

Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга

Т.В. Юхта¹, И.В. Казанцев¹, А.Г. Геворгян¹, П.С. Толкунова¹, А.В. Козлов¹, Д.А. Звягинцева¹, Т.В. Андреева¹, Б.И. Смирнов², Е.В. Морозова¹, С.А. Сафонова¹, Ю.А. Пунанов¹, Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)»; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

Контакты: Татьяна Валерьевна Юхта tania.juh@gmail.com

Введение. Саркома Юинга (СЮ) — 2-я по частоте встречаемости злокачественная опухоль костной ткани у детей. Более четверти пациентов относятся к группе высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на то что высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) рассматривается как один из способов улучшения результатов в группе неблагоприятного прогноза, единый подход к использованию этого метода пока отсутствует.

Цель исследования — оценить эффективность применения ВДПХТ с ауто-ТГСК и описать основные прогностические факторы в проспективной когорте пациентов с СЮ группы высокого риска.

Материалы и методы. В исследование включены 73 пациента с СЮ, получавших лечение в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Все пациенты относились к группе высокого риска в связи с выявлением одного или нескольких факторов риска: локальных (исходный объем опухоли >200 мл, осевая локализация, плохой ответ на терапию; $n = 55$; 76 %), метастатического поражения ($n = 58$; 80 %), развития химиочувствительного рецидива заболевания ($n = 7$; 9 %). Всем пациентам проводилась ВДПХТ по схеме бусульфана 16 мг/кг, мелфалан 140 мг/м². Для дополнительной оценки факторов риска у пациентов с первично-диссеминированными формами заболевания использована балльная шкала R. Ladenstein и соавт., в соответствии с которой пациентов делили на группы стандартного ($n = 20$), высокого ($n = 26$) и сверхвысокого ($n = 12$) риска.

Результаты. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость для всей группы пациентов составила 40 и 37 % соответственно. В группе пациентов с неоперабельным первичным очагом осевой локализации 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость составила 48 и 45 % соответственно. Режим характеризовался приемлемой токсичностью, основными негематологическими проявлениями были инфекционные осложнения ($n = 61$) и мукозит желудочно-кишечного тракта ($n = 31$). Один пациент умер в связи с развитием осложнений. В рамках многофакторного анализа основными факторами риска были ответ на полихимиотерапию (hazard ratio (HR) 2,2; $p < 0,01$), поражение костного мозга (HR 5,0; $p = 0,01$), объем первичного очага (HR 1,9; $p = 0,01$), число метастазов в кости (HR 2,2; $p = 0,05$). Значение по шкале R. Ladenstein коррелировало с прогнозом заболевания, 5-летняя общая выживаемость в группе сверхвысокого риска составила 8 %.

Заключение. ВДПХТ с ауто-ТГСК потенциально способна улучшить результаты лечения у пациентов с СЮ группы высокого риска. Клиническая балльная шкала позволяет прогнозировать исход заболевания. Прогноз группы сверхвысокого риска остается крайне неблагоприятным.

Ключевые слова: саркома Юинга, группа высокого риска, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Юхта Т.В., Казанцев И.В., Геворгян А.Г. и др. Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга. Онкогематология 2019;14(4):47–58.

DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-47-58

The effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and young adults with Ewing sarcoma

T.V. Yukhta¹, I.V. Kazantsev¹, A.G. Gevorgyan¹, P.S. Tolkunova¹, A.V. Kozlov¹, D.A. Zvyagintseva¹, T.V. Andreeva¹, B.I. Smirnov², E.V. Morozova¹, S.A. Safonova¹, Yu.A. Punanov¹, L.S. Zubarovskaya¹, B.V. Afanasyev¹

¹R. M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”; 5 Professora Popova St., Saint Petersburg 197376, Russia

Background. Ewing sarcoma (EWS) is a second most common pediatric bone tumor. About one quarter of all patients belong to a high-risk group characterized by a poor prognosis. In spite of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hemopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) being traditionally viewed as a possible option for high-risk patients, there is still no consensus on indications for this method in EWS patients.

Study objective: to evaluate the HDCT effectiveness and most important prognostic factors in a prospective cohort of high-risk EWS patients. **Materials and methods.** A total of 73 EWS patients receiving treatment in R. M. Gorbacheva Memorial Institute were included in the study. All patients were characterized by one or several high-risk features: local (primary tumor volume >200 ml, axial localization, poor response to chemotherapy; $n = 55$; 76 %), primary disseminated disease ($n = 58$; 80 %), first chemoresponsive relapse ($n = 7$; 9 %). All patients received a myeloablative consolidation regimen consisting of busulfan 16 mg/kg and melphalan 140 mg/m². In patients with primary disseminated disease an additional evaluation according to risk scale by R. Ladenstein et al. was performed. Based on risk points all patients were stratified as standard ($n = 20$), high ($n = 26$), and ultrahigh risk ($n = 12$).

Results. The 5-year overall and event-free survival for a whole studied cohort were 40 and 37 %, accordingly. In patients with high-risk localized disease the 5-year overall and event-free survival were 48 and 45 %, accordingly. The HDCT regimen was characterized by acceptable toxicity. The main non-hematologic toxicities were infectious complications ($n = 61$) and gastrointestinal tract mucositis ($n = 31$). One patient of 76 died due to treatment-related complications. The multivariate analysis revealed the following risk factors: therapy response (hazard ratio (HR) 2.2; $p < 0.01$), bone marrow involvement (HR 5.0; $p = 0.01$), primary tumor volume (HR 1.9; $p = 0.01$), and number of bone metastases (HR 2.2; $p = 0.05$). The risk group determined by R. Ladenstein score was also a good predictor for outcome with only 8 % of ultrahigh risk patients surviving 5 years past auto-HSCT.

Conclusion. HDCT with auto-HSCT may potentially improve treatment results in some high-risk patient subgroups. While risk scale may help to determine patients most likely to benefit from this approach, the outcome in ultrahigh risk patients are still dismal.

Key words: Ewing sarcoma, high-risk group, high-dose chemotherapy, autologous hemopoietic stem cell transplantation

For citation: Yukhta T.V., Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G. et al. The effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and young adults with Ewing sarcoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(4):47–58. (In Russ.).

