

DOI: 10.15690/ONCO.V3I3.1596

Л.П. Киселёв, О.В. Алейникова

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

Локализованные формы опухолей семейства саркомы Юинга в Республике Беларусь: анализ клинических исходов у 115 пациентов за 15-летний период наблюдения

Актуальность. Опухоли семейства саркомы Юинга (СЮ) могут возникать в костях и мягких тканях, представлены фенотипом низкодифференцированных мелких округлых голубых клеток и характеризуются наличием идентичных генетических поломок, связанных с 22-й хромосомой. **Целью** исследования была оценка долгосрочных показателей выживаемости локализованных (неметастатических) форм СЮ и анализ характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания. **Пациенты и методы.** В анализ включены 115 пациентов с СЮ, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь с 1999 по 2014 г. **Результаты.** 15-летняя бессобытийная и общая выживаемость для пациентов с локализованными формами СЮ составила 62,5 и 67,0% соответственно. Не было выявлено значимых отличий в характеристиках пациентов (пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы, размер и локализация опухоли и др.), позволяющих прогнозировать исход заболевания перед началом терапии. **Заключение.** Показатели долгосрочной выживаемости пациентов с неметастатическими опухолями СЮ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Новые маркеры необходимы для стратификации на группы благоприятного и неблагоприятного клинического исхода на этапе постановки диагноза.

Ключевые слова: опухоль семейства саркомы Юинга, лечение, выживаемость.

(Для цитирования: Киселёв Л.П., Алейникова О.В. Локализованные формы опухолей семейства саркомы Юинга в Республике Беларусь: анализ клинических исходов у 115 пациентов за 15-летний период наблюдения. *Онкопедиатрия*. 2016; 3(3): 182–187. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1596)

182

L. Kisialeu, O. Aleinikova

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

Ewing's Sarcoma Family Tumors in the Republic of Belarus: Fifteen-year Survival Rate in 115 Pediatric Patients with Localized Disease

Introduction. Ewing sarcoma family tumors (ESFT) occur in bone and within soft tissues. ESFT is a type of the "small round blue cell" tumor group which is poorly differentiated. The **Aim** of the study was to evaluate the long-term survival rate and to assess clinical characteristics of patients with favorable and unfavorable outcomes. **Patients and Methods.** The study enrolled 115 patients with localized ESFT who were registered in the Belarus Republic pediatric cancer sub-registry. Survival rate was estimated via the Kaplan-Meier method and compared using log-rank tests and Cox proportional hazard models. **Results.** Fifteen-year overall and event-free survival were 67.0 and 62.5% respectively. Common 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 ESFT from the Republic of Belarus comply with generally accepted standards. Searching for new predictive markers is necessary for early detection of patients resistant to conventional treatment.

Key words: Ewing sarcoma family tumors, children, treatment, survival rate.

(For citation: Kisialeu L., Aleinikova O. Ewing's Sarcoma Family Tumors in the Republic of Belarus: Fifteen-year Survival Rate in 115 Pediatric Patients with Localized Disease. *Onkopediatria*. 2016; 3(3): 182–187. Doi: 10.15690/onco.v3i3.1596)

ВВЕДЕНИЕ

Современные подходы к использованию канцер-регистров в методологической оценке злокачественных заболеваний дают новые возможности для системного анализа онкопатологии в целом и новообразований скелета в частности [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 выделялись опухоль Аскина, примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО), СЮ мягких тканей, однако на основании общих генетических поломок Всемирная организация здравоохранения рассматривает все эти нозологии как опухоли семейства саркомы Юинга, или СЮ [6]. Известно, что только хирургический и/или лучевой методы позволяли вылечивать не более 10–15% пациентов с локализованными (неметастатическими) формами болезни [6]. В остальных случаях возникал системный рецидив заболевания. В настоящее время лечебные и диагностические опции для пациентов с ПНЭО исследуются посредством мультицентровых протоколов, предусматривающих комплексную или многокомпонентную терапию [7, 8]. Применение системной химиотерапии позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения: до 60–65% для случаев без метастатического распространения. 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% на протяжении последних десятилетий, несмотря на использование высокоинтенсивных химиотерапевтических режимов и агрессивных локальных подходов. Таким образом, метастатическое распространение опухолевого процесса на момент постановки диагноза является однозначным критерием неблагоприятного клинического исхода, но и в когорте пациентов с неметастатическими формами для 1/3 случаев классические схемы лечения оказываются неэффективными [9, 10]. Прогнозирование таких пациентов на этапе инициальной диагностики могло бы дать преимущество посредством ранней коррекции для них терапевтического плана. В большом количестве литературных источников помимо метастазов представлены другие клинические маркеры неблагоприятного прогноза. Большой размер новообразования, центральная локализация опухоли, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), пол и более старший возраст пациента могут свидетельствовать о худшем исходе заболевания [11, 12].

