

# Опухоли семейства Юинга: результаты лечения пациентов детского возраста в Республике Беларусь

Л.П. Киселёв

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии  
Минздрава Республики Беларусь, Минск

Опухоли семейства Юинга (ОСЮ) возникают в костях и мягких тканях и отличаются от классической саркомы Юинга (СЮ) наличием маркеров нейрональной дифференцировки. Для курации данной патологии используют стратегии терапии, разработанные как для классической СЮ, так и для мягкотканых сарком, как правило, рабдомиосаркомы. Целью исследования была оценка клинических исходов и анализ долгосрочных результатов лечения у пациентов с ОСЮ в зависимости от распространенности онкологического процесса и вариантов использованной системной терапии. В исследование были включены 53 пациента с ОСЮ, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь с 1999 по 2014 год. Данные о пациентах получены от детского канцер-регистра (включенного в Интернациональное агентство исследования рака – IARC). 15-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) для всей когорты пациентов составила 50,4%; при локализованных и метастатических формах – 57,9 и 20,0% соответственно. Не выявлено значимых отличий в характеристиках пациентов (пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), размер и локализация опухоли и др.), позволяющих прогнозировать исход заболевания локализованных форм ОСЮ до начала терапии. При локализованных формах ОСЮ лучшие результаты БСВ констатированы при лечении по протоколам, разработанным для классической СЮ, по сравнению с лечением по протоколам, которые используют при рабдомиосаркоме (62,8 и 50,0% соответственно). Долгосрочные результаты лечения пациентов с ОСЮ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения; для метастатических форм заболевания необходим поиск новых терапевтических подходов. Такие клинические характеристики, как пол, возраст, уровень ЛДГ, размер и локализация опухоли и др., недостаточны для прогноза лечения у пациентов с локализованной ОСЮ в случае раннего рецидива заболевания. Необходимо изучение новых маркеров, связанных с молекулярной биологией опухоли. Использование протоколов классической СЮ ассоциируется с лучшими показателями выживаемости для локализованных форм ОСЮ.

**Ключевые слова:** дети, выживаемость, лечение, опухоли семейства Юинга костей и мягких тканей.

## Контактная информация:

Киселёв Леонид Петрович, канд. мед. наук, зав. онкогематологическим отделением № 3 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Минск.  
Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43  
Тел.: +375 (17) 265-4084, моб: +375 (29) 6637833  
www.oncology.by  
E-mail: leonlight@mail.ru

## Tumors of Ewing family: treatment results of pediatric patients in Belarus Republic

L.P. Kisialeu

Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Tumors of Ewing family (previously – Peripheral primitive neuroectodermal tumor) (TEF) arise in any bone or soft tissue and differs from the classical Ewing's sarcoma (ES) by markers of neuronal differentiation. The aim of the study was to investigate whether patient characteristics differ between cases with favorable and unfavorable outcomes. We also studied whether treatment strategies (for rhabdoid tumor or for classical ES) affects the clinical outcome of patients with TEF. 53 pediatric patients included in the Belarus Republic (RB) cancer registry database (involved in International Agency for Research on Cancer (IARC)) from 1999 to 2014 were evaluated. Survival rate was estimated via the Kaplan-Meier method and compared using log-rank tests and Cox proportional hazard models. 15-year event-free survival (EFS) of all patients was 50.4%, for the cohorts of patients with localized and metastatic disease OS was 57.9 and 20.0% respectively. Known clinical characteristics (age, sex, tumors volume and other) did not differ between patients with localized TEF depending on the availability of favorable or unfavorable outcomes. Use of protocols for rhabdomyosarcoma associated with worse overall survival results (65% vs. 50%, n.s.) for localized TEF. Treatment results for patients with TEF of the Belarus Republic comply with generally accepted standards. Patients with metastatic status need new treatment strategies. Searching for new predictive markers is necessary for early detection of resistant to conventional treatment patients with localized TEF. For patients with localized TEF, who treated according to classical ES protocols, established an increasing number of favorable outcomes compared to curating according to the rhabdomyosarcomas chemotherapy schemes.

