DOI: 10.24287/j.1024

Современные подходы к лечению пациентов детского и подросткового возраста с саркомой Юинга

И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, А.В. Пшонкин, Е.И. Коноплева, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Саркома Юинга (СЮ) – редкое агрессивное злокачественное новообразование, поражающее в большинстве случаев кости и характеризующееся наличием транслокации гена семейства *FET* с одним из генов семейства *ETS*. Комплексное лечение заболевания включает химиотерапию и адекватный локальный контроль (хирургическое лечение и/или лучевая терапия). Целью данной работы является представление современных подходов к медикаментозной терапии пациентов детского и подросткового возраста с СЮ. На сегодняшний день предпочтительным вариантом неоадъювантной химиотерапии является интенсифицированная схема VDC (винкристин, доксорубицин, циклофосфамид)/IE (ифосфамид, этопозид) с интервалом 14 дней. Высокодозная химиотерапия показала свою эффективность в лечении пациентов с локализованной формой СЮ из группы высокого риска. При диссеминированной форме заболевания ввиду неэффективности данный вариант лечения не проводится. Метрономная терапия может включать как низкодозовую химиотерапию, так и препараты направленного действия, и назначается пациентам с рефрактерной, рецидивирующей СЮ, а также первичным больным с исходно метастатической формой заболевания.
Ключевые слова: *саркома Юинга, дети, химиотерапия, метрономная терапия, ингибиторы тирозинкиназ*

Вилесова И.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (3): 187–94. DOI: 10.24287/j.1024

Поступила 15.09.2025
Принята к печати 18.09.2025

EDN: YSORKN

Контактная информация:
Вилесова Ирина Григорьевна,
врач-детский онколог стационара кратковременного лечения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: galanthus@mail.ru

Current approaches to the treatment of Ewing sarcoma in children and adolescents

I.G. Vilesova, E.A. Salnikova, A.V. Pshonkin, E.I. Konopleva, A.I. Karachunskiy

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Ewing sarcoma (ES) is a rare and aggressive malignant tumor that mostly affects the bones. It is characterized by a translocation fusing a member of the *FET* family and one of the genes of the *ETS* family. The tumor requires multimodality treatment that includes chemotherapy and adequate local control (surgery and/or radiation therapy). Here, our goal was to report on current treatment approaches for ES in children and adolescents. Presently, an intensified VDC (vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide)/IE (ifosfamide, etoposide) regimen with cycles given every 14 days is the preferred neoadjuvant chemotherapy option. High-dose chemotherapy was found to be effective in the treatment of patients with high-risk localized ES. In disseminated ES, this treatment is ineffective and hence is not used. Metronomic therapy that can include both low-dose chemotherapy and targeted drugs is prescribed to patients with relapsed/refractory ES, as well as to primary patients with initially metastatic disease.
Keywords: *Ewing sarcoma, children, chemotherapy, metronomic therapy, tyrosine kinase inhibitors*

Vilesova I.G. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (3): 187–94. DOI: 10.24287/j.1024

Received 15.09.2025
Accepted 18.09.2025

Correspondence:
Irina G. Vilesova,
a pediatric oncologist
at the Short-Term Treatment Facility
of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: galanthus@mail.ru

Саркома Юинга (СЮ) – редкое агрессивное злокачественное новообразование, относящееся к группе недифференцированных мелкокруглоклеточных сарком с наличием транслокации гена семейства *FET* (чаще *EWSR1*) с одним из генов семейства *ETS* (чаще *FLI1*). Эта опухоль поражает в большинстве случаев кости, но иногда локализуется и в мягких тканях [1].

Согласно данным SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Национальный институт рака США), заболевание составляет 2% всех злокачественных новообразований у детей и 27% всех первичных злокачественных опухолей костей в возрастной группе 15–29 лет, чаще встречается у мальчиков (соотношение мальчики/девочки приблизительно 1,5). Пик заболеваемости наблюдается у подростков и молодых взрослых в возрасте 10–19 лет с частотой встречаемости 9–10 случаев на 1 млн детей подросткового возраста в год. Ввиду редкости возникновения этого типа опухоли у детей младше 10 лет заболеваемость СЮ на 1 млн всего детского населения составляет 2,9 случая [2–4]. Заболеваемость СЮ значительно выше в европейской популяции по сравнению со странами Азии и Африки [5].

В Российской Федерации на настоящий момент нет единого подхода к учету детских онкологических заболеваний. Имеются работы, основанные на анализе эпидемиологических данных некоторых территориальных канцер-регистров либо по отдельным лечебным учреждениям или исследовательским группам. Согласно данным М.Ю. Рыкова, заболеваемость саркомами костей в нашей стране составляет 11,9 случая на 1 млн подростков в

возрасте 15–17 лет, а СЮ – 5% всех первичных опухолей у детей [6, 7].

СЮ может поражать любую кость организма, однако наиболее часто развивается в плоских костях (кости таза поражены в 28% случаев, позвонки – в 12%, ребра, грудина и ключица – в 14%, кости черепа – в 3%) и костях нижних конечностей (26%) [3]. Метастатическую форму болезни диагностируют в 25–30% случаев среди первичных больных [2, 8, 9]. Наиболее частые локализации метастазирования: легкие (19%), кости (14%), костный мозг (5%) и сочетанное поражение костей и легких (6%) [10, 11].

