

Т.В. Юхта¹, И.В. Казанцев², Ю.А. Пунанов¹, С.А. Сафонова¹, Е.В. Морозова²,
А.Г. Геворгян², А.П. Малинин¹, Б.В. Афанасьев²

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОПУХОЛЯМИ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России,

²Институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург.

В детском отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1995 по 2010 г. пролечено 60 пациентов с опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ) (м-36, д-24), в возрасте от 2 до 17 лет (ср. — 11,2 лет). По характеру лечебной программы пациенты разделены на 3 группы. В первую (I гр.) включено 24 ребенка, получавших терапию в 1995–2002 гг. согласно модифицированному протоколу Т9. Во вторую группу (II гр.) — 10 детей, леченных в 1997–2005 гг. по протоколу EICESS-92. Третью группу (III гр.) составили 26 пациентов (лечились с 2003 по 2010 гг.) по протоколу Euro-EWING99. Больных с генерализацией процесса в I, II и III гр. было 4 (16,6%), 2 (20%) и 16 (62%), соответственно. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДПХТ с ауто-ТГСК) проведена у 16 детей III гр. с неблагоприятными прогностическими факторами (при этом метастазы в легкие или плевру отмечались — у 13, центральная локализация — у 9, объем опухоли >200 см³ — у 9 пациентов). Среди пациентов с локализованными формами наиболее высокие показатели 5-летней ОВ отмечены у больных с дистальной локализацией опухоли (82,5%) и у пациентов с объемом опухоли менее 200 см³ (72,3%). Все больные I и II гр. с генерализованными формами ОССЮ погибли к 30 месяцам наблюдения от прогрессирования болезни. У 16 пациентов III гр., леченных с использованием ВДПХТ с ауто-ТГСК ОВ при средней длительности наблюдения, 37 мес. (12–60 мес.) составила 43,1% а БРВ 28,7%.

Ключевые слова: опухоли семейства саркомы Юинга, лечение, детский возраст, высокодозная химиотерапия

Опухоли семейства саркомы Юинга (ОССЮ) являются одними из самых агрессивных злокачественных новообразований у детей и в структуре онкологической заболеваемости занимают второе по частоте место среди костных сарком. Риск возникновения заболевания наиболее высок в пубертатном возрасте. Агрессивность опу-

холи проявляется быстрым, преимущественно гематогенным метастазированием, наиболее часто в легкие и кости. На момент установления диагноза значительная часть больных имеет генерализованные формы заболевания [3,4,9].

Использование комплексных лечебных программ, включающих как многоцикловую полихимиотерапию, так и локальное воздействие на первичный очаг (оперативное пособие и/или облучение), позволило существенно улучшить отдаленные результаты, но низкими остаются результаты лечения больных, относящихся к группе неблагоприятного прогноза (пациенты с метастазами, объемом первичной опухоли более 200 см³, центральной локализацией процесса) [11]. Данные зарубежной литературы последних лет свидетельствуют о том, что включение в лечебную программу высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, может улучшить результаты лечения в этой группе больных [9,12,15,18].

Материал и методы

В период с февраля 1995 по март 2010 г в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова пролечено 60 пациентов, страдающих опухолями семейства саркомы Юинга. Мальчиков было 36 (60%), девочек — 24 (40%). Возраст колебался от 2 до 17 лет (средний — 11,2 года). Диагноз подтвержден морфологически во всех случаях, при этом, опухоль Юинга зарегистрирована у 54 (90%) больных, примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET) — у 6 (10%) пациентов. По отношению к оси скелета центральная локализация отмечена у 29 (48,3%) больных, проксимальная — у 12 (20%), дистальная — у 19 (31,7%) пациентов. По характеру проведенной лечебной программы все пациенты разделены на 3 группы. В первую группу (I гр.) включено 24 больных получавших терапию в период с 1995 по 2002г. согласно модифицированному протоколу Т9. Вторую группу (II гр.) составили 10 пациентов, леченных в 1997-2005гг. по протоколу EICESS 92. В третью группу (III гр.) включены 26 пациентов, которые лечились с 2003 по 2010г. в соответствии с протоколом Euro-EWING99. Распределение пациентов по группам в зависимости от локализации опухоли и распространенности процесса представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, наибольшее число больных с генерализованными формами опухоли было в III гр. — 16 (61,5 %) пациентов. В I и II группах больные с распро-

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от локализации первичного очага и распространенности опухолевого процесса (n=60).

