

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

РОМАНЦОВА ОЛЬГА МИХАЙЛОВНА

**ИНТЕНСИФИКАЦИЯ РЕЖИМОВ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У
ДЕТЕЙ С САРКОМОЙ ЮИНГА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Варфоломеева Светлана

Рафаэлевна

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ САРКОМЫ ЮИНГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Современные данные об этиологии саркомы Юинга.....	11
1.2. Диагностика и дифференциальная диагностика.....	14
1.3. Морфоиммунологические характеристики	22
1.4. Молекулярно-генетические особенности	23
1.5. Неблагоприятные факторы прогноза.....	24
1.6. Эволюция лекарственной терапии.....	25
1.6.1. Лечение локализованной СЮ.....	25
1.6.2. Лечение метастатической СЮ	31
1.6.3 Лечение рефрактерных и рецидивных форм болезни	36
1.7. Резюме.....	38
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	41
2.1. Общая характеристика пациентов	41
2.2. Методы обследования	48
2.3. Программы терапии.....	52
2.3.1 Протокол ММСЮ-99.....	53
2.3.2 Протокол СЮ-2017.....	54
2.3.3 Протокол Euro Ewing 2008	55
2.4. Методы локального контроля	56
2.5. Консолидация эффекта.....	58
2.5.1. Протокол ММСЮ-99.....	59
2.5.2. Протокол СЮ-2017.....	60
2.5.3. Протокол Euro Ewing 2008	61
2.5.4 Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК.....	62
2.6. Оценка эффективности лечения.....	63
2.7. Статистическая обработка материалов исследования	65
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
3.1. Общая характеристика больных	66
3.2. Характеристика пациентов по группам исследования.....	73

3.2.1. Группа № 1 (ММСЮ-99).....	75
3.2.2. Группа № 2 (СЮ-2017).....	77
3.2.3. Группа № 3 (ЕЕ-2008).....	79
3.3. Сравнительный анализ протоколов лечения	82
3.3.1. Эффективность индукции проводимых протоколов	82
3.3.2. Токсичность проводимых протоколов.....	91
3.3.3. Локальный контроль в группах исследования	97
3.3.4. Эффективность консолидирующей терапии проводимых протоколов	98
3.4. Отдаленные результаты лечения	101
3.4.1. Анализ факторов, влияющих на ОВ.....	121
3.4.2. Анализ факторов, влияющих на ВБП	124
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ.....	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	147
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Классификация и стадирование	147
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Стадирование согласно AJCC/UICC.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Саркома Юинга (СЮ) – злокачественное новообразование (ЗНО), занимающее второе место по распространенности среди первичных сарком костей у детей. В настоящее время благодаря достижениям молекулярной генетики и биологии представление о СЮ полностью изменилось. В связи с этим в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г. выделены новые нозологические группы «юингоподобных опухолей», ранее входившие в семейство опухолей саркомы Юинга (ОССЮ) [19]. Полученные результаты позволяют рассматривать саркому, описанную Юингом, в качестве одного из представителей большой группы генетически и морфологически близкородственных ЗНО, характеризующихся агрессивным течением и одинаковой способностью поражать как кости, так и мягкие ткани [18]. Несмотря на достижения современной онкологии, лечение СЮ у детей и подростков остается сложной и малоизученной проблемой ввиду редкой встречаемости и биологических особенностей опухоли.

До эры химиотерапии общая 5-летняя выживаемость детей, больных СЮ, составляла около 10%, несмотря на хорошо известную радиочувствительность этой опухоли. У большинства пациентов возникало прогрессирование заболевания в виде локального рецидива и/или отдаленных метастазов, что обусловило необходимость применения системной химиотерапии. За последние 40 лет отмечается тенденция к улучшению результатов лечения пациентов с СЮ за счет использования системной терапии. В 1962 году Sutow W. и Sullivan M. независимо опубликовали данные по использованию циклофосфида в лечении СЮ [116]. В дальнейшем Hustu H.O. и соавторы опубликовали результаты использования винкристина и циклофосфида вместе с лучевой терапией у пяти пациентов, что привело к длительной полной ремиссии [68]. В 1974 г. Rosen G. и соавторы из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center использовали эти агенты, сочетающиеся с актиномицином D и доксорубицином (VACD), что положило начало эры полихимиотерапии [106].

В настоящее время, при использовании комплексного подхода в терапии, общая пятилетняя выживаемость детей с локализованной формой заболевания достигает 65-75%, при локализации опухоли в области осевого скелета – 40%, а у пациентов с первично-метастатической формой остается низкой и составляет 20-30% [41; 61; 82].

С 1999 по 2017 годы в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова (НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова) лечение пациентов с саркомой Юинга группы высокого риска проводилось по протоколу ММСЮ-99

(основой для которого явилась индукционная фаза протокола CCG-7942 и пилотный протокол IPO-ES97 НИИ ДОГ РОНЦ), в программе которого применялась интенсивная химиотерапия по схеме hVDC/IE (интенсификация достигалась эскалацией дозы алкилирующих агентов) [5].

За последние 10 лет были опубликованы данные нескольких мультицентровых рандомизированных исследований. В частности, в исследовании Intergroup POG-CCG Ewing (POG-9354/CCG-7942) было показано, что эскалация дозы алкилирующих агентов не улучшала результаты лечения у пациентов с локализованной саркомой Юинга костей или мягких тканей, в связи с чем, был необходим пересмотр объема вводимых алкилатов [59].

Применение дозационно-компрессионного режима — «интервала сжатия», предложенное в исследовании AEWS-0031COG, привело к увеличению на 33% дозы препаратов за единицу времени. Таким образом, влияя на кинетику опухолевой клетки, удастся предотвратить формирование резистентных опухолевых субклонов. В настоящее время такой подход стал стандартом лечения локализованной стадии заболевания в исследованиях COG [126; 127].

Эффективность замены циклофосфида на ифосфамид у больных с СЮ подтверждена в исследовании ET-2, проводимом в University of Leicester (достоверное увеличение 6-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с предыдущим ET-1 исследованием с 34% до 51%) [42]. В исследовании, проведенном в Department of Sarcoma Medical Oncology at The University of Texas MD Anderson Cancer Center для пациентов с неблагоприятными факторами прогноза и рецидивами заболевания, использовалась комбинация наиболее чувствительных препаратов винкристин, доксорубицин и ифосфамид (VDI). Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) для пациентов, получавших терапию по данной схеме, составила 75% [120].

Таким образом, на основании анализа современных данных, с 2017 года был изменен подход к терапии пациентов с саркомой Юинга, и в НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова был утвержден новый протокол лечения детей с саркомой Юинга — «СЮ-2017». В основе протокола лежал персонализированный подход, позволяющий пациентам с неблагоприятным прогнозом применять более интенсивные схемы лечения.

У пациентов группы высокого риска интенсификация терапии осуществляется на этапе индукционной химиотерапии за счет применения дозационно-компрессионного режима и наиболее чувствительных химиотерапевтических агентов. Для лечения пациентов с мультифокальной метастатической болезнью и пациентов с первичной локализацией опухоли в области осевого скелета (группа ультравысокого риска) проводится интенсификация химиотерапии как на этапе индукции, так и на этапе консолидирующей терапии при помощи

применения высокодозной химиотерапии с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ВДХТ с ауто-ТГСКК).

В Российской Федерации такой подход применен впервые, в связи с чем накопленный нами опыт требует обобщения, более детального анализа эффективности режимов интенсификации индукционной химиотерапии. Кроме того, высокая актуальность связана с проведением анализа переносимости терапии, ее токсичности и отдаленных последствий лечения.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме улучшения результатов лечения пациентов с саркомой Юинга (СЮ) посвящены работы таких зарубежных авторов, как S. Khan, Z. Abid, G. Haider, S.A. Burchill, A. Abboud, K. Masrouha, M. Saliba, T. Ozaki, S.K. Zöllner, M.E. Jr Nesbit, E.A. Gehan, R.B. Womer, M.J. Wagner, D.C. West, H.E. Grier, F.A. Hayes, E.L. Thompson, L. Parvey и др. В данных работах изучены эффективность различных режимов химиотерапии, факторы прогноза течения заболевания и предикторы ответа на терапию. В отечественной литературе проблему терапии СЮ изучали в своих работах А.А. Буланов, Н.В. Самбунова, Н.М. Иванова, О.А. Нисиченко, И.А. Карачунский и др. В работах было показано, что лекарственная терапия позволяет статистически значимо увеличивать как медиану ОВ и ВБП, так и значимо улучшить качество жизни больным СЮ.

Цель исследования

Улучшение результатов противоопухолевой терапии детей с СЮ путем интенсификации индукционной химиотерапии и последующего комплексного подхода к терапии.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить стратегию лечения пациентов детского возраста с СЮ.
2. Оценить токсичность индукционной химиотерапии при использовании «интервала сжатия» и Г-КСФ у пациентов с СЮ в сравнении с ретроспективной группой больных.
3. Определить объективный ответ на лечение у больных СЮ при применении дозационно-компрессионного режима терапии.
4. Оценить эффективность включения дозационно-компрессионного режима в

программу терапии СЮ и проанализировать показатели общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Научная новизна

В представленном исследовании впервые на репрезентативном клиническом материале, включающем 356 больных, представляющем собой десятилетний опыт НИИ ДОГ им Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, разработана и внедрена стратегия лечения пациентов детского возраста с СЮ. В данной работе впервые в РФ оценена эффективность и токсичность различных комбинаций и интервалов введения химиопрепаратов, используемых на этапе индукционной полихимиотерапии (ПХТ). Впервые изучены непосредственные (ЧОО и КРО) и отдаленные результаты (ВБП, ОВ) при применении различных режимов интенсификации индукционной ПХТ. В ходе работы установлены факторы, влияющие на прогноз заболевания и выбор тактики лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящей работе впервые в России изучена эффективность различных режимов интенсификации индукционной химиотерапии у детей. На основании проведенного исследования в клиническую работу внедрен новый режим индукционной химиотерапии, интенсифицированный за счет дозационно-компрессионного режима введения наиболее эффективных химиопрепаратов, обладающий высокой эффективностью и приемлемым профилем токсичности. Результаты проведенного исследования позволят разработать оптимальный алгоритм стратификации пациентов с саркомой Юинга по группам риска, что является предиктором персонифицированного лечения для достижения наилучшего терапевтического эффекта.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе проведен анализ клинических данных 356 пациентов в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней с впервые установленным диагнозом саркома Юинга, находящихся под наблюдением и получавших лечение в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с января 2012 года по сентябрь 2023 года. В детском онкологическом отделении № 2 проведено лечение 120 пациентов с использованием режима VID (винкристин, доксорубицин, ифосфамид) с интенсификацией индукционной

полихимиотерапии при помощи дозационно-компрессионного режима в период с 2017 по 2023 год. Также проведен ретроспективный анализ 210 больных, получавших лечение на базе хирургического отделения № 3 отдела общей онкологии НИИ ДООГ в период с 2012 года по 2017 год по протоколу ММСЮ-99. В группу сравнения вошло 26 пациентов, начавших терапию по месту жительства и продолживших ее на базе хирургического отделения № 3 отдела общей онкологии. Все 26 пациентов на этапе индукции получили полихимиотерапию в рамках протокола EURO-EWING 2008 по схеме VIDE. Ответ на лечение оценивали по шкале RECIST версия 1.1. Токсичность лечения определяли согласно шкале NCI CTCAE v.5.0. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2007, SPSS (v.23 for Windows). Полученные результаты подверглись оценке достоверности при помощи логрангового теста, параметрические данные — по критерию Стьюдента, непараметрические сравнивались путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. При сравнении групп с ожидаемыми показателями менее 10 использовалось вычисление точного критерия Фишера. Построение кривых выживаемости было осуществлено по методике Каплана-Мейера.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты анализа первой линии лечения у детей с саркомой Юинга свидетельствуют о том, что интенсификация индукционной полихимиотерапии за счет эскалации алкилирующих агентов нецелесообразна, так как не увеличивает ни объективный эффект, ни выживаемость больных без прогрессирования болезни.

2. Применение наиболее чувствительных химиотерапевтических агентов (винкристин, доксорубин и ифосфамид) с интенсификацией путем применения дозационно-компрессионного режима — «интервала сжатия» — при СЮ позволяет достичь 5-летней ВБП — $66,1 \pm 5,0\%$ и 5-летней ОВ — $74,3 \pm 5,0\%$, что подтверждает его большую эффективность по сравнению с ретроспективными группами больных.

3. Интенсификация индукционной полихимиотерапии путем применения «интервала сжатия» в рамках протокола СЮ-2017 показывает перспективность ее дальнейшего изучения (КРО — 100 %, МВБП и МОВ не достигнута) в качестве реальной альтернативы стандартному режиму первой линии терапии, применяемой в протоколах EURO-EWING 2008 и EURO-EWING 2012.

4. Многофакторный анализ показал, что изначально высокий уровень ЛДГ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия являются неблагоприятными прогностическими факторами достижения ОО и выживаемости больных без прогрессирования

болезни. Благоприятные факторы прогноза: ранняя диагностика, размер опухоли менее 300 см³, изначально низкий уровень накопления РФП при проведении РИИ костной системы, значимый показатель снижения накопления РФП после индукционной ПХТ, а также отсутствие отдаленных метастазов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 5 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных веществ», п. 6 «Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии» и п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные в диссертационной работе теоретические положения, методологические подходы и выводы являются результатом проработки самостоятельного исследования. Научные положения, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Длительный период наблюдения за больными, применение современных методов исследования и статистической обработки позволяют говорить о достоверности полученных результатов и обоснованности выводов.

Апробация диссертации состоялась 12 марта 2024 года на совместной научной конференции отделений НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России: детского онкологического отделения №2 (химиотерапии опорно-двигательного аппарата), детского онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (детей раннего возраста), детского онкологического отделения хирургических методов лечения № 1 (головы и шеи), детского онкологического отделения хирургических методов лечения №2, детского онкологического отделения №1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), дневного стационара с проведением химиотерапии, отделений детской онкологии и гематологии №1 и №2, научно-консультативного отделения, отделения детской трансплантации

костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии.

Результаты диссертации доложены на всероссийских и международных конференциях: I Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2020», 23-25 ноября 2020 года, г. Москва; II Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», 25-27 ноября 2021 года, г. Москва; III Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», 25-27 ноября 2022 года, г. Москва; IV Объединенном конгрессе НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации», 23-25 ноября 2023 года, г. Москва; VI Ежегодной международной научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», 20-21 апреля 2023 года, г. Донецк.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, клинические рекомендации по лечению опухолей костей у детей и подростков, 2 главы в соавторстве в книге «Противоопухолевая лекарственная терапия. Национальное руководство» и в книге «Детская хирургия. Национальное руководство».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 63 таблицами и 20 рисунками. Состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 22 отечественных и 110 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ САРКОМЫ ЮИНГА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные данные об этиологии саркомы Юинга

Саркома Юинга была впервые описана Джеймсом Юингом в 1921 г. как «диффузная эндотелиома кости». Примечательна история открытия новой нозологической единицы. Пациентке 14 лет, с образованием в области лучевой кости, предположительно — остеосаркомой, по неизвестным причинам не была проведена ампутация конечности, в тот период времени являвшаяся единственным подходом к лечению остеосаркомы. После неудачной попытки лечения опухоли с помощью так называемой противораковой вакцины Вильяма Коли в качестве терапевтической опции пациентке была проведена лучевая терапия на область опухоли. Стоит упомянуть, что в 20-е годы прошлого века исследователям уже было известно о нечувствительности остеосаркомы к лучевой терапии. На фоне лучевой терапии отмечалась регрессия опухоли. В связи с развитием рецидива пациентке была проведена биопсия опухоли. Отличающаяся от остеосаркомы гистологическая картина, а также полученные данные о радиочувствительности опухоли привели к формированию новой нозологической единицы — круглоклеточной саркомы. При гистологическом исследовании опухолевые клетки были схожи с кровеносными сосудами, что дало название «диффузная эндотелиома кости». До 1960-х годов информация о СЮ лимитировалась единичными описаниями клинических случаев в литературе. Подходы к лечению СЮ были ограничены применением хирургического метода лечения и лучевой терапией. В дальнейшем лечение СЮ стало включать применение ПХТ — винкристина, актиномицина Д и химиопрепаратов антрациклинового ряда. В последующие две декады XX века к терапии также были добавлены ифосфамид и этопозид. Начиная с 1960-х годов стало возможным подтверждение диагноза на молекулярно-генетическом уровне — при определении транслокации EWS-FLI1. С началом применения в качестве диагностической опции магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ), хирургический этап также совершенствовался — возросло количество органосохраняющих операций. Кроме того, с начала 2000-х годов в терапии СЮ стала использоваться 5-компонентная схема полихимиотерапии, а также стал использоваться «интервал сжатия» [118].

За последние 15 лет в классификации круглоклеточных сарком, к которым относится саркома Юинга, произошли значительные изменения. По мере развития новых диагностических технологий, в том числе молекулярно-генетических исследований, например секвенирования

нового поколения, были выделены новые нозологические формы, которые следует отличать от классической саркомы Юинга. В 1980-х годах опухоли семейства саркомы Юинга включали в себя классическую СЮ, опухоль Аскина, атипичную СЮ, внескелетную СЮ и примитивную нейроэктодермальную опухоль. При широком применении секвенирования в качестве метода диагностики СЮ, классификация была пересмотрена. В классификации ВОЗ 2013 г. периферическая нейроэктодермальная опухоль была исключена из семейства саркомы Юинга. Помимо СЮ с классической EWSR1-ETS транслокацией, были выделены подварианты атипичной СЮ с другими генами-партнерами, помимо семейства ETS, а также юингоподобные опухоли с перестройками генов CIC и BCOR. В классификации опухолей мягких тканей и костей (ВОЗ, 2020 г.) эти опухоли описаны более подробно. В связи с более точным пониманием природы этих опухолей они были рассмотрены отдельно от СЮ. Эти опухоли морфологически идентичны классической СЮ, однако на молекулярно-генетическом уровне было выявлено существенное отличие — отсутствие транслокации EWSR1-ETS [17; 19].

В большинстве случаев (до 66%) юингоподобные опухоли представлены саркомой со слиянием генов CIC-DUX4, однако встречаются варианты и с другими генами-партнерами — FOXO4, NUTM1 и другие. Наиболее частая локализация — глубокие слои мягких тканей конечностей. Встречается у пациентов старшего возраста (четвертая декада жизни). Считается, что саркомы с перестройкой гена CIC характеризуются более агрессивным течением, плохим ответом на полихимиотерапию, однако «золотой стандарт» лечения в настоящее время не определен.

Вторую по частоте встречаемости (от 4 до 14%) группу юингоподобных опухолей составляют саркомы с перестройкой гена BCOR. До 60% в этой группе составляют саркомы со слиянием генов BCOR-CCNB3, также встречаются варианты BCOR-MAML3 и ZC3H7B-BCOR. В диагностике этого подварианта юингоподобных опухолей важно проведение иммуногистохимического исследования с экспрессией CCNB3 и фокальной экспрессией CD99. Саркомы с перестройкой гена BCOR остаются малоизученным заболеванием, литературные данные в основном представлены сериями клинических наблюдений. Считается, что прогноз заболевания и чувствительность к химиопрепаратам сравнимы с «классической» СЮ [19].

В группу юингоподобных опухолей также включен вариант с транслокацией EWSR1-NON-ETS — в случае, когда ген-партнер EWSR1 не входит в семейство ETS. Морфологически и иммуногистохимически этот вариант, как правило, схож с «классической» СЮ, однако в некоторых случаях, в зависимости от молекулярно-генетических характеристик, возможны атипичные гистологические находки. В мировой литературе описаны варианты транслокаций с участием генов NFATc2, SMARCA5, SP3, PATZ1. С учетом небольшого количества описанных случаев, а также морфоиммунологической гетерогенности этого подварианта, зависящей в

основном от гена-партнера, определение оптимальной тактики ведения остается актуальной задачей для исследователей [103].

Внескелетная саркома Юинга (ВСЮ) — редкое заболевание, поражающее мягкие ткани и висцеральные органы, на долю которой приходится 20-30% всех зарегистрированных случаев саркомы Юинга. ВСЮ была впервые описана Angervall и Enzinger в 1975 г., в настоящее время в литературе появляется все больше публикаций, посвященных ВСЮ различных локализаций — паравертебральной области, почки, надпочечника и других. В лечении внескелетной саркомы Юинга применяются аналогичные схемы, что и для классической СЮ — химиотерапия, лучевая терапия, хирургические методы лечения [24].

Среди детей и подростков СЮ — вторая по частоте опухоль, поражающая кости, после остеосаркомы. Большая часть случаев диагностируется во второй декаде жизни (около 80% — до 18 лет), до 20-30% — в возрасте младше 10 лет. По данным канцеррегистра США, за год регистрируется 200 новых случаев СЮ, частота встречаемости составила 2,93 на 1 000 000 детей за период с 1973 по 2004 гг. Точные данные заболеваемости СЮ у детей в Российской Федерации отсутствуют, однако, согласно данным Мень Т.Х., Полякова В.Г., 2015 г., в структуре заболеваемости детского населения опухоли костей составили 4,5%, из которых СЮ составляет 2,1%. Приведенные данные соответствуют результатам, полученным группой исследователей из МНИОИ им. П.А. Герцена: злокачественные новообразования костей у детей до 15 лет составляют 4,3% от всех злокачественных новообразований и 8,5% от числа солидных опухолей [7; 10].

Пик встречаемости СЮ костей приходится на 10-14 лет, у мужчин заболевание встречается чаще, чем у женщин — в соотношении 3:1 [29; 78]. Заболевание чаще встречается среди европейцев, у представителей негроидной расы и азиатов — гораздо реже [20; 78].

Частота встречаемости ВСЮ составляет в среднем 0,4 случая на 1 млн — более чем в 10 раз реже, чем при классической саркоме Юинга. Распространенность носит бимодальный характер, с пиками встречаемости в возрасте до 5 лет и старше 35 лет [23].

Наиболее частая локализация СЮ — кости нижних конечностей (~45%) и кости таза (~20%) [4]. Также возможно поражение костей верхних конечностей (~13%), осевого скелета, включая ребра (~13%), лицевого скелета (~2%) [21]. До 20-30% случаев СЮ представлены внескелетной локализацией (ВСЮ), в том числе поражением мягких тканей, внутренних органов, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [23]. Наиболее частые локализации ВСЮ — мягкие ткани паравертебральной области (~30%), нижних конечностей (~25%), грудной клетки (~20%), забрюшинного пространства (~10%), таза и мышц нижнего плечевого пояса (~10%), а также мягких тканей верхних конечностей (~3%) [18; 21; 99]. ВСЮ наиболее часто встречается в области проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. При

наличии метастазов (примерно в 25% случаев) наиболее частая локализация — легкие, кости, костный мозг [24].

Клинические проявления СЮ прежде всего ассоциированы с локализацией первичной опухоли [14; 18]. Наиболее часто наблюдаются такие симптомы, как боль, отечность, нарушение функции пораженной конечности. При поражении костей таза пациенты могут отмечать боли в спине, нарушение функции тазовых органов [14]. При проникновении опухоли в спинномозговой канал возможно развитие компрессии спинного мозга, что может проявляться как сегментарным дефицитом, так и пара- или тетрапарезом. При наличии отдаленных метастазов возможно проявление системной симптоматики (лихорадка, потеря веса). Примерно у 20% пациентов на момент постановки диагноза есть отдаленные метастазы, наиболее часто поражаются легкие или кости. Для СЮ характерен гематогенный механизм метастазирования, однако в мировой литературе описаны случаи лимфогенного метастазирования с поражением регионарных лимфатических узлов. Отмечается, что поражение лимфатических узлов встречается чаще у пациентов с внескелетной СЮ (12,4%), чем у пациентов с поражением скелета (3,2%) [25; 101].

1.2. Диагностика и дифференциальная диагностика

Своевременная диагностика СЮ остается актуальной задачей для клиницистов. Проведение биопсии, объем локальной и системной терапии зависят от стадии процесса, которая устанавливается в процессе инструментального обследования. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики при подозрении на злокачественную опухоль с поражением костей остается МРТ. Помимо этого, также применяются компьютерная томография (КТ) и рентгенография, наглядно демонстрирующие признаки злокачественной опухоли — периостальная реакция, козырьки Кодмена, изменения по типу «луковой шелухи». Для оценки распространенности заболевания проводится неинвазивные методы диагностики, такие как ПЭТ-КТ с 18-ФДГ, сцинтиграфия костной системы с технецием, а также КТ легких [94; 132]. Инвазивным методом диагностики является костномозговая пункция (КМП) из 4 точек с последующим цитологическим исследованием.

Важным вопросом остается тактика проведения биопсии: откуда и как? Для получения достаточного количества материала и проведения цитологического, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований может быть недостаточно проведения тонкоигльной аспирационной биопсии. Наиболее предпочтительна эксцизионная (открытая) биопсия либо чрескожная трепанобиопсия под контролем УЗИ/КТ. По данным некоторых литературных источников, при сравнении эффективности этих двух

методов, точность при проведении открытой биопсии достигает 100%, при проведении трепанобиопсии — от 50 до 98%. В то же время исследователями отмечается, что в профильных центрах частота ошибок при проведении трепанобиопсии сопоставима с частотой ошибок при открытой биопсии. Кроме того, необходимо отметить преимущества трепанобиопсии — минимальная инвазивность процедуры, безопасность, уменьшение срока госпитализации, снижение риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, к которым относятся развитие гематомы, инфицирование послеоперационной раны, патологические переломы; а также уменьшение интервала времени до проведения специального лечения [47; 50; 69; 72; 76; 87].

Основным принципом диагностики является совокупное использование клинических, рентген-диагностических и патоморфологических данных, а также дифференциальная диагностика с большим спектром заболеваний, сопровождающихся схожими симптомокомплексами [16]. Учитывая частое вовлечение в процесс мягких тканей при СЮ, на первом этапе необходимо проводить дифференциальную диагностику с большинством мягкотканых сарком, характерных для детского и взрослого возраста. В таблице 1 представлен дифференциально-диагностический ряд костной саркомы Юинга, внескелетного ее варианта, юингоподобных опухолей с перестройками генов CIC и BCOR, а также схожей по своим клиничко-морфологическим характеристикам малоклеточной остеосаркомы. Спектр мягкотканых сарком достаточно разнообразен и включает такие нозологические единицы, как низкодифференцированная синовиальная саркома, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, альвеолярная рабдомиосаркома, мезенхимальная хондросаркома и миксоидная липосаркома, так как многие из них имеют схожие клиничко-диагностические и морфологические характеристики. Большинство этих сарком под микроскопом выглядят как мелкокруглоклеточные опухоли, часть из них проявляют нейрональную дифференцировку. При проведении иммуногистохимического исследования многие имеют положительную экспрессию CD 99, в результате чего окончательный диагноз устанавливается только при проведении всего спектра исследований, включающих, в том числе, и цитогенетические методы с выявлением характерных генетических событий.

Важно отметить, что для такой когорты пациентов, особенно в «сложных» для интерпретации случаях, важна возможность мультидисциплинарного обсуждения. Такой подход позволяет снизить процент диагностических ошибок и выбрать оптимальную тактику лечения в зависимости от патоморфологической верификации процесса.

Таблица 1 — Дифференциальная диагностика при саркоме Юинга [16; Романцова О.М. и соавт., 2024 г.]

Параметры	КСЮ	ВСЮ	СІС	BCOR	Низкодифференцированная синовиальная саркома	Десмопластическая мелкокругло-клеточная саркома	Альвеолярная РМС	Мезенхимальная хондросаркома	Миксоидная липосаркома	Остеосаркома мелкоклеточный вариант
Пик возникновения	2 декада	1; 3-4 декада	3-4 декада	2 декада	4 декада	3 декада	2 декада	3 декада	4 декада	2 декада
Преимущественная локализация	Длинные кости, тазовое кольцо	Мягкие ткани туловища, таза и конечностей	Мягкие ткани туловища, таза и конечностей	Длинные кости, тазовое кольцо	Мягкие ткани конечностей	Мягкие ткани и висцеральные органы	Мягкие ткани конечностей	Кости черепа, длинные кости, плоские кости	Мягкие ткани нижних конечностей, особенно бедра	Длинные кости, 80% область коленного сустава
Цитоморфология	Мелкие круглые клетки с голубой цитоплазмой	Мелкие круглые клетки с голубой цитоплазмой	Мелкие круглые клетки с эозинофильной цитоплазмой	Круглые и веретенообразные клетки	Фокусы веретенообразных клеток	Мелкие круглые клетки с минимальной цитоплазмой	Веретенообразные клетки	Мелкие круглые клетки и веретенообразные клетки	Мелкие круглые клетки с редкими вакуольными липобlastами	Небольшие плеоморфные круглые клетки, с минимальной базофильной цитоплазмой

Продолжение таблицы 1

Характеристики ядра	Мелкий хроматин, незаметные ядрышки	Мелкий хроматин, незаметные ядрышки	Везикулярный хроматин, выраженные ядрышки, умеренный плеоморфизм	Мелкий хроматин, незаметные ядрышки	Везикулярный хроматин, выраженные ядрышки	Равномерная гиперхромия выраженные ядрышки с минимальной эозинофильной цитоплазмой	Большие выраженные ядра с мелким хроматином	Круглый мелкий хроматин, незаметные ядрышки	Везикулярный хроматин, выраженные ядрышки, умеренный плеоморфизм	Ядро крупное, овальное и расположено эксцентрично; мелкозернистый, равномерный хроматин;
Строма	Скудная	Скудная	Часто встречаются миксоидные изменения, часть с плотными гиалиновыми полосами	Часто встречаются миксоидные изменения	Скудная	Обильная десмопластическая строма, покрывающая клеточные гнезда	Фиброзные перегородки между анастомозирующими округлыми клетками	Географически изменчивая хондроидная матрица	Миксоидная строма	Наличие скудного патологического остеоида

Продолжение таблицы 1

Другие особенности	Очаговая нейрональная дифференцировка (розетки Гомера Райта)	Очаговая нейрональная дифференцировка (розетки Гомера Райта)	Субпопуляция с рабдоидными /плазмацитоидными клетками	Субпопуляция с гемангиоперицитомоподобными сосудами	Гемангиоперицитомоподобные сосуды			Гемангиоперицитомоподобные сосуды	Плексиформная капиллярная сеть, фокальный гипоцеллюлярный компонент	Клеточный плеоморфизм
Иммуногистохимия	Диффузная мембранная экспрессия CD99, NKX2	Диффузная мембранная экспрессия CD99, NKX2	Очаговая CD99, ETV4, WT1, вариablyно ERG FLI1	Очаговая CD99, TLE1, BCOR, CCNB3	TLE, очаговая экспрессия ЕМА, кератин,	WT1, кератин, десмин, ЕМА	Десмин, миогенин, MyoD1	Диффузная мембранная экспрессия CD99, NKX2-2, S100 в хондроидных зонах	S100	Очаговая экспрессия CD99, экспрессия SATB2
Молекулярная генетика	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG EWSR1-PATX1 FUS-ERG	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG EWSR1-PATX1 FUS-ERG	CIC-DUX4 CIC-DUX4L CIC-FOXO4	BCOR-CCNB3 BCOR-MAML3 ZC3H7B-BCOR	SS18-SSX1 SS18-SSX2	EWSR1-WT1	PAX3-FOXO1 PAX7-FOXO1	HEY1-NCOA2	FUS-DDT3 EWSR1-DDIT3	EWSR1-FLI1

К сожалению, указать определенные клинико-диагностические ориентиры, позволяющие точно дифференцировать ВСЮ и доброкачественные опухоли мягких тканей, в настоящее время не представляется возможным. Зачастую эти заболевания имеют такие же клинические проявления, рентген-диагностические и морфологические признаки [9].

Кроме того, важно проведение дифференциальной диагностики с доброкачественными новообразованиями костной системы, отличительной особенностью которых является отсутствие периостальной реакции при рентгенологическом исследовании, отсутствие инвазии в прилежащий мышечный слой, преобладание склеротического компонента. Особые сложности дифференциальной диагностики СЮ представляет острый гематогенный остеомиелит, эозинофильная гранулема, оссифицирующий миозит, так как основными схожими характеристиками является возраст, вовлечение в процесс костей, наличие болевого синдрома. При всех состояниях на рентгенограммах наблюдаются очаги литической деструкции, разрушение коркового слоя. Основные трудности в диагностике связаны с обнаружением очагов «реактивного» остеогенеза и окружением их пролиферирующими клетками, которые зачастую схожи с опухолевыми. Патогномоничным симптомом СЮ, отличающим ее от неопухолевых процессов, является наличие спикул, а также высокая митотическая активность и достоверные признаки клеточной атипии, выявляющиеся при морфологическом исследовании.

Помимо этого, необходимо проводить дифференциальную диагностику СЮ со злокачественными новообразованиями гемопоэтической природы, такими как миеломная болезнь, первичная лимфома кости. Злокачественная лимфома кости, в отличие от СЮ, характеризуется относительно медленным течением, поздним развитием метастазов и поражает больных в возрасте старше 20 лет. Схожесть иммуноморфологических характеристик представляет особую сложность как для клинициста, так и для морфолога. Также в дифференциально-диагностический ряд мы включили множественную миелому, имеющую сходства с диссеминированными формами СЮ. Для обоих заболеваний характерна одинаковая рентгенологическая картина (множественные очаги литической деструкции), наличие болевого синдрома, частые патологические переломы. В большинстве случаев могут наблюдаться общие симптомы, такие как слабость, снижение аппетита, похудение. В таких случаях необходима быстрая морфологическая верификация, так как оба состояния требуют незамедлительного начала лечения. Дифференциальная диагностика с опухолеподобными состояниями и опухолями гемопоэтической природы представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Дифференциальный диагноз: острый гематогенный остеомиелит, эозинофильная гранулема, саркома Юинга, оссифицирующий миозит, множественная миелома и первичная лимфома кости [13; Э.Л. Нейштадт; О.М. Романцова и соавт., 2024 г.]

Признаки	Саркома Юинга	Острый гематогенный остеомиелит	Эозинофильная гранулема	Оссифицирующий миозит	Множественная миелома	Первичная лимфома кости
Пик заболеваемости	Пик заболеваемости наблюдается между 10 и 15 годами жизни ребенка. Несколько чаще болеют мальчики (1,5:1)	Пик заболеваемости приходится на 10-14 лет (60-80%). Дети младшего возраста (до 3 лет) болеют значительно реже (10-30%). Чаще болеют мальчики (2:1)	Пик заболеваемости 5-15 лет (75%). Чаще болеют мальчики (2:1)	Пик заболеваемости 10-15 лет. Преобладает муж. пол. Характерен «короткий» анамнез, связь с травмой	Пожилой возраст, чаще старше 70 лет, до 30 лет редко. Мужчины болеют чаще женщин (1,5:1)	Любой возраст, чаще 3-4 декада
Повержены поражению (кости)	Чаще длинные кости. Бедренная кость (27%), кости таза (25%), реже позвоночник, череп, ребра, лопатка и др.	Длинные кости (84%), среди них чаще бедренная, большеберцовая и плечевая кости	Длинные кости, реже кости таза, могут быть кости черепа и ребра	Мягкие ткани нижних конечностей. Ложная принадлежность к кости	Любые кости, чаще позвоночник, ребра и грудина, из длинных – бедренные и плечевые, в 50% – патологический перелом	Любые кости, чаще кости таза, позвоночник, череп, лопатка, длинные кости. В 30% – множественные поражения
Локализация	Диафиз с распространением на метафизы	Метафиз с распространением процесса на диафиз и через ростковую зону на эпифиз	Чаще диафиз или метафиз	Четырехглавая, ягодичная мышцы	Любые участки	Чаще проксимальные отделы

Изменения структуры пораженного участка кости	Потеря четкости внутреннего контура коркового слоя с возникновением очагов деструкции без образования некроза и секвестрации	Очаги деструкции быстро сливаются с образованием обширных участков остеолита с некрозами и формирующимися секвестрами	Очаг литической деструкции с четкими границами, без перифокального склероза, могут формироваться многослойные перифокальные напластования	Периостальной реакции нет, кортикальная пластинка не вовлекается	Штампованные литические поражения или диффузный остеопороз	Один/несколько литических очагов, диффузный инфильтративный рост опухоли без четких границ). Деструкции кортикального слоя, формирование внекостного компонента
Спикулы	Наблюдаются в 20-30% случаев	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Изменения в мягких тканях пораженного сегмента конечности	Локальная припухлость с максимальным увеличением размеров на уровне наиболее выраженной деструкции.	Распространенное увеличение размеров мягких тканей, которое предшествует деструктивному процессу	Зачастую нет изменений в мягких тканях в области поражения	Уплотнение мягких тканей, безболезненное при пальпации, пальпируемое объемное образование	Не наблюдается изменений в мягких тканях	Локальная припухлость с максимальным увеличением размеров на уровне наиболее выраженной деструкции
Неспецифические маркеры	Повышение сывороточной ЛДГ	Лейкоцитоз в ОАК	Гипохромная анемия с анизоцитозом и пойкилоцитозом, реже нейтрофилез	Специфических изменений в ОАК не наблюдается	Лейкопения, снижение концентрации эритроцитов, тромбоцитов и гемоглобина	Повышение сывороточной ЛДГ, В ОАК повышенная СОЭ
Специфические маркеры	CD99, выявление EWSR1-FLI1	Высокий уровень СРБ	Выявление BRAF мутации	Краевая зона содержит очаги патологического окостенения	Протеинурия (белок Бенс-Джонса)	CD99-позитивные мелкокруглоклеточные опухоли

1.3. Морфоиммунологические характеристики

При гистологическом исследовании саркомы Юинга выявляется паттерн, состоящий из маленьких круглых клеток с повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, что характерно для семейства опухолей из мелких круглых клеток (к этой группе опухолей также относятся ретинобластома, нейробластома, рабдомиосаркома и нефробластома). Для опухолевых клеток саркомы Юинга характерна скудная эозинофильная цитоплазма, содержащая большое количество гликогена (положительная реакция при окрашивании периодической кислотой Шиффа) [46; 83; 93]. На рисунке 1 представлена гистологическая картина саркомы Юинга.

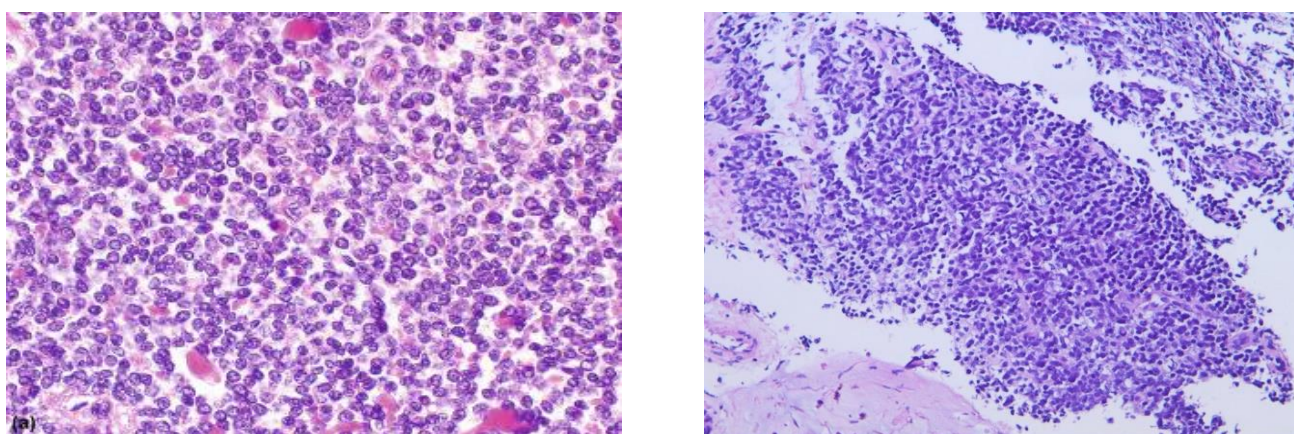
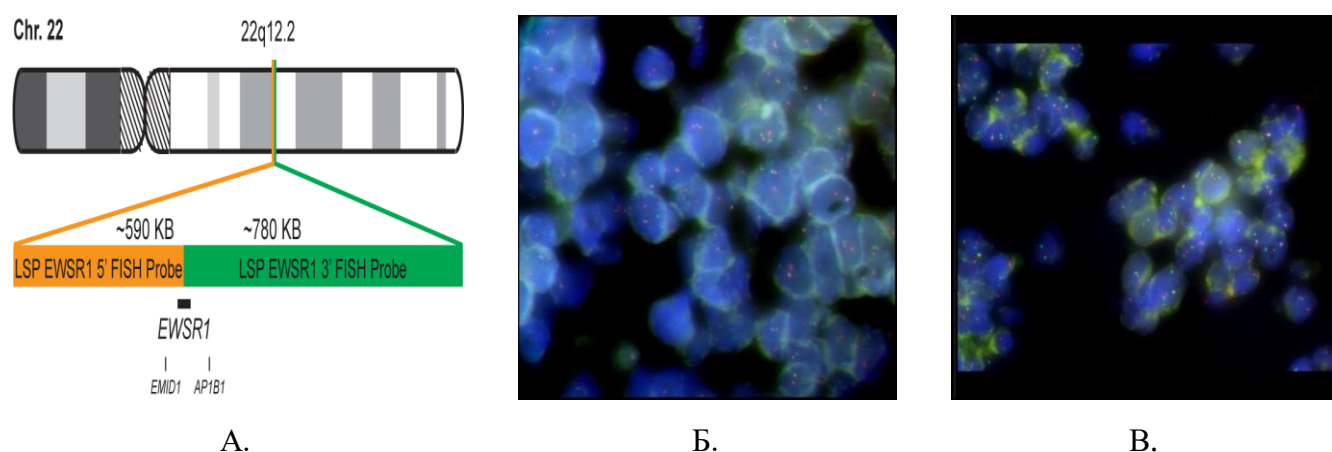


Рисунок 1 — Гистологическое исследование при СЮ [49]

Экспрессия мембранного гликопротеина CD99 клетками опухоли была выявлена более чем в 80% случаев, однако экспрессию этого маркера нельзя назвать специфичной — CD99 экспрессируют другие опухоли (мягкотканые саркомы, ОЛЛ), а также здоровые ткани. В дополнение к продукту гена MIC2-CD99, клетки саркомы Юинга часто экспрессируют CD45, синаптофизин, хромогранин, виментин, кератин, десмин, нейронспецифическую энолазу (NSE) и S-100. Негативны к миогенину, белку, детерминирующему миобласты (MyoD1), белку опухоли Вильмса (WT1), ETV6, белку капикуа (CIC), корепрессору BCL-6 (BCOR), циклину b3 (CCNB3), SATB2, SOX9, NUT1, транскрипционному терминальному фактору 1 (TTF1), терминальной денуклеотидил трансферазе (TdT), S100 (~30%), CD56 (~30%), цитокератину (~25%) [53; 54; 85; 122; 129].