**Key words:** children, tumors of Ewing family, survival, treatment.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-43-50

## Correspondence:

Leaid Kisialeu, M.D., Ph.D., chief of the Department of Oncology and Hematology for Older Children, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology Hematology and Immunology.  
Address: 223053, Belarus, Minsk Region, v. Boroveryany, Frunzenskaya, 43.  
Tel.: +375 296 637833  
Fax: +375 172 654222  
www.oncology.by  
E-mail: leonlight@mail.ru

Примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль классифицируется как опухоль семейства Юинга (ОСЮ), может возникать в костях или мягких тканях любой локализации, составляет долю от четверти до трети среди всех пациентов детского возраста с опухолями семейства саркомы Юинга (СЮ).

Современный стандарт систематизации результатов терапии при данном заболевании предполагает использование канцер-регистров в целях регистрации первичных пациентов, стадирования онкологического процесса и постлечебного наблюдения [1–4]. Отличают ОСЮ от классической СЮ на основании наличия маркеров нейрональной дифференцировки: нейрон-специфической енолазы, CD57, синаптофизина, а также протеинов нейрофиломота и S100 [5–6]. Ранее критерием отличия классической СЮ от ОСЮ считали степень нейрональной дифференцировки, но современные молекулярно-биологические исследования показали, что эти опухоли имеют общие генные перестановки, вовлекающие ген *EWS* на 22 хромосоме; а значит, это различие устарело [7–8]. Раньше для терапии ОСЮ использовали протоколы, разработанные для мягкотканых сарком, как правило, рабдомиосаркомы [6–7]. Сегодня все большее распространение получает тезис о том, что у пациентов с ОСЮ костей и мягких тканей целесообразнее использовать системную терапию, разработанную для классической СЮ [7–8].

В последние десятилетия использование полихимиотерапии позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения – до 60–65% для локализованных (неметастатических) форм заболевания. Однако эти достижения не привели к увеличению количества положительных исходов у пациентов с метастазами на момент постановки диагноза; показатели выживаемости у них не превышают 15–25%, несмотря на применение различных вариантов высокоинтенсивных химиотерапевтических режимов [7, 8]. Помимо наличия метастазов, в литературных источниках представлены такие клинические маркеры прогноза, как большой размер и центральная локализация новообразования, более старший возраст пациента и др., однако, по мнению многих авторов, широкая вариабельность перечисленных критериев зачастую затрудняет их практическое использование в клинической практике [6–8]. В Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь (РНПЦДОГИ РБ) за 15 лет системное лечение ОСЮ костей и мягких тканей получили 53 пациента.

Цель нашего исследования: оценка показателей долгосрочной выживаемости, анализ клинико-патологических характеристик пациентов детского возраста с благоприятными и неблагоприятными

исходами терапии при ОСЮ костей и мягких тканей, а также сравнение результатов лечения в зависимости от распространенности опухолевого процесса и использованных вариантов системной терапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были использованы данные Детского суб-канцер-регистра (включенного в Интернациональное агентство исследования рака – IARC), в котором с 1999 по 2014 год зарегистрированы 53 пациента с диагнозом «ОСЮ», диагностированные в РНПЦДОГИ РБ – единственном в Беларуси учреждении, где лечат детей и подростков до 18 лет. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНПЦДОГИ. При постановке диагноза использовали методы: гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический – установление посредством полимеразной цепной реакции в реальном времени наличия в ткани опухоли и костном мозге транслокаций, связанных с 22 хромосомой:  $t(11;22)$ ,  $t(21;22)$ ,  $t(7;22)$ ,  $(17;22)$ ,  $t(2;22)$ . Пациентам проводили локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия), программное системное лечение.

● **Режим 1** – химиотерапию проводили по схемам, разработанным для рабдомиосаркомы: использовали винкристин, доксорубин, алкилирующие агенты, этопозид, препараты платины [6, 9].

● **Режим 2** базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1992 года: использовали винкристин, доксорубин, дактиномицин, этопозид, а также алкилирующие агенты – ифосфамид и циклофосфамид в режиме рандомизации [10].

● **Режим 3** – схема в соответствии с рекомендациями американских детских онкологов для костной СЮ: блоки винкристин/доксорубин/циклофосфамид и этопозид/ифосфамид в альтернирующем режиме [11]; консолидирующая терапия посредством высоких доз бусульфана и мелфалана с поддержкой периферической стволовой клеткой [12].

