
Киселёв Л.П., Алейникова О.В.

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

Kisialeu L., Aleinikova O.

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

Локализованные формы примитивной периферической нейроэктодермальной опухоли костей и мягких тканей у детей в Республике Беларусь: анализ результатов терапии за 15-летний период наблюдения

Primitive neuroectodermal tumor of bone and soft tissues in Belarus: 15-years survival rate for pediatric patients with localized disease

Резюме

Актуальность. Примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) возникает как в костях, так и в мягких тканях и отличается от классической саркомы Юинга на основании наличия маркеров нейроэктодермальной дифференцировки. Целью исследования была оценка долгосрочных показателей выживаемости локализованных форм ПНЭО и анализ характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания.

Материалы и методы. В анализ включены 43 пациента с неметастатической ПНЭО, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) Республики Беларусь с 1999 по 2014 г.

Результаты. 15-летняя бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) для локализованных форм ПНЭО составила 58% и 77% соответственно, кумулятивная вероятность рецидива была 37%. Не было выявлено значимых отличий в характеристиках пациентов (пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), размер и локализация опухоли), позволяющих прогнозировать исход заболевания перед началом терапии.

Заключение. Показатели долгосрочной выживаемости пациентов с ПНЭО в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Новые маркеры необходимы для стратификации пациентов с локализованными формами заболевания на группы благоприятного и неблагоприятного клинического исхода на этапе инициальной диагностики.

Ключевые слова: ПНЭО костей и мягких тканей, локализованные формы, лечение, выживаемость.

Abstract

Primitive neuroectodermal tumor (pPNET) of bone and soft tissues and classical Ewing's sarcoma is distinguished based on the presence of neuronal differentiation. The aim of this

study was to evaluate the clinical outcomes and long-term survival for patients with pPNET.

Patients and Methods. 43 previously untreated patients, reported to the sub-cancer registry database from 1999 to 2014 were evaluated. Survival rate estimated via the Kaplan – Meier method and compared using log-rank tests and Cox proportional hazard models.

Results. 15-year overall and event-free-survival was 70% and 58% respectively. Known clinical prognostic factors (age, sex, tumors volume, response to treatment and other) did not differ between patients with favorable and unfavorable outcomes.

Conclusions. Treatment results for patients with localized pPNET of bone and soft tissues from the Belarus comply with generally accepted standards. Searching for new predictive markers is necessary for early detection of resistant to conventional treatment patients.

Keywords: pPNET of bone and soft tissues, children, treatment, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Современные стандарты систематизации онкозаболеваний подразумевают создание канцер-регистров с целью регистрации первичных пациентов с онкопатологией костей и мягких тканей, стадирования процесса и послелечебного наблюдения [1–4]. Саркома Юинга (СЮ) костной ткани – второе по частоте встречаемости новообразование скелета у детей и подростков [5]. Примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО) выделяется на основании маркеров нейрональной дифференцировки: нейрон-специфической енолазы, CD57, синаптофизина, а также протеинов нейрофиломента и S100. В настоящий момент все большее распространение получает тезис, что наличие общих генетических дефектов позволяет объединить классическую СЮ и ПНЭО костей и мягких тканей в единую группу опухолей семейства саркомы Юинга с идентичным терапевтическим планом. Однако ранее эти заболевания рассматривались как отдельные нозологии, и пациенты с ПНЭО лечились по схемам, разработанным для мягкотканой (как правило, рабдоидного этиогенеза) онкопатологии [5–6].

Известно, что только хирургический и/или лучевой методы позволяли вылечить всего 10–15% пациентов с локализованными формами болезни [6]. В остальных случаях возникал системный рецидив заболевания. На протяжении последних десятилетий лечебные и диагностические опции для пациентов с ПНЭО исследуются посредством мультицентровых протоколов, предусматривающих комплексную или многокомпонентную терапию. Использование системной химиотерапии позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения, до 60–65% за последние десятилетия. Однако эти достижения не привели к увеличению количества положительных исходов для пациентов с наличием метастазов на момент постановки диагноза; показатели выживаемости для них не превышают 20–25%, несмотря на использование высокоинтенсивных химиотерапевтических режимов и агрессивных локальных подходов [7, 8]. Помимо наличия метастазов, в большом количестве литературных источников представлены другие классические клинические маркеры неблагоприятного прогноза. Большой размер новообразования, недостаточная степень некроза опухоли после индукционной химиотерапии, центральная локализация новообразования, более старший возраст пациента могут свидетельствовать о худшем исходе заболевания. Однако эти параметры весьма переменчивы и на сегодняшний день, как правило, не используются в современных протоколах в качестве маркеров стратификации пациентов перед началом системной терапии [8]. За 15-летний период в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) Республики Беларусь (РБ) проведено лечение 43 пациентов с локализованными формами ПНЭО.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка показателей долгосрочной выживаемости и анализ пациентов с диагнозом ПНЭО костей и мягких тканей для установления отличий в клинико-патологических характеристиках групп с благоприятными и неблагоприятными результатами терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы данные Детского суб-канцеррегистра, в котором с 1999 по 2014 г. зарегистрированы 43 пациента с диагнозом ПНЭО костей и мягких тканей, диагностированные в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии, который является единственным учреждением для лечения детей и подростков Республики Беларусь до 18-летнего возраста [9]. При постановке диагноза использовались гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический 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 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 классической 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 D) [14]. Для селективных пациентов режима Е наряду с четырехкомпонентной индукцией и трехкомпонентной консолидацией применялась блокада ангиогенеза препаратом бевацизумаб на основании уровней маркеров ангиогенеза в ткани опухоли перед системной терапией.