Введение

Саркомы Юинга (СЮ) — 2-е по частоте встречаемости в детской популяции после остеосаркомы опухоли костей, составляют около 3 % всех злокачественных опухолей в детском возрасте и характеризуются агрессивным течением. Наиболее часто опухоли регистрируются в возрасте 13–17 лет. К СЮ относят ряд клинических форм, обладающих характерной морфологией (опухоль из «мелких круглых синих клеток») и несущих характерную транслокацию с образованием химерного гена, объединяющего ген *EWSR1*, реж *FUS*, с генами семейства ETS (чаще всего *FLI1*) [1, 2]. У детей первичный очаг обычно локализуется в костях (примерно в 80 % случаев), чаще это кости осевого скелета, чуть реже — конечностей. Ряд авторов считают, что у взрослых в 75 % случаев первичный очаг локализуется в мягких тканях. Для СЮ характерно агрессивное клиническое течение с ранней диссеминацией процесса, что обуславливает необходимость использования интенсивной системной терапии даже у пациентов с локализованными формами заболевания. Анализ данных литературы прошлых лет свидетельствует о том, что по мере интенсификации химиотерапии общая выживаемость (ОВ) у пациентов с локализованными формами опухоли выросла с 58 % в 1975–1977 гг. до 83 % в 2002–2008 гг. благодаря использованию интенсивных схем индукционной терапии, включающих доксорубицин, ифосфамид или циклофосфан и этопозид [3]. Сегодня группы неблагоприятного прогноза определяются наличием ряда факторов: возраст на момент заболевания, локализация и объем первичного

очага, наличие, количество и локализация метастазов, химиочувствительность опухоли [4, 5]. Показатели выживаемости у пациентов с первично-диссеминированной опухолью или невозможностью адекватного лечения первичного очага остаются крайне неудовлетворительными, а долгосрочная ОВ в отдельных группах не превышает 15–40 %. Использование высокодозной консолидации с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может рассматриваться как возможность улучшения результатов лечения в группе неблагоприятного прогноза. Тем не менее с учетом редкости заболевания и сложности методологии получения достоверной информации этот метод до сих пор не входит в общепринятый стандарт терапии, оставаясь экспериментальной опцией [6], используемой в рамках исследовательских протоколов или в соответствии с рекомендациями терапевтических центров. Разработка унифицированного подхода до настоящего момента затрудняется малым числом рандомизированных исследований [7, 8]. Кроме этого, до сих пор остаются определенные разночтения в определении групп пациентов высокого риска.

Цель исследования — обобщить опыт нашего центра в лечении детей с СЮ группы высокого риска.

Материалы и методы

Проанализированы результаты терапии 73 пациентов, страдающих СЮ группы высокого риска, которым проводилось лечение в НИИДОГиТ им Р.М. Горбачевой в период с 2007 по 2018 г. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Характеристика Characteristic	Значение Value
Число пациентов группы высокого риска High-risk patients	73
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	12 (1,3–23)
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%):	
<14	40 (56)
>14	33 (44)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	42 (57)
женский female	31 (43)
Наличие метастазов, n (%): Metastatic disease, n (%):	
нет no	15 (20)
да yes	58 (80)
Локализация метастазов, n (%): Metastases localization, n (%):	
легкие lungs	51 (69)
кости bones	24 (32)
костный мозг bone marrow	11 (15)
Объем первичного очага, n (%): Primary tumor volume, n (%):	
>200 мл >200 ml	56 (77)
<200 мл <200 ml	17 (23)
Ответ на индукционную полихимиотерапию, n (%): Response to initial chemotherapy, n (%):	
хороший responders	44 (60)
плохой non-responders	29 (40)
Статус по заболеванию перед высокодозной полихимиотерапией, n (%): Status prior to high-dose chemotherapy, n (%):	
полная ремиссия complete remission	28 (38)
частичная ремиссия partial remission	36 (49)
стабилизация stabilization	9 (13)
Химиочувствительный рецидив, n (%): Chemosensitive relapse, n (%):	9 (13)

Среди пациентов преобладали мальчики – 57 % ($n = 42$), девочек было 43 % ($n = 31$), соотношение по полу составило 1,3:1. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 12 (1,3–23) лет. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически. У большинства выявлены локальные факторы риска: исходный объем опухоли, превышающий 200 см³ ($n = 55$; 76 %), осевое расположение первичного очага ($n = 53$; 73 %). Чаще всего были поражены кости таза ($n = 20$; 29 %), позвонки ($n = 8$; 11 %), ребра ($n = 8$; 11 %) и кости черепа ($n = 7$; 10 %). У 1 пациента диагностирована СЮ с поражением почки. Распределение по локализации первичного очага представлено на рис. 1.

У 58 (80 %) из 73 пациентов наблюдалось исходно диссеминированное распространение процесса с вовлечением легких ($n = 51$; 69 %), костного мозга

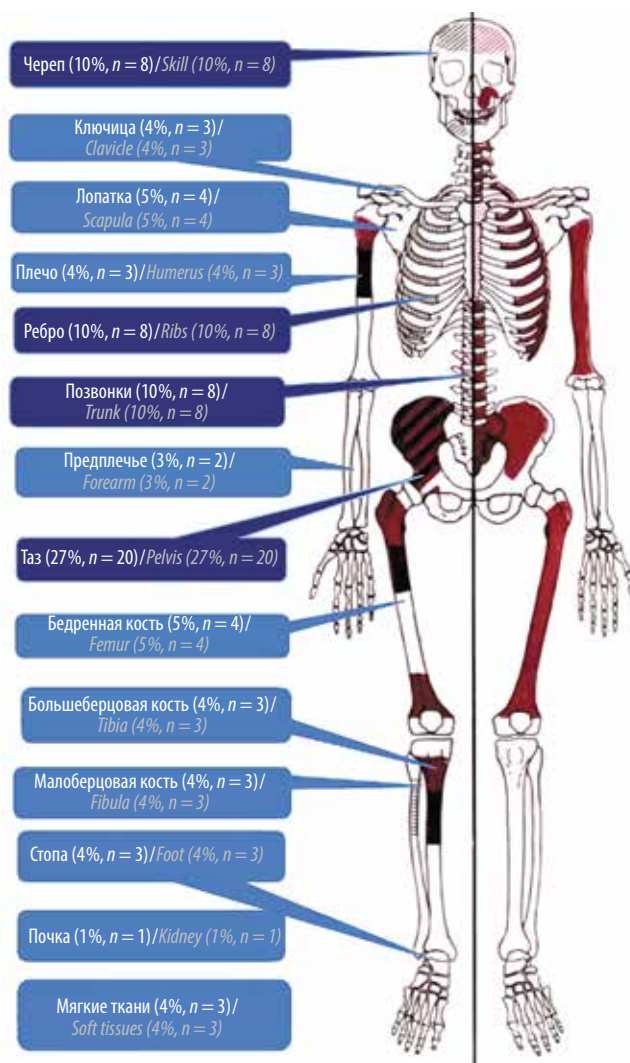


Рис. 1. Распределение больных с саркомой Юинга в зависимости от локализации первичного очага

Fig. 1. Distribution of Ewing's sarcoma patients depending on primary tumor localization

($n = 11$; 15 %), с метастатическим поражением костей ($n = 25$; 34 %). При этом у 9 (12 %) детей оно было единичным, а у 16 (21 %) — множественным. У большинства больных (72 %) исходно наблюдалось сочетание локальных факторов риска и диссеминации. Уменьшение опухолевого объема на фоне лечения более чем на 50 % расценивалось как хороший клинический ответ на индукционную терапию ($n = 44$; 60 %). В 29 (40 %) случаях отмечалась первичная химиорезистентность. У 9 (13 %) пациентов диагностирован химиочувствительный локальный ($n = 4$; 5 %) или системный ($n = 5$; 7 %) рецидив.

