

М.В. Тихонова¹, О.И. Быданов¹, А.С. Слинин¹, Н.А. Большаков¹, И. Мельхер²,
А.В. Ремизов¹, В.Ю. Рошин¹, Н.Г. Ускова¹, А.В. Нечеснюк¹, Д.В. Литвинов¹,
М.В. Телешова¹, Н.С. Грачев¹, А.Е. Друй¹, Д.Ю. Качанов¹, А.И. Карачунский¹

САРКОМА ЮИНГА У ДЕТЕЙ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ; ²Университетская клиника Шарите, г. Берлин, Германия



Саркома Юинга (СЮ) представляет из себя редкую форму детского рака, встречаясь преимущественно у подростков. В данной работе представлен краткий обзор современных представлений о СЮ касательно происхождения, диагностики и методов исследования. Материалы и методы исследования: проведен сравнительный анализ 69 пациентов с СЮ, прошедших терапию в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева в период с 2012 по 2017 гг. Пациенты получали терапию в рамках протокола EURO-EWING 2008, адаптированного для Российской Федерации. Данные представлены в сравнении с международными исследованиями EICESS/EURO-EWING. Результаты: полученные результаты бессобытийной и общей выживаемости соответствуют общемировым, однако было выявлено несколько особенностей, характерных для российской популяции. Показана критическая роль междисциплинарного подхода в планировании оптимального контроля и в успехе терапии. Отдельное внимание уделялось пациентам с локализацией опухоли в области лицевого черепа и осевого скелета, опыт лечения которых описан в данной статье.

Ключевые слова: саркома Юинга, опухоли костей, недифференцированные саркомы, EURO-EWING 2008, EWSR1, мультидисциплинарный подход, дети.

Цит.: М.В. Тихонова, О.И. Быданов, А.С. Слинин, Н.А. Большаков, И. Мельхер, А.В. Ремизов, В.Ю. Рошин, Н.Г. Ускова, А.В. Нечеснюк, Д.В. Литвинов, М.В. Телешова, Н.С. Грачев, А.Е. Друй, Д.Ю. Качанов, А.И. Карачунский. Саркома Юинга у детей: мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении. Педиатрия. 2018; 97 (4): 37–50.

M.V. Tikhonova¹, O.I. Budanov¹, A.S. Slinin¹, N.A. Bolshakov¹, I. Melcher², A.V. Remizov¹,
V.Y. Roshin¹, N.G. Uskova¹, A.V. Nechesnyk¹, D.V. Litvinov¹, M.V. Teleshova¹,
N.S. Grachev¹, A.E. Drui¹, D.Y. Kachanov¹, A.I. Karachunskiy¹

EWING'S SARCOMA IN CHILDREN: A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT

¹National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia; ²Charit University Clinic, Berlin, Germany

Ewing's sarcoma (ES) is a rare form of childhood cancer, occurring primarily in adolescents. This article presents a brief overview of modern concepts of ES on the origin, diagnosis, and examination methods. Materials and methods: a comparative analysis of 69 patients with ES who underwent therapy at National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev in 2012–2017 was performed, patients received therapy according

Контактная информация:

Тихонова Марина Валерьевна – врач-детский онколог, научный сотрудник отдела научного проектирования и контролируемых клинических исследований ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП 7, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (903) 198-52-04, E-mail: dr.tihonova@list.ru
Статья поступила 7.02.18, принята к печати 6.06.18.

Contact Information:

Tikhonova Marina Valerievna – pediatrician oncologist, scientific employee of scientific designing and supervised clinical researches department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1
Tel.: (903) 198-52-04, E-mail: dr.tihonova@list.ru
Received on Feb. 7, 2018, submitted for publication on Jun. 6, 2018.

to EURO-EWING 2008 protocol, adapted for the Russian Federation. The data are presented in comparison with the international studies of EICESSE/EURO-EWING. Results: the results of the event-free and overall survival are consistent with the global ones, however, several peculiarities of the Russian population were identified. The study revealed the critical role of interdisciplinary approach in planning optimal control and in the success of therapy. Special attention was paid to patients with tumor localization in the area of the facial skull and axial skeleton, whose treatment experience is described in this article.

Keywords: Ewing's sarcoma, bone tumors, undifferentiated sarcomas, EURO-EWING 2008, EWSR1, multidisciplinary approach, children.

Quote: M.V. Tikhonova, O.I. Budanov, A.S. Slinin, N.A. Bolshakov, I. Melcher, A.V. Remizov, V.Y. Roshin, N.G. Uskova, A.V. Nechesnyk, D.V. Litvinov, M.V. Teleshova, N.S. Grachev, A.E. Drui, D.Y. Kachanov, A.I. Karachunskiy. Ewing's Sarcoma in children: a multidisciplinary approach to diagnostics and treatment. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 37–50.

Саркома Юинга (СЮ) является второй по частоте после остеосаркомы злокачественной опухолью костей у детей и подростков. Хотя пик заболеваемости приходится на второе десятилетие жизни (возрастная группа от 10 до 19 лет) с частотой встречаемости 9–10 случаев на 1 млн подростков в год, эта опухоль может изредка наблюдаться и у детей моложе 5 лет, и у взрослых старше 30–35 лет. Поэтому в общей популяции средний уровень заболеваемости среди людей всех возрастов составляет 3 случая на 1 млн в год [1, 2]. В целом этот вариант костной саркомы составляет 2% от всех злокачественных заболеваний у детей, чаще встречается у мальчиков с соотношением мальчики/девочки приблизительно 1,5 [2]. СЮ встречается в основном у европейцев и по неизвестным причинам редко диагностируется у афроамериканцев [3].

В 60% от всех случаев локализации в костях СЮ возникает в плоских костях, а в 40% поражаются длинные трубчатые кости. Хотя большинство СЮ возникает в костях, до 30% от всех случаев данной опухоли наблюдаются исключительно в мягких тканях (так называемые внекостные формы СЮ) [4]. В случае костной локализации в 25% случаев страдают кости таза, также нередко вовлекаются ребра и позвоночник. При поражении трубчатых костей наиболее часто страдают диафиз или метадиафизарный регион. Первичные метастазы в легких, костях, костном мозге обнаруживаются приблизительно в 25% случаев [5]. Метастазы в лимфатических узлах или в других органах, таких как печень или ЦНС, регистрируются крайне редко.

Клиническая симптоматика часто представлена локальным болевым синдромом и/или отеком. У больных также могут обнаруживаться пальпируемые массы, патологический перелом и такие общие симптомы, как лихорадка, слабость, потеря веса и анемия [6]. Радиологические признаки СЮ детально описаны и представляют собой распространенные остеолитические поражения с вовлечением и деструкцией надкостницы и наличием многослойного мягкотканного компонента в виде симптома «луковичного» периостита [7]. Однако необходимо помнить, что в случае отсутствия деструкции надкостницы радиологические признаки могут

быть еле заметными и опухоль может быть не видна при рутинной планарной рентгенографии. Наиболее точное описание распространенности локального процесса, включая интрамедуллярный компонент опухоли и ее взаимоотношения с прилегающими кровеносными сосудами и нервами, может быть достигнуто только с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Компрессия спинного мозга опухолью при локализации ее в области позвоночника может потребовать срочных интервенционных мероприятий, таких как декомпрессионная ламинэктомия с одновременным проведением биопсии. Биопсия опухоли после планирования ее на основании МРТ-визуализации должна проводиться только открытым способом опытным хирургом, являющимся, как правило, членом междисциплинарной команды онкологического центра.

Несмотря на интенсивные исследования, механизм возникновения СЮ остается неясным и имеются 3 основных гипотезы происхождения:

- из стволовых клеток нервного гребня [8];
- из эмбриональных остеохондрогенных клеток-предшественников [9];
- из мезенхимальных стволовых клеток [10, 11].

До недавнего времени считалось, что морфологически СЮ является гистологически разнообразной группой опухолей с различными степенями невральная дифференцировки. Традиционно эту опухоль разделяли на 3 главных гистологических подтипа: классическая СЮ, примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET) и атипичная СЮ. Классический морфологический вариант СЮ, наблюдаемый в большинстве случаев (рис. 1), состоит из однородных слоев или едва уловимых долек единообразных мелких клеток с круглыми или овальными ядрами, ровными ядерными контурами, нежным хроматином, неприметными ядрышками, скудным количеством слегка эозинофильной или осветленной цитоплазмы и нечеткими клеточными границами. Осветление цитоплазмы происходит из-за накопления эндоплазматического гликогена, который может быть выявлен при окраске с помощью ШИК-реакции. Нередко встречаются довольно распространенные области некрозов и кровоизлияний, при этом отмечаются пери-

васкулярные образования скоплений лейкоцитов особенно у границ некрозов. Митотический индекс, как правило, высокий и межклеточный матрикс отсутствует. При этом в случае наличия морфологических или иммуногистохимических признаков нейрональной дифференцировки выставлялся диагноз примитивной нейроэктодермальной опухоли (PNET). К данным признакам относятся розетки Хомера–Райта (Homer–Wright) – группы клеток, сформированных вокруг единого центра, образованного их спутанными между собой цитоплазматическими отростками; экспрессия NSE, белка S-100 и CD57 [12].

