На правах рукописи

Юхта

Татьяна Валерьевна

РОЛЬ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САРКОМОЙ ЮИНГА

3.1.28 – гематология и переливание крови

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Семенова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пунанов Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Белогурова Маргарита Борисовна - доктор медицинских наук. Заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей. Профессор кафедры педиатрии, МСЭ и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО СПбИУВЭК.

Скоробогатова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга, Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____2021 г. в ____ часов, на заседании Диссертационного Совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С работой можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: http://1spbgmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор **В.Н. Марченко**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Саркома Юинга (СЮ) – это группа опухолей, с общим биологическим механизмом в виде образования химерного гена, объединяющего ген EWSR1, реже FUS, с генами семейства ETS (чаще всего FLI1) (Delatte O et al., 1992; Kim SK et al., 2016). СЮ в детской популяции занимает второе место по частоте среди опухолей костей, после остеосаркомы. При общей частоте костных сарком в 6,7 случаев на один миллион детского населения СЮ выявляется с частотой 2,9 случаев на миллион, а пик заболеваемости приходится на возраст 13-17 лет (Esiashvili N et al., 2008; Мень Т.Х. и соавт., 2014). В Российской Федерации саркомы костей находятся на четвертом месте среди причин смертей от онкологических заболеваний у детей, смертность составляет 0,3 на 1.000000 детского населения (Рыков М.Ю., 2017). Таким образом, на основании данных Федеральной службы государственной статистики можно сделать вывод о том, что каждый год в Российской Федерации умирает 40-50 детей с СЮ и в подавляющем большинстве случаев причиной смерти становится прогрессирование заболевания.

Для СЮ характерно агрессивное клиническое течение с ранней диссеминацией процесса, что обусловливает необходимость использования интенсивной системной терапии даже у пациентов с локализованными формами заболевания. При лечении больных с СЮ одинаково важную роль играют как меры локального контроля (радикальное удаление опухолевого очага и/или проведение лучевой терапии), так и системная химиотерапия. Особенную сложность для проведения адекватного локального контроля первичного очага составляют пациенты с осевой локализацией опухоли, что существенно увеличивает риск развития рецидива заболевания (Bosma SE et al., 2018, Chen J et al., 2018). Использование интенсивных схем терапии, содержащих винкристин, антрациклины, циклофосфан, в которые последовательно включались дополнительные химиопрепараты (ифосфамид, этопозид), позволило повысить выживаемость пациентов с локализованными формами заболевания с 58% в 1975-77 годы до 83% в 2002-2008 гг (Gaspar N et al., 2015). Тем не менее, до сих пор низкие отдаленные результаты имеют дети с неоперабельными опухолями осевой локализации, для которых характерна большая частота как локальных (Ahmed SK et al., 2017), так и системных рецидивов (Bacci G et al., 2006). Кроме того, прогноз заболевания коррелирует с такими факторами как возраст на момент заболевания, локализация и объем первичного очага, наличие, количество и локализация метастазов, химиочувствительность опухоли (Ladenstein R et al., 2010, Karski EE et al., 2016). У пациентов с неблагоприятными факторами прогноза, в зависимости от их количества и комбинации, значение пятилетней бессобытийной выживаемости может колебаться от 5 до 40%.

Учитывая химиочувствительность саркомы Юинга, высокодозная полихимиотерапия (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) рассматривается как метод потенциально способный улучшить результаты лечения у пациентов прогностически неблагоприятных групп. В первую очередь это относится к больным, у которых сложно добиться адекватного локального контроля, при наличии крупного неоперабельного очага, осевая локализация опухоли, метастатические очаги). Тем не менее, несмотря на то, что с течением времени наблюдается улучшение результатов лечения, в том числе в прогностически неблагоприятных группах больных (Юхта Т.В. и соавт., 2015), роль ВДПХТ с ауто-ТГСК остается окончательно не ясна. Улучшение может быть связано как с применением дозоинтенсивной консолидации, так и с совершенствованием стандартных схем полихимиотерапии и сопроводительной терапии. Организация крупномасштабных рандомизированных исследований, направленных на сравнение эффективности ВДПХТ и поддерживающей терапии, затрудняется сравнительной редкостью СЮ, обусловливающей необходимость многоцентровой кооперации.

До настоящего времени не достигнут консенсус относительно показаний к использованию ВДПХТ с ауто-ТГСК. Остается неясной роль ВДПХТ у пациентов с метастатическим поражением костей и/или костного мозга, хотя известно, что для отдельных подгрупп прогноз остается крайне неблагоприятным даже при использовании дозоинтенсивной консолидации (Ladenstein et al., 2010).

Несмотря на применение комплексного терапевтического подхода к лечению, у четверти пациентов с локализованными СЮ развивается рецидив. Частота рецидивов выше у больных с первично-генерализованными формами, у которых она может достигать 50–80%. Оценить эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с рецидивом заболевания сложно из-за малого объема доступной информации и гетерогенности сравниваемых когорт пациентов (Van Mater D et al., 2019).

В России также отсутствует единый подход к применению ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с СЮ. Следует отметить крайне малое число исследований в стране, а опубликованные результаты основаны на относительно небольших когортах пациентов (Иванова Н.М., 2009; Нисиченко О.А., 2015), гетерогенность которых отчасти обусловливается различиями в трактовке критериев принадлежности к группе высокого риска. Данное одноцентровое исследование направлено на определение и уточнение показаний к применению высокодозной консолидации у пациентов с СЮ группы высокого риска, а также выявление основных факторов, влияющих на эффективность терапии.

Цель работы

Изучить эффективность применения высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков с саркомой Юинга группы высокого риска.

Задачи исследования

1. Оценить ОВ, БСВ и кумулятивную частоту рецидивов после ауто-ТГСК в проспективной когорте пациентов с СЮ группы высокого риска.
2. Выявить факторы, влияющие на эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с СЮ группы высокого риска.
3. Уточнить показания к проведению ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с СЮ группы высокого риска.
4. Оценить токсичность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с СЮ группы высокого риска.
5. Определить оптимальный вид и сроки местного лечения первичной опухоли у больных с СЮ группы высокого риска.

Основные положения выносимые на защиту

1. ВДПХТ с ауто-ТГСК является эффективным методом лечения не только у первичных пациентов с СЮ группы высокого риска, но и в отдельных подгруппах больных с рецидивом заболевания.
2. ВДПХТ с ауто-ТГСК эффективна в группах пациентов с осевой локализацией первичного очага поражения, единичными метастатическими очагами и химиочувствительным локализованным рецидивом заболевания.
3. В группе пациентов со множественными метастазами опухоли Юинга в кости и поражением костного мозга ВДПХТ с ауто-ТГСК неэффективна.

4. Неблагоприятное влияние на эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК оказывают объем первичного опухолевого очага превышающий 200 мл, наличие поражения костей и костного мозга, плохой ответ на индукционную ПХТ.

Научная новизна

В ходе одноцентрового проспективного исследования проведена оценка эффективности и токсичности высокодозной консолидации с последующей аутологичной ТГСК с учетом факторов неблагоприятного прогноза у больных СЮ группы высокого риска. Определены роль и место методов локального контроля первичного опухолевого очага на большой когорте пациентов с СЮ группы высокого риска. Определены факторы, оказывающие влияние на общую и бессобытийную выживаемость пациентов СЮ после ауто-ТГСК.

Практическая значимость исследования

На примере большой когорты пациентов продемонстрирована возможность эффективного использования ВДПХТ с ауто-ТГСК у детей и подростков с СЮ. Уточнены показания к проведению ауто-ТГСК у детей с саркомой Юинга. Этот метод лечения должен использоваться у больных неблагоприятной прогностической группы. Показано, что среди больных с СЮ группы высокого риска можно выделить пациентов «крайне неблагоприятного прогноза», у которых проведение ВДПХТ с ауто-ТГСК неэффективно. Данную когорту пациентов следует рассматривать как кандидатов на использование дополнительных, альтернативных методов терапии.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу отделения трансплантации костного мозга для детей №2 клиники НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ.

