у 26 (38,8 %). Верификация опухолевого процесса

осуществлялась посредством проведения основной массе пациентов трепано- и core-биопсии первичного опухолевого субстрата, в случаях отсутствия безопасной траектории и/или труднодоступной локализации опухоли больным выполнялась открытая биопсия. Диагноз устанавливался посредством морфологического исследования материала первичной опухоли с последующим обязательным проведением иммуногистохимического исследования. Таким образом, у 50 (74,6 %) пациентов морфологически и иммуногистохимически был подтвержден классический вариант СЮ, в остальных 17 (25,4 %) случаях наблюдалась морфологическая картина примитивной нейроэктодермальной опухоли (ПНЭО).

В соответствии с распространенностью опухолевого процесса все пациенты были стадированы следующим образом: с I стадией опухолевого процесса на момент установления диагноза было 2 (2,9 %) ребенка, со II – 21 (31,4 %), с III – 3 (4,5 %), с IV – 41 (61,2 %) пациент. В зависимости от формы распространения СЮ больные из общей когорты были поделены на 2 группы. Группу с локализованным опухолевым процессом составили 26 (38,8 %) пациентов, имевших I–II стадию заболевания, а также местно-распространенный процесс (III стадия). В свою очередь, в группу с генерализованной формой СЮ отнесен 41 (61,2 %) больной с наличием отдаленных метастатических очагов и/или поражением лимфатического аппарата. У 25 (37,3 %) пациентов первичная опухоль локализовалась в длинных трубчатых костях верхних и нижних конечностей, у 25 (37,3 %) детей первичный очаг располагался в плоских костях скелета (кости таза, лопатка, ребра, кости черепа) и у 17 (25,4 %) больных наблюдалась мягкотканная форма СЮ – ПНЭО, поразившая мягкие ткани различных локализаций. Подробные характеристики пациентов приведены в таблице.

В подавляющем большинстве случаев в роли метастатических ниш выступали легкие, кости скелета и костный мозг. Также в единичных наблюдениях встречалось вторичное поражение головного мозга, а также регионарного лимфатического аппарата. Однако следует отметить, что факт поражения лимфатических коллекторов во всех случаях был ассоциирован с выраженным мягкотканым компонентом опухоли и/или наличием мягкотканной формы заболевания – ПНЭО (см. таблицу и рис. 1).

В общей когорте пациентов манифестация заболевания наблюдалась в различные возрастные периоды, в соответствии с которыми все пациенты были поделены на соответствующие группы: 1-ю группу составили 12 (17,9 %) детей в возрасте от 0 до 4 лет, из них 10 мальчиков и 2 девочки; 2-ю группу пациентов представили 24 (35,8 %) ребенка в возрасте от 5 до 10 лет, из них 14 мальчиков и 10 девочек; в 3-ю группу вошел 31 (46,3 %) ребенок в возрасте 12–17 лет, из них 16 мальчиков и 15 девочек (см. таблицу и рис. 2). Также в зависимости от формы распространения опу-

Характеристика пациентов, получивших противоопухолевое лечение
Characteristics of patients received antitumor treatment

Характеристика Characteristic	Абсолютное число пациен- тов, n Absolute number of patients, n	Относитель- ное число пациентов, % Relative number of patients, %
Пол Gender		
мужской male	40	59,8
женский female	27	40,2
Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis		
1-я группа, возраст 0–4 года first group, age from 0–4 years	12	17,9
2-я группа, возраст 5–10 лет second group, age from 5–10 years	24	35,8
3-я группа, возраст 12–17 лет third group, age from 12–17 years	31	46,3
Стадия на момент постановки диагноза Stage at the time of diagnosis		
I	2	2,9
II	21	31,4
III	3	4,5
IV	41	61,2
Форма распространенности опухолевого процесса The form of the prevalence of the tumor process		
локализованная форма localized form	26	38,8
локализованный (I–II) опухолевый процесс localized (I–II) tumor process	23	34,3
местно-распространенный (III) опухолевый процесс locally common (III) tumor process	3	4,5
генерализованная форма (IV) generalized form (IV)	41	61,2
Гистологический вариант Morphology		
классическая СЮ classic ES	50	74,6
ПНЭО primitive neuroectodermal tumor	17	25,4
Локализация первичной опухоли Localization of the primary tumor		
длинные трубчатые кости long tubular bones	25	37,3
плоские кости flat bones	25	37,3
мягкие ткани soft tissue	17	25,4
Локализация метастатических очагов (n = 41) Localization of metastatic foci (n = 41)		
легкие lungs	19	46,3
кости bones	8	19,5
костный мозг bone marrow	2	4,9
лимфатический аппарат lymph nodes	2	4,9
головной мозг brain	2	4,9
множественные сочетанные мета- стазы multiple combined metastases	8	19,5