После выполнения инструментальных методов обследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография) пациент направляется в специализированный онкологический центр для обсуждения дальнейшей тактики ведения в условиях междисциплинарной команды, включающей онколога, хирурга-ортопеда, рентгенолога и врача патоморфологической диагностики, и проведения следующим этапом биопсии опухоли в целях гистологической верификации патологического процесса [9, 12].

При просмотре гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в большинстве случаев морфолог на первом этапе диагностики видит мелкие мономорфные округлые клетки, но возможны также атипичные варианты строения – эпителиоидный, веретенокруглоклеточный. При проведении иммуногистохимического исследования более чем в 90% случаев у пациентов с СЮ выявляется коэкспрессия CD99 (в «типичном» строго мембранном локусе) и NKX2.2 (диффузная яркая ядерная экспрессия) [13].

Ввиду проблемы «перекрестного» иммунофенотипа СЮ и юингоподобных сарком для повышения точности диагностики всем пациентам показано проведение молекулярно-генетических методов исследования (флуоресцентная гибридизация *in situ*, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, РНК-секвенирование). Наиболее часто (85%) при СЮ наблюдается t(11;22)(q24;q12) с формированием химерного транскрипта *EWSR1–FLI1*. Второй по частоте встречаемости (10%) является t(21;22)(q22;q12) с формированием *EWSR1–ERG*. Остальные варианты крайне редки (каждый менее 1%): *EWSR1–ETV1*, *EWSR1–ETV4*, *EWSR1–FEV*, *FUS–FEV*, *FUS–ERG* [14].

За последние 50 лет с применением комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство, химиотерапию (ХТ) и лучевую терапию, прогноз пациентов с СЮ значительно улучшился.

До эры ХТ хирургический метод лечения был основным, часто включая ампутацию пораженной конечности. Прогноз был крайне неблагоприятным – 5-летняя выживаемость составляла менее 10% [15].

В 1960-х годах стало известно, что СЮ чувствительна к таким химиопрепаратам, как циклофосфамид, винкристин, актиномицин D. В исследование Rosen и соавт. вошли 12 пациентов с СЮ, которым была проведена лучевая терапия, адъювантная ХТ, включающая актиномицин D, адриамицин, винкристин и циклофосфамид. На момент анализа данных все 12 детей (период наблюдения 10–37 мес) оставались без признаков рецидива заболевания [15, 16].

С 1970–1980-х годов в терапии СЮ применяются доксорубицин, ифосфамид и этопозид [17].

Согласно результатам лечения по протоколу AEWS0031 Children's Oncology Group (COG) (n = 568) проведение ХТ в составе альтернирующих курсов VDC (винкристин, доксорубицин, циклофосфамид) и IE (ифосфамид, этопозид) с сокращением интервала между курсами терапии с 21 до 14 дней позволило у пациентов с локализованной формой СЮ увеличить 5-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) до 73% и 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) до 83%. [18] Сравнительная характеристика пациентов, получивших лечение по протоколу AEWS0031, представлена в *таблице 1*.

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов, получивших лечение по протоколу AEWS0031 COG [18]

Table 1
A comparison of characteristics of patients who were treated in accordance with the Children's Oncology Group (COG) AEWS0031 protocol [18]

Параметр Parameter	**VDC + IE (интервал 3 нед)** VDC + IE (every 3 weeks)	**VDC + IE (интервал 2 нед)** VDC + IE (every 2 weeks)
Возраст манифестации заболевания: Age at onset, years:		
≤9 лет/years, *n* (%)	88 (31)	74 (26)
10–17 лет/years, *n* (%)	165 (58)	174 (61)
≥18 лет/years, *n* (%)	31 (11)	36 (13)
медиана, годы median age, years	12 (0–33)	13 (0–45)
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%):		
мужской male	154 (54)	154 (54)
женский female	130 (46)	130 (46)
Локализация первичного очага, *n* (%): Primary tumor site, *n* (%):		
череп skull	18 (6)	13 (5)
позвоночник spine	14 (5)	30 (11)
ребра ribs	34 (12)	25 (9)
грудина, лопатка или ключица breastbone, shoulder blade or collarbone	15 (5)	15 (5)
плечевая кость upper arm bone	13 (5)	12 (4)
кости предплечья, кисти forearm or hand bones	7 (2)	8 (3)
таз pelvis	47 (17)	43 (15)
бедренная кость femur	33 (12)	28 (10)
кости голени, стопы lower leg or foot bones	51 (18)	43 (15)
мягкие ткани soft tissues	52 (18)	67 (24)

Notes. *VDC – vincristine, doxorubicin, cyclophosphan; IE – ifosfamide, etoposide.*

В 2022 г. были опубликованы результаты исследования Euro Ewing 2012, в котором сравнивались режимы неоадъювантной ХТ VIDE (винкристин, ифосфамид, доксорубицин, этопозид) (интервал 21 день) с альтернирующими курсами VDC/IE (интервал 14 дней), согласно которым 3-летняя БСВ была сопоставима в обеих группах (в первой группе составила 61%, а во второй – 67%), а фебрильная нейтропения III–IV степени встречалась чаще в первой группе (74% против 58% во второй группе). Необходимо отметить, что в данной работе анализировались пациенты не только с локализованными формами болезни, но также имеющие метастатическое поражение легких (по 17% в обеих группах) и отдаленные очаги метастазирования (по 10% в обеих группах) [19]. Сравнительная характеристика пациентов и переносимости терапии представлена в *таблицах 2, 3*.