Характеристика	I группа	II группа	III группа
	Абс.число б-х (%)	Абс.число б-х (%)	Абс.число б-х (%)
Число больных	24 (40)	10 (16,6)	26 (43,3)
Возраст в годах (средний)	2-15 (11,5)	3-17 (11,8)	3-17 (12,7)
Пол			
Мальчики	12 (50)	7 (70)	17 (65,4)
Девочки	12 (50)	3 (30)	9 (34,6)
Локализация первичного очага			
Дистальная	9 (37,5)	3 (30)	7 (26,9)
Проксимальная	3 (12,5)	2 (20)	7 (26,9)
Центральная	12 (50)	5 (50)	12 (46,2)
Объем первичной опухоли			
200 см ³ и менее	6 (25)	2 (20)	13 (50)
Более 200 см ³	18 (75)	8 (80)	13 (50)
Наличие метастазов на момент постановки диагноза			
Нет	20 (83,3)	8 (80)	10 (38,5)
Есть	4 (16,6)	2 (20)	16 (61,5)

страненной формой процесса составили 16,6% и 20% соответственно. Большой объем первичной опухоли (более 200 см³) отмечен у 18 (75%) больных I гр., у 8 (80%) пациентов II гр. и у 13 (50%) детей III группы. В каждой группе около 70% составили пациенты с прогностически неблагоприятными «центральной» и «проксимальной» локализациями опухоли.

При лечении пациентов I гр. проводилось 4-5 курсов 7-недельной химиотерапии, содержащей винкристин, циклофосфан, доксорубин, метотрексат в низких дозах, дактиномицин и блеомицин (рис. 1).

Облучение первичного очага или оперативное пособие проводилось после 3-4 курса ПХТ. У 10 (41,6%), из 24 больных, в лечении первичного очага проведена только лучевая терапия в СОД от 50 до 62 Гр (ср.-56 Гр), у 3 (12,5%) детей — только оперативное пособие, и у 10 (41,5%) использовано сочетание операции и лучевой терапии в СОД от 50 до 62 Гр (ср.-52 Гр). Не-

обходимо отметить, что из 13 оперированных больных в 12 случаях проведены органосохраняющие оперативные пособия, а у одного пациента выполнена ампутация конечности.

План лечения пациентов II гр. состоял из 40 недельной программы, включающей известные режимы ПХТ VAIA, VACA, EVAIA (с препаратами винкристин, ифосфамид / циклофосфан, адрибластин, дактиномицин, этопозид). Лучевую терапию в СОД от 40 до 55 Гр. (ср.-49,2 Гр) получили 6 (60%) детей. Органосохраняющие операции выполнены у 6 (60%) из 10 пациентов. В трех случаях оперативное пособие сочеталось с лучевой терапией.

У пациентов III гр. проводилось 6 курсов индуктивной химиотерапии, сочетающей винкристин, ифосфамид, доксорубин, этопозид (VIDE) с последующим местным лечением. При этом лучевая терапия в СОД 48-54 Гр (ср.-52 Гр.) проведена у 17 (65,4%) из 26 детей, органосохраняющие оперативные вмешательства выполнены в 4 (15,4%) случаях, а у троих (11,5%) пациентов использовано сочетание операции и ЛТ. По окончании основной программы у 9 (34,6%) из 26 больных III гр. проводилась адьювантная ПХТ, 5-8 курсов VAC (винкристин, актиномицин, циклофосфан) или VAI (винкристин, актиномицин, ифосфамид). Один ребенок погиб на фоне индукционной ПХТ от инфекционных осложнений, а у 16 (61,5%) использована высокодозная ПХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДПХТ с ауто-ТГСК). При этом 13 из этих 16 больных имели генерализованные формы заболевания, а у троих с локализованным процессом была прогностически неблагоприятная центральная локализация опухоли с объемом превышающим 200 см³. Необходимо отметить, что из 16 больных у 8 имелось сочетание всех трех неблагоприятных факторов прогноза. ВДПХТ с ауто-ТКМ проводилась в отделении трансплантации костного мозга у детей с солидными опухолями Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Забор стволовых клеток осуществлялся после 3-4 курсов ПХТ. Источником стволовых клеток в 9 случаях послужил костный мозг (КМ), в четырех — стволовые

