

О.В. Шайда
Г.І. Климяк
Є.О. Остапенко
В.Л. Кобись

Інститут онкології АМН
України, Київ, Україна

ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ПРОГНОСТИЧНО НЕСПРИЯТЛИВИМИ ФОРМАМИ САРКОМИ М'ЯКИХ ТКАНИН

Ключові слова: несприятливий прогноз, пухлини у дітей, рабдоміосаркома, саркома м'яких тканин, поліхіміотерапія.

Резюме. Робота присвячена лікуванню дітей з прогностично несприятливими формами саркоми м'яких тканин (СМТ). Проаналізовано результати терапії у 54 пацієнтів з СМТ високого ризику, які проходили лікування у відділенні дитячої онкології Інституту онкології АМН України у 1999–2004 рр. Безрецидивне виживання у цій групі хворих становило 32,1%. Основними прогностичними факторами несприятливого прогнозу виявилися гістологічний підтип пухлини та ступінь розповсюдження пухлинного процесу, які безпосередньо впливають на виживання хворих із СМТ.

ВСТУП

Незважаючи на досягнуте за останні 20 років підвищення показників виживання дітей із саркома м'яких тканин (СМТ) високого ризику, у значній кількості хворих прогноз залишається несприятливим. За даними літератури безрецидивне виживання у цій групі пацієнтів становить всього 30–40%. У багатьох наукових дослідженнях, у яких зіставляли прогноз захворювання з різноманітними характеристиками пухлини, у пацієнтів з несприятливим прогнозом виявлено спільні специфічні ознаки [1, 4, 7]. Група хворих з високим ризиком невдачі після проведення комплексної терапії може бути визначена шляхом клінічного стадіювання чи аналізу інших прогностичних факторів, серед яких останнім часом важливе місце займають біологічні характеристики пухлини (гістологічний варіант, молекулярні маркери, хромосомні транслокації та ін.), які можуть зумовити більш агресивний клінічний перебіг захворювання [1, 3, 7]. Для альвеолярного підтипу рабдоміосаркоми (РМС) факторами несприятливого прогнозу, наприклад, виявились 2 реципрокні транслокації — $t(1:13)$ і $t(2:13)$, поєднання генів *PAX3* та *PAX7* з *FKHR*.

Діти, у яких виявлено СМТ інших гістологічних підтипів (нерабдоміосаркомних), належать до групи з несприятливим прогнозом. Згідно зі стратифікацією, запропонованою авторами протоколу CWS-96 (Німеччина), в межах цієї групи виділяють також підгрупи хіміочутливих (наприклад пухлини судинного походження) та хіміорезистентних пухлин (наприклад фібросаркома).

На сьогодні згідно з прогнозом виживання хворих із РМС прийнято поділяти на 3 групи [1, 3, 7]: а) хворі зі сприятливим прогнозом — у яких виявлено локальні пухлини без інвазії, ембріональний підтип пухлини, «сприятливу» локалізацію (орбіта, піхва, верхівка сечового міхура, а також поверхневі пухлини в ділянці голови та шиї й паратестикулярні пухлини); б) пацієнти з несприятливим прогнозом, у яких виявлено метастази на момент встанов-

лення діагнозу чи пухлини кінцівок з інвазією або метастазами в лімфатичні вузли; в) хворі з проміжним прогнозом, до яких належать всі інші, включаючи пацієнтів з місцево-розповсюдженим процесом, з альвеолярною гістологією пухлини «сприятливої» локалізації, а також з пухлинами «несприятливої» локалізації (наприклад носоглотка, дно сечового міхура, заочеревинний простір, а також параменінгеальні пухлини) [1–3, 7].

Незважаючи на інтенсифікацію створення та впровадження в клінічну практику нових хіміотерапевтичних протипухлинних препаратів, показники виживаності хворих із СМТ IV стадії, що належать до групи з несприятливим прогнозом, за останні 20 років фактично не покращилися [3, 5]. Навіть при використанні високодозової хіміотерапії разом з аутологічною трансплантацією кісткового мозку чи периферичних стовбурових клітин виживаність хворих у цій групі в середньому становить лише 20% [3, 6].