На сегодняшний день режим неоадъювантной ХТ VDC/IE при СЮ с интервалом 14 дней является предпочтительным [8, 19, 20].

Современные данные о результатах лечения пациентов с СЮ представлены в *таблице 4*.

Euro Ewing 99 и EWING 2008 – это наиболее крупные исследования, показавшие эффективность высокодозной ХТ (ВДХТ) у пациентов с СЮ. Проведение ВДХТ в составе бусульфана и мелфалана увеличило показатели БСВ и ОВ у пациентов с локализованной СЮ группы высокого риска (объем опухоли 200 мл и более и/или патоморфоз 0–III степени): 3- и 5-летняя БСВ составила 69 и 60,7% соответственно против с 56,7 и 47,1% при стандартной адъювантной ХТ в составе винкристина, актиномицина D и ифосфамида (VAI) [21]. У пациентов с СЮ с изолированным метастатическим поражением легких и/или плевры применение данной схемы ВДХТ не выявило значимого улучшения сравнительно с ХТ в составе VAI и тотального облучения легких [22]. У пациентов с отдаленным метастатическим поражением применение ВДХТ в составе треосульфана и мелфалана (TreoMel) также не показало преимущества по сравнению со стандартной адъювантной терапией (3-летняя БСВ в группе TreoMel составила 20,9% против с 19,2% в группе контроля) [23].

В следующей версии протокола Euro Ewing 2012 ВДХТ в составе бусульфана и мелфалана с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) проводится пациентам с СЮ при локализованной форме заболевания и инициальном объеме опухоли более 200 см^3, а также в случае локализованной формы болезни и инициальном объеме опухоли менее 200 см^3, но с посттерапевтическим патоморфозом 0–III степени (более 10% витальных опухолевых клеток). При метастатической форме СЮ ВДХТ не проводится [8, 21].

Таблица 2
Сравнительная характеристика пациентов, получивших терапию по схемам VIDE и VDC + IE [19]

Table 2
A comparison of characteristics of patients who were treated with VIDE and VDC + IE [19]

Параметр Parameter	**VIDE (*n* = 320)**	**VDC + IE (*n* = 320)**
Возраст: Age:		
<14 лет/years, *n* (%)	132 (41)	133 (42)
≥14 лет/years, *n* (%)	188 (59)	187 (58)
медиана, годы median age, years	15 (2–48)	15 (2–49)
Пол, *n* (%): Gender, *n* (%):		
мужской male	186 (58)	186 (58)
женский female	134 (42)	134 (42)
Распространенность, *n* (%): Extent of the disease, *n* (%):		
локализованная форма localized disease	236 (74)	236 (74)
легочные или плевропульмональные метастазы pulmonary or pleuropulmonary metastases	53 (17)	53 (17)
другие метастазы other metastases	31 (10)	31 (10)
Объем опухоли, мл: Tumor volume, ml:		
<200, *n* (%)	180 (56)	179 (56)
≥200, *n* (%)	140 (44)	141 (44)
Локализация первичного очага, *n* (%): Primary tumor location, *n* (%):		
таз pelvis	78 (24)	69 (22)
брюшная полость abdomen	14 (4)	15 (5)
грудная клетка breastbone	65 (20)	56 (18)
голова и шея head and neck	15 (5)	22 (7)
верхние конечности upper limbs	25 (8)	19 (6)
нижние конечности lower limbs	97 (30)	107 (33)
неизвестно unknown	2 (<1)	0

Notes. *VIDE – vincristine, ifosfamide, doxorubicin, etoposide.*

Таблица 3
Сравнительная характеристика переносимости терапии у пациентов с СЮ, получивших индукционную ХТ по схемам VIDE и VDC + IE [19]

Table 3
A comparison of therapy tolerability in patients with Ewing sarcoma (ES) treated with VIDE и VDC + IE induction chemotherapy [19]

Нежелательные явления III–IV степени токсичности Grade III–IV adverse events	**VIDE (*n* = 318), *n* (%)**	**VDC + IE (*n* = 316), *n* (%)**
Анемия Anemia	207 (65)	195 (62)
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	234 (74)	183 (58)
Желудочно-кишечные заболевания Gastrointestinal disorders	123 (39)	134 (42)
Инфекционные заболевания Infections	62 (19)	63 (20)
Нейтропения Neutropenia	178 (56)	174 (55)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	221 (69)	178 (56)
Энцефалопатия Encephalopathy	6 (2)	2 (1)

В то же время пациенты с метастатической формой заболевания характеризуются неблагоприятным прогнозом. В этой группе больных 5-летняя ОВ остается низкой (менее 30%), за исключением пациентов с изолированным метастатическим поражением легких (около 50%) [17]. Увеличить показатели БСВ и ОВ в этой группе больных позволяют проведение метрономной терапии, включение в схему лечения новых методов (ингибиторы тирозинкиназы, иммунотерапия, CAR-T-терапия) [24–27].