В случаях морфологической картины опухоли с увеличенными ядрами и их плеоморфизмом, нерегулярностью ядерной мембраны, грубой текстурой хроматина, выраженностью ядрышек говорили об атипичной или крупноклеточной СЮ [13–16]. Сформировалось представление об опухолях семейства СЮ, одной из важных характеристик которого, наряду с вышеописанными морфологическими признаками, являлось обнаружение сбалансированной транслокации с участием хромосомы 22 (локус 22q12) [13, 15, 16]. Было показано, что ген *EWSR1*, локализуемый в указанном регионе, перестраивается (участвует в образовании химерных конструкций) с одним из членов семейства генов *ETS* (эритробласт-трансформирующих транскрипционных факторов) [17–19]. Приблизительно в 85% случаев обнаруживается транслокация t(11; 22)(q24; q12), результатом которой является образование химерного гена *EWSR1-FLI1*. Второй по частоте транслокацией (наблюдается в 10% случаев СЮ) является t(21; 22)(q22; q12), сопровождающаяся формированием химерного онкогена *EWSR1-ERG* [20–22].

Но в настоящее время СЮ, как нозологическая форма, – это прежде всего молекулярно-биологическое, а не морфологическое понятие. Согласно классификации ВОЗ 2013 г. и дополнительным данным, опубликованным в 2014 г., под СЮ понимаются опухоли, в клетках которых обнаружены не любые перестройки гена *EWSR1*, а реаранжировки, приводящие к образованию химерных генов с четко определенными генами-партнерами, представленными на рис. 1 [23, 24]. Помимо *FLI1* и *ERG*, речь идет о вариантах слияния с более редкими партнерами, такими как гены *ETV1*, *ETV4* и *FEV*, а также возможны некоторые другие варианты перестроек (рис. 1) [24–29]. Все остальные случаи генетических изменений гена *EWSR1* или его реаранжировки с другими генами-партнерами не позволяют говорить о СЮ, и диагноз формулируется как опухоль группы «Юинг-подобные (Ewing-like)» сарком [30–36, 38]. В случаях опухолей, близких по морфологическим характеристикам к СЮ, но с отсутствием выявленных классифицирующих генетических aberrаций, говорят о недифференцированных круглоклеточных саркомах. Эти группы отличаются друг от друга

не только генетически, но и клинически. Так, более благоприятным прогнозом характеризуются больные с верифицированным диагнозом СЮ, который был подтвержден генетически [34, 36, 37]. Необходимо отметить, что обнаружение перестройки гена *EWSR1* лишь с помощью исследования методом FISH без идентификации гена-партнера не является достаточным для постановки диагноза СЮ.

До эпохи химиотерапии (ХТ) 5-летняя выживаемость не превышала 10%, но прогноз значительно улучшился с появлением современного мультимодального лечения с 5-летней выживаемостью приблизительно в 65% [39]. Одним из самых важных неблагоприятных прогностических факторов является наличие метастатической болезни в момент постановки диагноза; 5-летняя выживаемость в этом случае составляет 25–30% [40]. Другие важные прогностические факторы включают локализацию первичной опухоли, объем опухоли и индуцированную терапией степень некроза опухоли [41]. Нейроэктодермальная дифференцировка никакого прогностического значения не имеет [12].

Основой лечения СЮ является комбинация ХТ и эффективного локального контроля. ХТ применяется как индукционная или неоадъювантная, постоперационная или адъювантная, и в дальнейшем в формате длительной (6–12 месяцев) полихимиотерапии (ПХТ) [40, 42, 54]. Согласно международному протоколу EURO-EWING, все больные с первично диагностированной СЮ получают режим ХТ, основой которого является терапевтический компонент VIDE: винкристин-ифосфамид-доксорубин-этопозид [43–46]. В настоящее время для больных с первичной метастатической болезнью исследуется эффективность высокодозной ХТ с применением аутологичной трансплантации костного мозга [47, 48].

Эффективный локальный контроль может быть гарантирован только хирургической операцией в точно определенное время после индукционной ХТ [49–51] с возможным дополнительным применением лучевой терапии (ЛТ), поскольку СЮ является радиочувствительной опухолью [52].

Критически важным условием успешной терапии СЮ и особенно планирования оптимального локального контроля опухоли является применение междисциплинарного подхода с использованием команды экспертов из ведущего референсного центра. Эффективность такого подхода была продемонстрирована в трех последовательных европейских исследованиях в виде сокращения локальных рецидивов после введения принципа обязательной рекомендации из референсного центра относительно локального лечения, включая ЛТ [40, 42, 47, 53, 54]. Локальный контроль должен быть адаптирован к анатомической локализации и объему опухоли, синтопии структур, окружающих очаг, возрасту больного ребенка и индивидуальным предпочтениям

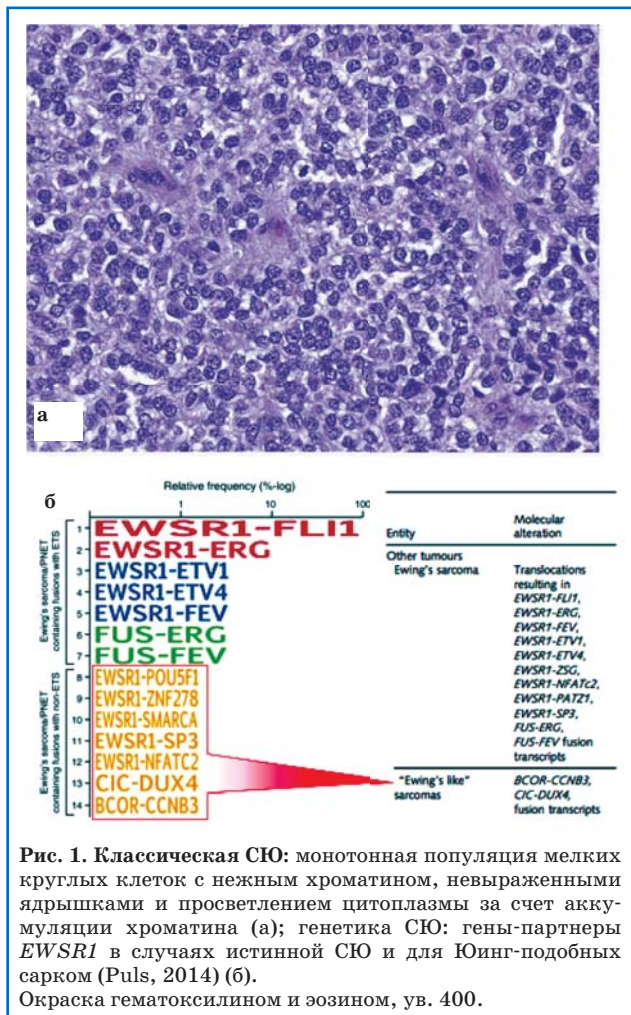


Рис. 1. Классическая СЮ: монотонная популяция мелких круглых клеток с нежным хроматином, невыраженными ядрышками и просветлением цитоплазмы за счет аккумуляции хроматина (а); генетика СЮ: гены-партнеры *EWSR1* в случаях истинной СЮ и для Юинг-подобных сарком (Puls, 2014) (б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400.

пациента и его родителей [49–52]. Организация междисциплинарной команды является одной из главных задач любого специализированного онкологического центра. Основой работы такой команды является регулярное проведение междисциплинарных «опухолевых» конференций с их предварительной тщательной подготовкой.

С 1992 г. в ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» сформировалась научно-клиническая группа по исследованию и лечению опухолей костей у детей, подростков и молодых взрослых. В работе группы на постоянной основе участвуют специалисты в области морфологии, генетики, лучевой диагностики костных сарком. Для успешного локального контроля были сформированы онко-ортопедическая, торакальная и челюстно-лицевая группы хирургов, а также группа ЛТ сарком. Общий менеджмент и координацию работы группы осуществляют химиотерапевты-онкологи.

В настоящей работе представлены результаты лечения больных именно с генетически подтвержденной СЮ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты, страдающие СЮ и зарегистрированные в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (генеральный директор, акад. РАН,

проф. А.Г. Румянцев) с февраля 2012 по сентябрь 2017 гг. В анализ были включены больные при условии выполнения следующих критериев:

- морфологический и иммуногистохимический диагноз СЮ;
- молекулярно-генетическое подтверждение данного диагноза обнаружением перестройки гена *EWSR1*, а с января 2015 г. его слияния с одним из соответствующих генов-партнеров;
- полностью выполненная инициальная радиологическая диагностика (МРТ первичного очага и всех костей при подозрении на их метастатическое поражение, компьютерная томография – КТ – легких, скintiграфия костей скелета, морфологическое исследование пунктата костного мозга);
- лечение в соответствии с протоколом EURO-EWING 2008;
- согласие родителей/опекунов и больного на комплексное лечение.

