

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н. Н. Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

САРКОМА ЮИНГА: ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

А.И.Семенова

Применение различных, в том числе новых, цитостатиков и их комбинаций не позволяет ожидать какого-либо значительного прорыва в лечении больных диссеминированной саркомой Юинга и PNET. Альтернативные подходы могут включать попытки воздействия на опухолевый ангиогенез, ингибирование белков сигнальной трансдукции, блокирование генетических дефектов.

Эпидемиология

Впервые в самостоятельную нозологическую форму данное злокачественное новообразование было выделено в 1921 году J. Ewing.

Исследования последних десятилетий внесли существенный вклад в понимание морфологических и молекулярно-генетических особенностей саркомы Юинга. Полученные результаты позволяют рассматривать данную опухоль в качестве одного из представителей большой группы близкородственных злокачественных новообразований, характеризующихся высокоагрессивным течением, способностью поражать кости и мягкие ткани, а также наличием ряда тканеспецифических маркеров. Помимо саркомы Юинга к данному семейству относятся периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), в том числе PNET костей, и экстраоссальная саркома Юинга.

Саркома Юинга является редкой опухолью, частота заболеваемости которой не превышает 0,6-3 на 1 млн населения. Она занимает второе место по частоте среди первичных опухолей костной ткани у детей и подростков, уступая лишь остеогенной саркоме. В структуре общей онкологической заболеваемости на долю саркомы Юинга приходится около 10-15% всех первичных опухолей костей.

По данным большинства исследований пик заболеваемости саркомой Юинга приходится на популяцию, возраст которой составляет от 10 до 20 лет. В то же время не менее 40-50% больных находятся в первой или третьей декадах жизни. Следует отметить, что злокачественные новообразования этой группы могут встречаться практически в любом возрасте. Так, в литературе описаны клинические наблюдения развития саркомы Юинга у младенцев и лиц старческого возраста (75-90 лет).

Заболеваемость PNET и саркомой Юинга имеет отчетливые географические и этнические особенности, подтвержденные результатами нескольких эпидемиологических исследований. Значительно чаще опухоли этой группы регистрируются у белых детей и подростков по сравнению с жителями или выходцами из стран Африки и Азии. Различия в заболеваемости PNET и саркомой Юинга по половому признаку появляются после достижения больными возраста 13-14 лет. Мальчики болеют практически в 2 раза чаще, чем девочки, соотношение составляет приблизительно 1,5:1 [2].

Ни в одном из проведенных к настоящему времени исследований не удалось выявить потенциальные этиологические факторы, влияющие на возникновение саркомы Юинга и PNET. В то же время существует ряд научных данных, свидетельствующих о роли наследственного компонента в патогенезе этих заболеваний. В частности, многими исследователями описано одновременное развитие PNET у сиблингов, что позволяет судить о значении генетических дефектов в этиологии опухолевого процесса.

Высокоагрессивный характер саркомы Юинга и PNET обуславливает крайне неблагоприятный прогноз. До внедрения в клиническую практику современных цитостатиков 5-летняя выживаемость больных не превышала 10%. Практически половина пациентов умирала в течение 12 месяцев с момента установления диагноза.

2. Диагностика

В соответствии с современными мировыми стандартами предпочтительным способом получения опухолевого материала для морфологической верификации диагноза является открытая инцизионная биопсия, выполняемая опытным онкологом-ортопедом. Менее информативными считаются образцы ткани опухоли, полученные в результате тонкоигольной или трепан-биопсии.

Классическая гистологическая картина саркомы Юинга представлена бесструктурными агрегатами мелких опухолевых клеток, разделенных фиброзными прослойками. Клетки имеют правильную форму, содержат округлые или овальные ядра, характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим отношением. Заключенная в клеточных ядрах дисперсия хроматина придает им характерный «зеркальный» вид. Митотическая активность в клетках саркомы Юинга, как правило, низкая. Зачастую при патоморфологическом исследовании определяется выраженный некроз опухолевой ткани, с преимущественной локализацией жизнеспособных клеток вокруг сосудов [8].

Особенности морфологии саркомы Юинга и PNET являются недостаточно патогномичными для установления окончательного диагноза. Наибольшие сложности возникают при проведении дифференциальной диагностики с другими мелкоклеточными злокачественными опухолями у детей (нейробластомой, рабдомиосаркомой, неходжкинской лимфомой и др.). У подростков и взрослых сходная патоморфологическая картина характерна для ряда мягкотканых сарком, таких как рабдомиосаркома, синовиальная саркома, лейомиосаркома.