Препарат	недели						
	1	2	3	4	5	6	7
винкристин	+	+	+	+	+		
циклофосфан	+			+++		+	
доксорубин	+++					+++	
метотрексат	+++						+++
дактиномицин				+++			
блеомицин				+++			

Разовые дозы препаратов:
 винкристин - 1,5 мг/м², в/в (не более 2 мг)
 дактиномицин - 15 мкг/кг, в/в, (не более 500 мкг)
 доксорубин - 20 мг/м², в/в, за 4 часа (не более 50 мг).
 метотрексат - 12 мг/м², в/м
 блеомицин - 10 мг/м², в/м
 циклофосфан - в 1-ю и 7-ю недели курса - 800 мг/м²; в 4-ю неделю- 600 мг/м².
 Доксорубин и метотрексат в первую и 7-ю неделю курса, а также

Рис. 1. Схема 7-недельного курса полихимиотерапии

клетки периферической крови (СКПК) и еще у 3 пациентов забраны и СКПК и клетки костного мозга. Среднее число CD34+ клеток составляло 3,15 (1,0-8,9) × 10⁶/кг. В режиме кондиционирования у 14 больных использовано сочетание бусульфана (4мг/кг №4) и мелфалана (140 мг/м² №1), у 2 пациентов применялся только мелфалан (140 мг/м² №2). К моменту начала ВДПХТ 7 пациентов находились в состоянии полной ремиссии, 7 — в частичной ремиссии, у 2 детей зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса.

Результаты и обсуждение

Срок наблюдения за больными колебался от 6 до 200 месяцев и составлял в среднем 67,0 мес. 5-летняя общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость у 60 пациентов с ОССЮ равнялись 52,3% и 34,5%. При этом отдаленные результаты лечения существенным образом зависели от степени распространенности процесса. У детей с локализованными формами опухоли ОВ и БРВ составили 62,9% и 45,7%, а у пациентов с метастазами лишь 33,6% и 17,8% (p=0,01 и p=0,02 соответственно) (рис. 2).

Локализация первичного опухолевого очага так же оказывала статистически значимое влияние на отдаленные результаты лечения (рис. 3).

5-летняя ОВ у пациентов с дистальной, проксимальной и аксиальной локализацией опухоли составила 82,5%, 52,9% и 32,6% (p=0,025). Показатели БРВ в зависимости от локализации опухоли равнялись 73,3%, 36,4% и 10,0% соответственно (p=0,005).

Отдаленные результаты коррелировали и с объемом первичной опухоли (рис. 4).

Так, ОВ и БРВ у детей с объемом новообразования ≤ 200 см³ составляли 72,3% и 45,0%, а у пациентов с большим объемом — лишь 31,1% и 23,7% (ОВ p=0,002; БРВ p=0,009).

Во всех группах были отмечены осложнения цитостатической терапии, такие как тотальная алоpecia, анорексия, тошнота, рвота 2-3 ст., а также выраженная гематологическая токсичность. Лейко-нейтропения 3-4 степени отме-