Научные положения диссертации используются в лекциях и практических занятиях со студентами, клиническими ординаторами, слушателями факультета послевузовского образования и аспирантами ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ, в научно-исследовательской работе кафедры гематологии, трансфузиологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ. Основные результаты, полученные в процессе выполнения исследования, внедрены в научно-исследовательскую и клиническую деятельность НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Республиканской детской клинической больницы Министерства Здравоохранения Республики Коми, онкогематологического отделения ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н.Ивановой.

Апробация и реализация работы

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены на научно-практических конференциях и съездах: на I научно-практической конференции детских онкологов Северо-Западного региона России, «Инновационные технологии в

детской онкологии» (Санкт-Петербург, 21 сентября 2011г.), II конференции детских онкологов Северо-Западного региона России, «Современные проблемы и достижения детской онкологии» Санкт-Петербург 3 октября 2014 г.), V Межрегиональном совещании Национального общества детских гематологов и онкологов «Достижения и перспективы детской гематологии-онкологии» (Москва, 5-8 июня 2014 г.), конгрессе НОДГО 2018 (Санкт-Петербург, 28 апреля 2018 г.), VII Съезде детских онкологов России (Москва, 26 октября 2018 г.), X конгрессе НОДГО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» (Сочи, 26 апреля 2019 г.), Петербургском Международном Онкологическом Форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 21 июня 2019 г.), Международном конгрессе SIOP Asia (Абу-Даби, 3-6 апреля 2019 г.), Научно-практической конференции «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей» (Санкт-Петербург, 29 февраля 2020 г.), Петербургском Международном Онкологическом Форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 26 июня 2020 г.), I Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО (23-25 ноября 2020 г.). Результаты также были представлены в постерных докладах на конгрессе SIOP Asia (Москва 2016 г.), 43-м ежегодном симпозиуме Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) (Валенсия, 2016 г.), SIOP 2018 (Киото, 2018 г.), 46-м симпозиуме Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) (Франкфурт-на-Майне, 2019 г.), виртуальном конгрессе SIOP 2020 (2020 г.). Материалы диссертации использованыв разработке Российского стандарта оказания медицинской помощи детям с саркомой Юинга. Результаты приняты в качестве постерных докладов на ежегодных конгрессах EBMT 2019.

Опубликованы статьи в журналах: Вопросы онкологии, Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, Фармация, Российский журнал детской гематологии и онкологии. По теме диссертации опубликованы 25 научных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Научные положения диссертации используются в работе отделения трансплантации костного мозга для детей №2 «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», в лекциях и практических занятиях со студентами, интернами, клиническими ординаторами, слушателями факультета послевузовского образования и аспирантами ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова МЗ РФ.

Личное участие автора

Автор лично принимала участие во всех этапах работы, результаты которой изложены в диссертации, включая ведение пациентов, составление электронной базы данных, анализ, статистическую обработку и оформление полученных результатов, подготовку публикаций по результатам выполненного исследования.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы посвященной характеристике пациентов и методов, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 13 таблицами, 40 рисунками. Список литературы содержит 145 литературных источника, из них 11 отечественной и 134 зарубежной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В анализ включены 80 пациентов страдающих саркомой Юинга группы высокого риска, которым проводилось комбинированное лечение в НИИДОГиТ им Р.М. Горбачевой в период с 2008 по 2019гг. с использованием ВДПХТ с ауто-ТГСК. Возраст больных на момент постановки диагноза варьировал от 8 месяцев до 18 лет, медиана возраста составила 11 лет, а на момент трансплантации от 1.3 до 19 лет (медиана 12 лет). Среди пациентов преобладали мальчики 56% (n=45), девочек было 44% (n=35). Соотношение по полу составило м : ж - 1,3 : 1, соответственно. Больных младше 14 лет было 45% (n=37), в возрасте 14 лет и старше - 55% (n=43).

Большинство пациентов имели локальные неблагоприятные факторы риска: исходный объем опухоли превышающий 200 мл в (n=61, 76%), аксиальную локализацию первичного очага (n=59, 74%). Чаще всего отмечалось поражение костей таза (28%, n=22), позвонков (12%, n=10), ребер (13%, n=10) и костей черепа (13%, n=10) (рисунок 1). Исходно диссеминированные формы заболевания наблюдались в 53 (66%) случаях. Наиболее часто отмечалось поражение легких – у 46 (87%) детей, из них, изолированное поражение легких было у 30 (57%) пациентов. Реже, у 21 ребенка (40%) были зарегистрированы метастазы в кости, а у 10 (18%) в костный мозг. Плохой радиологический или гистологический ответ на индукционную ПХТ зарегистрирован у 49% (n=31) больных. В анамнезе 18% (n=14) пациентов включенных в исследование имелся химиочувствительный локальный (n=4, 29%) или системный (n=10, 71%) рецидив, которые явились показанием для проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК.

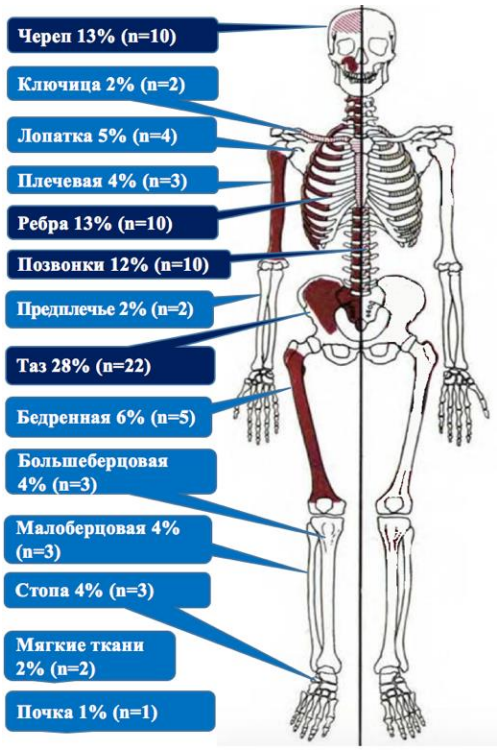

Рисунок 1. Распределение пациентов с СЮ, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК по локализации первичного очага.

Статус пациентов на момент высокодозной полихимиотерапии с ауто-ТГСК оценивался в по критериям RECIST1.1. Только у 40% больных (n=32) ВДПХТ выполнили после достижения полного ответа (ПО), а у большинства больных - 47% (n=38) этот метод использован при наличии частичного ответа (ЧО) или лишь при стабилизации болезни (СБ) - у 13% (n=10) пациентов. Характеристики пациентов с СЮ, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Общие характеристики	**n (%)**
Пациенты группы высокого риска	80 (100)
Возраст на момент ТГСК в годах (медиана)	1,3 - 19 лет (12 лет)
< 14 лет	37 (45)
≥14 лет	43 (55)
Пол	
Мужской	45 (56)
Женский	35 (44)
Наличие метастазов	
Нет	13 (16)
Есть	53 (66)
Локализация метастазов	
Легкие	46 (87)
в т. ч. изолированное поражение легких	7 (13)
Кости	21 (40)
Костный мозг	10 (18)
Объем первичного очага	
≥200 мл	61 (76)
<200 мл	19 (24)
Локализация первичного очага	
Конечности	21 (26)
Осевая	59 (74)
- Исключая таз	37 (46)
- Таз	22 (28)
Ответ на индукционную ПХТ	
Хороший	49 (61)
Плохой	31 (49)

Продолжение таблицы 1

Статус по заболеванию перед ВДПХТ	
ПО	32 (40)
ЧО	38 (47)
СБ	10 (13)
Рецидив	14 (18)

При оценке отдаленных результатов лечения у пациентов с исходно диссеминированным поражением, дополнительно учитывались данные, полученные при использовании прогностической шкалы, предложенной R. Ladenstein и соавторами (таблица 2), согласно которой, во внимание принимались возраст больного (менее или более 14 лет), объем первичного очага (менее или более 200 мл), наличие поражения легких (нет, есть), метастатического поражения костей и количество очагов (нет, один, 2-5, более 5 очагов), вовлечение костного мозга (нет, есть).