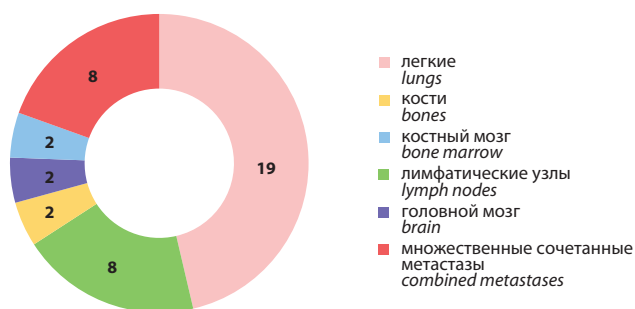
Структура метастатических ниш у пациентов с IV стадией заболевания
Structure of metastatic niches in patients with stage IV disease

Рис. 1. Распределение пациентов с учетом локализации метастатических очагов

Fig. 1. Distribution of patients depending on localization of metastatic foci

холевого процесса наблюдались следующие половозрастные особенности манифестации заболевания: на момент постановки диагноза средний возраст у мальчиков с локализованной формой составил 9,3 года, у девочек — 11 лет; у пациентов, имевших генерализованный опухолевый процесс, данные показатели практически не отличались — у мальчиков средний возраст на момент установления диагноза составил 10,6 года, у девочек — 11,7 года.

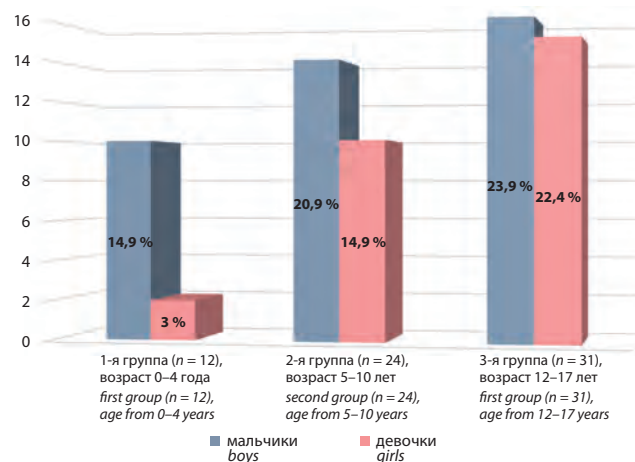


Рис. 2. Структура возрастных периодов манифестации заболевания в зависимости от гендерных различий

Fig. 2. The structure of age periods of disease manifestation depending on gender differences

Все пациенты получали программную терапию согласно европейскому протоколу лечения EURO-EWING 2008. Данное программное лечение осуществлялось до 2019 г. включительно и предусматривало проведение многокурсовой неoadъювантной ПХТ в режиме VIDE (6 курсов с винкристином (1,5 мг/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1), ифосфамидом (3,0 г/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1), доксорубицином (20 мг/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1), этопозидом (150 мг/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1)) и адъювантной ПХТ в зависимости от гендерной принадлежности в режимах VAC/VAI (8 курсов с винкристином (1,5 мг/м²/сут в/в в день –1), дактиномицином (0,75 мг/м²/сут в/в в дни –2, –1), циклофосфамидом (1500 мг/м²/сут в/в в дни –2, –1)/