С ноября 2015 г. после мультицентровой встречи в рамках группы Москва–Берлин началось проспективное мультицентровое регистрационное исследование с целью создания общей базы данных и оптимизации терапии СЮ, прежде всего ее локального контроля. В данном исследовании принимают участие центры-отделения детской онкологии/гематологии Оренбурга, Воронежа, Санкт-Петербурга, Орла, Екатеринбурга, Челябинска, Нижневартовска, Брянска, Перми и Владивостока. Основной идеей данного исследования являются при условии проспективной регистрации больных в единой базе данных совместное планирование локального контроля на междисциплинарной конференции научно-клинической группы по опухолям костей в НМИЦ ДГОИ и организация его своевременного проведения в условиях данного центра, особенно у больных со сложными локализациями. При этом фрагменты индукционной и постоперационной ХТ должны были проводиться в условиях локального центра-участника мультицентровой группы.

Морфологический диагноз пациентам, получавшим терапию в нашей клинике, устанавливали в патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ с использованием методик стандартного гистологического исследования и иммуногистохимии. Определение перестроек гена *EWSR1* осуществляли методом FISH (*EWSR1* break-apart probe), а идентификацию химерных генов с помощью ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени на базе лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики и группы молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ. Гистологический материал пациентов, диагностированных в других центрах-участниках исследования подлежал обязательному морфологическому пересмотру и генетическим исследованиям в НМИЦ ДГОИ.

После поступления больного в клинику и проведения первичных радиологических обследований врачом-радиологом совместно с хирургами проводили планирование места для открытой биопсии. Зона оперативного вмешательства являлась предметом первого обсуждения пациента на междисциплинарной конференции.

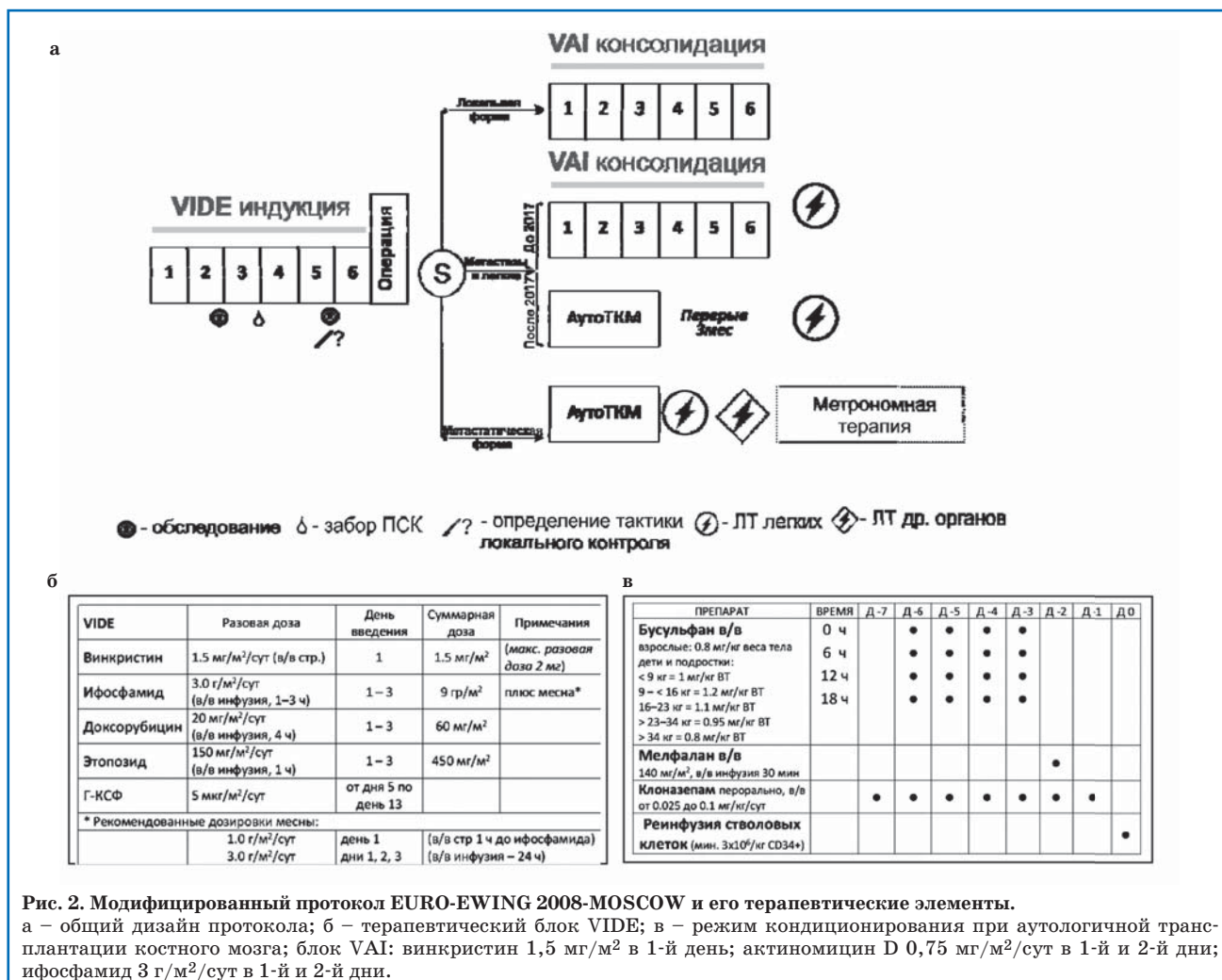
Стадирование проводили по системе AJCC с учетом результатов, полученных при инициальной радиологической диагностике и исследовании костного мозга.

Все пациенты получали терапию по протоколу, основанному на исследованиях международной кооперативной мультицентровой группы EICESS – EURO-EWING 2008 с жестким соблюдением тайминга ХТ и своевременным выполнением локального контроля (рис. 2). Подробное описание терапии представлено в оригинальном протоколе и публикациях руководителей группы EURO-EWING [43, 44, 47, 53]. Терапия включала 6 курсов индукционной ХТ VIDE (винкристин, ифосфамид, доксорубин, эпопозид – рис. 2) [43] с последующим локальным контролем в объеме хирургического вмешательства ± ЛТ, после которого проводили 6 блоков адьювантной ХТ по схеме VAI. Во всех случаях метастатического поражения легких после завершения этапа локального контроля проводили тотальное облучение легких в суммарной дозе 15 Гр. Всем больным с диссеминированными формами болезни, а с июля 2017 г. также всем больным с изолированными метастазами в легкие после 3-го блока VIDE и стимуляции ростовыми факторами проводили аферез стволовых клеток для последующей аутологичной трансплантации костного мозга (аутоТКМ), проводимой по завершении этапа локального контроля. Кондиционирование представляло из себя 7-днев-

ный блок со специальной предварительной подготовкой и последующим 4-дневным введением препарата бусульфан и однократным применением мелфалана, схема кондиционирования и проведения аутоТКМ представлена на рис. 2.

Всем пациентам проводили комплексную оценку эффекта после 2 и 5 курсов ХТ по схеме VIDE с выполнением рентгенографии и МРТ первичного очага, КТ грудной клетки с контрастным усилением, пункций костного мозга, сцинтиграфии костей скелета с ⁹⁹Tc.

Как уже было сказано выше, выбор метода локального контроля осуществляли путем комплексной оценки пациента в рамках регулярно проводимой междисциплинарной конференции. В дальнейшем в конце этапа индукционной ХТ, но не позже чем за месяц до ее окончания после предварительной тщательной подготовки как со стороны химиотерапевтов-онкологов, так и со стороны радиологов, хирургов и лучевых терапевтов на междисциплинарной конференции группы по опухолям костей проводили повторное обсуждение каждого случая для определения наиболее оптимальной технологии локального контроля. Все случаи сложных локализаций в области осевого скелета обсуждали совместно с ведущим онкоортопедом клиники Шарите (Берлин) доктором Инго Мельхером, который, как правило, приглашался для участия в таких операциях. При необходимости наиболее сложные случаи обсуждали с помощью



телемедицинских технологий на совместных междисциплинарных конференциях с центральной группой исследования EURO-EWING, находящейся в университетской клинике г. Мюнстер (Германия).

Материал, полученный в результате операции, подвергали морфологическому исследованию с целью оценки степени терапевтического патоморфоза. При этом признаком адекватного ответа опухоли на проведенную терапию считали сохранение не более 10% витальных опухолевых клеток в образце. Также патоморфологическое исследование применяли для оценки степени радикальности операции, что являлось прямым маркером эффективности локального контроля.

Мы определяли резекцию как R0, если в области краев не обнаруживалось опухолевых клеток; как R1, если хирургом опухоль считалась полностью удаленной, однако хотя бы в одном из краев резекции обнаруживались опухолевые клетки; как R2, если хирургом либо при контрольном радиологическом исследовании обнаруживалась остаточная опухоль и, наконец, как R_x, если при отсутствии макроскопически видимой остаточной опухоли информация о краях резекции отсутствовала.

Для сравнительного анализа клинических характеристик, вариантов локализаций и результатов лечения нами были использованы данные клиники Шарите о больных СЮ, наблюдавшихся там в период с 1980 по 2010 гг., и любезно предоставленные проф. Гюнтером Хенце (персональное сообщение), а также данные серии международных исследований EICESS в период с 1980 по 1997 гг., опубликованные в журнале *Oncologist* [54].