● **Режим 4** базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1999 года: четырехкомпонентные индукционные блоки (винкристин, доксорубин, ифосфамид и этопозид); трехкомпонентная консолидирующая терапия (винкристин, ифосфамид, актиномицин Д) [13].

● **Режим 5** – при постановке диагноза пациентам с локализованными формами СЮ уровень экспрессии мРНК *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудов *VEGFA165/VEGFA189* в ткани опухоли исследовали в проспективном режиме. В качестве молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза

(МКНП) нами ранее был определен уровень экспрессии мРНК гена *TFPI2*  $\leq 0,8$  и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189  $\leq 1,0$  в ткани опухоли перед началом терапии [14]. При наличии МКНП стандартную терапию усиливали путем назначения препарата бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в 1-й день каждого блока химиотерапии. При молекулярной комбинации благоприятного прогноза антиангиогенную терапию пациентам не проводили. Таким образом, для селективных пациентов режима 5 наряду с четырехкомпонентной индукцией и трехкомпонентной консолидацией применяли блокаду ангиогенеза препаратом бевацизумаб на основании уровней маркеров ангиогенеза в ткани опухоли перед системной терапией.

Для оценки влияния на клинический исход вида системной терапии пациентов с локализованными формами ОСЮ разделили на две группы.

Пациентам **1-й группы** химиотерапию проводили по схемам, разработанным для мягкотканых опухолей рабдоидного генеза (*режим 1*): использовали винкристин, доксорубин, алкилирующие агенты, этопозид, препараты платины.

У пациентов **2-й группы** использовали режимы системной химиотерапии (*режимы 2–5*), разработанные для классической СЮ.

По окончании лечения пациентов наблюдали специалисты Детского канцер-регистра Республики Беларусь, постоянно обновляя статус. Длительность бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчисляли от времени постановки инициального диагноза.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы *R-statistics*, версия 3.2.0, *R Foundation for Statistical Computing*, лицензия GNU GPL. Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями выполняли с использованием U-критерия Манна–Уитни. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводили с помощью  $\chi^2$  теста. Кривые ОВ и БСВ выстраивали по методу Каплана–Мейера; для сравнительной оценки достоверности различий использовали логранговый критерий (*log-rank test*). Кумулятивную частоту возникновения событий рассчитывали методом конкурирующих рисков; различия кумулятивных частот оценивали с использованием теста *Gray*. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Смерть от инфекционных осложнений без признаков рецидива констатирована у 3 (5,6%) из 53

пациентов (двое – с локализованными, один – с метастатической формой заболевания). Они исключены из дальнейшего анализа клинико-патологических характеристик в зависимости от наличия или отсутствия рецидива.

Повторно вышли в ремиссию после терапии 2-й линии и живы на момент анализа 5 (33,3%) из 15 пациентов с рецидивами (все с локализованными формами заболевания).

В 1-ю группу (пациенты, развившие рецидив заболевания) были классифицированы 22 человека (15 – с локализованными и 7 – с метастатическими формами заболевания). Во 2-ю группу (пациенты, находящиеся в ремиссии по основному заболеванию) вошли 28 человек (26 – с локализованной и 2 – с метастатической формой заболевания).

Учитывая, что наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза – наиболее значимый известный фактор прогноза, клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными и метастатическими формами оценивали отдельно.

Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами ОСЮ представлены в *таблице 1*. Пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива/продолженного роста заболевания. Пациенты мужского пола незначительно преобладали в группе рецидивов (53,4 и 42,3%), а относительные значения количества пациентов старшей возрастной группы были практически идентичны (53,4 и 53,8%). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) наряду с размерами опухолевого очага варьировал в широком диапазоне, более того, у пациентов с благоприятным исходом медианные значения уровня ЛДГ и объема первичного опухолевого очага были несколько выше, чем в группе рецидивов (разница статистически незначима). Наиболее частой локализацией в обеих группах были ребра (50,0%), вторыми по частоте встречаемости оказались позвонки. Тазовую локализацию, как правило, расценивают как неблагоприятную, но оба пациента с наличием опухоли в этой области на данный момент находятся в длительной ремиссии. Не констатировано значимых различий между группами по проценту широких резекций, так же как и в относительном количестве пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство. Отмечен больший удельный вес случаев использования протоколов для мягкотканых рабдоидных опухолей в группе с неблагоприятными исходами заболевания; для этой группы констатировано также меньшее количество выраженного патоморфоза опухоли ( $\geq 90\%$ ).