В зависимости от суммы выявленных факторов риска пациенты дополнительно распределялись на группы с благоприятным (менее 3 баллов), неблагоприятным (3-5 баллов) и крайне неблагоприятным (более 5 баллов) прогнозом (таблица 2).

Таблица 2. Прогностическая шкала R. Ladenstein с соавторами (2010)

Факторы риска		Баллы
Возраст (в годах)	<14 >14	0 1
Число метастазов в кости	Нет 1 2-5 >5	0 1 1,5 1,5
Наличие метастазов в костный мозг	Нет Есть	0 1
Объем первичного очага (в мл)	<200 >200	0 1,5
Наличие метастазов в легкие	Нет Да	0 1
Прогноз:		
Благоприятный		менее 3
Неблагоприятный		от 3 до 5
Крайне неблагоприятный		5 и более

В нашем исследовании, из 53 пациентов с распространенными формами СЮ, лишь треть больных (34%) вошли в благоприятную группу, 51% пациентов оказалась в неблагоприятной группе и 15% детей имели крайне неблагоприятный прогноз.

Распределение пациентов с учетом прогностических критериев R.Ladenstein и соавт., представлено в таблице 3.

Таблица 3. Распределение пациентов с метастатической формой саркомы Юинга с учетом прогностических критериев R.Ladenstein и соавт.

Прогноз	n (%)
Благоприятный (группа 1)	18 (34)
Неблагоприятный (группа 2)	27 (51)
Крайне неблагоприятный (группа 3)	8 (15)
Всего	53 (100)

Все пациенты после морфологической верификации диагноза СЮ получили лечение в соответствии с рекомендациями Европейских протоколов Euro-E.W.I.N.G. 99, EWING 2008, с включением в лечебную программу ВДПХТ с ауто-ТГСК. Большинство больных 96% (n=76), включенных в исследование, получили операцию и/или лучевую терапию в плане местного лечения первичного опухолевого очага, а у 4 (5%) пациентов проводилась лишь лекарственная терапия, включающая высокодозную ПХТ с ауто-ТГСК. Понимая, что без использования операции и/или облучения первичного очага излечение пациента невозможно, в последующих расчетах отдаленных результатов этих четырех больных мы не учитывали, но проанализировали длительность их дожития.

Объем оперативного вмешательства на первичном опухолевом очаге, как при первичном лечении, так и при рецидиве, подразделялся на радикальный и нерадикальный. Радикальность операции достигалась тотальным удалением опухоли и канала биопсии, отсутствием остаточной опухоли как макроскопически, по данным послеоперационной КТ, МРТ с контрастным усилением, остеосцинтиграфии, ПЭТ исследования, так и микроскопически, отсутствием опухолевых клеток в краях резекции при гистологическом исследовании. К нерадикальным оперативным пособиям отнесены биопсия (удаление менее 10% от первичного объема опухоли), частичное удаление (резекция 10-49% опухолевой массы), субтотальное удаление (резекция более 50% опухолевой массы, но менее 100%).

Оперативное пособие, как метод лечения первичного очага, проведено 46 (58%) больным. Объем операции с лечебной целью колебался от широкой резекции (ребер – у 9 , костей черепа – у 9, малоберцовой кости – у 3, лопатки – у 1, локтевой кости – у 1, пяточной кости – у 1), до резекции кости с прилежащим суставом и эндопротезированием дефекта (n=3). Экстирпация ребра выполнялась в 1, костей плюсны – в 1, ключицы – в 2 случаях. У 3 детей была проведена ампутация или экзартикуляция конечности. Нефрэктомия выполнена одному пациенту. Иссечение опухоли мягких тканей выполнено 2 детям. Экстирпация тела позвонка с последующей реконструктивно-пластической операцией выполнена 4 больным. Частичная резекция костей таза проводилась в 5 случаях. Дополнительно, четырем пациентам выполнялась метастазэктомия легочных очагов.

Лучевую терапию с целью девитализации опухолевых клеток получили 48 (60%) пациентов. Дистанционное облучение проводилось на мегавольтных источниках (линейных ускорителях или гамма-терапевтических установках). За 5-6 недель подводилась суммарная очаговая доза (СОД) от 45 до 60 Гр в зависимости от радикальности операции и

морфологического ответа. Сеансы радиотерапии проходили 5 раз в неделю, в разовой очаговой дозе (РОД) от 1,8 до 2,0 Гр ежедневно.

В зависимости от методов лечения первичного очага и сроков их проведения относительно ВДПХТ, 76 больных условно разделены на группы (рисунок 2).

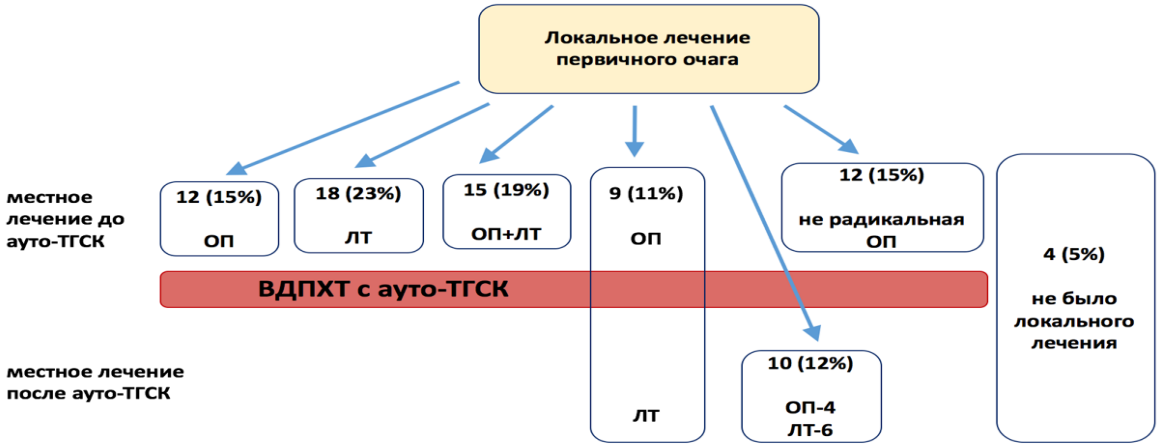

Рисунок 2. Распределение пациентов, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК в зависимости от вида локального контроля первичного опухолевого очага и сроков его проведения.

Примечание: ОП – операция, ЛТ – лучевая терапия.

Только оперативное пособие до ВДПХТ проведено у 24 пациентов. Из них, у 12 (15%) операция имела радикальный характер. Только лучевая терапия до ауто-ТГСК проведена у 18 (23%) из 76 больных. Операция в сочетании с облучением до ауто-ТГСК выполнено у 15 (19%) детей. Оперативное пособие выполнено до ВДПХТ, а лучевая терапия проведена после аутотрансплантации – у 9 (11%). Локальное лечение первичной опухоли (операция или радиотерапия), но после ауто-ТГСК выполнено в 10 (12%) случаях.

Среди 12 (15%) пациентов получивших нерадикальную операцию, 11 имели аксиальное расположение опухоли, также, как и 4 (5%) пациента, которым вовсе не удалось провести «локальный контроль» первичной опухоли. В связи с быстрым прогрессированием опухолевого процесса в ранние сроки после трансплантации, использование дополнительных методов локального контроля у этих четырех пациентов было сочтено нецелесообразным.

Среди оставшихся 44 (55%) пациентов с аксиальным расположением первичной опухоли, получивших локальный контроль до этапа ВДПХТ, радикальное оперативное лечение проведено в 7 (9%), только радиотерапия в 10 (12%) случаях. Чаще всего, у 11 (14%) пациентов применялась комбинация операции и радиотерапии. У 7 (9%) больных операция проведена до ВДПХТ и дополнена радиотерапией после нее. После этапа ауто-ТГСК операция проведена у 3 (4%), а лучевая терапия – у 6 (7%) больных.