В 2012 г. были опубликованы результаты исследования применения метрономной терапии по схеме винорелбин/циклофосфамид у детей и молодых взрослых с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями, включая СЮ (полный ответ – у 6% (*n* = 1), частичный ответ – у 6% (*n* = 1), стабилизация болезни у 19% (*n* = 3) больных) [25].

Метрономная терапия по схеме винбластин/целекоксиб у пациентов с метастатической формой СЮ (NCT00061893; *n* = 35) была проанализирована в исследовании COG, по результатам которого 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) достигла 35%. Этот показатель был значительно выше в группе с изолированным метастатическим поражением легких (71%) по сравнению с остальными (26%) [28].

Таким образом, несмотря на небольшое число исследуемых пациентов и малый период наблюдения, полученные результаты свидетельствуют о возможности применения метрономной терапии у пациентов с СЮ. Необходимо проведение дальнейших исследований этого варианта лечения, комбинации ХТ с другими терапевтическими агентами.

Так, основываясь на успешном применении ганитумаба (ингибитор IGF-1R) в лечении рецидивов СЮ, в исследовании AEWS1221 COG данный препарат был включен в первую линию терапии метастатической формы заболевания (*n* = 298, 1-я группа – стандартная ХТ по схеме VDC/IE (*n* = 148), 2-я группа – терапия по схеме VDC/IE + ганитумаб). В 2023 г. были опубликованы результаты, согласно которым добавление ганитумаба не показало увеличения эффективности терапии (3-летняя

Таблица 4
Результаты лечения пациентов с СЮ

Table 4
Treatment outcomes in patients with ES

Исследование Study	**Режим терапии** Treatment regimen	**Результаты лечения** Treatment outcomes
COG AEWS0031 (2001–2005) (*n* = 568, локализованные формы) [18] COG AEWS0031 (2001–2005) (*n* = 568, localized disease) [18]	VDC + IE (интервал 3 нед) VDC + IE (every 3 weeks)	5-летняя БРВ 65% The 5-year RFS 65%
	VDC + IE (интервал 2 нед) VDC + IE (every 2 weeks)	5-летняя БРВ 73% (без увеличения токсичности) The 5-year RFS 73% (without increased toxicity)
AEWS1031 (2010–2016) (*n* = 642, локализованные формы) [40] AEWS1031 (2010–2016) (*n* = 642, localized disease) [40]	Рандомизация VDC + IE против VTC + VDC + IE Randomization to the VDC + IE arm vs. the VTC + VDC + IE arm	5-летняя БРВ 79% против 78%, без различий в токсичности The 5-year RFS 79% vs. 78%, without any difference in toxicity
COG AEWS1221 (2014–2019) (*n* = 238, метастатические формы) [29] COG AEWS1221 (2014–2019) (*n* = 238, metastatic disease) [29]	VDC + IE (интервал 2 нед) VDC + IE (every 2 weeks)	3-летняя ОВ 46,7%; 3-летняя БСВ 37,4% The 3-year OS 46.7%; the 3-year EFS 37.4%
	VDC + IE (интервал 3 нед) + ганитумаб VDC + IE (every 3 weeks) + ganitumab	3-летняя ОВ 59,5%; 3-летняя БСВ 39,1% The 3-year OS 59.5%; the 3-year EFS 39.1%
Euro Ewing 99, EWING (2008; 2000–2015) (HR, *n* = 240, локализованные формы) [21] Euro Ewing 99, EWING (2008; 2000–2015) (HR, *n* = 240, localized disease) [21]	HR (патоморфоз I–III степени или опухоль ≥200 мл) Рандомизация 6 VIDE + 1 VAI + 7 VAI против 6 VIDE + 1 VAI + BuMel HR (grade I–III histologic response or tumor volume ≥200 ml) Randomization to the 6 VIDE + 1 VAI + 7 VAI arm vs. the 6 VIDE + 1 VAI + BuMel arm	3-летняя БРВ 56,7% против 69%; 8-летняя БРВ 47,1% против 60,7%. Токсичность ВДХТ значительно выше, чем при стандартной ХТ The 3-year RFS 56.7% vs. 69%; the 8-year RFS 47.1% vs. 60.7%. The toxicity of HDCT is significantly higher than that of conventional CT
Euro Ewing 99, EWING (2008; 2000–2015) (*n* = 287, метастатическое поражение легких) [22] Euro Ewing 99, EWING (2008; 2000–2015) (*n* = 287, pulmonary metastasis) [22]	Рандомизация 6 VIDE + 1 VAI + 7 VAI + WLI против 6 VIDE + 1VAI + BuMel Randomization to the 6 VIDE + 1 VAI + 7 VAI + WLI arm vs. the 6 VIDE + 1VAI + BuMel arm	3-летняя БРВ 50,6% против 56,6%; 8-летняя БРВ 43,1% против 52,9%. Токсичность ВДХТ значительно выше, чем при стандартной ХТ The 3-year RFS 50.6% vs. 56.6%; the 8-year RFS 43.1% vs. 52.9%. The toxicity of HDCT is significantly higher than that of conventional CT
Euro Ewing (2012; 2014–2019) (*n* = 640, из них локализованные – 472) [19] Euro Ewing (2012; 2014–2019) (*n* = 640; out of which 472 had localized disease) [19]	Рандомизация индукционной ХТ: VIDE (интервал 3 нед) против VDC + IE (интервал 2 нед) Randomization to induction chemotherapy groups: VIDE (every 3 weeks) vs. VDC + IE (every 2 weeks)	3-летняя БРВ 61% против 67% (в анализ включены также метастатические формы) The 3-year RFS 61% vs. 67% (with the analysis also including metastatic disease)

