

Надежда Михайловна Иванова

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЯМИ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА ГРУДНОЙ СТЕНКИ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА

Д. м. н., заведующая отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, хирургическое отделение опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Иванова Надежда Михайловна; e-mail: glansi@rambler.ru

Опухоли семейства саркомы Юинга — наиболее частые злокачественные новообразования грудной стенки у детей, характеризующиеся высокой частотой метастазирования и локального рецидивирования. С 1987 по 2007 г. в нашем институте получили лечение 45 детей с опухолями семейства саркомы Юинга грудной стенки (ребра). Все дети относились к группе высокого риска. Диссеминированная стадия диагностирована у 5 (11%) детей. Все пациенты получили комбинированное лечение с использованием полихимиотерапии и хирургического вмешательства. Лучевая терапия проведена 43 (95,5%) пациентам, 8 (17,8%) были оперированы в конечном объеме резекции пораженного ребра, 37 (82,2%) — в конечном объеме полного удаления ребра. Двухлетняя общая выживаемость детей, оперированных в объеме полного удаления пораженного ребра, составила $78,5 \pm 7,2\%$, 2-летняя общая выживаемость детей, оперированных в объеме резекции, — $37,5 \pm 17,1\%$. Таким образом, при опухолях семейства саркомы Юинга грудной стенки полное удаление пораженного ребра представляет собой абсолютно необходимый компонент комбинированного лечения.

Ключевые слова: дети, саркома Юинга, ребро, хирургия, химиотерапия.

Поражение грудной стенки/ребер составляет 7—15% от всех случаев опухолей семейства саркомы Юинга (ОССЮ), занимая 3-е место по распространенности после саркомы Юинга длинных трубчатых костей и костей таза [1; 2]. По данным НИИ Детской онкологии и гематологии, с 1976 по 2007 г. из 534 больных с ОССЮ у 91 (17%) первичная опухоль исходила из ребер [3].

Термин «опухоли семейства саркомы Юинга» получил распространение в начале 90-х годов XX века, после того как ряд зарубежных авторов опубликовали данные, доказывающие общность биологического происхождения классической саркомы Юинга (КСЮ) и примитивной нейроэктодермальной опухоли (PNET) [1; 4]. Обе нозологические единицы характеризуются наличием единых хромосомных транслокаций: $t(11;22)(q24;q12)$ или $t(21;22)(q22;q12)$ [5; 6]. Пациенты с КСЮ и PNET ввиду общности биологической природы данных опухолей получают лечение по единым программам.

В мировой литературе имеется незначительное число публикаций, посвященных проблемам лечения ОССЮ грудной стенки. Вплоть до настоящего времени особенно актуальными остаются вопросы оптимальной тактики

хирургического лечения при ОССЮ, которым и посвящена статья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1987 по 2007 г. в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН получили программное лечение 52 пациента с ОССЮ грудной стенки (во всех случаях первичная опухоль исходила из ребер), относящиеся к группе высокого риска. В целях оценки влияния объема хирургического вмешательства на результат лечения мы выделили группу из 45 детей с ОССЮ ребер — 26 (57,8%) мальчиков и 19 (42,2%) девочек, получивших хирургическое лечение как составной компонент программной терапии. Средний возраст больных составил 10,2 года (от 2 до 15 лет). У всех пациентов имелись критерии высокого риска: объем опухоли более 100 см³ и/или наличие метастазов. Диссеминированная стадия болезни диагностирована у 5 (11,1%) детей, локализованная — у 40 (88,9%). Средний объем опухоли составил 433 см³ (от 50 до 1700 см³).

По программе СЮ-86 с 1986 по 1997 г. получил лечение 21 пациент. Эта программа предусматривала комбинированное лечение в объеме индуктивной полихимиотерапии (ПХТ), локального контроля, включающего лучевую терапию (ЛТ) в сочетании с операцией или без нее, и этапа консолидации. На этапе индукции предусма-

тривалось проведение 4 курсов ПХТ с интервалом 3 нед с использованием следующей комбинации цитостатиков (VACP): винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день внутривенно струйно, доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день внутривенно капельно, циклофосфамид 1200 мг/м² во 2-й день внутривенно капельно, цисплатин 100 мг/м² в 4-й день внутривенно капельно.