В настоящем исследовании представлены результаты лечения 115 педиатрических пациен-

тов с СЮ в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Республики Беларусь (РБ) за 15-летний период. **Целью исследования** была оценка показателей долгосрочной выживаемости и анализ исходов опухолей СЮ для установления отличий в клинико-патологических характеристиках пациентов с благоприятными и неблагоприятными результатами терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы данные Детского субканцер-регистра, в котором с 1999 по 2014 г. зарегистрированы 115 пациентов с СЮ, диагностированной в РНПЦ ДОГИ, который является единственным учреждением для лечения детей и подростков РБ до 18-летнего возраста [9]. Для постановки диагноза использовали гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический методы. Пациентам осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия) и проводилось программное системное лечение. Использовали 5 режимов системной химиотерапии. При режиме А (на более ранних этапах для пПНЭО) химиотерапия осуществлялась по протоколу мягкотканых опухолей рабдоидного генеза: винкристин, доксорубицин, алкилирующие агенты, этопозид, препараты платины [10]. Режим В базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1992 г.: винкристин, доксорубицин, дактиномицин, этопозид, а также алкилирующие агенты ифосфамид и циклофосфамид в режиме рандомизации [11]. Индукционная схема режима С соответствовала рекомендациям американских детских онкологов для СЮ и подразумевала проведение в альтернирующем режиме блоков винкристин / доксорубицин / 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, доксорубицин, ифосфамид и этопозид), консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин D) [14]. Для селективных пациентов режима E 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 субканцер-регистром Республики Беларусь с постоянным обновлением статуса. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась 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 при помощи U-теста Манна–Уитни. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам — с помощью χ^2 -теста. Кривые ОБ и БСВ выстраивали по методу Каплана–Мейера (Kaplan–Meier); для сравнительной оценки достоверности различий использовали логранговый критерий (log-rank test). Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков, различия кумулятивных частот оценивались с использованием теста Gray. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 3 (2,6%) из 115 пациентов констатирована смерть от инфекционных осложнений без признаков наличия рецидива.

Клинико-патологические характеристики 112 пациентов, разделенных на 2 группы на основании наличия рецидива / продолженного роста заболевания, представлены в табл. Рецидив заболевания имели 38 (33,9%) из 112 пациентов, 74 находятся в ремиссии; 6 (15,7%) из 38 пациентов с рецидивами повторно вышли в ремиссию после терапии 2-й линии и живы на момент анализа.

Как видно из табл., мужской пол несколько преобладал в группе рецидивов (55,3 против 40,5%). Наиболее частой локализацией (около половины случаев) в обеих группах были конечности. Констатировано, что тазовая локализация чаще встречалась у пациентов, находящихся в ремиссии. Анализируя этап локального контроля, можно

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациентов

Характеристики	Пациенты с рецидивом n=38		Пациенты без рецидива n=74		p
	n	%	n	%	
<i>Пол</i>					
Мужской	21	55,3	30	40,5	0,1385
Женский	17	44,7	44	59,5	
<i>Анатомическая локализация</i>					
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
<i>Гистология</i>					
Классическая СЮ	23	60,5	48	64,9	0,6518
пПНЭО	15	39,5	26	35,1	
<i>Операция</i>					
Широкая резекция	12	31,6	26	34,1	0,7066
Частичная резекция	8	21,1	17	20,1	
Не выполнялась	18	47,3	31	45,8	
<i>Локальный контроль</i>					
Только операция	15	39,5	26	35,1	0,6518
Операция и облучение	9	23,7	19	25,7	
Только облучение	14	36,8	29	39,2	
<i>Гистологический ответ</i>					
Некроз $\geq 90\%$	7	53,9	26	76,5	0,0662
Некроз $< 90\%$	6	46,1	8	23,5	
<i>Режим химиотерапии</i>					
Режим А*	7	18,4	7	9,5	0,1745
Режим В	3	7,9	3	4,1	
Режим С	13	34,2	19	25,7	0,3438
Режим D	9	23,7	19	25,7	
Режим E	6	15,8	26	35,0	

Примечание. * — описание режимов химиотерапии представлено в главе «Материалы и методы». пПНЭО — примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль, СЮ — саркома Юинга.