1.4. Молекулярно-генетические особенности

В основе патогенеза СЮ лежит возникновение хромосомной транслокации, представляющей собой объединение гена EWS (EWSR1), располагающегося в локусе 22q12 (длинное плечо 22 хромосомы), и гена, входящего в семейство транскрипционных факторов ETS. В 90% случаев продуктом слияния является молекулярный транскрипт EWS-FLI1 и примерно в 10% случаев продуктом является EWS-ERG, в котором ген ERG из локуса 21q22 заменяет FLI1, который расположен в локусе 11q24. В редких случаях гены-партнеры EWS могут быть представлены другими представителями семейства ETS (ETV1, E1AF (ETV4) и FEV) либо транслокация может происходить с участием гена FUS (с образованием химерного транскрипта FUS-ERG или FUS-FEV). Возникновение транслокации является драйверным онкогенным событием, влияющим на процессы пролиферации и канцерогенеза [56; 83]. Для определения применяется флуоресцентная гибридизация *in situ* (Рисунок 2).



А — Схема строения зонда EWSR1 Break Apart FISH Probe Kit, CytoTest; Б, В — FISH-реакция расценивается как положительная при наличии разрыва между зелеными и красным сигналами в ядрах опухолевых клеток. Используется зонд EWSR1 Break Apart.

Рисунок 2 — Схема строения зонда EWSR1 и данные FISH-реакции [16]

В нашей работе, посвященной последним разработкам в патобиологии саркомы Юинга, мы показали, что онкогенез СЮ, обусловленный транслокацией $t(11;22)(q24;q12)$ представляет собой уникальный регуляторный механизм, который имеет решающее значение в диссеминации и метастазировании опухоли. Из многих генетических изменений, которые происходят в клетках СЮ, слияние генов EWS-FLI1 является наиболее важным, так как запускает каскад эпигенетических изменений и приводит к активации транскрипционных факторов BML-1 (LM RecQ Like Helicase) и EZH2 (Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive

Complex 2 Subunit), которые активируют сигнальные пути IGF1, VEGF, инактивируют гены TP53 и CDKN2A, и тем самым реализуют мезенхимально-эпителиальный переход и способствуют метастазированию [77].

1.5. Неблагоприятные факторы прогноза

Прогноз у больных с СЮ зачастую определяется такими факторами, как размер первичной опухоли, ее локализация, распространенность процесса и ответ на лекарственное лечение. По данным А.И. Семеновой, независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются: детский возраст младше 10 лет, инициально высокий уровень ЛДГ в плазме, размер опухоли более 8 см в диаметре, объем более 100-200 см³, локализация в области костей таза и мягких тканей забрюшинного пространства, брюшной полости и полости малого таза, наличие метастатического поражения костей [18]. Однако исследование, проведенное польскими коллегами в 2021 году и посвященное влиянию возраста пациентов с СЮ на долгосрочную выживаемость, показало, что возраст младше 10 лет является благоприятным фактором прогноза и коррелирует с более высокими показателями ВБП [71].

Н.В. Васильев в своей работе, посвященной лимфогенному метастазированию и факторам прогноза, выявил, что высокий риск лимфогенного метастазирования наблюдается при ВСЮ, этот процесс зачастую связан с экспрессией цитокинов, что является косвенным подтверждением патогенетического значения мезенхимально-эпителиального перехода и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [2].

Т.В. Юхта к неблагоприятным факторам прогноза, влияющими на ОВ и БСВ, отнесла неудовлетворительный ответ на индукционную терапию, вовлеченность костного мозга, объем первичного очага и группу риска по критериям R. Ladenstein [22].

В нашей работе, посвященной сравнительной характеристике костной и внескелетной СЮ при построении модели пропорциональных рисков Кокса, нами были определены следующие независимые неблагоприятные прогностические факторы для ВБП: более старший возраст, стадия заболевания, объем первичной опухоли более 200 см³, длинник поражения более 8 см, проведение ЛТ или комплексного лечения по сравнению с хирургическим лечением. Наше исследование показало, что ВСЮ характеризуется более благоприятным клиническим течением и является благоприятным прогностическим фактором, не зависящим от возраста и локализации опухоли [16].

Ряд авторов к неблагоприятным факторам прогноза относят мужской пол, лихорадку, анемию, инициальный лейкоцитоз, низкую степень лекарственного патоморфоза и режим индукционной полихимиотерапии [28; 105; 110].

Системный анализ, проведенный коллективом авторов во главе с S.E. Vosma, определил следующие прогностические факторы, влияющие на ОВ: наличие метастазов на момент постановки диагноза, объем опухоли более 200 мл или наибольший диаметр более 8 см, локализация первичной опухоли в области осевого скелета и таза, гистологический ответ менее 100%. Такие факторы, как возраст пациента, этническая принадлежность, инициальный уровень ЛДГ, локализация метастазов и метод локального контроля, показали противоречивые результаты и требуют дополнительного анализа [32].

В настоящее время продолжается поиск перспективных диагностических маркеров, а также предикторов метастазирования. В нашей работе, под руководством профессора Кушлинского Н.Е., опубликованной в 2022 году была продемонстрирована прогностическая значимость сывороточного эндостатина у подростков с костными саркомами, в том числе и с СЮ [11]. В целом поиск «универсального» маркера раннего прогрессирования в настоящее время остается актуальной и нерешенной задачей.

1.6. Эволюция лекарственной терапии

1.6.1. Лечение локализованной СЮ

Современные схемы лечения локализованной саркомы Юинга позволяют достичь безрецидивной 5-летней выживаемости и общей выживаемости, примерно равной 70%, после постановки диагноза. Основными химиотерапевтическими агентами, используемыми при лечении саркомы Юинга, являются винкристин, доксорубин, ифосфамид, этопозид. В большинстве протоколов также используется циклофосфамид, в части протоколов в состав основных химиотерапевтических агентов включен дактиномицин.

Первоначально СЮ была известна как опухоль с чрезвычайно агрессивным течением, летальным исходом у 85% больных в течение 2 лет от постановки диагноза. Первые методы лечения СЮ были представлены радикальным удалением опухоли и/или лучевой терапии, что приводило лишь к краткосрочной ремиссии [73]. Лучевая терапия в дозе 30-40 Грей в комбинации с одним из первых цитостатиков алкилирующего ряда хлорметином позволили достичь стойкой (более 5 лет) ремиссии у 13 из 39 пациентов с СЮ [68]. Первые исследования, посвященные изучению эффективности лечения СЮ с использованием различных подходов и схем химиотерапии, проводились еще в 70-х годах XX века. В исследовании IESS-I (Германия) изучались несколько групп пациентов с локализованными стадиями СЮ: в первой пациентам проводилась лучевая терапия на основной очаг с последующей ПХТ с применением циклофосфамида (разовая доза 500 мг/м²), винкристина (разовая доза 1,5 мг/м²), дактиномицина

(разовая доза 15 мкг/м²) и доксорубицина (разовая доза 60 мг/м²), во второй применялась аналогичная схема с исключением доксорубицина. Третьей группе пациентов проводилась лучевая терапия (на всю пораженную кость в дозе 45 до 55 Гр с дальнейшим бустом на опухолевую массу в 10 Гр + двухстороннее облучение легких в дозе от 15 до 18 Гр), полихимиотерапия (циклофосфамид, винкристин, дактиномицин). Наибольшую эффективность продемонстрировало лечение по первой из описанных схем — 5-летняя ВБП составила 60%. Одной из задач исследования было проведение оценки эффективности нового протокола по сравнению с другими протоколами лечения, не включавшими проведение химиотерапии в адъювантном режиме. Было подтверждено, что проведение полихимиотерапии в адъювантном режиме повышает ОВ и ВБП. Кроме того, было установлено, что локализация основного очага в области таза является прогностически неблагоприятной — из всей группы (51 пациент) рецидивы были выявлены у 38, а 3-летняя ОВ и ВБП составили 50 и 37% соответственно [92].

После получения результатов исследования IESS-I было инициировано исследование IESS-II, в которое были включены пациенты с локализованной формой СЮ (исключая локализацию в области таза). Целью исследования было выявление наиболее эффективных химиопрепаратов в лечении СЮ, а также оценка влияния доз и интенсивности их введения на результаты лечения. Были выделены 2 группы пациентов, получавших винкристин 1,5 мг/м², циклофосфамид 500/1400 мг/м², доксорубицин 60/75 мг/м², дактиномицин 0,45 мг/м² в различных режимах: с использованием высоких доз химиопрепаратов в альтернирующем режиме (группа I) либо в «стандартных» дозировках, аналогично протоколу IESS-I (группа II). В каждой группе план лечения включал также проведение лучевой терапии — 45 Гр на всю кость с доведением до 55 Гр на пораженную область. Сравнительная оценка эффективности двух протоколов показала, что 5-летняя ВБП в группе I составила 73%, тогда как в группе II — всего 56%. В то же время, оценивая токсичность двух разных протоколов, нельзя не отметить, что в группе I (доза доксорубицина 75 мг/м²) 3 пациента погибли в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями, тогда как в группе II (доза доксорубицина 60 мг/м²) смертей от этого осложнения не отмечалось. В целом, использование нового протокола терапии улучшило показатели выживаемости. Благодаря более агрессивной тактике локального контроля частота местных рецидивов снизилась до 9%. Кроме того, у пациентов из группы I частота возникновения легочных метастазов была в 2 раза ниже, чем из группы II (11 и 22% соответственно) [37].

Эффективность комбинации винкристина 1,5 мг/м², циклофосфамида 1200 мг/м², доксорубицина 30 мг/м², дактиномицина 0,5 мг/м² (далее — VACA) оценивалась и в исследованиях, проводимых немецкой научной группой CESS. В исследование были включены 69 пациентов с СЮ бедренной кости без отдаленных метастазов (были включены 4 пациента со

skip-метастазами). Пациентам проводился один из подвариантов протокола — CESS 81 (VACA), CESS 86 (VAIA — циклофосфамид заменен на ифосфамид 3000 мг/м² для группы высокого риска) или CESS 91 (EVAIA — добавлен этопозид 150 мг/м² для группы высокого риска). Обоснование для использования комбинации ифосфамид/этопозид заключалось в использовании химиопрепарата из группы алкилирующих агентов с ранее подтвержденной эффективностью в отношении СЮ, с дополнительным усилением цитостатического эффекта при помощи этопозидов. 10-летняя ВБП составила 36, 65 и 65% соответственно. Высокая частота местных и системных рецидивов, вероятнее всего, была выявлена в связи с тактикой локального контроля в этой группе — 4 из 14 пациентов проводилась только лучевая терапия без операции, у 1 пациента этап локального контроля не был проведен совсем [95; 115].

Применение режимов на основе схем VACA/VAIA с добавлением этопозидов значительно улучшило выживаемость пациентов с локализованными формами заболевания, и в настоящее время эти режимы являются стандартом терапии для этой группы больных. В то же время у больных с отдаленными метастазами показатели не улучшились. Так, например, в исследовании INT-0091, проводившемся в период с 1988 по 1992 гг., проводилась оценка эффективности двух различных протоколов: по «стандартной» схеме VACA или по экспериментальной схеме с использованием VACA/IE в альтернирующем режиме. 5-летняя БСВ у пациентов без метастазов составила 54% при использовании «стандартного» протокола и 69% — при использовании «экспериментального» протокола. Показатели ОВ также были выше в «экспериментальной» группе — 72% по сравнению с результатом, полученным в группе «стандартного» лечения — 61%. В группе больных с метастатическим поражением не было получено улучшения результатов ОВ и БСВ. 5-летняя БСВ составила 22% в каждой группе, 5-летняя ОВ — 34% в «стандартной» и 35% — в «экспериментальной» соответственно. Таким образом, выбор тактики и объема терапии у пациентов с метастатическим распространением заболевания оставался актуальной проблемой для исследователей [60].

Дальнейшее улучшение показателей ОВ и БСВ у пациентов с локализованными формами заболевания было получено исследовательской группой во главе с R.B.Womer в 2008 г. Пациенты были разделены на 2 группы: «стандартная» терапия по схеме VAC (винкристин 1,5 мг/м², доксорубицин 37,5 мг/м², циклофосфамид 1200 мг/м²) в комбинации с ифосфамидом 1800 мг/м² и этопозидом 100 мг/м² каждые 3 недели либо «интенсифицированная» терапия с редукцией временных интервалов между курсами (14 дней). После проведения 4 курсов полихимиотерапии по «стандартному» режиму и 6 — по «интенсифицированному» проводился этап локального контроля, который мог быть представлен только операцией (в случае микроскопически радикально удаленной опухоли), операцией и лучевой терапией (в случае обнаружения опухолевых клеток в краях резекции) или только лучевой терапией. Необходимо

отметить, что исследователи не выделяют показаний к проведению лучевой терапии как единственной опции локального контроля, однако можно предположить, что лучевая терапия в монорежиме проводилась пациентам с нерезектабельной опухолью. После этапа локального контроля полихимиотерапия была продолжена в прежнем режиме до достижения 14 курсов суммарно. 5-летняя БСВ и ОВ у пациентов из «интенсифицированной» группы составила 73 и 83%, для «стандартной» — 65 и 77% соответственно. Применение «интервала сжатия» не снизило риск возникновения локального рецидива, но снизило риск развития отдаленных метастазов и системного рецидива. Кроме того, проявления токсичности в «интенсифицированном» режиме были сравнимы с проявлениями токсичности в «стандартном» режиме [127].

Во французском исследовании EW93 проводилась оценка возможности влияния адъювантной химиотерапии на прогноз у пациентов с неметастатической саркомой Юинга. После 3 курсов неоадъювантной полихимиотерапии препаратами циклофосфамид 150 мг/м^2 и доксорубин 35 мг/м^2 и оценки степени сокращения опухоли пациенты либо продолжали лечение в прежнем режиме (сокращение более 50%), либо, при сокращении опухоли менее 50%, пациентам проводилась адъювантная химиотерапия с применением ифосфамида 1800 мг/м^2 и этопозид 100 мг/м^2 . После проведения хирургического этапа лечения, в зависимости от количества некротизированных клеток в составе опухоли, пациенты разделялись на 3 подгруппы: низкий риск с последующей полихимиотерапией в альтернирующем режиме: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ + актиномицин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (VA), циклофосфан 150 мг/м^2 + доксорубин 35 мг/м^2 (CD), промежуточный риск — блоки VA, ифосфамид + этопозид (IE), высокий риск — блоки IE, бусульфан 150 мг/м^2 + мелфалан 140 мг/м^2 . Лучевая терапия проводилась всем пациентам с промежуточным и плохим гистологическим ответом на лечение, а также в случае неполной резекции или неоперабельной опухоли (50 Гр на пораженную кость + буст 10 Гр на опухолевый очаг). Медиана наблюдения за пациентами составила 7 лет. У 7% пациентов отмечалось прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев от начала лечения. У 36% пациентов развился рецидив заболевания после 6 месяцев от начала терапии. В 70% случаев рецидивы были метастатическими, до 30% суммарно составляли локальные и комбинированные рецидивы. 5- и 10-летняя БСВ для всей когорты больных составили 60 и 54%, 5- и 10-летняя ОВ — 69 и 60% соответственно. При разделении на группы 5-летняя БСВ составила 70, 54 и 48% соответственно. При проведении одно- и многофакторного анализа было выявлено, что наличие лихорадки при постановке диагноза, локализация в области туловища или проксимальных отделов конечностей, большой объем опухоли (более 200 см^3) снижали показатели БСВ. Согласно проведенному анализу, не было отмечено улучшения показателей выживаемости в группе плохого клинического ответа (объем сокращения

опухоли), однако для пациентов с плохим гистологическим ответом 5-летняя БСВ увеличилась с 20% (протокол EW-88) до 49%, что свидетельствует о высокой эффективности высокодозной химиотерапии для пациентов высокой группы риска [58].

В рамках протокола EURO-E.W.I.N.G. 99 проводилась индукционная химиотерапия по схеме VIDE (Jürgens, 2006) с последующей рандомизацией на группы. Пациентов стратифицировали по группам риска в зависимости от ряда прогностических факторов, включая показатели, не зависящие от ответа лечения, в том числе наличие и локализация метастазов (при этом отдельно выделяют метастатическое поражение легких, скелета). У пациентов с локализованной опухолью объем первичной опухоли и/или гистологический ответ на химиотерапию индукции являлись ключевыми факторами для отнесения к группе стандартного или высокого риска. Пациентам из группы стандартного риска (R1) проводился этап консолидации по схеме VAI или VAC (в зависимости от ветви рандомизации). Пациентам из группы высокого риска (R2) проводилась высокодозная терапия бусульфаном-мелфаланом или же химиотерапия по схеме VAI (в зависимости от ветви рандомизации). Пациентам с внелегочными метастазами (R3) проводилась высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной реинфузией стволовых клеток или участие в клиническом испытании фазы II [74]. По данным, опубликованным в 2018 году, лучшие результаты были отмечены в группе высокого риска (R2) по сравнению со стандартной группой (R1): так, 3- и 8-летняя ВБП составила соответственно 69,0% против 56,7% и 60,7% против 47,1%. Аналогичные результаты отмечены при анализе ОБ: 3- и 8-летняя ОБ составили 78,0% против 72,2% и 64,5% против 55,6% соответственно. Таким образом, исследования EURO-EWING-99 и последовавшее за ним EURO-EWING 2008 являются наиболее крупными исследованиями, показавшими эффективность проведения ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с местнораспространенными формами СЮ [125].

Пятилетняя выживаемость при локализованных опухолях семейства саркомы Юинга варьируется от 60 до 70%. Это было продемонстрировано в трех основных клинических исследованиях по лечению СЮ: EICESS 92, IOR и IESS/SSG. Во всех исследованиях использовались одни и те же препараты: А (актиномицин D), D (доксорубин), Е (этопозид), С (циклофосфамид), V (винкристин) в различных дозировках и с разными режимами введения. В рамках протокола EICESS 92 были проведены два параллельных риск-адаптированных рандомизированных исследования. Разделение на группы риска производилось на основе стадии и объема опухоли. Пациенты с локализованными опухолями объемом <100 мл были отнесены к группе стандартного риска, а пациенты с объемом опухоли >100 мл или метастазами были включены в группу высокого риска. Все пациенты получали индукционную терапию четырьмя препаратами: ифосфамидом, винкристином, доксорубицином и

актиномицином D (VAID). Затем пациенты из группы стандартного риска были рандомизированы на терапию VAID или VACD в ходе консолидации. В рукаве высокого риска сравнивались VAID и EVAID с добавлением этопозида (E) [96; 112].

В рамках итальянского/скандинавского исследования ISG/SSG III изучалось лечение пациентов из группы стандартного риска. Индукционная терапия состояла из циклов VAC, V, VAI и EI. Пациентов стратифицировали в соответствии с гистологическим ответом и относили к различным ветвям лечения. Пациенты с хорошим ответом получали 9 циклов химиотерапии VAC, VAI и EI в стандартных дозировках. Пациенты с плохим ответом получали химиотерапию VAC, EC и EI, а затем высокодозную терапию бусульфаном-мелфаланом [52]. Во всех исследованиях были идентифицированы сходные факторы риска. Неблагоприятный исход ассоциируется с возрастом >15 лет, большим объемом опухоли и плохим гистологическим ответом после терапии индукции. Кроме того, в исследовании EICESS 92 было показано, что хирургическое удаление первичной опухоли связано с существенно меньшим риском локального рецидива [52].

Введение полихимиотерапии с использованием алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II и других химиопрепаратов, вызывающих разрывы цепей ДНК, а также введение более интенсивных дозровок повысило 5-летнюю БСВ с 50 до 70%. Число циклов химиотерапии в различных клинических испытаниях варьировало от 12 до 16; при этом очевидных различий в БСВ не наблюдалось. Введение комбинации ифосфамида и этопозида и применение высокодозного ифосфамида привели к существенному повышению выживаемости. Позднее проведение местного лечения (>15 месяцев с момента начала лечения) ассоциировалось с плохим прогнозом [60; 89].

С 1991 по 2001 гг. Kolb и соавторы оценивали результаты лечения 44 больных локализованной СЮ, получивших лечение в рамках протокола Р6 — интенсифицированные режимы ПХТ с применением циклофосфамида в высоких дозировках (2100 мг/м²) в составе схемы VDC/IE. 4-летняя БСВ и ОВ составили 82 и 89% соответственно, было зафиксировано 8 событий: у 3 пациентов развилась вторая злокачественная опухоль (гемобластозы) в срок от 10 до 51 месяцев, у 5 пациентов развился рецидив в срок от 7 до 32 месяцев [79].

Бразильская совместная исследовательская группа провела исследование, в котором изучено применение карбоплатина (в рамках схемы ICE) в риск-адаптивном режиме у 175 детей с локализованной или метастатической саркомой Юинга. Данная схема не улучшила показатели выживаемости, но повысила токсичность: у 38% наблюдалась гематологическая токсичность 3-4 степени [34].

Основные результаты исследований для пациентов с локализованной саркомой Юинга представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты комплексного лечения локализованной саркомы Юинга у детей

Группа, автор, год публикации	Количество пациентов	Стадия	Режим	Результаты
EICESS-92 (1992-1999) [30], 2006 Canada-USA-Germany [113]	155	Локализованная	Рандомизация СР: VAID против VAID/VACD BP: VAID против EVAID	3-л БРВ СР: VAID 79% VAID/VACD 71% BP: VAID 54% EVAID 62%
P-6 (1991-2001) Kolb EA, 2003, USA [79]	44	Локализованная	HD-VDC x 4IE x 3	4-л БРВ 82% 4-л ОВ 89%
US-intergroup IESSI 1972-1978 [81]	342	Локализованная	VAC VACD VAC+ облучение легких	5-л БРВ 24% 5-л БРВ 60% 5-л БРВ 44%
US-intergroup IESSII 1978-1982 [93]	214	Локализованная	Высокие дозы ХТ (проводимые каждые 3 недели) VAC+Dox умеренные дозы ХТ (проводимые непрерывно)	5-л БРВ 73% 5-л БРВ 56%
COG AEWS0031 2001-2005 [127]	568	Локализованная	VDC+IE (каждые 3 недели) VDC+IE (каждые 2 недели)	5-л ОВ 65% 5-л ОВ 73% (без увеличения токсичности)

Таким образом, суммируя имеющиеся знания о терапии локализованной СЮ, можно резюмировать следующее:

1. В настоящее время определены наиболее эффективные химиопрепараты в терапии СЮ: винкристин, доксорубин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид.
2. Использование «интервала сжатия» позволяет повысить результаты лечения без нарастания токсичности.
3. В качестве основных неблагоприятных прогностических факторов выделяют большой объем опухоли, плохой ответ на индукцию, локализацию в области таза, неполную резекцию опухоли/неоперабельную опухоль.

1.6.2. Лечение метастатической СЮ

Несмотря на применение комбинированного подхода к терапии метастатических форм саркомы Юинга, лечение этой группы больных остается актуальным вопросом для

исследователей. Даже при достижении полного или частичного ответа на лечение показатели общей выживаемости не превышают 20%. Проводились попытки интенсификации терапии путем эскалации доз или добавления в схемы терапии дополнительных химиопрепаратов. В настоящее время основные комбинации химиопрепаратов на этапе индукции представлены «стандартным» режимом с использованием доксорубина, винкристина, циклофосфида, режимами с использованием высоких доз алкилирующих агентов и более интенсивными комбинациями с применением нескольких химиопрепаратов. Активно обсуждается возможность проведения консолидации с проведением высокодозной химиотерапии и последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток крови (ВДХТ с ауто-ТГСКК). Также обсуждается роль проведения лучевой терапии на метастатические очаги. Этап локального контроля играет важную роль для пациентов с диссеминированными формами СЮ [6; 12; 18; 21; 101]. Отмечается, что проведение локального лечения первичного очага и метастазов приводит к повышению показателей выживаемости по сравнению с результатами лечения при проведении локального этапа только по отношению к основному или метастатическим очагам. В отношении одиночных костных метастазов рекомендовано хирургическое удаление образований, облучение или комбинация этих методов [12; 66; 88].

Попытки улучшить результаты с помощью изменений в схемах химиотерапии были в основном безуспешными. Исследование INT-0091, проводившееся группами COG и POG с 1988 по 1992 гг., не показало улучшения показателей выживаемости в группе пациентов с метастатическим распространением опухоли при добавлении ифосфида и этопозида к стандартной схеме терапии, состоящей из винкристина, актиномицина Д, циклофосфида и доксорубина. 5-летняя БСВ составила $22 \pm 5\%$ в экспериментальной группе, $22 \pm 6\%$ — в контрольной группе. Не было отмечено улучшения показателей ОВ — 34 и 35% в экспериментальной и стандартной группе соответственно [59; 60].

При анализе эффективности терапии при использовании «стандартного» дозирования и режима введения химиопрепаратов у пациентов с метастатической СЮ (винкрестин 2 мг/м^2 , циклофосфид 1 г/м^2 , доксорубин 50 мг/м^2 в альтернирующем режиме с актиномицином $1,4 \text{ мг/м}^2$ и доксорубином 50 мг/м^2 каждые 21 день) в режиме ET1 были получены неудовлетворительные результаты — 5-летняя БСВ составила всего 9% [42]. Результаты исследовательской группы St. Jude (8-летняя БСВ 50%), полученные при анализе эффективности режима терапии в объеме 7-дневного перорального приема циклофосфида (150 мг/м^2) с доксорубином 35 мг/м^2 , следует рассматривать с учетом небольшого числа пациентов ($n=18$). Последующее многоцентровое исследование POG с использованием того же режима химиотерапии ($n=37$) продемонстрировало куда более низкие показатели выживаемости: 5-летняя ВВП составила 23% [48; 63; 109].

Результаты более крупного исследования, проводившегося группой IESS, отличались более частым (еженедельным) приемом циклофосфида (500 мг/м^2). Доза доксорубицина также была несколько выше, чем в исследовании ET1 (60 и 75 мг/м^2 для исследований MD1, MD2 соответственно). Частота ответа (полного и частичного) составила 70%, 3-летняя БСВ — 30% [38].

Во втором межгрупповом исследовании саркомы Юинга (IESS-II) добавление 5-фторурацила (5-FU) не улучшило исход у этой подгруппы пациентов. В исследовании II фазы, проведенном исследовательской группой COG, терапия с использованием топотекана или топотекана в комбинации с циклофосфамидом не улучшила исходы у пациентов; однако последняя комбинация продемонстрировала активность в отношении метастатических форм заболевания (частичный ответ достигнут 57%) [30; 66].

В основу работ исследовательских групп CESS (программы CESS 86 и EICESS) и UKCCSG (программа ET2) легло использование увеличенных доз химиопрепаратов, однако режим введения оставался прежним (ифосфамид $6000\text{--}9000 \text{ мг/м}^2$ и доксорубицин 60 мг/м^2). При оценке эффективности программы ET2 были получены данные 5-летней ОВ в 62%, 5-летней ВБП — в 56%. По сравнению с ранее проводившейся программой ET1, использование высоких доз ифосфамида продемонстрировало большую эффективность, чем использование циклофосфамида [41; 43]. Основные подходы к терапии метастатических форм СЮ отображены в таблице 4.

Таблица 4 — Подходы к терапии метастатических форм саркомы Юинга

Название протокола	N пациентов	Используемые комбинации	Выживаемость
St. Jude regimen EW1-79 [63], 81 [109], POG [48]	18	Циклофосфамид 150 мг/м^2 перорально $\times 7$, доксорубицин 35 мг/м^2 , винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2 \times 1 \text{ р/нед.}$, актиномицин $1,5 \text{ мг/м}^2$ каждые 2 нед.	3-летняя БСВ 55%
ET2 режим программы IVAAd [43]	118	Ифосфамид 9 г/м^2 , винкристин 2 мг/м^2 , доксорубицин 60 мг/м^2 в альтернирующем режиме с доксорубицином и актиномицином 2 мг/м^2	5-летняя БСВ 23%
SFOP IVAAd [45]	22	Ифосфамид 6000 мг/м^2 , винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$, доксорубицин (60 мг/м^2), чередуя с актиномицином $2,2 \text{ мг/м}^2$	Нет данных

EICESS 92, CESS 81, CESS 86 [96; 97]	EICESS 92: 177 CESS 81: 20 CESS 86: 64	Циклофосфамид 1200 мг/м.кв. или ифосфамид 6000 мг/м ² , доксорубин 60 мг/м ² , винкристин 1,5-2 мг/м ² , актиномицин 1,5-2 мг/м ² (VAIA), VAIA±этопозид 150 мг/м ²	EICESS 92: 4-летняя БСВ 27%, ОВ 32%; CESS 81: 5-летняя БСВ 36%, ОВ 46%; CESS 86: 10-летняя БСВ 30%, ОВ 31%
St. Jude intensive [43]	42	Ифосфамид 6000 мг/м ² , этопозид 450 мг/м ² , доксорубин 45 мг/м.кв. в альтернирующем режиме с ифосфамидом/этопозидом и циклофосфамидом (2000 или 3000 мг/м ²) доксорубин 60 мг/м ²	3-летняя БСВ 27% ±13%, 3-летняя ОВ 35% ±13%
IESS VACA [38]	122	MD1 режим - еженедельно винкристин 1,5 мг/м ² и циклофосфамид 500 мг/м ² , «пульс-введения» актиномицина 2,25 мг/м ² или доксорубин 60 мг/м ² MD2 режим дополнительно включает 5-фторурацил (5-FU) 300 мг/м ² , доксорубин (75 мг/м ²) и отсроченное проведение лучевой терапии	5-летняя БСВ 30%, ОВ 28-31%
HD cyclo [81]	12	Циклофосфамид 4200 мг/м ² , доксорубин 75 мг/м ² , винкристин 2 мг/м ² , ифосфамид 9000 мг/м ² , этопозид 500 мг/м ²	Нет данных
UKCCSG VACA ET1 [42]	22	Винкристин 2 мг/м ² , доксорубин 50 мг/м ² , циклофосфамид 1000 мг/м ² чередуя с актиномицином 1,4 мг/м ² и доксорубицином	5-летняя БСВ 9%, ОВ 14%
St. Jude IfVP EW1-87 [109]	43	Ифосфамид 8000 мг/м ² , этопозид 500 мг/м ²	4-летняя ОВ 35%
VAC IVP [124]	23	Винкристин 2 мг/м ² , доксорубин 50–90 мг/м ² , циклофосфамид 1200–1800 мг/м ² чередуя с ифосфамидом 5000 мг/м ² , этопозидом 500 мг/м ²	5-летняя БСВ 13%

Помимо применения системной полихимиотерапии, локального этапа лечения (лучевая терапия, операция), в терапии больных метастатической формой СЮ с целью консолидации

применяется аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В первую очередь, целью ауто-ТГСК является преодоление миелосупрессивного действия проведенного специфического противоопухолевого лечения, что позволит в дальнейшем проводить более интенсивное лечение. Влияние ауто-ТГСК у пациентов с первично-диссеминированной СЮ на показатели ОВ и ВВП остаются актуальной задачей для исследователей. Американская группа исследователей во главе с Gardner S.L. et al. (2008) исследовала эффективность терапии у пациентов с первично-метастатической СЮ, а также с рецидивами заболевания, которым в качестве этапа консолидации была проведена ауто-ТГСК. В группе из 116 пациентов, у 55 была метастатическая форма СЮ (у 50 пациентов ТГСК проводилась на этапе первой линии терапии, у 5 — после рецидива). 5-летняя ОВ и БСВ (расчетная) в группе пациентов с метастатической СЮ, которым ауто-ТГСК проводилась в рамках первой линии терапии, составила 39 и 34% соответственно [35; 36; 55; 57; 75; 89; 107].

Pawlowska A.B. et al. в 2021 году описали группу из 47 пациентов с первично-метастатической СЮ или с рецидивом заболевания, которым проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК (в 20 случаях — tandemной). Показатели 10-летней ОВ составили 46%, 15-летней — 42%. Исследователи отмечают, что среди пациентов с первично-метастатическим распространением СЮ рецидивы развивались в течение первого года после трансплантации [98].

Опыт проведения аллогенной трансплантации у детей с СЮ ограничен публикациями единичных клинических случаев. В основном эта опция терапии применяется у пациентов с рецидивом/прогрессированием заболевания, хотя в литературе описаны случаи проведения алло-ТГСК у пациентов с первично-метастатической СЮ с частичным ответом на терапию. Существование клинически доказанного эффекта «трансплантат против опухоли» у пациентов с СЮ после алло-ТГСК является актуальным вопросом для исследователей [33; 40; 80]. Результаты лечения остаются неудовлетворительными; согласно данным U. Thiel, проведение алло-ТГСК не улучшает показателей выживаемости в этой группе пациентов. Так, при сравнении двух различных режимов кондиционирования (с редукцией доз химиопрепаратов и в «стандартном» режиме) среди пациентов с метастатической СЮ и с рецидивами СЮ не было выявлено увеличения показателей выживаемости: для каждой из групп 5-летняя ОВ составила 10-15% [117].

Опыт проведения гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с первично-метастатической СЮ описан немецкой исследовательской группой. Среди 5 пациентов с первично-метастатической формой СЮ у 3 развился рецидив, у 2 пациентов сохраняется ремиссия со сроком наблюдения 7,4 лет [51; 111].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в терапии локализованной СЮ, результаты выживаемости пациентов с метастатическими формами СЮ остаются низкими. На

прогноз заболевания влияют также возраст на момент постановки диагноза (старше 14 лет), большой объем опухоли (более 500 мл), плохой ответ на терапию индукции, расположение опухоли в области осевого скелета, повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови, некроз менее 90% после завершения неoadъювантной полихимиотерапии [8]. Недавние исследования молекулярно-генетических особенностей СЮ показали, что о плохом прогнозе свидетельствуют также делеция p16 и гиперэкспрессия p53 клетками опухоли [44; 123].

1.6.3 Лечение рефрактерных и рецидивных форм болезни

Прогрессирование заболевания остается сложной проблемой, для решения которой не существует стандартного подхода. По времени возникновения прогрессирование может быть ранним и поздним; прогрессирование заболевания, возникающее на фоне проводимой терапии либо в первые три месяца от окончания терапии, относится к сверхраннему. Прогрессирование заболевания может проявляться рецидивом (появление опухоли в области ранее удаленного первичного очага) или метастазами (диссеминация и генерализация процесса). Стоит отметить, что зарубежные авторы рецидивом считают любое проявление болезни, вне зависимости от времени и места возникновения. По времени возникновения рецидив делится на ранний и поздний (более 2 лет от начала терапии), а по распространенности — на локальный и метастатический [27; 114].

Исследование гЕЕСur является на сегодняшний день единственным рандомизированным исследованием, изучающим оптимальный химиотерапевтический режим для рецидива/прогрессирования СЮ. В исследование включен 451 пациент, распределенные на 4 группы в зависимости от проводимой терапии. Использовались четыре основные схемы лечения: топотекан/циклофосфамид, иринотекан/темозоломид, гемцитабин/доцетаксел и высокие дозы ифосфамида. По опубликованным данным III фазы исследования, наибольшая эффективность отмечалась у двух схем — топотекан/циклофосфамид и высокодозный ифосфамид (МОВ — 16,8 мес. и МОВ — 10,4 мес. соответственно) [86].

Системный анализ, проведенный китайскими коллегами в 2022 году, изучал эффективность и безопасность комбинации иринотекан/темозоломид у пациентов с различными типами прогрессирования СЮ. При анализе 6 ретроспективных исследований было показано, что эффективность данной комбинации намного лучше, чем было продемонстрировано в исследовании гЕЕСur, так как почти у 44% пациентов после терапии наблюдался ЧОО, а БСВ составила 66%. Также была проведена оценка профиля токсичности, в

результате чего было показано, что схема иринотекан/темозоломид демонстрировала низкую частоту нейтропений, тромбоцитопений и диарей [121].

В нашем исследовании, опубликованном в 2021 году, также была проведена оценка эффективности противорецидивного лечения у детей и подростков с СЮ. Частота объективного ответа при применении схемы винкристин/иринотекан/темозоломид составила 60%, а медиана до прогрессирования — 7,6 месяцев, по сравнению с ЧОО — 45% и медианой до прогрессирования 7 месяцев при применении схемы топотекан/циклофосфамид [15].

Определенные перспективы при лечении рецидивов и рефрактерных форм демонстрирует таргетная терапия. Кабозантиниб является ингибитором MET и VEGFR2. Italiano A. et al. в своем многоцентровом клиническом исследовании II фазы по изучению эффективности кабозантиниба при прогрессирующих/рецидивирующих формах СЮ показал, что МВБП составила 4,4 месяцев, а МОВ — 10,2 месяцев [70].

За последние десятилетия иммунотерапия стала быстро развивающейся областью, особые перспективы связаны с клеточной терапией. Развивающиеся технологии клеточной терапии с использованием CAR-модифицированных Т-клеток позволяют распознавать антиген, ассоциированный с СЮ, и запускать активацию реакции уничтожения опухолевых клеток СЮ. Наибольшую перспективу в данном виде терапии представляют EphA2, дисиалоганглиозид GD2, белки с ограниченной экспрессией в нейрональных и мезенхимальных клетках стромы, но в избытке локализующиеся на поверхности клеток СЮ. Несмотря на эффект, продемонстрированный *in vitro* с помощью CAR-клеток, нацеленных на СЮ, клинической пользы пока не выявлено [77].

Кроме того, в последние десятилетия в клиническую практику вошли методы лечения, направленные на эпигенетическую природу опухолевой клетки и иммунной системы. Понимание эпигенетических механизмов, позволяющих опухолевой клетке быстро адаптироваться, и их обратимость представляют прекрасную возможность для разработки новых стратегий лечения. Наиболее перспективными в этом отношении являются препараты, действующие на метилирование ДНК (иводесиниб, секлидемстат, INCB059872), ремоделирование нуклеосом (трабектедин, лурбинектид), модификацию гистонов, позволяющие изменить фокус нацеливания на сам онкоген. Несмотря на то, что эпигенетические препараты, применяемые в настоящее время, продемонстрировали умеренную противоопухолевую активность в монотерапии, продолжаются исследования по использованию эпигенетических препаратов второго поколения в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами [108].

1.7. Резюме

В настоящее время, несмотря на использование мультимодального подхода к терапии СЮ с применением полихимиотерапии, лучевой терапии, этапа хирургического лечения, результаты лечения пациентов с метастатической формой саркомы Юинга остаются неудовлетворительными [3; 12; 14]. За более чем 50-летнюю историю лечения СЮ был установлен спектр наиболее эффективных химиотерапевтических агентов, их комбинации, дозировки, выявлены основные факторы неблагоприятного прогноза. В настоящий момент оптимальная длительность лечения не определена, в частности, не существует единого мнения исследователей в отношении долговременной консолидации с учетом развития отсроченной токсичности при продолжительном использовании химиопрепаратов. Так, например, использование винкристина связано с высокой частотой возникновения продолжительной нейропатии [91], использование алкилирующих препаратов — с высокой частотой нефротоксичности и бесплодия [90; 104], а использование антрациклинов — с кардиотоксичностью [67].

По данным различных исследовательских групп, 3-летняя БСВ у пациентов с метастатической формой СЮ на сегодняшний день составляет всего 28-30%. Необходимо повторно отметить актуальность поднятой темы, поскольку метастатическое поражение при СЮ наблюдается достаточно часто — легкие поражаются в 50-55% случаев, кости — в 30-35% случаев. Диссеминация может быть явной, с яркой клинической картиной, или протекать скрыто [18]. В таком случае метастазы могут поражать совершенно различные локусы, в том числе значительно отдаленные от первичного очага — например, ротовую полость, поджелудочную железу, тонкий кишечник и другие органы [31; 101; 113; 130].

Мировым научным сообществом определены основные группы препаратов с наибольшей эффективностью в отношении терапии СЮ: винкристин, доксорубицин, циклофосфамид, актиномицин Д, ифосфамид [31]. Возможным способом повышения выживаемости больных может стать применение в терапии таргетных препаратов. В настоящее время среди педиатрической когорты больных проводятся клинические исследования с применением комбинаций талазопариба и темозоломида, нирапариба и темозоломида, эрлотиниба и темозоломида, пазопаниба, кабозантиниба, ниволумаба. В июне 2022 г. завершена II фаза исследования NCT02657005 с использованием препарата TK216 в комбинации с винкристином. Этот препарат относится к классу малых молекул с противоопухолевой активностью в отношении клеток с драйверной мутацией EWSR1-FLI1. Тем не менее при проведении клинического исследования было выявлено, что TK216 обладает противоопухолевой активностью в отношении различных клеточных линии, в том числе в

отношении клеток без мутации EWSR1-FLI1 или иных мутаций с участием генов семейства ETS. Таким образом, точный механизм противоопухолевой активности TK216 достоверно неизвестен [100; 102].

Вероятно, к улучшению показателей выживаемости может привести применение генно-инженерных технологий с использованием системы CRISPR/Cas9. По данным испанской исследовательской группы под руководством Saint T. Cervera, при использовании этой методики на клеточной линии СЮ, происходит тотальная инактивация транскрипционного фактора EWSR1-FLI1, что блокирует процессы пролиферации и индуцирует клеточное старение (что было подтверждено с использованием маркера клеточного старения — бета-галактозидазы). Таким образом, описанная методика может быть использована в терапии больных СЮ, что, возможно, улучшит показатели общей и безрецидивной выживаемости [39].