Этап локального контроля включал ЛТ в сочетании с хирургическим лечением или без него. Операцию выполняли в объеме резекции или полного удаления (экзартикуляции) ребра. ЛТ проводили расщепленным курсом до суммарной очаговой дозы (СОД) 57 Гр. Во время ЛТ все пациенты в целях потенцирования получали 4 курса ПХТ по схеме: винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день внутривенно струйно, дактиномицин 10—15 мкг/кг в 1—5-й дни внутривенно струйно. На этапе консолидации проводили еще 8 курсов ПХТ, по схемам: VACP (1, 3 и 5-й курсы) и ифосфамид 3,0 г/м² в 1, 2 и 3-й дни внутривенно капельно, этопозид 150 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни внутривенно капельно (2, 4 и 6-й курсы); винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день внутривенно струйно, циклофосфамид 400 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни внутривенно капельно, дактиномицин 450 мкг/м² в 1, 2 и 3-й дни внутривенно капельно, этопозид 120 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни внутривенно капельно (7-й и 8-й курсы).

По программе ММСЮ-99 с 1996 по 2007 г. получили лечение 24 больных. Критерии включения их в протокол ММСЮ-99 для лечения ОССЮ высокого риска были следующими: морфологический подтвержденный диагноз, наличие одного из прогностических неблагоприятных факторов (отдаленные метастазы или метастазы в регионарных лимфатических узлах на момент постановки диагноза, объем первичной опухоли более 100 см³), возраст младше 16 лет, отсутствие тяжелой органной дисфункции: адекватная функция почек с клиренсом креатинина не менее 70 мл/мин/1,73 м² и уровнем креатинина в сыворотке крови, не превышающим нормальный более чем в 1,5 раза, уровень билирубина, не превышающий норму более чем в 1,5 раза, активность трансаминаз в сыворотке крови, не превышающая норму более чем в 2,5 раза.

Критерии невключения в данный протокол были следующими: отсутствие согласия родителей или ребенка на лечение после ознакомления с этапами протокола, наличие органных дисфункций, не позволяющих проводить химиотерапию на момент постановки диагноза, текущий острый вирусный гепатит В, С.

Критерии исключения из данного протокола были следующими: отказ от продолжения лечения, отсутствие санации костного мозга после 5-го курса индуктивной химиотерапии, прогрессирование основного заболевания на фоне лечения, увеличение интервалов между курсами химиотерапии более 6 нед или другие нарушения схемы протокола, возникновение органных дисфункций, не позволяющих проводить дальнейшую ПХТ, острый вирусный гепатит В, С в тяжелой форме.

Программа лечения по данному протоколу состояла из 3 этапов: индуктивной ПХТ, локального контроля и консолидационной ПХТ.

Индуктивная ПХТ включала 5 курсов, каждый из которых начинался на 21-й день от начала предыдущего или при восстановлении количества лейкоцитов более $2,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $75 \times 10^9/\text{л}$. Уровень креатини-

на в сыворотке крови не должен был превышать норму более чем в 2 раза, уровень перед назначением фосфамида — более чем в 1,5 раза. Использовали следующие схемы ПХТ: VAC — винкристин 1,5 мг/м²/сут в 1, 8 и 15-й дни внутривенно струйно; доксорубицин 37,5 мг/м²/сут в 1-й и 2-й день внутривенно капельно; циклофосфамид 2,1 г/м²/сут в 1-й и 2-й день внутривенно капельно (1, 3 и 5-й курсы); IE — ифосфамид 2,4 г/м²/сут в 1—5-й дни внутривенно капельно; этопозид 100 мг/м²/сут в 1—5-й дни внутривенно капельно (2-й и 4-й курсы). Как правило, после 2-го курса ПХТ проводили стимуляцию кроветворения с помощью колониестимулирующих факторов и сбор и криоконсервацию аутологичных периферических гемопоэтических стволовых клеток (ПСК). При недостаточном количестве собранных во время сеансов цитофереза ПСК предусматривалась эксфузия костного мозга. При метастатическом поражении легкого/легких или плевры либо распространении первичной опухоли на легкое после 2-го курса вслед за сбором ПСК выполняли крупнопольное облучение легкого/легких в разовой очаговой дозе 2 Гр и СОД 12 Гр. После 5 курсов индуктивной ПХТ проводили этап локального контроля в объеме хирургического вмешательства и послеоперационной ЛТ. Стандартным объемом операции в данной группе больных считали полное удаление ребра/ребер. Послеоперационную ЛТ проводили в дозе 36—55,8 Гр.

Пациенты с локализованной стадией заболевания и радикально оперированные на этапе консолидации получали 5 курсов ПХТ по схемам, использованным в индукции со снижением доз цитостатиков на 30% (за исключением винкристина) и с проведением 2 курсов VAC и 3 курсов IE.

