

Киселев Л.П.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Kisialeu L.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Результаты терапии опухолей семейства саркомы Юинга у детей Республики Беларусь

Treatments results of pediatric patients with Ewing's sarcoma family tumors in Belarus Republic

Резюме

Термин «опухоли семейства саркомы Юинга» (СЮ) объединяет новообразования костной и мягкотканой локализации на основании идентичных генетических поломок, связанных с 22-й хромосомой. Исторически и до настоящего времени применялись различные стратегии для курации патологии; однако объединяющими моментами являются обязательный локальный контроль (операция и/или лучевая терапия) и необходимость использования системной полихимиотерапии. Целью исследования был анализ долгосрочных результатов лечения пациентов детского возраста с СЮ в Республике Беларусь (РБ). В анализ включен 161 пациент с опухолями семейства СЮ за период наблюдения с 1999 по 2014 г. 15-летняя общая выживаемость для всей когорты пациентов составила 52,8%, при локализованных и метастатических формах она была 67,0% и 19,9% соответственно. Исключая метастатическое поражение, не выявлено клинико-патологических характеристик пациентов, позволяющих однозначно прогнозировать исход заболевания на этапе первичной диагностики. Констатируется, что показатели долгосрочной выживаемости пациентов с СЮ в РБ соответствуют параметрам стран с развитой системой здравоохранения. Для большинства метастатических и трети локализованных форм заболевания необходим поиск новых прогностических и терапевтических подходов.

Ключевые слова: саркома Юинга, лечение, выживаемость, Республика Беларусь.

Abstract

Ewing Sarcoma (ES) included classical ES of bone and extraskeletal ES based on genetic breakdowns of 22 chromosomes. Aim of this study was to evaluate the long-term survival and to investigate whether patient characteristics differ between cases with favorable and unfavorable clinical outcomes. 161 pediatric patients with ES were analyzed. Survival rate estimated via the Kaplan – Meier method and compared using log-rank tests and Cox proportional hazard models.

15-year overall survival (OS) of all patients was 65.9%, for the cohorts of patients with localized and metastatic disease OS was 70.1% and 21.9% respectively. Known clinical prognostic factors (age, sex, tumors volume, response to treatment and other) did not differ between patients with favorable and unfavorable outcomes. Treatment results for patients with ES family tumors from the Belarus Republic comply with generally accepted standards. Patients with metastatic status need new treatment strategies. Searching for new predictive markers is necessary for early detection of resistant to conventional treatment patients with localized ES.

Keywords: Ewing sarcoma, children, treatment, survival.

■ ВВЕДЕНИЕ

Системный анализ онкологического формирования и использования химиотерапии, результатов лечения [1–3]. Впервые описанная Дж. Юингом, саркома Юинга (СЮ) при локализованных мелких округлых опухолях обнаруживается у молодых пациентов на первом месте. Исторически отдельно выделяется фиброзная нейрозктодерма (СЮ), однако на основании обнаруженных с 22-й хромосомой) В. предложил рассматривать в саркомы Юинга [6]. На протяжении десятилетий диагностические опции для педиатрических протоколов в Европейском союзе (ЕС) не используются для курации данных заболеваний. Основным является осуществление локальной терапии. Результаты этих исследований (60–70%-й выживаемости для локализованных форм) формами заболеваний имеют метастазы на момент диагностики и для них показатели выживаемости (>20–25%) на протяжении последующих лет. Наличие метастазов в большинстве случаев представлены другими клиническими формами. Большой размер новообразований после индукционной терапии новообразования, позволяющей свидетельствовать о худшем прогнозе. Параметры весьма вариабельны и не используются в современной классификации индукционной терапии.

В настоящем исследовании проанализированы данные 161 пациента в Республиканском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РЦОГиИ) с 1999 по 2014 г.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка показателей долгосрочной выживаемости и результатов терапии СЮ у пациентов детского возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы данные 161 пациента с СЮ, зарегистрированных в РЦОГиИ, с 1999 по 2014 г. с подтвержденным диагнозом.