Возможной причиной неудач химиотерапевтического лечения может быть резистентность опухоли к противоопухолевым препаратам. По данным исследования Horbach L. et al. (2018), при анализе активности генов CCAR1, TUBA1A, POLDIP2, SMARCA4 и SMARCB1 в отношении развития резистентности к доксорубину и винкристину было выявлено, что в клетках, устойчивых к доксорубину значительно снижается экспрессия генов CCAR1 и TUBA1A, к винкристину — только TUBA1A. Кроме того, в клетках, резистентных к обоим противоопухолевым препаратам, увеличивалась активность экспрессии гена POLDIP2 и SMARCB1, экспрессия SMARCA4 увеличивалась только в клетках, устойчивых к доксорубину. В нашем исследовании, проведенном совместно с Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова, было подтверждено, что MGST1 и маркер COL6A2 продуцируются резистентными к доксорубину клетками [128]. В результате чего нами была определена новая роль клеточных белков в развитии устойчивости опухолевых клеток и развитии прогрессирования. Путем кластеризации scRNA-seq и последующего DEG-анализа нам удалось провести генотипическое профилирование клеток СЮ. Дальнейший протеомный и DEG-анализ (дифференциально экспрессируемых генов) GSE63155 выявили и показали различия в экспрессии метастатических и первичных опухолевых маркеров, которые можно рассмотреть для таргетной терапии. Нами было показано, что лечение доксорубином опосредует индукцию ремоделирования коллагена и активирует метаболизм глутатиона, что приводит к преметастатическим изменениям фенотипа в клетках СЮ. Таким образом, полученные новые данные о изменениях в экспрессии генов, ассоциированных с устойчивостью к противоопухолевой терапии у больных СЮ, могут быть расценены как возможные терапевтические мишени. Необходим более тщательный молекулярно-генетический анализ для рассмотрения спектра потенциально активных таргетных препаратов [26; 62; 64; 77].

Тем не менее применение химиотерапии первой линии в настоящее время остается единственной эффективной опцией системного контроля у детей с впервые диагностированной СЮ и в целом позволяет у большинства пациентов достичь стойкой ремиссии. В связи с чем анализ различных режимов противоопухолевых препаратов и способов их введения, а также анализ токсичности используемых схем являются важной задачей, при решении которой будет определен максимально эффективный режим, обладающий минимальным профилем токсичности.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

2.1. Общая характеристика пациентов

Настоящая работа основана на анализе ретро- и проспективных данных комплексного обследования и лечения 356 больных СЮ в стадии 2А-4В, в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней на момент верификации диагноза за период с 2012 по 2023 год. Набор пациентов завершен 30 мая 2023 года. Рандомизация пациентов в ходе исследования не предусматривалась. Все пациенты получали программное лечение по протоколам, проводимым в НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова: с 2012 года по 2017 год — ММСЮ-99, с 2017 по настоящее время — СЮ-2017, 26 пациентов начали терапию по месту жительства в рамках протокола Еуго Ewing 2008 и продолжили в НИИ ДОиГ, смена протокола не проводилась.

Среднее время наблюдения за больными составило $52,0 \pm 34,2$ мес. (от 3,8 до 131 мес., медиана 43,4 [23,5;74,0] мес.). В исследование включено 214 (60,1%) мальчиков и 142 (39,9%) девочки. Возраст пациентов варьировал от 0 до 17 лет 11 мес. 29 дней (средний возраст $10,3 \pm 4,6$ лет, медиана 11 [7;14] лет). Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
число пациентов	214		142		356	
до 1 года	2	0,9	4	2,8	6	1,7
от 1г до 4 лет	24	11,2	20	14,1	44	12,4
от 5 до 9 лет	57	26,6	35	24,7	92	25,8
от 10 до 14 лет	75	35,1	54	38,0	129	36,2
от 15 до 18 лет	56	26,2	29	20,4	85	23,9
средний возраст, лет	$10,5 \pm 4,5$		$9,9 \pm 4,6$		$10,3 \pm 4,6$	

Показано, что в исследовании преобладали мальчики в гендерном соотношении 1,5:1. Наибольшее количество пациентов отмечалось в возрастной группе от 10 до 14 лет — 129 (36,2%). Наименьшее — в группе до года — 6 (1,7%). Средний возраст на момент постановки диагноза составил $10,3 \pm 4,6$ лет.

У 305 (85,7%) пациентов установлен диагноз костная СЮ (КСЮ), у 51 (14,3%) — внескелетная СЮ (ВСЮ). При КСЮ, так же как и при ВСЮ, наиболее часто опухоль

встречалась в области конечностей (58% vs 42,4%). Стоит отметить, что при ВСЮ в 25% случаев опухоль имела висцеральную локализацию, подтвержденную в дальнейшем при плановом гистологическом исследовании. Распределение больных в зависимости от варианта СЮ и локализации представлено на рисунке 4.

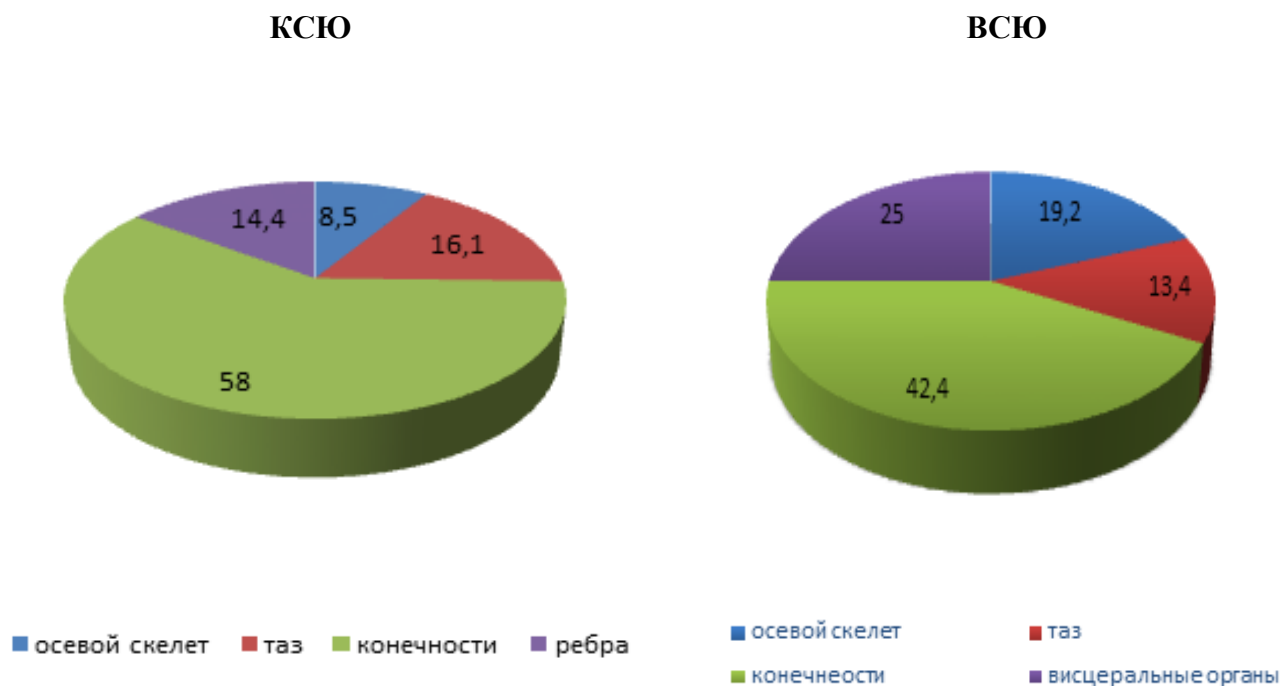


Рисунок 4 — Распределение пациентов в зависимости вида СЮ и локализации первичного очага

У 220 (61,8%) больных на момент постановки диагноза выявлена локализованная стадия болезни (II-III), 136 (38,2%) — диссеминированная (IVa, IVb). Наиболее часто метастазы поражали легкие — 104 (29,2%), кости — 41 (11,5%). У 24 (17,6%) пациентов имелось метастатическое поражение лимфатических узлов. Две и более зоны метастатического поражения выявлены у 45 (33%) пациентов.

Всем больным с СЮ на первом этапе проводился сбор анамнеза, включающий жалобы при поступлении с акцентом на наличие болевого синдрома в области конечностей и других частей опорно-двигательного аппарата, время их возникновения, связь с травмой, длительность болей и какими лекарственными средствами купировались; наличие опухолевого образования в области кости, с тенденцией к росту; переломы без предшествующей травмы, переломы без признаков консолидации. Из общих симптомов обращалось внимание на наличие лихорадки неясного генеза, снижение аппетита, снижение веса. При локализации опухоли в области грудной клетки на первый план выходили жалобы на боли при дыхании, одышку, кашель, лихорадку. Неврологическая симптоматика, такая как нарушение функции тазовых органов,

онемение в нижних конечностях, наиболее часто отмечалась при локализации образования в области костей таза, позвоночника. При сборе анамнеза уточнялось течение заболевания с первого дня до момента обращения, а также онкологический анамнез в семье, наличие онкологических заболеваний у сиблингов. Фиксировались перенесенные заболевания, операции.

Критерии включения и исключения больных в исследование

Все законные представители пациентов до проведения лечебных процедур, связанных с исследованием, подписали информированное согласие на лечение, что было зафиксировано в истории болезни.

Критериями включения больных в исследование являлись:

- возраст от 0 до 17 лет 11 месяцев 29 дней на момент верификации диагноза;
- гистологически верифицированная и рентгенологически подтвержденная саркома Юинга любой локализации;
- общее состояние ≤ 2 баллов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, 0-4 балла);
- показатели общего анализа крови: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ≥ 100 г/л;
- удовлетворительная функция печени: общий билирубин не более 1,5 верхней границы нормы (ВГН); уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\leq 2,5$ х ВГН;
- адекватная функция почек (клиренс креатинина по формуле Cockcroft и Gault не менее 80 мл/мин).

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента и/или законного представителя от продолжения лечения;
- отсутствие санации костного мозга после 6-го курса индуктивной химиотерапии (рефрактерное течение);
- прогрессирование основного заболевания на фоне лечения;
- увеличение интервалов между курсами химиотерапии более 4 недель в фазе индукции и более 6 недель в фазе консолидации;
- проведение курсов химиотерапии, отличных от тех, что указаны в протоколе;
- возникновение органных дисфункций, не позволяющих проводить дальнейшую химиотерапию.

Выделены 3 группы пациентов, согласно выбранным программам лечения на этапе индукции:

1. В группу № 1 (ММСЮ-99) вошло 210 (59,0%) больных, получивших лечение по протоколу ММСЮ-99 с применением на этапе индукции 5 курсов полихимиотерапии с эскалацией доз алкилирующих агентов по схеме VDC/IE в альтернирующем режиме (Рисунок 5).
2. В группу № 2 (СЮ-2017) включено 120 (33,7%) больных, которым проводили индукционную полихимиотерапию по схеме VDI с применением дозационно-компрессионного режима (Рисунок 6).
3. В группу № 3 (ЕЕ-2008) включено 26 (7,3%) больных (группа контроля), которые получали терапию в рамках протокола Euro Ewing 2008, на этапе индукционной полихимиотерапии проведено 6 курсов по схеме VIDE.

ОБЩАЯ СХЕМА ПРОТОКОЛА ММСЮ-99

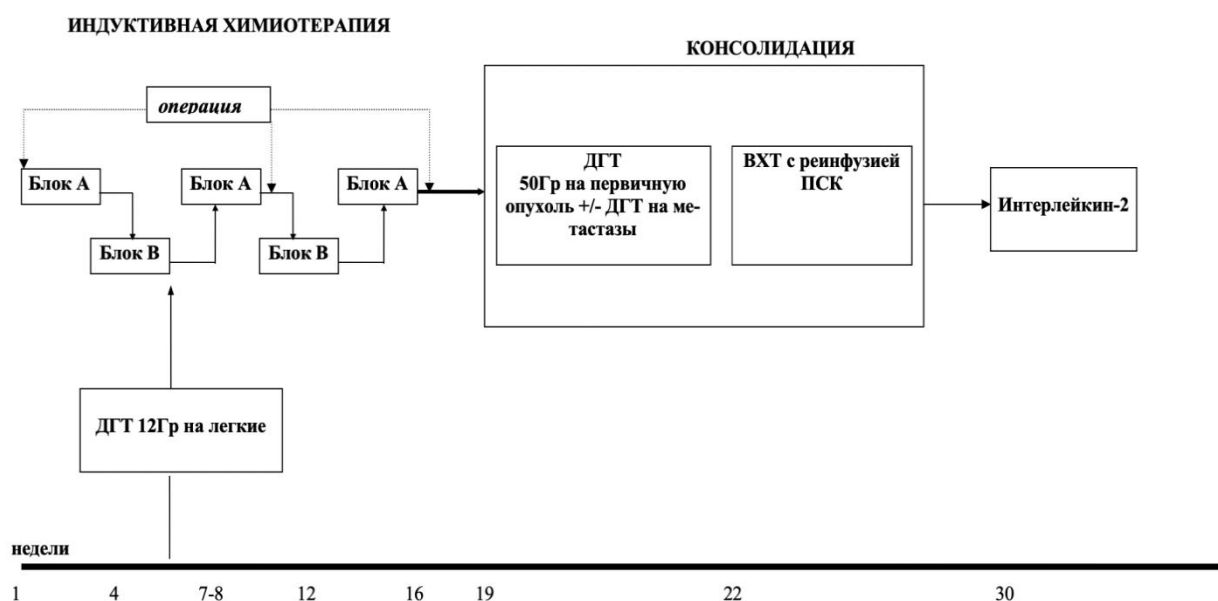


Рисунок 5 — Общая схема протокола ММСЮ-99

Как видно на рисунке 5, на этапе индукции всем пациентам из группы ММСЮ-99 проводилось 5 курсов полихимиотерапии с интервалами 21-28 дней в альтернирующем режиме по схеме hVDC/IE. Оценку эффекта терапии осуществляли после 5-го курса перед этапом локального контроля. В приоритете было проведение хирургического лечения. При невозможности выполнения радикальной операции проводили лучевую терапию. При наличии метастатического поражения легких лучевую терапию проводили после второго курса индукционной терапии. На этапе консолидации проводилась ВДХТ в режиме

кондиционирования BuMeI для местнораспространенных форм либо продолжалась консолидационная терапия с редукцией доз алкилирующих агентов на 30%.

Общая схема протокола СЮ-2017 представлена на рисунке 6. Все пациенты были стратифицированы на две группы риска в зависимости от локализации, распространенности процесса и прогноза заболевания.



Рисунок 6 — Общая схема протокола СЮ-2017

В группу высокого риска включены пациенты с верифицированным диагнозом саркома Юинга, подтвержденным иммуногистохимически и молекулярно-генетически, а также пациенты с юингоподобными опухолями, имеющие:

1. Локализованную стадию заболевания (I-III).
2. Метастатическое поражение легких с локализацией первичного очага в области плоских костей (ребер).
3. Метастатическое поражение легких с локализацией первичного очага в области длинных трубчатых костей.

На этапе индукции в группе высокого риска проводилось 6 курсов полихимиотерапии по схеме VDI. Интервал между курсами составлял 15 дней, максимально допустимый интервал — 18 дней. Этап локального контроля проводился не позднее 6-го курса ПХТ, с 13-ю по 15-ю недели протокола. Предпочтение отдавалось хирургическому методу. При его проведении начало лучевой терапии откладывалось до 15-й недели. Тотальное облучение легких проводилось после лучевой терапии на первичный очаг (если это необходимо) либо на 15-й

неделе протокола. При невозможности выполнения резекции опухоли проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область первичного очага в СОД 54,0 Гр.

На этапе консолидации, в связи с достижением кумулятивной дозы антрациклинов 360 мг/м², проводилась замена доксорубицина на актиномицин Д. В группе с 1-2-й степенью лекарственного патоморфоза проводилась смена линии химиотерапии: 10 курсов по схеме винкристин, иринотекан, темозоломид (ВИТ) и дополнительно проводилась лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 45,6 Гр. Интервал между курсами составлял 21 день и не превышал 25 дней. В группе с 3-4-й степенью лекарственного патоморфоза проводилось 8 курсов полихимиотерапии по схеме VAC (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид). Интервал между курсами — 21 день и не превышал 25 дней. У пациентов с 3-й степенью лекарственного патоморфоза дополнительно проводилась лучевая терапия на ложе удаленной опухоли в СОД 45,6 Гр.

Лучевая терапия на метастатические очаги в легких проводилась после 6-го курса индукционной терапии либо по завершению лучевой терапии на первичный очаг в СОД 15-18 Гр. Хирургический этап лечения проводился после 6-го курса индукционной химиотерапии (Рисунок 7).

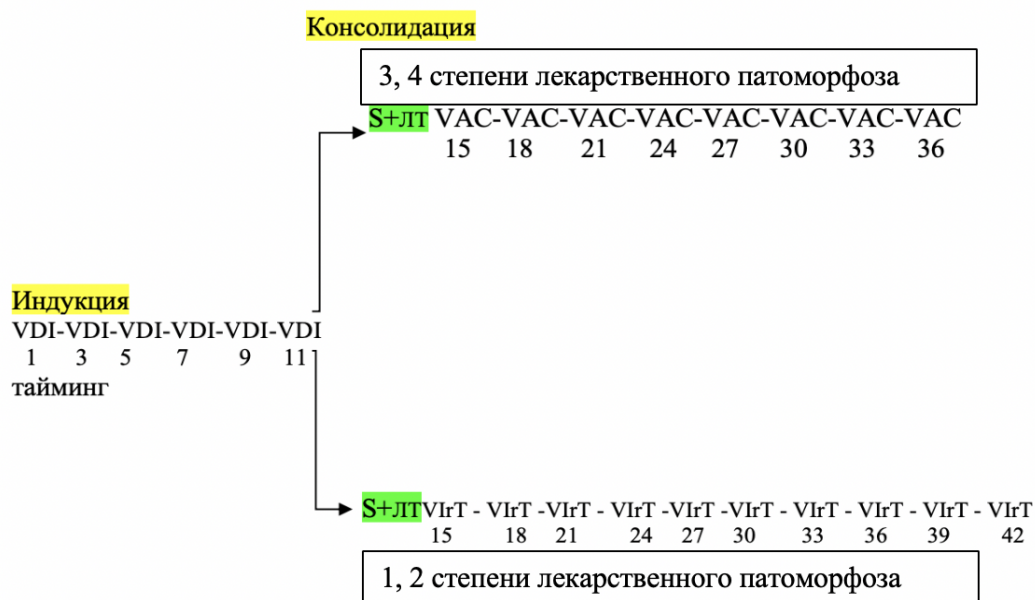


Рисунок 7 — Дизайн протокола для группы высокого риска

В группу ультравысокого риска были включены пациенты с:

1. Локализацией опухоли в области осевого скелета с наличием отдаленных метастазов.

2. Наличием метастазов в костях, вне зависимости от локализации первичного очага.
3. Юингоподобными опухолями при наличии метастатического поражения легких/костей.

Схема и дозы индукционной полихимиотерапии не отличается от группы высокого риска. На этапе индукции проводилось 5 курсов полихимиотерапии по схеме VDI. Контрольное обследование проводилось после 2-го и 5-го курсов полихимиотерапии. При положительном ответе после 2-го курса полихимиотерапии осуществлялся аферез ПСКК. Этап локального контроля проводился после 5-го курса индукционной полихимиотерапии. В приоритете был хирургический метод. При его проведении начало лучевой терапии откладывалось до 15-й недели протокола. Тотальное облучение легких проводилось после окончания программного лечения. При невозможности проведения радикальной операции проводилась лучевая терапия. Оптимальными сроками ее начала являлась 14-15-я недели протокола. На фоне лучевой терапии продолжалась химиотерапия по прежней схеме, исключая химиопрепараты антрациклинового ряда. При наличии мультифокального метастазирования метастатические очаги облучались после этапа консолидации. На этапе консолидации проводилась высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией ПСКК. Кондиционирование проводилось в режиме Treo-Mel. Дизайн для группы ультравысокого риска представлен на рисунке 8.

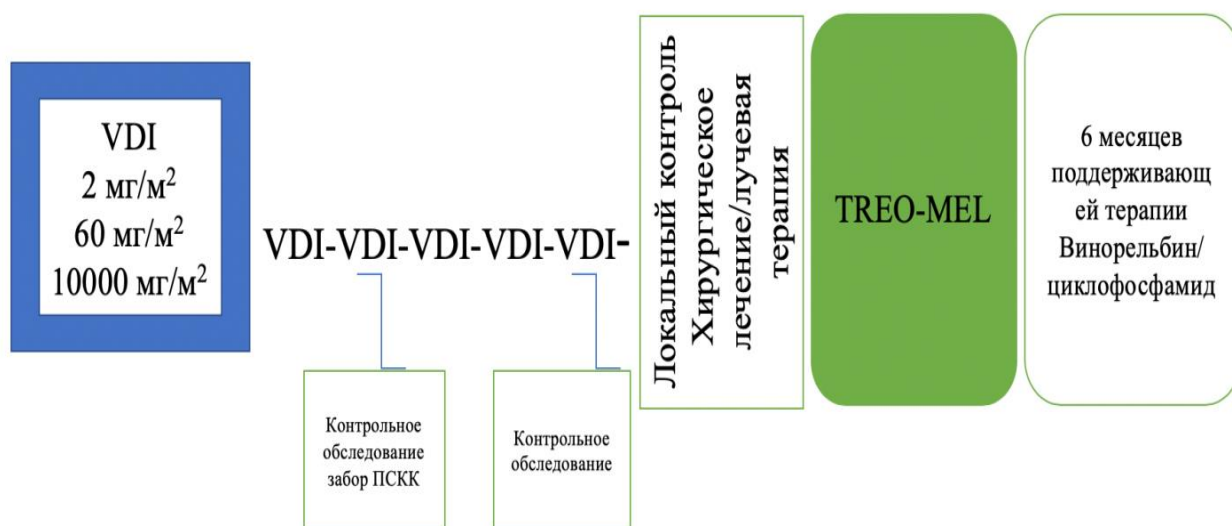


Рисунок 8 — Дизайн протокола для группы ультравысокого риска

Все 26 (100%) пациентов, вошедшие в группу № 3 (ЕЕ-2008), получали терапию в рамках протокола Euro Ewing 2008. На этапе индукции пациентам проводились 6 курсов полихимиотерапии препаратами винкристин, доксорубицин, этопозид и ифосфамид по схеме VIDE. Дизайн протокола представлен на рисунке 9.

инструментальных методов, целью которого было уточнение степени распространенности болезни, а также оценка функции внутренних органов. Для оценки распространенности первичной опухоли проводилась рентгенография, РКТ пораженной конечности, УЗВТ и МРТ первичного очага. Для оценки возможных метастазов — РКТ органов грудной клетки, РИД костной системы с технецием-99, ПЭТ-КТ с ФДГ-18, а также рентгенография или РКТ областей подозрительных на наличие метастазов. Для оценки функции органов и систем — ЭГК, ЭХО-КГ, общий и биохимический анализы крови, клиренс эндогенного креатинина.

Одним из рутинных и доступных методов диагностики является рентгенологическое исследование пораженной кости в двух проекциях. К рентгенологическим признакам саркомы Юинга относятся: деструкция костной ткани; распространение опухоли в мягкие ткани; реактивное образование костной ткани; периостальная реакция — типа «луковичного периостита»; участки просветления в виде «солнечных» лучей; утолщение периоста; склероз; переломы. Особое внимание уделялось диагностике костных метастазов: в описании костных метастазов результаты сцинтиграфии костей или ПЭТ-КТ с ФДГ-18 подтверждались МРТ/РКТ-сканированием, биопсией или обоими этими методами. В нашем исследовании 41 (11,5%) больной на момент первичной диагностики имел метастатическое поражение костей, одна зона поражения отмечалась у 4 (1,1%) больных, олигометастатическая болезнь (2-5 очагов) — у 24 (6,7%) больных, у остальных 13 (3,7%) пациентов отмечалось мультифокальное поражение. Скин-метастазы («прерывистые» метастазы) в пределах той же части тела, что и первичная опухоль, расценивались как локорегиональное продолжение опухоли и не рассматривались как отдаленные метастазы. Скин-метастазы были выявлены у 13 (3,7%) пациентов.

Для выявления метастатического поражения легких в обязательном порядке всем пациентам на этапе обследования выполняли РКТ ОГК. Метастатическое поражение легких/плевры определялось как наличие одного легочного/плеврального узла >1 см или более одного узла $>0,5$ см. Одиночный узел размером 0,5-1 см или множественные узлы размером 0,3-0,5 см расценивались как сомнительные признаки метастатического поражения. Если на фоне противоопухолевой терапии эти очаги регрессировали, то констатировалось метастатическое поражение легких. Единственный одиночный узел размером $<0,5$ см или несколько узлов $<0,3$ см не считались явными признаками поражения легких. В таких случаях в индивидуальном порядке принималось решение о биопсии. Плевральный выпот у пациентов с опухолями грудной стенки не считался доказательством наличия легочных/плевральных метастазов, но рассматривался как признак локорегионального поражения. В нашем исследовании метастатическое поражение легких было выявлено у 104 (29,2%) больных, 15 (14,4%) из них имели моностеральное поражение, у 27 (7,6%) пациентов на момент постановки диагноза был выявлен плеврит со стороны поражения. Всем пациентам с плевритом была проведена пункция

плевральной полости со стороны поражения. По данным цитологического исследования опухолевые клетки в плеврите были выявлены у 11/27 (40,7%) больных.

Обязательным в постановке диагноза являлось морфологическое исследование биоптата опухоли: цитологическое и гистологическое, в дополнение к которым выполнялись иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования. Стоит отметить, что от времени возникновения первых симптомов до проведения биопсии в среднем проходило $4,9 \pm 3,9$ мес. (от 0 до 28,5 мес., медиана 4,1[2,1;6,9] мес.). В рамках нашего исследования мы разделили сроки диагностирования ЗНО на сверхранные, ранние и поздние. Сверхранняя диагностика онкологического заболевания (до 3 мес.) проведена у 123 (34,6%) больных, ранняя (3-6 мес.) — 115 (32,3%), поздняя (более 6 мес.) — 118 (33,1%) наблюдений. В подавляющем большинстве имела место своевременная диагностика онкологического заболевания и онконастороженность у врачей первичного звена. Наименьший срок от появления первых жалоб до обращения в специализированное учреждение составил 5 дней, а наибольший — 28,5 месяцев.

Биопсия — важная процедура верификации СЮ кости или мягких тканей, являющаяся финальным этапом обследования. Тактика проведения биопсии определялась с учетом данных визуализации и биологических особенностей опухоли (центростремительный рост, наличие реактивной зоны). Планированию биопсии предшествовал мультидисциплинарный консилиум с привлечением специалистов визуализации, патоморфолога и онкоортопеда для выбора оптимального места биопсии с целью получения достаточного количества материала. Такой подход позволил снизить количество ошибок при неправильном заборе материала, уменьшить срок до инициации лечения пациента и избежать повторного забора материала.

59 (16,5%) пациентам предварительный диагноз был установлен на следующие сутки после биопсии образования, при проведении цитологического исследования и в дальнейшем подтвержден морфо-иммунологически и цитогенетически. В связи с диссеминацией процесса, наличием болевого синдрома, а также при неоспоримом рентгенологическом диагнозе, у 37 (10%) пациентов терапия была инициирована уже на этапе цитологического диагноза. Еще у 16 (4,5%) пациентов — при получении цитогенетического исследования методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), на вторые-третьи сутки после биопсии. В дальнейшем во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически, а у 181 (51%) пациентов — цитогенетически, с выявлением транслокации в локусе 22q12 хромосомы. Распределение пациентов в зависимости от метода морфологической верификации представлено в таблице 6.

Таблица 6 — Распределение пациентов с СЮ в зависимости от метода морфологической верификации (n=356)

Метод морфологической верификации	абс.	%
Цитологическое исследование	132	37
Гистологическое исследование	356	100
ИГХ	329	92
Цитогенетическое исследование	181	51
Цитологическое + Гистологическое	27	8
Цитологическое + Гистологическое + ИГХ	41	12
Гистологическое + ИГХ	107	30
Гистологическое + ИГХ + цитогенетическое	117	32
Цитологическое + Гистологическое + ИГХ + цитогенетическое исследование	64	18

Верификация диагноза на основании иммуногистохимического и цитогенетического исследования проведена подавляющему большинству — 51% (181) пациентов. В большинстве случаев 177 (97,8%) диагностирована транслокация с образованием патологического гена EWSR. В таблице 7 представлены результаты цитогенетического исследования.

Таблица 7 — Результаты цитогенетического исследования (n=181)

Ген	абс.	%
EWSR	177	97,8
CIC	1	0,5
BCOR	3	1,7
Уровень EWSR, %	70,4±18,0	

Процент позитивных EWSR клеток варьировал от 15 до 99%. В рамках нашего исследования низким процентом позитивных клеток мы считали 15-39%, он наблюдался у 7 (3,9%) больных, средним уровнем — 40-74%, выявлен у 70 (39,6%) больных, высоким — 75-94%, у 88 (49,7%) больных, а сверхвысоким уровнем — 95-99%, он выявлен у 12 (6,8%) больных.

Больные, включенные в исследование, в подавляющем большинстве имели локализованную стадию заболевания 220 (61,8%). 13 (3,7%) из них имели местнораспространенную форму (Таблица 8).

Таблица 8 — Стадирование пациентов в трех группах исследования (n=356)

Стадия	Группа 1 n=210		Группа 2 n=120		Группа 3 n=26		Итог n=356	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2N0M0	124	59,1	67	55,8	16	61,5	207	58,1
T3N0M0	7	3,3	6	5,0	0	0	13	3,7
M1a	39	18,6	28	23,4	6	23,1	73	20,5
M1b	40	19,0	19	15,8	4	15,4	63	17,7

Как видно из представленных в таблице данных, метастатическое поражение легких/плевры (IVa стадия) выявлено у 73 (20,5%) больных, IVb стадия — у 63 пациентов. Мультифокальное метастатическое поражение (две зоны и более) отмечено у 45 (12,6%) больных, лимфогенное метастазирование выявлено — у 24 (6,7%) больных. Значимых различий в распространенности опухолевого процесса на момент установления диагноза получено не было (Приложение А и Б).

На этапе первичной диагностики всем пациентам было проведено исследование костного мозга из 4 точек. Аспирация проводилась из локализаций, отдаленных от первичного очага или метастазов. У 22 (6,2%) пациентов на момент постановки диагноза было выявлено поражение костного мозга в 2 и более точках.

2.3. Программы терапии

После проведенного комплексного обследования и получения гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований было проведено стадирование и стратификация по группам риска. Все пациенты из группы № 1 (ММСЮ-99), вошедшие в исследование, получали терапию в рамках группы высокого риска. Пациенты группы № 3 (ЕЕ-2008) получали стандартную индукционную терапию, предусмотренную протоколом. Пациенты группы № 2 (СЮ-2017) были стратифицированы на 2 группы риска: группа высокого риска — 108 (90%) больных и 12 (10%) больных — группа ультравысокого риска, различий в индукционной терапии у пациентов в группе № 2 не было (критерии групп риска приведены ниже).

2.3.1 Протокол ММСЮ-99

На этапе индукции всем пациентам было проведено 5-6 курсов полихимиотерапии с интервалами 21-28 дней. Обязательным условием для начала каждого последующего курса ПХТ являлось восстановление числа лейкоцитов более $2,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $75 \times 10^9/\text{л}$, а также показатели креатинина, не превышающие 2-кратной нормы и 1,5-кратной перед назначением ифосфамида. При отсутствии восстановления гематологических показателей к 20-му дню, а также при наличии фебрильной нейтропении в межкурсовом промежутке части пациентам проводилась стимуляция гранулоцитарного ростка лейкопоэза препаратами Г-КСФ (в дозе 5 мг/кг ежедневно) в виде подкожных или в/в инъекций на весь период лихорадки либо до восстановления лейкоцитов более $2,0 \times 10^9/\text{л}$. Введение Г-КСФ прекращалось за 48 часов до начала следующего курса ПХТ. Индукционная ПХТ проводилась альтернирующими режимами hVDC и IE.

Блок А (VDC):

- Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$; 1-й, 8-й, 15-й день, в/в струйно (курсовая доза $4,5 \text{ мг/м}^2$), максимальная разовая — 2 мг.
- Доксорубин $37,5 \text{ мг/м}^2$; 1-2-й день, в/в капельно в виде 24-часовой инфузии (курсовая доза 75 мг/м^2).
- Циклофосфамид 2100 мг/м^2 ; 1-2-й день, в/в капельно за 1 час (курсовая доза 4200 мг/м^2).

Введение циклофосфамида осуществлялось на фоне 24-часовой инфузии уромитексана 2400 мг/м^2 , а затем еще 24 часа после окончания введения циклофосфамида.

Блок В (IE):

- Ифосфамид 2400 мг/м^2 ; 1-5-й день, в/в капельно в течение 1 часа (курсовая доза 12000 мг/м^2).
- Этопозид 100 мг/м^2 ; 1-5-й день, в/в капельно в течение 1 часа (курсовая доза 500 мг/м^2), концентрация этопозид $0,2-0,4 \text{ мг/мл}$.

Введение ифосфамида осуществлялось на фоне уромитексана 2400 мг/м^2 в виде 24-часовой инфузии с 1-го по 5-й дни.

В таблице 9 представлены кумулятивные дозы препаратов на этапе индукции протокола ММСЮ-99.

Таблица 9 — Кумулятивные дозы индукции протокола ММСЮ 99

V (Винкристин)	4,5 мг/м ²	3 цикла	13,5 мг/м ²
D (Доксорубин)	75 мг/м ² х3	3 цикла	225 мг/м ²
C (Циклофосфамид)	4200 мг/м ²	3 цикла	12 600 мг/м ²
E (Этопозид)	500 мг/м ² х2	2 цикла	1 000 мг/м ²
I (Ифосфамид)	9 000 мг/м ² х2	2 цикла	18 000 мг/м ²

2.3.2 Протокол СЮ-2017

На этапе индукции всем пациентам группы высокого риска и ультравысокого риска проводилось 5-6 курсов полихимиотерапии по схеме VDI, максимально интенсифицированных с применением Г-КСФ для ускорения восстановления гранулоцитарного ростка гемопоэза, по достижении гематологического восстановления до уровня лейкоцитов $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ (Таблица 10).

VDI:

- Винкристин 2 мг/м², 1-й день в/в-струйно (0,05 мг/кг для детей от 1 до 3 лет и 0,025 мг/кг для детей младше 1 года) (курсовая доза 2 мг/м²), максимальная разовая — 2 мг.
- Доксорубин 30 мг/м² (для детей <1 года 1,15 мг/кг в день) 1-2-й день, в/в капельно в виде 24-часовой инфузии (курсовая доза 60 мг/м²).
- Ифосфамид 2000 мг/м² (для детей <1 года использовали 50% от рассчитанной дозы на м²) 1-5-й день, в/в капельно за 4 часа (курсовая доза 10 000 мг/м²).

Г-КСФ 5 мкг/кг в день п/к (максимально 300 мкг) начинали вводить на 6-й день и продолжали ежедневно, до достижения АЧН больше $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Следующий курс химиотерапии проводился не ранее чем через 24 часа после последней дозы Г-КСФ. Интервал между курсами полихимиотерапии составлял 15 дней, максимально допустимый интервал — 18 дней.

Введение ифосфамида осуществлялось на фоне 24-часовой инфузии уромитексана 2000 мг/м² с 1-го по 5-й дни.

Таблица 10 — Кумулятивные дозы индукции протокола СЮ-2017

V (Винкристин)	2 мг/м ²	6/5 циклов	12/10 мг/м ²
D (Доксорубин)	60 мг/м ²	6/5 циклов	360/300 мг/м ²
I (Ифосфамид)	10 000 мг/м ² х6+10000мг/м ² х5	6/5 циклов	60 000/50 000 мг/м ²

2.3.3 Протокол Euro Ewing 2008

Циклы VIDE проводились с 21-дневным интервалом или по достижении гематологического восстановления до уровня лейкоцитов $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $\geq 80 \times 10^9/\text{л}$. В схеме лечения использовались четыре основных препарата: винкристин, ифосфамид, доксорубицин и этопозид. Кумулятивные дозы препаратов в индукции протокола ЕЕ-2008 представлены в таблице 11.

VIDE:

- Винкристин 1,5 мг/м²; 1-й день, в/в струйно (курсовая доза 1,5 мг/м²), максимальная разовая — 2 мг.
- Ифосфамид 3000 мг/м², 1-3-й день, в/в капельно за 3 часа (курсовая доза 9000 мг/м²).
- Доксорубицин 20 мг/м²; 1-3-й день, в/в капельно в виде 4-часовой инфузии (курсовая доза 60 мг/м²).
- Этопозид 150 мг/м²; 1-3-й день, в/в капельно за 1 час (курсовая доза 450 мг/м²).

Таблица 11 — Кумулятивные дозы индукции протокола ЕЕ-2008

V (Винкристин)	1.5 мг/м ²	6 циклов	9 мг/м ²
I (Ифосфамид)	9000 мг/м ²	6 циклов	54 000 мг/м ²
D (Доксорубицин)	60 мг/м ²	6 циклов	360 мг/м ²
E (Этопозид)	450 мг/м ²	6 циклов	2700 мг/м ²

Аферез периферических стволовых клеток крови

В протоколах ММСЮ 99 и СЮ-2017 мобилизация ПСКК начиналась в фазе восстановления гемопоэза после 2-го курса индукционной полихимиотерапии. В нашем исследовании аферез проведен 16 (4,5%) пациентам, в программе терапии которых было предусмотрено проведение ВДХТ с аутологичной трансплантацией ПСКК. Мобилизация осуществлялась с использованием Г-КСФ, вводимого подкожно один раз в день. Если Г-КСФ не вводилось в течение периода аплазии, то введение начиналось на фоне начала подъема АЧН выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при стабильном или растущем абсолютном числе тромбоцитов. Доза Г-КСФ составляла 10 и более мкг/кг/день. Сепарация ПСКК начиналась, как правило, на 4-й день

мобилизации (после введения 3 доз Г-КСФ) и продолжалась ежедневно до получения необходимого количества ПСКК.

Сбор ПСКК осуществлялся на непрерывнопоточном сепараторе. За сутки до начала сеанса сепарации проводилась установка 2-просветного катетера как обеспечивающего максимальный комфорт больному. Рекомендованные диаметры обоих просветов 16G. Что обеспечивало скорость процедуры от 25 до 55 мл/мин в зависимости от типа аппарата и веса ребенка. У некоторых пациентов применялась постановка венозного бедренного катетера в дополнение к имеющемуся подключичному или яремному ЦВК. Перед началом сепарации обязательно определялся гематокрит, гемоглобин, лейкоциты с формулой, тромбоциты. Рекомендуемый объем обработанной крови 140-200 мл (приблизительно 2-3 ОЦК за сеанс). Скорость процедуры, методика профилактики цитратной интоксикации и т.д. зависели от опыта оператора и протоколов сепарации. Конечной целью сепарации являлся сбор не менее 5×10^6 CD34+ клеток/кг веса больного (суммарно). Если было набрано недостаточно CD34+ клеток, попытку сепарации проводили после следующего курса ПХТ.

В полученном материале определялось количество ядродержащих клеток и количество CD34+ клеток, после чего материал криоконсервировался. Параллельно с количеством CD34+ определялось содержание CD33, CD3, CD71, HLADR, CD45^{high}, Т- и В-линейные маркеры. Определение количества колониеобразующих единиц не являлось обязательным.

2.4. Методы локального контроля

Хирургический этап лечения проводился после 5-6 курсов индукционной терапии (в зависимости от применяемого протокола). Вопрос об объеме оперативного вмешательства решался на консилиуме с участием врача детского онколога и ортопеда-травматолога. При проведении хирургического лечения использовались общие правила органосохраняющего лечения: широкое/радикальное иссечение по Эннекингу [Enneking], с включением биопсийного канала в хирургический препарат, с достаточно широкими краевыми отступами, обеспечивающими оптимальный онкологический контроль, и достаточно узкими, чтобы в максимальной степени сохранить функции. Три пациента, вошедших в исследование, выбыли на этапе индукции, в связи с этим на данном этапе анализ проведен 353 пациентам. 230 (65,2%) больным проведено хирургическое лечение. Как видно из таблицы 12, в 221 (62,6%) наблюдении в объеме R0-резекции, 19 (5,4%) — R1. С учетом дизайна протокола 17 (89,5%) больным с R1-резекцией дополнительно была проведена лучевая терапия в СОД 45,6 Гр. Наиболее часто хирургическое лечение проводилось в объеме резекции кости — 141 (61,3%) наблюдений, из них субтотальная резекция проведена в 50 (35,4%) случаях, резекция

дистального отдела кости — в 32 (22,7%) случаях, резекция проксимального отдела кости — в 59 (41,8%) случаях. Радикальное хирургическое лечение в объеме экстирпации кости проведено в 72 (31,3%) случаях, а при ВСЮ проведено хирургическое лечение в 17 (7,4%) случаях.

Таблица 12 — Объем проведенного хирургического лечения (n=230)

Объем хирургического лечения n=230		абс.	%
резекция кости n=141	субтотальная	50	21,7
	проксимальная	32	13,9
	дистальная	59	25,7
экстирпация n=72	ребро	30	13,0
	длинная кость	42	18,3
удаление опухоли n=17		17	7,4

При планировании хирургического лечения основной целью являлось радикальное удаление опухоли с максимальным сохранением функции конечности.

Лучевая терапия — важнейший компонент лечения для части пациентов с СЮ, которая использовалась в тех случаях, когда хирургическая резекция была невозможна или потенциально приводила к значительному или неприемлемому снижению качества жизни (чаще всего опухоли таза, позвоночника, основания черепа и др.) [1; 3].