Для определения влияния конечного объема операции на выживаемость больных мы выделили 2 группы. В группу А включили 8 больных, оперированных в конечном объеме резекции (частичное удаление) ребра, в группу В — 37 пациентов, оперированных в конечном объеме полного удаления (экзартикуляция) ребра. В связи с малым числом наблюдений в обе группы вошли пациенты, получавшие лечение по двум различным программам (СЮ-86 и ММСЮ-99).

Статистический анализ. В исследовании оценивали общую выживаемость (ОВ), безрецидивную выживаемость (БРВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы SPSS 11.0. При сравнении параметрических величин достоверность результатов оценивали по сравнительному парному Т-тесту, непараметрических — тесту χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Оценку ОВ, БСВ и БРВ проводили с использованием метода Каплана—Мейера, сравнительную оценку групп больных по БСВ и БРВ — с помощью логрангового критерия. Анализ результатов лечения выполнен по состоянию на 1.12.2008 г. Группы были сопоставимы по всем критериям: пол, возраст, распространенность процесса, интенсивность лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все больные в группе А ($n = 8$) получили комбинированное лечение в полном объеме (ПХТ + операция + ЛТ). Один (12,5%) ребенок получил лечение по

протоколу ММСЮ-99, остальные (87,5%) — по протоколу СЮ-86 (табл. 1).

У всех больных заболевание на момент начала лечения было представлено массивной опухолью объемом от 242 до 1700 см³ с плевритом. После индуктивной терапии у 5 (62,5%) достигнут частичный эффект по критериям ВОЗ. У 2 (25%) пациентов оценить эффективность индукции не представлялось возможным, так как они были оперированы по месту жительства на первом этапе лечения в объеме резекции ребра с частичным удалением внекостного компонента. Более подробно характеристика хирургического лечения больных группы А представлена в табл. 2.

По месту жительства больных были оперированы 2 больных, в обоих случаях была выполнена радикальная операция в объеме резекции ребра. Еще одному больному была выполнена открытая биопсия. В НИИ ДООГ после этапа индукции все больные были оперированы в объеме резекции от одного до 4 ребер с резекцией грудной стенки. Только в одном случае потребовалась пластика синтетическим протезом Gortex в сочетании с перемещенным лоскутом широчайшей мышцы (см. рисунок), в остальных случаях была выполнена пластика местными тканями.

Несмотря на макроскопически радикальное удаление опухоли (край разреза проходил по визуально неизмененной ткани, производились «отступы» от видимой границы опухоли согласно онкологическим принципам при костной патологии), в 5 (62,5%) случаях при гистологическом исследовании по линии резекции были выявлены опухолевые клетки (микроскопически остаточная опухоль). Согласно общепринятой тактике того времени, повторную операцию не выполняли, а проводили послеоперационное облучение в дозе 30—40,8 Гр. У 6 (75%) больных в дальнейшем был выявлен локальный рецидив в культе ребра.

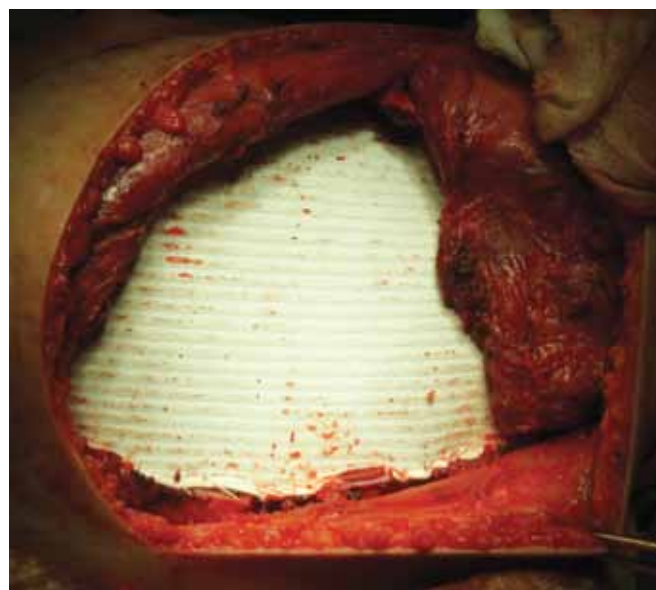


Рисунок. Пациент Л., 11 лет. Диагноз: саркома Юинга IV ребра справа. Дефект грудной стенки после резекции III—VI ребер закрыт двойной сеткой из Гортекса (Gortex Dual Mesh).