Примечание. *VTC – винкристин, топотекан, циклофосфамид; BuMel – бусульфан, мелфалан; HR – группа высокого риска; WLI – тотальное облучение легких.*
Notes. *VTC – vincristine, topotecan, cyclophosphan; VAI – vincristine, actinomycin D, ifosfamide; BuMel – busulfan, melphalan; RFS – relapse-free survival; EFS – event-free survival; OS – overall survival; HR – high-risk group; WLI – whole lung irradiation; HDCT – high-dose chemotherapy; CT – chemotherapy.*

БСВ в 1-й группе – 37,4%, во 2-й – 39,1%; 3-летняя ОВ – 59,5 и 56,7% соответственно), однако было ассоциировано с повышенной токсичностью (во 2-й группе пациентов чаще встречались случаи пневмонита после лучевой терапии, фебрильной нейтропении, повышения уровня аланинаминотрансферазы в крови) [29].

Латиноамериканские коллеги опубликовали в этом году результаты мультицентрового исследования применения метрономной терапии по схеме винбластин/циклофосфамид у пациентов с метастатической формой СЮ (n = 100), согласно которому 5-летняя ОВ и БРВ составили 33,1 и 27,8% соответственно. Пятьдесят восемь пациентов получили 75% запланированных циклов лечения, причина отмены у 42 оставшихся – прогрессия заболевания (n = 42), токсичность (n = 3). Наиболее частые осложнения: фебрильная нейтропения III степени (2,7% курсов ХТ), нейтропения III степени (27,8%), анемия (4,6%). На фоне лечения был зафиксирован 1 случай летального исхода из-за токсичности без уточнения ее варианта [30].

В нашей стране схема винорелбин/циклофосфамид (12 курсов) в 2024 г. была включена в клинические рекомендации «Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга (ID 70_2)» [31] и проводится пациентам с метастатической формой заболевания после завершения интенсивного этапа лечения.

Поскольку у части пациентов с СЮ на фоне метрономной ХТ наблюдается выраженная токсичность, в первую очередь гематологическая, что является причиной ее отмены, применение у этой группы больных ингибиторов тирозинкиназ в режиме поддерживающего лечения является оптимальной альтернативой [26, 32].

Исследования эффективности и переносимости мультикиназных ингибиторов представлены в *таблице 5*.

В 2014 г. было начато мультицентровое исследование II фазы эффективности и безопасности применения регорафениба у пациентов старше 10 лет с метастатическими формами сарком костей (REGOBONE). Данный препарат показал эффективность в лечении пациентов с прогрессией хондросаркомы, остеосаркомы. Результаты у пациентов с СЮ пока не опубликованы [26, 33, 34].

С 2021 г. проводится мультицентровое исследование II фазы применения регорафениба у подростков и взрослых с саркомами костей высокой степени злокачественности (REGOMAIN) в качестве поддерживающего лечения после завершения стандартной терапии [32].

С 2024 г. ведется набор пациентов с метастатической формой СЮ в международное исследование INTER-EWING-1, в котором будет оценено добавление регорафениба (ингибитор тирозинкиназы) к неоадъювантной ХТ (VDC/IE) с последующим проведением

Таблица 5
Исследования по терапии метастатической формы СЮ

Table 5
Studies on the treatment of metastatic SE

Лекарственный препарат Medication	**Протокол** Protocol	**Название** Title	**Статус исследования** Status
Регорафениб Regorafenib	CRUK/21/018	INTER-EWING-1 [32, 35]	Проводится набор пациентов Recruiting
Регорафениб Regorafenib	NCT05830084	Исследование фазы 1b комбинации регорафениба со стандартной ХТ для лечения пациентов с впервые диагностированной мультиметастатической формой СЮ REGO-INTER-EWI [32] Phase Ib study of the combination of regorafenib and conventional chemotherapy in patients with newly-diagnosed multi-metastatic Ewing sarcoma: REGO-INTER-EWI [32]	Проводится набор пациентов Recruiting
Регорафениб Regorafenib	NCT04698785	Эффективность регорафениба в сочетании с оптимальной поддерживающей терапией в качестве поддерживающего лечения у пациентов с саркомой костей высокой степени злокачественности (REGOMAIN) [32] The efficacy of regorafenib combined with best supportive care as maintenance treatment in patients with high-grade bone sarcoma (REGOMAIN) [32]	Проводится набор пациентов Recruiting
Регорафениб Regorafenib	NCT02389244	Рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование II фазы по оценке эффективности и безопасности регорафениба у пациентов с метастатическими формами сарком костей (REGOBONE) [26] A randomized placebo-controlled multicenter phase II study on the efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic osteosarcoma (REGOBONE) [26]	Активное, набор пациентов не проводится Active, not recruiting
Бевацизумаб + циклофосфамид + сорафениб Bevacizumab+ cyclophosphamide + sorafenib	NCT01946529	Исследование терапии пациентов с опухолями семейства СЮ и десмопластическими мелкокруглоклеточными опухолями [26] A study on the treatment of patients with tumors from the ES family and desmoplastic small-round-cell tumors [26]	Активное, набор пациентов не проводится Active, not recruiting
Кабозантиниб Cabozantinib	NCT05135975	Исследование кабозантиниба для предотвращения прогрессирования или рецидива солидных опухолей высокого риска у детей [26] A study of cabozantinib aimed at preventing progression or recurrence of high-risk solid tumors in children [26]	Проводится набор пациентов Recruiting