Адьювантная лучевая терапия проведена 184 (52,1%) больным, в 123 (34,8%) случаях в радикальном объеме в связи с невозможностью проведения хирургического этапа лечения. На первом этапе лучевой терапии проводилось облучение максимального объема опухоли (по данным МРТ-исследования, ПЭТ-КТ или КТ-исследования — PTV1) РОД 1,8/2,4 Гр СОД 45,0/40,8 Гр (25/17 фракций, 43 иГр), с последующим локальным облучением постхимиотерапевтического объема (по данным МРТ-исследования, ПЭТ-КТ или КТ-исследования — PTV2) РОД 1,8/2,4 Гр до СОД 55,8/50,4 Гр (6/4 фракций до 54 иГр). В 61 (17,3%) случае в связи с наличием положительных краев резекции (R1) или плохого ответа на индукционную химиотерапию (1-3-й степени лекарственного патоморфоза) лучевая терапия проведена на область максимального объема опухоли PTV1 в РОД 1,8/2,4 Гр и СОД 50,4/45,6 Гр (28/19 фракций до 49 иГр), с последующим локальным облучением остаточного объема опухоли — PTV2 в 1,8/2,4 Гр до СОД 55,8/50,4 Гр (+10,8/9,6 Гр, 6/4 фракций до 54 иГр). Облучение начиналось одновременно с началом консолидирующей химиотерапии. Отдельно рассматривался вопрос облучения при инициальном поражении позвонков СЮ. В наше исследование вошло 17 (4,8%) пациентов с локализацией опухоли в области позвонка. В таком

случае проводилась лучевая терапия на PTV1 в РОД 1,8/2,4 Гр СОД 45,0/40,8 Гр (25/17 фракций, 43 иГр), с последующим локальным этапом на PTV2 в РОД 1,8/2,4 Гр СОД 5,4/4,8 Гр (+3/2 фракции до СОД 50,4/45,6 Гр, 43 иГр).

104 (29,2%) пациента на момент постановки диагноза имели метастатическое поражение легких. У 67/104 (64,4%) больных проведена лучевая терапия на легкие крупнопольно. Облучение всего легкого и лучевую терапию очагов метастатического заболевания проводили после этапа локального контроля либо по завершении консолидирующей химиотерапии. Дозы ЛТ на легкие:

- дети младше 14 лет — РОД 1,5 Гр СОД 15,0 Гр;
- дети старше 14 лет — РОД 1,5 Гр СОД 18,0 Гр.

Всем 27 (7,6%) пациентам, имеющим при первичной диагностике плеврит, даже без наличия опухолевых клеток в плевральной жидкости, была проведена ЛТ крупнопольно на область пораженной плевральной полости. У 19 (5,3%) пациентов с плевритом имелось двустороннее метастатическое поражение легких. Этим пациентам была проведена ЛТ на оба легких крупнопольно в СОД 15-18 Гр, в зависимости от возраста.

Пациентам с метастатическим поражением костей ЛТ проводилась после завершения этапа консолидирующей химиотерапии. Облучению подлежали все первоначально вовлеченные области, если их количество не превышало 5 областей. У пациентов с множественными костными метастазами ЛТ проводилась только на участки остаточной опухоли после всех этапов лекарственной терапии (включая высокодозную химиотерапию) на основе рентгенологических исследований. Использовались как классические режимы фракционирования (РОД 2,4 Гр и СОД 45,6 Гр), так и гипофракционирование и стереотаксические режимы (особенно при олигометастатическом процессе РОД 3 Гр и СОД 36 Гр). 36/41 (87,8%) пациентам с костными метастазами проведена лучевая терапия. В подавляющем большинстве, 28 (77,8%) пациентам, использовались классические режимы гипофракционирования. У 13 (31,7%) пациентов с костными метастазами отмечалось мультифокальное поражение (более 10 очагов поражения), в связи с чем ЛТ была проведена в 8 (22,2%) случаях на участки остаточной опухоли.

2.5. Консолидация эффекта

После проведения индукционной полихимиотерапии из исследования выбыло 3 (0,8%) пациента, получавших лечение по протоколу ММСЮ-99 (группа 1) — 2 (0,5%) из-за смерти от осложнений терапии, 1 (0,3%) — смерть из-за прогрессирования заболевания. После этапа локального контроля — еще 2 (0,5%) пациента (1 (0,3%) из группы № 1 (ММСЮ-99), 1 (0,3%)

пациент из группы №2 (СЮ-2017), которым в связи с развитием жизнеугрожающих осложнений на этапе индукции консолидация не была проведена. Таким образом, консолидирующая полихимиотерапия проведена 351 (98,6%) пациенту: 206 (98,1%) — из группы № 1 (ММСЮ-99); 119 (99,2%) — из группы № 2 (СЮ-2017); 26 (100%) — из группы № 3 (ЕЕ-2008).

2.5.1. Протокол ММСЮ-99

На этапе консолидации основная часть пациентов (204 (99%)) получила стандартную полихимиотерапию, 2 (1%) пациентам была проведена ВДХТ с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК. Консолидация включала в себя 5 курсов полихимиотерапии с редукцией доз алкилирующих агентов на 30% и с интервалами 21-28 дней. Обязательным условием для начала каждого последующего курса ПХТ являлось восстановление числа лейкоцитов более $2,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $75 \times 10^9/\text{л}$, а также показатели креатинина не превышающие 2-кратной нормы и 1,5-кратной перед назначением ифосфамида. Консолидирующая ПХТ проводилась в альтернирующем режиме VDC и IE.

VDC:

- Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$; 1-й, 8-й, 15-й день, в/в струйно (курсовая доза $4,5 \text{ мг/м}^2$), максимальная разовая — 2 мг.
- Доксорубин 25 мг/м^2 ; 1-2-й день, в/в капельно в виде 24-часовой инфузии (курсовая доза 75 мг/м^2).
- Циклофосфамид 1400 мг/м^2 ; 1-2-й день, в/в капельно за 1 час (курсовая доза 4200 мг/м^2)

Введение циклофосфамида осуществлялось на фоне 24-часовой инфузии уромитексана 2400 мг/м^2 , а затем еще 24 часа после окончания введения циклофосфамида.

IE:

- Ифосфамид 3000 мг/м^2 ; 1-3-й день, в/в капельно в течение 1 часа (курсовая доза 9000 мг/м^2).
- Этопозид 150 мг/м^2 ; 1-3-й день, в/в капельно в течение 1 часа (курсовая доза 450 мг/м^2), концентрация этопозид $0,2-0,4 \text{ мг/мл}$.

Введение ифосфамида осуществлялось на фоне уромитексана 3 г/м^2 в виде 24-часовой инфузии с 1-го по 3-й дни.

Кумулятивные дозы консолидации протокола ММСЮ-99 представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Кумулятивные дозы консолидации протокола ММСЮ 99

V (Винкристин)	4,5 мг/м ²	2 цикла	9 мг/м ²
D (Доксорубицин)	50 мг/м ² х2	2 цикла	100 мг/м ²
C (Циклофосфамид)	2 800 мг/м ²	2 цикла	5 600 мг/м ²
E (Этопозид)	450 мг/м ² х2	2 цикла	1 000 мг/м ²
I (Ифосфамид)	9 000 мг/м ² х2	2 цикла	18 000 мг/м ²

2.5.2. Протокол СЮ-2017

В группе высокого риска консолидирующая полихимиотерапия проведена 119 (99,2%) пациентам (у одного пациента на фоне индукционной полихимиотерапии отмечались инфекционные, в том числе септические осложнения, в связи с чем после проведенной радикальной операции, а также, учитывая результаты послеоперационного гистологического заключения, полный лекарственный патоморфоз, мультидисциплинарным консилиумом было принято решение не проводить консолидацию). Схема консолидирующей химиотерапии зависела от гистологического ответа на проведенную индукционную химиотерапию. При 3-4-й степени лекарственного патоморфоза, а также у пациентов с неоперабельными опухолями — 93 (78,2%) случаев — было проведено 8 курсов химиотерапии по схеме: винкристин, дактиномицин, циклофосфамид (VAC) с 3-недельными интервалами. Интервал между курсами составлял 21-25 дней. Критерием начала курса было гематологическое восстановление уровня лейкоцитов $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ с АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$.

Тотальное облучение легких в дозе 15-18 Гр (в зависимости от возраста пациента) начинали на 15-й неделе, либо после лучевой терапии на основной очаг, либо по окончании консолидирующей терапии. При неудовлетворительном гистологическом ответе (1-й и 2-й степени лекарственного патоморфоза) у 14 (11,8%) пациентов, вошедших в исследование, проводилась смена химиотерапии (винкристин, иринотекан, темозоламид) и дополнительно лучевая терапия. Также лучевая терапия была проведена больным с 3-й степенью лечебного патоморфоза, однако в этом случае смена линии химиотерапии не проводилась. Кумулятивные дозы препаратов, используемых в консолидации протокола СЮ-2017, представлены в таблице 14.

VAC:

- Винкристин 2 мг/м² (0,05 мг/кг для детей от 1 до 3 лет и 0,025 мг/кг для детей младше 1 года) 1 день, в/в струйно (курсовая доза 2 мг/м²), максимальная разовая — 2 мг.

- Актиномицин Д $0,75 \text{ мг/м}^2$ (для детей <1 года $0,025 \text{ мг/кг}$ в 1 в день), (максимальная разовая доза $1,5 \text{ мг/сут}$) 1-2-й дни, в/в капельно за 2 часа (курсовая доза $1,5 \text{ мг/м}^2$).
- Циклофосфамид 1200 мг/м^2 ; 1-й день, в/в капельно за 4 часа (курсовая доза 1200 мг/м^2).

Введение циклофосфамида осуществлялось на фоне 24-часовой инфузии уромитексана 1440 мг/м^2 либо болюсно каждые 4 часа, 1-й день, в соотношении 1:1,2.

Кумулятивные дозы препаратов в консолидации протокола СЮ-2017 представлены в таблице 14.

VIТ:

- Винкристин 2 мг/м^2 ($0,05 \text{ мг/кг}$ для детей от 1 до 3 лет и $0,025 \text{ мг/кг}$ для детей младше 1 года), 1-й день, в/в струйно (курсовая доза 2 мг/м^2), максимальная разовая до 2 мг.
- Иринотекан 50 мг/м^2 , 1-5-й дни, в/в капельно за 90 минут (курсовая доза 250 мг/м^2).
- Темозоломид 150 мг/м^2 , 1-5-й дни per os (курсовая доза 750 мг/м^2)

Таблица 14 — Кумулятивные дозы консолидации протокола СЮ-2017

V (Винкристин)	2 мг/м^2	8/10 циклов	$16/20 \text{ мг/м}^2$
C (Циклофосфамид)	$1\,200 \text{ мг/м}^2$	8 циклов	$9\,600 \text{ мг/м}^2$
A (Актиномицин Д)	$1,5 \text{ мг/м}^2$	8 циклов	12 мг/м^2
Iг (Иринотекан)	250 мг/м^2	10 циклов	$2\,500 \text{ мг/м}^2$
Те (Темозоломид)	750 мг/м^2	10 цикла	$7\,500 \text{ мг/м}^2$

В группе ультравысокого риска на этапе консолидации 12 больным (10%) была проведена высокодозная химиотерапия в режиме кондиционирования треосульфан/мелфалан с аутологичной трансплантацией ПСКК. Подробное описание будет представлено ниже в разделе «Высокодозная химиотерапия».

2.5.3. Протокол Euro Ewing 2008

На этапе консолидации 24 (92,3%) больных, вошедших в наше исследование, получили терапию в рамках стандартного риска R1, состоящую из 8 циклов химиотерапии, включающую винкристин, актиномицин D и циклофосфамид (VAC) (пациенты женского пола — 7 (26,9%)

больных) или ифосфамид (VAI) (пациенты мужского пола — 17 (65,3) больных), 2 пациентам (7,8%) проведена ВДХТ с ауто-ТГСК в рамках высокого риска R3.

VAC:

- Винкристин 1,5 мг/м², 1-й день, в/в струйно (курсовая доза 1,5 мг/м²), максимальная разовая — 2 мг.
- Актиномицин Д 0,75 мг/м², 1-2-й дни, в/в струйно (курсовая доза 1,5 мг/м²).
- Циклофосфамид 1500 мг/м², 1-й день, в/в капельно за 1-3 часа (курсовая доза 1,5 г/м²).

500 мг/м² уромитексана вводилось в/в-струйно за 1 час до циклофосфамида, затем 1500 мг/м² в виде 24-часовой непрерывной инфузии.

VAI:

- Винкристин 1,5 мг/м², 1-й день, в/в струйно (курсовая доза 1,5 мг/м²), максимальная разовая до 2 мг.
- Актиномицин Д 0,75 мг/м², 1-2-й дни, в/в струйно (курсовая доза 1,5 мг/м²).
- Ифосфамид 3000 мг/м², 1-2-й дни, в/в капельно за 1-3 часа (курсовая доза 6 г/м²).

1000 мг/м² уромитексана вводилось в/в-струйно за 1 час до ифосфамида, затем 3000 мг/м² в виде 24-часовой непрерывной инфузии.

Кумулятивные дозы препаратов в консолидации протокола ЕЕ-2008 представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Кумулятивные дозы консолидации протокола ЕЕ 2008

V (Винкристин)	1,5 мг/м ²	8 циклов	12 мг/м ²
C (Циклофосфамид)	1500 мг/м ²	8 циклов	12 000 мг/м ²
A (Актиномицин Д)	1,5 мг/м ²	8 циклов	12 мг/м ²
I (Ифосфамид)	6 000 мг/м ²	8 циклов	48 000 мг/м ²

2.5.4 Высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК

В нашем исследовании у 16/351 (4,6%) больных на этапе консолидации произведена высокодозная ХТ с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК. Использовалось 2 режима кондиционирования: бусульфан/мелфалан (BuMel) и треосульфат/мелфалан (TreoMel). Время проведения консолидации зависело от времени и типа локального контроля. Локальный

контроль обычно проводился после индукции, если применялась лучевая терапия — требовалось дополнительное проведение курсов по схемам VC, VAC.

Режим BuMel

- Бусульфан 4 мг/кг/день, -6, -5, -4, -3-й дни (курсовая доза 16 мг/кг).
- Мелфалан 140 мг/м²/день, -2-й день в/в инфузия 30 минут (курсовая доза 140 мг/м²).
- Трансплантация аутологичных периферических стволовых клеток крови — 0-й день.

Режим TreoMel

- Треосульфан 12 г/м²/день, -5, -4, -3-й дни (курсовая доза 36 г/м²).
- Мелфалан 140 мг/м²/день, -2-й день в/в инфузия 30 минут (курсовая доза 140 мг/м²).
- Трансплантация аутологичных стволовых клеток — 0-й день.

Относительными противопоказаниями для проведения ВДХТ являлись:

- неуправляемые тяжелые инфекции;
- наличие вирусного гепатита (без активности).

Абсолютными противопоказаниями к ТГСК являлись:

- неуправляемые тяжелые инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые) с дисфункцией органов;
- активный гепатит, хронический агрессивный гепатит;
- наличие сердечной, печеночной/почечной недостаточности;
- тяжелые психические заболевания;
- отсутствие подписанного пациентом/законным представителем добровольного информированного согласия на проведение ТГСК;
- отсутствие подписанного донором/законным представителем информированного согласия на забор ПСКК.

2.6. Оценка эффективности лечения

Эффект индукционной полихимиотерапии оценивался согласно критериям RECIST версия 1.1 и проводился после окончания 5-6 курсов нПХТ (в зависимости от протокола лечения): 16-я неделя — для протокола ММСЮ-99, 13-я неделя — для протокола СЮ-2017, 19-я — неделя для протокола ЕЕ-2008.

1. **Полный эффект (ПЭ)** — исчезновение всех очагов опухолевого поражения. Сохранение изменений в костях при исчезновении интрамедуллярных очагов поражения и мягкотканного компонента может расцениваться как полный ответ.

2. **Частичный эффект (ЧЭ)** — подразумевал уменьшение опухолевой массы более 50% по сравнению с исследованием до начала терапии, отсутствие новых очагов.

3. **Стабилизация заболевания (СЗ)** — отсутствие как частичного ответа, так и прогрессии заболевания.

4. Под **объективным ответом (ОО)** — подразумевался процент больных с полной и частичной регрессией опухоли от общего числа больных в группе

5. **Контроль роста опухоли (КРО)** — подразумевал относительное число больных с полными, частичными ответами и стабилизацией болезни от общего числа больных в группе.

6. **Прогрессирование заболевания (ПЗ)** — увеличение основного очага и/или увеличение количества метастатических очагов более чем на 20% либо появление новых очагов в других локализациях.

Первичной конечной точкой исследования была оценка непосредственной эффективности индукционной ПХТ, производившаяся на основании данных клинικο-рентгенологического обследования перед этапом локального контроля. Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по методу HUVOS у оперированных пациентов, согласно данной классификации:

- 1-я степень патоморфоза: более 50% опухолевых клеток в послеоперационном материале;
- 2-я степень патоморфоза: 10-50% жизнеспособной опухолевой паренхимы;
- 3-я степень патоморфоза: сохранение жизнеспособных фокусов опухолевых клеток не более 10% в представленном материале;
- 4-я степень (полный патоморфоз): микроскопически полное отсутствие опухолевых клеток в представленном материале.

Вторичными конечными точками являлась оценка ВБП и ОВ в исследуемых группах:

1. **Выживаемость без прогрессирования (ВБП)** — временной интервал от даты начала лечения до даты прогрессирования болезни или летального исхода от прогрессирования основного заболевания.

2. **Общая выживаемость (ОВ)** — временной интервал от даты начала лечения до даты смерти от любой причины или даты последнего контакта.

А также фиксировали токсичность интенсифицированных режимов неoadъювантной ПХТ. Для оценки токсичности были использованы критерии CTCAE v. 5.0.

2.7. Статистическая обработка материалов исследования

В соответствии с современными принципами статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического и инструментального обследования, морфологического, молекулярно-генетического исследований и лечения были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v. 21.

Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическим критериям Манна-Уитни и Вилкоксона. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (95% точности).

Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Для выявления прогностических факторов использовали результаты логистической регрессии.

Определение критических точек для количественных показателей с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности выполняли методом построения ROC-кривой.

Показатели общей выживаемости рассчитывали из реальных данных о длительности жизни каждого больного на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Мейера. Также оценивали выживаемость без признаков прогрессирования. Достоверность различий выживаемостей в группах рассчитывали по log-rank test.

Использовали результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа Кокса.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика больных

Всего в исследование включено 356 первичных пациентов с диагнозом СЮ, установленном на основании морфо-иммунологических и цитогенетических характеристик. В результате общего осмотра пациентов состояние больных, вошедших в исследование, было расценено как «0» по шкале ECOG. Общий осмотр позволил выявить как специфические, так и неспецифические признаки болезни и предварительно оценить тяжесть патологического процесса и степень функциональных расстройств. Частота жалоб, предъявляемых пациентами при поступлении, приведена в таблице 16 в порядке убывания.

Таблица 16 — Частота жалоб, предъявляемых пациентами при поступлении

Жалобы	абс.	%
боль	223	62,6
наличие объемного образования	146	41,0
общие симптомы	69	19,3
хромота	67	18,8
одышка, кашель, затруднение дыхания	38	10,7
повышение температуры	30	8,4
нарушение функции тазовых органов	23	6,5
неврологические нарушения	15	4,2
увеличение живота в размерах, макрогематурия	2	0,6

Наиболее частыми симптомами при поступлении были боль 223 (62,2%) и наличие объемного образования — 146 (41%) наблюдений. При локализации опухоли в области нижних конечностей и в области костей таза самым частым симптомом была хромота, которая отмечалась у 67 (18,8%) пациентов. 222 (62,4%) пациента предъявляли две и более жалобы, что в половине случаев было связано с диссеминацией заболевания. 89 (25%) пациентов за 2-6 месяцев до момента выявления образования получили травму.

Опухоль более 8 см по длиннику была выявлена у 241 (67,7%) пациентов, первичный объем более 300 см³ — у 224 (62,9%) пациентов, причем средний размер опухоли в нашем исследовании составил 425,1±396,1 см³, повышенный показатель ЛДГ до начала лечения выявлен у 204 (57,3%) пациентов, патологический перелом диагностирован у 82 (23,0%) больных, а наличие лимфогенного метастазирования — у 24 (6,7%) пациентов.

Кроме того, в план обследования входили общий анализ крови, биохимический анализ крови, с определением уровня ЛДГ, коагулограмма с определением уровня фибриногена (Таблицы 17-19).

Таблица 17 — Инициальный уровень ЛДГ Ед/л в сыворотке пациентов (норма = <335 Ед/л) в зависимости от протокола лечения

Группы исследования	N	среднее значение	минимальный уровень	максимальный уровень	стандартное отклонение
Все пациенты	356	483,4	155	2178	268,4
Группа 1	210	474,2	209	1700	238,0
Группа 2	120	481,5	155	2178	268,4
Группа 3	26	565,8	270	1200	254,8

Таблица 18 — Значения уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в сыворотке крови (норма = 4,0-9,0 $\times 10^9/\text{л}$) в зависимости от протокола лечения

Группы исследования	N	среднее значение	максимальный уровень	минимальный уровень	стандартное отклонение
Все пациенты	356	7,92	22,41	5,13	1,86
Группа 1	210	7,82 *0,0002	13,30	5,13	1,58
Группа 2	120	7,84 *0,007	22,41	5,25	2,19
Группа 3	26	9,10	11,9	5,4	1,90

*статистически значимые различия по сравнению с группой 3, $p < 0,05$

Как видно из таблиц 17 и 18, в группе № 3 были зарегистрированы максимальные значения инициального уровня лактатдегидрогеназы, тогда как в группе № 1 они были минимальными. В среднем пациенты из группы № 3 имели статистически значимо чаще инициальный лейкоцитоз по сравнению с группой № 1 и группой № 2 ($p = 0,0002$ и $p = 0,007$ соответственно).

Таблица 19 — Инициальный уровень тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в сыворотке крови (норма = 150-350 $\times 10^9/\text{л}$) в зависимости от протокола лечения

Группы исследования	N	среднее значение	максимальный уровень	минимальный уровень	стандартное отклонение
Все пациенты	356	398,6	890	20	139,9
Группа 1	210	404,9	730	20	130,5
Группа 2	120	369,5 *0,020	890	30	134,8
Группа 3	26	482,3 *0,002 +0,0005	720	50	193,2

*статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,05$

Инициальный тромбоцитоз также наиболее часто наблюдался в группе № 3, средний уровень тромбоцитов при инициальной диагностике в этой группе составил $482,3 \times 10^9$ /л, что статистически значимо выше, чем в группе № 1 и группе №2 ($p=0,002$ и $p=0,0005$ соответственно), и связано с инициальной диссеминацией процесса.

Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе инициального уровня фибриногена. Пациенты из группы № 3 имели максимальные значения уровня фибриногена (Таблица 20).

Таблица 20 — Инициальный уровень фибриногена ($\times 10^9$ /л) в сыворотке крови (норма = 200-400 мг/дл) в зависимости от протокола лечения

Группы исследования	N	среднее значение	максимальный уровень	минимальный уровень	стандартное отклонение
Все пациенты	356	396,0	790	10	140,0
Группа 1	210	396,4 *0,002	722	10	130,4
Группа 2	120	375,8 +0,0008	790	200	143,6
Группа 3	26	485,5	731	205	166,9

*статистически значимые различия по сравнению с группой 3, $p<0,05$

Для выявления значимых факторов, влияющих на достижение эффекта первой линии индукции, был проведен однофакторный анализ. На первом этапе с помощью однофакторного анализа нами были отобраны признаки, которые могут потенциально оказывать влияние на достижение ОО на этапе индукционной полихимиотерапии. Были проанализированы следующие показатели:

- время первичной диагностики;
- пол: мужской или женский;
- вариант СЮ: костная или внескелетная;
- стадия заболевания: II, III, IV;
- локализация первичного очага: конечности, осевой скелет, таз, ребра;
- инициальные лабораторные данные: ЛДГ, гиперфибриногенемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз;
- наличие патологического перелома;
- наличие лимфогенного метастазирования;
- длинник поражения более 8 см;
- протокол лечения;

- уровень накопления РФП по данным остеосцинтиграфии при первичной диагностике и динамика его снижения;
- среднее количество курсов индукционной полихимиотерапии.

Данные однофакторного анализа представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Факторы, влияющие на достижение эффекта 1-й линии, зарегистрированного в рамках протокола лечения (n=356)

Факторы		Эффект лечения				p
		нет эффекта (n=16)		есть эффект (n=340)		
		абс.	%	абс.	%	
протокол	ММСЮ-99	13	81,3	197	57,9	0,007
	СЮ-2017	-	-	120	35,3	
	ЕЕ-2008	3	18,7	23	6,8	
диагностика	сверхранняя диагностика — до 3 мес.	2	12,5	121	35,6	0,030
	ранняя — 3-6 месяцев	4	25,0	111	32,7	
	более 6 месяцев — поздняя	10	62,5	108	31,8	
пол	муж	10	62,5	204	60,0	0,842
	жен	6	37,5	136	40,0	
СЮ	костная	14	87,5	291	85,6	0,831
	внескелетная	2	12,5	49	14,4	
стадия	II	6	37,5	201	59,1	0,227
	III	1	6,2	12	3,5	
	IV	9	56,3	127	37,4	
локализация первичного очага	осевой скелет	3	18,8	53	15,6	0,468
	таз	3	18,8	46	13,5	
	конечности	6	37,4	192	56,5	
	ребра	4	25,0	49	14,4	
повышение ЛДГ		16	100	188	55,3	0,0004
лейкоцитоз		11	68,8	77	22,7	0,00003
тромбоцитоз		14	87,5	178	52,4	0,0004
гиперфибриногенемия		14	87,5	139	40,9	0,001
патологический перелом		5	31,3	77	22,7	0,424
лимфогенное метастазирование		3	18,8	21	6,2	0,049
длина больше 8 см		10	62,5	231	67,9	0,649
генетические аберации	EWSR	8	50,0	169	49,7	0,979
	CIC	-	-	1	0,3	
	BCOR	-	-	3	0,9	
тайминг	не соблюден	9	56,2	93	27,4	0,017
	соблюден	7	43,8	247	72,6	
средний возраст, лет		9,4±5,2		10,3±4,5		0,440

объем первичный, см ³	358,5 [196,5;557,0]	305,0 [136,6;589,7]	0,673
объем после индукции, см ³	259,7 [118,2;449,3]	83,7 [28,1;170,2]	0,003
динамика снижения объема, %	11,5 [5,3;25,5]	71,0 [55,0;85,5]	0,0000001
уровень накопления РФП при РИД до лечения, %	519,0 [470,0;564,0]	350,0 [290,0;500,0]	0,0004
снижение уровня накопления РФП при РИД после индукции, %	519,0 [407,5;608,5]	146,5 [110,0;230,5]	0,0000001
динамика снижения уровня накопления РФП, %	3,0 [0;11,2]	56,4 [41,2;66,5]	0,0000001
среднее количество курсов	4,7±1,2	5,5±0,8	0,0002

Таким образом, нами были выделены следующие значимые факторы, влияющие на эффект индукционной химиотерапии: длительный период до диагностики ЗНО ($p=0,030$), инициально повышенный уровень ЛДГ ($p=0,0004$), инициальный лейкоцитоз ($p=0,00003$), инициальный тромбоцитоз ($p=0,0004$), инициальное повышение фибриногена ($p=0,001$), наличие лимфогенного метастазирования ($p=0,049$) и высокий уровень накопления РФП при первичной диагностике ($p=0,0000001$), которые были выделены как неблагоприятные прогностические факторы и коррелировали с меньшей вероятностью достижения эффекта индукции. Схема индукционной терапии ($p=0,041$), соблюдение тайминга терапии ($p=0,017$), а также больший процент снижения уровня накопления РФП после индукции ($p=0,0004$) и большее количество курсов индукционной полихимиотерапии ($p=0,0002$) нами выделены как благоприятные факторы достижения максимального эффекта индукции.

Далее значимые при однофакторном анализе параметры были включены в многофакторный анализ (Таблица 22).

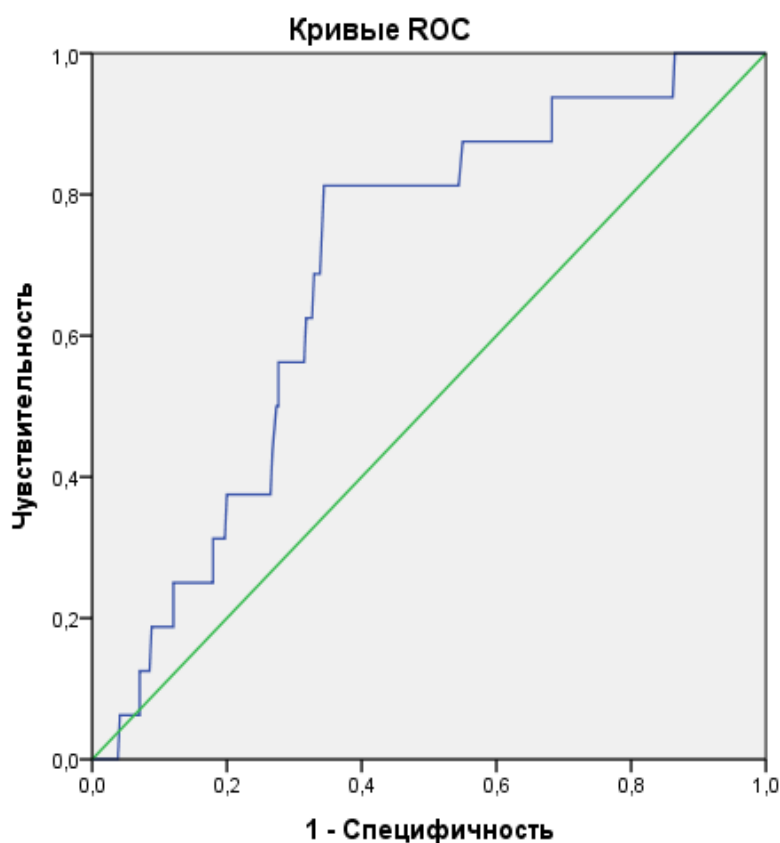
Таблица 22 — Многофакторный логистический регрессионный анализ

Факторы	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Отношение шансов OR	95% ДИ для OR	
						нижняя	верхняя
повышение ЛДГ	-12,066	3,093	15,223	0,0001	0,000006	0,000	0,002
сокращение уровня РФП после индукции	0,100	0,022	19,894	0,00001	1,105	1,058	1,155
количество курсов нПХТ	2,287	0,561	16,625	0,00005	9,849	3,280	29,574

В результате проведения многофакторной логистической регрессии, выполненной методом пошагового исключения, мы получили значимую математическую модель, R^2 Нэйджелкерка = 0,944. Процент корректно предсказанных данных составил 97,8%. Независимыми прогностическими факторами для достижения эффекта на этапе индукционного лечения стали: инициальное повышение ЛДГ, процент сокращения РФП после индукции и количество курсов индукционной терапии.

Повышение ЛДГ (выше 335 г/л) существенно снижает вероятность достижения эффекта нПХТ, а проведение большего количества курсов лечения и увеличение % сокращения накопления РФП при РИД после индукции — увеличивают вероятность достижения противоопухолевого эффекта.

Для выявления критических точек для значимых количественных факторов, влияющих на вероятность достижения эффекта, мы провели анализ ROC-кривых. Первым проведен анализ времени диагностики ЗНО (от первых симптомов до постановки диагноза), данные представлены на рисунке 10.

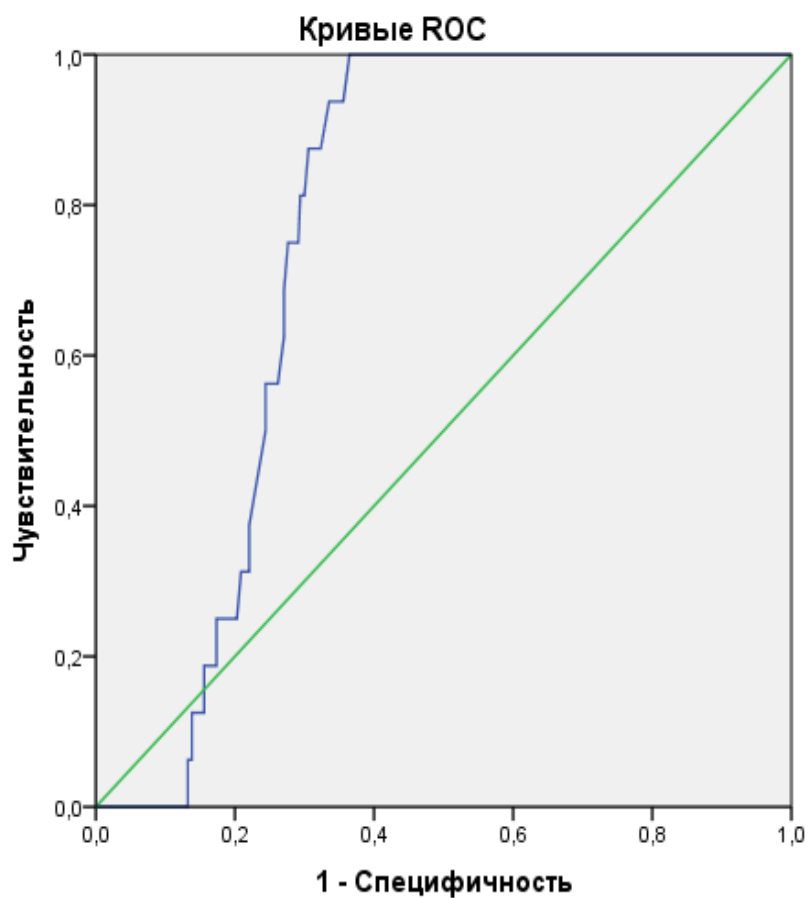


Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 10 — ROC-кривая для влияния времени до постановки диагноза СЮ на вероятность достижения эффекта

С помощью ROC-кривой (площадь под кривой составила 0,692 (95% ДИ 0,580-0,804), $p=0,009$) нами определена критическая точка по Юдену — значение времени до постановки диагноза — 5,8 месяца, чувствительность в которой составила 81,3% при специфичности 65,6%. При времени до постановки диагноза менее 5,8 месяцев вероятность отсутствия эффекта на 1-й линии низкая ($3/226=1,3\%$), а свыше 5,8 месяцев — высокая ($13/130=10,0\%$, $p=0,0002$).

Не существует как такового критического значения для уровня накопления РФП при первичном радиоизотопном исследовании. В нашем исследовании инициальный уровень накопления РФП варьировал от 120 до 990%, в среднем 357,5 [290,0;520,0]%. Данные представлены на рисунке 11.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 11 — ROC-кривая для влияния процента накопления РФП при РИД на вероятность достижения противоопухолевого эффекта

При анализе ROC-кривой (площадь под кривой составила 0,761 (95% ДИ 0,709-0,812), $p=0,0001$) мы определили критическую точку по Юдену — значение уровня накопления РФП при РИД — 397%, чувствительность в которой составила 100% при специфичности 63,5%. При накоплении РФП менее 397% вероятность отсутствия эффекта на 1-й линии низкая ($0/216=0\%$), а больше 397% — высокая ($16/140=11,4\%$, $p=0,00001$).

3.2. Характеристика пациентов по группам исследования

Большинство пациентов на момент постановки диагноза имели локализованную форму заболевания. Наиболее частая локализация во всех группах исследования — длинные кости — 198 (55,6%). Статистически значимых различий в локализации первичного очага между группами не отмечено. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 23, где проведен анализ по группам исследования.

Таблица 23 — Характеристика больных, включенных в исследование

		Протокол лечения						Всего (n=356)	
		Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
пол	муж	129	61,4	67	55,8	18	69,2	214	60,1
	жен	81	38,6	53	44,2	8	30,8	142	39,9
СЮ	костная	177	84,3	105	85,0	26	100 *0,016 +0,025	305	85,7
	внескелетная	33	15,7	18	15,0	-	-	51	14,3
стадия	II	124	59,1	67	55,8	16	61,5	207	58,2
	III	7	3,3	6	5,0	-	-	13	3,6
	IV	79	37,6	47	39,2	10	38,5	136	38,2
локализация первичного очага	осевой скелет	32	15,2	20	16,7	4	15,4	56	15,7
	таз	26	12,4	19	15,8	4	15,4	49	13,8
	конечности	117	55,7	67	55,8	14	53,8	198	55,6
	ребра	35	16,7	14	11,7	4	15,4	53	14,9
средний возраст, лет		10,1±4,5		10,6±4,6		10,5±4,5		10,3±4,6	
медиана возраста, лет		11,0 [7;14]		11,0 [7;15]		10,5 [7;14]		11,0 [7;14]	
среднее время наблюдения, мес		60,3±41,3		36,9±18,8 *0,0000001		36,9±26,7 *0,005		48,5±37,0	
медиана времени наблюдения, мес		52,3 [22,9;91,3]		35,0 [20,6;51,2]		28,4 [19,7;45,7]		40,1 [22,2;72,6]	

*- статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,05$

+ - статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,05$

Среднее время наблюдения в группе № 1 (ММСЮ-99) было статистически значимо больше и составило 60,3±41,3 мес. по сравнению с группой № 2 (СЮ-2017) и № 3 (ЕЕ-2008), в которых среднее время наблюдения составило 36,9±18,8 мес. и 36,9±26,7 мес. соответственно ($p = 0,0000001$ и $p = 0,005$). По остальным параметрам группы исследования были полностью сопоставимы (стадия заболевания, локализация процесса). В группе № 1 и № 2 распределение

по типу СЮ было приблизительно одинаковое. В группе № 3 (ЕЕ-2008) все пациенты были с костными СЮ.

В группе № 1 (ММСЮ-99) и группе № 3 (ЕЕ-2008) регистрировались большие по размерам и длиннику опухоли, по сравнению с группой № 2 (СЮ-2017). В группе № 3 в среднем отмечались наиболее высокие значения ЛДГ. Патологический перелом реже выявлен в группе № 2 (СЮ-2017), однако в этой группе более часто встречались пациенты с лимфогенным метастазированием. Данные первичного обследования представлены в таблице 24.

Таблица 24 — Данные первичного обследования пациентов в зависимости от группы исследования и анализ клинико-лабораторных данных

Фактор	Группа 1 n=210		Группа 2 n=120		Группа 3 n=26		Итого n=356	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
длинник опухоли более 8 см	151	71,9	71	59,2	19	73,1	241	67,7
объем первичный более 300 см ³	141	67,1	64	53,3	19	73,1	224	62,9%
повышение ЛДГ	121	57,6	66	55,0	17	65,4	204	57,3
лейкоцитоз	48	22,9	26	21,7	14	53,9 *0,001 +0,002	88	24,7
тромбоцитоз	120	57,1	57	47,5	15	57,7	192	53,9
гиперфибриногенемия	90	42,9	47	39,2	16	61,5 +0,031	153	43,0
патологический перелом	55	26,2	20	16,7	7	26,9	82	23,0
лимфогенное метастазирование	13	6,2	10	8,3	1	3,9	24	6,7

*статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,005$

+статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,005$

При переходе от средних значений к понятиям норма/превышение нормы нами было получено, что значимое повышение уровня лейкоцитов ($p=0,001$ для группы № 1 и $p=0,002$ для группы № 2) и фибриногена ($p=0,031$ для группы № 2) наблюдалось в группе № 3 (ЕЕ-2008) по сравнению с другими группами исследования. Из таблицы 24 видно, что в целом группы исследования были сопоставимы и значимых различий клинико-лабораторных данных при первичной диагностике не отмечалось.

3.2.1. Группа № 1 (ММСЮ-99)

Индукционную полихимиотерапию, интенсифицированную эскалацией дозы алкилирующих агентов, в рамках протокола ММСЮ-99 получили 210 пациентов, 129 (61,4%) мальчиков и 81 (38,6%) девочка. Средний возраст больных составил $10,1 \pm 4,5$ лет, с медианой 11,0 [7;14] лет. Среднее время наблюдения составило $60,3 \pm 41,3$ мес., с медианой 52,3 [22,9;91,3] мес. Эффект индукционной полихимиотерапии в нашем исследовании оценивался по объему сокращения первичной опухоли и проценту снижения уровня накопления РФП при проведении РИД. Медиана объема первичной опухоли у пациентов группы № 1 (ММСЮ 99) составила 333,9 [163,8;589,7] см³. Минимальное количество курсов индукционной терапии в группе — 1, максимальное — 9. Уменьшение курсов индукционной полихимиотерапии зачастую было связано с осложнениями основного лечения и смертью больного. Увеличение курсов терапии было связано с техническими сложностями (отсутствие эндопротеза). Медиана объема опухоли после индукционной полихимиотерапии составила 114,6 [43,7;218,4] см³. Проведение индукции привело к сокращению объемов первичного очага на 67,5 [46,0;78,0]%, а уровень накопления радиофармпрепарата снизился на 54,3 [39,3;64,8]% с 353,5 [290,0;450,0]% до 149,5 [116,0;257,0]%. Полный эффект наблюдался у 135 (64,3%) больных, частичный эффект в виде сокращения первичной опухоли на 30% и уменьшения метастатических очагов — у 60 (28,6%) больных, стабилизация процесса — у 2 (0,95%) больных, прогрессирование основного заболевания на фоне первой линии терапии выявлено у 11 (5,2%) больных. Таким образом, ОО отмечен у 195 (92,9%) пациентов, а КРО достигнут у 197 (93,8%) пациентов. Стоит отметить, что прогрессирование в основном возникало после 4-5 курсов индукционной полихимиотерапии в объеме метастатического поражения легких у 5 (45,5%) больных, костей — 7 (63,6%) больных и костного мозга — 3 (27,3%) больных. Наличие двух и более зон поражения отмечалось у 4 (36,4%) больных. Всем пациентам с прогрессированием была проведена 2-я линия терапии, в которой использовались платиносодержащие схемы лечения (ССЕ — 9 (81,8%) больных, ICE — 2 (18,2%) больных). Было проведено от 2 до 5 (в среднем 3 курса) полихимиотерапии, и на этом фоне полный эффект отмечался у 1 (9%) больного, частичный эффект — у 5 (45,5%), стабилизация — 3 (27,3%) больных, а дальнейшее прогрессирование — у 2 (18,2%) пациентов. В результате 6 (54,5%) больным удалось провести макроскопически радикальную операцию. R0-резекции удалось добиться у 4 (36,4%) больных, у 2 (18,2%) больных отмечалась R1-резекция, что потребовало проведения лучевой терапии. У всех 6 (54,5%) пациентов при плановом гистологическом заключении было выявлено более 90% жизнеспособных опухолевых клеток (1-я степень лекарственного патоморфоза). Лучевая терапия после 2-й линии индукционной полихимиотерапии проведена 7 (63,6%) пациентам,

консолидацию получили 9 (81,8%) пациентов. Данная схема индукционной полихимиотерапии была сопряжена с высокой гематологической токсичностью: так, гематологическая токсичность 3-й степени отмечалась у 50,9% пациентов, а 4 степени — у 48,6% пациентов, фебрильная нейтропения зафиксирована у 76,7% пациентов, сепсис — у 17,6% пациентов. Два пациента (0,95%) погибли от осложнений проведенной терапии на этапе индукции.