Умерли от комбинированных рецидивов (локальный рецидив и метастазы) 6 (75%) больных, один — после макроскопически нерадикальной операции от прогрессии болезни. Только у одного (12,5%) пациента (получившего лечение по протоколу ММСЮ-99) достигнута высокая продолжительность жизни (в настоящее время срок наблюдения за ним составляет 33 мес). Во всех случаях локальных рецидивов источником опухолевого роста был остаточный фрагмент ребра.

Таблица 1

Характеристика больных группы А

№	Пол, возраст, годы	Метастазы	Объем опухоли, см ³	Плеврит	Эффект	Результат
1	М, 15	—	1630	+	Частичный	Рецидив + метастазы
2	М, 7	—	804	+	Частичный	Прогрессирование
3	Ж, 13	—	286	+	Стабилизация	Рецидив + метастазы
4	Ж, 11	+	378	+	Частичный	Жив
5	М, 8	—	1500	+	— ^a	Рецидив + метастазы
6	М, 12	—	350	+	Частичный	Рецидив + метастазы
7	М, 14	—	242	+	Частичный	Рецидив + метастазы
8	М, 8	—	1700	+	— ^a	Рецидив + метастазы

^a На первом этапе выполнена операция.

Таблица 2

Характеристика хирургических вмешательств, выполненных больным группы А

№	Операция по месту жительства	Операция в НИИ ДОГ	Лечебный патоморфоз	Край резекции: опухоль есть / нет	Пластика	Повторная операция
1	–	Резекция VI ребра	2	+	Местными тканями	–
2	–	Резекция IV и V ребер	2	–	Местными тканями	–
3	–	Резекция IX ребра	2	+	Местными тканями	–
4	–	Резекция III—VI ребер	2	+	Гортес + местными тканями	–
5	Резекция VII ребра	Резекция VI и VII ребер	3	+	Местными тканями	–
6	Биопсия	Резекция VI и VII ребер	2	+	Местными тканями	–
7	–	Резекция III—V ребер	3	–	Местными тканями	–
8	Резекция V ребра	Резекция IV—VI ребер	1	–	Местными тканями	–

Показано, что 2-летняя ОВ больных группы А составила $37,5 \pm 17,1\%$, 5-летняя ОВ не получена. Двухлетняя БРВ составила $25 \pm 15,3\%$, 5-летняя БРВ не получена. Двухлетняя БСВ составила $25 \pm 15,3\%$, 5-летняя БСВ не получена.

Большая частота локальных рецидивов послужила стимулом к разработке новой стратегии хирургического лечения, опиравшейся на данные мировой литературы, — полного удаления всего пораженного ребра (экзартикуляции).

Все больные в группе В ($n = 37$) получили комбинированное программное лечение в полном объеме, 23 (62,2%) — по протоколу ММСЮ-99, 14 (37,8%) — по протоколу СЮ-86 (табл. 3). У большинства (31 из 37; 83,7%) больных объем опухоли превышал 100 см^2 , у 4 (10,8%) детей отмечалась диссеминированная стадия, у всех выявлен плеврит. Двум (5,4%) пациентам ЛТ не проводилась: один больной умер от осложнений ПХТ, у второго на этапе высокодозной ПХТ зафиксировано прогрессирование болезни. После индуктивной терапии у 15 (40,5%) достигнут частичный эффект по критериям ВОЗ, у 15 (40,5%) — полный эффект, у 2 (5,4%) — стабилизация болезни, у 5 (13,5%) пациентов оценить эффективность индукции не представлялось возможным, так как они были оперированы по месту жительства на первом этапе лечения в объеме резекции ребра с частичным удалением внекостного компонента. Более подробно характеристика хирургического лечения больных группы В представлена в табл. 4.

У 6 (16,2%) больных были выполнены на первом этапе лечения нерадикальные (макроскопически) операции по месту жительства в объеме резекции одного или нескольких ребер. После индуктивной ПХТ в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН все больные были оперированы повторно. В 22 (59,5%) случаях выполнена операция в объеме полного удаления (экзартикуляции) пораженно-

го ребра/ребер. У 9 (24,3%) детей по различным причинам технического характера была выполнена макроскопически радикальная резекция ребра. У 6 (16,2%) пациентов был удален остаточный фрагмент ребра после резекции по месту жительства. Во всех случаях после резекции ребра в НИИ ДОГ были выполнены повторные операции в объеме удаления остаточного фрагмента ребра/ребер в связи с рентгенологическими признаками опухолевого роста в культе ребра. Во всех случаях при гистологическом исследовании удаленных остаточных фрагментов ребер определялись опухолевые клетки в различной (I—IV) степени лечебного патоморфоза.