Статус пациентов на момент высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с ауто-ТГСК оценивали по критериям RECIST1.1: 28 (38 %) пациентов находились в полной ремиссии, 36 (49 %) — в частичной ремиссии, у 9 (13 %) больных отмечалась стабилизация опухолевого процесса.

Все пациенты после гистологической верификации диагноза получили индукционную полихимиотерапию, включающую 6 курсов по схеме VIDE препаратами винкристин, ифосфамид, доксорубицин и этопозид.

Местное лечение первичного очага до ВДПХТ получили 58 (80 %) пациентов, после — 7 (9 %). У 28 (38 %) больных выполнена радикальная операция, у 13 (18 %) — частичная резекция первичного очага, в 10 (13 %) случаях нерадикальное оперативное вмешательство дополнено лучевой терапией. Метастазэктомия легочных очагов проведена у 4 больных. У 20 (27 %) пациентов выполнена лучевая терапия на первичный очаг в суммарной очаговой дозе 48–60 Гр. У 15 больных ВДПХТ с ауто-ТГСК проведена до этапа локальной терапии, сразу после индукционной химиотерапии, с последующим лучевым ($n = 5$) или оперативным ($n = 2$) лечением.

Пациентам с рецидивом заболевания проводили 4–5 курсов терапии 2-й линии (использовали платиносодержащие схемы: препаратами карбоплатин, ифосфамид, этопозид либо сочетанием карбоплатина и этопозидом) с максимально радикальной резекцией.

При оценке результатов у пациентов с исходно диссеминированным поражением дополнительно учитывали прогностическую шкалу, предложенную R. Ladenstein и соавт. [5], согласно которой во внимание принимались возраст больного (менее или более 14 лет), объем первичного очага (менее или более 200 см³), поражение легких, наличие и количество (1, 2–5, >5) очагов поражения костей, вовлечение костного мозга. В зависимости от выявленных факторов риска пациенты дополнительно распределялись на группы с благоприятным (<3 баллов), неблагоприятным (3–5 баллов) и крайне неблагоприятным (>5 баллов) прогнозом (табл. 2).

В нашем исследовании распределение пациентов с учетом прогностических критериев R. Ladenstein и соавт. [5] представлено в табл. 3.

Таблица 2. Прогностическая шкала R. Ladenstein и соавт. (2010)

Table 2. R. Ladenstein's et al. prognostic scale (2010)

Характеристика Characteristic	Балл Point
Факторы риска <i>Risk factors</i>	
Возраст, лет: Age, years: <14 >14	0 1
Метастазы в кости: Bone metastases: нет по 1 2–5 >5	0 1 1,5 1,5
Метастазы в костный мозг: Bone marrow metastases: нет по да yes	0 1
Объем первичного очага, мл: Primary tumor volum, ml: <200 >200	0 1,5
Метастазы в легкие: Lung metastases: нет по да yes	0 1
Прогноз <i>Prognosis</i>	
Благоприятный Favorable	<3
Неблагоприятный Unfavorable	3–5
Крайне неблагоприятный Extremely unfavorable	>5

В качестве консолидации использовали миелоаблативный режим кондиционирования с препаратами бусульфан 4 мг/кг в дни –7, –6, –5, –4 (суммарная доза 16 мг/кг) перорально, мелфалан 140 мг/м² в день –2 внутривенно.

Источником гемопоэтических стволовых клеток послужили костный мозг ($n = 47$; 65 %), стволовые клетки периферической крови ($n = 19$; 26 %), комбинация костного мозга и стволовых клеток периферической крови ($n = 7$; 9 %). Медиана CD34-положительных клеток в трансплантате составила 3,9 (1,2–11,1) × 10⁶/кг.

Оценку токсичности ВДПХТ проводили в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (May 28, 2009).

Таблица 3. Распределение пациентов с саркомой Юинга группы высокого риска с учетом прогностических критериев R. Ladenstein и соавт.

Table 3. Distribution of patients with high-risk Ewing's sarcoma according to prognostic criteria by R. Ladenstein et al.

Группа Group	n (%)
Метастатические формы Metastatic disease	58 (79)
Благоприятный (группа 1) Favorable (group 1)	19 (34)
Неблагоприятный (группа 2) Unfavorable (group 2)	26 (44)
Крайне неблагоприятный (группа 3) Extremely unfavorable (group 3)	13 (22)

С использованием метода Каплана–Майера вычисляли ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ), при однофакторном анализе применяли *log-rank*-тест, при многофакторном анализе — метод регрессии Кокса.

Результаты

Медиана наблюдения составила 60 (3–125) мес. Во всей группе больных 5-летняя ОВ составила 40 %, 5-летняя БСВ — 37 %. Пациенты, имеющие локализованную опухоль, имели более высокие показатели ОВ и БСВ (рис. 2). БСВ оказалась статистически достоверно выше в группе больных СЮ, получивших

ВДПХТ с ауто-ТГСК, не имеющих метастатического поражения костей или с одиночным костным метастазом, и составила 48 и 44 % соответственно, в то время как все пациенты с множественными костными метастазами погибли от прогрессирования заболевания в течение первого года после трансплантации ($p < 0,001$). Наличие специфического поражения костного мозга значительно уменьшало 5-летнюю БСВ у пациентов с СЮ после ВДПХТ с ауто-ТГСК, которая составила 10 %, по сравнению с больными, не имеющими метастатического поражения костного мозга, — 42 % ($p = 0,01$). Графики выживаемости представлены на рис. 3.

Пятилетняя БСВ была выше в группе пациентов, имеющих объем первичного очага $< 200 \text{ см}^3$ (55 и 32 % соответственно; $p = 0,023$). Кроме этого, на данный показатель статистически достоверно оказывало влияние наличие ответа на индукционную химиотерапию (52 и 15 % соответственно; $p < 0,01$) (рис. 4).

Показатели выживаемости пациентов с диссеминированными формами статистически достоверно коррелировали с распределением в зависимости от прогностических групп, предложенных R. Ladenstein и соавт. [5]. Так, ОВ для групп 1, 2, 3 составила 51, 43 и 8 % ($p < 0,01$), БРВ — 49, 36 и 0 % ($p < 0,01$) соответственно (рис. 5).