Дифференциальная диагностика различных по своему гистогенезу злокачественных новообразований осуществляется с помощью ряда дополнительных исследований, к которым, в первую очередь, относятся иммуногистохимический и молекулярно-генетический анализы. Исторический интерес представляют попытки использования малоспецифичных гистохимических методик (таких как определение реакций на липиды, коллаген, гликоген и т.п.). Некоторую помощь при проведении дифференциального диагноза может оказать световая микроскопия, демонстрирующая формирование псевдорозеток Homer-Wright клетками PNET.

1. Иммуногистохимическое исследование

Как уже упоминалось выше, углубленное дифференциально-диагностическое исследование требует выполнения расширенной иммуногистохимической панели.

Практически 100% клеток саркомы Юинга и PNET экспрессируют на своих мембранах поверхностный гликопротеин p30/32MIC2 (CD99), являющийся продуктом онкогена MIC-2. Определение его экспрессии является убедительным подтверждением клинко-рентгенологического диагноза саркомы Юинга [13]. Кроме того, для клеток саркомы Юинга и PNET характерна экспрессия виментина.

Представляет достаточную сложность проведение дифференциального диагноза между саркомой Юинга, рабдомиосаркомой и синовиальной саркомой. Клетки рабдомиосаркомы могут иметь слабую цитоплазматическую иммунореактивность с антителами к CD99, однако, в отличие от саркомы Юинга, характеризуются высокой экспрессией десмина, актина, μ uоD-1. Клетки низкодифференцированной синовиальной саркомы также могут слабо экспрессировать CD99. Их отличительной чертой является наличие таких маркеров, как цитокератин и эпителиальный мембранный антиген (EMA).

В отличие от саркомы Юинга PNET характеризуются отчетливой нейроэктодермальной дифференцировкой, проявляющейся экспрессией нейронспецифической энolahзы (NSE), синаптофизина, S-100, Leu-7. До 20% клеток имеют положительную реакцию на цитокератины разной степени выраженности.

Принципиальное значение имеет дифференциальный диагноз PNET и нейробластомы в педиатрической практике. В обоих случаях определяется положительная реакция на NSE и S-100, однако для нейробластомы характерно отсутствие реакции на виментин.

Определенные надежды на расширение терапевтических возможностей возникли после выявления у 35-55% больных саркомой Юинга экспрессии гена *c-kit*. Однако, в отличие от гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST), в патогенезе которых ключевую роль играет появление активирующих мутаций *c-kit*, для саркомы Юинга характерной является его ауто- и паракринная стимуляция лигандом (stem-cell factor (SCF)). Активация *c-kit* обеспечивает неконтролируемую пролиферацию, миграцию и антиапоптотическую защиту опухолевых клеток [16]. Не получено подтверждения прогностического значения экспрессии *c-kit* у больных саркомой Юинга и PNET. Отсутствие активирующих мутаций гена исключает возможность клинического применения иматиниба (Гливек) в лечении данной группы злокачественных новообразований.

2. Молекулярно-генетическое исследование

Активное и целенаправленное изучение молекулярно-генетических характеристик саркомы Юинга и PNET позволило идентифицировать ряд опухолеспецифичных повреждений генома, являющихся промоторами неконтролируемой клональной пролиферации. Разнообразные генетические дефекты определяются с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), одного из основных методов молекулярно-генетического анализа, позволяющего выявлять амплификацию генов.

Для клеток опухолей семейства саркомы Юинга типичным является достаточно простой кариотип с небольшим набором реципрокных хромосомных транслокаций. Практически 90-95% опухолевых клеток имеют транслокацию между 11-й и 22-й хромосомами (t (11; 22) (q24;q12)), приводящую к синтезу патологического белка EWS/FLI1 [7]. Определение данного генетического

дефекта является весьма патогномичным признаком саркомы Юинга и PNET, подтверждающим результаты иммуногистохимического исследования.

Достаточно часто у больных саркомой Юинга и PNET регистрируются такие цитогенетические аномалии, как транслокация между 21-й и 22-й хромосомами (t(21;22) (q22;q12)), трисомия 8-й и 12-й хромосом, делеция короткого плеча 1-й хромосомы и т.д. Хромосомные транслокации активируют транскрипцию, приводящую к синтезу химерной РНК и нарушению регулирования роста и дифференцировки клеток. Частота и клиническая значимость этих повреждений генетического аппарата требует дальнейшего углубленного изучения.

Следует помнить, что не менее 5-10% подтвержденных иммуногистохимическим методом, т.е. CD99^{mic2}-позитивных, сарком Юинга и PNET лишены классических хромосомных дефектов. В то же время выявление характерных генетических нарушений позволяет расширить данное семейство опухолей, включив в него редкие экстраосальные злокачественные новообразования, локализующиеся в нетипичных анатомических областях, таких как почки, желудочно-кишечный тракт, предстательная железа, эндометрий, легкие. Успехи молекулярной диагностики последних лет привели к увеличению числа больных саркомой Юинга и PNET, относящихся к зрелому и старшему возрасту.