В группе пациентов с метастатическими формами ОСЮ у 7 (77,8%) из 9 человек произошел рецидив,

Таблица 1

## Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами ОСЮ

Характеристика	Пациенты с рецидивом, n = 15		Пациенты без рецидива, n = 26		p	
	n	%	n	%		
Пол	мужской	8	53,4	11	42,3	0,4952
	женский	7	46,6	15	57,7	
Возраст, лет	≤ 14	8	53,4	14	53,8	0,9747
	> 14	7	46,6	12	46,2	
ЛДГ, ед/мл	медiana	427	–	457	–	0,3423
	min-max	242–556	–	216–720	–	
Анатомическая локализация	бедро	1	6,6	3	11,5	0,6126
	ребро	8	53,8	13	50,0	0,8370
	череп	3	19,8	2	7,7	0,2460
	позвонки	3	19,8	6	23,1	0,8187
	таз	0	0	2	7,7	0,2707
Размер опухоли, см	медiana	9,1	–	8,0	–	0,9697
	min-max	2,3–13,0	–	2,0–22,0	–	
Объем опухоли, мл	медiana	112,0	–	116,2	–	0,4547
	min-max	22,0–715,0	–	12,0–1124,0	–	
Операция	широкая резекция	6	40,0	10	38,5	0,9225
	частичная резекция	4	26,6	7	26,9	0,9857
	не выполняли	5	33,4	9	34,6	0,9335
Локальный контроль	только операция	4	28,6	11	42,3	0,3166
	операция и облучение	6	42,8	7	26,9	0,3861
	только облучение	4	28,6	8	30,8	0,7809
Гистологический ответ	некроз ≥ 90%	2	28,6	10	76,9	0,0885
	некроз < 90%	5	71,4	3	23,1	0,0898
Режим химиотерапии	режим 1	7	47,2	7	27,8	0,1991
	режим 2	0	0	1	3,8	0,4419
	режим 3	1	6,6	3	11,4	0,6126
	режим 4	3	19,8	5	19,0	0,5820
	режим 5	4	26,4	10	38,0	0,4430