ифосфамидом (3,0 г/м²/сут в дни –2, –1), а также радикального хирургического лечения и ЛТ как на область первичной опухоли, так и на зоны метастатического поражения. Планирование объема лечения больных СЮ осуществлялось в соответствии со стадией распространенности опухолевого процесса, локализацией первичной опухоли и половой принадлежностью пациентов. В период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2019 г. комплексное лечение получили всего 36 (53,7 %) человек от общего числа пациентов. Следует отметить, что 2 пациентам выполнено проведение ВДПХТ в режимах TREOMEL с треосульфамом (12 г/м² в/в в дни –5, –4, –3) и мелфаланом (140 мг/м² в/в в день –2) и BUMEL с бусульфамом (1 мг/кг перорально в дни –6, –5, –4, –3) и мелфаланом (140 мг/м² в/в в день –2) с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток.

После завершения циклов ПХТ и радикального хирургического лечения всем пациентам осуществлялось проведение дистанционной ЛТ (ДЛТ) как непосредственно на область первичного опухолевого субстрата, так и на зоны метастатического поражения. Стандартная суммарная очаговая доза (СОД) на область первичной опухоли составила от 45 до 54 Гр (5 фракций в неделю по 1,8 Гр). На зоны, где сокращение опухоли составило менее 30 %, проводили буст 15 Гр. В 2 случаях ДЛТ проводилась в дооперационном периоде ввиду сохранения нерезектабельных размеров первичной опухоли после ПХТ и ее анатомически неблагоприятной локализации (кости таза). Пациентам с наличием отдаленного метастатического поражения легочной ткани, головного мозга также проводилась ЛТ на область вторичного поражения в режимах, соответствующих облучению критических областей: крупнокупольное облучение легких в СОД 15 Гр (5 фракций в неделю по 1,2 Гр) и облучение всего головного мозга в дозе 30 Гр (5 фракций в неделю по 2 Гр).

Комбинированное лечение с применением химиотерапевтического и хирургического лечения получил 31 (46,2 %) ребенок. Всего 2 детям в составе комплексной и комбинированной терапии была проведена ВДПХТ с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. В случае прогрессии опухолевого процесса пациентам выполняли ПХТ линии резерва. В качестве лекарственной терапии 2-й и последующих линий применяли курсы по соответствующим схемам: TEM/IR с темозоломидом (100 мг/м²/сут в/в в дни –5, –4, –3, –2, –1) и ириноктаном (250 мг/м²/сут в/в в день –6), ICE с этопозидом (100 мг/м²/сут в дни –3, –2, –1), карбоплатином (200 мг/м²/сут в/в в дни –3, –2, –1) и ифосфамидом (3 г/м²/сут в дни –3, –2, –1). Причинами незавершенности комплексного лечения стали: инкурабельность пациентов, обусловленная рефрактерным течением СЮ с тотальной генерализацией опухолевого процесса, требующая паллиативного лечения и психосиндромной терапии, отказ родителей от проведения даль-

нейшей терапии, смерть пациента, а также установка эндопротезов, что стало противопоказанием к проведению дальнейшей ЛТ.

Ответ на терапию оценивали по результатам комплексного контрольного обследования: спиральная компьютерная рентгеновская томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, остеосцинтиграфия костей скелета, пункционная биопсия костного мозга не менее чем из 4 точек.

Статистические методы

Результаты ОВ и БСВ оценивались по кривым, построенным по методу Каплана–Майера. Показатели ОВ рассчитывались от момента первичного обращения пациента до даты его смерти от любой причины или момента последнего наблюдения.

БСВ оценивали с момента первичного обращения пациента до даты соответствующего негативного события (прогрессия опухолевого процесса, рецидив, смерть от любой причины).

Статистическая обработка полученной базы данных производилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic 26. Сравнение 2 независимых групп по качественному признаку проводили посредством построения таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Для оценки влияния пола на возможность возникновения заболевания, а также формы распространенности опухолевого процесса на его неблагоприятный исход использовался расчет отношения шансов.