В результате однофакторного анализа на ОВ и БСВ влияли ответ на индукционную терапию, наличие и количество костных метастазов, поражение костного мозга, объем опухоли и группа риска по критериям R. Ladenstein [5]. При многофакторном анализе (регрессионная модель Кокса) критериями, достоверно

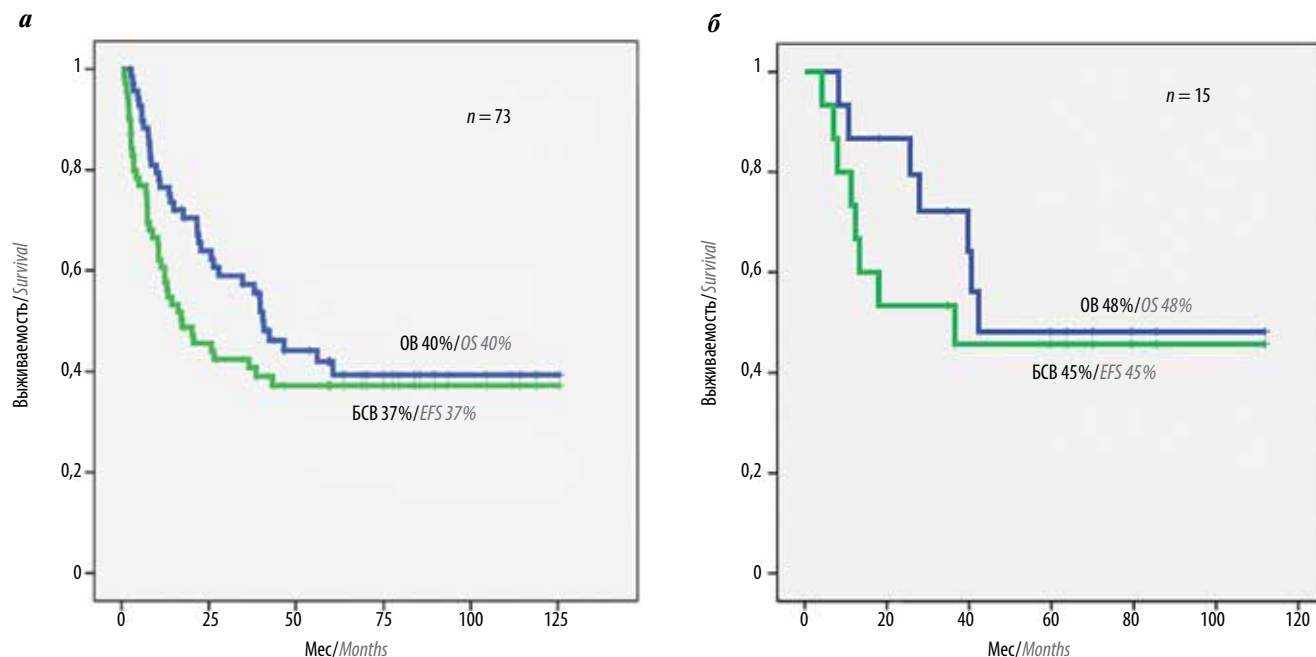


Рис. 2. Пятилетняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость пациентов после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в общей группе (а) и в группе с локализованной опухолью (б)

Fig. 2. 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival after high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation in all patients (a) and with localized disease (б)

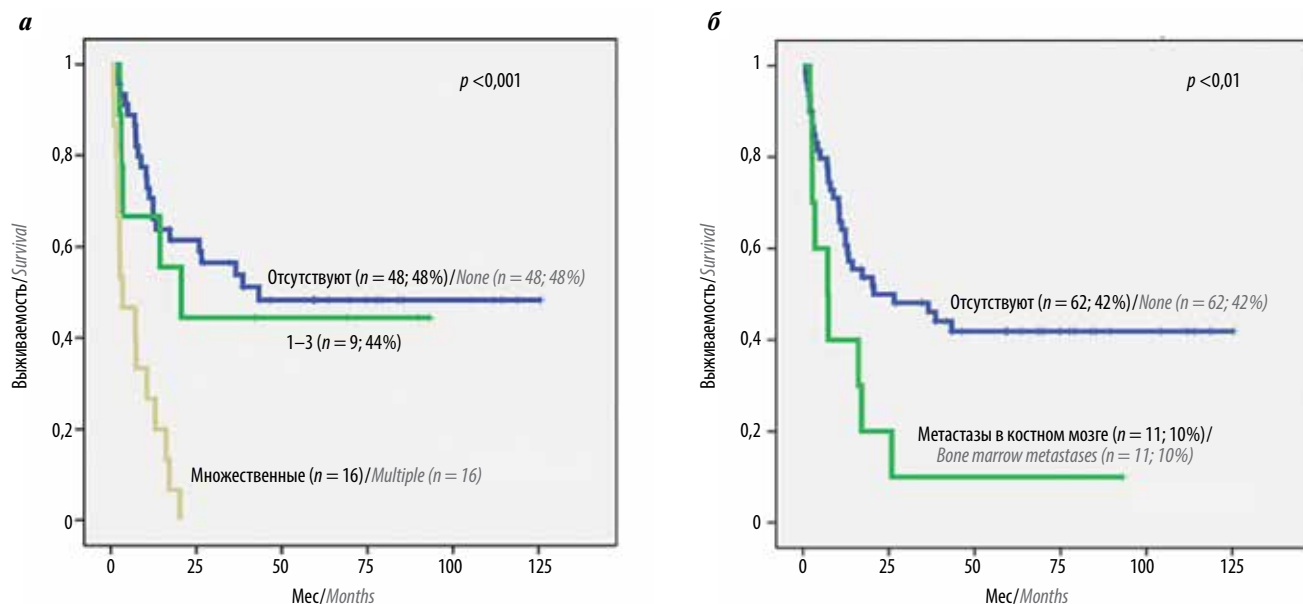


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от количества метастатических костных очагов (а) и вовлечения костного мозга (б)

Fig. 3. Event-free survival after high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation based on number of bone metastases (a) and bone marrow involvement (б)