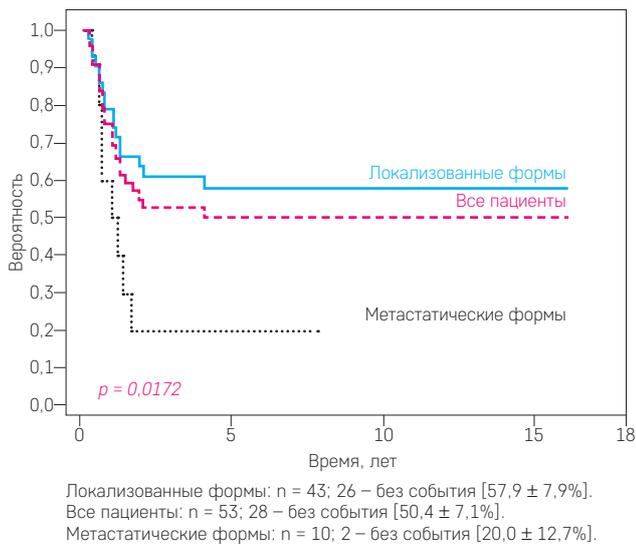
Таблица 2

## Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами ОСЮ

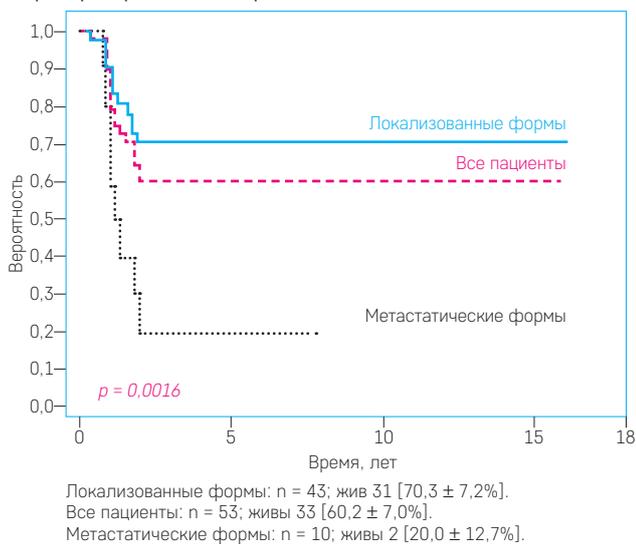
Характеристика	Пациенты с рецидивом, n = 7		Пациенты без рецидива, n = 2		p	
	n	%	n	%		
Пол	мужской	3	42,9	1	50	0,8577
	женский	4	67,1	1	50	
Возраст, годы	≤ 14	4	67,1	1	50	0,8577
	> 14	3	42,9	1	50	
Анатомическая локализация	бедро	3	42,8	–	0	0,2568
	ребро	2	28,6	–	0	0,3914
	позвонки	2	28,6	1	50,0	0,5707
	таз	0	0	1	50,0	0,0472
Операция	широкая резекция	2	28,6	0	0	0,3914
	частичная резекция	0	0	1	50,0	0,0472
	не выполняли	5	71,4	1	50,0	0,5708
Локальный контроль	только операция	1	16,6	0	0	0,5708
	операция и облучение	1	16,6	1	50,0	0,2840
	только облучение	4	66,8	1	50,0	0,8577
Гистологический ответ	некроз ≥ 90%	2	100,0	1	100,0	0,5708
	некроз < 90%	0	0	0	0	
МТС	изолированно в легкие	4	67,1	1	50,0	0,8577
	другие	3	42,9	1	50,0	
Режим химиотерапии	режим 1	3	42,9	1	50	0,8577
	режим 2	0	0	0	0	
	режим 3	4	67,1	1	50	0,8577
	режим 4	0	0	0	0	
	режим 5	0	0	0	0	

**Рисунок 1**

Бессобытийная выживаемость пациентов с ОСЮ в зависимости от распространенности процесса

**Рисунок 2**

Общая выживаемость пациентов с ОСЮ в зависимости от распространенности процесса



и только в двух случаях констатирована ремиссия. Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами экстраоссальной СЮ представлены в таблице 2.

Среди выживших пациентов один – с изолированными метастазами только в легкие, один – с мультисистемным распространением; в обоих случаях с благоприятными исходами имеет место не периферическая, а центральная локализация первичного опухолевого очага (таз и позвоночник).

Протокол, разработанный для рабдомиосаркомы, был эффективен у 1 (25,0%) из 4 пациентов с метастатическим распространением онкологического процесса.

Мы оценили показатели БСВ, ОВ и КЧР за 15-летний период наблюдения как для всей когорты пациентов с ОСЮ костей и мягких тканей, так и отдельно для метастатических и локализованных форм

**Рисунок 3**

Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов с ОСЮ в зависимости от распространенности процесса