Таким образом, во всех 14 (37,8%) случаях выполнения повторных операций по удалению культы ребра обнаружена опухолевая ткань в ребре. В большинстве случаев ($n = 36$; 97,2%) дефект грудной стенки удалось закрыть местными тканями. Только в одном (2,7%) случае у пациентки с частичным эффектом после индуктивной ПХТ и массивной остаточной опухолью была выполнена операция по удалению V—VI и резекции IV—VII ребер, для чего потребовалось замещение дефекта синтетической пластиной Gortex и перемещенным лоскутом широчайшей мышцы спины. Микроскопически остаточная опухоль по краю резекции была выявлена в 3 (8,1%) случаях: в одном случае — после резекции ребра (по линии опиления кости), в остальных — после удаления ребер (по краю резекции плевры). Таким образом, полное удаление ребра позволило исключить наличие микроскопически остаточной опухоли.

На момент анализа живы 27 (72,9%) больных, 5 (13,5%) детей умерли от метастатических рецидивов, 2 (5,4%) — от осложнений ПХТ (оба на этапе консолидации по стандартному крылу), по одному (2,7%) ребенку — от прогрессирования болезни, неоперабельного локального рецидива, инфекции по месту жительства в ремиссии после ПХТ.

Таблица 3

Характеристика больных группы В

№	Пол, возраст, годы	Метастазы	Объем опухоли, см ³	Плеврит	Эффект	Результат
1	М, 6	–	560	+	Частичный	Жив
2	Ж, 9	–	230	+	Полный	Жив
3	М, 10	–	189	–	Полный	Жив
4	М, 12	–	178	+	Частичный	Жив
5	Ж, 11	–	590	+	– ^a	Жив
6	Ж, 14	–	150	+	Полный	Жив
7	М, 9	–	1232	+	Полный	Жив
8	Ж, 14	–	416	+	Полный	Жив
9	М, 10	–	328	+	Частичный	Жив
10	М, 10	–	180	+	Частичный	Метастазы
11	М, 13	–	728	+	Стабилизация	Метастазы
12	Ж, 14	–	750	+	Частичный	Жив
13	Ж, 5	–	360	+	Частичный	Жив
14	Ж, 6	–	171	+	Полный	Метастазы
15	М, 14	–	663	+	Частичный	Жив
16	Ж, 15	–	160	+	Полный	Жив
17	М, 8	–	208	–	Полный	Жив
18	М, 6	–	530	+	Частичный	Жив
19	М, 12	+	92	–	Частичный	Жив
20	М, 12	–	355	+	Частичный	Метастазы
21	Ж, 2	+	35	–	Полный	Жив
22	М, 11	+	757	+	Частичный	Прогрессирование + метастазы
23	М, 7	–	104	+	Полный	Жив
24	М, 7	+	95	–	Полный	СДП
25	М, 4	–	468	+	Частичный	Жив
26	Ж, 11	–	380	–	Стабилизация	Метастазы

Таблица 3 (окончание)

№	Пол, возраст, годы	Метастазы	Объем опухоли, см ³	Плеврит	Эффект	Результат
27	Ж, 10	–	934	+	Частичный	Жив
28	Ж, 12	–	63	+	Частичный	Жив
29	Ж, 11	–	104	+	— ^a	Жив
30	Ж, 13	–	296	+	— ^a	Жив
31	М, 6	–	70	+	Полный	СТЛ
32	Ж, 8	–	385	–	Частичный	Локальный рецидив
33	М, 10	–	125	–	Полный	Жив
34	Ж, 14	–	472	–	— ^a	Жив
35	М, 15	–	87	–	Полный	СТЛ
36	Ж, 15	–	102	–	Полный	Жив
37	М, 4	–	129	–	— ^a	Жив

СДП — смерть от другой причины; СТЛ — смерть от токсичности лечения.

^a На первом этапе выполнена операция.

В группе В 2- и 5-летняя ОВ больных были одинаковы и составили $78,3 \pm 6,7\%$, 2- и 5-летняя БРВ составила $82,6 \pm 6,4$ и $79,1 \pm 7\%$ соответственно, 2-летняя БСВ — $75,6 \pm 7\%$, а 5-летняя БСВ — $69,6 \pm 7,6\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Начиная с 1980-х годов XX века стандартным подходом в лечении ОССЮ стала комбинация ПХТ, ЛТ и хирургического удаления опухоли [1]. Установлены неблагоприятные факторы прогноза, такие, как наличие отдаленных метастазов и объем опухоли более 100 см³ [1; 2]. Поражение ребер при ОССЮ характеризуется рядом особенностей: наличием массивного внекостного компонента, часто объемом более 100 см³, располагающегося преимущественно внутри грудной полости, нередко прорастающего в легкое, позвонки, диафрагму, перикард, наличием плеврита, часто содержащего опухолевые клетки [7; 8]. К настоящему времени при проведении программного лечения ОВ детей с локализованными операбельными ОССЮ грудной стенки достигла 60—70% [2; 9; 10]. Однако данные результаты получены при проведении протоколов IESSII, CESS86, интенсивность которых уступала программе ММСЮ-99.