Помимо FISH для идентификации генетических дефектов успешно применяется методика полимеразной цепной реакции (RT-PCR), характеризующаяся уникально высокой чувствительностью, в том числе при необходимости исследования минимальных объемов опухолевой ткани (например, образца крови или костного мозга). Методика определения микрометастазов саркомы Юинга в костном мозге и периферической крови с помощью RT-PCR является весьма многообещающей, в том числе и в прогностическом значении. Наличие микрометастазов в костном мозге определяется у 10-12% больных и ассоциировано с плохим прогнозом. В работах ряда авторов было продемонстрировано, что выявление и сохранение, несмотря на проводимое системное лечение, опухолеспецифичной РНК в костном мозге больных саркомой Юинга является неблагоприятным прогностическим признаком [22].

Представляют интерес работы, посвященные прогностическому значению теломеразной активности у больных локализованной саркомой Юинга. Напомним, что теломеры представляют собой специализированные структуры, состоящие из сотен повторяющихся нуклеотидов, расположенные на концах хромосом и стабилизирующие их. Длина теломерных участков прогрессивно уменьшается после каждого клеточного цикла. Теломераза, являющаяся обратной транскриптазой, способна восстанавливать теломеры. В результате ее деятельности длина теломерных участков хромосом увеличивается или сохраняется на постоянном уровне, что позволяет опухолевой клетке делиться неограниченно долго.

В работе Ohali A. и соавт. было показано, что высокая теломеразная активность в клетках саркомы Юинга является неблагоприятным прогностическим фактором и ассоциируется со снижением показателя 5-летней безрецидивной выживаемости до 20-50% [18].

3. Клиническая картина

Местом возникновения саркомы Юинга и PNET может являться практически любая кость, а также мягкие ткани конечностей, головы и туловища. Для PNET характерным является ретроперитонеальная или интраабдоминальная локализация (20-24% наблюдений), реже – поражение висцеральных органов (в 18-20% случаев). При развитии первичной саркомы Юинга в костной ткани вначале происходит замещение ею интрамедуллярного пространства, затем опухоль разрушает кортикальный слой и формирует мягкотканый компонент.

В возрасте до 20 лет саркомой Юинга чаще поражаются длинные (бедренная, мало- и большеберцовые, плечевая) кости, в более старшем возрасте – плоские кости таза и черепа, ребра, лопатки, позвонки.

Не менее 70% всех сарком Юинга локализируются на нижних конечностях и в области тазового пояса. Поражение костей таза с одинаковой частотой может затрагивать подвздошную, лонную или седалищную кости, а также крестец.

Первичное вовлечение в опухолевый процесс костей верхних конечностей, в первую очередь плечевой кости, составляет от 12 до 16%. Более редкими, не превышающими по частоте 10-13%, локализациями саркомы Юинга являются позвонки, ребра, ключицы, лопатки, кости черепа, мелкие кости кисти и стопы.

В длинных трубчатых костях, как правило, наблюдается первичное поражение метафиза, т.е. зоны, характеризующейся наиболее интенсивной пролиферацией и дифференцировкой клеток. Около 75% опухолей располагаются вблизи коленного или, реже, локтевого суставов. Локализация саркомы Юинга в эпифизах длинных костей конечностей крайне редка. У 5-10% больных, обычно при метафизарной локализации опухоли, заболевание осложняется развитием патологических переломов.

Одним из наиболее типичных ранних симптомов саркомы Юинга с поражением конечностей является локальная боль. Как правило, от момента появления первых болевых ощущений до установления диагноза проходит от 6 до 12 месяцев (в среднем – 6-9 месяцев).

Первоначально болевой синдром характеризуется слабой и умеренной интенсивностью, может самопроизвольно ослабевать и даже полностью купироваться (т.н. «светлые промежутки»). Сложность ранней диагностики объясняется отсутствием онкологической настороженности в отношении лиц молодого возраста, стертой клинической симптоматикой, неправильной интерпретацией жалоб больного (напр., объяснением их возникновения спортивной или бытовой травмой и т.п.). С течением времени болевые ощущения утрачивают интермиттирующий харак-

тер, становятся интенсивными, постоянными, нарушающими повседневную активность и сон больного, вызывающими ограничение движений в близлежащем суставе. Типичным проявлением заболевания, особенно при поражении костей конечностей, является наличие быстро увеличивающейся в размерах и болезненной при пальпации опухоли. Кожа в этой области гиперемирована, пастозна, с выраженной сосудистой сетью. Локальное повышение температуры наблюдается в 1/3 случаев.