метрономной терапии (6 курсов по схеме винорелбин/циклофосфамид) после адъювантного лечения [32, 35].

В нашей стране ингибиторы тирозинкиназ (пазопаниб, регорафениб, кабозантиниб) были включены в клинические рекомендации (уровень убедительности рекомендаций С), учитывая данные зарубежных коллег о применении этих препаратов у пациентов с рецидивирующими и рефрактерными злокачественными опухолями костей, включая метастатические формы СЮ [36–39]. В настоящее время готовятся к публикации результаты применения метрономной терапии у пациентов с СЮ, получавших лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлены актуальные данные мировой литературы о современных подходах к медикаментозной терапии СЮ у пациентов детского и подросткового возраста. На сегодняшний день предпочтительным вариантом неоадъювантной ХТ является интенсифицированная схема VDC/IE с интервалом 14 дней. ВДХТ показала свою эффективность в лечении пациентов с локализованной формой СЮ из группы высокого риска. При диссеминированной форме заболевания ввиду неэффективности данный вариант лечения не проводится. Метрономная терапия может включать как низкодозную ХТ, так и препараты направленного действия, и назначается пациентам с рефрактерной, рецидивирующей СЮ, а также группе первичных больных с исходно метастатической формой заболевания. Данные представленных в статье исследований свидетельствуют о приемлемом профиле токсичности и клинической активности метрономной терапии.

Необходимо отметить, что все представленные в статье терапевтические варианты доступны и применяются в том числе на территории Российской Федерации.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в оптимизации схем метрономной терапии (выбор лекарственных препаратов и их дозировок, комбинация с другими терапевтическими агентами), оценке эффективности и переносимости препаратов направленного действия, CAR-T-терапии и их комбинации с режимами интенсивной ХТ, особенно в группе рефрактерных/рецидивирующих/исходно метастатических форм заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.
FUNDING
No funding was received for this study.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTEREST
The authors declare no conflict of interest.

ВКЛАД АВТОРОВ
И.Г. Вилесова: сбор и анализ литературы, написание черновика рукописи;
Е.А. Сальникова, А.И. Карачунский: сбор и анализ литературы, редактирование черновика рукописи;
А.В. Пшонкин: разработка дизайна статьи, сбор и анализ литературы, написание и редактирование черновика рукописи;
Е.И. Коноплева: сбор и анализ литературы, написание и редактирование черновика рукописи.
AUTHORS CONTRIBUTION
I.G. Vilesova: literature data collection and analysis, draft manuscript writing;
E.A. Salnikova, A.I. Karachunskiy: literature data collection and analysis, draft manuscript editing;
A.V. Pshonkin: article design, literature data collection and analysis, draft manuscript writing and editing;
E.I. Konopleva: literature data collection and analysis, draft manuscript writing and editing.

ORCID
Vilesova I.G.: https://orcid.org/0000-0001-6296-4305
Salnikova E.A.: https://orcid.org/0000-0002-9846-2793
Pshonkin A.V.: https://orcid.org/0000-0002-2057-2036
Konopleva E.I.: https://orcid.org/0000-0002-6848-8714
Karachunskiy A.I.: https://orcid.org/0000-0002-9300-198X

Литература / References

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Soft tissue and bone tumours, 5th ed. Vol. 3. Lyon: IARC; 2020.
2. Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B. Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. J Pediatr Hematol Oncol 2008; 30 (6): 425–30.
3. Mascarenhas L., Siegel S., Spector L., Arndt C., Femino D., Malogolowkin M. Malignant bone tumors. In: Bleyer A., Leary M., Barr R. (eds.). Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006: 97–109.
4. Gurney J.G., Young J.L., Roffers S.D. Malignant Bone Tumors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program; 1999. Pp. 99–110.
5. Kaneva K., Schurr T.G., Tatarinova T.V., Buckley J., Merkurjev D., Triska P. et al. Mitochondrial DNA haplogroup, genetic ancestry, and susceptibility to Ewing sarcoma. Mitochondrion 2022; 67: 6–14. DOI: 10.1016/j.mito.2022.09.002
6. Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Злокачественные новообразования у детей в России: основные показатели и тенденции. Российский онкологический