Результаты терапии СЮ оценивали по числу пациентов, у которых была достигнута хирургическая ремиссия (резекция – R0), количеству рефрактерных случаев (прогрессия первичной опухоли или появление новых метастатических очагов в процессе индукционной ХТ), летальности во время лечения, количеству локальных рецидивов/метастазов после завершения лечения и числу пациентов, находящихся в продолжительной полной ремиссии (ППР), а также по показателям бессобытийной (event-free survival – EFS) и общей (OS) выживаемости, рассчитанным по методу Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости использовали непараметрический «log-rank» критерий. Выживаемость рассчитывали от даты диагностики СЮ до даты наступления неблагоприятного события или даты последнего контакта с пациентом. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера.

Результаты

С февраля 2012 по сентябрь 2017 гг. в базе данных научно-клинической группы по опухолям костей ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в соответствии с критериями включения, описанными выше, были зарегистрированы 69 пациентов с СЮ, получавших терапию по протоколу EURO EWING 2008. Сравнительный мета-анализ данных пациентов с 47 больными из клиники Шарите по возрасту и полу представлен

в табл. 1. Видно, что никаких существенных различий между двумя группами обнаружено не было, несмотря на то, что период рекрутирования больных в НМИЦ ДГОИ был в 6 раз короче, чем в клинике Шарите. В то же время сравнительный анализ вариантов локализации первичного очага СЮ в клинике НМИЦ ДГОИ и в серии международных исследований EICESS, представленных в табл. 2, и количества и распределения метастатических форм СЮ между этими двумя группами пациентов обнаружил значительные различия. Если локализации первичного очага в области конечностей и в области грудной клетки встречались в двух группах больных с одинаковой частотой, то более редкие и более сложные с хирургической точки зрения локализации в области позвоночника и костей лицевого скелета встречались соответственно в 3 и даже в 5 раз чаще ($p < 0,001$) (табл. 2). В то же время первичный очаг в области костей таза был зарегистрирован всего в 16% случаев среди больных НМИЦ ДГОИ по сравнению с таковым у 26% пациентов из исследований EICESS. Однако данные различия оказались статистически недостоверными ($p = 0,07$). Сравнительный мета-анализ первичного метастатического поражения при СЮ, представленный в табл. 3, показал, что если среди пациентов исследований EICESS метастазы в момент диагноза были зарегистрированы у 26% пациентов, то среди больных НМИЦ ДГОИ они были обнаружены в 51% случаев ($p = 0,00002$). При этом достоверно чаще встречались как изолированные метастазы в легкие (стадия 4А по AJCC), так и диссеминированные формы СЮ (стадия 4Б по AJCC). Последние были обнаружены в 25% случаев среди больных НМИЦ ДГОИ и в 16% случаев в большой когорте EICESS.

В табл. 4 и на рис. 3 представлены результаты лечения СЮ. Видно, что бессобытийная и общая выживаемость для всех больных составила 61 ± 9 и $76 \pm 9\%$ соответственно, а кумулятивный риск возникновения рецидива или появления вторичных метастазов оказался равным $38,7 \pm 9\%$. Около 9% больных оказались рефрактерными к проводимой индукционной терапии, у 80% больных из тех, кто был прооперирован, удалось добиться хирургической ремиссии (резекция R0), 75% больных находятся в полной продолжительной ремиссии (ППР), и ни один больной не был потерян от осложнений лечения (табл. 4).

Сравнительный анализ результатов лечения и выживаемости в зависимости от распространенности заболевания, представленный в табл. 4 и на рис. 4, показал, что бессобытийная выживаемость в группе больных с локализованными формами заболевания оказалась значительно выше, чем таковая у больных с метастатическими формами болезни, составив 76 ± 9 и $45 \pm 14\%$ соответственно ($p = 0,06$). При этом частота рецидивов и вторичных метастазов среди больных с изолированными первичными метастазами в

Распределение больных СЮ по возрасту и полу в НМИЦ ДГОИ и в клинике ШАРИТЕ (Берлин)

Клинические параметры		ФГБУ НМИЦ ДГОИ 2012–2017 гг.		Шарите 1980–2010 гг.		p
		n	%	n	%	
Всего		69	100	47	100	
Пол	мальчики	42	61	24	51	0,34
	девочки	27	39	23	49	
Возраст, годы	<5	6	9	1	2	0,24
	≥5 и <10	12	17	6	13	0,61
	≥10	51	74	40	85	0,17
	медиана	12,5	–	14	–	

Таблица 2

Локализация первичного очага СЮ у пациентов НМИЦ ДГОИ и в серии международных исследований EICESSE

Локализация	НМИЦ ДГОИ		EICESSE 1980–1997 гг.		p
	n	%	n	%	
Всего	69	100	1426	100	–
Конечности	31	44,7	715	50	0,46
Бедренная кость	11	15,9	286	20	0,54
Большеберцовая кость	9	13	143	10	0,41
Малоберцовая кость	6	8,7	114	8	0,82
Плечевая кость	3	4,3	86	6	0,79
Предплечье	1	1,4	29	2	0,99
Стопа	1	1,4	43	3	0,72
Кисть	0	0	14	1	0,99
Кости таза	11	15,9	370	26	0,07
Грудная клетка	8		228	16	0,4
Ребро	6	8,7	143	10	0,84
Лопатка	1	1,4	57	4	0,52
Ключица	1	1,4	21	1,5	0,99
Грудина	0	0	7	0,5	0,99
Позвоночник	12	17,4	85	6	0,001
Череп	7	10,1	28	2	0,001

Таблица 3

Метастазы у больных СЮ

Показатели		НМИЦ ДГОИ		EICESSE 1980–1997 гг.		p	
Общее количество больных		69	100	1426	100		
Метастазы	нет	34	49	1055	74	0,00002	
	да	35	51	371	26		
Изолированные метастазы в легкие		4A	18	26,1	143	10	0,0002
Диссеминированное заболевание		4B	17	24,6	228	16	0,07

легкие была в 3 раза выше, чем таковая у больных с локализованными формами заболевания (27,8 и 8,8% соответственно) (табл. 4). В то же время среди больных с диссеминированными формами болезни оказалось в 3 раза больше первично рефрактерных случаев и уровень достижения хирургической ремиссии был в 2 раза ниже, чем у двух других групп больных.

В табл. 5 представлены результаты локального контроля первичного очага СЮ у 60 больных, завершивших индукционную терапию блоками VIDE и достигших временной точки проведения такой терапии (9 больных в момент анализа все еще находились на этапе индукционной терапии). Видно, что хирургическую операцию с

целью удаления первичного очага удалось провести у 50 больных из 60 (83,3% больных). При этом если у больных с локализациями опухоли в области конечностей ее удаление было проведено у более чем 90% пациентов, то в случаях локализаций в области таза и позвоночника операция состоялась лишь у 66% больных. Резекцию R0 удалось выполнить у более чем 80% от всех прооперированных больных. Однако если при локализации первичного очага в области конечностей более 90% больных были прооперированы в «формате» резекции R0 (в остальных случаях были резекции R1 и R_x – не в нашей клинике; причем ни одного случая R2 зафиксировано не было), то у больных с такой сложной

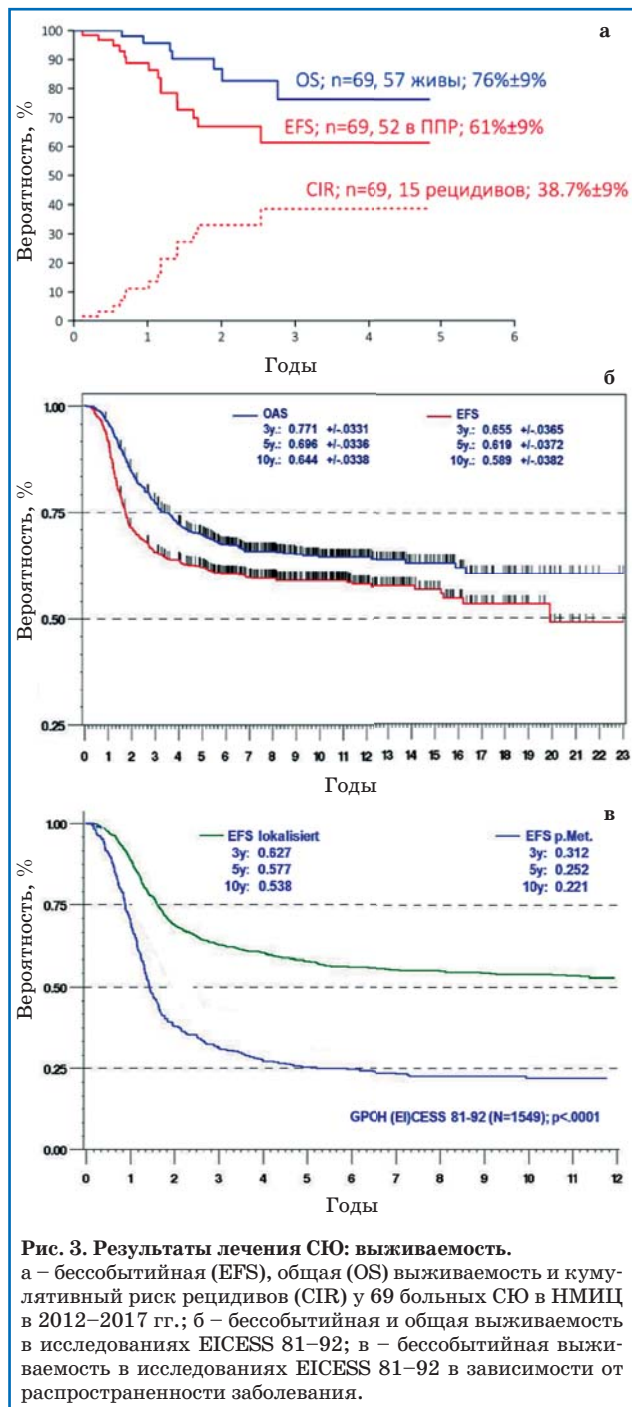


Рис. 3. Результаты лечения СЮ: выживаемость.
 а – бессобытийная (EFS), общая (OS) выживаемость и кумулятивный риск рецидивов (CIR) у 69 больных СЮ в НМИЦ в 2012–2017 гг.; б – бессобытийная и общая выживаемость в исследованиях EICESS 81–92; в – бессобытийная выживаемость в исследованиях EICESS 81–92 в зависимости от распространенности заболевания.