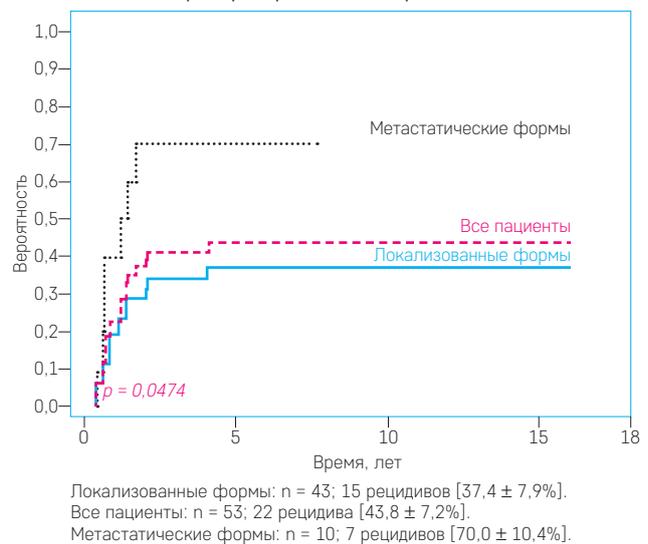


Таблица 3

**Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами ОСЮ в зависимости от вида системной терапии**

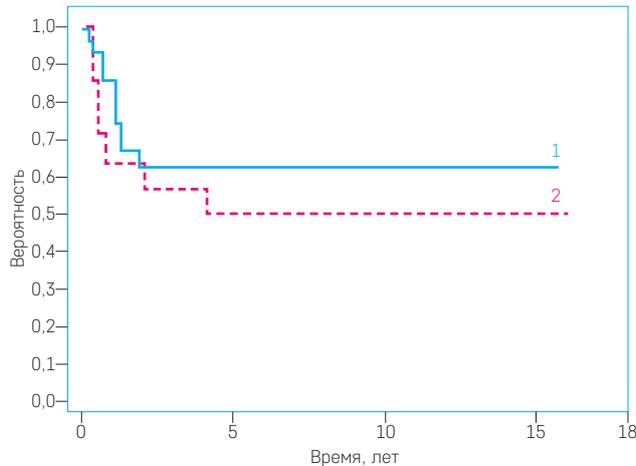
Характеристика	1-я группа*, n = 14		2-я группа 2**, n = 29		p	
	n	%	n	%		
Пол	мужской	7	50,0	13	0,7672	
	женский	7	50,0	16		55,2
Анатомическая локализация	грудная стенка (Аскин)	7	50,0	14	48,2	0,9215
	конечности	3	21,4	5	17,2	0,9651
	другая	4	28,6	10	34,6	0,9447
Операция	широкая резекция	4	28,6	14	48,2	0,2101
	частичная резекция	4	28,6	5	17,2	0,5217
	не выполнялась	6	42,8	10	34,6	0,4460
Локальный контроль	только операция	2	14,4	10	34,6	0,0947
	операция и облучение	6	42,8	9	31,0	0,3224
	только облучение	6	42,8	10	34,6	0,4460
Гистологический ответ	некроз ≥ 90%	2	50,0	8	57,1	0,1241
	некроз < 90%	2	50,0	6	42,9	0,5613

\*1-я группа – пациенты с ОСЮ, получившие лечение по схемам терапии, разработанным для рабдомиосаркомы;

\*\*2-я группа – пациенты с ОСЮ, получившие лечение по схемам терапии классической СЮ.

**Рисунок 4**

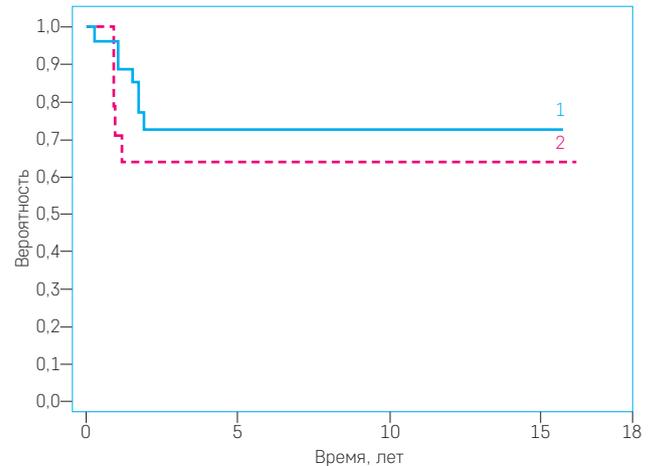
Бессобытийная выживаемость пациентов с локализованными формами ОСЮ в зависимости от использованных протоколов системной терапии



1 – протоколы классической СЮ: n = 29; без события – 19 [62,8 ± 9,4%].  
2 – протоколы, разработанные для рабдомиосаркомы: n = 14; без события – 7 [50,0 ± 13,4%].

**Рисунок 5**

Общая выживаемость пациентов с локализованными формами ОСЮ в зависимости от использованных протоколов системной терапии



1 – протоколы классической СЮ: n = 29; живы – 22 [72,9 ± 8,8%].  
2 – протоколы, разработанные для рабдомиосаркомы: n = 14; живы – 11 [64,3 ± 12,8%].