Длительное время стандартным объемом операции при ОССЮ была резекция грудной стенки с резекцией пораженного ребра, а также выше- и нижележащих ребер с целью достижения «свободных» от опухолевых клеток краев резекции [7]. Однако некоторые авторы не согласны с данной тактикой.

Так, В. Rao и соавт. (1986) опубликовали результаты лечения 23 больных в период с 1971 по 1986 г. Автор указывает, что интенсификация ПХТ и выполнение операции на втором этапе лечения (после ПХТ) позволило отказаться от расширенных операций в объеме резекции грудной стенки, ограничиваясь удалением пораженного ребра. Автор подчеркивает необходимость полного удаления пораженного ребра; в случае выполнения на первом этапе резекции ребра выполнялась повторная операция в объеме удаления остаточного фрагмента ребра. Такой подход позволил сократить число операций с применением синтетических протезов для закрытия дефектов грудной стенки. В качестве синтетического протеза автор использовал сетку из Марлекса [11; 12].

Т. Ozaki указывает, что применение операции в объеме резекции ребер было ассоциировано с возникновением рецидивов в культе ребра (4%) [13; 14]. По нашим данным, выполнение резекций ребра (группа А) во всех случаях привело к развитию локальных рецидивов, несмотря на послеоперационную ЛТ. Источником опухолевого роста во всех случаях была культя ребра.

По мнению N. Saenz и соавт. (2000), в связи с тем что ни один современный метод визуализации (рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) не позволяет исключить «отсеянные» (skip) метастазы в костномозговой полости ребра, необходимо удалять пораженное ребро полностью, а также резецировать выше- и нижележащие ребра. Оптимальной является операция на втором этапе лечения (после нео-

Таблица 4

Характеристика операций у больных группы В

№	Операция по месту жительства	Операция в НИИ ДОГ	Край резекции: есть / нет опухоль	Повторные операции
1	Нет	Удаление IX ребра	Нет	Нет
2	Нет	Резекция VI ребра	Нет	Удаление ОФ VI ребра
3	Нет	Резекция VIII ребра	Нет	Удаление IX и X ребер + ОФ VIII ребра
4	Нет	Удаление V ребра	Нет	Нет
5	Резекция IV ребра + пульмонэктомия	Удаление ОФ IV ребра	Нет	Нет
6	Нет	Удаление VI и VII ребер	Нет	Нет
7	Нет	Резекция II и III ребер	Нет	Удаление ОФ II и III ребер
8	Нет	Резекция VI ребра	Нет	Удаление ОФ VI ребра
9	Нет	Удаление V ребра	Нет	Нет
10	Нет	Удаление VI ребра + атипичная резекция легкого	Нет	Нет
11	Нет	Резекция II ребра	Есть	Удаление ОФ II ребра
12	Нет	Удаление VI ребра	Нет	Нет
13	Нет	Удаление V и VI и резекция IV—VII ребер	Нет	Нет
14	Нет	Удаление VIII ребра	Есть	Нет
15	Биопсия	Удаление III и IV ребер	Нет	Нет
16	Биопсия	Резекция XII ребра	Нет	Удаление ОФ XII ребра
17	Нет	Удаление V ребра	Нет	Нет
18	Нет	Удаление VII ребра	Нет	Нет
19	Биопсия	Удаление XI и XII ребер	Нет	Нет
20	Нет	Резекция VII—VIII ребер	Нет	Удаление ОФ VII и VIII ребер
21	Нет	Удаление XI ребра	Нет	Нет
22	Нет	Удаление IV ребра + резекция плевры	Есть	Нет
23	Нет	Удаление II ребра	Нет	Нет
24	Биопсия	Удаление XII ребра	Нет	Нет
25	Биопсия	Удаление VIII и IX ребер + атипичная резекция легкого	Нет	Нет

Таблица 4 (окончание)