Симптоматика саркомы Юинга и PNET значительно варьирует в зависимости от локализации первичной опухоли. Так, поражение костей нижних конечностей зачастую сопровождается развитием хромоты. Вовлечение в опухолевый процесс позвонков может манифестироваться радикулопатией, компрессионно-ишемической миелопатией с явлениями параплегии, нарушением функции тазовых органов.

Поражение злокачественным процессом костей и мягких тканей грудной стенки в зарубежной литературе носит название опухоли Аскина. Она составляет около 6,5-7% от всех первичных опухолей семейства саркомы Юинга. Классическая картина представлена наличием массивных опухолевых образований, распространяющихся в грудную полость и вовлекающих в патологический процесс легкие, плевру, органы средостения. Как правило, в течение длительного времени заболевание протекает бессимптомно и лишь в поздней стадии манифестируется развитием плеврального выпота, симптомов дыхательной недостаточности или кровохарканием.

Приблизительно 25% больных при первичном обращении имеют общие симптомы интоксикации в виде субфебрильной или фебрильной лихорадки, слабости, потери аппетита и веса (вплоть до кахексии).

Изменения клинико-биохимических показателей периферической крови неспецифичны. Как правило, у больных саркомой Юинга определяются лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Наличие симптомов интоксикации в сочетании с отклонениями лабораторных показателей относится к неблагоприятным прогностическим факторам, поскольку косвенно свидетельствует о большом объеме опухолевых масс в организме.

Характерной особенностью патогенеза сарком Юинга и всех опухолей семейства PNET является ранняя непосредственная инвазия в окружающие мягкие ткани. Поэтому даже локализованная форма этих злокачественных новообразований подразумевает наличие мягкотканного компонента, т. е. IV или III стадию заболевания. Регионарные лимфатические узлы поражаются в 5-15% случаев, как правило, при непосредственном подрастании к ним первичной опухоли.

Высокоагрессивный характер саркомы Юинга обуславливает наличие отдаленных метастазов у 25-30% больных во время установления первичного диагноза. Весьма часто пациенты впервые обращаются за медицинской помощью с жалобами, вызванными метастатическим поражением тех или иных органов.

Все опухоли семейства саркомы Юинга обладают выраженной способностью к образованию гематогенных метастазов с преимущественной локализацией в легочной ткани. Несколько реже определяются метастазы в других костях и костном мозге. Кроме того, отдаленные метастазы могут обнаруживаться в висцеральных органах, лимфатических узлах средостения и забрюшинного пространства, плевре, центральной нервной системе в виде поражения менингеальных оболочек и вещества головного и спинного мозга.

Наличие отдаленных метастазов является наиболее неблагоприятным прогностическим фактором. Изолированное поражение легких характеризуется несколько более оптимистичным прогнозом по сравнению с внелегочной локализацией метастазов. Вероятность 5-летней выживаемости больных диссеминированной саркомой Юинга не превышает 18-25%.

Современные представления о биологии опухолей семейства саркомы Юинга позволяют считать, что практически все больные с локализованными формами злокачественного процесса имеют отдаленные микрометастазы.

4. Обследование больных саркомой Юинга и PNET

В соответствии с рекомендациями NCCN (v.1.2010) подозрение на наличие опухоли семейства саркомы Юинга является основанием для полноценного обследования больного и определения стадии процесса на этапе, предшествующем выполнению диагностической биопсии опухоли.

К обязательным процедурам обследования относятся:

1. Рентгенография пораженных первичной опухолью и/или метастазами костей;
2. Компьютерная томография и рентгенография органов грудной клетки;
3. Компьютерная или магнитно-резонансная томография участков скелета, мягких тканей и/или любых других анатомических областей, пораженных опухолевым процессом;
4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, конечностей, пораженных опухолевым процессом;
5. Остеосцинтиграфия, позволяющая диагностировать отдаленные метастазы саркомы Юинга в костях у 8-10% первичных больных.

Помимо иммуногистохимического и цитогенетического анализа биоптата из первичной опухоли, адекватное обследование больного, по мнению большинства авторов, включает исследование костного мозга. Для его получения выполняется билатеральная трепан-биопсия костного мозга из крыльев подвздошных костей. Следует помнить, что больные саркомой Юинга и PNET, вне зависимости от первичной локализации или размера опухоли, могут иметь изолированное поражение костного мозга при отсутствии метастазов в костях. Подобные особенности опухолевого процесса делают выпол-

нение билатеральной трепан-биопсии костного мозга необходимым условием для полноценного стадирования заболевания.

Рентгенологическая картина саркомы Юинга имеет ряд характерных особенностей. В первую очередь, к ним относится сосуществование деструктивного и реактивного (остеосклеротического) процессов костеобразования. Распространение опухолевого процесса на кортикальный слой вызывает его разволокнение, расслоение, нечеткость контуров, секвестрацию. Вовлечение надкостницы стимулирует периостальное костеобразование пластинчатого или игольчатого типа. Практически всегда имеется мягкотканый компонент опухоли, по размерам нередко превосходящий участок первичной костной деструкции. Характерна однородная структура мягкотканого опухолевого компонента, без элементов патологического костеобразования, обызвествлений или хрящевых включений.