локализацией, как позвоночник, добиться уровня резекции R0 удалось лишь у 1/3 больных, и еще у 1/3 больных резекция была проведена в «формате» R1. Важно подчеркнуть, что во всех случаях операций в области таза и в 4 из 6 случаев операций в области костей лицевого скелета была достигнута резекция R0. Практически во всех случаях применялись органосохраняющие варианты хирургического лечения, ампутации были проведены лишь у 2 больных. У больных с резекциями в области костей черепа хирургическое пособие всегда представляло из себя этапное лечение, где после резекции первичного очага в дальнейшем проводилось несколько этапов реконструктивных операций.

У 1/4 всех больных применяли ЛТ на первичный очаг, причем у 8% больных она использовалась как единственно возможный метод локального контроля.

Анализ лечебного патоморфоза опухоли после индукционной ХТ показал, что у 75% больных был обнаружен достаточно хороший ответ опухоли на лечение и доля живых опухолевых клеток оказалась меньше 10%. На рис. 4 видно, что бессобытийная выживаемость у больных с недостаточной чувствительностью к индукционной ХТ, т.е. наличием более 10% живых опухолевых клеток, оказалась значительно ниже, чем таковая у больных с хорошим ответом на лечение (27±21 и 74±9% соответственно, p=0,01). Результаты лечения и выживаемость были достоверно лучше у больных в случаях локализации опухоли в области конечностей, по сравнению с таковой в области осевого скелета (рис. 4), а также в случаях достижения уровня резекций R0/R1 (рис. 4). Причем у всех 7 больных с локализациями первичного очага в области костей черепа на момент проведения анализа не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного события, и они все находятся в ремиссии и частично на различных этапах терапии.

У всех 7 последних больных с метастатическими формами болезни (стадии 4А и 4В) после

Таблица 4

Результаты лечения больных СЮ, находившихся в НМИЦ ДГОИ, в целом и в зависимости от распространенности процесса

Показатели	Все пациенты		Локализованная форма		Изолированные метастазы в легкие		Генерализованная форма	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	69	100	34	100	18	100	17	100
Рефрактерность к терапии	6	8,7	2	5,9	1	5,6	3	17,6
Хирургическая ремиссия	42/60	70	23	67,6	14	77,8	5	29,4
Рецидив/метастазы	9	13	3	8,8	5	27,8	1	5,9
Смерть от терапии	0	0	0	0	0	0	0	0
Потеря из-под наблюдения (Lost of Follow Up – LFU)	2	2,9	1	2,9	0	0	1	5,9
Полная продолжительная ремиссия	52	75,4	28	82,4	12	66,7	12	70,6

Локальный контроль 60 больных СЮ в НМИЦ ДГОИ

Показатели	Все больные		Конечности		Грудная клетка		Кости таза		Позвоночник		Череп	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Завершили индукционную терапию	60	100	28	100	8	100	9	100	9	100	6	100
Прогрессия до операции	6	10	1	3,6	2	25	3	33,3	0	0	0	0
Неоперабельная локализация	4	6,7	1	3,6	0	0	0	0	3	33,3	0	0
Операция	50	83,3	26	92,9	6	75	6	66,7	6	66,7	6	100
R0	41	82	24	92,3	5	83,3	6	100	2	33,3	4	66,7
R1	4	8	1	3,8	0	0	0	0	2	33,3	1	16,7
R2	2	4	0	0	0	0	0	0	2	33,3	0	0
RX	3	6	1	3,8	1	16,7	0	0	0	0	1	16,7
Лучевая терапия	14	23,3	3	10,7	1	12,5	6	66,7	3	33,3	1	16,7
Монотерапия	5	8,3	1	3,6	1	12,5	2	22,2	1	11,1	0	0
Хирургия+облучение	9	15	2	7,1	0	0	4	44,4	2	22,2	1	16,7

3-го блока VIDE проводили аферез стволовых клеток с последующей аутоТКМ после завершения этапа локального контроля, все они в настоящий момент живы и находятся в ремиссии. Однако небольшие сроки наблюдения и небольшое количество больных пока не позволяют сделать какие-либо выводы об эффективности данного элемента терапии.

Обсуждение

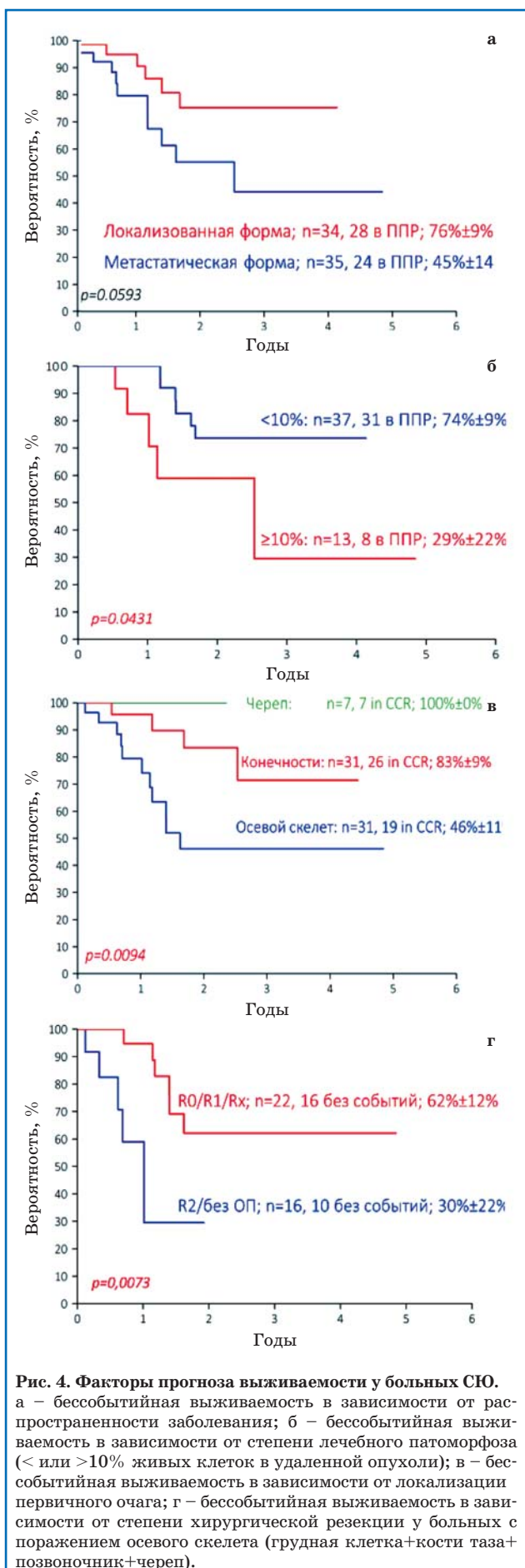
В данной статье были кратко представлены современные представления о СЮ и первые предварительные результаты лечения этой сложной когорты больных в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева (г. Москва, генеральный директор, акад. РАН, проф. А.Г. Румянцев). СЮ представляет собой редкую форму детского рака, встречаясь преимущественно в подростковом возрасте. Несмотря на это, нам за короткий период времени удалось собрать и пролечить с помощью современных сложных технологий довольно значительную группу таких больных. Это подтверждается простым сравнением с аналогичной группой пациентов из клиники Шарите. Как видно из табл. 1, за 30 лет в берлинской клинике были зарегистрированы всего 47 больных, в то время как в НМИЦ ДГОИ за 5 лет – 69. Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие различий по возрасту и полу, наша группа больных значительно отличалась по другим параметрам. Как видно из табл. 2, среди российских пациентов НМИЦ ДГОИ было больше случаев со сложными локализациями, особенно в области позвоночника и костей лицевого скелета по сравнению с таковыми в большом мультицентровом международном исследовании EICESS. Значительно выше оказалась доля метастатических форм болезни, которые составили больше половины всех случаев, зарегистрированных в группе по исследованию опухолей костей НМИЦ ДГОИ. Так, больные здесь с изолированными метастазами в легкие встречались в 2,5 раза

чаще, а пациенты с диссеминированными формами заболевания – в 1,5 раза чаще, чем таковые в международных исследованиях EICESS (табл. 3). Тем не менее, несмотря на эти неблагоприятные клинические факторы, результаты лечения в группе российских больных в целом оказались не хуже, чем таковые в исследованиях группы EICESS (табл. 4, рис. 3). Разница в бессобытийной выживаемости у пациентов с локализованной (76%) и метастатической (45%) формами логична и соответствует таковой в международной практике. Однако если для больных с изолированными метастазами в легкие (стадия 4А) главной проблемой, по нашим данным, являются рецидивы или возникновение вторичных метастазов, то для больных с диссеминированной болезнью (стадия 4В) основной причиной неудач была именно первичная рефрактерность опухоли к индукционной ХТ с последующей прогрессией заболевания еще до локального контроля. Интересно, что в целом количество больных в ремиссии и их выживаемость, как с изолированными метастазами в легкие, так и с диссеминированным заболеванием, не отличались друг от друга, хотя были достоверно ниже, чем у больных с локализованными формами, но тем не менее остались на более чем удовлетворительном уровне для данного срока наблюдения (рис. 4, табл. 4).