«Гематология. Трансфузиология»

■ ВВЕДЕНИЕ

Системный анализ онкологических заболеваний подразумевает формирование и использование канцер-регистров при оценке заболеваемости, результатов лечения и посттерапевтического наблюдения [1–3]. Впервые описанная Джеймсом Юингом в 1921 г. как эндотелиома кости, саркома Юинга (СЮ) представлена фенотипом низкодифференцированных мелких округлых голубых клеток [4]. У детей и подростков заболевание обнаруживается в основном в костях, однако для взрослых пациентов на первое место выходят мягкотканые локализации [5]. Исторически отдельно выделялась опухоль Аскина, примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) или мягкотканая СЮ, однако на основании общих генетических поломок (ассоциированных с 22-й хромосомой) Всемирная организация здравоохранения предложила рассматривать все эти нозологии как опухоли семейства саркомы Юинга [6]. На протяжении последних десятилетий лечебные и диагностические опции для пациентов с СЮ исследуются посредством мультицентровых протоколов. В Соединенных Штатах Америки (США) и Европейском союзе (ЕС) несколько вариантов системной терапии используются для курации данной нозологии. Объединяющим моментом является осуществление локального контроля (операция и/или лучевая терапия). Результаты этих трайлов свидетельствуют о возможности 60–70%-й выживаемости для пациентов с неметастатическими (локализованными) формами заболевания [7, 8]. Однако около трети пациентов имеют метастазы на момент инициальной постановки диагноза, и для них показатели выживаемости остаются драматически низкими (>20–25%) на протяжении последних десятилетий, несмотря на использование максимально агрессивных подходов в терапии [9, 10]. Помимо наличия метастазов в большом количестве литературных источников представлены другие клинические маркеры неблагоприятного прогноза. Большой размер новообразования, недостаточная степень некроза опухоли после индукционной химиотерапии, центральная локализация новообразования, пол и более старший возраст пациента могут свидетельствовать о худшем исходе заболевания [11, 12]. Однако эти параметры весьма вариабельны и на сегодняшний день, как правило, не используются в современных протоколах в качестве маркеров стратификации индукционной терапии.

В настоящем исследовании приведены результаты лечения 161 пациента в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) Республики Беларусь (РБ) с 1999 по 2014 г.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка показателей долгосрочной выживаемости и анализ исходов терапии СЮ у пациентов детского возраста Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы данные Детского субканцер-регистра, в котором с 1999 по 2014 г. зарегистрирован 161 пациент с СЮ, диагностированными в РНПЦДОГИ, который является единственным учреждением

для лечения детей и подростков РБ до 18-летнего возраста [9]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНПЦДОГИ. При постановке диагноза использовался гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический (установление посредством полимеразной цепной реакции в реальном времени наличия в ткани опухоли и костном мозге транслокаций, связанных с 22-й хромосомой: $t(11;22)$, $t(21;22)$, $t(7;22)$, $(17;22)$, $t(2;22)$) методы. Пациентам осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия) и проводилось программное системное лечение. Использовались 5 режимов системной химиотерапии. При режиме А, который применялся на более ранних этапах и, как правило, для экстраосальной СЮ, химиотерапия осуществлялась по протоколу мягкотканых опухолей рабдоидного генеза: использовались винкристин, доксорубин, алкилирующие агенты, этопозид, препараты платины [10]. Режим В базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1992 г.: использовались винкристин, доксорубин, дактиномицин, этопозид, а также алкилирующие агенты ифосфамид и циклофосфамид в режиме рандомизации [11]. Индукционная схема режима С соответствовала рекомендациям американских детских онкологов для костной СЮ и подразумевала проведение в альтернирующем режиме блоков винкристин / доксорубин / циклофосфамид и этопозид / ифосфамид [12]. Консолидирующая терапия режима С проводилась посредством высоких доз бусульфана и мелфалана с поддержкой периферической стволовой клеткой [13]. Режим D базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1999 г.: индукционные блоки были четырехкомпонентными (винкристин, доксорубин, ифосфамид и этопозид), консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин Д) [14]. Режим Е: при постановке диагноза пациентам с локализованными формами СЮ уровень экспрессии мРНК TFPI2 (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудов VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли исследовались в проспективном режиме. В качестве молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза (МКНП) нами ранее был определен уровень экспрессии мРНК гена TFPI2 $\leq 0,8$ и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189 $\leq 1,0$ в ткани опухоли перед началом терапии [2].