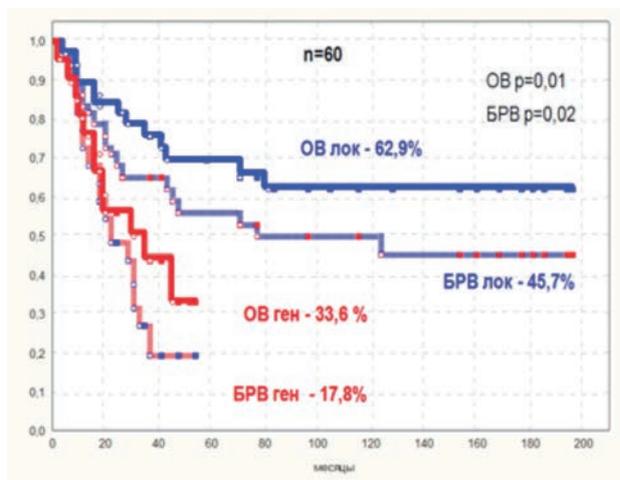


Рис. 2. 5-летняя ОВ и БРВ детей с ОССЮ в зависимости от распространенности процесса.

чена в 58% случаев у пациентов I группы, в 50% — у пациентов II группы. Наиболее же токсичной оказалась программа протокола Eigo-EWING99 — все курсы ПХТ сопровождались лейко-нейтропенией 3-4 степени. Наиболее высокая токсичность регистрировалась у пациентов III гр., на фоне проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК: мукозит II-III ст. — у 12 детей (75%), фебрильная нейтропения — у 14 (85,7%), токсический гепатит у 2 (12,5%) пациентов. От инфекционных осложнений после ВДПХТ умерло 2 (3,3%) пациента III группы.

Отдаленные результаты лечения существенным образом зависели от используемых программ лечения (рис. 5). Так, ОВ у пациентов с локализованными формами заболевания I, II и III групп составила 58,6%, 56,2% и 77,1% соответственно (p=0,7). Показатели БРВ в этих группах равнялись 53,0%, 0% и 45% (p=0,95). То есть наиболее высокий показатель ОВ отмечен у больных III гр. Сравнительно низкая БРВ у этих пациентов связана с тем, что у 7 из 10 детей с локализованными формами опухоли имелись неблагоприятные факторы прогноза (у

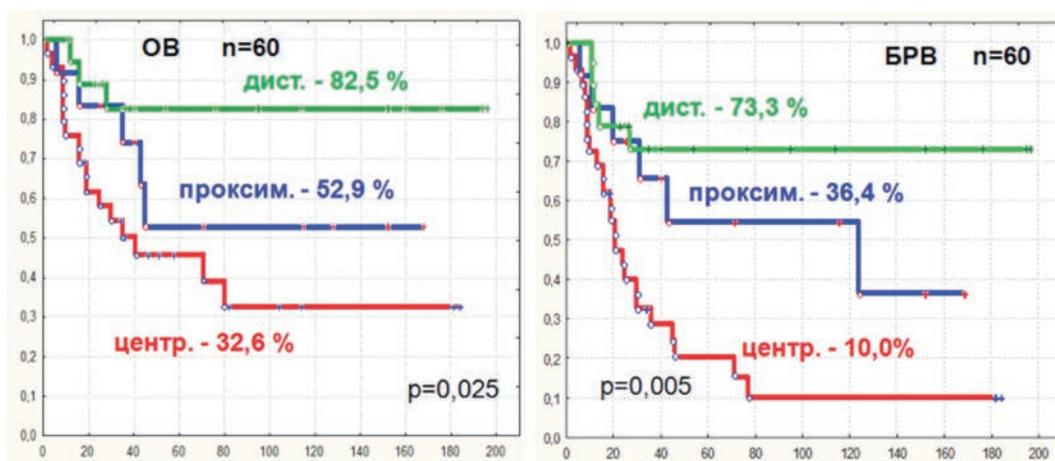


Рис. 3. 5-летняя ОВ и БРВ детей с ОССЮ в зависимости от локализации опухоли.