Клинические исследования последних лет демонстрируют высокую диагностическую ценность ПЭТ не только на этапе первичного обследования и стадирования больных. В ряде работ была показана возможность использования данного метода в качестве суррогатного неинвазивного маркера патоморфологического эффекта системной терапии. Так, недостаточный, по данным ПЭТ, ответ на проведенную неoadьювантную химиотерапию может, по мнению Hawkins D. и соавторов, являться основанием для коррекции лекарственного лечения или проведения предоперационной лучевой терапии [11].

Следует подчеркнуть, что наблюдаемое в последние годы значительное совершенствование методов диагностики привело к увеличению когорты больных, имеющих метастатическую форму саркомы Юинга или PNET на момент начала лечения.

5. Прогностические факторы

Определение прогноза у больных опухолями семейства саркомы Юинга базируется на выявлении таких основных факторов, как размер первичной опухоли, ее локализация, степень распространения опухолевого процесса, эффект лекарственной терапии [6].

Независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются размер (более 8 см в диаметре) или объем (более 100-200 см) первичной опухоли. Большой объем опухолевой массы коррелирует с ухудшением качества локального контроля после лучевой терапии или оперативного вмешательства. Наличие экстраоссального мягкотканного компонента также сопряжено с увеличением риска местного рецидива.

К неблагоприятным локализациям саркомы Юинга и PNET относятся кости таза, а также мягкие ткани брюшинного пространства, брюшной полости и полости малого таза. По-видимому, это обусловлено большими размерами опухоли и, следовательно, меньшей ее резектабельностью и чувствительностью к лекарственному и лучевому воздействию.

Наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза является локализация метастазов. Как уже упоминалось выше, метастатическое поражение костей и костного мозга оказывает большее негативное влияние на выживаемость больных по сравнению с локализацией метастазов в легочной ткани.

Важное прогностическое значение имеет длительность времени до прогрессирования. Пятилетняя выживаемость больных, имеющих ранние, в течение первых двух лет после проведенного комплексного лечения, рецидивы опухолевого процесса, не превышает 4-8,5%. Прогрессирование заболевания в более поздние сроки характеризуется более оптимистичными показателями общей выживаемости (23-35%) [1].

К отрицательным прогностическим факторам, помимо вышеперечисленных, относятся детский возраст (младше 10 лет), а также высокий уровень ЛДГ в плазме.

Бесспорным фактором благоприятного прогноза служит подтвержденный рентгенологически и гистологически регресс опухоли в результате проведенной лекарственной терапии. По данным ряда авторов, некроз всей или большей части опухолевой массы коррелирует с высокой, достигающей 85-95%, 5-летней выживаемостью больных [21].

6. Лечение

А. Лечение локализованных форм саркомы Юинга и PNET

До начала эры химиотерапии показатели 5-летней выживаемости больных саркомой Юинга оставались крайне низкими (менее 10%). Несмотря на предпринимавшиеся с 20-х гг. XX века попытки лучевой терапии, большинство пациентов умирало в течение первых 2 лет после установления диагноза от отдаленных метастазов. Первые сообщения об эффективном использовании циклофосамида у больных саркомой Юинга относятся к началу 60-х гг. XX века. Международные рандомизированные исследования (IESS-1, IESS-2, CESS 81, UKCCSG и др.), проведенные в последующие десятилетия, обеспечили достижение бесспорного успеха в лечении локализованной формы опухоли. Их результаты позволили сформулировать основные принципы терапии этой когорты больных [5].

Современные стандарты в отношении всех больных локализованной саркомой Юинга подразумевают обязательное выполнение 3 основных этапов лечения: индукционная лекарственная терапия (в течение 12-24 недель), последующее локальное (хирургическое и/или лучевое) воздействие на первичную опухоль и продолжение системной химиотерапии в адьювантном режиме. Соблюдение современного мультимодального терапевтического подхода обеспечивает излечение более 50% больных.

1. Индукционная химиотерапия

До середины 70-х гг. наиболее часто применялась комбинация винкристина, циклофосамида и актиномици-

на-Д (VAC), обеспечивавшая 5-летнюю общую выживаемость 45-50% больных. Добавление в схему антрациклинного антибиотика доксорубина (VACA) привело к достоверному увеличению 5-летней безрецидивной выживаемости с 24 до 60% [4].