Мета дослідження — провести аналіз результатів лікування 54 пацієнтів з СМТ групи високого ризику, які проходили лікування у відділенні дитячої онкології Інституту онкології АМН України у 1999–2004 рр.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 29 хлопчиків та 25 дівчаток віком від 1 до 15 років. У 28 пацієнтів встановлено II, у 15 — III, а в 11 — IV стадію захворювання. Розподіл хворих за первинною локалізацією пухлини наведено в табл. 1, за морфологічним підтипом — в табл. 2. Згідно з отриманими даними у 85,2% дітей був прогностично несприятливий гістологічний підтип пухлини.

Таблиця 1

Розподіл хворих із СМТ за первинною локалізацією пухлини

Локалізація	Кількість хворих	
	абс. число	%
М'які тканини голови та шиї	7	13,0
М'які тканини кінцівок	23	42,5
Сечовий міхур	5	9,3
М'які тканини різних ділянок тулуба	7	13,0
Інша локалізація	12	22,2
Всього	54	100,0

Таблиця 2

Розподіл хворих із СМТ за морфологічним підтипом пухлини

Морфологічний підтип	Кількість хворих	
	абс. число	%
РМС		
ембріональна	8	14,8
альвеолярна	4	7,4
Інші СМТ (СМТ нерабдоміосаркомної природи)		
ангіосаркома	34	63,0
мезенхімома	3	5,6
низькодиференційована саркома	2	3,6
синовіальна саркома	3	5,6
Всього	54	100

У дослідженні як схеми неoad'ювантної та ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) використали протоколи «Soft tissue sarcoma» (розроблений у межах програми IRS-III; режим 42) та CWS-96 [1, 6]. ПХТ за протоколом «Soft tissue sarcoma» складалась із 14 блоків із використанням вінкристину (Vcr) в дозі 1,5 мг/м² поверхні тіла в 1-й день, доксорубіцину (Doxo) в дозі 37,5 мг/м² в 1–2-й дні та циклофосфаміду (Cph) в дозі 600 мг/м² в 1–2-й дні лікування, а також іфосфаміду в дозі 1800 мг/м² та етопозиду (Vp-16) в дозі 100 мг/м² протягом 5 днів. За цією схемою проведено лікування у 12 пацієнтів.

Протокол CWS-96, що застосовували для лікування хворих із СМТ групи високого ризику, включає 2 гілки: VAIA та CEVAIA. VAIA складається з 9 блоків, до складу яких входить лікування: іфосфамід — в дозі 3 г/м² в 1–2-й дні, Vcr — в дозі 1,5 мг/м² та дактиноміцин (Act-D) — в дозі 1,5 мг/м² в 1-й день; іфосфамід — в дозі 3 г/м² та Doxo — в дозі 40 мг/м² в 1–2-й дні, Vcr — 1,5 мг/м² в 1-й день. У складі CEVAIA застосовують Vcr — в дозі 1,5 мг/м², Act-D — в дозі 1,5 мг/м², іфосфамід (курсова доза 9 г/м² за 3 введення), карбоплатин — в дозі 500 мг/м², епірубіцин — 150 мг/м², Vp-16 (курсова доза 450 мг/м² за 3 введення). За цією програмою лікували 42 хворих.

Серед 54 пацієнтів із СМТ групи високого ризику ознаки рефрактерності пухлини виявлені у 33 (61,1%). До цієї групи входили діти: з первинно-резистентними пухлинами, у яких на етапі неoad'ювантної ПХТ не виявлено позитивної відповіді на проведенне лікування, а ремісія досягнута шляхом інтенсифікації ПХТ в рамках того ж протоколу; з вторинно-резистентними пухлинами, у яких прогресування хвороби почалося на етапі післяопераційної променевої або ад'ювантної ПХТ, що потребувало інтенсифікації лікування (протоколи CWS-91 REC, CWS-96 REC, CWS-96 (CEVAIA), схема ICE); з ранніми рецидивами захворювання (протягом 1 року).

Первинно-резистентні пухлини відзначено у 14 (42,4%) з 33 пацієнтів, з них у 8 (57,1%) дітей з ангіосаркомою, у 2 (14,3%) — з місцево-розповсюдженою первинно-метастатичною РМС, у 2 (14,3%) — з низькодиференційованою саркомою, в 1 (7,1%) — з мезенхімою, в 1 (7,1%) — з синовіальною саркомою. Ознаки вторинної резистентності пухлини виявлені в 10 (30,3%) з 33 хворих. Ранні рецидиви за-

хворювання терміном до 1 року виникли в 9 (27,3%) з 33 хворих, серед яких у 8 пацієнтів раніше діагностовано ангіосаркому, в 1 — РМС.