Далее нами был проведен детальный анализ факторов, влияющих на эффект индукционной терапии в группе № 1 (ММСЮ-99). Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 — Ответ на индукционную терапию в группе № 1

Факторы		Эффект лечения				p
		нет эффекта (n=13)		есть эффект (n=197)		
		абс.	%	абс.	%	
диагностика	сверхранняя диагностика —до 3 мес.	1	7,7	64	32,5	0,004
	ранняя — 3-6 месяцев	2	15,4	70	35,5	
	поздняя — более 6 месяцев	10	76,9	63	32,0	
пол	муж	8	61,5	121	61,4	0,619
	жен	5	38,5	76	38,6	
СЮ	костная	11	84,6	166	84,3	0,666
	внескелетная	2	15,4	31	15,7	
стадия	II	3	23,1	121	61,4	0,023
	III	1	7,7	6	3,1	
	IV	9	69,2	70	35,5	
локализация первичного очага	осевой скелет	2	15,4	30	15,2	0,476
	таз	2	15,4	24	12,2	
	конечности	5	38,4	112	56,9	
	ребра	4	30,8	31	15,7	
повышение ЛДГ		13	100	108	54,8	0,0006
лейкоцитоз		9	69,2	39	19,8	0,0003
тромбоцитоз		11	84,6	109	55,3	0,0002
гиперфибриногенемия		11	84,6	79	40,1	0,007
патологический перелом		4	30,8	51	25,9	0,457
лимфогенное метастазирование		3	23,1	10	5,1	0,037
длинник опухоли больше 8 см		9	69,2	142	72,1	0,522
генетические абerrации	EWSR	5	38,5	34	17,3	0,070
	CIC	-	-	-	-	
	BCOR	-	-	-	-	
тайминг	не соблюден	7	53,9	79	40,1	0,245
	соблюден	6	46,1	118	59,9	
средний возраст, лет		9,5±5,4		10,1±4,5		0,615

объем первичный, см ³	397,8 [229,3;505,6]	330,8 [163,8;589,7]	0,740
объем после нПХТ, см ³	280,8 [131,0;449,3]	112,3 [45,5;187,2]	0,008
динамика сокращения объема после нПХТ, %	12,0 [8,0;25,0]	69,0 [51,0;78,6]	0,0000001
уровень накопления РФП до лечения, %	520,0 [460,0;540,0]	345,0 [285,0;452,0]	0,00007
уровень накопления РФП после нПХТ, %	510,0 [425,0;580,0]	145,0 [115,0;220,0]	0,000006
динамика снижения уровня накопления РФП после индукции, %	3,7 [0;7,6]	55,3 [43,6;65,0]	0,000003
среднее количество курсов	4,4±1,1	5,3±0,7	0,00004

Таким образом, ранняя диагностика, выявление заболевания на более ранней стадии, отсутствие повышения лабораторных показателей (ЛДГ, лейкоциты, тромбоциты, фибриноген), отсутствие лимфогенного метастазирования, низкий уровень накопления РИД до лечения являются благоприятными факторами для достижения КРО. Им противоположные факторы — достоверно снижают вероятность достижения эффекта. В процессе лечения желательно провести больше курсов (5 и более), а выраженное снижение уровня накопления РИД после индукции свидетельствует о положительном противоопухолевом эффекте и является благоприятным прогностическим фактором КРО.

3.2.2. Группа № 2 (СЮ-2017)

Индукционная полихимиотерапия наиболее чувствительными химиотерапевтическими агентами, интенсифицированная при помощи применения «дозационно-компрессионного» режима, в рамках протокола СЮ-2017 была проведена 120 больным. В исследование вошло 67 (55,8%) мальчиков и 53 (44,2%) девочки. Средний возраст больных составил 10,6±4,6 лет, с медианой возраста —11,0 [7;15] лет. Среднее время наблюдения составило 36,9±18,8 мес., медиана 35,0 [20,6;51,2] мес. Медиана объема первичной опухоли у пациентов группы № 2 (СЮ-2017) – 231,7 [107,8;573,3] см³. Минимальное число курсов индукционной терапии в группе — 4, максимальное — 6. Уменьшение курсов индукционной полихимиотерапии до 4 наблюдалось у 1 (0,8%) больного и было связано с инфекционными осложнениями. Больше 6 курсов индукционной ПХТ в рамках протокола СЮ-2017 не отмечено. Медиана объема опухоли после индукционной полихимиотерапии составила 43,9 [9,0;133,7] см³. Проведение индукции привело к сокращению объемов первичного очага на 81,5 [62,0;93,9]%, а уровень

накопления РФП снизился на 61,2 [45,2;70,1]% с 350,0 [288,0;625,0]% до 145,0 [105,0;230,0]%. Что статистически значимо лучше, чем в группе № 1 (ММСЮ-99) и группе № 3 (ЕЕ-2008), при $p=0,000002$ и $p=0,006$ соответственно. Полный эффект наблюдался у 96 (80%) больных, частичный эффект в виде сокращения первичной опухоли на 30% и уменьшения метастатических очагов — у 22 (18, 3%) больных, стабилизация процесса — у 2 (1,7%) больных, прогрессирование в группе СЮ-2017 не наблюдалось. Таким образом, ОО отмечено у 118 (98,3%) пациентов, а КРО на индукционную полихимиотерапию отмечено у всех 120 (100%) пациентов, в связи с этим нами рассмотрены отличия пациентов с различными эффектами. Подробный анализ представлен в таблице 26.

Таким образом, 2 пациента со стабилизацией не имели значительных предпосылок для недостижения ОО (младший возраст, уменьшение количества курсов в индукции). Пациенты с ЧЭ, по сравнению с ПЭ, статистически значимо чаще имели отклонения от нормы показателей крови (ЛДГ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышенный уровень фибриногена) и высокий уровень накопления РФП до лечения. Несмотря на большее число проведенных курсов, сокращение уровня накопления РФП после индукции у пациентов с ЧЭ было значимо меньше.

Таблица 26 — Характеристики пациентов группы № 2 (СЮ-2017) в зависимости от эффекта индукционного лечения

Факторы		Эффект лечения				p
		нет эффекта (n=13)		есть эффект (n=197)		
		абс.	%	абс.	%	
диагностика	сверхранняя диагностика - до 3 мес.	1	7,7	64	32,5	0,004
	ранняя - 3-6 месяцев	2	15,4	70	35,5	
	более 6 месяцев - поздняя	10	76,9	63	32,0	
пол	муж	8	61,5	121	61,4	0,619
	жен	5	38,5	76	38,6	
СЮ	классическая	11	84,6	166	84,3	0,666
	внескелентая	2	15,4	31	15,7	
стадия	II	3	23,1	121	61,4	0,023
	III	1	7,7	6	3,1	
	IV	9	69,2	70	35,5	
локализация первичного очага	осевой скелет	2	15,4	30	15,2	0,476
	таз	2	15,4	24	12,2	
	конечности	5	38,4	112	56,9	
	ребра	4	30,8	31	15,7	

повышение ЛДГ		13	100	108	54,8	0,0006
лейкоцитоз		9	69,2	39	19,8	0,0003
тромбоцитоз		11	84,6	109	55,3	0,0002
гиперфибриногенемия		11	84,6	79	40,1	0,007
патологический перелом		4	30,8	51	25,9	0,457
лимфогенное метастазирование		3	23,1	10	5,1	0,037
длинник опухоли больше 8 см		9	69,2	142	72,1	0,522
генетические абerrации	EWSR	5	38,5	34	17,3	0,070
	CIC	-	-	-	-	
	BCOR	-	-	-	-	
тайминг	не соблюден	7	53,9	79	40,1	0,245
	соблюден	6	46,1	118	59,9	
средний возраст, лет		9,5±5,4		10,1±4,5		0,615
объем первичный, см ³		397,8 [229,3;505,6]		330,8 [163,8;589,7]		0,740
объем после нПХТ, см ³		280,8 [131,0;449,3]		112,3 [45,5;187,2]		0,008
динамика сокращения объема после нПХТ, %		12,0 [8,0;25,0]		69,0 [51,0;78,6]		0,0000001
уровень накопления РФП до лечения, %		520,0 [460,0;540,0]		345,0 [285,0;452,0]		0,00007
уровень накопления РФП после нПХТ, %		510,0 [425,0;580,0]		145,0 [115,0;220,0]		0,000006
динамика снижения уровня накопления РФП после индукции, %		3,7 [0;7,6]		55,3 [43,6;65,0]		0,000003
среднее количество курсов		4,4±1,1		5,3±0,7		0,00004

*-статистически значимые различия по сравнению с ПЭ, p<0,005

+/- статистически значимые различия по сравнению с ЧЭ, p<0,005

3.2.3. Группа № 3 (ЕЕ-2008)

Стандартная индукционная полихимиотерапия в рамках протокола ЕЕ-2008 была проведена 26 больным. В исследование вошло 18 (69,2%) мальчиков и 8 (30,8%) девочек. Средний возраст составил 10,5±4,5 лет, медиана — 10,5 [7;14] лет. Среднее время наблюдения — 36,9±26,7 мес., медиана — 28,4 [19,7;45,7] мес. В этой группе пациентов наблюдалась наибольшая медиана объема первичной опухоли, которая составила 448,5 [274,2;702,0] см³. Минимальное количество курсов индукционной терапии в группе — 5, максимальное — 9. Уменьшение курсов индукционной полихимиотерапии наблюдалось у 1 (3,8%) больного и было связано с тяжелой переносимостью индукционной полихимиотерапии и развитием инфекционных осложнений. Увеличение курсов индукционной терапии было связано с

техническими сложностями (ожидание эндопротеза). Медиана объема опухоли после индукционной полихимиотерапии составила 128,4 [54,6;265,8] см³. Проведение индукции привело к сокращению объемов первичного очага на 62,0 [44,0;82,5] % (статистически значимо меньше, чем в группе № 2 (СЮ-2017, $p=0,003$), а уровень накопления радиофармпрепарата снизился на 36,5 [21,7;53,4]% (с 480,0 [320,0;550,0]% до 310,0 [146,0;452,0]%), что статистически значимо хуже, чем в группе № 1 (ММСЮ 99) ($p=0,0005$) и группе № 2 ($p=0,000003$). Полный эффект наблюдался у 12 (50%) больных, частичный эффект в виде сокращения первичной опухоли на 30% и уменьшения метастатических очагов — у 10 (38,5%) больных, что статистически значимо выше, чем в группе № 2 ($p=0,027$), стабилизация процесса — у 1 (3,8%) больного, прогрессирование основного заболевания на фоне первой линии терапии выявлено у 3 (11,5%) больных. Таким образом, ОО был получен у 22(84,6%) пациентов, а КРО — у 23 (88,5%) пациентов. Смертей от осложнения терапии в группе № 3 зарегистрировано не было. Стоит отметить, что данная схема терапии была сопряжена с высокой токсичностью, так гематологическая токсичность 3-й степени наблюдалась в 57,7% случаев, что статистически значимо выше, чем в группе № 2 ($p=0,023$), а 4-й степени — в 34,6% ($p=0,0001$), фебрильная нейтропения развилась в 73,1% случаев, а сепсис — в 19,2%. На основании чего нами сделан вывод, что данная схема терапии менее эффективная, чем в группе № 1 и группе № 2, но более токсичная по сравнению с группой № 2. Подробная характеристика пациентов в зависимости от эффекта индукции в группе № 3 (ЕЕ-2008) представлена в таблице 27.

Таблица 27 — Характеристики пациентов группы № 3 (ЕЕ 2008) в зависимости от эффекта индукционного лечения

Факторы		Эффект лечения							
		ПЭ (n=12)		ЧЭ (n=10)		СЗ (n=1)		ПЗ (n=3)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
диагностика	сверхранняя диагностика — до 3 месяцев	3	20,0	2	20,0	1	100	1	33,3
	ранняя — 3-6 месяцев	2	16,7	3	30,0	-	-	2	66,7
	поздняя — более 6 месяцев	7	58,3	5	50,0	-	-	-	-
пол	муж	10	83,3	5	50,0	1	100	2	66,7
	жен	2	16,7	5	50,0	-	-	1	33,3
СЮ	костная	12	100	10	100	1	100	3	100
	внескелетная	-	-	-	-	-	-	-	-

стадия	II	7	58,3	5	50,0	1	100	3	100
	III	-	-	-	-	-	-	-	-
	IV	5	41,7	5	50,0	-	-	-	-
локализация первичного очага	осевой скелет	1	8,3	2	20,0	-	-	1	33,3
	таз	1	8,3	2	20,0	-	-	1	33,3
	конечности	8	66,7	4	40,0	1	100	1	33,4
	ребра	2	16,7	2	20,0	-	-	-	-
повышение ЛДГ		5	41,7	8	80,0	1	100	3	100
лейкоцитоз		4	33,3	8	80,0	1	100	2	66,7
тромбоцитоз		4	33,3	8	80,0	1	100	3	100
гиперфибриногенемия		4	33,3	9	90,0	1	100	3	100
патологический перелом		3	25,0	2	20,0	1	100	1	33,3
лимфогенное метастазирование		1	8,3	-	-	-	-	-	-
длинник опухоли больше 8 см		8	66,7	9	90,0	1	100	1	33,3
генетические аберации	EWSR	10	83,3	9	90,0	1	100	3	100
	CIC	-	-	-	-	-	-	-	-
	BCOR	-	-	1	10,0	-	-	-	-
тайминг	не соблюден	2	16,7	5	50,0	-	-	2	66,7
	соблюден	10	83,3	5	50,0	1	100	1	33,3
средний возраст, лет		9,7±4,2		12,8±4,7		7,0		9,3±4,9	
объем первичный, см ³		421,2 [168,5;666,9]		476,5 [305,8;611,5]		1235,5 +0,008		274,2 [7,2;1747,2]	
объем после индукции, см ³		65,5 [52,3;142,0]		205,5 [124,8;294,8]		982,8		131,9 [18,4;2246,5]	
динамика сокращения объема после нПХТ, %		81,3 [68,0;87,4]		54,5 [41,0;72,0] *00013		20,0		0 [0;51,0] *0,012	
уровень накопления РФП при РИД до лечения, %		330,0 [315,0;505,0]		487,5 [460,0;550,0]		580,0		490,0 [480,0;626,0]	
уровень накопления РФП после индукции, %		143,0 [125,0;310,0]		366,5 [290,0;420,0] *0,008		600,0		560,0 [290,0;730,0]	
динамика сокращения уровня накопления РФП после индукции, %		54,7 [46,6;60,3]		22,9 [19,2;33,3] *0,0009		0		0 [0;39,6] *0,025	
среднее количество курсов		6,7±1,4		6,9±1,4		9		6,0±0	

*- статистически значимые различия по сравнению с ПЭ, $p < 0,05$,

+ - статистически значимые различия по сравнению с ЧЭ, $p < 0,05$

В данной группе все пациенты с КСЮ, достигали противоопухолевого эффекта, несмотря на позднюю диагностику и 4-ю стадию заболевания. Прогрессирование при II-й

стадии болезни, выявленное у 3 пациентов с локализацией опухоли в области осевого скелета, на наш взгляд, связано с первично-рефрактерным течением, нарушением тайминга и, как следствие, невозможностью своевременно провести этап локального контроля. В группе пациентов с прогрессированием заболевания получены статистически значимые различия в проценте сокращения основного очага и уровня накопления РФП по сравнению с пациентами с частичным и полным ответом на индукционную химиотерапию ($p=0,00013$ и $p=0,0009$).

3.3. Сравнительный анализ протоколов лечения

3.3.1. Эффективность индукции проводимых протоколов

Результат индукции мы оценивали, анализируя сокращение объема первичной опухоли и снижения уровня накопления РФП при проведении радиоизотопного исследования костной системы. Объем первичной опухоли (Tumor Volume) рассчитывался по формуле (1):

$$TV = a*b*c*F, \quad (1)$$

где а, b, с – максимальные размеры опухоли в трех плоскостях. $F=0,52$ для сферических опухолей или $F=0,785$ для цилиндрических опухолей.

При последующей оценке в динамике использовался процент (%) регрессии опухоли согласно формуле (2):

$$P(\%) = \left(\frac{TV1-TV2}{TV1} \right) * 100\%, \quad (2)$$

где TV1-объем опухоли до начала лечения и TV2-объем опухоли на момент динамического контроля после проведенной индукционной полихимиотерапии. Так как показатели объема и % накопления РИД имеют ненормальное распределение, то мы представляем данные в виде медианы и квартилей. Данные первичной диагностики и эффект индукции представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Динамика объема опухоли и % накопления РФП в результате индукции в зависимости от группы терапии (МЕ [нижний; верхний квартили])

	Протокол лечения			Всего (n=356)
	Группа 1 (n=210)	Группа 2 (n=120)	Группа 3 (n=26)	
объем первичный, см ³	333,9 [163,8;589,7]	231,7 [107,8;573,3] *0,018	448,5 [274,2;702,0] +0,028	305,8 [140,0;496,1]

объем после индукции, см ³	114,6 [43,7;218,4]	43,9 [9,0;133,7] *0,0000001	128,4 [54,6;265,8] +0,001	93,6 [28,1;176,7]
динамика сокращения объема после нПХТ, %	67,5 [46,0;78,0]	81,5 [62,0;93,9] *0,0000001	62,0 [44,0;82,5] +0,003	70,0 [52,0;85,0]
уровень накопления РФП при РИД до лечения, %	353,5 [290,0;450,0]	350,0 [288,0;625,0]	480,0 [320,0;550,0] *0,009	357,5 [290,0;520,0]
уровень накопления РФП после индукции, %	149,5 [116,0;257,0]	145,0 [105,0;230,0]	310,0 [146,0;452,0] *0,0005 +0,00004	160,0 [110;269]
динамика сокращения уровня накопления РФП после индукции, %	54,3 [39,3;64,8]	61,2 [45,2;70,1] *0,001	36,5 [21,7;53,4] *0,0005 +0,000003	55,5 [39,9;65,6]

*статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,005$

+статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,005$

При анализе медиан объема первичной опухоли до начала лечения статистически значимых различий не выявлено, однако стоит отметить, что максимальная медиана объема образований по группам пациентов зафиксирована в группе № 3 (ЕЕ-2008), минимальная — в группе № 1 (ММСЮ-99). Проведение индукции привело к сокращению объемов первичного очага на 70,0 [52,0;85,0]%, максимально — в группе № 2 (СЮ-2017) — 81,5 [62,0;93,9]%, что статистически значимо больше, чем в группе № 1 (ММСЮ-99) — 67,5 [46,0;78,0]% ($p=0,0000001$).

До начала лечения в группе № 2 (СЮ-2017) нами зарегистрирован самый высокий уровень накопления РФП при РИД, тогда как после неoadъювантной ПХТ он стал самым низким в рассматриваемых группах лечения. Соответственно, процент сокращения уровня накопления остеотропного радиоизотопного препарата (Tc^{99}) при лечении по протоколу СЮ-2017 (группа № 2) был максимальным — 61,2 [45,2;70,1]%, что статистически значимо больше, чем в других группах. В группе № 3 (ЕЕ-2008) динамика сокращения была минимальной — 36,5 [21,7;53,4]% ($p=0,0005$ по сравнению с группой № 1 и $p=0,000001$ по сравнению с группой № 2).

Эффект первой линии индукционной химиотерапии по группам исследования представлен в таблице 29, из которой видно, что в среднем ПЭ на первую линию индукционной полихимиотерапии отмечен у 68,3% больных, а максимальное количество больных с полным эффектом наблюдалось в группе с дозационно-компрессионным режимом (группа № 2 (СЮ-

2017)) и составило 80%, что статистически значимо лучше, чем в группе № 1 — 64,3% (при $p=0,003$) и в группе № 3 — 46,2% ($p=0,0004$).

Таблица 29 — Эффект первой линии индукционной ПХТ в зависимости от группы лечения

		Группа больных						Всего (n=356)	
		Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
эффект нПХТ	ПЭ	135	64,3 *0,003	96	80,0	12	46,2 *0,0004	243	68,3
	ЧЭ	60	28,5 *0,025	22	18,3	10	38,5 *0,027	92	25,8
	СЗ	2	1,0	2	1,7	1	3,8	5	1,4
	СОО	2	1,0	-	-	-	-	2	0,6
	ПЗ	11	5,2 *0,006	-	-	3	11,5 *0,005	14	3,9
ОО (ПЭ+ЧЭ)		195	92,9 *0,023	118	98,3	22	84,6 *0,010	335	94,1
КРО (ПЭ+ЧЭ+СЗ)		197	93,8 *0,002	120	100	23	88,5 *0,005	340	95,5

*- статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p<0,05$

В исследуемых группах выявлены различия клинической эффективности схем химиотерапии при оценке степени регресса опухоли по критериям RECIST 1.1 ($p<0,05$). В группе № 2 (СЮ-2017) объективный ответ составил 98,3% и встречался достоверно чаще по сравнению с группой № 1 — ОО составил 92,9% (ММСЮ-99, $p=0,023$) и группой № 3 — ОО составил 84,6% (ЕЕ-2008, $p=0,010$). Также статистически значимые различия были получены в группах пациентов с частичным эффектом — 28,5% для группы № 1, против 18,3% в группе № 2 и против 38,5% в группе № 3 (при $p=0,025$ и $0,027$ соответственно). В среднем объективный ответ на индукционную ПХТ в нашем исследовании составил 94,1%.

При анализе контроля роста опухоли мы наблюдали аналогичную тенденцию. В группе № 2 (СЮ-2017) при применении дозационно-компрессионного режима нам удалось достичь КРО=100%, что является наилучшим результатом и статистически значимо выше, чем в группе № 1 (ММСЮ-99) — КРО=93,8% ($p=0,002$) и группе № 3 — КРО=88,5% ($p=0,005$). Эффект на индукцию в зависимости от протокола лечения представлен на рисунке 12.

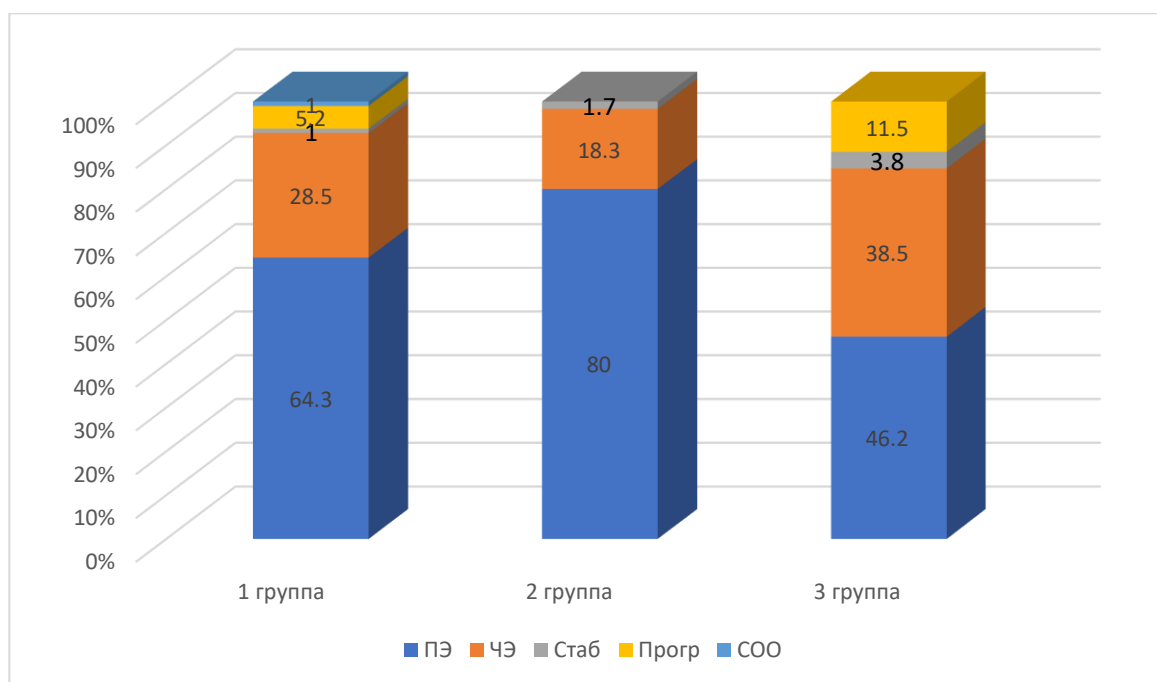


Рисунок 12 — Эффект индукции, достигнутый в рамках протокола лечения

Одним из факторов, ассоциированных с эффективностью индукционной полихимиотерапии является соблюдение тайминга (интервала между курсами). Увеличение интервала между курсами требовалось в 102 (28,7%) случаях. Наиболее часто нарушение тайминга отмечалось в группе № 1 (ММСЮ-99) — 86 (41,0%) и группе № 3 (ЕЕ-2008) — 9 (34,6%) против 7 (5,8%) в группе № 2 (СЮ-2017) ($p=0,00001$ и $p=0,0002$ соответственно). Причиной задержки очередного введения химиопрепаратов были гематологическая токсичность (тромбоцитопения любой степени, нейтропения >2 ст.) — 100% случаев, фебрильная нейтропения — 63 (61,8%) случая, сепсис — 43 (42,2%). В подавляющем большинстве нарушение тайминга (28-35 дней) у 67 (31,9%) пациентов группы № 1 отмечалось после 3-го курса индукционной ПХТ и достигало максимума (45 дней) к 5-6-му курсу индукционной ПХТ 86 (41,0%). В группе № 3 наблюдалась аналогичная тенденция. У 6 (23,1%) пациентов нарушение тайминга (25-28 дней) отмечено после 3-го курса индукции, а к 6-му курсу у 9 (34,6%) пациентов с увеличением интервалом между курсами ПХТ от 25 до 35 дней. В группе № 2 применялся дозационно-интенсификационный режим, интервал между курсами нПХТ составлял 15 дней и не должен был превышать 18 дней. Нарушением тайминга считалось увеличение интервала более 18 дней. Нарушение тайминга отмечено к 5-му курсу индукции — у 7 (5,8%) больных. В подавляющем большинстве в рамках протокола СЮ-2017 тайминг был соблюден. Данные по частоте достижения эффекта и соблюдению тайминга представлены в таблице 30.

Таблица 30 — Частота достижения эффекта и соблюдение тайминга в зависимости от числа курсов индукционной терапии

количество курсов индукционной терапии		1к	4к	5к	6к	7к	8к	9к
количество пациентов, n		1	8	213	109	13	4	8
эффект		-	4 (50,0%)	205 (96,2%)	106 (97,3%)	13 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
соблюдение тайминга		-	6 (75%)	136 (63,9%)	94 (86,2%)	9 (69,2%)	4 (71,1%)	5 (62,5%)
группа 1 (n=210)	n	1	4	173	16	11	4	1
	эффект	-	-	165 (95,4%)	16 (100%)	11 (100%)	4 (100%)	1 (100%)
	соблюдение тайминга	-	2 (50,0%)	98 (56,7%)	12 (75,0%)	7 (63,6%)	4 (100%)	1 (100%)
группа 2 (n=120)	n	-	4	39	77	-	-	-
	эффект	-	4 (100%)	39 (100%)	77 (100%)	-	-	-
	соблюдение тайминга	-	4 (100%)	37 (94,9%)	72 (93,5%)	-	-	-
группа 3 (n=26)	n	-	-	1	18	-	-	7
	эффект	-	-	1 (100%)	15 (83,3%)	-	-	7 (100%)
	соблюдение тайминга	-	-	1 (100%)	12 (66,7%)	-	-	4 (57,1%)

Таким образом, как показано в таблице 30, регресс опухоли нарастает с увеличением числа проведенных курсов, и у пациентов, получивших 5 и более курсов, достигает 100%. Нарушение тайминга не зависело от числа проведенных курсов и зачастую было связано со схемой индукционной полихимиотерапии. В связи с небольшим количеством пациентов, которым было проведено более 6 курсов индукционной терапии требуется дополнительный анализ на более репрезентативной группе.

Еще одним показателем эффективности индукционной полихимиотерапии является лекарственный патоморфоз, определявшийся после хирургического этапа лечения. Степень патоморфологического ответа опухоли в нашем исследовании оценена у 230 (64,6%) пациентов. Полный регресс опухоли в группе № 1 подтвержден патоморфологическим ответом в виде 4-й степени лекарственного патоморфоза у 62 (46,3%) больных, в группе № 2 — у 40 (50,0%) и в

группе № 3 — у 5 (31,2%) больных. При анализе частоты полных лекарственных патоморфозов значимых различий между группами исследований выявлено не было. Стоит отметить, что в группе № 2 было минимальное число пациентов 6 (7,5%) с неудовлетворительным ответом на индукцию в виде лекарственного патоморфоза 1-й степени, тогда как в группе № 3 у четверти (25%) пациентов при плановом гистологическом исследовании выявлено более 50% живых опухолевых клеток в послеоперационном материале. При гистологическом исследовании удаленного материала получены следующие данные, представленные в таблице 31.

Таблица 31 — Лекарственный патоморфоз в зависимости от протокола лечения

Степень патоморфоза	Группа исследования						Всего (n=230)	
	Группа 1 (n=134)		Группа 2 (n=80)		Группа 3 (n=16)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	26	19,4	6	7,5	4	25,0	36	15,7
2	30	22,4	23	28,8	5	31,2	58	25,2
3	16	11,9	11	13,7	2	12,6	29	12,6
4	62	46,3	40	50,0	5	31,2	107	46,5

Так как успешным результатом индукции считается достижение полного патоморфоза, рассмотрим факторы, влияющие на его достижение, представленные в таблице 32.

Таблица 32 — Факторы, влияющие на достижение полного патоморфоза (n=230)

Факторы		Полный патоморфоз				р
		нет (n=123)		есть (n=107)		
		абс.	%	абс.	%	
протокол	ММСЮ 99	72	58,6	62	57,9	0,388
	СЮ-2017	40	32,5	40	37,4	
	ЕЕ 2008	11	8,9	5	4,7	
диагностика	сверхранняя диагностика - до 3 месяцев	42	34,2	48	44,9	0,151
	ранняя – 3-6 месяцев	41	33,3	35	32,7	
	поздняя - более 6 месяцев	40	32,5	24	22,4	
пол	муж	76	61,8	62	57,9	0,553
	жен	47	38,2	45	42,1	
СЮ	костная	108	87,8	105	98,1	0,831
	внескелетная	15	12,2	2	1,9	
стадия	II	74	60,2	78	72,9	0,111
	III	3	2,4	1	0,9	
	IV	46	37,4	28	26,2	

локализация первичного очага	осевой скелет	10	8,1	4	3,7	0,234
	таз	1	0,8	4	3,7	
	конечности	89	72,4	81	75,7	
	ребра	23	18,7	18	16,8	
повышение ЛДГ		79	64,2	39	36,5	0,00003
лейкоцитоз		43	35,0	6	5,6	0,000001
тромбоцитоз		81	65,9	33	30,8	0,000001
гиперфибриногенемия		66	53,7	17	15,9	0,000001
патологический перелом		43	35,0	30	28,0	0,216
лимфогенное метастазирование		10	8,1	5	4,7	0,290
длинник опухоли больше 8 см		89	72,4	76	71,0	0,823
генетическ е аберации	EWSR	62	50,4	50	46,7	0,362
	CIC	1	0,8	-	-	
	BCOR	2	1,6	-	-	
вид ХТ	VDI	41	33,3	40	37,4	0,517
	VIDE	10	8,1	5	4,7	
	hVDC/IE	72	58,6	62	57,9	
тайминг	не соблюден	39	31,7	28	26,2	0,356
	соблюден	84	68,3	79	73,8	
средний возраст, лет		10,5±4,7		10,4±4,1		0,799
объем первичный, см ³		449,7±362,4		384,9±352,0		0,172
динамика сокращения объема после нПХТ, %		64,0 [43,0;81,0]		74,0 [62,0;85,0]		0,0007
уровень накопления РФП до лечения, %		380,0 [290,0;550,0]		315,0 [275,0;365,0]		0,00005
сокращение уровня накопления РФП после индукции, %		53,1 [34,3;63,5]		60,4 [52,0;67,9]		0,00002
среднее количество курсов		5,5±0,8		5,4±0,8		0,591

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь степени лекарственного патоморфоза с клиническим эффектом индукции ($R=-0,61$, $p=0,0000001$), числом проведенных линий нПХТ ($R=-0,29$, $p=0,00001$), процентом накопления РФП при РИД до индукции ($R=-0,34$, $p=0,0000001$) и динамикой его снижения после нПХТ ($R=0,30$, $p=0,000004$). Статистически значимой зависимости степени патоморфоза от первичного объема опухоли ($R=-0,12$, $p=0,078$), стадии заболевания ($R=-0,13$, $p=0,053$) и количества проведенных курсов индукции ($R=-0,006$, $p=0,928$) не выявлено.

В результате проведения многофакторной логистической регрессии, выполненной методом пошагового исключения, мы получили значимую математическую модель, R^2 Нэйджелкерка = 0,247. Процент корректно предсказанных данных составил 67,8%.

Независимыми прогностическими факторами для достижения полного патоморфоза от индукционного лечения стали инициальный лейкоцитоз, инициальный уровень накопления РФП при РИД свыше 394%, а также показатели уменьшения процента накопления РФП после индукции (Таблица 33).

Таблица 33 — Многофакторный логистический регрессионный анализ

Фактор	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Отношение шансов OR	95% ДИ для OR	
						Нижняя	Верхняя
лейкоцитоз	-1,240	0,543	5,221	0,022	0,289	0,100	0,838
уровень накопления РФП до лечения, %	-0,004	0,001	9,085	0,003	0,996	0,994	0,999
сокращение уровня накопления РФП после индукции, %	0,026	0,007	13,246	0,00001	1,027	1,012	1,041

Таким образом, наличие лейкоцитоза и процент накопления РФП свыше 397% при РИД до лечения снижают вероятность достижения полного патоморфоза, а снижение накопления РФП при РИД — увеличивают вероятность.

У 14 (3,9%) больных, вошедших в исследование, на фоне первой линии индукционной полихимиотерапии выявлено прогрессирование заболевания. В группе № 2 все 120 пациентов получили только первую линию индукции, пациентов с прогрессированием не было. При прогрессировании основного заболевания на первой линии, проводилась вторая линия индукционной терапии. Вторая линия проведена 12 (3,4%) больным, а третья линия терапии — 2 (0,6%) больным. В группе №1 вторая линия терапии проведена 11 (5,2%) пациентам, а в группе № 3 — одному (3,8%) пациенту. Наиболее часто во второй линии использовались платиносодержащие схемы лечения — ССЕ и ICE, 2 пациентам во второй линии терапии была применена схема VIT. В группе № 3 было 2 (7,7%) пациента, которым было проведено три линии индукционной терапии, третья линия терапии была представлена схемами GemDox и VCT. Число линий индукции представлено в таблице 34.

Таблица 34 — Сравнительная характеристика числа линий индукции

Линия индукции	Группа исследования						Всего (n=356)	
	Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	199	94,8	120	100	23	88,5	342	96,1
2	11	5,2	-	-	1	3,8	12	3,4
3	-	-	-	-	2	7,7	2	0,5

Полный эффект на второй линии индукционной терапии мы наблюдали только у 1 пациента, в основном нами регистрировался ЧЭ либо стабилизация опухолевого процесса. Эффект схем 2-й и 3-й линии в группах при прогрессировании на первую линию индукционной полихимиотерапии представлен в таблицах 35 и 36.

Таблица 35 — Эффект 2-й линии индукционной терапии

Эффект 2-й линии нПХТ	Группа исследования						Всего (n=14)	
	Группа 1 (n=11)		Группа 2 (n=0)		Группа 3 (n=3)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЭ	1	9,1	-	-	-	-	1	7,1
ЧЭ	5	45,4	-	-	1	33,3	6	42,9
СЗ	3	27,3	-	-	-	-	3	21,4
ПЗ	2	18,2	-	-	2	66,7	4	28,6

Как видно из таблицы 36, при прогрессировании на второй линии из 4 пациентов 3-я линия химиотерапии проведена только 2 (50%) больным из группы № 3 (ЕЕ-2008) с достижением стабилизации. В связи с этим рефрактерное течение заболевания и развитие устойчивости к лекарственной терапии является наиболее сложной проблемой у пациентов с саркомой Юинга, что в свою очередь требует поиска новых дополнительных терапевтических опций.

Таблица 36 — Эффект 3-й линии индукционной терапии

Эффект 3-й линии	Группа исследования						Всего (n=2)	
	Группа 1 (n=0)		Группа 2 (n=0)		Группа 3 (n=2)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
СЗ	-	-	-	-	2	100	2	100,0

Таким образом, на фоне проводимой индукционной полихимиотерапии, с применением 3-й линии терапии эффект лечения был достигнут у 352 (98,9%) пациентов. У 4 из 210 пациентов группы № 1 (ММСЮ) эффект не достигнут в связи с тем, что 2 пациента погибли от осложнений терапии и у 2 пациентов выявлено прогрессирование на фоне индукции. Нами определена продолжительность эффекта — время от даты его установления до даты прогрессирования или даты последнего контакта при ремиссии. Данные представлены в таблице 37.

Таблица 37 — Продолжительность эффекта в зависимости от протокола

Группа исследования	Группа 1 (n=206)	Группа 2 (n=120)	Группа 3 (n=26)	Всего (n=352)
продолжительность эффекта	47,5±41,6	34,8±22,2 *0,002	29,9±28,8 *0,038	41,9±35,8

* статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,005$

Продолжительность эффекта статистически значимо дольше в группе № 1 (ММСЮ-99), чем в группах № 2 (СЮ-2017) и № 3 (ЕЕ-2008) ($p=0,002$ и $p=0,038$ соответственно). Различия связаны, видимо, с более долгим временем наблюдения за первой группой.

3.3.2. Токсичность проводимых протоколов

В результате интенсификации в выбранных режимах эффективность терапии зачастую была сопряжена с высокой токсичностью. В связи с этим в нашем исследовании проведен подробный анализ токсичности различных режимов индукционной полихимиотерапии. Нами была оценена токсичность индукционной терапии у 356 больных на 1947 курсах: в группе № 1 (ММСЮ 99) у 210 пациентов на 1096 курсах, в группе № 2 у 120 больных на 675 курсах, в группе № 3 на 176 курсах.

Наиболее часто встречаемым видом токсичности являлась гематологическая. На фоне проводимой индукционной полихимиотерапии, развитие лейкопении 4-й степени в группе № 1 (ММСЮ-99) отмечено у 209 (99,5%) пациентов, в группе № 2 (СЮ-2017) — у 54 пациентов (45,8%), в группе № 3 (ЕЕ-2008) — у 23 пациентов (84,6%). Статистически значимые различия получены в группе № 1 и группе № 3 по сравнению с группой № 2 (СЮ-2017), в которой отмечен наиболее низкий уровень развития лейкопении 4-й степени ($p=0,00001$ и $p=0,0002$ соответственно). Стоит отметить, что лейкопения 4-й степени в группе № 2 была управляемой, так как обязательным условием проведения дозационно-компрессионных курсов терапии

являлась плановая межкурсовая стимуляция гранулоцитарного роста лейкопоза препаратами Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут., которая в рамках протокола СЮ-2017 начиналась спустя 24 часа от окончания введения полихимиотерапии (на 6-й день цикла) и заканчивалась на 14-й день цикла (за 24 часа от начала следующего курса ПХТ либо при достижении целевых значений лейкоцитов выше $2,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $1,0 \times 10^9$ /л). В группе № 1 и № 3 препараты Г-КСФ использовались при развитии лейкопении и нейтропении 4-й степени, при снижении абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) ниже $0,5 \times 10^9$ /л. Плановая стимуляция гранулоцитопоза, применяемая в группе № 2, позволила снизить процент развития фебрильной нейтропении до 16% по сравнению с группой № 1 — 161 (76,7%) больной и группой № 3 18 (69,2%) больных при $p=0,00001$ и $p=0,00001$ соответственно. Сепсис на фоне индукционной терапии в группе № 2 (СЮ-2017) развился только в 2 (1,7%) случаях, в группе № 1 — у 37 (17,6%) пациентов, в результате чего 2 пациента погибли от септического шока и синдрома полиорганной недостаточности, в группе № 3 также у 4 (15,4%) больных был установлен диагноз сепсис на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения, что статистически значимо выше по сравнению с группой № 2 ($p=0,00001$ и $p=0,010$ соответственно). Умерших от сепсиса пациентов в группе № 2 и № 3 не было.

Тромбоцитопения 4-й степени (уровень снижения тромбоцитов ниже 20×10^9 /л в группе № 1 и группе № 3 наблюдалась с примерно одинаковой частотой и составила 69,5% случаев (у 146 пациентов) и 65,4% случаев (у 18 пациентов), что статистически значимо выше, чем в группе № 2 — 31,7% (у 38 пациентов) при $p=0,00001$ и $p=0,0005$ соответственно. Клиническими проявлениями тромбоцитопении 4-й степени являлись кровотечения, геморрагический синдром в виде синячковых элементов на коже пациента и петехиальных элементов на слизистых. Для купирования данного вида осложнений наиболее часто применялась заместительная трансфузионная терапия тромбоконцентратом.

Анемия 3-й степени (снижение уровня Нв ниже 80 г/л), потребовавшая проведения заместительной гемотрансфузионной терапии в группе № 1, наблюдалась у 168 (80,0%) больных, в группе № 3 этот процент был несколько ниже — 20 (76,9%), наименьшее количество анемий 3-й степени зафиксировано в группе № 2 у 63 (52,5%) детей.

Также нами проведен анализ негематологической токсичности. Выбранные режимы терапии зачастую характеризовались высоким эметогенным потенциалом. Во всех трех протоколах использовалось обязательное соблюдение принципов противорвотной терапии. В связи с чем применялась многокомпонентная антиэметическая терапия, включающая блокаторы NK1-рецепторов, блокаторов 5-HT₃-рецепторов, глюкокортикостероиды. Критерием эффективности противорвотной терапии являлось полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов с момента введения противоопухолевых препаратов. В группе

№ 1 эметический синдром 3-й степени зафиксирован в 107 (51%) случаях, в группе № 3 — в 16 (61,5%). В группе № 2 эметический синдром не превышал 1-2-ю степени.