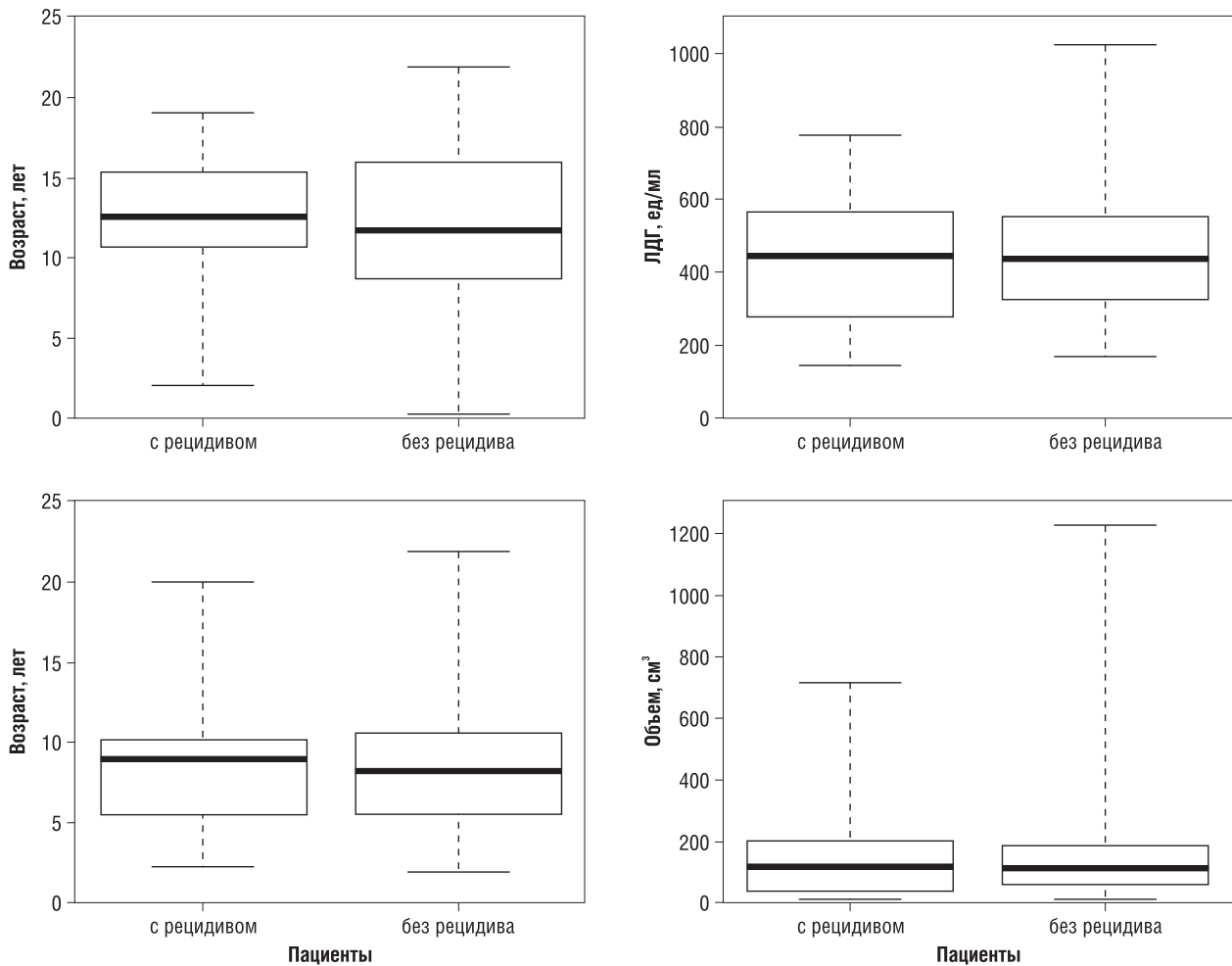


Рис. 1. Оценка показателей долгосрочной выживаемости у пациентов с рецидивом заболевания и находящихся в ремиссии

отметить, что относительные значения таких показателей, как широкая резекция опухоли и использование только лучевой терапии в качестве местного лечения, были практически идентичными.