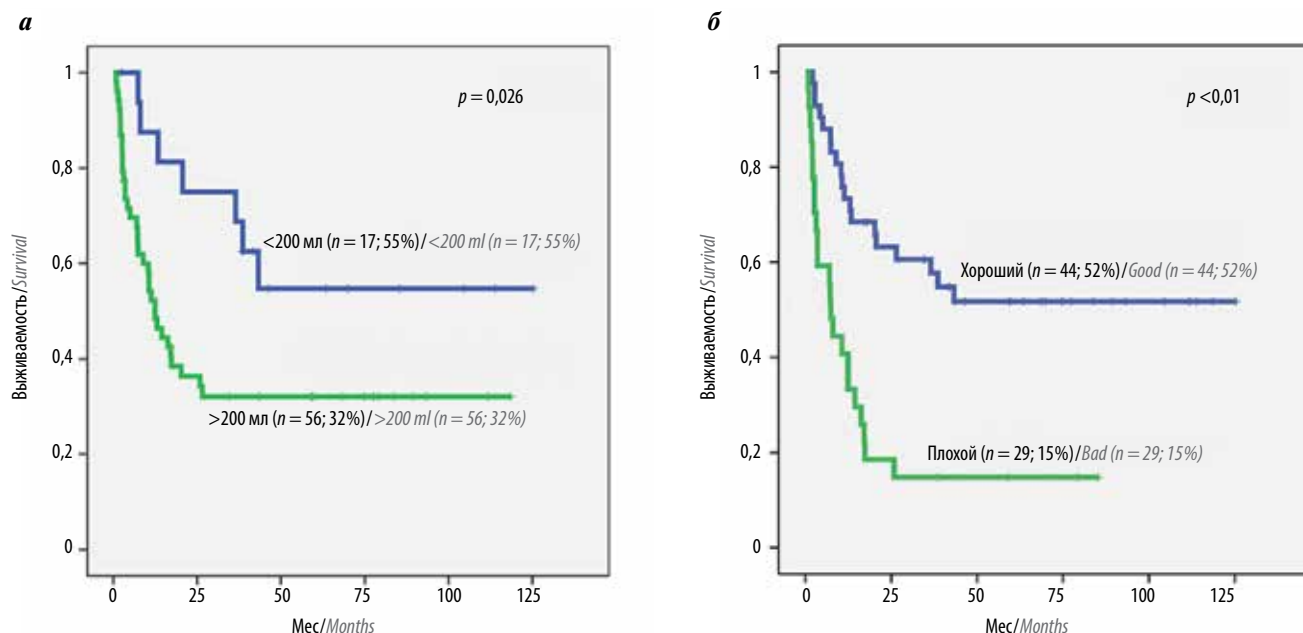


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость пациентов с саркомой Юинга после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от объема первичного очага (а) и химиочувствительности опухоли (б)

Fig. 4. Event-free survival in Ewing sarcoma patients after high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation based on primary tumor volume (a), and therapy response (б)

влияющими на ОВ, остались ответ на индукционную терапию и число костных метастазов, а на БСВ — ответ на индукционную терапию, вовлеченность костного мозга, объем первичного очага и группа риска по критериям R. Ladenstein (табл. 4).

Сроки приживления трансплантата колебались от 9 до 45 дней (медиана 17 дней) и напрямую коррелировали с источником гемопоэтических стволовых

клеток. Использование стволовых клеток периферической крови существенно сокращало период пост-трансплантационной цитопении (медиана 13 дней) по сравнению с применением костного мозга (медиана 20 дней).

Как ожидалось, миелоаблативный режим кондиционирования привел к тяжелой аплазии кроветворения в 95 % ($n = 69$) случаев. На этом фоне фебрильная

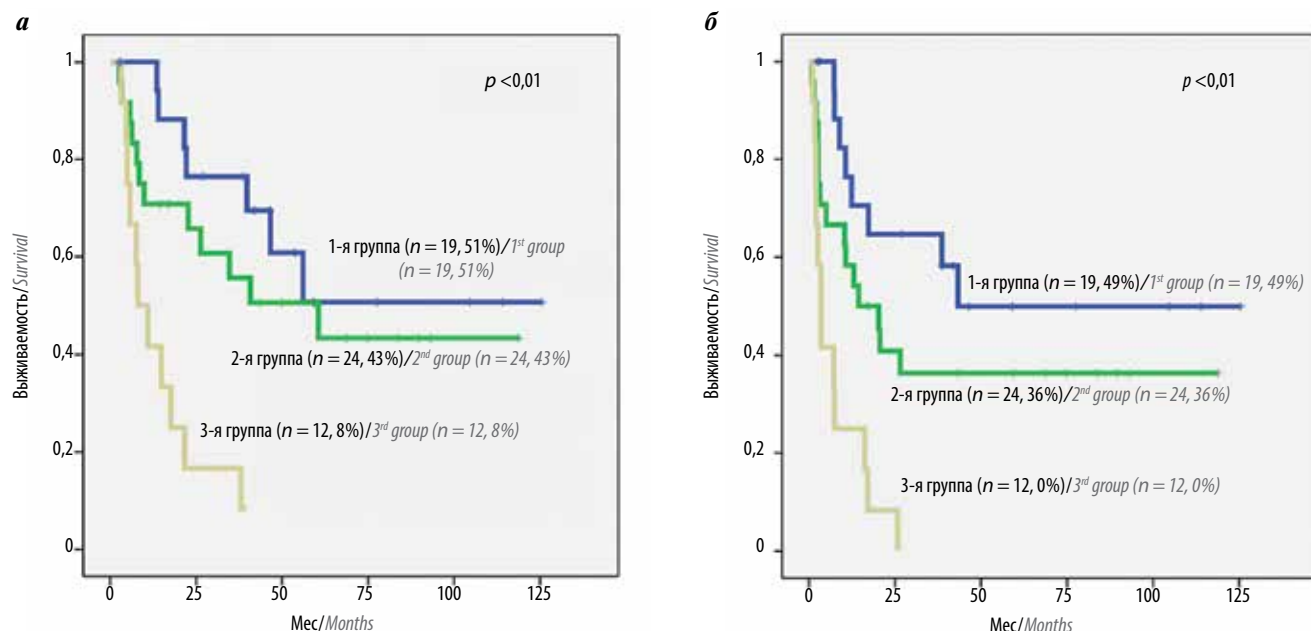


Рис. 5. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость пациентов с метастатическими формами саркомы Юинга после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (стратификация по факторам риска): 1-я группа — <3 баллов; 2-я группа — 3–5 баллов; 3-я группа — >5 баллов

Fig. 5. Overall (a) and event-free (b) survival in high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation recipients with primary metastatic disease (risk factor-based stratification): 1st group — <3 points; 2nd group — 3–5 points; 3rd group — >5 points

нейтропения отмечена в 84 % ($n = 61$) случаев, мукозит желудочно-кишечного тракта III–IV степеней — в 42 % ($n = 31$). Системное обезболивание с использованием наркотических анальгетиков потребовалось в 72 % ($n = 53$) случаев, парентеральную нутриционную поддержку получили 68 % ($n = 49$) пациентов. Гепатотоксичность III–IV степеней зарегистрирована у 18 % ($n = 13$) больных, проявления легочной токсичности II степени — у 2. Один пациент умер от инфекционных осложнений в ранний посттрансплантационный период. Случаев веноокклюзионной болезни не отмечено.