Результаты

При анализе результатов ОВ и БСВ в общей когорте больных ($n = 67$) медиана сроков наблюдения ОВ составила 60 мес, в то время как медиана БСВ у пациентов общей группы исследования составила лишь 17 мес. Двухлетняя и 5-летняя ОВ и БСВ у пациентов общей группы достигали 80,6 % и 56,7 %, 38,6 % и 10,6 % соответственно (рис. 3, 4).

При проведении сравнительного анализа между пациентами исследуемых возрастных групп статистически значимых различий выявить не удалось ($p > 0,05$), однако при сравнении больных по половому признаку в общей группе исследуемых было установлено значимое преобладание пациентов мужского пола ($p = 0,025$). На основании полученных результатов нами было установлено, что шансы заболеть СЮ у мальчиков были статистически значимо выше в 2,2 раза по сравнению с девочками (95 % доверительный интервал 1,1–4,3). Показатели ОВ и БСВ также имели некоторые различия в зависимости от половой принадлежности пациентов. Так, показатели 2- и 5-летней ОВ и БСВ у пациентов мужского пола в общей когорте достигали 80 % и 37 %, 55 % и 15 % соответственно. Наряду с этим у пациенток женского пола показатели 2- и 5-летней ОВ и БСВ в группе исследования составили 81,5 % и 43,1 %, 59,3 % и 7,0 % соответственно (рис. 5, 6). Несмотря

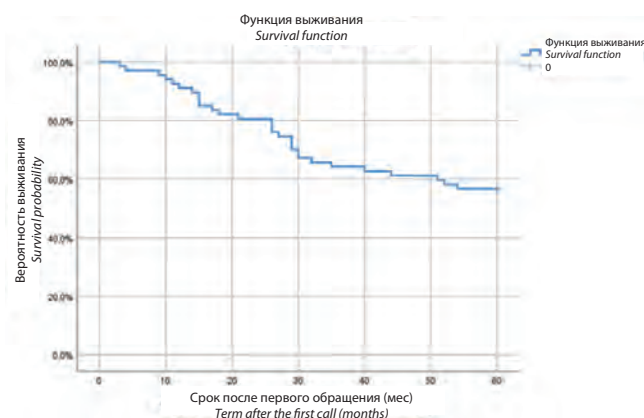


Рис. 3. ОВ в общей когорте больных СЮ

Fig. 3. OS in the general cohort of patients with ES

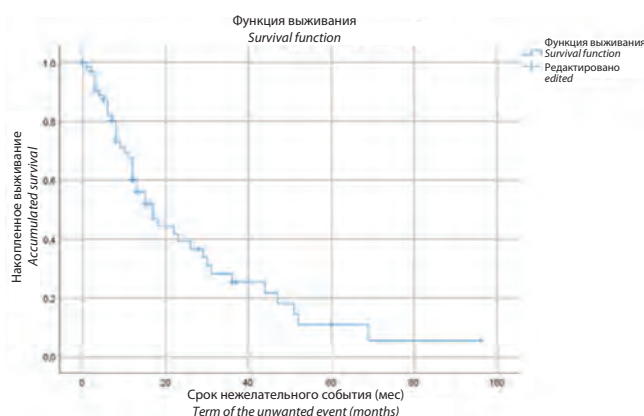


Рис. 4. БСВ в общей когорте больных СЮ

Fig. 4. EFS in the general cohort of patients with ES

на наличие общей тенденции к более продолжительному периоду как ОВ, так и БСВ у девочек в сравнении с мальчиками в общей когорте, статистически значимого влияния гендерного фактора на данные показатели в нашем исследовании проследить не удалось ($p > 0,05$).