Дети с рецидивами заболевания (n=14, 18%) получили от 2 до 6 курсов ПХТ второй линии, включающих препараты платины, либо схемы с препаратами иринотекан/топотекан и темозоламид. На фоне проводимого противорецидивного лечения у 10 из 14 пациентов удалось добиться ПО или ЧО. А у 4 детей сохранялась стабилизация заболевания.

Перед проведением ауто-ТГСК у всех пациентов заготовлен аутологичный костный мозг или стволовые клетки периферической крови. Заготовку ГСК осуществляли путем миелоэксфзии под общим эндотрахеальным наркозом в условиях операционной или получали ГСКПК с помощью аппаратного цитафереза после стимуляции выхода ГСК с

помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 10 μг/кг веса тела в течение 5 дней.

Большинство пациентов с СЮ, 89% (n=71) получили ауто-ТГСК с использованием стандартного режима кондиционирования сочетанием алкилирующих препаратов: бусульфана (16 мг/кг) в дни -7, -6, -5, -4 и мелфалана (140 мг/м^2), в день -2. Одна пациентка в возрасте 1,3 года получила внутривенную форму бусульфана в суммарной дозе 19,2 мг/кг в дни -7, -6, -5, -4 в комбинации с мелфаланом (140 мг/м^2) в день -2. У 4 больных (5%), с учетом последующей планируемой лучевой терапии на область легких, режим кондиционирования выполнен сочетанием треосульфана (36 г/м^2) в дни -5, -4, -3 и мелфалана (140 мг/м^2) в день -2, с целью уменьшения легочной токсичности. Значительно предлеченным пациентам в стабилизации заболевания к моменту трансплантации (n=4), с целью циторедукции и уменьшения токсичности ВДПХТ, режимы кондиционирования были следующим образом модифицированы. У одного больного использованы карбоплатин (2000 мг/м^2) в дни -8, -7, -6, -5 и этопозид (1000 мг/м^2) в дни -8, -7, -6, -5, у 3 пациентов этопозид (1000 мг/м^2) в дни -6, -5, -4, -3 и мелфалан (менее 140 мг/м^2) в день -2.

Реинфузия заранее заготовленных ГСК проводилась в день 0. В качестве источника трансплантата в 59% (n=47) случаев использован костный мозг (КМ), гемопоэтические стволовые клетки периферической крови (ГСКПК) – в 32% (n=26) случаев, а у 9% (n=7) больных использовалась комбинация КМ+ГСКПК. Количество стволовых клеток, заготовленных за процедуру афереза или миелоэксфузии, варьировало от 1,2x10^6/кг/курс до 13,6 x10^6/кг/курс (медиана 3,8x10^6/кг).

Оценка токсичности ВДПХТ осуществлялась с помощью стандартных международных критериев Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017 и объективным показателям по различным органам и системам.

Общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ) вычисляли с использованием метода Каплан-Майер, при однофакторном анализе использован метод log rank, при многофакторном анализе - метод регрессии Кокса. Обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета статистических программ IBM SPSS Statistics ver. 15.0, SAS Enterprise Guide 5.1.

Результаты исследования

Медиана наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 40,5 месяцев (3-156 месяцев). Во всей группе больных 5-летняя ОВ составила 38%, 5-летняя БСВ – 31% (рисунок 3).

А Б

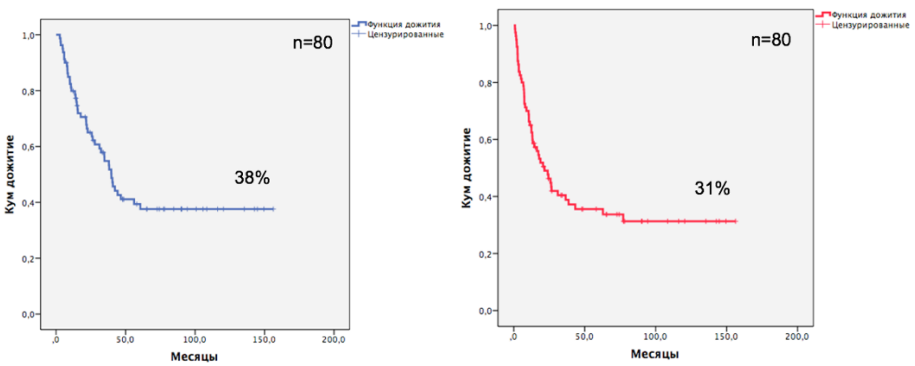

Рисунок 3. Пятилетняя ОВ (А) и БСВ (Б) пациентов с СЮ, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Эффективность ВДПХТ с ауто- ТГСК у пациентов саркомой Юинга группы высокого риска в зависимости от факторов неблагоприятного прогноза.

При оценке эффективности ВДПХТ с ауто-ТГСК в зависимости от первичной распространенности процесса и наличия рецидива выяснено, что показатели 5-летней ОВ у больных с первично локализованной опухолью (n=12), с первично диссеминированным процессом (n=53) и с рецидивом заболевания (n=14), составили 46%, 41% и 21,4%, соответственно (p=0,34), а значения БСВ для этих групп составили 44,9%, 37,0% и 0,71% (p=0,09).

У всей когорты больных, проанализированы локальные факторы, которые могут оказать потенциальное влияние на отдаленные результаты.

При сравнении эффективности терапии в зависимости от объема первичного очага, выявлено статистически достоверное снижение 5-летней бессобытийной выживаемости у больных (n=61) с объемом опухоли 200 мл и более до 27%, по сравнению с пациентами (n=19) с меньшим объемом опухоли – 47%, (p=0,015).

На отдаленные результаты лечения пациентов с СЮ группы высокого риска оказал влияние статус на момент проведения ауто-ТГСК. Так, у пациентов, находившихся на момент проведения ВДПХТ в ПО или ЧО, 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 34% (n=70), в то время как все пациенты, которые к моменту проведения трансплантации имели лишь стабилизацию заболевания (n=10), погибли от прогрессирования опухоли в течение года после ауто-ТГСК.

Сравнивая 5-летнюю БСВ у больных саркомой Юинга в зависимости от ответа на индукционную терапию, были получены следующие результаты: пациенты с плохим ответом имели низкие показатели выживаемости, составляющие лишь 13% (n=31), по сравнению с детьми, имеющими хороший ответ – 43% (n=49), (p<0,01).

Выживаемость пациентов с СЮ группы высокого риска, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК не коррелировала с полом и возрастом. Более высокие показатели выживаемости

имели девочки (36% против 28%) и пациенты в возрасте младше 14 лет (36% против 24%), но различие результатов оказалось статистически не достоверны (p=0,2 и p=0,18, соответственно).

Исследуя влияние локализации первичного очага на результаты лечения, мы получили статистически значимое снижение выживаемости у пациентов с первичным поражением костей таза, по сравнению с другими локализациями опухоли. Пятилетняя БСВ больных с опухолью костей таза (n=22) составила лишь 11% по сравнению с пациентами, имевшими другие центральные локализации – 36% (n=37) или поражение костей конечностей – 43% (n=21) (p=0,02).

Выживаемость у пациентов с распространенной саркомой Юинга зависела от наличия метастазов в кости и их числа. ВДПХТ с ауто-ТГСК выполнена 53 (66%) пациентам с метастатическими формами саркомы Юинга. Лучшие результаты 5-летней БСВ получены у пациентов не имевших костных метастазов (45%, n=32) и при наличии единичных очагов в костях (38%, n=8). У больных со множественным метастатическим поражением костей 5-летняя БСВ составила лишь 10%, n=13 (p = 0,015).

Негативное влияние на отдаленные результаты ВДПХТ с ауто-ТГСК оказывало наличие поражения костного мозга. При сравнении отдаленных результатов у больных с наличием и отсутствием метастатического поражения костного мозга выявлено, что 5-летняя бессобытийная выживаемость была статистически достоверно выше у пациентов без вовлечения в опухолевый процесс костного мозга, составляя 43% (n=43). Все пациенты с

поражением костного мозга погибли от прогрессирования заболевания в течении двух лет после трансплантации (p=0,015).