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

Статистический анализ данных проводился с использованием программы R-statistics версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL. Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями проводилась с помощью U теста Манна – Уитни. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводилось с помощью χ^2 теста. Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Kaplan – Meier. Различия в выживаемости оценивались с использованием log-rank теста. Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков, различия кумулятивных частот оценивались с использованием теста Gray. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 2 из 43 (4,6%) пациентов констатирована смерть от инфекционных осложнений без признаков наличия рецидива. Для 5 из 15 (33,3%) пациентов с рецидивами повторно достигнута ремиссия после терапии 2-й линии включая повторный локальный контроль; они живы на момент анализа.

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

Наиболее частой локализацией в обеих группах были ребра, пациенты с этой локализацией в обеих группах представлены примерно в половине случаев: 53,8% для рецидивных пациентов и 50,0% в группе с ремиссией по основному заболеванию. Второй по частоте встречаемости локализацией оказались позвонки. Новообразования конечностей констатированы у 6,6% для группы с рецидивами и 11,5% для группы пациентов без неблагоприятного исхода. Оба случая локализации ПНЭО в области таза имели благоприятный исход заболевания.

Не констатировано значимых различий в проценте широких резекций, также как и в относительном количестве пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство. Процент выполнения только лучевой терапии в качестве локального контроля был практически идентичен: 28,6% и 30,8% в сравниваемых группах.

Отмечен больший удельный вес случаев использования протоколов для мягкотканых рабдоидных опухолей в группе с неблагоприятными исходами заболевания. Для пациентов с ремиссией по основному заболеванию констатировано большее

Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами ПНЭО костей и мягких тканей

Характеристики	Пациенты с рецидивом, N=15		Пациенты без рецидива, N=26		P
	N	%	N	%	
Пол					
Мужской	8	53,4	11	42,3	0,4952
Женский	7	46,6	15	57,7	
Анатомическая локализация					
Бедро	1	6,6	3	11,5	0,6126
Ребро	8	53,8	13	50,0	0,8370
Череп	3	19,8	2	7,7	0,2460
Позвонки	3	19,8	6	23,1	0,8187
Таз	0	0	2	7,7	0,2707
Операция					
Широкая резекция	6	40,0	10	38,5	0,9225
Частичная резекция	4	26,6	7	26,9	0,9857
Не выполнялась	5	33,4	9	34,6	0,9335
Локальный контроль					
Только операция	4	28,6	11	42,3	0,3166
Операция и облучение	6	42,8	7	26,9	0,3861
Только облучение	4	28,6	8	30,8	0,7809
Гистологический ответ					
Некроз ≥90%	2	28,6	10	76,9	0,0885
Некроз <90%	5	71,4	3	23,1	0,0898
Режим химиотерапии					
Режим А*	7	47,2	7	27,8	0,1991
Режим В	0	0	1	3,8	0,4419
Режим С	1	6,6	3	11,4	0,6126
Режим D	3	19,8	5	19,0	0,5820
Режим E	4	26,4	10	38,0	0,4430

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

количество выраженного ($\geq 90\%$ некроза) опухолевого патоморфоза – 10 пациентов (76,9%).

Возраст пациентов на момент постановки диагноза, уровень ЛДГ, а также размеры первичного опухолевого очага варьировались в широких диапазонах и значимо не отличались при оценке медианных значений в сравниваемых группах (рис. 1).

Для пациентов с локализованными формами ПНЭО были оценены показатели БСВ, ОВ и КЧР за 15-летний период наблюдения. Как представлено на рис. 2, БСВ всей когорты составила 57,9%, ОВ была 70,3% и КЧР составила 37,4%.

В настоящем исследовании представлен анализ долгосрочной выживаемости пациентов детского возраста с локализованными формами ПНЭО костей и мягких тканей и осуществлен анализ клинико-патологических характеристик в зависимости от исходов заболевания за 15-летний период в РБ.