При анализе ОВ и БСВ у пациентов с различными формами распространенности опухолевого процесса при СЮ нами были получены следующие результаты. Двухлетняя и 5-летняя ОВ и БСВ у пациентов с локализованной формой СЮ составили 96,2 % и 41,4 %, 73,1 % и 0 %. В свою очередь, показатели 2- и 5-летней ОВ и БСВ у пациентов с генерализованной формой были значительно ниже и составили 70,7 % и 37 %, 46,3 % и 14 %. Эти данные наглядно представлены на рис. 7, 8. Несмотря на тенденцию к существенному снижению показателей ОВ у пациентов с наличием отделенных метастатических очагов в сравнении с пациентами с локализованной формой СЮ, статистически значимого влияния формы распространенности опухолевого процесса на показатели ОВ у больных в общей когорте выявить не удалось ($p > 0,05$). Также данный фактор не оказывал статистически значимого влияния и на показатели БСВ у пациентов общей группы исследования ($p > 0,05$).

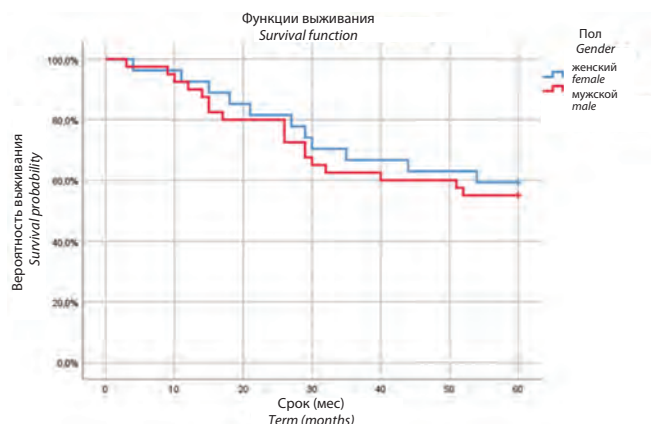


Рис. 5. ОВ у мальчиков и девочек в общей группе

Fig. 5. OS in boys and girls in the general group

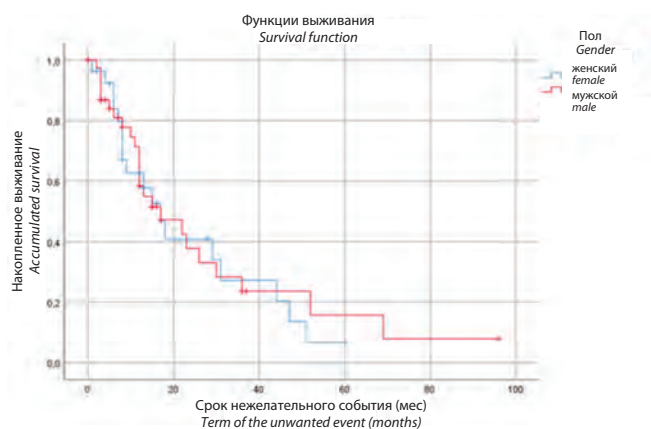


Рис. 6. БСВ у мальчиков и девочек в общей группе

Fig. 6. EFS in boys and girls in the general group

При проведении сравнительного анализа между группами пациентов с локализованной и диссеминированной формой СЮ нами также установлено, что непосредственно у пациентов с локализованной формой опухолевого процесса шансы умереть были статистически значимо в 3,2 раза ниже, чем у пациентов с генерализованной формой (95 % доверительный интервал 0,11–0,92).

Эффективность программной терапии по протоколу EURO-EWING 2008 у пациентов, получивших комплексное и комбинированное лечение, оценивалась на основании результатов продолжительности БСВ (рис. 9).

При проведении пациентам комплексного и комбинированного лечения показатели БСВ имели некоторые различия. Так, нами было установлено, что 2- и 5-летняя БСВ у больных, получивших комбинированное лечение, составила 47,4 % и 27,1 %, в свою очередь у комплексно пролеченных пациентов показатели 2- и 5-летней БСВ составили 34,7 % и 5,2 % соответственно, однако статистически значимого влияния объем проведенного лечения на показатели БСВ в нашем исследовании не оказывал ($p > 0,05$).