Стоматит/мукозит являются наиболее частыми осложнениями, развивающимися на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения. Наиболее часто с профилактической целью используется уход за полостью рта: полоскание полости рта для уменьшения накопления бактерий после каждого приема пищи, применение растворов антисептиков после каждого приема пищи, низкомикробная диета. В группе № 2 (СЮ-2017) стоматит 4-й степени зафиксирован не был. Стоматит 3-й степени наблюдался у 5 (4,2%) пациентов, что статистически значимо ниже, чем в группе № 1 (ММСЮ 99) — 113 (53,8%) больных при $p=0,00001$ и в группе № 3 (ЕЕ-2008) — 17 (65,4%) больных при $p=0,00001$.

Нейтропенический энтероколит также является одним из осложнений химиоиндуцированной аплазии кроветворения, наиболее частыми симптомами которого являются боли в животе, многократный жидкий стул с примесью слизи, крови, тенезмы. В запущенных случаях отмечается присоединение лихорадки, перитонеальных симптомов, нарушение моторики. В группе № 1 (ММСЮ-99) и № 3 (ЕЕ-2008) частота развития нейтропенического энтероколита 3-й степени была примерно одинакова и составила 38,1% (80 больных) и 34,6% (9 больных). В группе № 2 (СЮ-2017) колитов 3-4-й степени зафиксировано не было.

Профиль печеночной и почечной токсичности был примерно одинаков во всех группах исследования, и в подавляющем большинстве случаев либо полностью отсутствовал, либо не превышал 1-й степени.

Нами также была проанализирована кардиологическая токсичность. Частота развития дисфункции левого желудочка на фоне токсического поражения антрациклиновыми антибиотиками, проявляющейся в виде стойкой сердечной недостаточности, по данным D.D.Von Hoff, составляет 2,2% [119]. Одним из важнейших факторов, определяющих развитие сердечной недостаточности, является кумулятивная доза доксорубицина, причем риск ее развития наступает при достижении кумулятивной дозы 550 мг/м^2 и составляет 3-5%, увеличивается до 18-48% при дозе 700 мг/м^2 [131]. Кумулятивная доза антрациклинов является значимым фактором, который и сегодня остается предиктором развития сердечной недостаточности. Для мониторинга кардиотоксичности используется эхокардиография с оценкой сократительной функции миокарда левого желудочка. Ранним признаком развития кардиотоксичности является уменьшение абсолютной величины фракции выброса левого желудочка на 10 и более процентных пунктов по сравнению с предыдущими исследованиями. Во всех трех группах исследования нарушение функции со стороны сердечно-сосудистой

системы не отмечалось, доза антрациклиновых антибиотиков при первичном лечении не превышала 400 мг/м².

Неврологическая токсичность, проявляющаяся преимущественно в полинейропатиях, отмечалась только в группе № 1 (ММСЮ-99) у 29 (13,8%) и у 2 (7,7%) пациентов из группы № 3 (ЕЕ-2008), несмотря на то что кумулятивная доза винкристина во всех трех группах была примерно одинаковой и не превышала 30 мг/м². Во всех случаях тяжелой полинейропатии отмечено ее разрешение до 1 ст. в течение 6 мес. после завершения лечения. Подробный анализ видов токсичности представлен в таблице 38.

Таблица 38 — Постхимиотерапевтическая токсичность в группах исследования

Вид токсичности	Степень	Протокол лечения						Всего (n=356)	
		ММСЮ 99 (n=210)		СЮ-2017 (n=120)		ЕЕ 2008 (n=26)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
токсичность общая	2	2	1,0 *0,00001	75	62,5	1	3,9 *0,00001	78	21,9
	3	108	51,4 *0,002	41	34,2	10	38,5	159	44,7
	4	100	47,6 *0,00001	4	3,3	15	57,7 *0,00001	119	33,4
гематологическая	2	1	0,5 *0,00001	73	60,8	1	3,8 +0,033 *0,00001	77	21,6
	3	107	50,9 *0,002	41	34,2	10	38,5	163	45,8
	4	102	48,6 *0,00001	6	5,0	15	57,7 *0,00001	116	32,6
лейкопения	3	1	0,5 *0,00001	65	54,2	4	15,4 *0,00002 +0,00005	70	19,7
	4	209	99,5 *0,00001	55	45,8	22	84,6 *0,00002 +0,00005	286	80,3
тромбоцитопения	2	1	0,5 *0,00001	13	10,8	1	3,9	15	4,2
	3	63	30,0 *0,00001	68	56,7	8	30,8 *0,00014	139	39,0
	4	146	69,5 *0,00001	39	32,5	17	65,4 *0,00002	202	56,8
анемия	1	-	-	2	1,7	-	-	2	0,6
	2	40	19,0 *0,00001	55	45,8	6	23,1 *0,00026	101	28,4
	3	168	80,0 *0,00001	63	52,5	20	76,9 *0,00018	251	70,5
	4	2	1,0	-	-	-	-	2	0,5

фебрильная нейтропения	0	49	23,3 *0,00001	104	86,7	8	30,8 *0,00001	161	45,2
	1	161	76,7 *0,00001	16	13,3	18	69,2 *0,00001	195	54,8
сепсис	0	173	82,4 *0,00001	118	98,3	22	84,6 *0,010	313	87,9
	1	37	17,6 *0,00001	2	1,7	4	15,4 *0,010	43	12,1
гастроинтестина- льная	0	-	- *0,00001	47	39,2	1	3,9 *0,00001	48	13,5
	1	11	5,2 *0,00001	35	29,2	3	11,5 *0,048	49	13,8
	2	70	33,3	37	30,8	5	19,2	112	31,5
	3	107	51,0 *0,00001	1	0,8	15	57,7 *0,00001	123	34,6
	4	22	10,5 *0,00001	-	-	2	7,7 *0,031	24	6,7
стоматит/ мукозит	1	2	1,0 *0,00001	56	46,6	3	11,5 *0,001 +0,010	61	17,1
	2	69	32,8 *0,003	58	48,3	6	23,1 *0,004	133	37,4
	3	113	53,8 *0,00001	6	5,0	16	61,5 *0,00001	135	37,9
	4	26	12,4 *0,00001	-	-	1	3,9	27	7,6
нейтропеничес- кий энтероколит	0	11	5,2 *0,00001	74	61,7	3	11,5 *0,00001	88	24,7
	1	54	25,7 *0,017	45	37,5	5	19,2	104	29,2
	2	64	30,5 *0,00001	1	0,8	8	30,8 *0,00001	73	20,5
	3	80	38,1 *0,00001	-	-	9	34,6 *0,00001	89	25,0
	4	1	0,5	-	-	1	3,9	2	0,6
гепатотоксично- сть	0	158	75,3 *0,001	107	89,2	23	88,5	288	80,9
	1	45	21,4 *0,0005	10	8,3	3	11,5	58	16,3
	2	7	3,3	2	1,7	-	-	9	2,5
	3	-	-	1	0,8	-	-	1	0,3
нефротоксично- сть	0	168	80,0 *0,003	109	90,8	20	76,9 *0,014	297	83,4
	1	39	18,6 *0,001	8	6,7	5	19,2 *0,013	52	14,6
	2	3	1,4	2	1,7	1	3,9	6	1,7
	4	-	-	1	0,8	-	-	1	0,3
неврологическая	полинейро- патия	29	13,8	-	-	2	7,7	31	8,7

Продолжение таблицы 38

кардиологическая	1-4	-	-	-	-	-	-	-	-
кожная токсичность	1	17	8,1	10	8,3	3	11,5	30	8,4
	2	18	8,6	8	6,7	3	11,5	29	8,1
	3	10	4,8	1	0,8	2	7,7	13	3,7

*- статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,05$

+ статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,005$

Частота эпизодов кожной токсичности всех степеней составила 20,2% (72 пациента), в т.ч. 3 ст. — 3,7% (13 пациентов); кожная токсичность была представлена ладонно-подошвенным синдромом, гиперпигментацией кожи дистальных отделов конечностей, а также онихолизом. Разрешение явлений кожной токсичности отмечено у всех пациентов на фоне проводимой симптоматической терапии в течение 2-3 недель после завершения ПХТ.

Таким образом, в группе № 2 (СЮ-2017), несмотря на интенсификацию индукционной химиотерапии, не отмечалось нарастания токсичности. Профиль токсичности был приемлем и не превышал 2-3-ю степени. Тяжелых нежелательных явлений отмечено не было. В группе № 1 отмечался максимальный профиль токсичности 3-4-й степени, в связи с чем подходы к терапии были изменены. Эскалация дозы алкилирующих агентов, протестированная в исследовании ММСЮ-99, а также в исследовании Intergroup POG-CCG Ewing (POG-9354 / CCG-7942) не показала преимуществ в повышении ОВ и ВБП, но была сопряжена с большей токсичностью. Аналогичная тенденция отмечалась и в группе № 3, отличающейся самой низкой эффективностью индукционной полихимиотерапии и крайне высоким профилем токсичности 4-й степени, составившем 57,7%, что статистически значимо выше, чем в группе № 2 (при $p = 0,00001$). В нашем исследовании мы получили данные в группе № 3, соответствующие данным мировых исследований по анализу токсичности курсов VIDE, применяемых в протоколах Euro Ewing 99 и Euro Ewing 2008 и опубликованных С. Juergens at all. в 2006 году. Так, процент нейтропении 4-й степени и связанной с ней лихорадки, по данным авторов, составил 60,8% и 65,8% соответственно [74]. В таблице 39 представлена сравнительная характеристика групп исследования с данными мировых протоколов.

Таблица 39 — Сравнительная характеристика лечения СЮ с мировыми протоколами

Группа	Количество наблюдений	Стоматит	Фебрильная нейтропения	Смерть от токсичности	Вторые ЗНО
EICESS 92 VAIA EVAIA [38, 97]	240 252	19(8%) 33(13%)	139(58%) 219(87%)	4	2 солидных 4 гомобластога
EURO-E.W.I.N.G 99 [74]	851	102(12%)	579(68%)	5	2 гомобластога 3 солидных опухолн
AEWS 0031 [127]	568	17(3%)	40(7%)	1	нет данных за вторые ЗНО
ММСЮ- 99	210	26(12,4%)	161(76,8%)	2	1 солидная 3 гомобластога
ЕЕ-2008 данные НИИ ДОиГ	26	1(3,9%)	18(69,2%)	0	нет данных за вторые ЗНО
СЮ-2017	120	0	17(13,3%)	0	нет данных за вторые ЗНО

На основании чего можно сделать вывод, что в контексте литературных данных соотношение эффективности и токсичности изучаемых нами протоколов позволяет характеризовать протокол СЮ-2017 как высокоэффективный вариант индукционной ПХТ с приемлемым профилем токсичности.

3.3.3. Локальный контроль в группах исследования

Локальный контроль — неотъемлемая часть комбинированного/ комплексного лечения. Только при таком подходе возможно достичь положительных результатов лечения. В связи с тем, что на этапе индукции выбыло 3 пациента из группы № 1, получавших лечение по протоколу ММСЮ-99: 2 пациента — из-за смерти от осложнений терапии, 1 пациент — в результате прогрессирования заболевания; локальный контроль был проведен 353 больным. Местный контроль опухоли осуществлялся за счет хирургического лечения, которое было выполнено в 169 (47,9%) случаях и за счет лучевой терапии, которая была проведена 123

(34,8%) пациентам. У 61 (17,3%) больного был применен комплексный подход (операция и лучевая терапия). Данные представлены в таблице 40.

Таблица 40 — Характеристика методов локального контроля в исследуемых группах больных (n=353)

Метод локального контроля	Группа исследования						Всего (n=353)	
	Группа 1 (n=207)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
операция	111	53,6	49	40,8	9	34,6	169	47,9
ЛТ	73	35,3	40	33,4	10	38,5	123	34,8
операция +ЛТ	23	11,1	31	25,8	7	26,9	61	17,3

После проведения данного лечения выбыло еще 2 пациента — один из группы № 1 (ММСЮ-99) после ЛТ и один из группы № 2 (СЮ-2017) — после операции в связи с плохой переносимостью индукционной терапии и развитием осложнений, не позволивших продолжить системную терапию.

3.3.4. Эффективность консолидирующей терапии проводимых протоколов

Консолидирующая терапия являлась завершающим этапом лечения и начиналась непосредственно после этапа локального контроля. В нашем исследовании консолидация проведена 351 пациенту, 16 (4,6%) из них на этапе консолидации была применена ВДХТ с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК. Стандартная консолидация, предусмотренная протоколами лечения, проведена 335 (95,4%) пациентам. В таблице 41 представлены данные по эффективности первой линии консолидации, а также проведен сравнительный анализ стандартной консолидации и интенсифицированного варианта (ВДХТ с ауто-ТГСКК).

В подавляющем большинстве случаев 295 (84,1%) проведена 1-я линия консолидации. Наилучший объективный ответ первой линии консолидации достигнут в группе № 2 (СЮ-2017) при стандартной консолидации — 89,7%, против 77,0% в группе № 1 (ММСЮ-99) ($p=0,215$) и 83,3% в группе № 3 (ЕЕ-2008). Контроль роста опухоли по окончании стандартной консолидации в группе № 2 (СЮ-2017) — 89,7%, что выше группы № 1 (ММСЮ-99) — 77,0% (при $p=0,005$) и выше группы № 3 (ЕЕ-2008) — 87,5% ($p=0,422$).

Статистически значимо реже, чем при стандартной адъювантной ПХТ, ОО на фоне консолидации при использовании ВДХТ отмечался в группе № 2 (СЮ-2017) — 58,3% по сравнению с ВДХТ в группе №3 (ЕЕ-2008) — 50,0% ($p=0,010$). Мы связываем такую тенденцию

прежде всего с тем, что в группу ВДХТ были включены пациенты с изначально крайне неблагоприятным прогнозом.

Таблица 41 — Эффективность 1-ой линии консолидации в зависимости от ее вида

Группа исследования		Группа 1 (n=206)		Группа 2 (n=119)		Группа 3 (n=26)		Всего (n=351)	
вид консолидации		аПХТ	ВДХТ	аПХТ	ВДХТ	аПХТ	ВДХТ	аПХТ	ВДХТ
количество пациентов		204	2	107	12	24	2	335	16
эффект 1 линии консолидации	ПЭ	142 (69,6)	2 (100)	93 (86,9)	6(50) *0,005	16 (66,7)	1(50,0)	251 (74,9)	9 (56,3)
	ЧЭ	15 (7,3)	-	3(2,8)	1(8,3)	4 (16,7)	-	22 (6,6)	1 (6,2)
	СЗ	-	-	-	-	1(4,2)	-	1(0,3)	-
	СОО	3(1,5)	-	1(0,9)	-	-	-	4 (1,2)	-
	ПЗ	44 (21,6)	-	10 (9,4)	5(41,7) *0,008	3 (12,5)	1 (50,0)	57 (17,0)	6 (37,5)
объективный ответ 1 линии (ПЭ+ЧЭ)		157 (77,0)	2 (100)	96 (89,7)	7(58,3) *0,010	20 (83,3)	1 (50,0)	273 (81,5)	10 (62,5)
КРО 1 линии		157 (77,0)	2 (100)	96 (89,7)	7(58,3) *0,010	21 (87,5)	1 (50,0)	274 (81,8)	10 (62,5)

*статистически значимые различия по сравнению с аПХТ, $p < 0,05$

Прогрессирование на фоне первой линии консолидации отмечено у 63 (18,0%) пациентов, из них 2-я линия терапии проведена 54 (85,7%) больным, 9 (14,3%) больным в связи с бурными темпами прогрессирования 2-я линия не проводилась. Также вторая линия консолидации была проведена 2 (0,6%) пациентам, у которых на фоне первой линии консолидации при окончании программного лечения отмечался ЧЭ. Соответственно, вторая линия консолидации проведена 56 пациентам. Наиболее часто — у 32/56 (57,1%) больных во второй линии консолидирующей терапии применяли комбинацию с платиносодержащими препаратами (ICE/CCE). В 22/56 (39,3%) случаях во второй линии консолидации была применена комбинация иринотекана с алкилирующим агентом и винкаалкалоидом (VIT). Двум (0,6%) больным во второй линии консолидации была проведена ВДХТ с ауто-ТГСКК. Эффект второй линии также оценивали по критериям RECIST. СОО — у 1 (1,8%) больного, ПЭ — 2 (3,6%) больных, ЧЭ — 2 (3,6%), СЗ — 1 (1,8%), ПЗ — 50 (89,2%) больных. Таким образом, ОО наблюдался только 4/14 (28,6%) больных, из группы № 2 (СЮ-2017). Максимальное количество пациентов с прогрессированием наблюдалось в группе № 1 (ММСЮ 99) — 44 (21,3%). Проведение 2-й линии у 40/44 (90,9%) из них не дали положительного эффекта. В таблице 42 представлены режимы консолидации и их эффект в группах исследования.

Таблица 42 — Режимы консолидации и ее эффективность в группах

Факторы			Группа исследования						Всего (n=351)	
			Группа 1 (n=206)		Группа 2 (n=119)		Группа 3 (n=26)			
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
линий консолида ции	1		166	80,6	105	88,2	24	92,3	295	84,1
	2		40	19,4	14	11,8	2	7,7	56	15,9
вид консолида ции	1 линия	аПХТ	204	99,0	107	89,9 *0,0002	24	92,3	335	95,4
		ВДХТ	2	1,0	12	10,1 *0,0002	2	7,7	16	4,6
	2 линия	аПХТ	40	19,4	13	10,9 *0,046	1	3,9 *0,034	54	
		ВДХТ	-	-	1	0,8	1	3,9	2	0,6
эффект 1 линии консолида ции	ПЭ		144	69,9	99	83,2 *0,008	17	65,4 +0,042	260	74,1
	ЧЭ		15	7,3	4	3,4	4	15,4 +0,035	23	6,5
	СЗ		-	-	-	-	1	3,9	1	0,3
	СОО		3	1,5	1	0,8	-	-	4	1,1
	ПЗ		44	21,3	15	12,6 *0,032	4	15,4	63	18,0
ОО 1 линии (ПЭ+ЧЭ)			159	77,2	103	86,6 *0,026	21	80,8	283	80,6
КРО 1 линии			159	77,2	103	86,6 *0,026	22	84,6	284	80,9
эффект 2 линии консолидации (n=56)	ПЭ		-	-	2	14,3	-	-	2	3,6
	ЧЭ		-	-	2	14,3	-	-	2	3,6
	СЗ		-	-	1	7,1	-	-	1	1,8
	СОО		-	-	-	-	1	50,0	1	1,8
	ПЗ		40	100	9	64,3	1	50,0	50	89,2
ОО 2 линии (ПЭ+ЧЭ)			-	-	4	28,6	-	-	4	7,2
КРО 2 линии			-	-	5	35,7	-	-	5	8,9
на момент окончания консолидации	ПЭ		144	69,9	101	84,9 *0,002	17	65,4 +0,025	262	74,6
	ЧЭ		15	7,3	4	3,4	4	15,3 +0,035	23	6,6
	СЗ		-	-	1	0,8	1	3,9	2	0,6
	СОО		3	1,5	1	0,8	1	3,9	5	1,4
	ПЗ		44	21,3	12	10,1 *0,010	3	11,5	59	16,8

ОО консолидации (ПЭ+ЧЭ)	159	77,2	105	88,3 *0,009	21	80,7	285	81,2
КРО консолидации	159	77,2	106	89,1	22	84,6	287	81,8
ауто-ТГСК	2	1,0	13	10,9 *0,0001	3	11,5 *0,011	18	5,1
поддерживающая терапия	-	-	10	8,4 *0,00001	1	3,9	11	3,3

*- статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,05$

+ статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,005$

По итогу при недостижении эффекта в первой линии применялась вторая линия консолидации, позволившая увеличить ОО с 80,6% до 81,2% и КРО с 80,9% до 81,8%.

3.4. Отдаленные результаты лечения

197 (55,3%) пациентов за время наблюдения ($52,0 \pm 34,2$ месяцев, от 3,8 до 131 месяцев, медиана 43,4 [23,5;74,0] месяцев) получили только инициальное лечение. В результате первичного лечения 191 (53,7%) пациент достиг ремиссии — у 190 (53,4%) больных — ПЭ, 1 (0,3%) больной из группы № 3 (ЕЕ-2008) — ЧЭ. В группе № 2 (СЮ-2017) ремиссию зарегистрировали у 70,8% пациентов, что статистически значимо выше, чем в группе № 1 (ММСЮ-99) — 45,7%, ($p = 0,00001$) и группе № 3 (ЕЕ-2008) — 38,5%, ($p = 0,002$). 6 (1,7%) больных умерли от осложнений лечения — чаще в группе № 1 (ММСЮ-99).

Основное событие, отмеченное в ходе лечения больных, — это прогрессирование заболевания. Прогрессирование — это любой возврат заболевания вне зависимости от сроков возникновения. В нашем исследовании в структуру прогрессирования было включено рефрактерное течение, возникающее на фоне лечения, и рецидив заболевания — прогрессирование спустя 3 месяца от окончания противоопухолевого лечения. По локализации рецидив подразделялся на местный (в области первичной опухоли), регионарный (в области регионарных лимфатических коллекторов, расположенных вблизи первичной опухоли) и системный (метастаз в месте, отдаленном от первичного очага). По времени возникновения рецидивы могут быть ранними (менее 24 месяцев от начала первичной терапии) и поздними (более 24 месяцев от начала первичной терапии).

При анализе рецидивов, ранний рецидив отмечался у 56/89 (62,9%) больных, поздний — у 33/89 (37,1%) больных. В группе № 3 (ЕЕ-2008) ранние рецидивы возникали достоверно чаще, чем в двух других группах ($p = 0,014$). Подход в терапии зависел от времени возникновения рецидива и его объема. При ранних рецидивах использовались две основные схемы лечения:

ICE/CCE — 30/56 (53,6%) и VIT — 26/56 (46,4%) пациентов. При поздних рецидивах в 6/33 (18,2%) случаях проведена первичная схема лечения VDC/IE, в 15/33 (45,4%) — ICE/CCE и в 12/33 (36,4%) — VIT (Таблица 43).

Таблица 43 — Структура рецидивов в группах исследования

Характер рецидива		Протокол лечения						Всего (n=89)	
		Группа 1 (n=59)		Группа 2 (n=18)		Группа 3 (n=12)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ранний		32	54,2	13	72,2	11	91,7 *0,014	56	62,9
поздний		27	45,8	5	27,8	1	8,3 *0,014	33	37,1
вид	локальный	2	3,4	4	22,2 *0,02 4	1	8,3	7	7,9
	метастаз	54	91,5	14	77,8	10	83,4	78	87,6
	локальный+ метастаз	3	5,1	-	-	1	8,3	4	4,5

*- статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,05$

В программе лечения рецидивов, как и при первичной терапии, применялся комплексный подход (Таблица 44). Локальный контроль удалось провести в 60/89 (67,4%) случаях. Из них 36/60 (60,0%) больным была применена только лучевая терапия, 15/60 (25,0%) — хирургическое лечение, а комплексное лечение (операция и лучевая терапия) проведено 9/60 (15,0%) больным.

Таблица 44 — Эффективность лечения рецидивов

Эффект терапии	Эффективность лечения рецидивов (n=89)	
	абс.	%
полный эффект (ПЭ)	22	24,7
частичный эффект (ЧЭ)	5	5,6
стабилизация заболевания (СЗ)	4	4,5
смерть от осложнений (СОО)	1	1,2
прогрессирование заболевания (ПЗ)	28	64,0
объективный ответ (ОО)	27	30,3
контроль роста опухоли (КРО)	31	34,8

Как показано в таблице 44, ПЭ удалось достичь у 22/89 (24,7%) больных, ЧЭ — у 5/89 (5,6%), СЗ — 4/89 (4,5%). Прогрессирование заболевания констатировано у 57/89 (64,0%), 1/89 (1,2%) больной умер от осложнений терапии. Таким образом, ОО наблюдался в 27/89 (30,3%) случаях, КРО удалось достичь 31/89 (34,8%), в ремиссии после развития рецидивов — 31/89 (34,8%).

Также в структуру событий были отнесены вторая опухоль (ЗНО, возникающее как минимум через 6 месяцев после завершения специфической терапии инициальной опухоли, характеризующееся иным гистологическим строением) и смерть от осложнений терапии. Основные события, регистрируемые нами в группах исследования представлены в таблице 45.

Из таблицы 45 видно, что вторая опухоль была зарегистрирована у 4/356 (1,1%) пациентов из группы № 1 (ММСЮ-99). Срок возникновения второй опухоли составил от 10,9 мес. до 144,7 мес. У $\frac{3}{4}$ (75%) пациентов вторые опухоли были представлены ЗНО гемопозитической природы (лейкозы/лимфомы), у одного пациента наблюдалась радиоиндуцированная остеосаркома. Всем пациентам проводилась терапия по протоколам, применяемым для лечения данных нозологий. Из них 2/4 (50%) пациента в настоящее время живы в статусе ремиссии, 2 (50%) пациента умерли от прогрессирования основного заболевания.

Таблица 45 — Исход терапии СЮ и частота событий в группах исследования

	Группа исследования						Всего (n=356)	
	Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ремиссия	96	45,7 *0,00001	85	70,8	10	38,5 *0,002	191	53,7
прогрессирование	105	50,0 *0,0001	34	28,3	16	61,5 *0,002	155	43,5
СОО	5	2,4	1	0,8	-	-	6	1,7
2- я опухоль	4	1,9	-	-	-	-	4	1,1
частота событий	114	54,3 *0,00001	35	29,2	16	61,5 *0,002	165	46,4

* статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,005$

Частота событий в группе № 2 (СЮ-2017) составила 29,2%, что статистически значимо ниже, чем в группе № 1 (ММСЮ-99) — 54,3% ($p = 0,00001$) и группе № 3 (ЕЕ 2008) — 61,5% ($p = 0,002$).

За период наблюдения прогрессирование заболевания выявлено у 155(43,5%) больных (Таблица 46).

Таблица 46 — Время выявления прогрессирования

	Группа исследования						Всего (n=356)	
	Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
нет прогрессирования	105	50,0 *0,0001	86	71,7	10	38,5 *0,002	201	56,5
на фоне индукции (рефрактерное течение)	2	0,9	-	-	-	-	2	0,6
на фоне консолидации (рефрактерное течение)	44	21,0	16	13,3	4	15,4	64	17,9
после лечения (рецидивы)	59	28,1 *0,004	18	15,0	12	46,1 *0,001	89	25,0
время до прогрессирования	21,9±14,5 мес., от 4,4 до 83,1 медиана 18,4 [12,5;25,6] мес.		19,9±11,0 мес., от 9,0 до 46,2 мес., медиана 16,3 [11,9;23,2] мес.		23,9±7,1 мес., от 15,4 до 38,0 мес, медиана 22,7[18,1; 28,7] мес.		21,6±13,2 мес., от 4,4 до 83,1, медиана 18,4 [12,5;25,6] мес.	

* статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,005$ + статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,005$

Как видно из таблицы 46, время до прогрессирования составило в среднем $21,6 \pm 13,2$ мес., от 4,4 до 83,1, медиана 18,4 [12,5;25,6] мес. Частота прогрессирования: в группе № 1 (ММСЮ-99) – 105(50,0%), в группе № 2 (СЮ-2017) – 34(28,3%) (по сравнению с группой № 1 $p = 0,0001$, по сравнению с группой № 3 $p = 0,002$), в группе № 3 — 16(61,5%). В группе № 2 (СЮ-2017) прогрессирование возникало достоверно реже, чем в двух остальных группах.

В группе № 3 (ЕЕ-2008) прогрессирование регистрировали несколько позднее, чем в других группах, т.к. у 46,1% оно происходило после окончания лечения, но различия статистически не значимы.

С целью создания математической прогностической модели расчета индивидуального риска прогрессирования среди данных факторов были отобраны значимые факторы, известные уже до начала лечения: время диагностики ЗНО, травма, стадия заболевания, распространенность процесса, повышение ЛДГ, лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена, патологический перелом, лимфогенное метастазирование, длинник опухоли больше 8 см, первичный объем опухоли, уровень накопления РФП при РИД до лечения. Также включен вид предполагаемого протокола лечения и проведен многофакторный логистический регрессионный анализ методом пошагового исключения. Данные однофакторного анализа представлены в таблице 47.

Таблица 47 — Факторы, влияющие на развитие прогрессирования (n=356)

Факторы		Прогрессирование				p
		нет (n=201)		есть (n=155)		
абс.	%	абс.	%			
протокол	ММСЮ	105	52,2	105	67,8	0,0001
	СЮ	86	42,8	34	21,9	
	ЕЕ 2008	10	5,0	16	10,3	
диагностика	сверхранняя диагностика - до 3 мес.	84	41,8	39	25,2	0,0001
	ранняя - 3-6 месяцев	68	33,8	47	30,3	
	более 6 месяцев - поздняя	49	24,4	69	44,5	
пол	муж	115	57,2	99	63,9	0,203
	жен	86	42,8	56	36,1	
СЮ	классическая	168	83,6	137	88,4	0,199
	внескелетная	33	16,4	18	11,6	
стадия	II	143	71,1	64	41,3	0,000001
	III	8	4,0	5	3,2	
	IV	50	24,9	86	55,5	
процесс	локализованный	151	75,1	69	44,5	0,000001
	диссеминированный	50	24,9	86	55,5	
локализация первичного очага	осевой скелет	35	17,4	21	13,5	0,287
	таз	22	11,0	27	17,4	
	конечности	115	57,2	83	53,6	
	ребра	29	14,4	24	15,5	
травма		38	18,9	51	32,9	0,003
повышение ЛДГ		60	29,9	144	92,9	0,00001
лейкоцитоз		7	3,5	81	52,3	0,00001
тромбоцитоз		58	28,9	134	86,5	0,00001
гиперфибриногенемия		19	9,5	134	86,5	0,00001
патологический перелом		36	17,9	46	29,7	0,009
лимфогенное метастазирование		6	3,0	18	11,6	0,001
длиник опухоли больше 8 см		122	60,7	119	76,8	0,001
количество линий индукции	1	201	100	141	91,0	0,00008
	2	-	-	12	7,7	
	3	-	-	2	1,3	
тайминг	не соблюден	44	21,9	58	37,4	0,001
	соблюден	157	78,1	97	62,6	
ОО индукции (ПЭ+ЧЭ)		197	98,0	138	89,0	0,0004

локальный контроль	нет	2	1,0	1	0,7	0,0009
	операция	114	56,7	55	35,5	
	ЛТ	58	28,9	65	41,9	
	операция +ЛТ	27	13,4	34	21,9	
операция		141	70,2	89	57,4	0,013
количество линий консолидации	0	3	1,5	2	1,3	0,00001
	1	197	98,0	98	63,2	
	2	1	0,5	55	35,5	
ауто-ТГСК		7	3,5	11	7,1	0,123
поддерживающая терапия		6	3,0	5	3,2	0,896
ОО консолидации (ПЭ+ЧЭ)		194	96,5	91	58,7	0,00001
возраст, лет		10,0±4,4		10,7±4,8		0,168
объем первичный, см ³		352,8±255,6		519,0±422,4		0,002
уровень сокращения объема первичного, %		77,6±19,2		56,2±25,5		0,0000001
уровень накопления РФП до лечения, %		338,2±115,8		517,9±164,7		0,0000001
сокращение уровня накопления РФП после индукции, %		59,0±16,0		41,4±22,1		0,0000001
число курсов индукции		5,5±0,9		5,5±0,8		0,875

Следующим этапом проведен многофакторный анализ. В результате пошаговой логистической регрессии была получена значимая математическая модель (R^2 Нэйджелкерка = 0,73). Процент корректно предсказанных случаев прогрессирования составил 91,3% (Таблица 48).

Таблица 48 — Многофакторный логистический регрессионный анализ

Факторы	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Отношение шансов OR	95% ДИ для OR	
						Нижняя	Верхняя
протокол (1/2/3)	-1,885	0,210	80,805	0,0001	0,152	0,101	0,229
повышение ЛДГ	1,039	0,388	7,186	0,007	2,826	1,322	6,039

лейкоцитоз	2,136	0,554	14,884	0,0001	8,466	2,860	25,06 0
гиперфибриногенемия	3,475	0,465	55,731	0,0001	32,289	12,96 8	80,39 8

Для каждого из четырех независимых факторов риска были получены коэффициенты, которые были использованы для вычисления индекса вероятности прогрессирования.

Использовали следующую кодировку значений признаков:

- протокол лечения (ММСЮ/ СЮ /ЕЕ99) = 1/2/3;
- повышение ЛДГ (нет/да) = 0/1;
- лейкоцитоз (нет/да) = 0/1;
- гиперфибриногенемия (нет/да) = 0/1.

В результате была получена формула для вычисления индивидуального индекса вероятности прогрессирования (ИВП):

$$\text{ИВП} = -1,9 \cdot \text{Протокол} + 1,0 \cdot \text{Повышение ЛДГ} + 2,1 \cdot \text{Лейкоцитоз} + 3,5 \cdot \text{Гиперфибриногенемия} \quad (3)$$

Для определения порогового значения индекса вероятности прогрессирования была построена ROC-кривая (Рисунок 13). Площадь под ROC - кривой равна 0,937 ($p=0,0001$, 95% CI = 0,910-0,964).

По ROC-кривой была определена критическая точка по Юдену — точка отсечения между наличием и отсутствием прогрессирования, равная 0, в которой наблюдается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (87,7% и 94,0%, соответственно). При значении индекса вероятности прогрессирования выше 0 частота прогрессирования составила 136/148 (91,9%), при значении 0 и менее — 19/208 (9,1%) ($p=0,00001$). Таким образом, при применении формулы ИВП к группе больных СЮ ($n=356$), 208 (58,4%) больных были отнесены к группе низкого риска, 148(41,6%) — к группе высокого риска (Таблица 49).

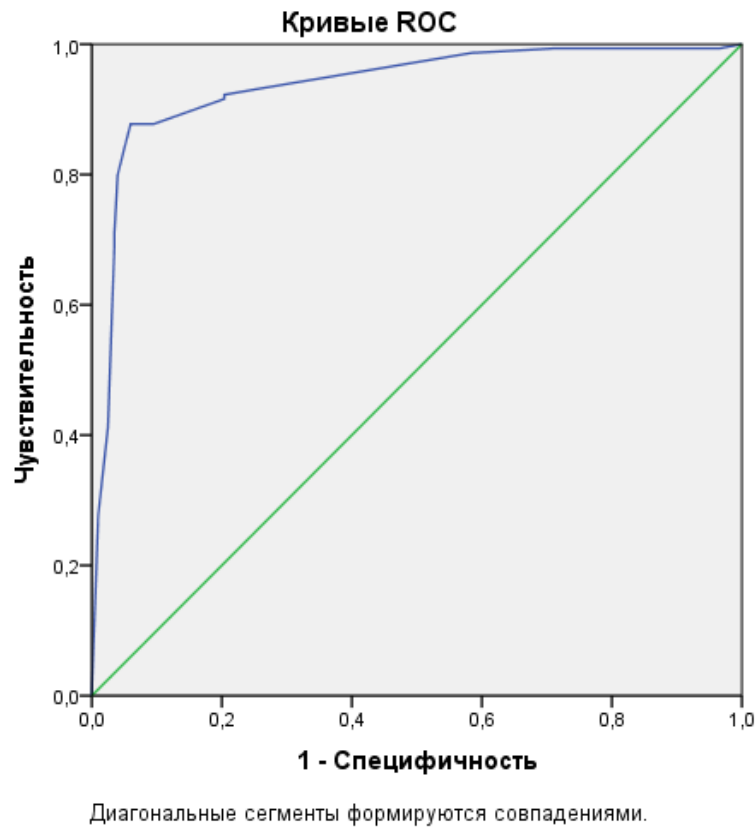


Рисунок 13 — ROC-кривая для индекса вероятного прогрессирования

Таблица 49 — Информативность ИВП у больных групп низкого и высокого риска

Значения	Группа низкого риска (n=208)		Группа высокого риска (n=148)		Всего (n=356)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
истинно отрицательные	189	90,9	-	-	189	53,1
ложноотрицательные	19	9,1	-	-	19	5,3
истинноположительные	-	-	136	91,9	136	38,2
ложноположительные	-	-	12	8,1	12	3,4

При выборе критической точки 0 чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата модели составила 87,7%, 94,0%, 91,3%, 91,9% и 90,9% соответственно.

В группе 208 (58,4%) больных, отнесенных моделью к группе с низким риском развития прогрессирования, прогрессирование не было диагностировано в 9,1% случаев (19/208),

гипердиагностики развития прогрессирования процесса (ложноположительных случаев) не было. В группе с высоким риском частота развития прогрессирования составила 91,9% (136/148) соответственно ($p=0,00001$), ложноотрицательных случаев не выявлено. Количество ложноположительных случаев составило 8,1% (12/148). В итоге математическая модель не предсказала развитие прогрессирования у 19 больных (5,3%, 19/356) и оставила без должного лечения, а 12 больных без развития прогрессирования математическая модель включила в группу высокого риска (3,4%, 12/356) и предложила излишнюю интенсификацию лечения.

Индекс риска прогрессирования заболевания у детей с саркомой Юинга представляет собой математическое уравнение. Решающее правило для определения риска прогрессирования на фоне индукционной терапии представлено ниже, в таблице 50.

Таблица 50 — Решающее правило для определения риска прогрессирования СЮ

Фактор	Параметр	Балл	Коэффициент
протокол	ММСЮ 99	1	-1,9
	СЮ-2017	2	
	ЕЕ 2008	3	
повышение ЛДГ	нет	0	1,0
	есть	1	
лейкоцитоз	нет	0	2,1
	есть	1	
гиперфибриногенемия	нет	0	3,5
	есть	1	

Для определения риска прогрессирования необходимо суммировать произведения имеющихся у пациента факторов на коэффициенты уравнения. При значении полученной суммы, равной 0 и ниже риск прогрессирования на фоне индукции для пациента низкий, выше 0 — высокий.

Прогнозирование быстрого прогрессирования злокачественного процесса — важная составляющая при планировании программы лечения и стратификации риска. Оценка риска с составлением индивидуального прогноза вероятности прогрессирования является приоритетным направлением для того, чтобы избежать использования более интенсифицированных программ у пациентов с низким риском прогрессирования и применения более интенсивные режимы терапии у пациентов с высоким риском прогрессирования.

Отдаленные результаты лечения пациентов, вошедших в исследование, выглядели следующим образом. В настоящее время в группе № 2 91 (75,8%) пациент жив без признаков болезни, что статистически значимо выше, чем в группе № 1 — 104 (49,5%) и в группе № 3 — 10 (38,5%) (при $p=0,00001$ и $p=0,0002$ соответственно). Летальность в группе № 2 (СЮ-2017)

была значимо ниже, чем в двух других группах исследования и составила 24 (20%) против 96 (45,7%) и против 11(42,3%) соответственно ($p=0,00001$ и $p=0,018$). Данные представлены в таблице 51.

Таблица 51 — Исходы лечения больных СЮ в зависимости от программы терапии

Статус	Группа исследования						Всего (n=356)	
	Группа 1 (n=210)		Группа 2 (n=120)		Группа 3 (n=26)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
живы, без признаков прогрессирования	104	49,5 *0,00001	91	75,8	10	38,5 *0,0002	205	57,6
живы, с признаками прогрессирования	10	4,8	5	4,2	5	19,2 *0,017 +0,015	20	5,6
смерть от основного заболевания	89	42,4 *0,00001	23	19,2	10	38,5 *0,035	122	34,3
смерть от осложнений терапии	7	3,3	1	0,8	1	3,8	9	2,5
общая летальность	96	45,7 *0,00001	24	20,0	11	42,3 *0,018	131	36,8

* статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p<0,005$

+ статистически значимые различия по сравнению с группой 1, $p<0,005$

Структура и сроки прогрессирования в группах были идентичны, преобладали больные с отдаленными метастазами 135 (87,1%) случаев, только в группе № 1 (ММСЮ-99) изолированный локальный рецидив регистрировали статистически значимо реже ($p=0,032$), чем в группе № 2 (СЮ-2017). Всего было выявлено 19 (12,3%) локальных рецидивов. Наиболее часто при рефрактерном и рецидивном течении заболевания поражались легкие, кости, костный мозг, преимущественно за счет гематогенного пути распространения. Лимфогенный путь метастазирования наблюдался у только у 1 (1,5%) пациента. В большинстве случаев отдаленные метастазы выявляли в сроки 1-2 года от начала лечения. У четырех пациентов (2,6%) выявлено прогрессирование спустя 5 лет, в виде отдаленных метастазов, что демонстрирует необходимость проведения диспансерного наблюдения за катamnестическими пациентами в более длительные сроки (Таблица 52).

Таблица 52 — Виды и сроки прогрессирования в группах терапии

Локализация/сроки		Протокол лечения						Всего (n=155)	
		ММСЮ-99 (n=105)		СЮ-2017 (n=34)		ЕЕ-2008 (n=16)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
вид прогрес- сиров ания	локальный	2	1,9 *0,032	4	11,8	2	12,5	8	5,2
	отдаленный метастаз	96	91,4	27	79,4	12	75,0	135	87,1
	локальный + метастаз	6	5,7	3	8,8	2	12,5	11	7,1
	регионарный+ отдаленный метастаз	1		-	-	-	-	1	0,6
сроки прогрес- сиров ания	до 6 мес.	1	0,9	-	-	-	-	1	0,6
	6 мес-1 год	24	22,9	9	26,5	-	-	33	21,3
	1-2 года	50	47,6	18	52,9	9	56,3	77	49,7
	2-3 года	16	15,3	3	8,8	6	37,5	25	16,2
	3-4 года	9	8,6	4	11,8	1	6,2	14	9,0
	4-5 лет	1	0,9	-	-	-	-	1	0,6
	более 5 лет	4	3,8	-	-	-	-	4	2,6

* статистически значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,005$

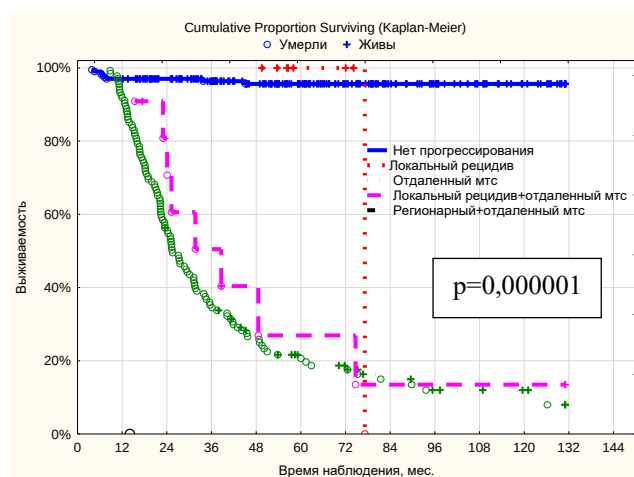
Наиболее часто прогрессирование проявлялось в виде метастатического поражения легких — 96 (61,9%) и костей — 84 (54,2%). У подавляющего большинства пациентов отмечался олигометастатический характер поражения: 1 область поражения — 99 (63,9%) случаев; 2 области поражения — 52 (33,6%) случаев. Локализация отдаленных метастазов при прогрессировании представлена в таблице 53.