Обсуждение

Несмотря на изменения, внесенные в стандартные режимы терапии СЮ за последние 20 лет, результаты лечения в значительной степени не улучшились, а проблема пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания остается актуальной [3]. Консолидация с применением ВДПХТ и ауто-ТГСК традиционно рассматривается как способ улучшения результатов лечения, хотя до сих пор не достигнут консенсус относительно показаний к использованию данного метода. В настоящей работе проанализирован опыт одного центра по применению ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с СЮ группы высокого риска. В анализируемую когорту вошли пациенты как с локальными факторами риска (неоперабельной первичной опухолью аксиальной локализации, большим объемом первичного очага, плохим ответом на индукционную терапию), так и с первично-диссеминированным поражением (метастатическим поражением легких,

костными метастазами) либо химиочувствительным рецидивом заболевания. Следует подчеркнуть, что у большинства первичных пациентов выявлялось одновременно несколько факторов риска, например значительный объем первичного очага и метастатическое поражение легких. До этапа ауто-ТГСК большинство пациентов получили лечение, соответствующее схемам протоколов Euro-E.W.I.N.G. 99 и EWING 2008. При медиане срока наблюдения 60 мес показатели 5-летней ОВ и БСВ в исследованной когорте составили 40 и 37 % соответственно. При анализе результатов возникают определенные трудности. С одной стороны, достигнутые результаты лучше тех, что были получены в исторических когортах пациентов группы высокого риска [9]. С другой стороны, гетерогенность исследованной когорты (различные факторы риска, в том числе рецидив заболевания) и особенности набора пациентов обуславливают трудности при выборе адекватной группы сравнения. Данное нерандомизированное проспективное исследование в первую очередь отражает опыт трансплантационного центра. Соответственно, при формировании когорты осуществлялась как определенная положительная селекция пациентов (исключение пациентов, не дошедших до этапа консолидации), так и отрицательная селекция (изначальный отбор в группу ВДПХТ пациентов с большим числом факторов риска), что в значительной степени характерно даже для крупных нерандомизированных когорт [5].

В определенной степени возможно сравнение достигнутых результатов лечения с теми, что были

Таблица 4. Влияние различных факторов прогноза на общую и бессобытийную выживаемость пациентов с саркомой Юинга после высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Table 4. Influence of different risk factors on overall and event-free survival in Ewing's sarcoma patients after high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem cell transplantation

Фактор Factor	Общая выживаемость Overall survival			Бессобытийная выживаемость Event-free survival		
	HR	95 % ДИ	p	HR	95 % ДИ	p
Однофакторный анализ <i>Univariate analysis</i>						
Ответ на полихимиотерапию Therapy response	3,42	1,782–6,550	<0,01	3,68	1,987–6,831	<0,01
Число костных метастазов Number of bone metastases	2,41	1,603–3,609	<0,01	2,29	1,558–3,187	<0,01
Метастазы в кости Bone metastases	2,71	1,411–5,180	<0,01	2,91	1,578–5,369	<0,01
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	3,54	1,646–7,624	0,01	2,42	1,147–5,123	0,02
Объем первичного очага Primary tumor volume	2,58	1,074–6,206	0,03	2,40	1,061–5,418	0,03
Группа по критериям R. Ladenstein Group according to R. Ladenstein scale	2,29	1,487–3,533	<0,01	2,46	1,623–3,729	<0,01
Многофакторный анализ <i>Multivariate analysis</i>						
Ответ на полихимиотерапию Therapy response	2,34	1,707–3,145	0,01	2,20	1,346–3,255	<0,01
Число костных метастазов Number of bone metastases	2,16	1,004–3,507	0,05	—	—	—
Поражение костного мозга Bone marrow involvement	—	—	—	5,01	1,420–17,701	0,01
Объем первичного очага Primary tumor volume	—	—	—	1,94	1,346–3,583	0,01
Группа по критериям R. Ladenstein Group according to R. Ladenstein scale	—	—	—	2,52	1,141–3,927	0,05

Примечание. HR — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Note. HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

продемонстрированы в рамках протоколов Eugo-E.W.I.N. G. 99 и EWING 2008. В рамках протоколов было выполнено несколько рандомизаций, часть из которых направлена на оценку эффективности высокодозной консолидации в отдельных подгруппах пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания [7, 8].

Первое из опубликованных исследований касается только пациентов с операбельной первичной опухолью и метастатическим поражением легких [8]. Сравнение эффективности и безопасности ВДПХТ (Bu-Mel) с поддерживающей терапией (VAI) и тотальным облучением легких в когорте из 287 пациентов показало, что 3- и 8-летняя ОВ для данных групп составляют 50,6 и 56,6 %, 43,1 и 52,9 % соответственно ($p = 0,16$). Таким образом, не было убедительно продемонстрировано

преимущества в эффективности для одного из подходов. Тем не менее ВДПХТ характеризуется менее благоприятным профилем токсичности и большим числом летальных исходов от осложнений терапии (4 случая смерти в группе ВДПХТ и ни одного в группе поддерживающей терапии). Данные результаты лучше, чем в описанной нами когорте, хотя их сложно сравнивать напрямую. Лишь у 12 из наших пациентов основным фактором риска было метастатическое поражение легких. В остальных случаях выявлялись дополнительные факторы риска (костные метастазы, неоперабельная опухоль осевой локализации, плохой морфологический ответ на терапию). Результаты у пациентов с множественными костными метастазами и/или поражением костного мозга первично-диссеминированными формами заболевания в значительной степени

соответствуют описанным в когорте Euro-E.W.I.N.G. 99 [5]: 5-летняя ОВ не превышает 8 %.

В рамках другого крупного исследования эффективность и безопасность ВДПХТ либо поддерживающей терапии (VAI) оценивались в группе из 240 пациентов с опухолью аксиальной локализации [7]. У большинства (78 %) больных отмечен недостаточный морфологический ответ на индукционную терапию. Восемилетняя БСВ и ОВ в группах ВДПХТ и поддерживающей терапии составили 60,7 и 47,1 % ($p = 0,026$), 64,5 и 55,6 % ($p = 0,028$) соответственно. От токсичности терапии умерли 2 пациента в группе ТГСК и 1 – в группе поддерживающей терапии. Несмотря на значимо большую токсичность в группе с интенсивной консолидацией, наблюдались выраженные различия в долгосрочной выживаемости, обусловленные в значительной степени меньшим числом рецидивов заболевания с поражением легких в группе ВДПХТ. В нашем исследовании 5-летняя БСВ и ОВ в подгруппе пациентов с локализованной неоперабельной опухолью составила 48 и 45 % соответственно. Эти результаты несколько хуже, чем в упомянутом исследовании, что, вероятно, связано с несколькими факторами. Можно предположить важную роль как отрицательной селекции пациентов, в том числе в отношении локальных факторов риска, так и различий в степени эффективности локального контроля заболевания. Как и в описанной J. Whelan и соавт. группе [7], в большинстве случаев не наблюдалось достаточного морфологического ответа со стороны первичного очага, что считается одним из основных предикторов вероятности возникновения локального рецидива [10] наряду с объемом первичной опухоли [11].