Была выяснена эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с саркомой Юинга в зависимости от наличия метастазов в легкие и внелегочных метастатических очагов. Достоверных различий в долгосрочной выживаемости в зависимости от наличия метастатического поражения легких получено не было. Однако замечено, что у пациентов с метастатическим поражением легких, фактор наличия дополнительного экстрапульмонального очага статистически достоверно коррелировал с выживаемостью. Так, у пациентов с изолированным вовлечением легочной ткани 5-летняя БСВ равнялась 46% (n=30), а у 16 больных с комбинацией легочных и внелегочных метастазов она составила лишь 19% (p=0,015).

Эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с метастатическими формами СЮ после ВДПХТ с ауто-ТГСК (стратификация по факторам риска R. Ladenstein). Пациенты с метастатическими формами заболевания дополнительно стратифицированны по группам в соответствии с факторами риска прогностической шкалы, предложенной R. Ladenstein. При исследовании 5-летней БСВ выявлена следующая статистически достоверная корреляция. У детей первой (благоприятной) группы риска БСВ составила 60% (n=18), 2 группы (неблагоприятной) – 28% (n=27) и все 8 детей третьей, крайне неблагоприятной группы, погибли (p<0,001). Таким образом, по данным нашего исследования результаты выживаемости пациентов коррелируют с группами риска, предложенными R. Ladebstein (рисунок 4).

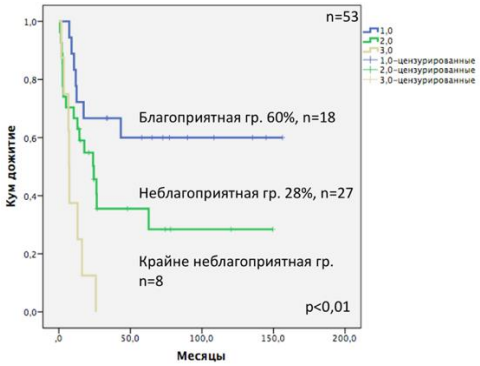

Рисунок 4. БСВ у пациентов с метастатическими формами СЮ после ВДПХТ с ауто-ТГСК (стратификация по факторам риска R. Ladenstein).

Эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с рецидивом саркомы Юинга, в зависимости от сроков возникновения рецидива и его распространенности. У 14 (17%) из 80 леченных пациентов, ВДПХТ с ауто-ТГСК была выполнена в связи с рецидивом заболевания. При этом, 8 из 14 пациентов имели поздний рецидив, возникший через год и более после окончания первичного лечения, а у 6 отмечен ранний рецидив (в течение первого года после завершения программы). У 4 больных был локальный, а у 10 – системный рецидив. Анализ результатов лечения выявил тенденцию к более высокой выживаемости у больных с поздним рецидивом – 37%, и у пациентов с локальным рецидивом - 25%, по сравнению с погибшими от прогрессирования пациентами с ранним рецидивом (p=0,055) и с системным рецидивом (p<0,01). У 13 из 14 пациентов с рецидивами заболевания, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК развился повторный рецидив в сроки от 2 до 77 месяцев.

Эффективность ВДПХТ с ауто- ТГСК у пациентов СЮ после ВДПХТ с ауто-ТГСК в зависимости от проведения локального лечения первичного очага до/после ВДПХТ с ауто-ТГСК (рис.5). В лечении пациентов с СЮ, эффективный локальный контроль может гарантировать высокие показатели выживаемости. Большинство (76 из 80) пациентов, включенных в исследование, на разных этапах получили местное лечение первичного опухолевого очага. При этом, пациенты без проведения локального лечения (n=4), как и больные с нерадикальным хирургическим вмешательством до ауто-ТГСК (n=12), у которых развился рецидив в течение 36 месяцев от момента трансплантации ГСК, были исключены из дальнейшего анализа. Большей части пациентов (n=45, 56%) локальное лечение первичной опухоли проведено до этапа ВДПХТ, а 5-летняя ОВ и БСВ у этих больных составили 50% и 44% соответственно. Оставшимся 19 (24%) больным, локальное лечение было окончено после ауто-ТГСК, при этом, 5-летняя ОВ и БСВ равнялись 40% и 30%, соответственно. Полученные различия результатов оказались статистически не достоверны.

Выживаемость у пациентов СЮ группы высокого риска, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от методов локального контроля первичного опухолевого очага. Больные, получившие локальный контроль первичного очага, были разделены на следующие подгруппы с учетом места и комбинации вариантов местного лечения в течение терапии: радикальная операция до ауто-ТГСК (n=12), только лучевая терапия до ауто-ТГСК (n=18), оперативное и лучевое лечение до ауто-ТГСК (n=15), хирургическое лечение до ВДПХТ и облучение после ауто-ТГСК (n=9), операция или лучевая терапия после ауто-ТГСК (n=10). Для этих 64 больных, была изучена корреляция общей и бессобытийной выживаемости, с методом и этапом проведения местного лечения первичного очага.

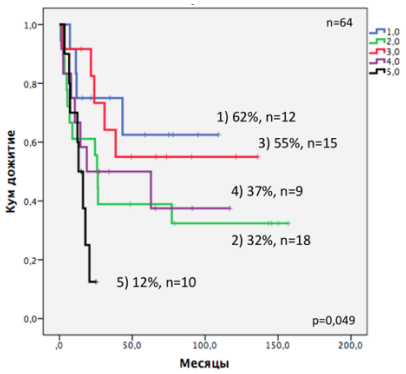

Рисунок 5. 5-летняя БСВ у всей когорты пациентов с саркомой Юинга, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от методов локального контроля первичного опухолевого очага.

Примечание: 1- Только радикальная операция до ауто-ТГСК; 2- Лучевая терапия до ауто-ТГСК; 3 - Операция и радиотерапия до ауто-ТГСК; 4 - Операция до ауто-ТГСК, радиотерапия после ауто-ТГСК; 5 - Операция или радиотерапия после ауто-ТГСК.

Выяснено, что наиболее эффективным показало себя выполнение радикального оперативного локального лечения до этапа ВДПХТ с ауто-ТГСК. Пятилетняя ОВ и БСВ у этих больных равнялась 66% и 62% соответственно. Комбинация оперативного лечения и радиотерапии, также, показывает преимущество перед использованием только облучения в дозе СОД 45-60 Гр (медиана 54 Гр) в монорежиме (ОВ - 42%, БСВ – 32%). При этом, лучевая терапия, дополняющая операцию, может быть применена как до этапа ауто-ТГСК (ОВ - 64%, БСВ – 55%), так и после, но с более низкими результатами (ОВ - 43%, БСВ – 37%).

Эффективность локального контроля, проведенного в целом после ВДПХТ с ауто-ТГСК (радиотерапии или оперативного лечения) значительно снижает показатели выживаемости до 18% ОВ и 12% БСВ.

Выживаемость у пациентов с аксиальной локализацией саркомы Юинга, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от методов локального контроля первичного опухолевого очага. Исследуя влияние различных методов локального контроля на выживаемость у пациентов с аксиальной локализацией первичного очага, наиболее высокие показатели 5-летней БСВ наблюдались в случае комбинированного хирургического и лучевого лечения до ауто-ТГСК (61%, n=11) по сравнению с применением только радиотерапии (20%, n=10) или только оперативного метода (38%, n=7), даже при выполнении радикальной резекции опухоли. Эффективность комбинированного лечения снижается в случае выполнения оперативного этапа лечения до ауто-ТГСК, а радиотерапии – после (43%, n=7). При облучении первичного очага до ауто-ТГСК, достигнута 20% БСВ (n=10). БСВ пациентов, получивших лечение первичного очага только после этапа ВДПХТ с ауто-ТГСК составила лишь 11%, (p=0,026).