заболевания. БСВ всей когорты с ОСЮ составила 50,4%; для пациентов с метастатическими и локализованными формами – 20,0 и 57,9% соответственно (рис. 1); ОВ для всей когорты – 60,2%; для пациентов с метастатическими и локализованными формами – 20,0 и 70,3% (рис. 2); КЧР для всей когорты – 43,8%; для пациентов с метастатическими и локализованными формами – 70,0 и 37,4% (рис. 3).

Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами ОСЮ в зависимости от вида системной терапии представлены в таблице 3. Наиболее частой локализацией в обеих группах была грудная клетка – 50,0 и 48,2% случаев; поражение конечностей в сравниваемых группах – 21,4 и 17,2% соответственно. Относительные значения количества пациентов мужского и женского пола в сравниваемых группах практически не отличались. Только лучевая терапия в качестве локального контроля была использована в 1-й группе в 42,8% случаев, а во 2-й группе – в 34,6%. Во 2-й группе отмечено несколько большее количество широких резекций (они были выполнены практически у половины пациентов). Относительное количество случаев с выраженным некрозом опухоли ( $\geq 90\%$ ) было несколько больше во 2-й группе – 50%; в 1-й – 57,1%, но необходимо учитывать, что патоморфоз определяли только у пациентов с полным удалением опухоли. Разница в показателях по представленным параметрам не была статистически значимой.

Показатели БСВ и ОВ за 15-летний период наблюдения у пациентов с локализованными формами ОСЮ оценивали в зависимости от плана использованной системной терапии. БСВ пациентов, получавших лечение по протоколам, разработанным для рабдомиосаркомы (1-я группа), составила 50,0%, а для

пациентов, получавших системную терапию по протоколам классической СЮ (2-я группа) – 62,8% (рис. 4); ОВ в 1-й группе пациентов – 64,3%; во 2-й группе – 72,9% (рис. 5). Наблюдается тенденция к улучшению клинического исхода при использовании протоколов классической СЮ для пациентов с ОСЮ костей и мягких тканей (статистически значимой разницы между показателями выживаемости не получено).

В исследовании представлены результаты лечения педиатрических пациентов с ОСЮ за 15-летний период наблюдения, проведен анализ клинико-патологических характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания, а также сравнение результатов лечения в зависимости от вида примененной системной терапии. При оценке показателей у пациентов с рецидивом заболевания и находящихся в ремиссии констатирована сопоставимость групп как в использовании терапевтических подходов (локальный контроль и системная терапия), так и при сравнении значений известных клинических показателей. Наличие метастатического поражения остается неоспоримым фактором плохого клинического исхода заболевания. При локализованных формах заболевания такие параметры, как уровень ЛДГ, пол, возраст, размер новообразования, локализация первичного опухолевого очага и др., имели широкий диапазон и не могут однозначно характеризовать ту или иную из сравниваемых когорт. Отмечено большее количество случаев выраженного опухолевого патоморфоза в группе пациентов, находящихся в ремиссии по основному заболеванию. В этом есть логика, но необходимо учитывать, что степень ответа новообразования на проведенное системное лечение становится очевидной только после нескольких месяцев (курсов) химиотерапии и не позволяет адекват-

но воздействовать на опухоль непосредственно при постановке диагноза. Комиссия по изучению биомаркеров Детской онкологической группы (*Children's Oncology Group* – COG) Национального института здоровья США свидетельствует, что на сегодняшний день отсутствует четкое понимание того, какие локализованные формы ОСЮ не ответят на лечение и для каких метастатических форм терапия может оказаться эффективной [7]. В современных протоколах планирования терапии одинаков для всех пациентов с локализованными формами ОСЮ [6, 7, 9]. Для стратификации пациентов перед началом системного лечения на группы неудовлетворительного и благоприятного исхода заболевания необходимы новые подходы, подразумевающие изучение биологии опухоли посредством молекулярных маркеров.

Ранее в детской онкологии отсутствовала единая позиция при выборе плана системной терапии при ОСЮ костей и мягких тканей. Часть пациентов с данной нозологией получала полихимиотерапию согласно схемам, разработанным для рабдомиосаркомы; для других использовали протоколы классической СЮ. В настоящем исследовании представлены данные сравнения результатов лечения в зависимости от вида примененной системной терапии. Выявлены худшие показатели выживаемости у группы пациентов с локализованными формами ОСЮ, у которых использовали схемы химиотерапии, разработанные для рабдомиосаркомы, – 50,0% против 62,8% при оценке БСВ и 64,3% против 72,9% при оценке ОВ.