журнал 2015; 20 (2): 43–7. DOI: 10.17816/onco40153 [Men T.Kh., Rykov M.Yu., Polyakov V.G. Malignant neoplasms in children in Russia: key indicators and trends. Russian Journal of Oncology 2015; 20 (2): 43–7. (In Russ.)].
7. Рыков М.Ю. Совершенствование системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации. Дисс. … д-ра мед. наук. М.; 2019. [Rykov M.Yu. The improvement of the childhood cancer care delivery system in the Russian Federation. Dissertation…of Dr. Med. Sci. M.; 2019. (In Russ.)].
8. Anderton J., Moroz V., Marec-Bérard P., Gaspar N., Laurence V., Martín-Broto J. et al. International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed Ewing sarcoma family of tumours – EURO EWING 2012 Protocol. Trials 2020; 21 (1): 96. DOI: 10.1186/s13063-019-4026-8
9. Casali P.G., Bielack S., Abecassis N., Aro H.T., Bauer S., Biagini R. et al; ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv79–95. DOI: 10.1093/annonc/mdy310
10. Liu B., Tang L. Lung and bone metastases patterns in Ewing sarcoma: Chemotherapy improves overall survival. Medicine (Baltimore) 2024; 103 (36): e39546. DOI: 10.1097/MD.0000000000039546
11. Shulman D.S., Grier H.E., DuBois S.G. Role of bone marrow biopsy for staging new patients with Ewing sarcoma: A systematic review. Pediatr Blood Cancer 2021; 68 (2): e28807. DOI: 10.1002/pbc.28807
12. Тихонова М.В., Быданов О.И., Слинин А.С., Большаков Н.А., Мельхер И., Ремизов А.В. и др. Саркома Юинга у детей: мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении. Педиатрия 2018; 97 (4): 37–50. [Tikhonova M.V., Budanov O.I., Slinin A.S., Bolshakov N.A., Melcher I., Remizov A.V. et al. Ewing's sarcoma in children: a multidisciplinary approach to diagnostics and treatment. Pediatrics 2018; 97 (4): 37–50. (In Russ.)].
13. Сидоров И.В., Федорова А.С., Шарлай А.С., Коновалов Д.М. Клинико-морфологическая характеристика саркомы Юинга и алгоритм диагностики недифференцированных круглоклеточных сарком. Архив патологии 2023; 85 (5): 13–21. DOI: 10.17116/patol20238505113 [Sidorov I.V., Fedorova A.S., Sharlai A.S., Konovalov D.M. Clinical and morphological characteristics of Ewing's sarcoma and the algorithm for diagnosing undifferentiated round cell sarcomas. Russian Journal of Archive of Pathology 2023; 85 (5): 13–21. (In Russ.)].
14. Dupuy M., Lamoureux F., Mullard M., Postec A., Regnier L., Baud'huin M. et al. Ewing sarcoma from molecular biology to the clinic. Front Cell Dev Biol 2023; 11: 1248753. DOI: 10.3389/fcell.2023.1248753
15. Falk S., Alpert M. Five-year survival of patients with Ewing's sarcoma. Surg Gynecol Obstet 1967; 124 (2): 319–24.
16. Rosen G., Wollner N., Tan C., Wu S.J., Hajdu S.I., Cham W. et al. Proceedings: disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. Cancer 1974; 33 (2): 384–93.
17. Gaspar N., Hawkins D.S., Dirksen U., Lewis I.J., Ferrari S., Le Deley M.C. et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. J Clin Oncol 2015; 33 (27): 3036–46. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5256
18. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E. et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012; 30 (33): 4148–54. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.5703. Erratum in: J Clin Oncol 2015; 33 (7): 814. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1491. Dosage error in article text.
19. Brennan B., Kirton L., Marec-Bérard P., Gaspar N., Laurence V., Martín-Broto J. et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2022; 400 (10362): 1513–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1
20. Cash T., Krailo M.D., Buxton A.B., Pawel B.R., Healey J.H., Binitie O. et al. Long-term outcomes in patients with localized ewing sarcoma treated with interval-compressed chemotherapy on Children's Oncology Group study AEWS0031. J Clin Oncol 2023; 41 (30): 4724–8. DOI: 10.1200/JCO.23.00053
21. Whelan J., Le Deley M.C., Dirksen U., Le Teuff G., Brennan B., Gaspar N. et at.; Euro-E.W.I.N.G.99 and EWING-2008 Investigators. 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 Clin Oncol 2018; 36 (31): JCO2018782516. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2516
22. Dirksen U., Brennan B., Le Deley M.C., Cozic N., van den Berg H., Bhadri V. et al.; Euro-E.W.I.N.G. 99 and Ewing 2008 Investigators. High-dose chemotherapy compared with standard chemotherapy and lung radiation in ewing sarcoma with pulmonary metastases: results of the european Ewing tumour working initiative of national groups, 99 Trial and EWING 2008. J Clin Oncol 2019; 37 (34): 3192–202. DOI: 10.1200/JCO.19.00915
23. Koch R., Gelderblom H., Haveman L., Brichard B., Jürgens H., Cyprova S. et al. High-dose treosulfan and melphalan as consolidation therapy versus standard therapy for high-risk (metastatic) Ewing sarcoma. J Clin Oncol 2022; 40 (21): 2307–20. DOI: 10.1200/JCO.21.01942
24. Gupta A., Riedel R.F., Shah C., Borinstein S.C., Isakoff M.S., Chugh R. et al. Consensus recommendations in the management of Ewing sarcoma from the National Ewing Sarcoma Tumor Board. Cancer 2023; 129 (21): 3363–71. DOI: 10.1002/cncr.34942
25. Minard-Colin V., Ichante J.L., Nguyen L., Paci A., Orbach D., Bergeron C. et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in