После окончания лечения пациенты наблюдались Детским субканцер-регистром Республики Беларусь с постоянным обновлением статуса. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программы STATISTICA 6.0. Количественные данные были представлены с определением медианы (Ме [25; 75]), минимумов-максимумов, качественные данные были выражены в абсолютных величинах и процентах. Проверка гипотез о равенстве двух средних проводилась с помощью U-критерия Манна – Уитни или Фишера для количественных признаков. Кривые общей выживаемости и бессобытийной выживаемости выстраивали по методу Каплана – Мейера (Kaplan – Meier); для сравнительной оценки достоверности различий

использовали логранговый критерий, статистически значимыми пр...

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБС

У 8 из 161 (4,9%) пациенток (с локализованной формой) констатирован рецидив (прогрессирование заболевания, инфекционные осложнения). В 7 случаях (4,3%), у 2 пациенток рецидивы имелись в виде метастазов. Вторая опухоль отмечена у 1 пациента (0,6%) в группе пациентов, находившихся в ремиссии после завершения лечения.

Учитывая, что наличие метастазов при постановке диагноза является неблагоприятным фактором прогноза, клинко-патологические данные были разделены на две группы: локализованные и метастатические формы СЮ.

Клинко-патологические данные были разделены на две группы на основании наличия или отсутствия метастазов. В группе локализованных форм СЮ представлено 152 пациента (94,1%), в группе метастатических форм – 9 пациентов (5,6%).

Всего из 112 пациентов с локализованной формой СЮ, 74 находятся в ремиссии (все с локализованной формой), 38 – рецидивы после терапии 2-й линии.

Как видно из данных, преобладали в группе локализованных форм СЮ пациенты с локализованной формой опухоли. В группе рецидивов, так и у пациентов с метастатическими формами СЮ, преобладали пациенты с метастатическими формами СЮ.

Всего локализованная форма СЮ была представлена 152 пациентами (94,1%), метастатическая форма – 9 пациентами (5,6%).

Всего локализованная форма СЮ была представлена 152 пациентами (94,1%), метастатическая форма – 9 пациентами (5,6%).

Всего локализованная форма СЮ была представлена 152 пациентами (94,1%), метастатическая форма – 9 пациентами (5,6%).

Всего локализованная форма СЮ была представлена 152 пациентами (94,1%), метастатическая форма – 9 пациентами (5,6%).

использовали логранговый критерий (log-rank test). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 8 из 161 (4,9%) пациента (2 с локализованными, 6 с метастатической формой) констатированы отрицательные события, не связанные с рецидивом (прогрессированием) основного заболевания. Смерть от инфекционных осложнений без признаков наличия рецидива была в 7 случаях (4,3%), у 2 пациентов с локализованными, 5 с метастатическими формами. Вторая опухоль (остеосаркома) после окончания лечения отмечена у 1 пациента (0,6%). Эти пациенты не классифицированы ни в группу пациентов, находящихся в ремиссии, ни в группу случаев с рецидивом заболевания.

Учитывая, что наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза является наиболее значимым известным фактором прогноза, клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными и метастатическими формами оценивались отдельно.

Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами СЮ представлены в табл. 1. Пациенты были разделены на 2 группы на основании наличия или отсутствия рецидива/продолженного роста заболевания.

38 из 112 пациентов с локализованной СЮ (33,9%) имели рецидив заболевания, 74 находятся в ремиссии. 6 из 38 (15,7%) пациентов с рецидивами (все с локализованными формами) повторно вышли в ремиссию после терапии 2-й линии и живы на момент анализа.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, мужской пол несколько преобладал в группе рецидивов (55,3% vs 40,5%), однако относительные значения количества пациентов старшей возрастной группы были практически идентичными (36,8% vs 39,1%). Уровень ЛДГ наряду с размерами опухолевого очага варьировался в широких диапазонах как в группе рецидивов, так и у пациентов в ремиссии и значимо не отличался при оценке медианных значений. Наиболее частой локализацией (около половины случаев) в обеих группах были конечности.