№	Операция по месту жительства	Операция в НИИ ДОГ	Край резекции: есть / нет опухоль	Повторные операции
26	Резекция IX ребра	Удаление ОФ IX ребра	Нет	Нет
27	Биопсия	Удаление V ребра + атипичная резекция легкого	Нет	Нет
28	Нет	Резекция VI и VII ребер + резекция позвонка Th _{VI}	Нет	Удаление ОФ VI и VII ребер
29	Резекция IV ребра	Удаление ОФ IV и V ребер	Нет	Нет
30	Резекция VIII—IX ребер	Удаление ОФ VIII и IX ребер + резекция X ребра	Нет	Нет
31	Биопсия	Удаление I и II ребер	Нет	Нет
32	Нет	Удаление VI и VII ребер	Нет	Нет
33	Биопсия	Резекция II и III ребер	Нет	Удаление ОФ II и III ребер
34	Резекция VIII—IX ребер	Удаление IX и X ребер, резекция ОФ VIII ребра	Нет	Нет
35	Биопсия	Удаление VIII ребра + резекция VII—IX ребер	Нет	Нет
36	Биопсия	Удаление II ребра	Нет	Нет
37	Резекция III—IV ребер	Удаление ОФ III и IV ребер	Нет	Нет

ОФ — остаточный фрагмент.

адьювантной ПХТ). В качестве синтетического протеза авторы применяли в основном сетки из Гортекса, реже из Марлекса [7].

В нашем исследовании быстрое и выраженное сокращение размеров внекостного компонента после ПХТ по программе ММСЮ-99 позволило в ряде случаев отказаться от обширных резекций грудной стенки, в 21 из 37 (56%) случаев были выполнены операции в объеме удаления пораженного ребра без резекции соседних ребер. После удаления только пораженного ребра не отмечено ни одного случая локального рецидива. У 16 (44%) пациентов выполнены операции в объеме удаления 1—2 ребер с резекцией 1—2 соседних (выше- и нижележащих) ребер. Только в одном случае потребовалась пластика дефекта грудной стенки с использованием пластины Gortex после резекции 4 ребер.

R. Shamberger, N. Tarbell и соавт. (2003) отмечают, что выполнение операций на втором этапе лечения (после индуктивной ПХТ) не привело к повышению БСВ, однако увеличило число радикальных операций до 77% по сравнению с выполнением операций на первом этапе лечения (до ПХТ), что позволило уменьшить частоту про-

ведения ЛТ [15]. Пятилетняя БСВ больных составила 56%, однако авторы не приводят данные о причинах смерти больных, частоте локальных рецидивов и виде замещения дефектов грудной стенки.

В нашем исследовании 5-летняя БСВ детей группы высокого риска с ОССЮ ребер при проведении современного программного лечения составила $69,6 \pm 7,6\%$, что сопоставимо с данными зарубежных авторов, тогда как в группе А 5-летняя БСВ не получена. В группе А больным на этапе локального контроля проводилась операция в объеме макроскопически радикальной резекции ребра. Однако в 5 из 8 случаев при последующем гистологическом исследовании была обнаружена микроскопически остаточная опухоль, что привело в дальнейшем к развитию локального рецидива. В группе В все больные были оперированы в объеме полного удаления пораженного ребра или после резекций ребра выполнялись повторные операции в объеме удаления остаточного фрагмента ребра. В 2 случаях после экзартикуляций ребра при последующем гистологическом исследовании выявлены опухолевые клетки по краю резекции (по краю резекции плевры в одном случае, по краю резекции мягких тканей

тоже в одном случае). Ребенок с остаточной опухолью по плевре умер от прогрессирования болезни. Ребенок с микроскопически остаточной опухолью в мягких тканях умер от метастатического поражения. Единственный случай локального рецидива отмечен после комплексного лечения с включением полного удаления ребра и последующим облучением. Частота локальных рецидивов, таким образом, в группе В составила 2%, что сопоставимо с данными зарубежных авторов [1; 2].

По нашему мнению, стандартным объемом хирургического вмешательства должно быть полное удаление (экзартикуляция) пораженного ребра, при необходимости — резекция грудной стенки, соседних ребер. Вопросы выбора оптимального материала для замещения дефектов грудной стенки и необходимости послеоперационной ЛТ нуждаются в дальнейшем изучении на большем клиническом материале.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ewing's sarcoma family of tumors: current management / Bernstein M., Kovar H., Paulussen M., Lor Randall R., Schuck A., Teot L., Juergens H. // *The Oncologist*. — 2006. — Vol. 11. — P. 503—519.
2. Carvajal R., Meyers P. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* — 2005. — Vol. 19. — P. 501—525.
3. Иванова Н. М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга: Дис... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 382 с.
4. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis / Askin F. B., Rosai J., Sibley R. K., Dehner L. P., McAlister W. H. // *Cancer*. — 1979. — Vol. 43. — P. 2438—2451.
5. Aurias A., Rimbaud C., Buffe D. Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma // *N. Engl. J. Med.* — 1983. — Vol. 309. — P. 496—497.
6. Delattre O., Zucman J., Melot T. The Ewing's family of tumors — a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric tran-

scripts // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 4. — P. 294—299.