Отмечен большой удельный вес случаев применения протоколов, разработанных для мягкотканых рабдоидных опухолей (как правило, использовались для пациентов с пПНЭО), в группе с неблагоприятным исходом заболевания; также для этой группы констатирован меньший процент случаев с выраженным патоморфозом опухоли ($\geq 90\%$). Относительные значения классической СЮ и пПНЭО были сопоставимы — 39,5 и 35,1% в сравниваемых группах.

Как представлено на рис. 1, возраст пациентов на момент постановки диагноза, уровень ЛДГ, а также размеры первичного опухолевого очага (объем новообразования и размер новообразования в наибольшем измерении) варьировали в широких диапазонах и значимо не отличались при оценке медианных значений в сравниваемых группах.

Для пациентов с локализованными формами СЮ были оценены показатели БСВ, ОВ и кумулятивной частоты рецидива за 15-летний период наблюдения. Как представлено на рис. 2, БСВ всей когорты ($n=115$) составила $62,5 \pm 4,8\%$ (74 пациента), ОВ — $67,0 \pm 4,7\%$ (живы 80), кумулятивная

частота рецидива — $34,9 \pm 4,7\%$ (у 38). Анализируя кривые выживаемости, можно отметить, что подавляющее большинство рецидивов происходило в первые 2 года после постановки диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с СЮ предусматривает местный контроль (операция и/или лучевая терапия) и системную полихимиотерапию. 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 $\sim 1/3$ с локализованными формами заболевания.

В настоящем исследовании представлена оценка долгосрочной выживаемости пациентов детского возраста Республики Беларусь с локализованными формами СЮ и осуществлен анализ клинико-патологических характеристик в зависимости от исходов заболевания за 15-летний период.

При оценке пациентов с рецидивом заболевания и находящихся в ремиссии констатирована сопоставимость групп как в использовании терапевтических подходов (локальный контроль и системная терапия), так и в клинических показателях (пол, возраст, локализация и размер пер-

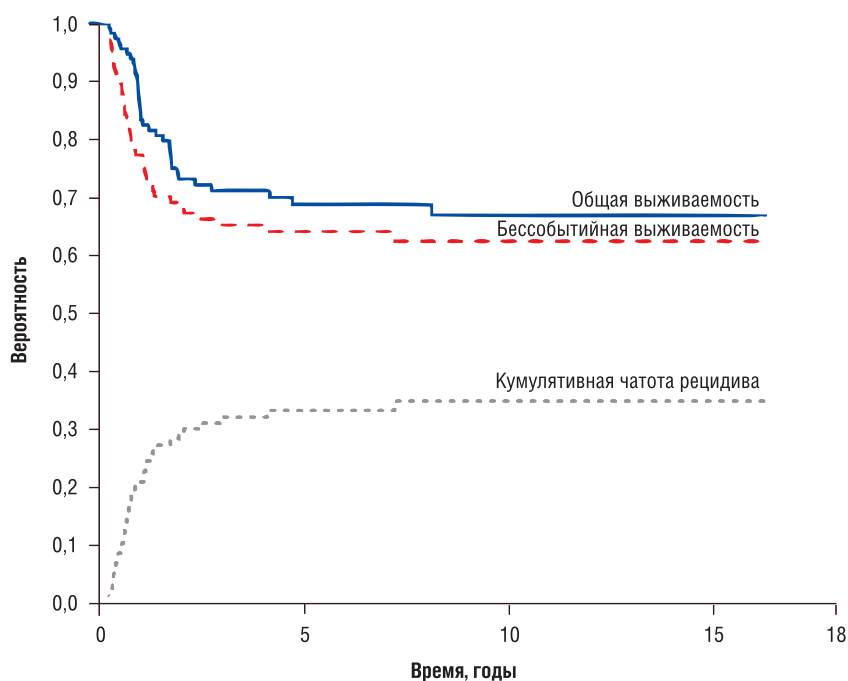


Рис. 2. Общая, бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов у пациентов с локализованными формами саркомы Юинга

Примечание. Общая выживаемость: $n=115$, 80 живы $[67,0 \pm 4,7\%]$. Бессобытийная выживаемость: $n=115$, 74 без события $[62,5 \pm 4,8\%]$. Кумулятивная частота рецидивов: $n=115$, 38 рецидивов $[34,9 \pm 4,7\%]$.