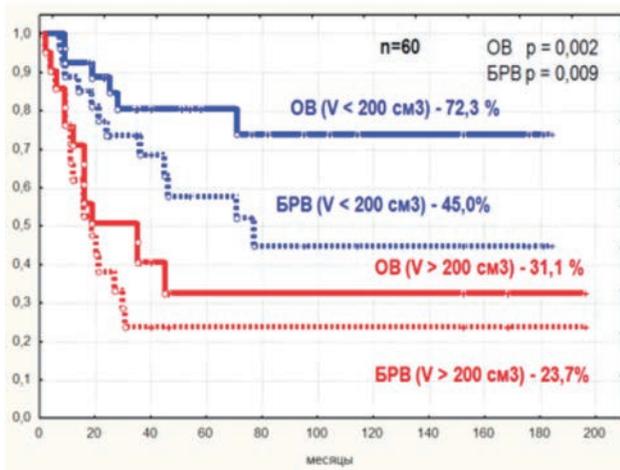


Рис. 4. 5-летняя ОВ и БРВ детей с ОССЮ в зависимости от объема первичной опухоли.

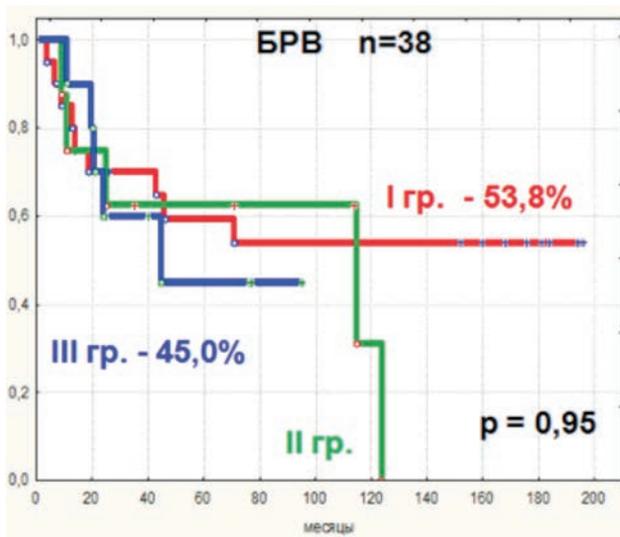
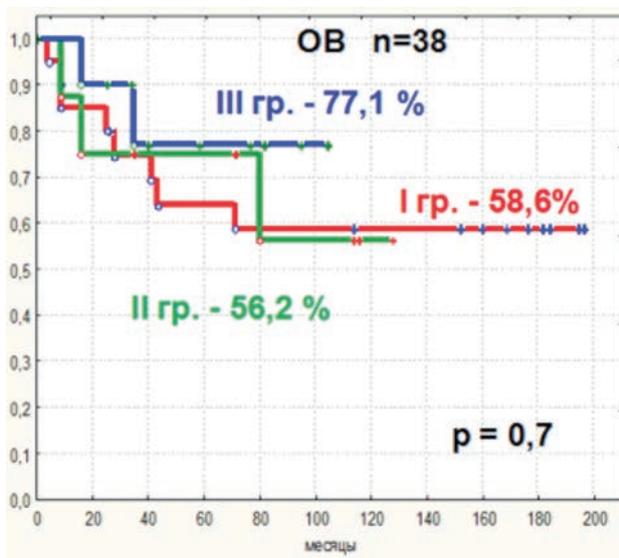


Рис. 5. ОВ и БРВ детей с локализованными формами опухоли Юинга, в зависимости от программы лечения.

4-центральная локализация первичного очага, у 3 — объем опухоли превышал 200 см³). Необходимо отметить, что у двух из этих 10 детей родители отказались от проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК.

Все больные I и II групп с генерализованными формами ОССЮ, погибли к 30 месяцам наблюдения от прогрессирования опухоли. Показатели ОВ и БРВ у пациентов III группы с генерализованными формами составили 43,1% и 28,7% соответственно (рис.6).

Напомним, что 16 из 26 детей III группы с ОССЮ высокой степени риска, на этапе консолидации ремиссии получили ВДПХТ с ауто-ТГСК. Средний период наблюдения за ними составил 37 (12-60) месяцев. В настоящее время живы 9 из 16 пациентов, при этом 7 находятся в полной ремиссии. У двоих пациентов диагностирован рецидив заболевания в сроки от 11 до 15 (ср. 13) месяцев от завершения лечения. Пятеро детей, которым ВДПХТ с ауто-ТГСК выполнена в состоянии частичной ремиссии, погибли от прогрессирования опухоли.