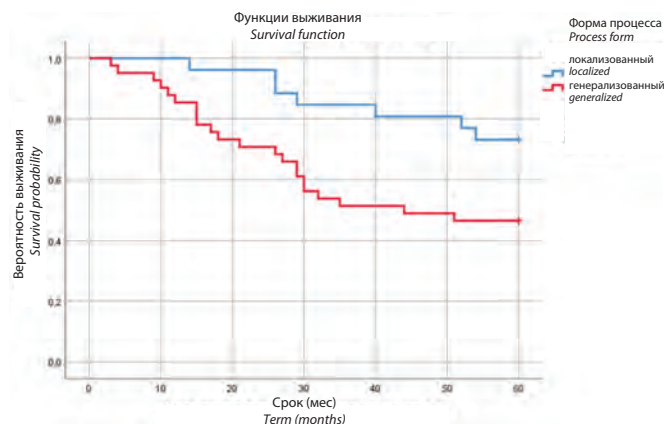


Рис. 7. ОВ в зависимости от формы распространения СЮ

Fig. 7. OS depending on the form of distribution of ES

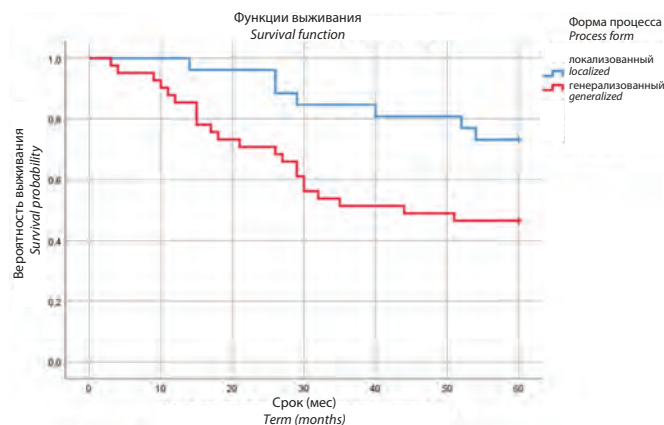


Рис. 8. БСВ в зависимости от формы распространения СЮ

Fig. 8. EFS depending on the form of distribution of ES

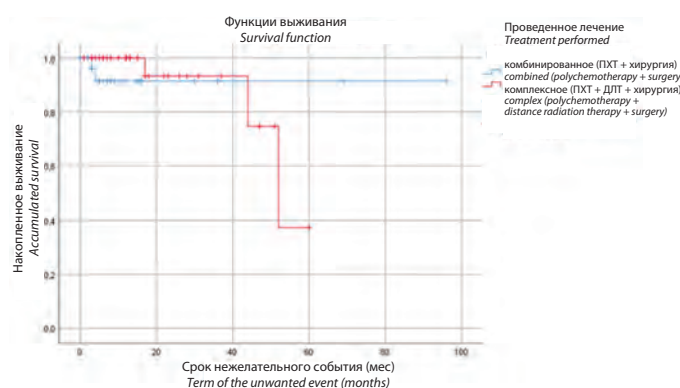


Рис. 9. БСВ у пациентов общей когорты в зависимости от проводимого объема лечения

Fig. 9. EFS in patients of the general cohort depending on the volume of treatment

Обсуждение

Проведенный нами анализ пациентов детского и подросткового возраста продемонстрировал, что в целом показатели 5-летней ОВ и БСВ у девочек и мальчиков в общей когорте существенно не отличались (59,3 % и 7,0 % соответственно у девочек против 55 % и 15 % соответственно у мальчиков). В то же время, как показал сравнительный анализ, шансы на возникновение СЮ у пациентов мужского пола были статистически в 2,2 раза выше, нежели у девочек ($p = 0,025$). Полученные результаты соответствуют общемировым статистическим данным и свидетельствуют, вероятно, о нетривиальной роли гендерного фактора в предрасполагающих к возникновению СЮ процессах, при этом, как показывают многочисленные исследования, на агрессивность клинического течения опухоли при прочих равных условиях данный фактор существенного влияния не оказывает [1, 4, 5].