Можно выделить несколько причин относительно неплохих результатов лечения СЮ особенно у больных с диссеминированными формами болезни.

Во-первых, жесткое соблюдение всего протокола лечения и прежде всего сроков проведения блоков индукционной ХТ.

Во-вторых, и, на наш взгляд, эта причина является самой главной, планирование и своевременная организация локального контроля. Основой локального контроля у больных НМИЦ ДГОИ явилась агрессивная хирургическая тактика даже у больных со сложными локализациями.



циями в области осевого скелета и черепа. Как видно из табл. 5, операция с целью резекции

первичного очага была проведена у более чем 80% больных. Причем если у больных с локализациями в области конечностей уровень оперативного лечения логично приближался к 100%, то даже при локализации первичного очага в области костей таза и позвоночника операция была проведена у более чем 2/3 пациентов. При этом удалось добиться довольно высокого уровня резекций R0/R1 даже у больных со сложными локализациями. Так, если у больных с опухолью в области позвоночника резекций R0/R1 удалось добиться у 2/3 пациентов, то в случае локализации в области костей таза и черепа такой уровень резекций был достигнут у 100% больных. На рис. 4 четко продемонстрировано, что радикальная резекция у больных даже с очагами в области осевого скелета и черепа ведет к значительному улучшению их выживаемости. Это подтверждает результаты, опубликованные ранее [49–51], но особенность нашей группы больных заключалась в том, что исходно радикальная резекция опухоли рассматривалась нами как принципиально необходимый элемент терапии практически у всех больных независимо от распространенности опухолевого процесса. Этого удалось добиться исключительно благодаря организации междисциплинарного подхода в формате заранее спланированных и тщательно подготовленных «опухолевых» конференций, результатом которых явилась организация врачей разных специальностей в единую команду. Совместная работа с ведущим онкоортопедом клиники Шарите (Берлин) доктором Инго Мельхером, наличие специализированных торакоабдоминальной, нейрохирургической и челюстно-лицевой групп хирургов в НМИЦ ДГОИ позволили организовать эффективный локальный контроль практически при всех вариантах даже самых сложных локализаций СЮ, включая позвоночник, кости таза и лицевого скелета. Более того, хотя во многих случаях операции были достаточно травматичными, благодаря системе спланированных реконструктивных хирургических мероприятий, они не были инвалидизирующими. Ампутация была проведена всего в 2 случаях. В случаях резекций R1 и более хирургический локальный контроль всегда дополнялся дефинитивной ЛТ на область первичного очага.

В-третьих, у всех больных с метастатическими формами болезни с июля 2017 г. стала использоваться аутоТКМ. Однако в связи с малыми сроками наблюдения и небольшим количеством больных оценить ее вклад в улучшение общих результатов пока не представляется возможным.

Хотя полученные результаты лечения пациентов с СЮ в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева сопоставимы с таковыми в общемировой практике и практике группы EICESSE/EUROEWING, тем не менее необходимо обратить внимание на большой процент пациентов (50,7%) с распространенными стадиями 4А и 4В. По нашему мнению, это связано с поздней диагностикой заболевания

и длительным анамнезом до постановки диагноза в связи с организационными проблемами выявления онкологической патологии у детей и подростков в Российской Федерации [55].

В настоящий момент протокол EURO-EWING 2008 имеет много неразрешенных вопросов, связанных не только с лечением, но и с диагностикой.

- Радиологическая диагностика отдаленных метастазов при СЮ уже много лет основывается на использовании сцинтиграфии костей скелета с изотопом Tc^{99} . Сейчас все больше данных в международной медицинской литературе появляется в пользу ПЭТ с фтордизоксиглюкозой в качестве основного метода оценки первичной опухоли и отдаленных поражений при СЮ [56, 57]. С 2016 г. мы выполняли ПЭТ-исследование всем пациентам с СЮ, однако количества пациентов еще недостаточно для сравнения эффективности ПЭТ и сцинтиграфии в условиях НМИЦ ДГОИ. ПЭТ обладает рядом значительных преимуществ в виде высокой чувствительности метода, выявления метастатических поражений не только в костной ткани, но и других органах и системах. Мы продолжаем набор пациентов для сравнения эффективности сцинтиграфии и ПЭТ в первичной диагностике распространенности СЮ, активности процесса в процессе терапии и раннего выявления рецидивов.

- Молекулярно-генетические исследования также являются важной частью диагностики СЮ и определения ее прогностического значения. Всем пациентам в исследовании выполняли определение перестройки гена *EWSR1* двумя методами – FISH и ПЦР в реальном времени. В исследование попадали только пациенты с положительной перестройкой гена *EWSR1*, подтвержденной обоими методами. В свою очередь на этапе молекулярно-генетической диагностики возникает два вопроса. Один из них – прогностическое значение гена-партнера при перестройке *EWSR1* [58]. Известно, что наиболее часто встречается перестройка *EWSR1-FLI1*. Но для СЮ, как было представлено в начале данной работы в общем описании болезни, характерен и ряд других вариантов: *EWSR1-ERG*, *EWSR1-ETV4*, *EWSR1-ETV1*, *EWSR1-FEV*. Кроме того, некоторые истинные СЮ могут не иметь изменений, связанных с геном *EWSR1*, но быть положительными на мутации гена *FUS* (*FUS-ERG*, *FUS-FEV*). С другой стороны, часть пациентов, имеющих иммуногистохимический диагноз СЮ, не попали в исследование, так как не имели приведенных выше генных изменений, но могли иметь мутации, характерные для так называемых Ewing-like или недифференцированных сарком, в частности *EWSR1-POU5F1*, *EWSR1-ZNF278*, *EWSR1-SMARCA*, *EWSR1-SP3* либо мутации *CIC-DUX4* и *BCOR-CCNB3*. В литературных источниках имеются данные о менее благоприятном прогнозе у пациентов с мутациями *CIC-DUX4* и *BCOR-CCNB3* [37, 59]. В свою оче-

редь до сих пор не выработано отдельных терапевтических подходов к этим пациентам. Мы в настоящее время ведем базу данных по молекулярному профилю как СЮ, так и недифференцированных сарком для последующей оценки групп пациентов исходя из выявленных у них перестроек.

- Последовательность оперативного лечения и ЛТ в комплексном лечении СЮ до сих пор остается дискуссионной. Согласно существующему протоколу, в качестве первичного локального контроля выступает оперативный метод, который проводится по окончании 6 индукционных курсов терапии. В случае поражения осевого скелета либо нерадикальной операции через некоторое время проводится дистанционная ЛТ на область первичной опухоли. В свою очередь, по данным мета-анализа данных Национального Института рака США, опубликованных в сентябре 2017 г. [46], пациенты, получившие оперативное лечение после ЛТ, имели преимущества в виде большего количества резекций R0 и 4 степени терапевтического патоморфоза. В данном исследовании мы действовали по протоколу, выполняя ЛТ перед оперативным контролем только в случае, если на момент окончания неоадьювантной терапии опухоль была нерезектабельной.

- Забор аутологичных стволовых клеток и высокодозная ХТ с аутотрансплантацией. В рамках протокола EURO-EWING 2008 рекомендовано проведение забора периферических стволовых клеток всем пациентам с метастатическими очагами либо первичной опухолью объемом более 200 мл [47]. В свою очередь мы выполняли забор клеток всем пациентам с СЮ, независимо от стадии при санированном костном мозге. Забор клеток проводили после 3–4 курсов индукционной терапии методом афереза периферических стволовых клеток, полученных в результате стимуляции костного мозга препаратами G-CSF либо мозабиллом. Значение аутоТКМ при СЮ до сих пор до конца не определено [48]. В нашем исследовании было выполнено только 7 трансплантаций пациентам с 4А и 4В стадиями патологического процесса. На данный момент все они находятся в состоянии ремиссии. Однако учитывая небольшое количество пациентов, делать выводы о ее эффективности для всех пациентов с распространенной СЮ преждевременно.