Таблица 53 — Локализация прогрессирования

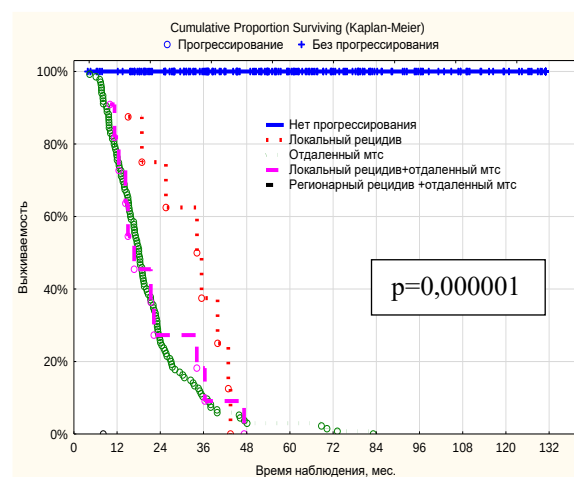
	Протокол лечения						Всего (n=155)	
	Группа 1 (n=105)		Группа 2 (n=34)		Группа 3 (n=16)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
легкие	67	63,8	19	55,9	10	62,5	96	61,9
кости	58	55,2	17	50,0	9	56,3	84	54,2
КМ	7	6,7	3	8,8	1	6,3	11	7,1
локальный рецидив	8	7,6	7	20,6	4	25,0	19	12,3
л/у	1	0,9	-	-	-	-	1	0,6
ГМ	1	0,9	1	2,9	-	-	2	1,3
внеорганные	-	-	2	5,9	-	-	2	1,3

плевра		-	-	1	2,9	-	-	1	0,6
число областей поражения	1	72	68,6	19	55,9	8	50,0	99	63,9
	2	30	28,6	14	41,2	8	50,0	52	33,6
	3	2	1,9	1	2,9	-	-	3	1,9
	4	1	0,9	-	-	-	-	1	0,6

При сравнении групп больных с разным типом прогрессирования заболевания было выявлено, что худший прогноз отмечался у пациентов с отдаленными метастазами и комбинированным прогрессированием заболевания, когда синхронно определялся и рецидив в области ранее удаленной опухоли и отдаленные метастазы. При анализе выживаемости пациентов по методу Калана-Майера МОВ у пациентов с метастазами составила 25,4 месяца, а при комбинированном прогрессировании — 32,0 месяца, что значительно меньше по сравнению с МОВ при развитии только локального рецидива, которая не была достигнута ($p=0,00003$ и $p=0,009$ соответственно). Аналогичная тенденция наблюдалась при анализе ВБП: медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастазами составила 18,0 мес., а при комбинированном прогрессировании — 15,9 мес. Статистически значимые различия были получены между группами пациентов с локальным рецидивом и отдаленными метастазами ($p=0,015$). На рисунке 14 представлены кривые выживаемостей в зависимости от вида прогрессирования.



А.



Б.

А - Кривая общей выживаемости в зависимости от вида прогрессирования; Б - Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от вида прогрессирования

Рисунок 14 — Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера

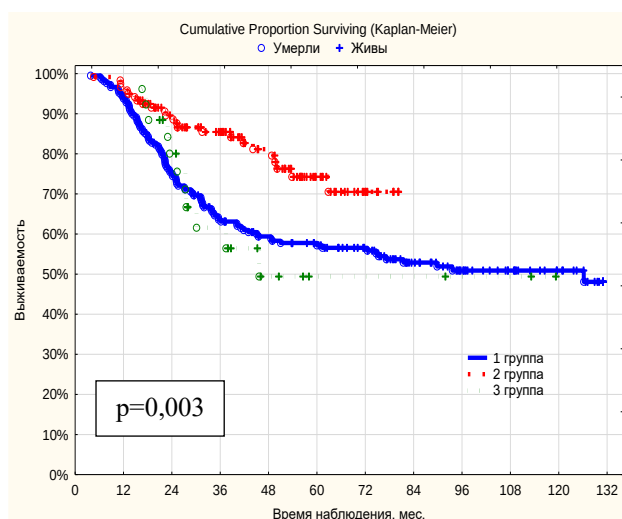
Пациенты без прогрессирования имели лучшие результаты долгосрочной выживаемости, так 10-летняя общая выживаемости составила $95,6 \pm 1,5\%$, а 10-летняя выживаемость без прогрессирования — 100%. Медианы ОВ и ВБП у пациентов без прогрессирования не достигнуты (Таблица 54). Пациенты с локальным рецидивом также демонстрировали удовлетворительные показатели выживаемости. Как видно из рисунка 14 и таблицы 54, общая 5-летняя выживаемость у этой когорты пациентов составила 100%, что в первую очередь говорит об эффективности комплексного подхода в противорецидивном лечении. Тогда как лечение больных с ранними сроками прогрессирования и с прогрессированием в виде отдаленных метастазов, остается нерешенной задачей — несмотря на применение комплексного подхода, результаты лечения остаются неудовлетворительными.

Таблица 54 — Выживаемость в зависимости от вида прогрессирования

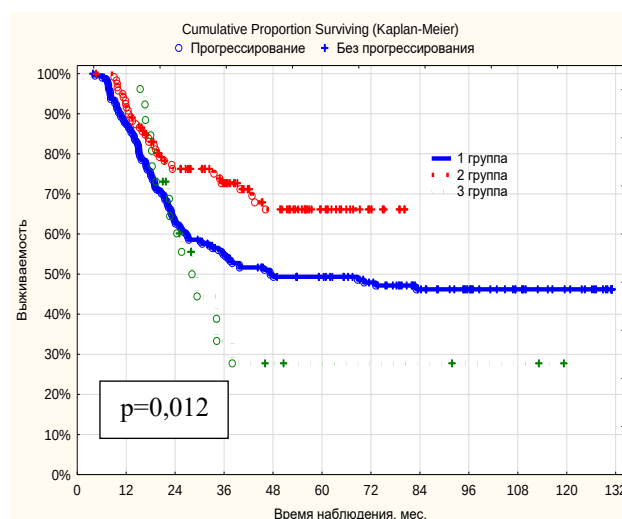
срок наблюдения	ОВ (p=0,000001)				ВБП (p=0,000001)			
	нет прогрессирования (n=201)	локальный рецидив (n=8)	отдаленный метастаз (n=135)	локальный рецидив +отдаленный метастаз (n=11)	нет прогрессирования (n=201)	локальный рецидив (n=8)	отдаленный метастаз (n=135)	локальный рецидив +отдаленный метастаз (n=11)
1-летняя	97,0 $\pm$ 1,2	100	92,6 $\pm$ 2,3	100	100	100	77,0 $\pm$ 3,6	81,8 $\pm$ 11,6
3-летняя	96,4 $\pm$ 1,4	100	35,3 $\pm$ 4,1	50,5 $\pm$ 15,8	100	37,5 $\pm$ 17,1	10,4 $\pm$ 2,6	18,2 $\pm$ 11,6
5-летняя	95,6 $\pm$ 1,5	100	21,6 $\pm$ 3,6	26,9 $\pm$ 15,1	100	-	3,0 $\pm$ 1,5	-
10-летняя	95,6 $\pm$ 1,5	-	12,0 $\pm$ 3,3	13,5 $\pm$ 12,2	100	-	-	-
медиана	не достигнута	-	25,4 мес.	32,0 мес.	не достигнута	34,2 мес.	18,0 мес.	15,9мес.
локальный- отдаленный p=0,00003 локальный- локальный+отдаленный p=0,009 отдаленный- локальный+отдаленный p=0,378 нет прогрессирования - локальный p=0,263 со всеми другими p=0,000001					локальный- отдаленный p= 0,015 локальный -локальный+отдаленный p=0,229 отдаленный -локальный+отдаленный p=0,888 нет прогрессирования со всеми p=0,000001			

С целью оценки эффективности проводимых протоколов проведена оценка показателей 5-летней общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Благодаря проведенному лечению наиболее высоких результатов долгосрочных показателей

выживаемости удалось достичь в группе № 2 (СЮ-2017): 5-летняя ОВ и ВБП составили $74,3 \pm 5,0\%$ и $66,1 \pm 5,0\%$ (Рисунок 15) соответственно ($p=0,012$). При сравнении показателей выживаемости всей когорты пациентов нами получены статистически значимые различия между группами пациентов. ВБП была достоверно выше в группе № 2 (СЮ-2017) по сравнению с группой № 1 (ММСЮ-99), ВБП в которой составила $49,3 \pm 3,6\%$ ($p=0,004$), и по сравнению с группой № 3 (ЕЕ-2008), ВБП в которой составила $27,8 \pm 10,1$ ($p=0,005$). Медиана ВБП в группе № 2 достигнута не была. Стоит отметить, что в анализируемых группах больных достоверной разницы в показателях выживаемости в группе № 1 и группе № 3 не выявлено: МВБП в группе № 1 (ММСЮ-99) и группе № 3 (ЕЕ-2008) составила 47,3 мес. и 28,1 мес., соответственно ($p=0,342$).



А.



Б.

А - Кривая общей выживаемости в зависимости от лечебной программы; Б - Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от лечебной программы

Рисунок 15 — Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера.

Анализируя полученные показатели выживаемости больных, выявлено, что медиана общей выживаемости в группе № 2 не достигнута, а в группе № 1 (ММСЮ-99) и группе № 3 (ЕЕ-2008) ОВ составила 126,2 мес. и 44,9 мес. соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе № 2 (СЮ-2017) также не была достигнута, а в группе № 1 (ММСЮ-99) она составила 47,3 мес. и 28,1 мес. в группе № 3 (ЕЕ-2008). Общая 5-летняя выживаемости и 5-летняя выживаемость без прогрессирования в группе № 2 (СЮ-2017) была статистически выше при сравнении с аналогичными показателями в группах № 1 (ММСЮ-99) и № 3 (ЕЕ-2008) и составила $74,3 \pm 5,0\%$ и $66,1 \pm 5,0\%$ соответственно (Таблица 55).

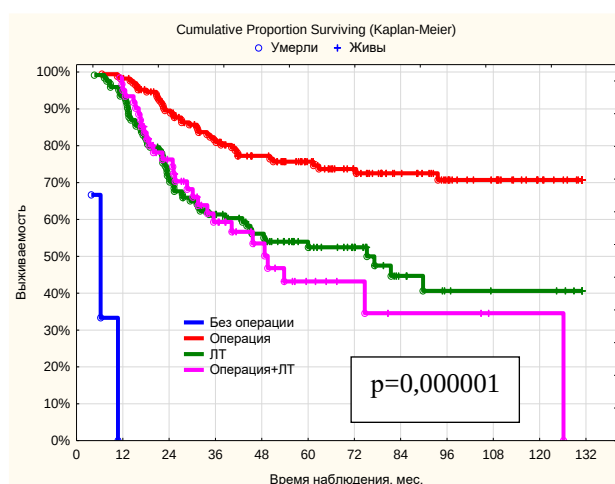
Таблица 55 — ОВ и ВБП в зависимости от лечебной программы

Срок наблюдения	ОВ (p=0,003)			ВБП (p=0,012)		
	Группа 1 (n=210)	Группа 2 (n=120)	Группа 3 (n=26)	Группа 1 (n=210)	Группа 2 (n=120)	Группа 3 (n=26)
1-летняя	94,3±1,6	96,7±1,6	100	87,8±2,3	92,4±2,4	100
3-летняя	63,6±3,4	85,5±3,4	61,6±10,2	54,9±3,5	72,7±4,3	33,3±10,5
5-летняя	57,8±3,5	74,3±5,0	49,4±11,4	49,3±3,6	66,1±5,0	27,8±10,1
10-летняя	50,9±3,8	-	-	46,2±3,7	-	-
Медиана	126,2 мес.	не достигнуто	44,9 мес.	47,3 мес.	не достигнута	28,1 мес.

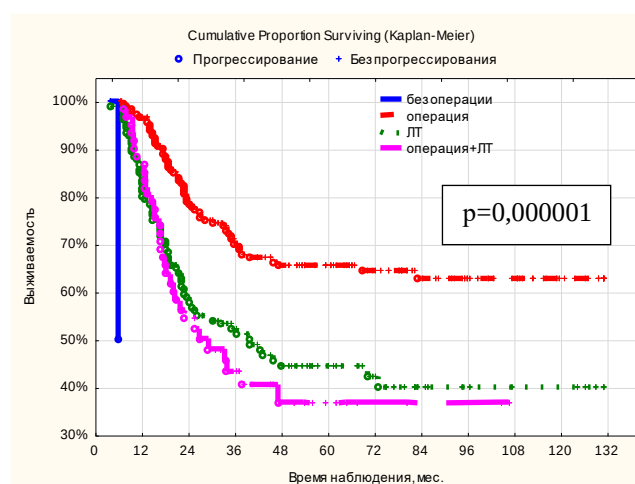
1-2 p=0,005, 1-3 p=0,811, 2-3 p=0,025 1-2 p=0,004, 1-3 p=0,342, 2-3 p=0,005

Таким образом можно констатировать, что протокол СЮ-2017 достоверно отличался большей эффективностью, чем два других протокола, применяемые в нашем исследовании (p=0,005 и p=0,025 для ОВ; p=0,004 и p=0,005 для ВБП).

При оценке влияния метода локального контроля, было показано, что хирургическое лечение снижает вероятность гибели пациента на 47% (HR=0,535 [0,379-0,754], p=0,0004) (Рисунок 16). Пациенты, которым не был проведен локальный контроль, имели самые неудовлетворительные показатели выживаемости.



А.



Б.

А - Кривая общей выживаемости в зависимости от вида локального контроля; Б - Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от вида локального контроля

Рисунок 16 — Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера (n=356)

Проведение на этапе локального контроля лучевой терапии (пациенты с неоперабельными опухолями) уступало по эффективности хирургическому лечению: 5-летняя ОВ-54,0±4,7% и ВБП — 44,4±4,8% (Ме-75,2 мес. и Ме-39,7 мес. соответственно, $p=0,000001$), но обеспечивало пациентам сохранение удовлетворительного соматического статуса.

Стоит отметить, что агрессивный подход в локальном контроле (операция + лучевая терапия) не улучшали показателей ОВ и ВБП, более того, показатели общей выживаемости при комплексном лечении на 11% ниже, чем при проведении только лучевой терапии (ОВ — 43,2±8,0%, ВБП — 36,8±7,2, Ме — 48,8 мес. и Ме — 27,2 мес., соответственно) (Таблица 56).

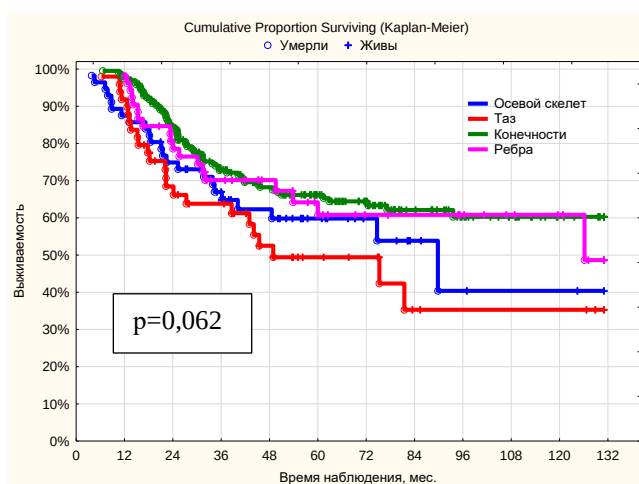
Таблица 56 — ОВ и ВБП в зависимости от вида локального контроля (n=356)

срок наблюдения	ОВ ($p=0,000001$)				ВБП ($p=0,000001$)			
	без операции (n=3)	операция (n=169)	ЛТ (n=123)	операция+ЛТ (n=61)	без операции (n=3)	операция (n=169)	ЛТ (n=123)	операция+ЛТ (n=61)
1-летняя	-	98,2±1,0	93,5±2,2	96,7±2,3	-	96,4±1,4	83,4±3,4	88,5±4,1
3-летняя	-	81,6±3,1	61,4±4,5	59,3±6,9	-	70,2±3,7	52,2±4,7	43,2±6,9
5-летняя	-	75,7±3,5	54,0±4,7	43,2±8,0	-	65,6±3,9	44,4±4,8	36,8±7,2
10-летняя	-	70,7±4,1	40,6±6,6	34,6±10,0	-	62,8±4,2	40,0±5,2	-
медиана	- (гибель всех пациентов за 10,8 мес. от начала лечения)	не достигнута	75,2 мес.	48,8 мес.	- (прогрессирование у всех пациентов за 6,3 мес. от начала лечения)	не достигнута	39,7 мес.	27,2 мес.

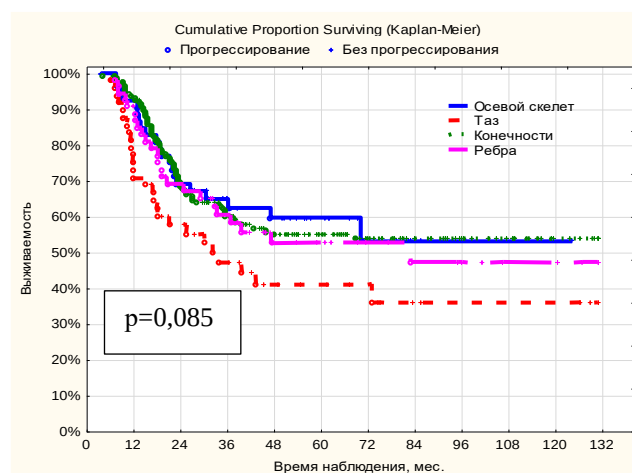
На наш взгляд, это связано с большим числом неблагоприятных факторов прогноза у пациентов этой группы. Комплексное лечение в основном проводилось у пациентов с R1-резекцией (наличие опухолевых клеток в краях резекции) и с неполным патоморфологическим ответом (1-3 степени лекарственного патоморфоза), в связи с чем необходим дополнительный анализ методов локального контроля и показаний к проведению ЛТ после хирургического этапа лечения. Стоит отметить, что у всех пациентов, которым не был проведен локальный контроль,

выявлено прогрессирование заболевания через 6,3 месяца от начала лечения, а медиана гибели составила 10,8 месяцев.

Также было проанализировано влияние локализации первичного очага на показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Разделение больных было на 4 подгруппы: локализация первичного очага в области конечностей, тазового кольца, осевого скелета и в области ребер. Показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования представлены на рисунке 17.



А.



Б.

А. Кривая общей выживаемости в зависимости от локализации первичного очага; Б. Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от локализации первичного очага

Рисунок 17 — Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера (n=356)

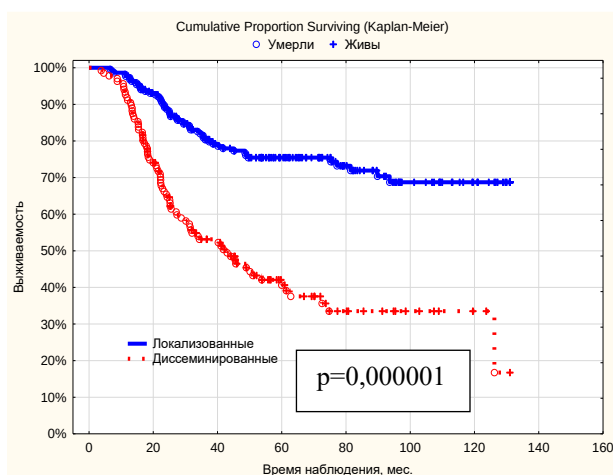
Как видно из рисунка 17, не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости ($p=0,639$) и выживаемости без прогрессирования ($p=0,626$) при анализе пациентов с локализацией в области конечностей и ребер. Показатели ОВ и ВБП при локализации опухоли в области осевого скелета и таза значимо не различались ($p=0,400$ и $p=0,061$). В таблице 57 представлены данные по результатам выживаемости. Самые неудовлетворительные результаты отмечены у пациентов с локализацией первичного очага в области таза с ОВ — $49,4 \pm 7,9\%$ и ВБП — $35,2 \pm 8,3\%$ (Me — 48,3 мес. и Me — 32,3 мес.) и осевого скелета. Статистически значимые различия в ОВ и ВБП ($p=0,013$ и $p=0,029$ соответственно) нами получены в группах пациентов с локализацией первичного очага в области таза и конечностей.

Таблица 57 — ОВ и ВБП больных СЮ в зависимости от локализации (n=356)

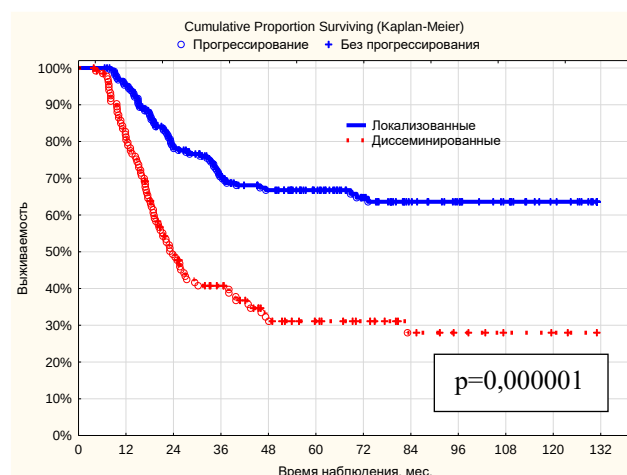
срок наблюдения	ОВ (p=0,062)				ВБП (p=0,085)			
	осевой скелет (n=56)	таз (n=49)	конечности (n=198)	ребра (n=53)	осевой скелет (n=56)	таз (n=49)	конечности (n=198)	ребра (n=53)
1-летняя	87,5±4,4	91,8±3,9	97,5±1,1	100	92,3±3,7	75,0±6,2	93,4±1,8	90,6±4,0
3-летняя	67,0±6,4	63,8±7,1	72,8±3,3	70,2±6,5	64,8±6,7	47,2±7,6	60,2±3,6	60,4±6,9
5-летняя	59,8±6,9	49,4±7,9	66,2±3,6	64,2±7,2	59,6±7,1	41,1±7,7	54,7±3,8	52,5±7,4
10-летняя	40,4±13,3	35,9±10,1	60,3±4,2	60,8±7,6	53,0±8,9	35,2±8,3	53,7±3,9	47,3±8,3
медиана	79,0 мес.	48,3 мес.	Не достигнута	118,8 мес.	Не достигнута	32,3 мес.	Не достигнута	64,4 мес.
p	1-2 p=0,400, 1-3 p=0,172, 1-4p=0,427 2-3 p= 0,013 , 2-4 p=0,109, 3-4 p=0,639 значимо различаются только таз и конечности				1-2 p=0,061, 1-3 p=0,818, 1-4 p=0,638 2-3 p= 0,029 , 2-4 p=0,153, 3-4 p=0,626 значимо различаются только таз и конечности			

При сравнении результатов лечения больных с локализованными и диссеминированными стадиями опухолевого процесса, вошедшие в исследование больные были разделены на 2 группы: локализованные (II и III стадии болезни) и диссеминированные (IVa и IVb стадии). На рисунке 18 представлены кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера в зависимости от стадии заболевания.

Нами были получены статистически значимые различия в показателях общей выживаемости (p=0,000001) и выживаемости без прогрессирования (p=0,000001). Оценить медиану общей выживаемости у пациентов с локализованными стадиями заболевания не представлялось возможным ввиду наступления события (летального исхода) менее чем у половины больных. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с локализованными стадиями болезни составила 75,5±3,1%, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 66,8±3,4%.



А.



Б.

А. Кривая общей выживаемости в зависимости от стадии заболевания; Б. Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания

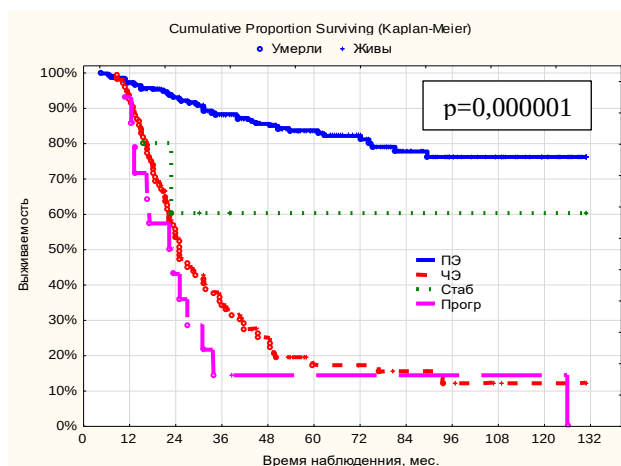
Рисунок 18 — Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера (n=356)

Медиана общей выживаемости у пациентов с диссеминированными стадиями болезни составила 42,3 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования — 23,2 мес. соответственно. Показатели 5-летней общей выживаемости у пациентов с диссеминированной стадией болезни составили $42,1 \pm 4,6\%$, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования — $31,1 \pm 4,4\%$. Данные представлены в таблице 58.

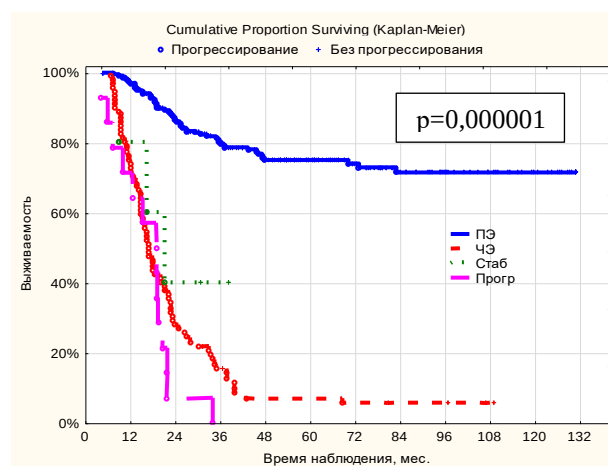
Таблица 58 — ОВ и ВБП в зависимости от стадии заболевания

	ОВ		ВБП	
	локализованные (n=220)	диссеминированные (n=136)	локализованные (n=220)	диссеминированные (n=136)
1-летняя	$97,7 \pm 1,0$	$91,9 \pm 2,3$	$95,4 \pm 1,4$	$82,0 \pm 3,3$
3-летняя	$80,9 \pm 2,8$	$53,1 \pm 4,4$	$70,5 \pm 3,2$	$40,7 \pm 4,4$
5-летняя	$75,5 \pm 3,1$	$42,1 \pm 4,6$	$66,8 \pm 3,4$	$31,1 \pm 4,4$
10-летняя	$68,7 \pm 4,1$	$33,5 \pm 5,1$	$63,6 \pm 3,7$	$28,0 \pm 4,9$
медиана	не достигнута	42,3 мес.	не достигнута	23,2 мес.

Ответ на проведенную индукционную полихимиотерапию по критериям RECIST 1.1 оказал достоверное влияние на частоту возникновения прогрессирования заболевания ($p=0,000001$). Полный ответ обеспечивал лучшую выживаемость пациентов ($p=0,000001$) (Рисунок 19).



А.



Б.

А. Кривая общей выживаемости в зависимости от ответа на индукционную ПХТ по критериям RECIST 1.1; Б. Кривая выживаемости без прогрессирования в зависимости от ответа на индукционную ПХТ по критериям RECIST 1.1

Рисунок 19 — Кривые ОВ и ВБП по методу Каплана-Майера (n=354)

Как видно из таблицы 59, статистически значимые различия в показателях долгосрочной выживаемости наблюдались между пациентами с полным эффектом и частичным эффектом, а также с полным эффектом и прогрессированием заболевания ($p=0,000001$ во всех случаях). Пациенты с частичным эффектом демонстрировали худшие показатели выживаемости по сравнению с группой пациентов, у которых отмечалась стабилизация заболевания. На наш взгляд, это связано с более агрессивным подходом в лечении у пациентов с СЗ и применением дополнительных терапевтических опций, таких как лучевая терапия и высокодозная химиотерапия с ауто-ТГСК.

Таблица 59 — ОВ и ВБП в зависимости от ответа на индукционную ПХТ по критериям RECIST 1.1 (n=354)

срок наблюдения	ОВ				ВБП			
	ПЭ (n=243)	ЧЭ (n=92)	СЗ (n=5)	ПЗ (n=14)	ПЭ (n=243)	ЧЭ (n=92)	СЗ (n=5)	ПЗ (n=14)
1-летняя	97,5±1,1	93,5±2,6	100	92,9±6,9	97,1±1,0	75,0±4,5	80,0±17,9	71,4±12,1
3-летняя	88,1±2,2	35,2±5,2	60,0±21,9	14,3±9,4	80,3±2,7	15,5±4,0	40,0±21,9	-
5-летняя	83,5±2,6	19,2±4,4	60,0±21,9	14,3±9,4	75,1±3,0	7,0±2,9	-	-
10-летняя	76,0±3,7	12,1±0,4	60,0±21,9	14,3±9,4	71,5±3,5	-	-	-

медиана	не достигнута	25,2 мес.	75,2 мес.	22,6 мес.	не достигнута	16,9 мес.	22,7 мес.	19,0 мес.
	1-2 p=0,000001, 1-3 p=0,146, 1-4 p=0,000001, 2-3 p=0,174, 2-4 p=0,244, 3-4 p=0,067				1-2 p=0,000001, 1-3 p=0,030, 1-4 p=0,000001, 2-3 p=0,296, 2-4 p=0,169, 3-4 p=0,090			

Таким образом, ответ на индукционную химиотерапию является одним из основных факторов, влияющих на показатели долгосрочной ОВ и ВБП у детей с СЮ. Далее нами были проанализированы основные факторы, влияющие на показателе ОВ и ВБП.

3.4.1. Анализ факторов, влияющих на ОВ

Статистическому анализу подверглись 36 факторов, характеризующих больного ребенка (пол, возраст), заболевание (стадия, вид СЮ, локализация), неблагоприятные факторы прогноза, тайминг лечения, ответ на проведенное лечение, а также объем проведенной терапии. В таблице 60 представлен результат однофакторного регрессионного анализа Кокса, для выявления значимых факторов, влияющих на показатель общей выживаемости.

Таблица 60 — Однофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ

Фактор	Параметр	HR	CI95%	P
протокол	ММСЮ/ СЮ /ЕЕ-2008	0,760	0,558-1,037	0,083
протокол СЮ-2017	СЮ/другие протоколы	0,485	0,310-0,757	0,001
диагностика	сверхранняя/ранняя/поздняя	1,573	1,264-1,957	0,00005
пол	муж/жен	0,919	0,645-1,309	0,640
СЮ	костная /внескелетная	1,122	0,689-1,825	0,644
стадия	локализованная /диссеминированная	3,236	2,277-4,600	0,0000001
стадия	II/III/IV	1,839	1,534-2,204	0,0000001
стадия	II/III/IVa/ IVb	1,786	1,549-2,059	0,0000001
локализация первичного очага	осевой скелет /таз/конечности/ ребра	0,853	0,709-1,026	0,091
повышение ЛДГ	да/нет	14,496	7,356-28,565	0,0000001

лейкоцитоз	да/нет	5,455	3,847-7,734	0,0000001
тромбоцитоз	да/нет	3,897	2,596-5,851	0,0000001
гиперфибриногенэ мия	да/нет	14,200	8,587-23,481	0,0000001
патологический перелом	да/нет	1,056	0,714-1,562	0,786
лимфогенное метастазирование	да/нет	2,722	1,633-4,539	0,0001
длина больше 8 см	да/нет	1,689	1,124-2,540	0,012
тайминг	не соблюден/ соблюден	0,706	0,494-1,010	0,057
количество линий индукции	1/2/3	3,229	2,078-5,017	0,0000001
эффект индукции	ПЭ/ЧЭ/СЗ/ПЗ	2,433	2,087-2,837	0,0000001
ОО индукции	да/нет	0,243	0,145-0,406	0,0000001
КРО	да/нет	0,180	0,104-0,310	0,0000001
локальный контроль	операция/ЛТ/ операция+ЛТ	1,064	1,027-1,102	0,0006
операция	да/нет	0,535	0,379-0,754	0,0004
патоморфоз*	1/2/3/4	0,547	0,461-0,648	0,0000001
полный патоморфоз*	да/нет	0,243	0,152-0,388	0,0000001
консолидация	да/нет	0,049	0,017-0,140	0,0000001
количество линий консолидации	1/2	12,583	8,402-18,845	0,0000001
ауто-ТГСК	да/нет	2,895	1,502-5,578	0,001
поддерживающая терапия	да/нет	1,964	0,798-4,834	0,142
ОО консолидации	да/нет	0,032	0,021-0,050	0,001
возраст, лет		1,037	0,996-1,079	0,078
объем первичной опухоли, см ³		1,0005	1,000-1,001	0,00004
% сокращения объема после нПХТ		0,972	0,966-0,979	0,0000001
% накопления РФП до лечения		1,004	1,003-1,005	0,0000001
сокращение % накопления РФП после индукции		0,969	0,962-0,976	0,0000001
количество курсов индукции		0,805	0,626-1,035	0,090

*-для оперированных

При однофакторном анализе для ОВ выбор программы терапии (ММСЮ-99, СЮ-2017 и ЕЕ-2008) был незначим ($p=0,083$). На рисунке 20 продемонстрировано, что при сравнении протокола СЮ-2017 с суммой двух других протоколов (ММСЮ-99 и ЕЕ-2008) получены значимые различия ($p=0,001$).

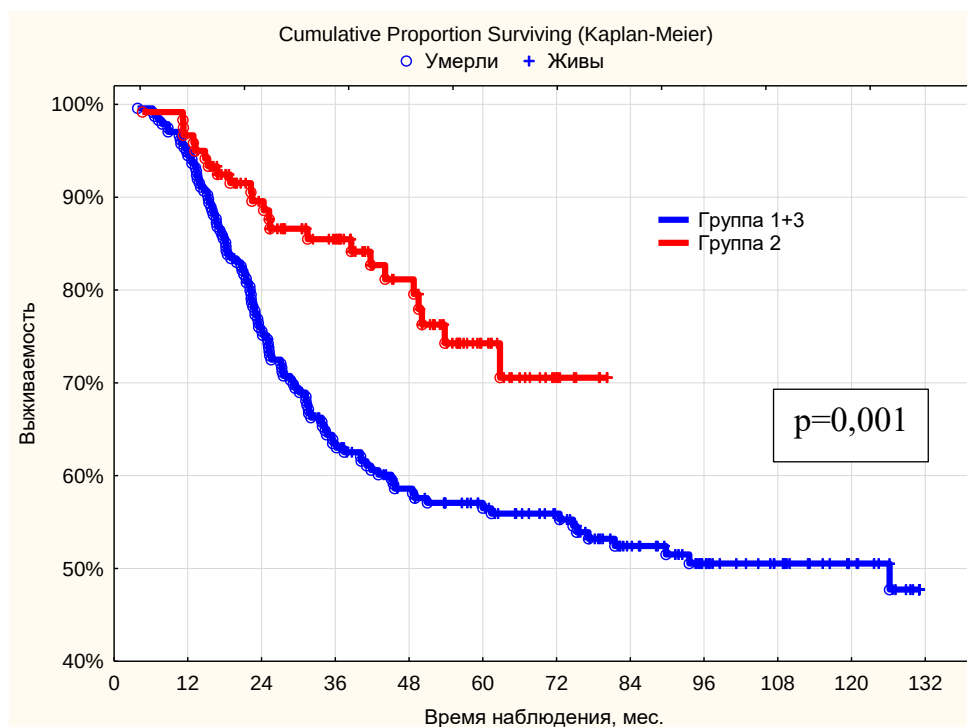


Рисунок 20 — Кривая ОВ по методу Каплана-Майера у пациентов, получавших лечение по протоколу СЮ-2017 (группа 2) против суммы двух других протоколов (группа 1 + 3)

Таким образом, лечение по протоколу СЮ-2017 снижает вероятность гибели пациента на 52% ($HR=0,485 [0,310-0,757]$, $p=0,001$) по сравнению с другими изучаемыми протоколами.

Значимые при однофакторном анализе параметры включены в многофакторный анализ Кокса (Таблица 61), выполненный методом пошагового исключения, в результате проведения которого получили значимую регрессионную модель, $p = 0,0001$. Из факторов, описывающих одну характеристику, включали наиболее значимый (стадия, эффект индукции, локальный контроль).

Показано, что значимыми факторами при многофакторном анализе Кокса, снижающими показатель ОВ, оказались повышение ЛДГ ($p=0,009$), повышение фибриногена ($p=0,0001$), наличие лимфогенного метастазирования ($p=0,029$), 2 и более линий индукционной полихимиотерапии ($p=0,029$). Интенсификация индукционной полихимиотерапии (протокол СЮ-2017) ($p=0,031$), хирургическое лечение в качестве метода локального контроля ($p=0,0001$), наличие консолидации в программе лечения ($p=0,001$), а также объективный эффект консолидации ($p=0,0001$) повышали показатели ОВ. Увеличение % сокращения объема после нПХТ улучшает показатели ОВ с тенденцией к статистической значимости ($p=0,049$).

Таблица 61 — Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ при СЮ

Фактор	Параметр	HR	CI95%	p
протокол СЮ	СЮ/другие	0,594	0,370-0,953	0,031
повышение ЛДГ	да/нет	3,167	1,335-7,513	0,009
гиперфибриногенемия	да/нет	3,773	1,955-7,281	0,0001
лимфогенное метастазирование	да/нет	1,800	1,062-3,052	0,029
количество линий индукции	1/2/3	0,500	0,276-0,907	0,023
локальный контроль	операция/ЛТ/ операция+ЛТ	1,094	1,050-1,140	0,0001
консолидация	да/нет	0,131	0,042-0,412	0,001
ОО консолидации	да/нет	0,083	0,052-0,132	0,0001
% сокращения объема опухоли после индукции, см ³		0,992	0,983-1,000	0,049

3.4.2. Анализ факторов, влияющих на ВБП

Нами проведен статистический анализ факторов, влияющих на выживаемости без прогрессирования. На первом этапе выделено 36 факторов, представленных в таблице 62, подвергшихся однофакторному регрессионному анализу Кокса.

Таблица 62 — Однофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП

Фактор	Градация	HR	CI95%	p
протокол	ММСЮ/ СЮ /ЕЕ99	0,869	0,667-1,132	0,298
протокол СЮ	СЮ/другие	0,547	0,374-0,801	0,002
диагностика	сверхранняя/ ранняя/поздняя	1,503	1,234-1,831	0,00005
пол	муж/жен	0,826	0,595-1,147	0,254
СЮ	костная /внекелентая	0,813	0,497-1,329	0,408
стадия	локализованная/ диссеминированная	2,885	2,097-3,968	0,0000001
стадия	II/III/IV	1,718	1,459-2,022	0,0000001
стадия	II/III/IVa/ IVb	1,667	1,465-1,898	0,0000001
локализация первичного очага	осевой скелет /таз/конечности /ребра	0,977	0,821-1,163	0,794

повышение ЛДГ	да/нет	17,052	9,210-31,571	0,0000001
лейкоцитоз	да/нет	6,527	4,698-9,065	0,0000001
тромбоцитоз	да/нет	5,512	3,707-8,196	0,0000001
гиперфибриногенемия	да/нет	21,680	13,433-34,989	0,0000001
патологический перелом	да/нет	1,424	1,008-2,011	0,045
лимфогенное метастазирование	да/нет	2,625	1,304-4,256	0,0001
длина больше 8 см	да/нет	1,783	1,228-2,589	0,002
тайминг	не соблюден/ соблюден	0,623	0,450-0,863	0,004
количество линий индукции	1/2/3	3,182	2,095-4,833	0,0000001
эффект индукции	ПЭ/ЧЭ/Стаб/Прог	2,515	2,163-2,924	0,0000001
ОО индукции	да/нет	0,241	0,144-0,403	0,0000001
КРО	да/нет	0,191	0,109-0,336	0,0000001
локальный контроль	операция/ЛТ/ операция+ЛТ	1,060	1,026-1,096	0,0004
операция	да/нет	0,613	0,445-0,842	0,003
патоморфоз*	1/2/3/4	0,481	0,398-0,581	0,0000001
полный патоморфоз*	да/нет	0,161	0,092-0,282	0,0000001
консолидация	да/нет	0,069	0,017-0,286	0,0002
линий консолидации	1/2	17,941	11,989-26,870	0,0000001
ауто-ТГСК	да/нет	2,383	1,283-4,427	0,006
поддерживающая терапия	да/нет	1,772	0,723-4,342	0,211
ОО консолидации	да/нет	0,042	0,028-0,063	0,001
возраст, лет		1,030	0,993-1,068	0,112
объем первичной опухоли, см ³		1,0001	1,0003-1,001	0,0000007
% сокращения объема после нПХТ		0,974	0,968-0,980	0,0000001
% накопления РФП до лечения		1,004	1,0036-1,005	0,0000001
сокращение % накопления РФП после индукции		0,967	0,960-0,974	0,0000001
количество курсов индукции		0,997	0,823-1,207	0,973

*-для оперированных больных

Значимые при однофакторном анализе параметры включены в многофакторный анализ Кокса, выполненный методом пошагового исключения, в результате проведения которого получили значимую регрессионную модель, $p = 0,0001$ (Таблица 63).