Тазовая локализация при неметастатических формах чаще встречалась не в группе рецидивов, а у пациентов, находящихся в ремиссии. Анализируя этап локального контроля, можно отметить, что практически идентичными были относительные значения таких показателей, как широкая резекция опухоли и использование только лучевой терапии в качестве местного лечения. Отмечен больший удельный вес случаев применения протоколов для мягкотканых рабдоидных опухолей в группе с неблагоприятными исходами заболевания; также для этой группы констатирован меньший процент случаев с выраженным патоморфозом опухоли ($\geq 90\%$). Морфологический диагноз саркомы Юинга и ПНЭО СЮ встречался в сопоставимом числе случаев и составил 39,5% и 35,1% в сравниваемых группах.

В когорте с метастатическими формами опухолей семейства СЮ у 31 из 41 пациента (75,6%) произошел рецидив, а ремиссия констатирована в 10 случаях. Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами СЮ представлены в табл. 2. Локализация первичного опухолевого очага в тазу или позвоночнике не была прерогативой

Таблица 1
Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами опухолей семейства СЮ

Характеристики	Пациенты с рецидивом, N=38		Пациенты без рецидива, N=74		p
	N	%	N	%	
Пол					
Мужской	21	55,3	30	40,5	0,1385
Женский	17	44,7	44	59,5	
Возраст, годы					
≤14	24	63,2	45	61,9	0,8089
>14	14	36,8	29	39,1	
ЛДГ, ед/мл медиана (мин.-макс.)	427 (166–732)	-	474 (311–733)		0,3423
Анатомическая локализация					
Бедро	7	18,2	12	15,6	0,7685
Большеберцовая кость	4	10,4	10	13,0	0,6508
Малоберцовая кость	3	7,8	0	0	0,0143
Стопа	2	5,2	2	2,6	0,4894
Ключица	0	0	2	2,6	0,3065
Лопатка	1	2,6	1	1,3	0,6281
Ребро	8	21,2	16	24,6	0,9446
Плечо	1	2,6	7	9,1	0,1840
Предплечье	2	5,2	0	0	0,0464
Кисть	0	0	1	1,3	0,4716
Череп	5	8,6	3	3,9	0,0765
Позвонки	3	7,8	9	11,7	0,4893
Таз	2	5,2	11	14,3	0,1331
Гистология					
Классическая СЮ	23	60,5	48	64,9	0,6518
Мякотканая СЮ	15	39,5	26	35,1	
Размер опухоли, см медиана (мин.-макс.)	6,7 (2,3–17,2)	-	5,8 (3,4–18,6)	-	0,9697
Объем опухоли, мл медиана (мин.-макс.)	125 (25–430)	-	145 (37–330)	-	0,4547
Операция					
Широкая резекция	12	31,6	26	34,1	0,7066
Частичная резекция	8	21,1	17	20,1	0,8172
Не выполнялась	18	47,3	31	45,8	0,5801
Локальный контроль					
Только операция	15	39,5	26	35,1	0,6518
Операция и облучение	9	23,7	19	25,7	0,8177
Только облучение	14	36,8	29	39,2	0,8089
Гистологический ответ					
Некроз ≥90%	7	53,9	26	76,5	0,0662
Некроз <90%	6	46,1	8	23,5	
Режим химиотерапии					
Режим А*	7	18,4	7	9,5	0,1745
Режим В	3	7,9	3	4,1	0,3927
Режим С	13	34,2	19	25,7	0,3438
Режим D	9	23,7	19	25,7	0,8177
Режим E	6	15,8	26	35,0	0,0319

Примечание:

* описание режимов химиотерапии представлено в главе «Материалы и методы».