При анализе результатов лечения по терапевтическим протоколам мягкотканых опухолей IRS-I, IRS-II и IRS-III (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*) показатели 10-летней выживаемости для локализованных форм ОСЮ составляли от 62 до 65% [4, 8, 15]. Объединенная оценка клинических исходов у 683 пациентов с ОСЮ костей и мягких тканей, лечившихся по протоколам классической СЮ, констатировала 69%-ю выживаемость при локализованных формах [6]. По результатам объединенного анализа (включая первично-метастатические формы) более половины всех диагностированных пациентов с ОСЮ костей и мягких тканей выживают, по данным регистров

США (*Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER, 2014*) и Европы (*Automated Childhood Cancer Information System – ACCIS, 2007*) [5, 7]. Анализ долгосрочных показателей выживаемости пациентов в Республике Беларусь показал, что уровень БСВ и ОВ как в общей когорте пациентов с ОСЮ костей и мягких тканей (50,4 и 60,2% соответственно), так и при локализованных формах, оцененных отдельно (57,9 и 70,3%), сопоставим со стандартами стран с развитой системой здравоохранения. Можно предположить, что централизация диагностических и лечебных мероприятий в одном высокоспециализированном учреждении позволяет увеличить вероятность благоприятных исходов для всех педиатрических пациентов страны. Однако при изучении эффективности новых лекарственных агентов и терапевтических подходов целесообразна мультицентровая и мультистрановая кооперация.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочные показатели выживаемости педиатрических пациентов с ОСЮ костей и мягких тканей в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Поиск новых терапевтических агентов и стратегий лечения необходим для трети локализованных и большинства метастатических форм новообразования. Актуальна задача раннего прогнозирования исхода заболевания с помощью молекулярных маркеров. Использование протоколов классической СЮ для локализованных форм ОСЮ ассоциируется с большим количеством благоприятных исходов по сравнению с применением схем, разработанных для рабдомиосаркомы.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Л.П. Киселёв <http://orcid.org/0000-0003-2071-8143>

## Литература

- Петрович С.В., Алейникова О.В. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь. Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС, 2004; 1: 3–11.
- Румянцев А.Г., Варфоломеева С.П., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. Доктор.Ру, 2015; 10 (111): 6–13.
- Delattre O., Zucman J., Melot T. The Ewing family of tumors: A subgroup of small-roundcell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994; 331: 294–9.
- De Gruttola V.G., Clax P., Demets D.L., Downing G.J., Ellenberg S.S., Friedman L., et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health workshop. *Control. Clin Trials*

- 2001; 22: 485–502.
5. Smith M.A., Altekruze S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014; 120: 2497–506.
  6. Applebaum M.A., Worch J., Matthay K.K., Goldsby R., Neuhaus J., West D.C., Dubois S.G., et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer* 2011; 117 (13): 3027–32.
  7. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J., et al: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348 (8): 694–701.
  8. Arndt V., Lacour B., Steliarova-Foucher E., Spix C., Znaor A., Pastore G., et al. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: tumours of the sympathetic nervous system, retinoblastoma, renal and bone tumours, and soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2007; 18: 1722–33.
  9. Smith M.A. The impact of doxorubicin dose intensity on survival of patients with Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 889–91.
  10. Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2536–41.
  11. 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.
  12. Paulussen M., Craft A.W., Lewis I., Hackshaw A., Douglas C., Dunst J., et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment – cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385–93.
  13. Juergens C., Weston C., Lewis I., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., et al. 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. *Pediatr Blood & Cancer* 2006; 47: 22–9.
  14. Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Липай Н.В., Алейникова О.В. TFPI2, VEGFA165 и VEGFA189 как независимые факторы прогноза локализованных форм саркомы Юинга. *Онкологический журнал (Минск, Республика Беларусь)*, 2016; 10: 93–100.
  15. Raney R.B., Anderson J.R., Barr F.G., Donaldson S.S., Pappo A.S., Qualman S.J., et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 215–20.