Для саркомы Юинга характерно агрессивное течение заболевания с ранним гематогенным метастазированием. Анализируя специальную литературу прошлых лет, становится ясно, что применяемая на первых этапах локальная терапия (калечащая операция, облучение пораженной кости) позволяла добиться длительной ремиссии только в 5-10% случаев. Ситуация изменилась после того, как в 1970-80х годах прошлого века начали широко применяться схемы полихимиотерапии. В работе М. Nesbit и коллег была доказана возможность повышения 5-летней общей выживаемости при локализованных формах до 60% за счет сочетания лучевой терапии с программной ПХТ (режим VAC) [17].

Несмотря на достигнутые успехи, в лечении больных с ОССЮ, выживаемость у пациентов с

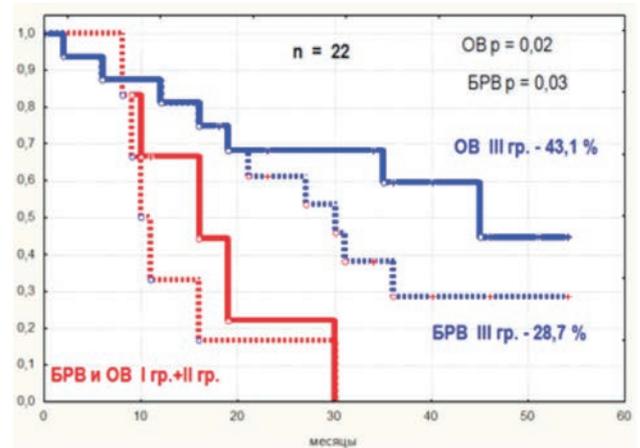


Рис. 6. ОВ и БРВ у детей с генерализованными формами опухоли Юинга, в зависимости от программы лечения.

центральной (аксиальной) локализацией опухоли оставалась низкой и не превышала 20-30% за счет большого числа больных с метастатическими формами опухоли. При этом в 70-80е годы прошлого века возможности лекарственной терапии ограничивались ее высокой токсичностью.

По мере совершенствования методик сопроводительной терапии, предпринимались попытки увеличения интенсивности ПХТ. Группой IESS продемонстрирована эффективность данной тактики при локализованных формах ОССЮ [7], но у пациентов с отдаленными метастазами общая выживаемость не превышала 15-20% [8]. Это заставило исследователей искать новые пути интенсификации системной терапии. Предпринимались попытки снизить токсичность терапии за счет замены циклофосфана на ифосфамид, а к схемам ПХТ был добавлен этопозид, показавший свою эффективность в рамках доклинических и на ранних фазах клинических исследований. Эффективность такой терапии у пациентов группы высокого риска сравнивалась в рамках двух крупных рандомизированных исследований, проведенных Европейской (EICESS 92) и американскими (COG, POG) группами исследователей. В результате была отмечена тенденция к более низкой гематологической токсичности ифосфамида [10], а также тенденция к улучшению бессобытийной выживаемости при использовании схем ПХТ, включающих в себя этопозид [19]. Полученные результаты позднее легли в основу концепции протокола Euro EWING 99, подразумевающей дальнейшее увеличение интенсивности ПХТ за счет использования четырехкомпонентной схемы терапии VIDE, сокращения интервала между блоками ПХТ и включения в протокол ветви с ВДПХТ и ауто-ТГСК. Однако, как отметили исследователи, нарушение методики рандомизации не позволило получить статистически достоверных различий, говорящих о преимуществе ВДПХТ с ауто-ТГСК [14].