Остается во многом открытым вопрос, насколько полученные результаты исследований позволяют сформулировать показания к высокодозной консолидации у пациентов с СЮ. Несмотря на то что метод используется уже более 25 лет, а ауто-ТГСК при СЮ рассматривается Европейской и Американской ассоциациями трансплантации костного мозга как стандарт терапии [12, 13], точные показания к использованию метода пока не сформулированы. Согласно рекомендациям NCCN ВДПХТ с ауто-ТГСК не входит в стандарт терапии и может рассматриваться исключительно в рамках клинических исследований [6]. Более поздние рекомендации ESMO опираются на результаты рандомизированных исследований [7, 8] и учитывают возможность использования метода у пациентов с большим объемом первичного очага и/или плохим ответом на терапию [14]. Подход к лечению пациентов с СЮ группы высокого риска в России также определяется в значительной степени позицией отдельных онкологических центров, а опубликованные результаты получены в небольших ретроспективных и проспективных когортах [15, 16] и не могут служить основой для единых рекомендаций вследствие гетерогенности используемых критериев

стратификации и характеристик пациентов. Опубликованные данные и полученные нами результаты лечения в крупной когорте пациентов могут помочь хотя бы частично сформулировать показания для ауто-ТГСК у пациентов с СЮ.

Результаты рандомизированного исследования J.S. Whelan и соавт. [7] продемонстрировали статистически достоверные преимущества ВДПХТ в показателях ОВ и БСВ (в значительной степени за счет снижения числа системных рецидивов с поражением легких), соответствующие критериям Grade A по шкале ESMO-MCBS [17], что было в дальнейшем отражено в рекомендациях ESMO [14]. Высокодозная консолидация показана пациентам с опухолью большого объема или с плохим морфологическим ответом на индукционную терапию, что также подтверждается результатами, полученными в исследованной нами когорте. В рамках рандомизированного исследования не проводилось сравнения с сочетанием поддерживающей терапии и тотального облучения легких. Тем не менее с учетом того, что этот метод не ассоциирован с явными преимуществами по сравнению с ВДПХТ [8] и не обеспечивает дополнительного локального контроля, использование ВДПХТ более предпочтительно. Дополнительно можно улучшить результаты за счет более интенсивного локального контроля, в частности использования адекватной лучевой терапии, способной, по крайней мере, частично нивелировать отрицательные последствия неполного морфологического ответа на терапию [18]. Возможно расширение показаний к ВДПХТ у пациентов с неоперабельной первичной опухолью за счет использования метода у пациентов с паравerteбральной локализацией опухоли и дополнительным поражением легких. Эти пациенты не включались в исследование J.S. Whelan и соавт. в связи с риском кумулятивной токсичности, в первую очередь легочной, ВДПХТ по схеме Bu-Mel и лучевой терапии [19]. Вероятно, данный риск можно в значительной степени снизить при замене бусульфана на треосульфат, эффективность которого также предварительно продемонстрирована у пациентов с СЮ [20]. Несмотря на отсутствие преимущества в рамках рандомизированного исследования у пациентов с метастатическим поражением легких [8] ВДПХТ, в том числе на основе треосульфата, может быть ассоциирована с дополнительными преимуществами у пациентов с дополнительными факторами риска, в том числе единичными костными метастазами. Проведение ВДПХТ не исключает возможность тотального облучения легких. Это было продемонстрировано в рамках мультицентрового нерандомизированного исследования итало-скандинавской группы [21]. Долгосрочная БСВ в данной когорте была меньше, чем у пациентов протокола Euro-E.W.I.N.G. 99 [8], и составляла 43 %, что ближе к результатам нашего исследования для пациентов с похожим профилем факторов риска (очаги поражения костей у части

пациентов). Основным аргументом в пользу поддерживающей терапии и тотального облучения легких служит их меньшая токсичность, как острая, так и отдаленная, хотя оба подхода и характеризуются пульмотоксичностью, а также похожим спектром отдаленных последствий. В частности, оба метода отрицательно сказываются на мужской фертильности [22], но ВДПХТ приводит к значительно более тяжелым последствиям в отношении женской фертильности [23]. Наш опыт свидетельствует о том, что адекватная сопроводительная терапия в большинстве случаев позволяет компенсировать токсичность ВДПХТ.

Несмотря на то что первоначально данные о потенциальной эффективности ВДПХТ были получены в когортах пациентов с первично-диссеминированными формами заболевания [5, 21], вопрос о целесообразности проведения ВДПХТ в этой группе пациентов остается открытым. Несмотря на возможность точной стратификации пациентов с первично-диссеминированным поражением с использованием шкалы R. Ladenstein и соавт. [5], что подтверждалось также полученными нами результатами, прогноз пациентов группы сверхвысокого риска остается крайне неблагоприятным. Возможно, удастся выработать общий подход к лечению этой группы пациентов после публикации результатов рандомизации в рамках протокола EWING 2008 (NCT00987636), сравнивающей эффективность ВДПХТ по схеме Treo-Mel с поддерживающей терапией в группе пациентов с метастатическим поражением костей. Существуют также данные, сви-

детельствующие об эффективности дозоинтенсивного подхода в отдельных когортах пациентов с рецидивом заболевания [24], но этим данным сложно найти убедительное подтверждение в рамках исследованной группы пациентов в связи с небольшим числом больных. В данных подгруппах пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом можно рассматривать дополнительные возможности повышения эффективности терапии в виде повышения интенсивности мер локального контроля [25] либо дополнительного использования аллогенной ТГСК с иммуноадаптивной терапией [26].