Таблица 2
Клинико-патологические

Характеристики
Пол
Мужской
Женский
Возраст, годы
≤14
>14
ЛДГ, ед/мл
медиана (мин.-макс.)
Анатомическая локализация
Бедро
Большеберцовая кость
Малоберцовая кость
Стопа
Ключица
Лопатка
Ребро
Плечо
Предплечье
Кисть
Череп
Позвонки
Таз
Размер опухоли, см
медиана (мин.-макс.)
Объем опухоли, мл
медиана (мин.-макс.)
Операция
Широкая резекция
Частичная резекция
Не выполнялась
Локальный контроль
Только операция
Операция и облучение
Только облучение
Гистологический ответ
Некроз ≥90%
Некроз <90%
МТС изолированно в легкие
Другие
Режим химиотерапии
Режим А*
Режим В
Режим С
Режим D
Режим E

Таблица 2

Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатической СЮ

Характеристики	Пациенты с рецидивом, N=31		Пациенты без рецидива N=10		P
	N	%	N	%	
Пол					
Мужской	21	67,8	5	50,0	0,3111
Женский	10	32,2	5	50,0	
Возраст, годы					
≤14	15	48,4	9	90,0	0,0202
>14	16	51,6	1	10,0	
ЛДГ, ед/мл медиана (мин.-макс.)	427 (166–732)	-	474 (311–733)		0,3423
Анатомическая локализация					
Бедро	10	32,3	2	20,0	0,4588
Большеберцовая кость	1	3,2	1	10,0	
Малоберцовая кость	1	3,2	1	10,0	0,3872
Стопа	0	0	0	0	
Ключица	0	0	0	0	0,4102
Лопатка	0	0	0	0	
Ребро	2	6,4	0	0	0,7773
Плечо	0	0	0	0	
Предплечье	0	0	0	0	0,9420
Кисть	0	0	0	0	
Череп	0	0	0	0	0,9420
Позвонки	5	16,0	2	20,0	
Таз	12	38,9	4	40,0	
Размер опухоли, см медиана (мин.-макс.)	6,7 (2,3–17,2)	-	5,8 (3,4–18,6)	-	0,9697
Объем опухоли, мл медиана (мин.-макс.)	125 (25–430)	-	145 (37–330)	-	0,4547
Операция					
Широкая резекция	4	12,8	3	30,0	0,2115
Частичная резекция	1	3,2	1	10,0	
Не выполнялась	26	84,0	6	60,0	0,1128
Локальный контроль					
Только операция	1	3,7	3	30,0	0,0131
Операция и облучение	4	14,8	1	10,0	
Только облучение	22	81,5	6	60,0	0,5169
Гистологический ответ					
Некроз ≥90%	5	100,0	3	100,0	0,3358
Некроз <90%	0	0	0	0	
МТС изолированно в легкие	9	29,1	6	60,0	0,0771
Другие	22	70,9	4	40,0	
Режим химиотерапии					
Режим А*	3	9,7	1	10,0	0,9761
Режим В	0	0	0	0	
Режим С	19	61,2	6	60,0	0,9420
Режим D	0	0	1	10,0	
Режим E	9	29,1	2	20,0	0,0746
					0,5751

Примечание:

* описание режимов химиотерапии представлено в главе «Материалы и методы».

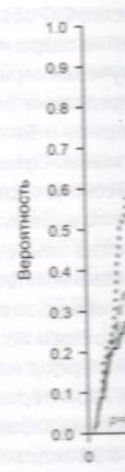
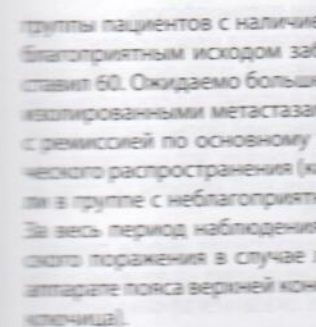


Рис. 3. Кумулятивная частота распространённости процесса

Локализованные формы: n=115, 38 р
Всех пациентов: n=161, 69 рецидивов
Метастатические формы: n=46, 31 ре



Как представлено на рис. 1 СВ составила 50,0%, для па-
нями формами она была 19,
0В (рис. 2) для всей коп-
тастатическими и локализо-
соответственно.

К4Р (рис. 3) для всей ко-
ллекции и соответственно.