В данной работе проанализированы результаты лечения 60 пациентов с ОССЮ в возрасте от 2 до 17 лет, получавших терапию на базе детского отделения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 1995 по 2010 г. Несмотря на гетерогенность когорты пациентов (преобладание генерализованных форм заболевания в более поздний период), следует отметить общие тенденции, связанные с эволюцией терапевтической тактики отделения. Пациенты исходно получали ПХТ согласно модифицированному протоколу Т9 (винкристин, циклофосфан, доксорубин, дактиномицин, блеомицин) в сочетании с хирургическим лечением и/или лучевой терапией. В этой группе преобладали пациенты с локализованной формой заболевания (20 из 24). ПХТ характеризовалась приемлемой токсичностью

(гематологическая токсичность 3-4 ст. у 50% пациентов). При среднем сроке наблюдения в 67 месяцев ОВ и БРВ составили 58,6 и 53%, соответственно. Во Пую группу вошли 10 пациентов, преимущественно с локализованными (80%) формами ОССЮ. Пациенты данной группы получали ПХТ согласно протоколу EICESS 92, интенсивность ПХТ была несколько выше за счет добавления этопозид. Гематологическая токсичность терапии была сравнима с таковой в первой группе (токсичность 3-4 ст. у 58% пациентов). Статистически достоверных различий в значениях ОВ и БРВ между I и II группами выявлено не было. Все пациенты с генерализованными формами ОССЮ из первой и второй групп умерли от прогрессирования заболевания.

Третья группа больных значительно отличалась от первых двух за счет преобладания (61,5%) пациентов с метастатическими формами заболевания. С учетом сравнительно более высокого риска смерти от рецидива в этой группе применялась более интенсивная программная терапия согласно протоколу Euro EWING 99, включающая в себя 6 циклов ПХТ по схеме VIDE в сочетании с лечением первичного очага. Данная терапия оказалась более токсичной: гематологическая токсичность 3-4 ст наблюдалась у всех пациентов. Пациентам с дополнительными факторами риска (отдаленные метастазы, «центральная» локализация первичной опухоли, большой исходный объем опухоли) дополнительно проводилась ВДПХТ с ауто-ТГСК. Сравнительно низкая БРВ у пациентов III гр., получавших лечение по протоколу Euro-EWING 99 связана с тем, что у 7 из 10 детей с локализованными формами опухоли, имелись неблагоприятные факторы прогноза (у 4 — центральная локализация опухоли, у 3 — объем опухоли более 200 см³). У двух детей родители отказались от проведения ВДПХТ с ауто-ТГСК. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий результатов лечения у пациентов с локализованными формами ОССЮ, мы отметили значительное увеличение показателей выживаемости у пациентов с отдаленными метастазами. Так, ОВ и БРВ при среднем сроке наблюдения 37 месяцев составили 43,1% и 28,7%. Хотя неоднородность сравниваемых групп не позволяет делать окончательные выводы, но не вызывает сомнений необходимость интенсификации системной терапии у больных с распространенными формами заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кольгин Б.А., Пунанов Ю.А., Малинин А.П., Сафонова С.А. Комплексное лечение локализованных костномозговых сарком у детей // *Вопр. онкол.* — 1997. — Т. 43. — No 4. — С. 426–429.