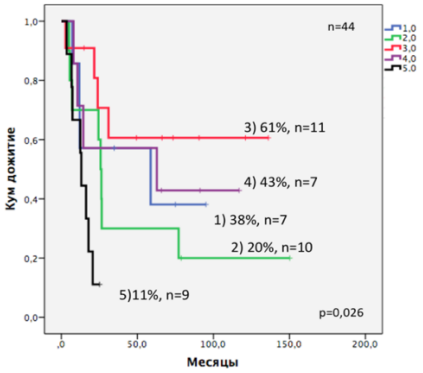

Рисунок 6. 5-летняя БСВ пациентов с аксиальной локализацией саркомы Юинга, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК, в зависимости от методов локального контроля первичного опухолевого очага.

Примечание: 1- Только радикальная операция до ауто-ТГСК; 2- Лучевая терапия до ауто-ТГСК; 3 - Операция и радиотерапия до ауто-ТГСК; 4 - Операция до ауто-ТГСК, радиотерапия после ауто-ТГСК; 5 - Операция или радиотерапия после ауто-ТГСК.

Эффективность ВДПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с СЮ группы высокого риска в зависимости от источника трансплантата. В зависимости от источника трансплантата гемопоэтических стволовых клеток не было получено достоверных различий показателей выживаемости. Однако, прослеживается отчетливая тенденция к более высоким показателям выживаемости и более раннему наступлению «плато» на кривой у больных, получивших трансплантацию стволовыми клетками периферической крови, чем клетками костного мозга: 5-летняя БСВ у пациентов, получивших в качестве трансплантата только клетки КМ (n=47) или комбинацию клеток КМ и ГСКПК (n=33) в качестве источника стволовых клеток, составила 27% и 38%, соответственно (p=0,5).

Восстановление кроветворения. Токсические осложнения и причины смерти пациентов с СЮ после ВДПХТ с ауто-ТГСК. После завершения режима кондиционирования всем пациентам в Д0 проводилась реинфузия аутологичных стволовых клеток, заготовленных ранее. До восстановления нормального кроветворения пациенты

получали сопроводительную терапию. С Д+1 проводился ежедневный мониторинг показателей периферической крови с лейкоцитарной формулой. Днем приживления трансплантата считалось достижение уровня нейтрофилов > $0{,}5x10^9$/л. Количество стволовых клеток (CD34+), перелитых пациенту в Д0, варьировало от $1{,}2x10^6$/кг до $30x10^6$/кг (медиана $3{,}9x10^6$/кг). Длительность аплазии составила от 9 до 54 дней, с медианой в 17 дней по нейтрофилам, 17 дней по лейкоцитам и 18 дней по тромбоцитам, от момента реинфузии аутологичных стволовых клеток. Оптимальным источником стволовых клеток являются ГСКПК в количестве CD34+ клеток равном или превышающем $3x10^6$/кг (p=0.04), которое позволило максимально сократить сроки приживления по всем трем росткам кроветворения.

У всех 80 пациентов с СЮ группы высокого риска, токсичность ВДПХТ с ауто-ТГСК оценена по всем органам и системам в соответствии с 5-бальной системой CTCAE v.5.0. В целом, зарегистрирован 51 случай (21%) токсичности I степени, 132 случая (53%) токсичности II степени, в 60 случаях (24%) регистрировалась токсичность III степени, в 6 (2%) отмечалась токсичность IV степени и один случай имел токсичность V степени (0,4%) - больной умер от тяжелого бактериально-грибкового сепсиса в раннем посттрансплантационном периоде. Для всей когорты больных распределение видов токсических осложнений II-IV степеней по органам и системам оказалось следующим: чаще всего мы встречались с тяжелыми инфекциями (70%), мукозитами слизистых различных отделов ЖКТ (71%), тошнотой и рвотой (21%), гепатотоксичностью (11%) и нефротоксичностью (7%), вероятно, связанной с действием алкилирующих препаратов, и кожной токсичностью (3%). Инвазивный аспергиллез легких и кардиотоксичность зарегистрированы у 2% больных каждый. Посттрансплантационная летальность во всей группе была минимальна. Только один пациент умер в раннем посттрансплантационном периоде от тяжелого комбинированного сепсиса.

Кумулятивная частота рецидивов и отдаленные последствия у пациентов с саркомой Юинга группы высокого риска, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК. Кумулятивная частота рецидивов за 5 лет после трансплантации во всей группе составила 68% (95% CI 45% - 76%). Частота рецидивов у пациентов с локализованными формами оказалась наиболее низкой и составила 55% (95% CI 35% - 107%), по сравнению с пациентами с первично-диссеминированными формами - 63% (95% CI 48%-87%) и с рецидивами заболевания - 93% (95% CI 10-112%), p=0,098 (рисунок 7).

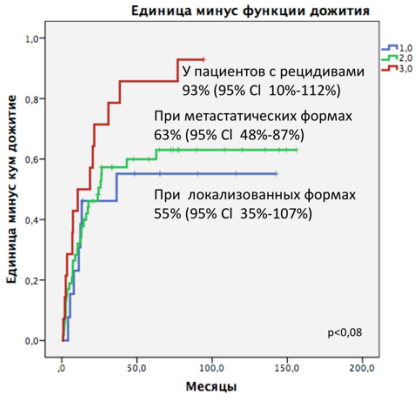

Рисунок 7. Кумулятивная частота рецидивов за 5 лет у пациентов с саркомой Юинга группы высокого риска, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК в зависимости от первичной распространенности процесса и наличия рецидива.

После завершения лечебной программы у двух пациентов развились вторичные опухолевые заболевания. Через 34 месяца после завершения лечения у одного пациента с

СЮ лонной кости, который в качестве местного лечения первичного очага получил лучевую терапию на первичный очаг в СОД 60 Гр, была диагностирована остеосаркома облученной кости. У другого пациента, через 28 месяцев после ВДПХТ с ауто-ТГСК, наблюдалось развитие миелодиспластического синдрома (МДС) с последующей трансформацией в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ).

Факторы, влияющие на выживаемость пациентов с саркомой Юинга группы высокого риска, получивших ВДПХТ с ауто-ТГСК.

В исследовании проведен анализ факторов, влияющих на общую и бессобытийную выживаемость, с использованием регрессионной модели Кокса. При однофакторном анализе выявлено статистически достоверное влияние на результаты таких признаков как: статус пациентов на момент ВДПХТ (ПО/ЧО/СБ) (HR 3,606; 95% CI 1,727-7,533; p<0,01 и HR 3,775; 95% CI 1,815-7,853; p<0,01), ответ на индукционную ПХТ (HR 3,197; 95% CI 1,761-5,806; p<0,01 и HR 3,232; 95% CI 1,848-5,652; p<0,01), тазовая локализация первичного опухолевого очага, изолированное метастатическое поражение легких (HR 1,637; 95% CI 1,058-2,533; 0,027 и HR 1,567; 95% CI 1,047-2,345; 0,029), наличие поражения костей (HR 3,015; 95% CI 1,761-5,806; p<0,01 и HR 2,49; 95% CI 1,414-4,384; p<0,01) и число костных метастатических очагов (HR 2,154; 95% CI 1,512-3,069; p<0,01 и HR 1,859; 95% CI 1,339-2,582; p<0,01), наличие поражения костного мозга (HR 4,591; 95% CI 2,209-9,539; p<0,01 и HR 2,842; 95% CI 1,424-5,671; p<0,01), объем первичной опухоли (HR 2,456; 95% CI 1,139-5,295; 0,022 и HR 2,174; 95% CI 1,084-4,361; p=0,029).

Статистически значимо влиял на ОВ и БСВ метод применяемого локального контроля, как во всей когорте пациентов (HR 1,438; 95% CI 1,201-1,722; p<0,01 и HR 1,551; 95% CI 1,292-1,862; p<0,01), так и в группе больных с аксиальной локализацией первичного очага (HR 1,516; 95% CI 1,228- 1,87; p<0,01 и HR 1,653; 95% CI 1,335-2,048; p<0,01), соответственно.