При оценке пациентов с рецидивом заболевания и находящихся в ремиссии констатируется сопоставимость групп как в использовании терапевтических подходов (локальный контроль и системная терапия), так и в клинических показателях (пол, возраст, локализация и размер первичного опухолевого очага). В группе рецидивов несколько преобладали пациенты мужского пола, но не было констатируемо различий по возрасту. Как известно, наличие метастатического поражения является неоспоримым фактором плохого клинического исхода заболевания. Что касается локализованных форм, то такие параметры, как уровень ЛДГ и размеры новообразования, варьируются в широком диапазоне и не могли однозначно прогнозировать вероятность наступления рецидива. Отмечено большее количество случаев выраженного опухолевого патоморфоза в группе у пациентов,

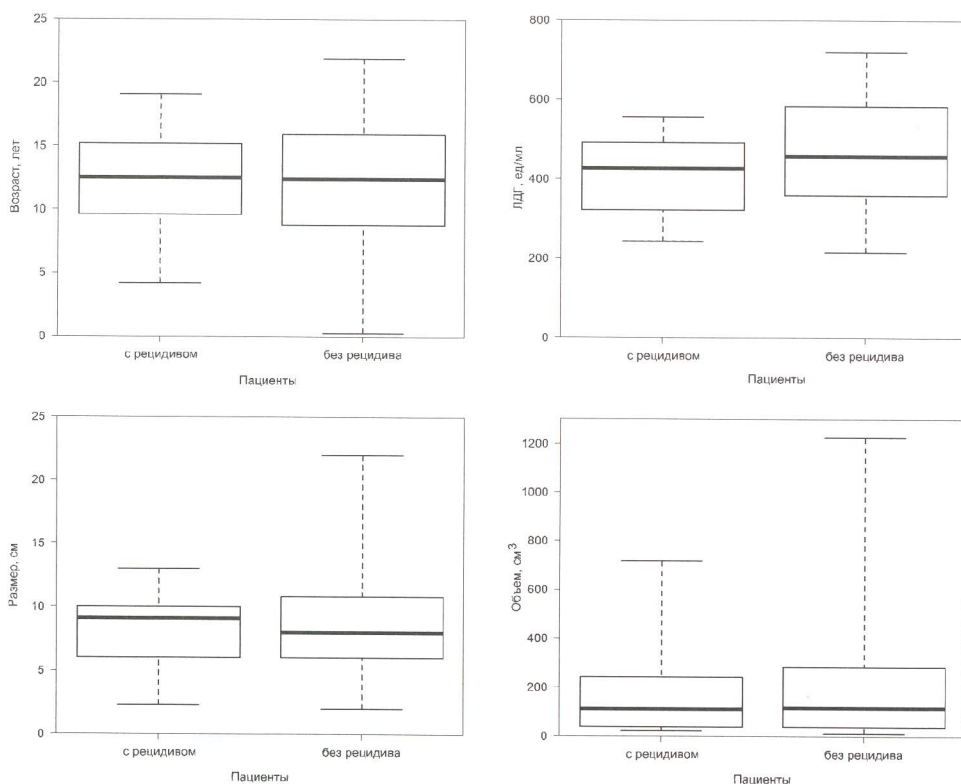


Рис. 1. Показатели возраста, уровня ЛДГ, объема и размера новообразования у пациентов с локализованными формами ПНЭО в группах благоприятного и неблагоприятного исхода заболевания



находящихся в ремиссии по основному заболеванию. Этот факт является логичным, но необходимо учитывать, что степень ответа новообразования на проведенное системное лечение становится известной только после нескольких месяцев (курсов) инициальной химиотерапии и не позволяет адекватно воздействовать на опухоль непосредственно после постановки диагноза. Комиссия по изучению биомаркеров Детской онкологической группы (COG, Children's Oncology Group) Национального института здоровья США свидетельствует, что на сегодняшний день отсутствует четкое понимание того, какие локализованные формы ПНЭО не ответят на лечение и для каких терапия окажется эффективной [7]. Таким образом, новые подходы, подразумевающие изучение биологии опухоли, необходимы для стратификации пациентов перед системным лечением на группы неудовлетворительного и положительного исходов заболевания.

В анализе результатов лечения терапевтических протоколов мягкотканых опухолей IRS-I, IRS-II, и IRS-III (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) показатели 10-летней выживаемости для локализованных форм ПНЭО костей и мягких тканей составили от 62 до 65% [8, 15]. При объединенной оценке клинических исходов 683 пациентов с ПНЭО Appelbaum et al. констатировали 69% 5-летней общей выживаемости для локализованных форм [6]. По результатам Европейского трайла EICESS-92 и данных Северо-американских исследователей группы COG (Children's Oncology Group) было констатировано, что пациенты с ПНЭО получали терапию, идентичную классической СЮ, а также констатированы идентичные с локализованными формами классической СЮ показатели выживаемости на уровне 65–70% [11, 12]. Анализ долгосрочных показателей выживаемости пациентов Беларуси показал, что уровень БСВ и ОВ при локализованных формах ПНЭО (58% и 70%) 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.