вичного опухолевого очага). В группе рецидивов несколько преобладали пациенты мужского пола, но не было констатировано 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, в нашем исследовании варьировали в широком диапазоне и не могли однозначно прогнозировать вероятность наступления рецидива. Отмечено большее количество случаев выраженного опухолевого патоморфоза в группе пациентов, 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.

Таким образом, результатами нашего исследования показано, что четкое прогнозирование исхода заболевания на основании известных клинических маркеров (пол, возраст, уровень ЛДГ, размер и локализация опухоли и др.) является затруднительным. В этой связи можно отметить, что комиссия по изучению биомаркеров Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) Национального института здоровья США свидетельствует, что на сегодняшний день отсутствует четкое понимание того, какие локализованные формы ПНЭО не ответят на лечение, а для каких терапия окажется эффективной [7]. В связи с этим в современных базовых протоколах индукционная

химиотерапия в большинстве случаев идентична для всех первичных пациентов [12–15]. Значимое клиническое преимущество может дать возможность прогнозирования у пациентов с неблагоприятным исходом для использования у них новых агентов и режимов системного лечения. Поскольку новые препараты постоянно вводятся в практику, важно определение когорт пациентов, для которых терапевтическая коррекция будет максимально рациональной. На сегодняшний день изучение молекулярно-биологических аспектов опухолевого процесса рассматривается как наиболее перспективное направление в поиске прогностических факторов клинического исхода заболевания [7, 16].

По литературным данным, при объединенной оценке клинических исходов 1519 пациентов с СЮ Arplebaum и соавт. констатировали 62,6% вероятность общей выживаемости для локализованных форм [9]. По результатам Европейского протокола лечения EICESS-92 и данных североамериканских исследователей группы COG было отмечено, что для пациентов с ПНЭО и классической СЮ констатированы идентичные показатели выживаемости на уровне 65–70% [11, 12]. Можно суммировать, что результаты БСВ и ОВ для СЮ колеблются в диапазоне 60–70% для локализованных форм, но остаются неудовлетворительными (<25%) у пациентов с наличием метастатического поражения на момент постановки диагноза. Анализ долгосрочных показателей выживаемости пациентов РБ показал, что уровень БСВ и ОВ при локализованных формах СЮ (62,5 и 67,0% соответственно) 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 страны с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочные показатели выживаемости педиатрических пациентов с опухолями семейства СЮ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения.

Около 1/3 пациентов с локализованными формами заболевания имеют неблагоприятный исход заболевания. Раннее прогнозирование резистентности к системной терапии требует поиска новых подходов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Петрович С.В., Алейникова О.В. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь. *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС*. 2004;1:3–11.
- Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014;1:7–12.
- Суконко О.Г., Антоненкова Н.А. Организационно-методическая помощь, оказываемая государственным учреждением РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова организациям здравоохранения в Республике Беларусь. *Онкологический журнал*. 2011;20:42–45.
- Ewing J. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. *CA Cancer J Clin*. 1972;22:95–98.
- Karski EE, Matthay KK, Neuhaus JM, Goldsby RE, Dubois SG. Characteristics and outcomes of patients with Ewing sarcoma over 40 years of a geat diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:29–33.
- Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F. 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, 2013. p. 306–309.
- Neerav S, Joshua D, Schiffman DR, Davis JJ, Womer RB, Lessnick SL, Lawlor ER. The COG Ewing Sarcoma Biology Committee. Biomarkers in Ewing sarcoma: the promise and challenge of personalized medicine. A report from the Children's Oncology Group. *Frontiers in Oncology*. 2013;3:1–13.
- Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized Controlled Trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a Report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:4148–4154.
- Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, Dubois SG, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer*. 2011;117(13):3027–3032.
- Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, et al. 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*. 2001;23:215–220.
- Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. 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*. 2008;26:4385–93.
- Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2536–2541.
- Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. 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*. 2006;24:3997–4002.
- Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. 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*. 2006;47:22–29.
- La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:587–596.
- Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, Dubois SG, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer*. 2011;117(13):3027–3032.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Киселёв Леонид Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий онкогематологическим отделением № 3 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Минздрава Республики Беларусь

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-40-84,

e-mail: leonslight@mail.ru

Алейникова Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН РБ, директор РНПЦ ДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** aleinikova2004@mail.ru