Принципиально важным этапом в разработке наиболее оптимального режима лекарственной терапии явилось применение ифосфамида и этопозиды у больных саркомой Юинга. Использование этих цитостатиков наряду с антрациклинсодержащими комбинациями позволило значительно (до 68-73%) увеличить 3-летнюю безрецидивную выживаемость больных [9, 24]. К сожалению, аналогичного увеличения времени до прогрессирования при назначении этих цитостатиков у больных с метастатической формой саркомы Юинга и PNET не наблюдается.

Принципиальные важные данные получены в результате двух рандомизированных исследований, проведенных в рамках EICESS-92. Авторами было показано, что у больных локализованной саркомой Юинга с объемом опухоли менее 100 мл³ высокие (1200 мг/м²/цикл) дозы циклофосфамида дают сопоставимый эффект по сравнению с ифосфамидом (в дозе 6000 мг/м²/цикл) (3-летняя безрецидивная выживаемость режимов VACA и VAIA составила 73% и 74% соответственно). Добавление в комбинацию этопозиды (в сочетании с ифосфамидом) имеет особое значение у больных саркомой Юинга высокого риска (объем опухоли более 100 мл³, наличие отдаленных метастазов), поскольку обеспечивает уменьшение частоты локальных рецидивов на 15-17% [20]. В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что эффективная в отношении локализованной саркомы Юинга комбинация должна включать, по меньшей мере, 3 из нижеперечисленных цитостатиков: ифосфамид и/или циклофосфамид, этопозид, доксорубин и винкристин, назначаемых одновременно (VAI, VAIA, VACA, VIDE) или в альтернирующем режиме (VAC/IE).

Исследования последних лет показали возможность увеличения эффективности химиотерапии при повышении ее интенсивности. Так, в исследовании Womer R. и соавт. частота объективных ответов составила 65% при соблюдении стандартных интервалов между циклами и 76% – при введении цитостатиков каждые 2 недели [25]. Интенсификация режимов лекарственного лечения требует сопутствующего назначения колониестимулирующих факторов [3].

После завершения 12-24 недель индукционной химиотерапии больные локализованной саркомой Юинга должны быть тщательно обследованы для оценки эффекта лечения и планирования дальнейшей тактики. При определении полного или частичного регресса выполняется этап локального воздействия на опухоль.

2. Локальное воздействие на первичную опухоль

Локальное воздействие на первичную опухоль в кратчайшие (в течение 2-3 недель) сроки после завершения индукционной химиотерапии подразумевает проведе-

ние курса лучевой терапии или оперативного вмешательства.

До недавнего времени основная роль в достижении локального контроля отводилась облучению. В последние 10-15 лет значительно расширились возможности **органосохраняющего хирургического лечения** первичной саркомы Юинга кости. Не вызывает сомнений целесообразность коллегиального обсуждения каждого клинического случая с участием онкологов, хирургов-ортопедов и радиологов. Подобная практика позволяет наиболее адекватно определить оптимальный метод локального воздействия с учетом всех особенностей опухоли (ее локализации, размеров, связи с окружающими анатомическими структурами). Необходимо принимать во внимание и индивидуальные предпочтения пациента, формирующиеся после предоставления ему полной информации о планируемом лечении.

К сожалению, до настоящего времени не было проведено ни одного рандомизированного исследования, имевшего целью сравнение эффективности хирургического и лучевого лечения у больных локализованной саркомой Юинга. Ретроспективный анализ большого числа клинических наблюдений позволяет предположить, что качество локального контроля, определяемое частотой местных рецидивов, выше при использовании хирургического лечения. Подобные результаты частично могут объясняться отбором больных. Как правило, опухоли больших размеров, располагающиеся в сложных анатомических областях (напр., позвоночник, кости таза), признаются нерезектабельными и подвергаются лучевой терапии. Показательными являются данные ретроспективного анализа результатов лечения 1058 больных локализованной саркомой Юинга, 266 из которых получили только лучевую терапию в качестве метода локального контроля. Частота местных рецидивов в этой группе составила 26%, значительно превысив аналогичный показатель (4-10%) у больных, подвергавшихся хирургическому вмешательству (изолированному или в сочетании с пред- или послеоперационным облучением) [23]. Преимущества хирургического лечения отмечались даже в подгруппах больных, имевших наиболее благоприятные характеристики опухолевого процесса (небольшие размеры опухоли, локализация на конечностях и т.п.). На основании этих данных большинство авторов рекомендует оперативное вмешательство как метод выбора при наличии признаков резектабельности опухоли. При планировании объема операции безусловное предпочтение должно отдаваться органосохраняющим вмешательствам, в том числе с реконструкцией ауто- или аллогенными костными трансплантатами, металлическими эндопротезами. Лишь в исключительных случаях (напр., при локализации опухоли на стопе) речь может идти об ампутации конечности с последующим протезированием. Оперативному лечению может предшествовать курс лучевой терапии. Как правило, необходимость в его проведении возникает при отсутствии полного регресса опухоли в ответ на индукционную химиотерапию и имеет

целью элиминацию опухолевых клеток из предполагаемых краев резекции [26]. Послеоперационное облучение проводится в случае обнаружения при патоморфологическом исследовании клеток саркомы Юинга в краях резекции.