7. Pediatric chest wall Ewing's sarcoma / Saenz N., Hass D., Meyers P., Wollner N., Gollamudi S., Bains, LaQuaglia M. // *J. Ped. Surg.* — 2000. — Vol. 35, N 4. — P. 550—555.

8. Shamberger R., Grier H. Ewing's sarcoma/ Primitive neuroectodermal tumor of the chest wall // *Sem. Ped. Surg.* — 2001. — Vol. 10, N 3. — P. 153—160.

9. Diagnosis, treatment and outcome of patients with Askin tumors / Christiansen S., Semik M., Dockhorn-Dworniczak B., Rotker J., Thomas M., Schmidt C., Jurgens H., Winkelmann W., Scheld H. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 48. — P. 311—315.

10. Nonmetastatic Ewing's sarcoma of the ribs: the French Society of pediatric oncology experience / Sirvent N., Kanold J., Levy C., Dubousset J., Zucker J., Philip T., Demaille M., Robert A., Vannier J., Oberlin O. // *Eur. J. Can.* — 2002. — Vol. 38. — P. 561—567.

11. Chest wall resection for Ewing's sarcoma of the rib: an unnecessary procedure / Rao B., Ann Haves F., Thompson E. I., Kumar A. P., Fleming I. D., Green A. A., Austin B., Pate J. W., Hustu H. O. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60, N 5. — P. 1454—1455.

12. Chest wall resection for Ewing's sarcoma of the rib: an unnecessary procedure / Rao B., Ann Haves F., Thompson E. I., Kumar A. P., Fleming I. D., Green A. A., Austin B., Pate J. W., Hustu H. O. // *Ann. Thorac. Surg.* — 1988. — Vol. 46. — P. 40—44.

13. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma / Ozaki T., Hillman A., Hoffman C., Rodl R., Blasius S., Link T., Winkelmann W., Juergens H. // *Cancer*. — 1996. — Vol. 78. — P. 892—900.

14. Ewing's sarcoma of the ribs. A report from the Cooperative Ewing's sarcoma Study / Ozaki T., Hillman A., Hoffman C., Rodl R., Blasius S., Link T., Winkelmann W., Juergens H. // *Eur. J. Can.* — 1995. — Vol. 31, N 134/14. — P. 2284—2288.

15. Ewing's sarcoma/ Primitive neuroectodermal tumor of the chest wall: impact of initial versus delayed resection on tumor margins, survival, and use of radiation therapy / Shamberger R., LaQuaglia M., Gebhardt M., Neff J., Tarbell N., Marcus K., Sailer S., Womer R., Miser J., Dickman P., Perlman E., Devidas M., Linda S., Krailo M., Grier H., Granowetter L. // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238, N 4. — P. 563—568.

Поступила 01.07.2009

Nadezhda Mikhailovna Ivanova

TREATMENT SPECIFICITY IN HIGH RISK GROUP OF CHILDREN WITH EWING'S SARCOMA FAMILY OF TUMORS OF THE CHEST WALL

MD, PhD, Head, Musculoskeletal Tumor Surgery Department, Childhood Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Ivanova Nadezhda Mikhailovna, Musculoskeletal Tumor Surgery Department, Childhood Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: glansi@rambler.ru

Ewing's sarcoma family of tumors is the most common type of chest wall cancer in children characterized by frequent metastasis and local recurrence. A total of 45 children with Ewing's sarcoma family of tumors of the chest wall (ribs) were treated at our institute during 1987 through 2007. All children belonged to high-risk group. Five children (11%) had metastatic disease. All patients received multimodality treatment including polychemotherapy and surgery. Forty three patients (95.5%) received radiotherapy, 8 (17.8%) underwent surgery by resection of the affected rib and 37 (82.2%) had complete removal of the rib. The 2-year overall survival was $78.5 \pm 7.2\%$ in the group undergoing complete removal and $37.5 \pm 17.1\%$ in children undergoing resection of the rib. Therefore, complete removal of the affected rib is an absolutely mandatory component of multimodality treatment of children with Ewing's sarcoma family of tumors.

Key words: children, Ewing's sarcoma, rib, surgery, chemotherapy.