Група пацієнтів, у яких пухлини відзначалися високою чутливістю до проведеної ПХТ, включала 21 дитину з СМТ високого ризику. Ембріональну РМС діагностовано в 5 (23,8%), ангіосаркому — у 13 (61,9%), злоякісну мезенхіому — в 1, синовіальну саркому — в 1 та недиференційовану саркому — в 1 хворого.

Радикальні оперативні втручання (R0) виконано 31 пацієнту, нерадикальні (R1). Променеву терапію отримували 5,89% хворих.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні та віддалені результати лікування хворих із СМТ наведені в табл. 3. Дані стосовно виживання хворих із СМТ, проаналізовані за допомогою статистичного методу Каплана — Мейєра, представлені на рис. 1–4. За результатами узагальненого аналізу всієї групи спостереження (54 пацієнти) на даний час протокольне лікування закінчене у 26 (48,1%) з них. Під час спостереження терміном від 1 до 60 міс не виявлено жодних ознак хвороби. Медіана виживання — 32,2 міс. У групі хворих високого ризику з рефрактерною СМТ на даний час живі 5 (15,1%) з 33 дітей, серед яких 1 — з РМС та 4 — з ранніми рецидивами ангіосаркоми. Всі пацієнти, у яких виявили високу чутливість до проведеного лікування (21 дитина), на даний час живі (термін спостереження від 6 до 52 міс після завершення лікування; медіана виживання — 28,4 міс). Тільки у 2 хворих цієї групи виникли пізні рецидиви (в обох випадках — ангіосаркома), але після проведення протирецидивного лікування у них відзначено ремісію.

Таблиця 3

Безпосередні та віддалені результати лікування хворих із СМТ

Результати	Хворі на РМС (n = 12)	Інші СМТ (n = 42)
	абс. число/%	абс. число/%
Безпосередні:		
позитивна відповідь пухлини на ПХТ	5/41,7	26/61,9
стабілізація процесу	1/8,3	2/4,8
прогресування захворювання	6/50,0	14/33,3
Віддалені:		
стійка повна ремісія	1/8,3	14/33,3
продовження лікування	1/8,3	5/11,9
прогресування захворювання	1/8,3	5/11,9
пізні рецидиви	0/0,0	2/4,8

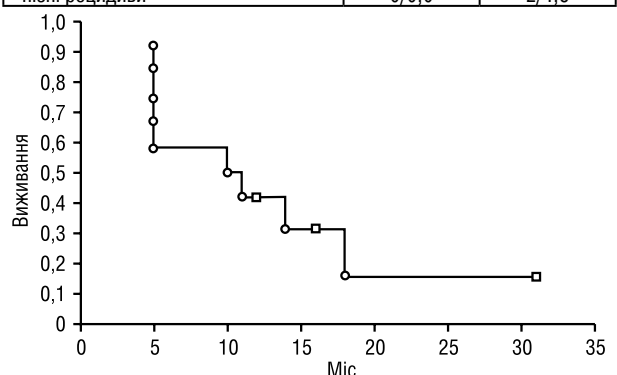


Рис. 1. Безрецидивне виживання хворих на РМС (n = 12; p = 1,44)

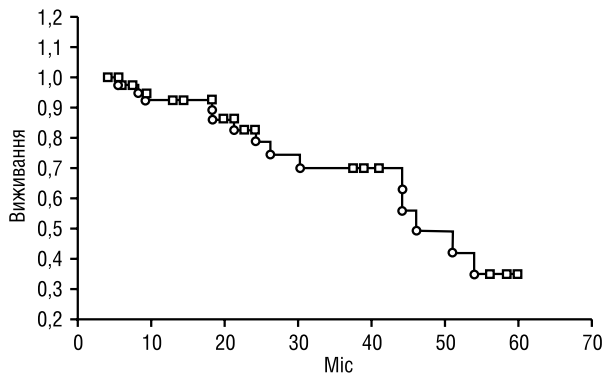


Рис. 2. Безрецидивне виживання пацієнтів з іншими СМТ (нерабдоміосаркомної природи) (n = 42; p = 0,59)