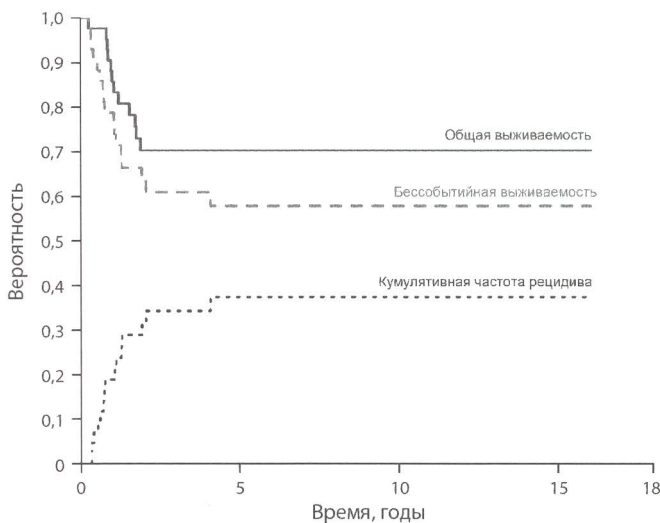


Рис. 2. Общая, бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов пациентов с локализованными формами ПНЭО

Примечания:

общая выживаемость: $n=43$, 31 жив [70,3%±7,2%];

бессобытийная выживаемость: $n=43$, 26 без события [57,9%±7,9%];

кумулятивная частота рецидивов: $n=43$, 15 рецидивов [37,4%±7,9%].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочные показатели выживаемости педиатрических пациентов с локализованными формами ПНЭО костей и мягких тканей в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Поиск новых прогностических маркеров необходим для прогнозирования резистентных форм заболевания и своевременной интенсификации лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alejnikova O., Potapnev M., Syckevich O., Petrovich S., Ismail-zade R., Strongin Yu. (2000) *Dostizheniya detskoj onkologii i gematologii v Respublike Belarus'. Aktual'nye voprosy detskoj onkologii i gematologii: Materialy VIII mezhdunar. simp.* [Achievements of pediatric Oncology and Hematology in the Republic of Belarus. Actual issues of pediatric Oncology and Hematology: proceedings of VIII Intern. Symp.]. Minsk, pp. 3–8.
2. Sukonko O., Antonenkova N. (2011) Organizacionno-metodicheskaya pomoshh', okazyvaemaya gosudarstvennym uchrezhdeniem RNPC OMR im. N.N. Aleksandrova organizacijam zdavoohraneniya v Respublike Belarus' [Organizational and methodological assistance provided by a state institution cancer centre. N.N. Aleksandrova health care organizations in the Republic of Belarus]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 20, pp. 42–45.
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 surviva]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 8, pp. 9–21.
4. Zhavrid E'., Antonenkova N., Prohorova V., Lappo S. (2011) Rol' molekulyarnyh chasov v patogeneze i terapii zlokachestvennyh novoobrazovanij [The role of the molecular clock in the pathogenesis and therapy of malignant neoplasms]. *Medicinskaya panorama*, vol. 7, pp. 9–23.
5. Karski E.E., Matthey K.K., Neuhaus J.M., Goldsby R.E., Dubois S.G. (2013) Characteristics and outcomes of patients with Ewing sarcoma over 40 years of a geat diagnosis. *Cancer Epidemiol.*, vol. 37, pp. 29–33.
6. Applebaum M.A., Worch J., Matthey 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, no 13, pp. 3027–32.
7. Neerav S., Joshua D., Schiffman D. R., Davis I.J., Womer R.B., Lessnick S.L., Lawlor E.R. and 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. Raney R.B., Asmar L., Newton W.A. Jr, Bagwell C., Breneman J.C., Crist W. (1997) Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol*, vol. 15, no 2, pp. 574–82.
9. Petrovich S., Alejnikova O., Shumikhina T. (2002) Epidemiological aspects of childhood onco-hematological morbidity in the Republic of Belarus. *Vopr. Onkol.*, vol. 48, no 3, pp. 301–305.
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. Raney R.B., Asmar L., Newton WA Jr, Bagwell C., Breneman J.C., Crist W. (1997) Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol.*, vol. 15, no 2, pp. 574–82.

Поступила / Received: 14.03.2016

Контакты / Contacts: leonslight@mail.ru, aleinikova2004@mail.ru