Наряду с этим показатели 5-летней ОВ у больных с локализованной формой СЮ оказались существенно выше в сравнении с пациентами, имевшими диссеминированную форму СЮ (73,1 % — с локализованной формой СЮ, 46,3 % — с генерализованной формой). В то же время показатель 5-летней БСВ у пациентов с исходным диссеминированным опухолевым процессом был несколько выше и составил 14 % против 0 % у больных с локализованной формой СЮ, что может свидетельствовать в пользу системного агрессивного характера течения опухолевого процесса и наличия циркулирующих микрометастазов даже при локализованных формах СЮ.

При анализе 5-летней БСВ в зависимости от проведенного лечения у пациентов общей группы исследования нами выявлено, что у больных, получивших комбинированное лечение, данный показатель составил 27,1 %, в то время как 5-летняя БСВ у комплексно пролеченных пациентов оказалась значительно ниже и составила лишь 5,2 %. Как мы полагаем, данные результаты, вероятно, могут являться подтверждением того, что проводимое специализированное лечение реализует не только противоопухолевые эффекты, но также способствует формированию более резистентной опухолевой модели, что находит свое отражение в приобретении агрессивного клинического течения СЮ даже у пациентов с исходной локализованной формой опухолевого процесса. Однако выполненный в нашем исследовании анализ показал, что объем проведенного лечения на показатели БСВ в общей когорте пациентов статистически значимого влияния не оказывал ($p > 0,05$).

Заключение

С течением времени противоопухолевая терапия СЮ претерпела целый ряд ключевых эволюционных изменений. И если еще в прошлом столетии показатель смертности при данной опухоли достигал 100 %, то в настоящее время благодаря комплексному мультимодальному подходу в лечении данной онкопатологии отмечается, несомненно, значимый прогресс. Однако недостаточная эффективность действующей программной терапии в лечении больных СЮ по причине неудовлетворительных результатов по-прежнему остается одной из актуальных нерешенных проблем в рамках детской онкологии.