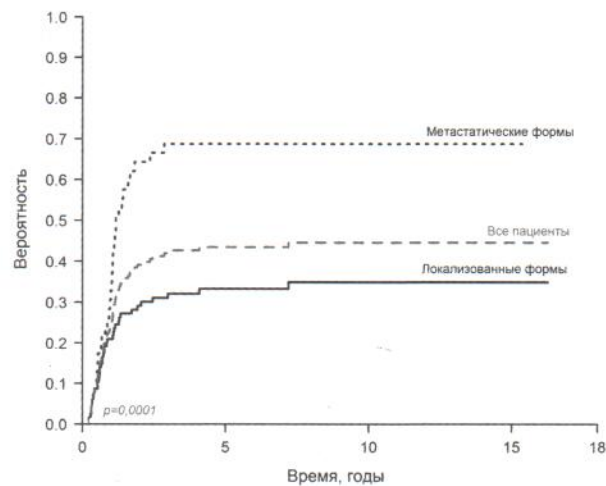


Рис. 3. Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов в зависимости от распространенности процесса

Локализованные формы: $n=115$, 38 рецидивов [$34,9\% \pm 4,7\%$]

Все пациенты: $n=161$, 69 рецидивов [$44,7\% \pm 4,1\%$]

Метастатические формы: $n=46$, 31 рецидив [$68,8\% \pm 7,1\%$]

группы пациентов с наличием рецидива (55% всех случаев), в группе с благоприятным исходом заболевания процент таких локализаций составил 60. Ожидаемо большее соотношение (60% vs 29,1%) пациентов с изолированными метастазами в легкие было констатировано в группе с ремиссией по основному заболеванию. Другие варианты метастатического распространения (кости, костный мозг, сочетанное) преобладали в группе с неблагоприятными исходами и составили 70,9% случаев. За весь период наблюдения не констатировано наличия метастатического поражения в случае локализации опухолевого очага в костном аппарате пояса верхней конечности (кость, предплечье, плечо, лопатка, ключица).

Мы оценили показатели БРВ, ОВ и КЧР за 15-летний период наблюдения как для всей когорты пациентов с опухолями семейства СЮ, так и отдельно для метастатических и локализованных форм заболевания.

Как представлено на рис. 1, БСВ всей когорты опухолей семейства СЮ составила 50,0%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами она была 19,9% и 62,5% соответственно.

ОВ (рис. 2) для всей когорты составила 52,8%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами она была 19,9% и 67,0% соответственно.

КЧР (рис. 3) для всей когорты составила 44,7%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами она была 68,8% и 34,9% соответственно.

Таким образом, термин опухоли семейства СЮ объединяет саркомы костных и мягкотканых локализаций. Лечение пациентов предусматривает местный контроль (операция и/или лучевая терапия) и полихимиотерапию. До настоящего момента не определена оптимальная стратегия системной терапии: в Северной Америке и Западной Европе используются различные терапевтические планы. Современные результаты лечения значительно лучше таковых несколько десятилетий назад, но даже максимально токсичные схемы не позволяют достигнуть прогресса в терапии подавляющего большинства пациентов с метастатическим поражением и около трети локализованных форм заболевания. Соответственно историческим этапам, в РБ использовались различные подходы для терапии пациентов с СЮ. В настоящем исследовании представлены результаты лечения за 15-летний период наблюдения и осуществлен анализ клинико-патологических характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания.

При оценке характеристик пациентов с рецидивом заболевания и находящихся в ремиссии констатируется сопоставимость сравниваемых групп по большинству параметров. Уровень ЛДГ и размеры новообразования характеризовались значительным диапазоном и не могут однозначно характеризовать ту или иную сравниваемую когорту при локализованных формах заболевания. В группе с неблагоприятными исходами заболевания несколько преобладали пациенты мужского пола, но принадлежность к старшей возрастной группе не оказала влияния на результат терапии. Наиболее частой локализацией первичного опухолевого очага в обеих группах были конечности. Обращает на себя внимание больший процент локализации опухоли в костях таза в группе пациентов с наличием ремиссии. Не отмечено различия в проценте случаев с выраженным посттерапевтическим патоморфозом.