При проведении *лучевой терапии* в качестве самостоятельного метода большинством авторов рекомендуется применение дозы, не превышающей 45-55 Грей (фракциями по 1,8-2 Грей/день, 5 дней в неделю) [14]. Исследования режимов крупнофракционного облучения (по 1,6 Грей 2 раза в день) не продемонстрировали их преимущества перед стандартными схемами. Увеличение дозы облучения до 60-65 Грей также не приводит к улучшению локального контроля, более того, оно значительно повышает риск возникновения радиоиндуцированных опухолей. В частности, риск развития вторичных остеосарком в зоне облучения кости в течение ближайших 20 лет составляет 5-10% [15]. Принципиальным условием эффективной лучевой терапии является правильное определение границ опухолевого поражения кости и мягких тканей и включение в поле облучения не менее 3-5 см здоровых тканей по его окружности. Наиболее удобным методом для определения поля облучения является МРТ.

3. Адьювантная химиотерапия

После выполнения хирургического и/или лучевого этапа обязательным условием является продолжение лекарственной терапии. Как правило, применяются режимы, использовавшиеся ранее в качестве индукционной химиотерапии. Общая продолжительность лекарственного лечения должна составлять не менее 36 недель.

Последующее наблюдение включает обследование больных с интервалом в 2-3 месяца в течение первых двух лет, в последующие 3 года – 2 раза в год.

В. Лечение диссеминированных форм саркомы Юинга и PNET

Терапевтические подходы в отношении больных, изначально имеющих отдаленные метастазы саркомы Юинга и PNET, принципиально не отличаются от таковых, разработанных для лечения локализованных форм. Однако драматического улучшения результатов до настоящего времени не отмечено. Несмотря на проведение лекарственного лечения в сочетании с методами локального контроля (в т.ч. удаление солитарных метастазов, облучение метастазов в легких, костях), более 70% больных диссеминированными опухолями умирают в течение 5 лет после установления диагноза [17, 19].

Недостаточно удовлетворяющими остаются и результаты терапии больных локализованными формами саркомы Юинга и PNET. К сожалению, несмотря на проведение интенсивного мультимодального лечения, не менее чем в 30-40% случаев возникает прогрессирование опухолевого процесса. По обобщенным данным медиана безрецидивной выживаемости этих больных составляет 17-20 месяцев. Крайне неблагоприятное прогно-

стическое значение имеет прогрессирование заболевания в течение первых двух лет после завершения лечения. Общая 5-летняя выживаемость больных в этом случае не превышает 4-8,5%. К негативным факторам прогноза относится одновременное возникновение отдаленных метастазов и локального рецидива опухоли, свидетельствующее о высокоагрессивном характере процесса. В целом, вероятность преодоления 5-летнего рубежа для этих больных не превышает 20-25% [1].

Стандартных рекомендаций в отношении больных, прогрессирующих после комплексного лечения локализованных сарком Юинга или нуждающихся в проведении второй линии химиотерапии по поводу метастатического процесса, до настоящего времени не разработано. В качестве «терапии спасения» («salvage treatment») используются различные комбинации цитостатиков, как правило, ингибиторов топоизомеразы I или II и алкилирующих агентов. Допустимо повторное назначение ифосфамида и этопозида, в том числе в сочетании с карбоплатином (ICE). Достаточно высокую (до 35-49%) эффективность демонстрируют комбинации циклофосфамида и топотекана (ТС), гемцитабина и доцетаксела. Медиана выживаемости больных, у которых был достигнут эффект второй линии лекарственной терапии, значительно превышает аналогичный показатель при резистентных опухолях (36 и 4 мес соответственно) [12].

В ведущих онкологических центрах мира продолжают исследования эффективности высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией стволовых клеток костного мозга с целью консолидации эффекта предшествовавшего лекарственного лечения или преодоления химиорезистентности. Стандартной схемой ВДХТ является комбинация бусульфана (150 мг/м² р.о. в течение 4 дней) и мелфалана (140 мг/м² внутривенно однократно). В ряде исследований режимы ВДХТ комбинируются с тотальным облучением всего тела или костного мозга. По данным ряда авторов, проведение ВДХТ позволяет увеличить медиану времени до прогрессирования до 50-60 месяцев [10].