Несмотря на соответствие полученных нами результатов ОВ у больных СЮ общемировым статистическим данным, в целом сохраняется тревожная тенденция к сокращению продолжительности жизни у таких пациентов даже на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Подтверждением этому также явились и неудовлетворительные показатели беспрогрессивной выживаемости у больных СЮ, которые свидетельствуют о том, что даже несмотря на своевременно начатое специализированное лечение согласно протоколу EURO-EWING 2008, быстрая генерализация вне зависимости от формы распространения опухолевого процесса остается одной из острейших проблем в лечении пациентов с данной онкопатологией. Вероятно, это может быть связано с тенденцией к системной форме течения СЮ и наличием уже имеющихся, клинически не определяемых стандартными методами обследования микрометастазов у пациентов, имеющих в том числе и локализованную форму процесса. Все это диктует острую необходимость поиска новых возможностей ранней лабораторной диагностики прогнозирования диссеминации опухолевого процесса и усовершенствования терапевтических подходов в лечении данной высокозлокачественной онкопатологии [9]. Так, разработка и активное внедрение в клиническую практику новых подходов в противоопухолевой лекарственной терапии в последние десятилетия уже внесли огромный вклад в улучшение результатов лечения при различных злокачественных процессах как во взрослой, так и в детской онкологической практике. Особенно перспективным, на наш взгляд, показало себя направление иммунотерапии злокачественных опухолей, в частности при лечении СЮ [10–12]. Таким образом, мы полагаем, что усовершенствование уже имеющихся терапевтических подходов и внедрение новых путей для воздействия на опухолевый процесс при СЮ позволит не только улучшить качество жизни пациентов, но и существенно повысить продолжительность их жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Самбунова Н.В., Пименов И.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза. Вопросы современной педиатрии 2019;18(4):257–63. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042. [Samburova N.V., Pimenov I.A., Zhevak T.N., Litvitsky P.F. Ewing's sarcoma: molecular genetic mechanisms of pathogenesis. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2019;18(4):257–63. (In Russ.)].
- Васильев Н.В., Полетаева С.В., Табакаев С.А., Тюкалов Ю.И., Перельмутер В.М. Саркома Юинга: особенности лимфогенного метастазирования и факторы прогноза. Сибирский онкологический журнал 2019;18(5):29–37. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-29-37. [Vasilyev N.V., Poletaeva S.V., Tabakaev S.A., Tyukalov Yu.I., Perelmuter V.M. Ewing sarcoma: features of lymphogenous metastasis and prognostic factors. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2019;18(5):29–37. (In Russ.)].
- Kridis W.B., Toumi N., Chaari H., Khanfir A., Ayadi K., Keskes H., Boudawara T., Daoud J., Frikha M. A Review of Ewing Sarcoma Treatment: Is it Still a Subject of Debate? Rev Recent Clin Trials 2017;12(1):19–23. doi: 10.2174/1574887112666170120100147.
- Negru M.E., Sponghini A.P., Rondonotti D., Platini F., Giavarra M., Forti L., Lombardi M., Masini L., Boldorini R., Galetto A. Primary Ewing's sarcoma of the sinonasal tract, eroding the ethmoid and sphenoid sinus with intracranial extension: a rare case report. Mol Clin Oncol 2015;3(4):807–10. doi: 10.3892/mco.2015.548.
- Karski E.E., McIlvaine E., Segal M.R., Krailo M., Grier H.E., Granowetter L., Womer R.B., Meyers P.A., Felgenhauer J., Marina N., DuBois S.G. Identification of discrete prognostic groups in Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2016;63(1):47–53. doi: 10.1002/pbc.25709.
- Muratori F., Totti F., Cuomo P., Beltrami G., Matera D., Tamburrini A., Capanna R., Roselli G., Campanacci D.A. Multimodal Treatment in Pelvic Ewing Sarcoma: A Prognostic Factor Analysis. Surg Technol Int 2019;34:489–96. PMID: 30888673.
- Martin E., Senders J.T., Ter Wengel P.V., Smith T.R., Broekman M.L.D. Treatment and survival of osteosarcoma and Ewing sarcoma of the skull: a SEER database analysis. Acta Neurochir (Wien) 2019;161(2):317–25. doi: 10.1007/s00701-018-3754-y.
- Yu H., Ge Y., Guo L., Huang L. Potential approaches to the treatment of Ewing's sarcoma. Oncotarget 2017;8(3):5523–39. doi: 10.18632/oncotarget.
- Кит О.И., Юрченко Д.Ю., Ульянова Е.П., Бурцев Д.В., Кузнецов С.А., Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Мкртчян Г.А., Пак Е.Е., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Поповян О.П. ZEB1 как дополнительный предиктор опухолевой прогрессии при саркоме Юинга. Результаты морфологического исследования на популяции детского и подросткового возраста. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(3):39–46. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-39-46. [Kit O.I., Yurchenko D.Yu., Ulyanova E.P., Burtsev D.V., Kuznetsov S.A., Sagakyants A.B., Frantsiyants E.M., Mkrtychyan G.A., Pak E.Ye., Starzhetskaya M.V., Bepalova A.I., Popovyan O.P. ZEB1 as an additional predictor of tumor progression in Ewing's sarcoma. Results of a morphological study on a population of children and adolescents. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(3):39–46. (In Russ.)].
- Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). Южно-Российский онкологический журнал 2020;1(2):36–45. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-5. [Sagakyants A.B. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = South Russian Journal of Cancer 2020;1(2):36–45. (In Russ.)].
- Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(3):173–8. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188. [Shamanskaya T.V., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Kachanov D.Yu. Anti-GD2 immunotherapy with the chimeric antibody ch14.18 for high-risk neuroblastoma. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020;19(3):173–8. (In Russ.)].
- Subbiah V., Anderson P. Targeted Therapy of Ewing's Sarcoma. Sarcoma 2011;2011:686985. doi: 10.1155/2011/686985.

Статья поступила в редакцию: 26.02.2021. Принята в печать: 10.04.2021.

Article was received by the editorial staff: 26.02.2021. Accepted for publication: 10.04.2021.