Наличие метастатического поражения остается неоспоримым фактором плохого клинического исхода заболевания, и эта ситуация практически неизменна за весь период курации пациентов с опухолями семейства СЮ [8, 9]. В группе пациентов с ремиссией большинство пациентов были с изолированными метастазами в легких, что подтверждает несколько лучший прогноз выживаемости для этой когорты по сравнению с метастазами других локализаций [6, 7].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует четкое понимание того, какие локализованные формы СЮ не ответят на лечение и для каких метастатических форм терапия может оказаться эффективной [6, 10–14]. Соответственно, значимое клиническое преимущество может дать возможность прогнозирования пациентов с неблагоприятным исходом для использования для них новых агентов и режимов системного лечения. Поскольку новые препараты постоянно вводятся в практику, очень важным является определение когорт пациентов, для которых терапевтическая коррекция будет максимально рациональной. На сегодняшний день изучение молекулярно-биологических аспектов опухолевого процесса рассматривается как наиболее перспективное направление для поиска новых прогностических факторов.

При объединенной оценке клинических исходов Appelbaum et al. констатировали 62,6%-ю вероятность общей выживаемости для локализованных костных форм и 69,7% для экстраскелетной СЮ [9]. Данные

европейских и северо-американских результатов БРВ и ОВ для локализаций в диапазоне 60–70% для локализованных форм и 40–50% для метастатических форм (сравнительными (<25%) у пациентов на момент постановки диагноза, около половины пациентов выживают по данным рецензирования (End Results, 2014) [10]. Информация о выживаемости пациентов РБ (52,8%) не сопоставима с данными стран с развитой системой здравоохранения, что централизация диагностики и лечения в высокоспециализированных центрах является благоприятным фактором для раннего выявления рецидива и своевременного начала лечения. Можно констатировать, что в РБ не достигнута максимальная токсичность и эффективность. В связи с этим, вероятно, необходимы для раннего выявления рецидива и своевременного начала лечения.

ВЫВОДЫ

Результаты терапии опухолей семейства СЮ в Республике Беларусь сопоставимы с данными развитой системы здравоохранения и большинство пациентов имеют рецидивы и метастазы, что требует для своевременного начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allenmark D, Pottgen C, et al. (2014) Hematology and Hematology in the Elderly. (Ed. by Allenmark D, Pottgen C, et al.) (pp. 195–198).

европейских и северо-американских авторов свидетельствуют, что результаты БРВ и ОВ для локализованных форм заболевания колеблются в диапазоне 60–70% для локализованных форм, но остаются неудовлетворительными (<25%) у пациентов с наличием метастатического поражения на момент постановки диагноза. По результатам объединенного анализа, около половины всех диагностированных пациентов с СЮ выживают по данным регистров США (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results, 2014) и Европы (ACCIS, Automated Childhood Cancer Information System, 2007) [5, 8]. Анализ долгосрочных показателей выживаемости пациентов РБ показал, что уровень ОВ и БСВ как в общей когорте пациентов (52,8% и 50,0%), так и при локализованных формах, оцененных отдельно (62,5% и 67,0%), сопоставим со стандартами стран с развитой системой здравоохранения. Необходимо учитывать, что централизация диагностических и лечебных мероприятий в одном высокоспециализированном учреждении позволяет увеличить вероятность благоприятных исходов для всех педиатрических пациентов республики с данной патологией.

Можно констатировать, что современные планы терапии достигли максимальной токсичности, но не могут превысить определенного уровня эффективности. В связи с этим поиск новых технологий диагностики и лечения, вероятно, связанных с опухолевыми биомаркерами, необходим для раннего определения тех пациентов, которые будут резистентными к стандартной терапии и разовьют рецидив болезни в ближайшее время от начала лечения.

■ ВЫВОДЫ

Результаты терапии пациентов детского возраста с опухолями семейства СЮ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Около трети пациентов с локализованными и большинство с метастатическими формами заболевания имеют резистентность к системной терапии и требуют поиска новых подходов для своевременной диагностики и коррекции терапевтического плана.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Aleinikova O., Potapnev M., Syckevich O., Petrovich S., Ismail-zade R., Strongin Y. (2000) Dostijenia detskoj onkologii i hematologii v respublike Belarus' [Achievements for Pediatric Oncology and Hematology in the Republic of Belarus]. *Aktualnye voprosy detskoj onkologii i hematologii: Materialy VIII mejdunarodnogo simpoziuma*. Minsk, pp. 3–8.
2. Kisialeu L., Savitskaia T., Lipai N., Aleinikova O. TFPI2, VEGFA165 i VEGFA189 kak nezavisimye faktory prognoza lokalizovannykh form sarkomy luinga. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 10, pp. 93–100.