rhabdomyosarcoma – a report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). Eur J Cancer 2012; 48 (15): 2409–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.012
26. Corradini N., André N., Orbach D. Maintenance therapy for pediatric sarcoma: full throttle ahead? Curr Opin Oncol 2025; 37 (4): 347–57. DOI: 10.1097/CCO.0000000000001148
27. Моргачева Д.А., Панова Д.Ю., Белогурова М.Б. Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021; 8 (1): 57–63. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-57-63 [Morgacheva D.A., Panova D.Yu., Belogurova M.B. Targeted therapy in metastatic, recurrent and refractory Ewing sarcoma and osteogenic sarcoma. Review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021; 8 (1): 57–63. (In Russ.)].
28. Felgenhauer J.L., Nieder M.L., Krailo M.D., Bernstein M.L., Henry D.W., Malkin D. et al. A pilot study of low-dose anti-angiogenic chemotherapy in combination with standard multiagent chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic Ewing sarcoma family of tumors: A Children's Oncology Group (COG) Phase II study NCT00061893. Pediatr Blood Cancer 2013; 60 (3): 409–14. DOI: 10.1002/pbc.24328
29. DuBois S.G., Krailo M.D., Glade-Bender J., Buxton A., Laack N., Randall R.L. et al. Randomized phase III trial of ganitumab with interval-compressed chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2023; 41 (11): 2098–107. DOI: 10.1200/JCO.22.01815
30. Rose A., Gregianin L.J., Boldrini E., Macedo C., Ferman S., Costa T.E.J.B. et al.; GALOP Latin American Pediatric Oncology Group Ewing Sarcoma Investigators. Results of the Latin American Pediatric Oncology Group (GALOP) trial for patients with metastatic Ewing sarcoma: multicentric study of interval-compressed multiagent and metronomic chemotherapy. Pediatr Blood Cancer 2025; 72 (7): e31707. DOI: 10.1002/pbc.31707
31. Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга (ID 70_2): клинические рекомендации. М.; 2024. [Электронный ресурс] https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/70_2. (дата обращения 15.07.2025). [Malignant bone and articular cartilage tumors: osteosarcoma, Ewing sarcoma (ID 70_2): clinical guidelines. M.; 2024. [An electronic resource] https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/70_2. (accessed 15.07.2025). (In Russ.)].
32. Strauss S.J., Berlanga P., McCabe M.G. Emerging therapies in Ewing sarcoma. Curr Opin Oncol 2024; 36 (4): 297–304. DOI: 10.1097/CCO.0000000000001048
33. Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., Piperno-Neumann S., Penel N., Bompas E. et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol 2019; 20 (1): 120–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3
34. Duffaud F., Italiano A., Bompas E., Rios M., Penel N., Mir O. et al.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic or locally advanced chondrosarcoma: Results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre phase II study. Eur J Cancer 2021; 150: 108–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.039
35. International clinical research programme to improve outcomes in newly diagnosed Ewing sarcoma – Trial 1. 2022. Current European platform prospective clinical trial recruiting across European with a number of research questions and permissible entry criteria, including role of maintenance chemotherapy. DOI: 10.1186/ISRCTN17938906
36. Peretz Soroka H., Vora T., Noujaim J., Marcoux N., Cohen-Gogo S., Alcindor T. et al. Real-world experience of tyrosine kinase inhibitors in children, adolescents and adults with relapsed or refractory bone tumours: A Canadian Sarcoma Research and Clinical Collaboration (CanSaRCC) study. Cancer Med 2023; 12 (18): 18872–81. DOI: 10.1002/cam4.6515
37. Tamura A., Yamamoto N., Nino N., Ichikawa T., Nakatani N., Nakamura S. et al. Pazopanib maintenance therapy after tandem high-dose chemotherapy for disseminated Ewing sarcoma. Int Cancer Conf J 2019; 8 (3): 95–100. DOI: 10.1007/s13691-019-00362-w
38. Mori Y., Kinoshita S., Kanamori T., Kataoka H., Joh T., Iida S. et al. The successful treatment of metastatic extraosseous Ewing sarcoma with pazopanib. Intern Med 2018; 57 (18): 2753–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.9879-17
39. Attia S., Bolejack V., Ganjoo K.N., George S., Agulnik M., Rushing D. et al. A phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results. Cancer Med 2023; 12 (2): 1532–9. DOI: 10.1002/cam4.5044
40. Leavey P.J., Laack N.N., Krailo M.D., Buxton A., Randall R.L., DuBois S.G. et al. Phase III trial adding vincristine-topotecan-cyclophosphamide to the initial treatment of patients with nonmetastatic Ewing sarcoma: A Children's Oncology Group Report. J Clin Oncol 2021; 39 (36): 4029–38. DOI: 10.1200/JCO.21.00358. Erratum in: J Clin Oncol 2022; 40 (21): 2393. DOI: 10.1200/JCO.22.01234