В группе пациентов с рецидивами, выявлено отрицательное влияние на общую и бессобытийную выживаемость раннего срока развития рецидива заболевания (HR 0,199; 95% CI 0,054-0,732; p=0,015 и HR 0,326; 95% CI 0,098-0,865; p=0,048) соответственно.

Оценивая БСВ пациентов с генерализованной формой опухоли статистически значимой была стратификация на группы риска по шкале Ladenstein (HR 1,525; 95% CI 1,188-1,705; p=0,037). При однофакторном анализе не было выявлено достоверных различий показателей ОВ в зависимости от возраста (HR 1,307; 95% CI 0,728-2,346; p=0,37), пола пациентов (HR 0,851; 95% CI 0,631-1,148; p=0,291), локализации первичного очага (аксиальная/конечности) (HR 0,77; 95% CI 0,381-1,556; p=0,467), источника трансплантата (КМ/ГСКПК) (HR 0,199; 95% CI 0,054-0,732; p=0,66), поражения легочной ткани (HR 1,552; 95% CI 0,786-3,064; p=0,206), и факта наличия метастазов или рецидива заболевания (HR 1,4; 95% CI 0,852-2,301; p=0,184).

При многофакторном анализе наибольшее влияние на общую выживаемость оказали такие факторы как метастатическое поражение костного мозга (HR 2,86; 95% CI 1,16 - 7,054; p=0,023), поражение костей (HR 2,61; 95% CI 1,277 - 5,332; p<0,01), ответ на индукционную ПХТ (HR 2,531; 95% CI 1,351 - 4,741; p<0,01) и объем первичного очага (HR 2,725; 95% CI 1,261 - 6,395; p=0,021). БСВ достоверно зависела от ответа на индукционную ПХТ, (HR 2,862; 95% CI 1,586-5,166; p=<0,01), наличие метастатического поражения костей (HR 2,254; 95% CI 1,158-4,389; p=0,017), и объема первичного очага (HR 2,579; 95% CI 1,179-5,639; p=0,018). Наиболее негативное влияние на ОВ и БСВ оказывали плохой ответ на индукционную ПХТ, объем опухолевого очага превышающий 200 мл и наличие метастазов в кости и костный мозг. Именно эти факторы следует учитывать в выборе лечебной тактики.

ВЫВОДЫ

1. ВДПХТ с ауто-ТГСК эффективна как у пациентов с локализованными формами опухоли Юинга, имеющих неблагоприятные факторы прогноза, так и у больных с диссеминированным процессом. Пятилетняя ОВ составила 46% и 41% (p=0,34), а БСВ 44% и 37% (p=0,09) соответственно.

2. ВДПХТ с ауто-ТГСК неэффективна и не показана пациентам с ранним и / или системным рецидивом СЮ. У 93% больных, в срок от 2 до 77 месяцев после трансплантации развился повторный рецидив.

3. Кумулятивная частота рецидивов у пациентов с локализованными, первично-диссеминированными формами и с рецидивами заболевания составила 55%, 63% и 93% (p=0,08) соответственно.

4. Основными неблагоприятными прогностическими факторами у детей с СЮ группы высокого риска, коррелирующими с ОВ и БСВ, являются плохой ответ на индукционную полихимиотерапию (p<0,01 и p<0,01), объем первичного очага превышающий 200 мл (p=0,021 и p=0,018), наличие метастатического поражения костей (p<0,01 и p=0,017) соответственно. Кроме того, на ОВ дополнительно оказывало влияние наличие поражения костного мозга (p=0,023).

5. Режим ВДПХТ, включающий бусульфан и мелфалан, характеризуется приемлемой токсичностью (токсичность III и IV ст. по CTC критериям отмечена в 24% и 2% пациентов соответственно) и низкой трансплантационной летальностью (2%).

6. Оптимально применение мер локального контроля в виде оперативного лечения или комбинированной терапии (хирургическое удаление + радиотерапия) на этапе до ауто-ТГСК, что позволяет добиться более высоких отдаленных результатов по сравнению с локальной терапией, проведенной после трансплантации. Пятилетняя ОВ в группах пациентов, получивших хирургическое лечение ± лучевую терапию до ауто-ТГСК, составила 64% и 66%, ОВ больных, локальный контроль которым был проведен после трансплантации, 18% (p=0,011); БСВ составила 62%, 55% и 12% соответственно (p=0,002).

7. Для пациентов с аксиальной локализацией опухоли комбинация хирургического и лучевого методов лечения первичной опухоли до ауто-ТГСК показывает преимущество по сравнению с локальной терапией после трансплантации. Пятилетняя ОВ пациентов, которые получили комбинированную локальную терапию (операция + радиотерапия) до ауто-ТГСК составила 61% и после ауто-ТГСК - 17% (p=0,008), а БСВ в этих группах - 61% и 11% соответственно (p=0,002).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение ВДПХТ с ауто-ТГСК рекомендуется к использованию для пациентов с СЮ группы высокого риска как эффективный метод лечения, обладающий приемлемой токсичностью. При этом наиболее высокие результаты могут быть получены у детей с химиочувствительной опухолью, с малым объемом первичного очага, его дистальной локализацией и у больных благоприятной прогностической группы по критериям R. Ladenstein.

2. У пациентов со множественным метастатическим поражением костей, вовлечением костного мозга, химиорезистентностью, поражением костей таза, а также у больных с рецидивом заболевания, проведение ВДПХТ с ауто-ТГСК неэффективно и необходимо рассматривать возможность применения дополнительных или альтернативных методов лечения.

3. Проведение локального лечения первичного очага (оперативного, лучевого или их комбинации) до этапа ВДПХТ с ауто-ТГСК, наиболее эффективно по сравнению с их применением после трансплантации.

4. При нерадикальном оперативном лечении первичной опухоли необходимо дополнительное использование радиотерапии, которая может быть проведена не только до, но и после этапа ауто-ТКМ, что позволяет снизить риск развития рецидива.

5. У пациентов с рецидивом СЮ и больных с первично-множественным поражением костей и/или костного мозга проведение ВДПХТ с ауто-ТГСК неэффективно и не показано.

6. В качестве ауто-трансплантата оптимальным следует считать использование гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в количестве по CD 34+ более $3x10^6$/кг при использовании режима кондиционирования, включающего сочетание Bu-Mel.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Морозова Е.В., Казанцев И.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Юхта Т.В. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in children with Ewing's sarcoma/PNET. // Клеточная терапия и трансплантация (КТТ) 2009 год Том 2 № 1(5) doi 10.3205/ctt-2009-No5-08

2. Казанцев И.В., Юхта Т.В., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Высокодозная полихимиотерапия с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с опухолями семейства саркомы Юинга. // VII съезд онкологов России, 29-30 октября 2009г. Москва. – Т.2, стр. 165-166.

3. Kazantsev I. V., Youkta T.V., Morosova E.V., Safonova S.A., Punanov Y.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in children with Ewing's sarcoma/PNET // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). – 2010. – V. 3. - № 9. – P. 63.

4. Юхта Т.В., Казанцев И.В., Сафонова С.А., Морозова Е.В., Афанасьев Б.В., Пунанов Ю.А. Результаты лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ) // VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ, 1-4 октября 2010г. Душанбе. – стр. 306.

5. S.Safonova, B.Afanasyev, Y.Punanov, I.Kazantsev, T.Youkhta. Treatment result in children with pediatric Ewing's sarcoma/PNET with unfavorable prognostic factors // 21th Int. Congr. On Anti-Cancer Treatment (ICACT) Paris, 1-5th Febr., 2010, Poster IC/AB847, p.385-386.

6. Клименко В.Н., Юхта Т.В., Пунанов Ю.А., Красильникова Л.А. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении внутригрудных новообразований у детей и подростков. // Материалы Ій научно-практической конференции детских онкологов Северо-западного региона России «Инновационные технологии в детской онкологи: достижения и перспективы», 21 сент. 2011, Санкт-Петербург, с.93-94.