3. Demidchik Yu., Pisarenko A., Fridman M., Baragina Z., Man'kovskaya S., Papok V. (2008) Neoperiruemyj rak shhitovidnoj zhelezy: e'ffektivnost' diagnostiki i vyzhivaemost' [Thyroid cancer: diagnostic performance and survival]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 8, pp. 9–21.
4. Ewing J. (1972). Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. *CA Cancer J. Clin.*, vol. 22, pp. 95–98.
5. Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. (2014) Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, vol. 120, pp. 2497–506.
6. Fletcher C., Bridge J., Hogendoorn P., Mertens F. (2013) *Classification of tumours pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone* in World Health Organization, 4th Edn, eds C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P. Hogendoorn, F. Mertens (Lyon: IARC Press), pp. 306–309.
7. Neerav S., Joshua D., Schiffman D. R., Davis I.J., Womer R.B., Lessnick S.L., Lawlor E.R., The COG Ewing Sarcoma Biology Committee (2013) Biomarkers in Ewing sarcoma: the promise and challenge of personalized medicine. A report from the Children's Oncology Group. *Frontiers in oncology*, vol. 3, pp. 1–13.
8. Arndt V., Lacour B., Steliarova-Foucher E., Spix C., Znaor A., Pastore G. (2007) Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: tumours of the sympathetic nervous system, retinoblastoma, renal and bone tumours, and soft tissue sarcomas. *Ann Oncol.*, vol. 18, pp. 1722–33.
9. Applebaum M.A., Worch J., Matthay K.K., Goldsby R., Neuhaus J., West D.C., Dubois S.G. (2011) Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer*, vol. 117 (13), pp. 3027–32.
10. Raney R.B., Anderson J.R., Barr F.G., Donaldson S.S., Pappo A.S., Qualman S.J. (2001) Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 23, pp. 215–220.
11. Paulussen M., Craft A.W., Lewis I., Hackshaw A., Douglas C., Dunst J. (2008) Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment—cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.*, vol. 26, pp. 4385–93.
12. Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M. (2009) Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.*, vol. 27, pp. 2536–41.
13. Oberlin O., Rey A., Desfachelles A.S., Philip T., Plantaz D., Schmitt C. (2006) Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumours: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol.*, vol. 24, pp. 3997–4002.
14. Juergens C., Weston C., Lewis I., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O. (2006) Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*, vol. 47, pp. 22–29.
15. La Thangue N.B., Kerr D. J. (2011) Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 8, pp. 587–596.

Поступила/Received: 03.08.2017
Контакты/Contacts: leonslight@mail.ru

ISSN 616.155.392.2-036.11-036.87-085.0

Карась О.В., Мигаль Н.В., Алеиникова О.
Республиканский научно-практический центр
иммунологии, Минск, Беларусь

Karas O., Migal N., Aleinikova O.
Belarusian Research Center for

Результаты лечения лимфобластного лейкоза у взрослых в Республике Беларусь с 2005 по 2017 г.

Treatment results of
children and young

Резюме

Резидив острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей и молодых взрослых (МЛЛ) у 111 детей и молодых взрослых в период с 2005 по 2016 г. Показатели выживаемости (БСВ) составили 38,7% и 54,1% соответственно. Прогноз БСВ значительно худший при рецидиве ОЛЛ по сравнению с первичным ОЛЛ. Пациенты с рецидивом ОЛЛ имеют худший прогноз, чем пациенты с первичным ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, рецидив, протокол ALL-REZ-BFM-2002

Abstract

Relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and young adults (YALL) in 111 children and young adults in the period from 2005 to 2016 years. Five-year overall survival (OS) rates were 38.7% and 54.1%, respectively. Patients with relapse of ALL have a worse prognosis than patients with primary ALL. Patients with relapse of ALL have a worse prognosis than patients with primary ALL. Relapse of ALL is the best option for treatment.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, relapse, ALL-REZ-BFM-2002 protocol