- Аллогенная трансплантация и иммунотерапия при СЮ изучены недостаточно. Каких-либо крупных и значимых исследований о применении аллогенной ТГСК при СЮ не проводилось. Применение иммунопрепаратов, в частности чекпойнт-ингибиторов PD-L1, результатов не дали. Есть причины полагать о возможности терапии рефрактерных пациентов на основе индукции эффекта трансплантат-против-опухоли путем проведения гаплоидентичной трансплантации, однако в настоящее время литературные данные, подтверждающие эту теорию, отсутству-

ют. На международных ресурсах клинических исследований в настоящее время также зарегистрировано несколько проектов, связанных с терапией СЮ Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T клетки), но результаты этих исследований будут опубликованы не ранее 2019 г.

• **Определение легочных метастазов и тотальное облучение легких при СЮ.** В рамках данного исследования все пациенты, имевшие поражение легких, получали тотальное облучение легких. Но вопрос о проведении данного метода пациентам без выявленных метастазов либо с сомнительными очагами остается открытым. Мы планируем проведение исследования применения тотального облучения легких у пациентов, не соответствующих критериям метастатической болезни легких, в рамках будущего протокола, однако в настоящее время для пациентов с истинной СЮ и недоказанным метастатическим процессом тотальное облучение легких в нашей клинике не применяется.


Заключение

В настоящее время терапия пациентов с опухолью костей, особенно с такими химиочувствительными заболеваниями, как СЮ и недифференцированная саркома, остается важной проблемой в детской и подростковой онкологии. Мультидисциплинарный системный подход к

лечению с соблюдением всех классических норм в проведении ХТ, грамотному и своевременному планированию локального контроля является на сегодняшний день главным условием улучшения результатов лечения. Остается крайне важным создание всероссийского регистра этих заболеваний, над которым мы сейчас работаем, их подробное генетическое исследование с использованием технологии NGS для определения возможных точек воздействия терапевтических агентов. Однако подобные исследования требуют не анализа единичных случаев, а создания комплексного дизайна исследования, с включением больших групп пациентов. Стоит помнить, что СЮ является редким заболеванием, и с целью оптимизации терапии необходим набор большого количества пациентов. В связи с этим крайне важным является проведение крупных мультицентровых кооперированных исследований.

Благодарности: коллектив авторов выражает искреннюю благодарность фонду «Подари Жизнь» за его поддержку и неоценимую помощь в течение всего времени проведения данного исследования. Мы также хотим поблагодарить благотворительную организацию Kontakte за многолетнюю поддержку кооперативной рабочей группы.

Финансирование и конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Tikhonova M.V.  0000-0001-5679-8961

Karachunskiy A.I.  0000-0002-9300-5198

Литература

1. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB 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): 425–430.
2. 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.
3. Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973–2005. *Cancer.* 2009; 115 (15): 3526–3536.
4. Applebaum MA, Worch J, Matthey KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, Dubois SG. Clinical features and outcomes in patients with extraskelletal Ewing sarcoma. *Cancer.* 2011; 117 (13): 3027–3032.
5. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 184–192.
6. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2000; 82 (5): 667–674.
7. Stoker DJ, Saifuddin A. Bone tumours: malignant lesions. In: Adam A, Dixon AK, et al., eds. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology: A Textbook of Medical Imaging*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008: 1059–1081.
8. von Levetzow C, Jiang X, Gwyne Y, von Levetzow G, Hung L, Cooper A, Hsu JH, Lawlor ER. Modeling initiation of Ewing sarcoma in human neural crest cells. *PLoS ONE.* 2011; 6: 19305.
9. Tanaka M, Yamazaki Y, Kanno Y, Igarashi K, Aisaki K, Kanno J, Nakamura T. Ewing's sarcoma precursors are highly enriched in embryonic osteochondrogenic progenitors. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 3061–3074.
10. Riggi N, Cironi L, Provero P, Suva ML, Kaloulis K, Garcia-Echeverria C, Homann F, Trumpp A, Stamenkovic I. Development of Ewing's sarcoma from primary bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Cancer Res.* 2005; 65: 11459–11468.
11. Tirode F, Laud-Duval K, Priour A, Delorme B, Charbord P, Delattre O. Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. *Cancer Cell.* 2007; 11: 421–429.
12. Parham DM, Hijazi Y, Steinberg SM, Meyer WH, Horowitz M, Tzen CY, Wexler LH, Tsokos M. Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. *Hum. Pathol.* 1999; 30 (8): 911–918.
13. Folpe AL, Goldblum JR, Rubin BP, Shehata BM, Liu W, Dei Tos AP, Weiss SW. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29 (8): 1025–1033.
14. Nascimento AG, Unii KK, Pritchard DJ, Cooper KL, Dahlin DC. A clinicopathologic study of 20 cases of large-cell (atypical) Ewing's sarcoma of bone. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980; 4 (1): 29–36.
15. Llombart-Bosch A, Machado I, Navarro S, Bertoni P, Bacchini P, Alberghini M, Karzeladze A, Savelov N, Petrov S, Alvarado-Cabrero I, Mihaila D, Terrier P, Lopez-Guerrero JA, Picci P. Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. *Virchow's Arch.* 2009; 455 (5): 397–411.
16. Machado I, Noguera R, Mateos EA, Calabuig-Farinas S, Lopex FI, Martinez A, Navarro S, Llombart-Bosch A. The many faces of atypical Ewing's sarcoma. A true entity mimicking sarcomas, carcinomas and lymphomas. *Virchow's Arch.* 2011; 458 (3): 281–290.
17. Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann DP, Azumi N, Miettinen M. Differentiating lymphoblastic lymphoma and Ewing's sarcoma: lymphocyte markers and gene rearrangement. *Mod. Pathol.* 2001; 14 (11): 1175–1182.
18. Granter SR, Renshaw AA, Fletcher CD, Bhan AK, Rosenberg AE. CD99 reactivity in mesenchymal chondrosarcoma. *Hum. Pathol.* 1996; 27 (12): 1273–1276.
19. Lae ME, Roche PC, Jin, Lloyd RV, Nascimento AG. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26 (7): 823–835.

20. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmazes C, Melot T, Peter M, Kovar H, Joubert I, de Jong P, Rouleau G. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature*. 1992; 359 (6391): 162–165.
21. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoit GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 (5): 294–299.
22. Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D, Liu XF, Triche TJ, Denny CT. A second Ewing's sarcoma translocation, t (21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat. Genet.* 1994; 6 (2): 146–151.
23. de Alava E, Lessnick SL, Sorensen PH. Ewing Sarcoma. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PC, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2013: 306–309.
24. Puls F, Niblett AJ, Mangham DC. Molecular pathology of bone tumours: diagnostic implications. *Histopathology*. 2014; 64 (4): 461–476.
25. Jeon IS, Davis JN, Braun BS, Sublett JE, Roussel MF, Denny CT, Shapiro DN. A variant Ewing's sarcoma translocation (7;22) fuses the EWS gene to the ETS gene *ETV1*. *Oncogene*. 1995; 10 (6): 1229–1234.
26. Kaneko Y, Yoshida K, Handa M, Toyoda Y, Nishihira H, Tanaka Y, Sasaki Y, Ishida S, Higashino F, Fujinaga K. Fusion of an ETS-family gene, ELAF, to EWS by t (17; 22) (q12; q12) chromosome translocation in an undifferentiated sarcoma of infancy. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996; 15 (2): 115–121.
27. Peter M, Couturier J, Pacquement H, Michon J, Thomas G, Magdelenat H, Delattre O. A new member of the ETS family fused to EWS in Ewing tumors. *Oncogene*. 1997; 14 (10): 1159–1164.
28. Shing DC, McMullan DJ, Roberts P, Smith K, Chin SF, Nicholson J, Tillman RM, Ramani P, Cullinane C, Coleman N. FUS/ERG gene fusions in Ewing's tumors. *Cancer Res.* 2003; 63 (15): 4568–4576.
29. Ng TL, Sullivan MJ, Pallen CJ, Hayes M, Clarkson PW, Winstanley M, Sorensen PHB, Nielsen TO, Horsman DE. Ewing sarcoma with novel translocation t (2; 16) producing an in-frame fusion of FUS and FEV. *J. Mol. Diagn.* 2007; 9 (4): 459–463.
30. Pierron G, Tirode F, Lucchesi C, Reynaud S, Ballet S, Cohen-Gogo S, Perrin V, Coindre JM, Delattre O. A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. *Nat. Genet.* 2012; 44 (4): 461–466.
31. Puls F, Niblett A, Marland G, Gaston CL, Douis H, Mangham DC, Sumathi VP, Kindblom LG. BCOR-CCNB3 (Ewing-like) sarcoma: a clinicopathologic analysis of 10 cases, in comparison with conventional Ewing sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014; 38 (10): 1307–1318.
32. Peters TL, Kumar V, Polikepahad S, Lin FY, Sarabia SF, Liang Y, Wang WL, Lazar AJ, Doddapaneni H, Chao H, Muzny DM, Wheeler DA, Okcu MF, Plon SE, Hicks MJ, Lopez-Terrada D, Parsons DW, Roy A. BCOR-CCNB3 fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children. *Mod. Pathol.* 2015; 28 (4): 575–586.
33. Sugita S, Arai Y, Tonooka A, Hama N, Totoki Y, Fujii T, Aoyama T, Asanuma H, Tsukahara T, Kaya M, Shibata T, Hasegawa T. A novel CIC-FOXO4 gene fusion in undifferentiated small round cell sarcoma: a genetically distinct variant of Ewing-like sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014; 38 (11): 1571–1576.
34. Machado I, Navarro S, Llombart-Bosch A. Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and BCOR-rearranged-sarcomas). A systematic review. *Histol. Histopathol.* 2016; 31 (11): 1169–1181.
35. Yoshida A, Goto K, Kodaira M, Kobayashi E, Kawamoto H, Mori T, Yoshimoto S, Endo O, Kodama N, Kushima R, Hiraoka N, Motoi T, Kawai A. CIC-rearranged Sarcomas: A Study of 20 Cases and Comparisons With Ewing Sarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016; 40 (3): 313–323.
36. Machado I, Navarro L, Pellin A, Navarro S, Agaimy A, Tardío JC, Karseladze A, Petrov S, Scotlandi K, Picci P, Llombart-Bosch A. Defining Ewing and Ewing-like small round cell tumors (SRCT): The need for molecular techniques in their categorization and differential diagnosis. A study of 200 cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 2016; 22: 25–32.
37. Choi EY, Thomas DG, McHugh JB, Patel RM, Roulston D, Schuetze SM, Chugh R, Biermann JS, Lucas DR. Undifferentiated small round cell sarcoma with t (4; 19) (q35; q13.1) CIC-DUX4 fusion: a novel highly aggressive soft tissue tumor with distinctive histopathology. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (9): 1379–1386.
38. Italiano A, Sung YS, Zhang L, Singer S, Maki RG, Coindre JM, Antonescu CR. High prevalence of CIC fusion with double-homeobox (DUX4) transcription factors in EWSR1-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51 (3): 207–218.
39. Linabery AM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975–1999. *Cancer*. 2008; 113 (9): 2575–2596.
40. Ludwig JA. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Curr. Opin. Oncol.* 2008; 20 (4): 412–418.
41. Picci P, Böhling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, Ruggieri P, Manfrini M, Ferraro A, Casadei R, Benassi MS, Mancini AF, Rosito P, Cazzola A, Barbieri E, Tienghi A, Brach del Prever A, Comandone A, Bacchini P, Bertoni F. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (4): 1553–1559.
42. Potratz EJ, Dirksen H, Jürgens H, Craft A. Ewing sarcoma: clinical state-of-the-art. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012; 29 (1): 1–11.
43. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, Michon J, Zoubek A, Juergens H, Craft A. 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 (1): 22–29.
44. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, Le Teuff G, Michon J, Ladenstein R, Marec-Berard P, van den Berg H, Hjorth L, Wheatley K, Judson I, Juergens H, Craft A, Oberlin O, Dirksen U. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (23): 2440–2448.
45. van den Berg H, Paulussen M, Le Teuff G, Judson I, Gelderblom H, Dirksen U. Impact of gender on efficacy and acute toxicity of alkylating agent -based chemotherapy in Ewing sarcoma: secondary analysis of the Euro-Ewing99-R1 trial. *Eur. J. Cancer*. 2015; 51 (16): 2453–2464.
46. Zhang T, Zhang S, Yang F, Wang L, Zhu S, Qiu B, Li S, Deng Z. Efficacy Comparison of Six Chemotherapeutic Combinations for Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma Treatment: A Network Meta-Analysis. *J. Cell Biochem*. 2018; 119 (1): 250–259.
47. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, van den Berg H, Dirksen U, Hjorth L, Michon J, Lewis I, Craft A, Jürgens H. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (20): 3284–3291.
48. EkET, Choong PF. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for pediatric bone and soft tissue sarcomas. *Expert. Rev. Anticancer Ther.* 2006; 6 (2): 225–237.
49. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, Gosheger G, Braun-Munzinger G, Vieth V, Burdach S, van den Berg H, Juergens H, Dirksen U. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer*. 2010; 116 (2): 443–450.
50. Bedetti B, Wiebe K, Ranft A, Aebert H, Schmidt J, Jürgens H, Dirksen U. Local control in Ewing sarcoma of the chest wall: results of the EURO-EWING 99 trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (9): 2853–2859.
51. Grevenor K, Haveman LM, Ranft A, van den Berg H, Jung S, Ladenstein R, Klo-Brosius S, Juergens H, Merks JH, Dirksen U. Management and Outcome of Ewing Sarcoma of the Head and Neck. *Pediatr. Blood Cancer*. 2016; 63 (4): 604–610.
52. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U, Jeys L, Cassoni A, Claude L, Seddon B, Marec-Berard P, Whelan J, Paulussen M, Streitbueger A, Oberlin O, Juergens H, Grimer R, Le Deley MC. Can postoperative radiotherapy be omitted in localized standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur. J. Cancer*. 2016; 61: 128–136.
53. Ullmann C, Beck JD, Holter W, Petsch S, Dunst J, Sauer R, Grabenbauer GG. Long-term results following multidisciplinary treatment of localized Ewing's sarcoma in children and adolescents. *Strahlenther. Onkol.* 2008; 184 (3): 137–144.
54. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Lor Randal R, Schuck A, Teot LA, Juergens H. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist*. 2006; 11: 503–519.
55. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в России в 2015 году. Московский научно-исследовательский онко-

логический институт имени П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. М., 2016: 4–31.

56. Salem U, Amini B, Chuang HH, Daw NC, Wei W, Haygood TM, Madewell JE, Costelloe CM. F-FDG PET/CT as an Indicator of Survival in Ewing Sarcoma of Bone. *J. Cancer*. 2017; 8 (15): 2892–2898.

57. Johnsen B, Boye K, Rosendahl K, Biermann M, Trovik C, Aukland SM. F-18-FDG PET-CT in children and young adults with Ewing sarcoma diagnosed in Norway during 2005–2012: a national population-based study. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2016; 36 (6): 441–446.

58. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PC, Lion T, Poremba C, Marandet J, Ballet S, Pierron G, Brownhill SC, Nesslb ck M, Ranft A, Dirksen U, Oberlin O, Lewis IJ, Craft AW, J rgens H, Kovar H. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28 (12): 1982–1988.

59. Frank JA, Ranft A, Paulussen M, Juergens H, Kruseova J, Bauer S, Niggli F, Reichardt P, Dirksen U. Results for patients with sarcoma not otherwise specified and other diagnoses than Ewing sarcoma treated according to the Euro-EWING 99 trial. *Pediatr. Blood Cancer*. 2017; 64 (10): 26524.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-50-58

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-50-58>

Ю.И. Ровда¹, С.А. Шмулевич², А.В. Шабалдин^{1,3}, Е.В. Шабалдина¹,
Н.Н. Миняйлова¹, И.Н. Сизова², Е.Б. Лукоянычева⁴

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ В КАТАМНЕЗЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА С СОЧЕТАННОЙ ВЫНУЖДЕННОЙ ТИМЭКТОМИЕЙ

¹ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, ²МБУЗ Кемеровский кардиологический диспансер, ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ⁴ГАУЗ Областная клиническая больница, г. Кемерово, РФ



Проблема последствий вынужденной тимэктомии у детей (для более качественного хирургического доступа к «порочному» сердцу в процессе его хирургической коррекции) в аспекте формирования иммунопатологических состояний остается актуальной и в настоящее время. Цель исследования: изучить клиничко-иммунологические взаимосвязи у детей, подвергшихся оперативному лечению врожденного порока сердца (ВПС) с сочетанной тимэктомией. Материалы и методы исследования: в исследование включены 188 детей с ВПС, у 55% которых в процессе хирургической операции вынужденно удалена вилочковая железа. Концентрацию тимических наивных Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+CD45RA+CD31+) определяли методом цитофлуориметрии. Результаты: показано, что чем раньше произведена тимэктомия (в младенческом возрасте), тем меньше в периферической крови выявлялось тимических наивных Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+CD45RA+CD31+). Частота респираторных инфекций у тимэктомированных детей с ВПС была значимо выше, чем у здоровых детей, но сопоставима с этим показателем у детей с ВПС других сравниваемых групп, которым тимэктомия не осуществлялась. Заключение: в большей степени на избыточную частоту ОРВИ у детей с ВПС (в т.ч. у тимэктомированных) влияли тяжесть и особенности гемодинамических нарушений, определившие в последующем (после операции) характер неустойчивой иммунной защиты.

Ключевые слова: тимэктомия, врожденные пороки сердца, иммунодефицит.

Цит.: Ю.И. Ровда, С.А. Шмулевич, А.В. Шабалдин, Е.В. Шабалдина, Н.Н. Миняйлова, И.Н. Сизова, Е.Б. Лукоянычева. Клиничко-иммунологические характеристики детей в катамнезе после операции по поводу врожденного порока сердца с сочетанной вынужденной тимэктомией. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 50–58.

Контактная информация:

Ровда Юрий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 650029, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а
Тел.: (384) 239-64-34, E-mail: y.i.rovda@rambler.ru
Статья поступила 24.05.17,
принята к печати 21.02.18.

Contact Information:

Rovda Yuriy Ivanovich – MD., prof., head of
Pediatrics and Neonatology Department, Kemerovo
State Medical University
Address: Russia, 650029, Kemerovo,
Voroshilova str., 22a
Tel.: (384) 239-64-34, E-mail: y.i.rovda@rambler.ru
Received on May 24, 2017,
submitted for publication on Feb. 21, 2018