7. Казанцев И.В., Юхта Т.В., Казанцева А.Ю., Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Зубаровская Л.С., Пунанов Ю.А., Афанасьев Б.В. тактика лечения детей и подростков с саркомой Юинга/PNET группы высокого риска. // Материалы Ій научно-практической конференции детских онкологов Северо-западного региона России

«Инновационные технологии в детской онкологи: достижения и перспективы», 21 сент. 2011, Санкт-Петербург, с.95-96.

8. I. Kazantsev, T. Youhta, A. Zinchenko, A. Gevorgyan, E. Morozova, S. Safonova, L. Zubarovskaya, Y. Punanov, B. Afanasyev. P1205 High-dose chemotherapy and autologous stem cell trans-plantation in paediatric Ewing's sarcoma/PNET. Bone Marrow Transplantation 2011; 46(s2): S90-S389. https://doi.org/10.1038/bmt.2011.48.

9. Юхта Т.В., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Морозова Е.В., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Малинин А.П., Афанасьев Б.В. Результаты лечения детей с опухолью Юинга высокой группы риска // Вопр. Онкол. – 2013. - Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – №3. – Vol. 59. – С.1128-1129

10. Казанцев И.В., Юхта Т.В., Геворгян А.Г., Козлов А.В., Ширяев С.Н., Климов А.С., Швецов А.Н., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Афанасьев Б.В. Эффективность высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с саркомой Юинга /PNET // Вопр. Онкол. – 2013. - Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – №3. – Vol. 59. – С. 1085-1086

11. I.Kazantsev, A.Gevorgyan, A.Kozlov, S.Shiryaev, T.Andreeva, T.Joukhta, E.Morozova, A.Klimov, A.Shvetsov, Yu.Punanov, S.Safonova, L.Zubarovskaya, B.Afanasyev. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in children and young adults with neuroblastoma and Ewing sarcoma // 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 30 March - 2 April 2014 • Milan, Italy. PH-P217, S205

12. I.Kazantsev, A.Gevorgyan, A.Kozlov, S.Shiryaev, T.Andreeva, T.Jukhta, E.Morozova, A.Klimov, A.Shvetsov, Y.Punanov, S.Safonova, L.Zubarovskaya, B.Afanasyev. PH-P215 Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation with reduced-intencity conditioning regimen in children and young adults with neuroblastoma and Ewing sarcoma. Bone Marrow Transplantation 2014; 49(s2): S101-S358. https://doi.org/10.1038/bmt.2014.45

13. И.В.Казанцев, А.Г. Геворгян, А.В.Козлов, С.Н.Ширяев, Т.В.Андреева, Т.В.Юхта, А.Н.Швецов, А.С.Климов, Е.В.Морозова, С.А.Сафонова, Ю.А.Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев. Опыт применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой и саркомой Юинга группы высокого риска. // Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014 год № 2 стр. 63.

14. Казанцев И. В., Геворгян А. Г., Юхта Т. В., Козлов А. В., Ширяев С. Н., Климов А. С., Толкунова П. С., Морозова Е. В., Пунанов Ю. А., Сафонова С. А., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В. Combination of chemotherapy and targeted therapy in treatment of very high-risk patients with neuroblastoma and Ewing sarcoma family of tumors. // 10th SIOP Asia Congress abstract book. May 25-28, 2016.

15. Юхта Т. В., Пунанов Ю. А., Казанцев И. В., Малинин А. П., Сафонова С. А., Гафтон Г. И., Геворгян А. Г., Морозова Е. В., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В. The role of radiation therapy in treatment of pediatric and young adult patients with Ewing sarcoma family tumors. // 10th SIOP Asia Congress abstract book. May 25-28, 2016.

16. Юхта Т.В,, Пунанов Ю.А., Казанцев И.В., Малинин А.П., Сафонова С.А., Гафтон Г.И., Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Роль радиотерапии в комплексном лечении детей и подростков с опухолями семейства саркомы Юинга. // Онкопедиатрия 2016; 3(1): 370.

17. I.Kazantsev, T.Youkhta, A.Gevorgian, A.Kozlov, S.Shiriaev, P.Tolkunova, A.Klimov, S.Guntur, E.Morozova, S.Safonova, Y.Punanov, L.Zubarovskaya, B.Afanasyev. O099 High-dose chemotherapy with auto- or allo-HSCT in high-risk Ewing sarcoma family tumors, a

single center experience. Bone Marrow Transplantation 2016; 51(s2): S1-S102. https://doi.org/10.1038/bmt.2016.46

18. T. Iukhta, I. Kazantsev, P. Tolkunova, A. Gevorgian, A. Kozlov, T. Andreeva, E. Morozova, Y. Punanov, L. Zubarovskaya, B. Afanasyev. PO-485 High-Dose Chemotherapy (HDCT) in Children and Young Adults with Ewing Sarcoma Family Tumors (ESFT), a Single Center Experience. // SIOP 50th Anniversary Congress Poster Session. // Pediatr Blood Cancer 2018; 65(s2): e27455. https://doi.org/10.1002/pbc.27455

19. Kazantsev IV, Gevorgyan AG, Jukhta TV, Tolkunova PS, Kozlov AV, Andreeva TV, Morozova EV, Safonova SA, Punanov YuA, Zubarovskaya LS, Afanasyev BV. High-dose chemotherapy (HDCT) with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in children and young adults with neuroblastoma and Ewing sarcoma family tumors, a single center experience. // SIOP Asia 2019 Poster Session, Poster abstract 60

20. Tatiana Iukhta, Ilya Kazantsev, Asmik Geveorgian, Andrew Kozlov, Polina Tolkunova, Tatiana Andreeva, Elena Morozova, Yuri Punanov, Liudmila Zubarovskaya, Boris Afanasyev. P656 Results of high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in the treatment of Ewing sarcoma family tumors (ESFT). Bone Marrow Transplantation 2019 54:144–619 https://doi.org/10.1038/s41409-019-0559-4

21. T. Iukhta, I. Kazantsev, P. Tolkunova, A. Gevorgian, A, Kozlov, , T. Andreeva, E. Morozova, Y. Punanov, L. Zubarovskaya, B. Afanasyev. PO-485 High-dose chemotherapy (HDCT) with autologous hemapoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in children and young adults with Ewing sarcoma family tumors (ESFT). A single center experience. // SIOP 50th Anniversary Congress Poster Session, Kyoto, Japan.

22. Юхта Т.В., Казанцев И.В., Пунанов Ю.А., Сафонова С.А., Морозова Е.В., Геворгян А.Г., Малинин А.П., Афанасьев Б.В. Результаты лечения детей и подростков с опухолями семейства саркомы Юинга // Вопросы Онкологии – 2014. – Т.60. - №6. – С.716-766.

23. Юхта Т.В., Пунанов Ю.А., Казанцев И.В., Малинин А.П., Сафонова С.А., Гафтон Г.И., Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Комбинированное лечение детей и подростков с опухолями Юинга (25-летний опыт). // Вопросы Онкологии – 2015. - №2. – С.233-238.

24. Юхта Т.В,, Пунанов Ю.А., Казанцев И.В., Малинин А.П., Сафонова С.А., Гафтон Г.И., Геворгян А.Г., Морозова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Роль радиотерапии в комплексном лечении детей и подростков с опухолями семейства саркомы Юинга. // Онкопедиатрия 2015; 3(2): 370.

25. Юхта Т.В, Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Толкунова П.С., Козлов А.В., Звягинцева Д.А., Андреева Т.В., Смирнов Б.И., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга. // Онкогематология – 2019 – Т.14. - №4. – С.47-58.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

БСВ – бессобытийная выживаемость

ВДПХТ – высокодозная полихимиотерапия

ГСКПК - гемопоэтические стволовые клетки периферической крови

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ОМЛ - острый миелобластный лейкоз

ПХТ – полихимиотерапия

СЮ – саркома Юинга

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Bu-Mel – Busulphan-Melphalan, режим кондиционирования, включающий в себя бусульфан и мелфалан

EBMT – European Group for Blood and Marrow Transplantation, Европейская группа по трансплантации костного мозга

SIOP – The International Society of Paediatric Oncology, международное общество детских онкологов