Заключение

В заключение можно сказать, что при доступности адекватных мер сопроводительной терапии ВДПХТ обладает приемлемой токсичностью. На основании существующих данных можно рекомендовать использование полихимиотерапии у пациентов с локальными факторами риска (осевая локализация и большой объем первичного очага, недостаточный морфологический ответ на терапию), в том числе у пациентов с дополнительными факторами риска (поражение легких, единичные костные метастазы). При возможности адекватного локального контроля у пациентов с поражением легких использование ВДПХТ нецелесообразно. Несмотря на сложившуюся практику применения метода у пациентов с множественным поражением костей и/или костного мозга, данных о его эффективности в этой подгруппе пока недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Delatte O., Zucman J., Plougastel B. et al. Gene fusions with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumors. *Nature* 1992;359(6391):162–5. DOI: 10.1038/359162a0.
2. Kim S.K., Park Y.K. Ewing sarcoma: a chronicle of molecular pathogenesis. *Hum Pathol* 2016;55:91–100. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.05.008.
3. Gaspar N., Hawkins D.S., Dirksen U. et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33(27):3036–46. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5256.
4. Karski E.E., McIlvaine E., Segal M.R. et al. Identification of discrete prognostic groups in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(1):47–53. DOI: 10.1002/pbc.25709.
5. Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C. et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3284–91. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.9864.
6. Biermann J.S., Chow W., Reed D.R. et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(2):155–67. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0017.
7. Whelan J., Le Deley M.S., Dirksen U. et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk ewing sarcoma: results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3110–9. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2516.
8. Dirksen U., Brennan B., Le Deley M.C. et al. High-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy and lung radiation in ewing sarcoma with pulmonary metastases: results of the european Ewing tumour working initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol* 2019; JCO1900915. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1200/JCO.19.00915.
9. Юхта Т.В., Пунанов Ю.А., Казанцев И.В. и др. Комбинированное лечение детей и подростков с опухолями семейства саркомы Юинга (25-летний опыт). *Вопросы онкологии* 2015;61(2):233–8. [Iukhta T.V., Punanov Y.A., Kazantsev I.V. et al. Combined treatment of children and adolescents with Ewing sarcoma family tumors (25 year experience). *Voprosy onkologii = Oncology Questions* 2015;61(2):233–8. (In Russ.)].
10. Linn P.P., Jaffe N., Herzog C.E. et al. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. *Cancer* 2007;109(3):603–11. DOI: 10.1002/cncr.22412.
11. Hanafy E., Al Jabri A., Gadelkarim G. et al. Tumor histopathological response to neoadjuvant chemotherapy in childhood solid malignancies: is it still impressive? *J Investig Med* 2018;66(2):289–97. DOI: 10.1136/jim-2017-000531.
12. Duarte R.F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell

- transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(10):1525–52. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2.
13. Majhail N.S., Farnia S.H., Carpenter P.A. et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1863–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032.
 14. Casali P.G., Bielack S., Abecassis N. et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv79–95. DOI: 10.1093/annonc/mdy310.
 15. Иванова Н.М., Алейникова О.В., Менкевич Г.Л. и др. Высокодозная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с саркомой Юинга из группы высокого риска. *Детская онкология* 2003;3:26–31. [Ivanova N.M., Aleinikova O.V., Mentkevich G.L. et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk Ewing sarcoma. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2003;3:26–31. (In Russ.)].
 16. Нисиченко О.А., Дзампаев А.З., Нисиченко Д.В. и др. Лечение детей с опухолью саркомы Юинга костей таза: опыт Восточно-Европейской группы по изучению сарком. *Онкопедиатрия* 2015;2(3):313–4. [Nisichenko O.A., Dzampaev A.Z., Nisichenko D.V. et al. Treatment of children with Ewing sarcoma of pelvis. *East European Sarcoma Study Group experience. Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2015;2(3):313–14. (In Russ.)].
 17. Cherny N.L., Sullivan R., Dafni U. et al. A standardized, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale. *Ann Oncol* 2015;26(8):1547–73. DOI: 10.1093/annonc/mdv249.
 18. Schuck A., Ahrens S., Paulussen M. et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):168–77. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)03797-5.
 19. Bolling T., Dirksen U., Ranft A. et al. Radiation toxicity following busulfan/melphalan high-dose chemotherapy in the EURO-ewing-99-trial: Review of GPOH data. *Stralenter Onkol* 2009;185(Suppl 2):21–2. DOI: 10.1007/s00066-009-1009-9.
 20. Juergens H., Ranft A., Paulssen M. et al. Treosulfan-based high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in high-risk Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 2009;27(15_Suppl):10546. DOI: 10.1200/jco.2009.27.
 21. Luksch R., Tienghi A., Hall K.S. et al. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol* 2012;23(11):2970–6. DOI: 10.1093/annonc/mds117.
 22. Skinner R., Mulder R.L., Kremer L.C. et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol* 2017;18(2):e75–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30026-8.
 23. Van Dorp W., Mulder R.L., Kremer L.C. et al. Recommendations for premature ovarian insufficiency surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the international late effects of childhood cancer guideline harmonization group in collaboration with the PanCareSurFup consortium. *J Clin Oncol* 2016;34(28):3440–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3288.
 24. Rasper M., Jabar S., Ranft A. et al. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1382–6. DOI: 10.1002/pbc.25042.
 25. Burdach S., Thiel U., Schöniger M. et al. Total body MRI-governed involved compartment irradiation combined with high-dose chemotherapy and stem cell rescue improves long-term survival in Ewing tumor patients with multiple primary bone metastases. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(3):483–9. DOI: 10.1038/bmt.2009.184.
 26. Thiel U., Wawer A., von Luetichau I. et al. Bone marrow involvement identifies a subgroup of advanced Ewing sarcoma patients with fatal outcome irrespective of therapy in contrast to curable patients with multiple bone metastases but unaffected marrow. *Oncotarget* 2016;7(43):70957–68. DOI: 10.18632/oncotarget.10938.

Вклад авторов

Т.В. Юхта: разработка дизайна статьи, ведение больных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи;
И.В. Казанцев: ведение больных, участие в разработке дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, участие в написании текста статьи;
А.Г. Геворгян: ведение больных, участие в разработке дизайна статьи, научное редактирование статьи;
П.С. Толкунова, А.В. Козлов: ведение больных, научное редактирование статьи;
Д.А. Звягинцева, Т.В. Андреева: ведение больных, участие в сборе научного материала;
Б.И. Смирнов, С.А. Сафонова: научное редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Е.В. Морозова: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи;
Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев: участие в разработке дизайна статьи, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

T.V. Yukhta: paper design development, patients' management, published data review, article writing;
I.V. Kazantsev: patients' management, paper design development, reviewing of publications of the article's theme, participation in article writing;
A.G. Gevorgyan: patients' management, paper design development, scientific editing of an article;
P.S. Tolkunova, A.V. Kozlov: patients' management, scientific editing of an article;
D.A. Zvyagintseva, T.V. Andreeva: patients' management, data collection;
B.I. Smirnov, S.A. Safonova: scientific editing of an article, reviewing of publications of the article's theme;
E.V. Morozova: paper design development, scientific editing of an article;
Yu.A. Punaanov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev: study design coordination, scientific editing of an article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.В. Юхта/T.V. Yukhta: <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
И.В. Казанцев/I.V. Kazantsev: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
А.Г. Геворгян/A.G. Gevorgyan: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
П.С. Толкунова/P.S. Tolkunova: <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>

А.В. Козлов/A.V. Kozlov: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
Д.А. Звягинцева/D.A. Zvyagintseva: <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>
Т.В. Андреева/T.V. Andreeva: <http://orcid.org/0000-0002-0048-6106>
Е.В. Морозова/E.V. Morozova: <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
С.А. Сафонова/S.A. Safonova: <http://orcid.org/0000-0003-4536-1152>
Ю.А. Пунанов/Yu.A. Punanov: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
Л.С. Зубаровская/L.S. Zubarovskaya: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Б.В. Афанасьев/B.V. Afanasyev: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients or their parents gave written informed consent to participate in the study.