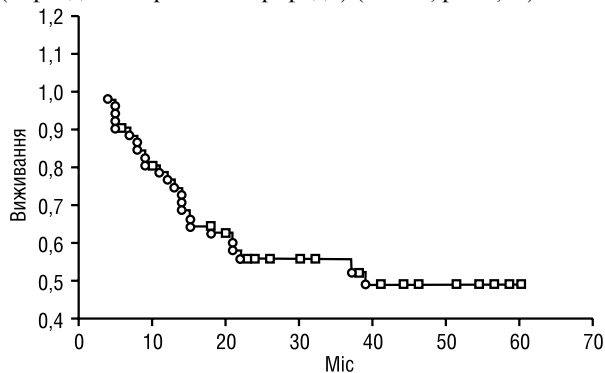


Рис. 3. Загальне виживання хворих із СМТ (n = 54; p = 0,08)

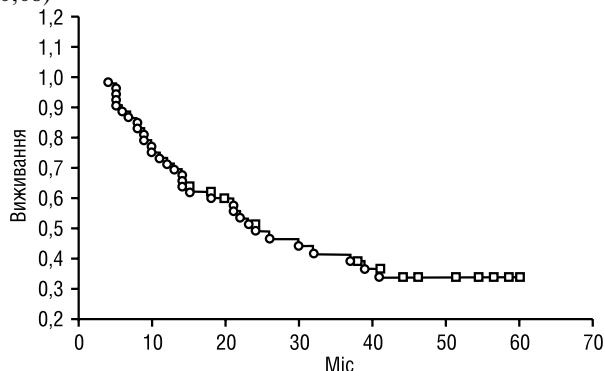


Рис. 4. Безрецидивне виживання хворих із СМТ (n = 54; p = 0,08)

Відповідно до наведених даних загальне виживання хворих із СМТ становило 48,1%, в той час як безрецидивне — всього 32,1%. Залежно від стадії захворювання загальне виживання хворих з прогностично несприятливими СМТ становило у пацієнтів з II стадією — 60,7%, з III стадією — 64,3% та IV стадією — 9,1%. З урахуванням гістологічного типу пухлини загальне виживання хворих із РМС становило 25,0%, у пацієнтів з нерабдоїдними пухлинами — 54,8%. Отримані незадовільні результати виживання в групі хворих на РМС підтверджують, що одним з важливих прогностичних факторів є ступінь розповсюдження процесу на момент початку лікування, тому що 58,3% пацієнтів з РМС мали на початку лікування віддалені метастази, тобто IV стадію захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Результати лікування пацієнтів з прогностично несприятливими формами СМТ залишаються незадовільними: безрецидивне виживання за нашими спостереженнями становило всього 32,1%.

2. Основними факторами несприятливого прогнозу в нашому дослідженні виявилися гістологічний підтип (ембріональний варіант РМС) та ступінь розповсюдження процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Янкелевич М.Я. Лечение прогностически неблагоприятных форм сарком у детей. В: Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей. Матер второй ежегодной Рос онкол конфер Москва, 8–10 декабря 1998: 1–7.
2. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004; **101** (3): 627–34.
3. Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German cooperative soft tissue sarcoma study CWS–86. *J Clin Oncol* 1999; **17** (12): 706–19.
4. Pratt CB, Maurer HM, Gieser P, et al. Treatment of unresectable or metastatic pediatric soft tissue sarcomas with surgery, irradiation, and chemotherapy: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1998; **30** (4): 201–9.
5. Pratt CB, Pappo AS, Gieser P, et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected pediatric non-rhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; **17** (4): 1219–25.
6. Walterhouse D, Hoover M, Marymont M, et al. High-dose chemotherapy followed by peripheral blood stem cell rescue for metastatic rhabdomyosarcoma: the experience at Chicago Children's Memorial Hospital. *Med Pediatric Oncol* 1999; **32**: 88–92.
7. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby, 2001. 212 p.

TREATMENT OF CHILDREN WITH SOFT-TISSUE SARCOMAS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS

O.V. Shaida, G.I. Klimnyuk,
E.O. Ostapenko, V.L. Kobys

Summary. The paper deals with treatment of children with soft-tissue sarcomas (STS) of unfavorable prognosis. Results of treatment of 54 patients with high-risk STS were analyzed. These patients were treated in the Children's Department of the Oncology Institute of the Academy of Medical Sciences of Ukraine between 1999 and 2004. Relapse-free survival rate was 32.1% in this group. Major prognostic factors of the unfavorable prognosis included the histological subtype of the tumor and degree of its dissemination; these factors directly effect the survival of patients with STS.

Key Words: unfavorable prognosis, tumors in children, rhabdomyosarcoma, soft-tissue sarcoma, polychemotherapy.

Адреса для листування:

Шайда О.В.
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України,
відділення дитячої онкології