Таблица 63 — Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП

Фактор	Параметр	HR	CI95%	P
диагностика	сверхранняя/ ранняя/поздняя	1,351	1,100-1,659	0,004
повышение ЛДГ	да/нет	3,870	1,760-8,510	0,001
гиперфибриногенемия	да/нет	5,268	2,870-9,670	0,0001
локальный контроль	операция/ЛТ/ операция+ЛТ	1,060	1,023-1,098	0,001
консолидация	да/нет	0,006	0,001-0,051	0,0001
количество линий консолидации	1/2	3,479	1,730-6,996	0,0001
ОО консолидации	да/нет	0,371	0,182-0,758	0,007
% сокращения объема после нПХТ		0,987	0,980-0,994	0,0001
% накопления РФП до лечения		1,002	1,001-1,003	0,004

Таким образом, при многофакторном анализе подтверждена независимая прогностическая значимость инициально высокого уровня ЛДГ ($p=0,001$), повышение фибриногена ($p=0,0001$), 2 и более линий консолидации ($p=0,0001$), отсутствие эффекта на консолидацию ($p=0,007$) и инициально высокого уровня РФП при РИД. Ранняя диагностика, хирургическое лечение в качестве метода локального контроля ($p=0,001$), проведение консолидации ($p=0,0001$), ее объективный ответ ($p=0,007$), а также значимая динамика сокращения объема опухоли после проведения индукционной ПХТ повышают показатели ВБП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработка новых схем и методов максимально эффективного лечения крайне важна в связи с распространенностью СЮ в детской популяции. В настоящей работе, посвященной изучению различных режимов интенсификации индукционной полихимиотерапии, проанализированы данные 356 пациентов детского возраста с СЮ. Важно отметить, что для оценки эффективности лекарственных комбинаций и режима их введения в основе выступала как клиническая оценка, так и патоморфологическое исследование опухоли.

Индукционная полихимиотерапия с применением дозационно-интенсификационного режима показывает значимые результаты лечения детей с саркомой Юинга, позволяя достичь высокой частоты ОО и КРО — 98,3% и 100 %, соответственно, что соответствует заявленной статистической гипотезе, согласно которой планировалось увеличение КРО до 100%. Эффективность внедренного нами протокола была сопоставима с эффективностью дозационно-компрессионного режима, использованного в исследовании AEWS 0031 COG и в исследовании, проведенном в Department of Sarcoma Medical Oncology at The University of Texas MD Anderson Cancer Center [120; 127]. Таким образом, полученные нами результаты позволяют говорить о высокой непосредственной эффективности изученного режима неoadъювантной ПХТ (ЧОО — 98,3%) в прогностически неблагоприятной группе больных с СЮ.

При анализе токсичности изученных режимов оказалось, что применение дозационно-компрессионного режима не ведет за собой увеличения токсичности, а, в сравнении с ранее проводимыми в НИИ ДОиГ им. академика РАМН Л.А. Дурнова протоколами, имеет самый низкий и управляемый профиль токсичности с частотой развития лейкопении 4-й степени — 45,8% случаев, фебрильной нейтропении — в 16% случаев и сепсиса в 1,7% случаев. В анализе токсичности интенсифицированных режимов неoadъювантной ПХТ обращает на себя внимание высокая гематологическая токсичность, наблюдаемая в группах № 1 и № 3, в том числе лейкопении 4-й степени — 99,5% и 84,6% соответственно ($p=0,00001$, и $p=0,0005$), фебрильные нейтропении — 76,7% и 69,2% соответственно ($p=0,00001$), сепсис — 17,6% и 15,4% соответственно ($p=0,00001$ и $p=0,010$).

Одним из ведущих аспектов разработки современных программ терапии является поиск прогностических факторов эффективности лечения. Многими авторами отмечена связь степени клинического регресса опухоли (ОО) как прогностического фактора общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [8; 14; 65; 89; 132]. У большинства пациентов первично нерезектабельные опухоли удавалось перевести в операбельное состояние после проведения интенсифицированных режимов индукционной химиотерапии. Частота ОО у больных из группы № 1 и группы № 2 составили 92,9% и 98,3%, соответственно. Полученные нами данные

согласуются с результатами исследования дозоинтенсивного химиотерапевтического режима «винкристин, доксорубицин и ифосфамид» и дают представление об эффективности и переносимости данной комбинации в уплотненном режиме у детей с СЮ [120].

При многофакторном анализе когорты пациентов, включенных в исследование, инициально высокий уровень ЛДГ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия явились неблагоприятными прогностическими факторами выживаемости больных без прогрессирования болезни, в качестве благоприятных факторов прогноза выделены ранняя диагностика, небольшой размер опухоли, инициально низкий уровень накопления РФП при проведении РИД костной системы, а также отсутствие отдаленных метастазов.

Созданные статистические модели и прогностические индексы независимых факторов позволили разработать количественный многокомпонентный индекс риска прогрессирования заболевания у детей с саркомой Юинга, с помощью которого можно стратифицировать пациентов на группы риска по степени вероятности прогрессирования после проведенного комбинированного/комплексного лечения и выбрать оптимальную тактику лечения.

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют высокую эффективность и меньшую токсичность индукционной полихимиотерапии наиболее чувствительными химиотерапевтическими агентами с применением дозационно-компрессионного режима.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркома Юинга представляет собой редкую высокозлокачественную форму ЗНО, встречающуюся преимущественно в подростковом возрасте [18]. Современная терапия СЮ базируется на мультимодальном подходе, который в результате мультицентровых исследований привел к улучшению ОВ и ВБП у пациентов с локализованной стадией болезни. Наличие метастазов является неблагоприятным фактором прогноза и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом с 5-летней ОВ 15-25% [61; 84]. Кроме того, рецидив заболевания наблюдается у 30-40% больных с локализованными стадиями, а у пациентов с метастазами риск развития рецидива составляет 60-80% [114]. Прогноз у пациентов с рецидивами неблагоприятный и зависит от времени возникновения и распространенности процесса. Системный контроль опухоли по-прежнему представляет собой главную терапевтическую опцию в комплексном лечении СЮ [29; 117; 122].

Для достижения значительного улучшения и преодоления стагнации показателей выживаемости, особенно для пациентов с неблагоприятными факторами прогноза, необходимы инновационные клинические стратегии и новые терапевтические концепции.

Несмотря на значимый прорыв, как в диагностике, так и в терапевтических стратегиях, многие аспекты СЮ остаются неуловимыми, что подчеркивает необходимость в дальнейших исследованиях. В настоящее время принятие клинических решений балансирует между режимом, предусмотренным протоколом, клиническими факторами и прогностическими факторами.

ВЫВОДЫ

1. Первая линия терапии СЮ с применением химиотерапевтических агентов винкристина, доксорубицина и ифосфамида с интенсификацией в режиме «интервала сжатия» позволяет достичь 5-летней ВБП — $66,1 \pm 5,0\%$ и 5-летней ОВ — $74,3 \pm 5,0\%$, что подтверждает его большую эффективность по сравнению с ретроспективными группами больных. Интенсификация индукционной полихимиотерапии путем эскалации алкилирующих агентов нецелесообразна, так как не увеличивает ни ОО, ни ВБП.

2. Гематологическая токсичность при использовании индукционной полихимиотерапии дозационно-компрессионным режимом имеет низкий и управляемый профиль с частотой развития гематологической токсичности 4-й степени — 5%, фебрильной нейтропении — в 13,3% случаев и сепсиса — в 1,7% случаев по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

3. Интенсификация индукционной полихимиотерапии путем применения «интервала сжатия» продемонстрировала КРО=100% при СЮ. Объективный ответ по критериям RECIST 1.1. на интенсифицированную индукционную полихимиотерапию у больных в группе № 2 (СЮ-2017) составил 98,3%, в группе № 1 (ММСЮ-99) — 92,9 % ($p < 0,05$).

4. Применение высокоэффективных химиотерапевтических агентов винкристина, доксорубицина и ифосфамида в рамках «интервала сжатия» при СЮ позволяет достичь 5-летней ВБП — $66,1 \pm 5,0\%$ и 5-летней ОВ — $74,3 \pm 5,0\%$, (медианы ВБП и ОВ не достигнуты) что подтверждает его большую эффективность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Интенсификация индукционной полихимиотерапии за счет применения наиболее эффективных химиотерапевтических агентов характеризуется высоким терапевтическим потенциалом и может быть использована в комплексном лечении больных саркомой Юинга.

2. Дозационно-компрессионный режим химиотерапии не приводит к увеличению токсичности и позволяет достичь высоких показателей ОВ и ВБП, в связи с чем может быть рекомендован больным саркомой Юинга.

3. К факторам благоприятного прогноза при саркоме Юинга относятся: ранняя диагностика, инициальный размер опухоли менее 300 см³, отсутствие отдаленных метастазов. В качестве неблагоприятных факторов прогноза выделены инициальные лейкоцитоз и тромбоцитоз, высокий уровень ЛДГ и уровень накопления РФП при первичной радиоизотопной диагностике свыше 397%.

4. Четыре независимых фактора, выделенных при статистическом анализе, позволили создать математическую модель вероятности прогрессирования саркомы Юинга на основании индекса риска прогрессирования. С помощью этого индекса проводится ранжирование пациентов в группу высокого и ультравысокого риска, тем самым создаются предпосылки для персонализации лечебной программы.

Результаты диссертационной работы могут лечь в основу планирования многоцентрового рандомизированного исследования по оценке эффективности интенсификации неoadьювантной химиотерапии за счет дозационно-компрессионного режима у больных с саркомой Юинга для получения данных со значимым доказательным уровнем.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- А — актиномицин D
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- аПХТ — адьювантная полихимиотерапия
- АСТ — аспаратаминотрансфераза
- АЧН — абсолютное число нейтрофилов
- БРВ — безрецидивная выживаемость
- БСВ — бессобытийная выживаемость
- ВБП — выживаемость без прогрессирования
- в/в — внутривенно
- ВГН — верхняя граница нормы
- ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
- ВСЮ — внескелетная саркома Юинга
- ВДХТ — высокодозная полихимиотерапия
- ГМ — головной мозг
- г/м² — грамм на метр квадратный
- Гр — Грей
- Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ДЛТ — дистанционная лучевая терапия
- ЕЕ — 2008 — протокол лечения «Euro Ewing 2008»
- ЗНО — злокачественное новообразование
- ИГХ — иммуногистохимическое исследование
- КМ — костный мозг
- КРО — контроль роста опухоли
- КСЮ — костная саркома Юинга
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- ЛП — лекарственный патоморфоз
- ЛТ — лучевая терапия
- МВБП — медиана выживаемости без прогрессирования
- мг/м² — миллиграмм на метр квадратный
- МКБ — Международная классификация болезней
- ММСЮ-99 — протокол лечения «Москва-Минск-Саркома Юинга 99»
- МОВ — медиана общей выживаемости
- МРТ — магнитно-резонансная томография

- нПХТ — неоадьювантная полихимиотерапия
- ОАК — общий анализ крови
- ОВ — общая выживаемость
- ОО — объективный ответ
- ОЦК — объем циркулирующей крови
- ПЗ — прогрессирование заболевания
- ПСКК — периферические стволовые клетки крови
- ПХТ — полихимиотерапия
- ПЭ — полный эффект
- ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией
- РИД — радиоизотопная диагностика
- РКТ ОГК — рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки
- РОД — разовая очаговая доза
- РФП — радиофармпрепарат
- СЗ — стабилизация заболевания
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СОО — смерть от осложнений терапии
- СОД — суммарная очаговая доза
- ССС — сердечно-сосудистая система
- СЮ — саркома Юинга
- СЮ-2017 — протокол лечения «Саркома Юинга-2017»
- ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- УЗВТ — ультразвуковая томография
- ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
- ФДГ-18 — фтородезоксиглюкоза-18
- ФН — фебрильная нейтропения
- ЦВК — центральный венозный катетер
- ЦДК — цветное доплеровское картирование
- ЧОО — частота объективного ответа
- ЧЭ — частичный эффект
- ЭКГ — электрокардиография
- ВuMel — бусульфан+мелфалан
- ССЕ — карбоплатин+циклофосфамид+этопозид
- ССG — Children Cancer Group — детская группа по изучению рака

CESS — cooperative Ewing's sarcoma study — кооперированное исследование по саркоме Юинга

COG — Children Oncology Group — детская онкологическая группа

CTC — Общие терминологические критерии, общие критерии токсичности

VAC — винкристин+актиномицин Д+циклофосфамид

VAI — винкристин+актиномицин Д+ифосфамид

VDI — винкристин+доксорубицин+ифосфамид

VDC — винкристин+доксорубицин+циклофосфамид

VC — винкристин+циклофосфамид

VCT — винкристин+циклофосфамид+топотекан

VIDE — винкристин+ифосфамид+доксорубицин+этопозид

VIT — винкристин+иринотекан+темозоломид

D — доксорубицин

E — этопозид

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group — Восточная кооперативная онкологическая группа

EW — Ewing's sarcoma — протокол по лечению саркомы Юинга (Франция)

FISH — флуоресцентная гибридизация in situ

GemDox — гемцитабин+доцетаксел

GPOH — Ассоциация детской онкологии и гематологии (Германия)

GR — good response (хороший ответ)

hVDC — гипер-винкристин+доксорубицин+циклофосфамид

I — Ифосфамид

ICE — ифосфамид+карбоплатин+этопозид

IE — ифосфамид+этопозид

EICESS 92 — Европейское межгрупповое кооперативное исследование саркомы Юинга — 1992

IESS — intergroup Ewing's sarcoma study — межгрупповое исследование по саркоме Юинга (США)

MSKCC — Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre- Центр исследования рака памяти Слоан-Кеттеринг (США)

POG — Pediatric Oncology group — детская онкологическая группа

PR — poor response (плохой ответ)

RT-PCR — цепная полимеразная реакция обратной транскрипции

SJCRH — St. Jude children research hospital - Детский исследовательский госпиталь Св.

Иуды

SFCE — Французское общество по изучению детского рака

SSG — Скандинавская группа по саркомам

TreoMel — треосульфат+мелфалан

Vs- versus — против

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белова, В.П. Конформная лучевая терапия в детской онкологии / В.П. Белова, И.В. Глеков, В.А. Григоренко [и др.] // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 54-60.
2. Васильев, Н.В. Саркома Юинга: особенности лимфогенного метастазирования и факторы прогноза / Н.В. Васильев, С.В. Полетаева, С.А. Табакаев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 29-37.
3. Глеков, И.В. Лучевая терапия опухолей у детей / И.В. Глеков, В.А. Григоренко, В.П. Белова [и др.] // Онкопедиатрия. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 143-144.
4. Дурнов, Л.А. Детская онкология: Учебник / Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 385 с.
5. Иванова, Н.М. Современные возможности и перспективы лечения детей с опухолями семейства саркомы Юинга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. М. Иванова. – М., 2008. – 46 с.
6. Качанов, Д.Ю. Саркома Юинга у детей: мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении / Д.Ю. Качанов, А.И. Карачунский, Д.В. Литвинов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 4. – С. 37-50.
7. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – 252 с.
8. Киселев, Л.П. Прогнозирование клинического исхода и антиангиогенная терапия у пациентов детского возраста с неметастатическими формами саркомы Юинга / Л.П. Киселев, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова // Онкопедиатрия. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 105-114.
9. Кочнев, В.А. Клиника, дифференциальная диагностика и стадирование сарком мягких тканей / В.А. Кочнев // Практическая онкология. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 237-242.
10. Мень, Т.Х. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции / Т.Х. Мень, М.Ю. Рыков, В.Г. Поляков // Российский онкологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 43-47.
11. Меркурьева, О.Н. Клинико-лабораторное значение эндостатина в сыворотке крови подростков с саркомами костей / О.Н. Меркурьева, И.В. Бабкина, И.В. Булычева [и др.] // Технологии живых систем. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 24-32.
12. Назаренко, А.В. Лучевая терапия в комплексном лечении больных саркомой Юинга: автореф. ... канд. мед. наук / А. В. Назаренко. – М., 2003. – 122 с.
13. Нейштадт, Э.Л. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей / Э.Л. Нейштадт, А.Б. Маркочев. – СПб.: Фолиант, 2007. – С. 51-89.

14. Нисиченко, О.А. Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза / О.А. Нисиченко, И.С. Долгополов, Д.В. Нисиченко [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2020. – Т. 12, № 2-3. – С.46-54.
15. Романцова, О.М. Лечение рецидивов саркомы Юинга у детей и подростков: современный взгляд / О.М. Романцова, Д.В. Нисиченко, Д.Б. Хестанов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2021. – Т. – 8, № 3. – С. 30-42.
16. Романцова, О.М. Костная и внескелетная саркома Юинга: сравнительная характеристика особенностей течения и исходов заболевания (опыт НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова) / О.М. Романцова, Д.Б. Хестанов, А.З. Дзампаев [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 3. – С. 41-50.
17. Самбунова, Н.В. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза / Н.В. Самбунова, И.А. Пименов, Т.Н. Жевак [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 257-263.
18. Семенова, А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика / А.И. Семенова // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 1. – 45 с.
19. Синиченкова, К.Ю. Молекулярно-биологические и диагностические особенности саркомы Юинга и группы недифференцированных мелкокруглоклеточных опухолей костей и мягких тканей / К.Ю. Синиченкова, В.Ю. Рощин, А.Е. Друй // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2021. – Т.13, № 1. – С. 24-31.
20. Трапезников, Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель // Современная онкология. – 2001. – Т.3, № 4. – 295 с.
21. Хмелевская, В.Н. Комбинированное лечение детей и подростков, больных с саркомой Юинга с метастазами в легкие / В.Н. Хмелевская, В.А. Бизер, Г.Т. Кудрявцева // Детская онкология. – 2008. – № 30. – С. 53.
22. Юхта, Т.В. Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга / Т.В. Юхта, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян [и др.] // Онкогематология. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 47-58.
23. Abboud, A. Extraskelatal Ewing sarcoma: Diagnosis, management and prognosis / A. Abboud, K. Masrouha, M. Saliba [et al.] // Oncol Lett. – 2021. – № 21(5). – P. 354.
24. Angervall, L. Extraskelatal neoplasm resembling Ewing's sarcoma / L. Angervall, F.M. Enzinger // Cancer. – 1975. – № 36(1). – P. 240-251.

25. Applebaum, M.A. Clinical features and outcomes in patients with Ewing sarcoma and regional lymph node involvement / M.A. Applebaum, R. Goldsby, J. Neuhaus [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2012. – № 59(4). – P. 617-20.
26. Bailey, K. Emerging novel agents for patients with advanced Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group (COG) New Agents for Ewing Sarcoma Task Force / K. Bailey, C. Cost, I. Davis [et al.] // *F1000Res*. – 2019. – № 15(8). – P. 493.
27. Barker, L.M. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors / L.M. Barker, T.W. Pendergrass, J.E. Sanders [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – № 23. – P. 4354-4362.
28. Bacci, G. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli / G. Bacci, S. Ferrari, F. Bertoni [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2000. – № 18(1). – P. 4-11.
29. Bellan, D.G. Ewing's sarcoma: epidemiology and prognosis for patients treated at the pediatric oncology institute, Iop-Graacc-Unifesp / D.G. Bellan, R.J. Filho, J.G. Garcia [et al.] // *Rev Bras Ortop.* – 2015. – № 47(4). – P. 446-50.
30. Bernstein, M.L. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457 a report from the Children's Oncology Group / M.L. Bernstein, M. Devidas, D. Lafreniere [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2006. – № 24(1). – P. 152-9.
31. Bompas, E. Management of sarcomas in children, adolescents and adults: Interactions in two different age groups under the umbrellas of GSF-GETO and SFCE, with the support of the NETSARC+ network / E. Bompas, V. Martin, F. Meniai [et al.] // *Bulletin du cancer*. – 2021. – № 108(2). – P. 163-76.
32. Bosma, S.E. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review / S.E. Bosma, O. Ayu, M. Fiocco [et al.] // *Surgical Oncology*. – 2018. – № 27(4). – P. 603-610.
33. Bregni, M. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of advanced solid tumors / M. Bregni, M. Bernardi, F. Ciceri [et al.] // *Springer Semin Immunopathol.* – 2004. – № 26. – P. 95-108
34. Brunetto, A.L. Carboplatin in the treatment of Ewing sarcoma: Results of the first Brazilian collaborative study group for Ewing sarcoma family tumors-EWING1 / A.L. Brunetto, L.A. Castillo, A.S. Petrilli [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2015. – № 62(10). – P. 1747-1753.
35. Burdach, S. Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor prognosis Ewing's sarcoma / S. Burdach, H. Jurgens, C. Peters [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1993. – № 11. – P. 1482-1488.

36. Burdach, S. High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: Results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation / S. Burdach, A. Meyer-Bahlburg, H.J. Laws [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2003. – № 16. – P. 3072-3078.
37. Burgert, Jr E.O. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IEES-II / Jr E.O. Burgert, M.E. Nesbit, L.A. Garnsey [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1990. – № 8(9). – P. 1514-1524.
38. Cangir, A. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies / A. Cangir, T.J. Vietti, E.A. Gohan [et al.] // *Cancer.* – 1990. – № 66. – P. 887-893.
39. Cervera, S.T. Therapeutic Potential of EWSR1-FLI1 Inactivation by CRISPR/Cas9 in Ewing Sarcoma / S.T. Cervera, C. Rodríguez-Martín, F.-E. Tabanera [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – № 13(15). – P. 3783.
40. Childs, R. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation / R. Childs, A. Chernoff, N. Contentin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2000. – № 343. – P. 750-758.
41. Cotterill, S.J. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group / S.J. Cotterill, S. Ahrens, M. Paulussen [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2000. – № 18. – P. 3108-14.
42. Craft, A.W. Long-term results from the first UKCCSG Ewings Tumour Study (ET1) / A.W. Craft, S.J. Cotterill, J.A. Bullimore [et al.] // *Eur J Cancer.* – 1997. – № 33. – P. 1061-1069.
43. Craft, A. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study / A Craft., S. Cotterill, A. Malcolm [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 1998. – № 16(11). – P. 3628-3633.
44. De Ioris, M.A. Ewing sarcoma of the bone in children under 6 years of age / M.A. De Ioris, A. Prete, R. Cozza [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8(1). – P. 53223.
45. Demeocq, O. Initial chemotherapy including ifosfamide in the management of Ewings sarcoma: preliminary results. A protocol of the French Pediatric Oncology Society (SFOP) / O. Demeocq, O. Oberlin, E. Benz Lemoine [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1989. – № 24. – P. 45-47.
46. Desai, S.S. Pathology of Ewing's sarcoma/PNET: Current opinion and emerging concepts / S.S. Desai, N.A. Jambhekar // *Indian J Orthop.* – 2010. – № 44(4). – P. 363-8.
47. Didolkar, M.M. Image guided core needle biopsy of musculoskeletal lesions: Are nondiagnostic results clinically useful? / M.M. Didolkar, M.E. Anderson, M.G. Hochman [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2013. – № 471. – P. 3601-3609.

48. Donaldson, S.S. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma; end results of POG:8348. Pediatric Oncology Group / S.S. Donaldson, M. Torrey, M.P. Link [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1998. – № 42. – P. 125-135.
49. Doyle, L.A. Pathobiology of Human Disease / L.A. Doyle. 2014.
50. Dupuy, D.E. Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms / D.E. Dupuy, A.E. Rosenberg, T. Punyaratabandhu [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1998. – № 171. – P. 759-762.
51. Eichholz, T. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation as individual treatment option in pediatric patients with very high-risk sarcomas / T. Eichholz, M. Döring, S. Giardino [et al.] // *Front Oncol.* – 2023. – № 21(13). – P. 1064190.
52. Ferrari, S. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in patients with Ewing sarcoma / S. Ferrari, F. Bertoni, E. Palmerini [et al.] // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2007. – № 29 (6). – P. 364-8.
53. Folpe, A.L. Immunohistochemical detection of FLI-1 protein expression: a study of 132 round cell tumors with emphasis on CD99-positive mimics of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor / A.L. Folpe, C.E. Hill, D.M. Parham [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2000. – № 24(12). – P. 1657-62.
54. Folpe, A.L. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases / A.L. Folpe, J.R. Goldblum, B.P. Rubin [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 2005. – № 29(8). – P.1025-1033.
55. Fraser, C.J. Autologous stem cell transplantation for high-risk Ewing's sarcoma and other pediatric solid tumors / C.J. Fraser, B.J. Weigel, J.P. Perentesis [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2006. – № 37(2). – P. 175-81.
56. Gamberi, G. Molecular diagnosis in Ewing family tumors: the Rizzoli experience--222 consecutive cases in four years / G. Gamberi, S. Cocchi, S. Benini [et al.] // *J Mol Diagn.* – 2011. – № 13(3). – P. 313-24.
57. Gardner, S.L. Myeloablative therapy with autologous stem cell rescue for patients with Ewing sarcoma / S.L. Gardner, J. Carreras, C. Boudreau [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2008. – № 41(10). – P. 867-72.
58. Gaspar, N. Risk adapted chemotherapy for localised Ewing's sarcoma of bone: the French EW93 study [published correction appears / N. Gaspar, A. Rey, P.M. Bérard [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2013. – № 49(9). – P. 2276.
59. Granowetter, L. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study / L. Granowetter, R. Womer, M. Devidas [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2009. – № 27(15). – P. 2536-41.

60. Grier, H.E. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone / H.E. Grier, M.D. Krailo, N.J. Tarbell [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – № 348(8). – P. 694-701.
61. Haeusler, J. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES) / J. Haeusler, A. Ranft, T. Boelling [et al.] // *Cancer.* – 2010. – № 116. – P. 443-450.
62. Hassa, E. Ewing sarcoma: what trends in recent works? A holistic analysis with global productivity: A cross-sectional study / E. Hassa, T. Aliç // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – № 101(46). – P. 31406.
63. Hayes, F.A. Metastatic Ewing's sarcoma: remission induction and survival / F.A. Hayes, E.L. Thompson, L. Parvey [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1987. – № 5. – P. 1199-1204.
64. Horbach, L. Gene expression changes associated with chemotherapy resistance in Ewing sarcoma cells / L. Horbach, M. Sinigaglia, C.A. Da Silva [et al.] // *Mol Clin Oncol.* – 2018. – № 8(6). – P. 719-724.
65. Hsu, C.-J. Overall survival comparison between pediatric and adult Ewing sarcoma of bone and adult nomogram construction: a large population-based analysis / C.-J. Hsu, Y. Ma, P. Xiao [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2023. – № 11. – P. 1103565.
66. Huang, M. Current therapeutic approaches in metastatic and recurrent ewing sarcoma / M. Huang, K. Lucas // *Sarcoma.* – 2011. – P. 863210.
67. Hudson, M.M. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer: The light is not at the end of the tunnel / M. Huang, K. Lucas // *Pediatr Blood Cancer.* – 2007. – № 48(7). – P. 649-50.
68. Hustu, H.O. Treatment of Ewing's sarcoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy / H.O. Hustu, C. Holton, D. Jr James [et al.] // *J Pediatr.* – 1968. – № 73(2). – P. 249-251.
69. Interiano, R.B. Initial diagnostic management of pediatric bone tumors / R.B. Interiano, A.D. Malkan, A.H. Loh [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2016. – № 51. – P. 981-985.
70. Italiano, A. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial / A. Italiano, O. Mir, S. Mathoulin-Pelissier [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – № 21(3). – P. 446-455.
71. Jagodzińska-Mucha, P. Age as a Prognostic Factor in Patients with Ewing Sarcoma-The Polish Sarcoma Group Experience / P. Jagodzińska-Mucha, A. Raciborska, H. Koseła-Paterczyk [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – № 10(16). – P. 3627.

72. Jelinek, J.S. Diagnosis of primary bone tumors with image-guided percutaneous biopsy: Experience with 110 tumors / J.S. Jelinek, M.D. Murphey, J.A. Welker [et al.] // Radiology. – 2002. – № 223. – P. 731-737.
73. Jenkin, R.D. Ewing's sarcoma a study of treatment methods / R.D. Jenkin // Clin Radiol. – 1966. – № 17(2). – P. 97-106.
74. Juergens, C. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial / C. Juergens, C. Weston, I. Lewis [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2006. – № 47(1). – P. 22-9.
75. Kalambakas, S.A. Megatherapy and stem cell transplantation for Ewing's family of tumors: a critical review of current literature / S.A. Kalambakas, T.B. Moore, S.A. Feig // Pediatr Transplant. – 2004. – № 8 (Suppl 5). – P. 83-88.
76. Kalus, S. Image-guided core needle biopsy for Ewing sarcoma of bone: A 10-year single-institution review / S. Kalus, A. Vidoni, I. Oliveira [et al.] // Eur. Radiol. – 2020. – № 30. – P. 5308-5314.
77. Karlina, I. Latest developments in the pathobiology of Ewing sarcoma / I. Karlina, A. Brett Schroeder, K. Kirgizov [et al.] // Journal of Bone Oncology. – 2022. – V. 35.
78. Khan, S. Incidence of Ewing's Sarcoma in Different Age Groups, Their Associated Features, and Its Correlation With Primary Care Interval / S. Khan, Z. Abid, G. Haider [et al.] // Cureus. – 2021. – № 13(3). – e13986.
79. Kolb, E.A. Long-term event-free survival after intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults / E.A. Kolb, B.H. Kushner, R. Gorlick [et al.] // J Clin Oncol. – 2003. – № 21(18). – P. 3423-3430.
80. Kolb, H.J. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients / H.J. Kolb, A. Schattenberg, J.M. Goldman [et al.] // Blood. – 1995. – № 86. – P. 2041-2050.
81. Kushner, B.H. Very-high-dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults / B.H. Kushner, P.A. Meyers, W.L. Gerald [et al.] // J Clin Oncol. – 1995. – № 13. – P. 2796-2804.
82. Ladenstein, R. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial / R. Ladenstein, U. Potechger, M.C. Le Deley [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – № 28. – P. 3284-3291.
83. Lessnick, S.L. Molecular pathogenesis of Ewing sarcoma: new therapeutic and transcriptional targets / S.L. Lessnick, M. Ladanyi // Annu Rev Pathol. – 2012. – № 7. – P. 145-59.

84. Li, W. A tool for predicting overall survival in patients with Ewing sarcoma: a multicenter retrospective study / W. Li, S. Dong, Y. Lin [et al.] // BMC Cancer. – 2022. – № 22(1). – P. 914.
85. Llombart-Bosch, A. Immunohistochemical detection of EWS and FLI-1 proteins in Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumors: comparative analysis with CD99 (MIC-2) expression / A. Llombart-Bosch, S. Navarro // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2001. – № 9(3). – P. 255-60.
86. McCabe, M. Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEEC: An international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES) JCO 40, LBA2-LBA2(2022) / M. McCabe [et al.].
87. McCarville, M.B. Distinguishing Osteomyelitis From Ewing Sarcoma on Radiography and MRI / M.B. McCarville, J.Y. Chen, J.L. Coleman [et al.] // AJR Am J. Roentgenol. – 2015. – № 205. – P. 640-650.
88. Meshram, G.G. Ewing's sarcoma with distant metastasis: A brief note on management and emerging therapies / G.G. Meshram, N. Kaur, K.S. Hura // Clin Pract. – 2019. – № 19(3). – P. 1111.
89. Meyer, W.H. Ifosfamide plus etoposide in newly diagnosed Ewing's sarcoma of bone / W.H. Meyer, L. Kun, N. Marina [et al.] // J Clin Oncol. – 1992. – № 10(11). – P. 1737-1742.
90. Moore, M.J. Clinical Pharmacokinetics of Cyclophosphamide / M.J. Moore // Clin. Pharmacokinet. – 1991. – № 20. – P. 194-208.
91. Moress, G.R. Neuropathy in lymphoblastic leukemia treated with vincristine / G.R. Moress, A.N. D'Agostino, L.W. Jarcho // Arch Neurol. – 1967. – № 16. – P. 377-84.
92. Nesbit, Jr M.E. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study / M.E. Jr Nesbit, E.A. Gehan, E.O. Jr Burgert [et al.] // J Clin Oncol. – 1990. – № 8(10). – P. 1664-1674.
93. Nilsson, G. Detection of EWS/FLI-1 by immunostaining. An adjunctive tool in diagnosis of Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumour on cytological samples and paraffin-embedded archival material / G. Nilsson, M. Wang, J. Wejde [et al.] // Sarcoma. – 1999. – № 3. – P. 25-32.
94. Ozaki, T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article / T. Ozaki // J Orthop Sci. – 2015. – № 20(2). – P. 250-63.
95. Ozaki, T. Ewing's sarcoma of the femur. Prognosis in 69 patients treated by the CESS group / T. Ozaki, A. Hillmann, C. Hoffmann [et al.] // Acta Orthop Scand. – 1997. – № 68(1). – P. 20-4.

96. Paulussen, M. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor; survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies* / M. Paulussen, S. Ahrens, S. Burdach [et al.] // *Ann Oncol.* – 1998. – № 9. – P. 275-281.
97. Paulussen, M. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86 / M. Paulussen, S. Ahrens, J. Dunst [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2001. – № 19. – P. 1818-29.
98. Pawlowska, A.B. Long-Term Follow-up of High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Children and Young Adults with Metastatic or Relapsed Ewing Sarcoma: A Single-Institution Experience / A.B. Pawlowska, V. Sun, G.T. Calvert [et al.] // *Transplant Cell Ther.* – 2021. – № 27(1). – P. 72.
99. Pearson, B. Extraskelatal Ewing sarcoma / B. Pearson, M. Saber, J. Feger [et al.] // Reference article. Radiopaedia.org (Accessed on 05 Jun 2023).
100. Pishas, K.I. Recent advances in targeted therapy for Ewing sarcoma / K.I. Pishas, S.L. Lessnick // *F1000Res.* – 2016. – № 25. – P. 5.
101. Polimera, H. Metastasis of Ewing Sarcoma to the Pancreas: Case Report and Literature Review / H. Polimera, P. Moku, S.P. Abusharar [et al.] // *Case Rep Oncol Med.* – 2020. – P. 7075048.
102. Povedano, J.M. TK216 targets microtubules in Ewing sarcoma cells / J.M. Povedano, V. Li, K.E. Lake [et al.] // *Cell Chem Biol.* – 2022. – № 29(8). – P. 1325-1332.
103. Renzi, S. Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell sarcomas / S. Renzi, N.D. Anderson, N. Light [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2019. – № 234(6). – P. 7999-8007.
104. Ridola, V. Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide- and cyclophosphamide-based regimens / V. Ridola, O. Fawaz, F. Aubier [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2009. – № 45(5). – P. 814-8.
105. Rodriguez-Galindo, C. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors / C. Rodriguez-Galindo, T. Liu, M.J. Krasin [et al.] // *Cancer.* – 2007. – № 110. – P. 375-84.
106. Rosen, G. Proceedings: disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy / G. Rosen, N. fan C. Wollner [et al.] // *Cancer.* – 1974. – V. 33. – P. 384-393.
107. Rosti, G. High-dose chemotherapy for solid tumors: results of the EBMT / G. Rosti, P. Ferrante, J. Ledermann [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2002. – № 41. – P. 129-140.
108. Sánchez-Molina, S. Ewing Sarcoma Meets Epigenetics, Immunology and Nanomedicine: Moving Forward into Novel Therapeutic Strategies / S. Sánchez-Molina, E. Figuerola-Bou, V. Sánchez-Margalet [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – № 14(21). – P. 5473.

109. Sandoval, C. Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing sarcoma: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1962 to 1992 / C. Sandoval, W.H. Meyer, D.M. Parham [et al.] // *Med Pediatr Oncol.* – 1996. – № 26. – P. 180-185.
110. Sasi, A. Development and validation of a prognostic score at baseline diagnosis for Ewing sarcoma family of tumors: a retrospective single institution analysis of 860 patients / A. Sasi, S. Ganguly, B. Biswas [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2022. – № 14(2). – P. 927-941.
111. Schlegel, P. Favorable NK cell activity after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in stage IV relapsed ewing's sarcoma patients / P. Schlegel, T. Feuchtinger, C. Nitschke-Gerard [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2015. – № 50. – P. 72-6.
112. Schuck, A. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials / A. Schuck, S. Ahrens, M. Paulussen [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – № 55. – P. 168-77.
113. Schulz, R.E. A rare case of Ewing sarcoma metastasis to the oral cavity / R.E. Schulz, M.H.A. de Lima, R.N. Lopes [et al.] // *Imaging Sci Dent.* – 2021. – № 51(2). – P.217-22.
114. Stahl, M. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma / M. Stahl, A. Ranft, M. Paulussen [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2011. – № 57. – P. 549-553.
115. Subbiah, V. Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options / V. Subbiah, P. Anderson, A.J. Lazar [et al.] // *Curr Treat Options Oncol.* – 2009. – № 10(1-2). – P. 126-40.
116. Sutow, W.W. Cyclophosphamide therapy in children with Ewing's sarcoma / W.W. Sutow, M.P. Sullivan // *Cancer Chemother. Rep.* – 1962. – V. 23. – P. 55-60.
117. Thiel, U. Solid Tumor Working Party (STWP) and the Pediatric Disease Working Party (PDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation (APBMT); Pediatric Registry for Stem Cell Transplantations (PRST) and the MetaEICESS Study Group. No improvement of survival with reduced- versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients / U. Thiel, A. Wawer, P. Wolf [et al.] // *Ann Oncol.* – 2011. – № 22(7). – P. 1614-1621.
118. Timothy, P. Cripe. Ewing Sarcoma: An Eponym Window to History / P. Timothy // *Sarcoma.* – 2011. – V. 2011.
119. Von Hoff, D.D. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / D.D. Von Hoff, M.W. Layard, P. Basa [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1979. – № 91(5). – P. 710-7.
120. Wagner, M.J. Vincristine, Ifosfamide and Doxorubicin for Initial Treatment of Ewing Sarcoma in Adults / M.J. Wagner, V. Gopalakrishnan, V. Ravi [et al.] // *Oncologist.* – 2017. – № 22(10). – P. 1271-1277.

121. Wang, B.C. Irinotecan plus temozolomide in relapsed Ewing sarcoma: an integrated analysis of retrospective studies / B.C. Wang, B.Y. Xiao, G.H. Lin // *BMC Cancer*. – 2022. – № 22(1). – P. 349.
122. Wang, W.L. Expression of ERG, an Ets family transcription factor, identifies ERG-rearranged Ewing sarcoma / W.L. Wang, N.R. Patel, M. Caragea [et al.] // *Mod Pathol*. – 2012. – № 25(10). – P. 1378-83.
123. Weiss, K.R. Axial Skeletal Location Predicts Poor Outcome in Ewing's Sarcoma: A Single Institution Experience / K.R. Weiss, D.J. Biau, R. Bhumbra [et al.] // *Sarcoma*. – 2011. – P. 395180.
124. Wexler, L.H. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewings sarcoma family of tumors / L.H. Wexler, T.F. DeLaney, M. Tsokos [et al.] // *Cancer*. – 1996. – № 78. – P. 901-911.
125. Whelan, J. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008 / J. Whelan, M.C. Le Deley, U. Dirksen [et al.]. – 2018. – № 36. – P. 3110-3119.
126. Womer, R.B. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group / R.B. Womer, D.C. West, M.D. Krailo [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2012. – № 30(33). – P. 4148-54.
127. Womer, R.B. Randomized comparison of every-two-week v. every-three-week chemotherapy in Ewing sarcoma family tumors (ESFT) / R.B. Womer, D.C. West, M.D. Krailo [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2008. – № 26. – P. 10504.
128. Yakushov, S. Identification of Factors Driving Doxorubicin-Resistant Ewing Tumor Cells to Survival / S. Yakushov, M. Menyailo, E. Denisov [et al.] // *Cancers*. – 2022. – № 14. – P. 5498.
129. Yoshida, A. NKX2.2 is a useful immunohistochemical marker for Ewing sarcoma / A. Yoshida, S. Sekine, K. Tsuta [et al.] // *Am J Surg Pathol*. – 2012. – № 36(7). – P. 993-9.
130. Zetouni, N.C. Features of Metastatic Ewing Sarcoma / N.C. Zetouni, C.M. Sergi // *Metastasis [Internet]*. – Brisbane (AU): Exon Publications, 2022. – May 3. – Chapter 13.
131. Zhang, S. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity / S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalfe [et al.] // *Nat Med*. – 2012. – № 18. – P. 1639-42.
132. Zöllner, S.K. Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives / S.K. Zöllner, J.F. Amatruda, S. Bauer [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – № 10(8). – P. 1685.

ПРИЛОЖЕНИЯ**ПРИЛОЖЕНИЕ А****КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ****Классификация и стадирование. Код по МКБ 2010 – С 40-41**

Длинные кости верхних конечностей, лопатка (С40.0)

Короткие кости верхних конечностей (С40.1)

Длинные кости нижних конечностей (С40.2)

Короткие кости нижних конечностей (С40.3)

Кости черепа и лица (С41.0)

Нижняя челюсть (С41.1)

Позвоночный столб (С41.2)

Ребра, грудина, ключица (С41.3)

Кости таза, крестец, копчик (С41.4)

Гистологическая классификация**Саркома Юинга:**

Костная СЮ

Внескелетная СЮ

Юингоподобные опухоли:

CIC-реаранжированная саркома

BCOR-саркома

EWSR1-нон-ETS саркома (EWSR-PATZ1 и EWSR-NFATC2)

TNM классификация 2009 г.**T – Первичная опухоль**

Tx – первичная опухоль не может быть определена

T0 – нет признаков первичной опухоли

T1 – опухоль не переходит кортикальный слой, ограничена надкостницей

T2 – опухоль односторонне инфильтрирует кортикальный слой и выходит за пределы надкостницы.

N – Региональные лимфоузлы

N0 – нет метастазов в регионарные лимфоузлы

N1 – метастазы в регионарные лимфоузлы

M – Отдаленные метастазы

M0 – отдаленных метастазов нет

M1a – легочные метастазы

M1b – другие отдаленные метастазы

pTNM: патологоанатомическая классификация

pT-, pN- и pM-категории соответствуют T-, N- и M-категориям

G: гистопатологическая градация

G1– высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – малодифференцированная.

G4 – недифференцированная.

Костная саркома Юинга всегда классифицируется как G4

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Стадирование согласно AJCC/UICC

Таблица А.1 – Стадирование согласно AJCC/UICC 7-е издание, 2010 г.

Стадия	T	N	M	Grade
II A	T1	N0	M0	G3,4
II B	T2	N0	M0	G3,4
III	T3	N0	M0	G3,4
IV A B	Любая T Любая T Любая T	N0 N1 Любая N	M1a Любая M M1b	Любая G Любая G Любая G