2. Колыгин Б.А., Пунанов Ю.А., Малинин А.П. Оптимизация лечебной тактики при опухолях Юинга у детей // Усовершенствование медицинской технологии. — С.-Петербург. — 2006. — С. 32.
3. Долгополов И.С., Стронгин Ю.С., Иванова Н.М. и др. Высокодозная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с саркомой Юинга из групп высокого риска // Дет. онкол. — 2003. — No 3. — С. 26–31.
4. Anders Kolb E., Kushner B. H., Gorlick R., et al. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — No 18. — P. 3423–3430.
5. Balamuth N.J., Womer R.B. Ewing's sarcoma // Lancet. Oncol. — 2010. — Vol. 11. — P. 184–192.
6. Burdach S., van Kaick B., Laws H.J. et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after longterm follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS // Stem-cell transplant programs at Dusseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. Ann. Oncol. — 2000. — Vol. 11. — P. 1451–62.
7. Burgert E., Nesbit M., Garnsey L., et al. Multimodal therapy for the management of non-pelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II // J. Clin. Oncol. — 1990. — Vol. 8. — No 9. — P. 1514–1524.
8. Cotterill S., Ahrens S., Paulussen M., et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — No 17. — P. 3108–3114.
9. Esiasvili N., Goodman M., Marcus R.B. Changes in Incidence and survival of Ewing Sarcoma patients over the past 3 decades // J. Pediatr. Hematol. Oncol. — 2008. — Vol. 30. — No 6. — P. 425–430.
10. Grier H., Krailo M., Tarvell N., et al. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone // N. Eng. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — No 8. — P. 694–701.
11. Henk van den Berg, Dirksen U., Ranft A., et al. Ewing Tumors in Infants // Pediatr Blood Cancer. — 2008. — Vol. 50. — P. 761–764.
12. Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 32. — No 2. — P. 79–89.
13. Ladenstein R., Hartmann O., Pinkerton R. et al. A multivariate and matched pair analysis on highrisk Ewing tumor (ET) patients treated by megatherapy (MGT) and stem cell reinfusion (sCR) in Europe // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 18. — P. 555.
14. Ladenstein R., Poetschger U., Le Deley C., et al. Primary Disseminated Multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 Trial // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — No 20. — P. 3284–3291.
15. Lucas G.K., Schwartz C., Kaplan J. Allogeneic stem cell transplantation in a patient with relapsed Ewing sarcoma // Pediatr. Blood Cancer. — 2008. — Vol. 51. — No 1. — P. 142–144.
16. Meyers P.A., Krailo M.D., Ladanyi M., et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — No 11. — P. 2812–2820.
17. Nesbit M., Gehan E., Burgert E., et al. Multimodal Therapy for the Management of Primary Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of Bone: A Long-Term Follow-Up of the First Intergroup Study // J. Clin. Oncol. — 1990. — Vol. 8. — No 10. — P. 1664–1674.
18. Oberlin O., Rey A., Desfachelles A.S., et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Sociéte Française des Cancers de l'Enfant // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 24. — No 24. — P. 3997–4002.
19. Paulussen M., Craft A., Lewis I., et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — No 28. — P. 4385–4393.
20. Vermeulen J., Ballet S., Oberlin O., et al. Incidence and prognostic value of tumour cells detected by RT-PCR in peripheral blood stem cell collections from patients with Ewing tumour // British Journal of Cancer. — 2006. — Vol. 95. — No 10. — P. 1326 — 1333.

Поступила в редакцию 03.09.2014 г.

*T.V.Yukhta¹, I.V.Kazantsev², Yu.A.Punanov¹,
S.A.Safonova¹, E.V.Morozova², A.G.Gevorgyan²,
A.P.Malinin¹, B.V.Afanasiev²*

The results of treatment of children and adolescents with tumors of Ewing's sarcoma family

¹ N.N.Petrov Research Institute of Oncology
² R.M.Gorbacheva Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg

For the period between 1995 and 2010, 60 patients with tumors of Ewing's sarcoma family were treated (m-36, f-24) aged from 2 to 17 years (med. — 11.2 years). According to treatment program patients were divided into 3 groups. The first group (I) included 24 children who had received therapy in 1995-2002 in regard to a modified protocol T9. The second group (II) included 10 children treated in 1997-2005 by protocol EICESS-92. The third group (III) included 26 patients treated from 2003 to 2010 by protocol Euro-EWING99. Patients with a generalization of the process in each group were 4 (16.6%) 2 (20%) and 16 (62%), respectively. High-dose polychemotherapy with autologous transplantation of hematopoietic stem cells was performed in 16 children of group III with unfavorable prognostic factors (in this case metastases to the lung or pleura were observed in 13, central localization — in 9, the tumor volume of > 200 cm³ in 9 patients). Among patients with localized forms the highest rates of 5-year survival were marked for patients with distal tumor localization (82.5%) and in patients with a tumor volume less than 200 cm³ (72.3%). All patients of I and II groups with generalized forms of tumors of Ewing's sarcoma family died by 30 months of observation after disease progression. 16 patients of group III treated by high-dose polychemotherapy with autologous transplantation of hematopoietic stem cells overall survival, with an average duration of observation 37 months (12-60 months) was 43.1% and disease-free survival was 28.7%.

Key words: tumors of Ewing's sarcoma family, treatment, childhood, high-dose chemotherapy