Однако до настоящего времени роль ВДХТ в лечении больных с рецидивами или метастазами саркомы Юинга и PNET остается спорной и неоднозначной. Положительные результаты в значительной степени могут являться следствием отбора пациентов, имеющих благоприятные прогностические факторы (удовлетворительное общее состояние, эффективность второй линии химиотерапии, локализованная формы опухоли при установлении первичного диагноза, длительный безрецидивный интервал и т.д.). Пока отсутствуют результаты рандомизированных исследований по сравнению эффективности стандартных и высокодозных режимов химиотерапии. В настоящее время продолжается исследование EURO-EWING 99, первое рандомизированное исследование роли ВДХТ у больных диссеминированной саркомой Юинга, имеющих плохой прогноз.

К сожалению, приходится признать, что применение различных, в том числе новых, цитостатиков и их ком-

бинаций не позволяет ожидать какого-либо значительного прорыва в лечении больных диссеминированной саркомой Юинга и PNET. Альтернативные подходы могут включать попытки воздействия на опухолевый анги-

огенез, ингибирование белков сигнальной трансдукции, блокирование генетических дефектов и т.п. Участие больных в клинических исследованиях является дополнительной опцией лекарственного лечения.

Литература

1. *Barker LM, Pendergrass TD, Sanders JE et al.* Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors // *J.Clin.Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.4354.
2. *Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al.* Ewing's sarcoma family of tumors: current management // *The Oncol.* – 2006. – Vol.11(5). – P.503.
3. *Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al.* Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor // *J.Clin.Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.152.
4. *Burgert E.O., Nesbit M.E., Garnsey L.A. et al.* Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup study IESS-II // *J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 8. – P.1514.
5. *Chugh R, Schuetze S.M., Baker L.H.* Chemotherapy of bone and soft tissue sarcomas: The chemotherapy source book, 4th Edition // Published by Lippincott Williams & Wilkins. – 2008. – P.476.
6. *Cotterill S.J., Abrens S., Paulussen M. et al.* Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P.3108.
7. *de Alva E., Kawai A., Healey J.H. et al.* EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.1248.
8. *Fletcher C.D., Ummi K.K., Mertens F.* Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. – Lyon: IARC Press, 2002.
9. *Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.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. – Vol.348. – P.694.
10. *Hawkins D., Barnett T., Bensinger W. et al.* Busulfan, melphalan, and thiotepa with or without total marrow irradiation with hematopoietic stem cell rescue for poor-risk Ewing sarcoma family tumors // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2000. – Vol.34. – P.328.
11. *Hawkins D.S., Schuetze S.M., Butrynski E. et al.* [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 8828.
12. *Humold A., Weddeling N., Paulussen M. et al.* // Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors // *Pediatr.Blood.Cancer.* – 2006. – Vol.47. – P.795.
13. *Kovar H., Dworzak M., Strebl S. et al.* Overexpression of the pseudoautosomal gene MIC2 in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor // *Oncogene.* – 1990. – Vol.5. – P.1067.
14. *Krasin M.J. et al.* Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol.60(3). – P.830.
15. *Kuttesch J.F., Wexler L.H., Marcus R.B. et al.* Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.14. – P.2818.
16. *Landuzzi L., De Giovanni C., Niciletti G. et al.* The metastatic ability of Ewing's sarcoma cells is modulated by stem cell factor and by its receptor c-kit // *Am. J. Pathol.* – 2000. – P.157.
17. *Miser J.S., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al.* Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: Evaluation of combination ifosfamide and etoposide – A Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.2873.
18. *Obali A., Avigad S., Cohen I.J. et al.* Association between telomerase activity and outcome in patients with nonmetastatic Ewing family of tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3836.
19. *Paulsen M., Abrens S., Burdach S. et al.* Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies // *Ann. Oncol.* – 1998. – Vol.9. – P.275.
20. *Paulussen M., Craft A.M., Lewis I. et al.* Results of the EICESS-92 study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with Ifosfomide in standard-risk patients and assessment of benefit of Etoposide added to standard treatment in high-risk patients // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.4385.
21. *Picci P., Bobling T., Bacci G. et al.* Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.15. – P.1553.
22. *Schleiermacher G., Peter M., Oberlin O. et al.* Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastases and circulating tumor cells in localized Ewing tumor // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.85.
23. *Schuck A., Abrens S., Paulussen M. et al.* Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol.55. – P.168.
24. *Wexler L.H., Delaney T.F., Tsokos M. et al.* Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors // *Cancer.* – 1998. – Vol.78. – P.901.
25. *Womer R.B., West D.C., Krailo M.D. et al.* Randomized comparison of every-two-week v. every-three-week chemotherapy in Ewing sarcoma family tumors (ESFT) // *J.Clin.Oncol.* – 2008. – abstr.26.
26. *Wunder J.S., Paulian G., Huwos A.G. et al.* The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma // *J. Bone. Surg. Am.* – 1998. – Vol. 80. – P.1020.