

Система раннего прогнозирования прогрессирования саркомы Юинга у детей

О.М. Романцова, П.Л. Прищеп, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Е.В. Валеева, Х.А. Алескерова, Д.Б. Хестанов, А.А. Малахова, Т.В. Горбунова, К.И. Киргизов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Ольга Михайловна Романцова dr.roma1986@gmail.com

Введение. Прогноз у больных саркомой Юинга (СЮ) определяет совокупность таких факторов, как размер первичной опухоли, локализация и распространенность процесса, а также клинический ответ на лекарственное лечение. Учет всех прогностических показателей и возможность их корректной оценки необходимы для стратификации риска прогрессирования перед началом лечения и для выбора оптимального подхода в терапии. Нами была спроектирована математическая прогностическая модель, позволяющая сформировать группы риска перед началом программного лечения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование у детей с СЮ, получавших лечение с 2012 по 2023 г. в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для определения значимых независимых факторов прогноза применены однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Прогностическая значимость оценивалась посредством построения ROC-кривых.

Результаты. Определены следующие ранее не оцениваемые независимые факторы риска прогрессирования: инициально высокий уровень лактатдегидрогеназы, лейкоцитоз, гиперфибриногенемия и программа лечения. Создана математическая прогностическая модель расчета индивидуального риска прогрессирования. Чувствительность разработанной системы составила 87,7 %, специфичность – 94,0 %, точность – 91,3 %, прогностическая ценность положительного результата – 91,9 %, отрицательного – 90,9 %.

Выводы. Разработанный индекс индивидуальной вероятности прогрессирования продемонстрировал высокую прогностическую способность у детей с СЮ.

Ключевые слова: саркома Юинга, система раннего прогноза, индекс вероятности прогрессирования, общая выживаемость, высокоточная математическая модель прогноза

Для цитирования: Романцова О.М., Прищеп П.Л., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Валеева Е.В., Алескерова Х.А., Хестанов Д.Б., Малахова А.А., Горбунова Т.В., Киргизов К.И. Система раннего прогнозирования прогрессирования саркомы Юинга у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(4):51–9.

Информация об авторах

О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

П.Л. Прищеп: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Paulig92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0810-8238>, SPIN-код: 1265-8787

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

М.М. Ефимова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

Е.В. Валеева: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: liilerman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4019-5247>

Х.А. Алескерова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-код: 9756-1732

А.А. Малахова: заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медицинским архивом НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: malalina0506@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4807-1516>, SPIN-код: 7388-7384

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Вклад авторов

О.М. Романцова: написание статьи и разработка дизайна, сбор данных, анализ научного материала, подготовка обзора тематической литературы

П.Л. Прищеп, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, Е.В. Валева, Х.А. Алескерова, Д.Б. Хестанов, Т.В. Горбунова, А.А. Малахова: участие в концепции лечения

К.И. Киргизов: научное и литературное редактирование статьи

System for early prediction of progression of Ewing's sarcoma in children

O.M. Romantsova, P.L. Prishchep, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, E.V. Valeeva, Kh.A. Aleskerova, D.B. Khestanov, A.A. Malakhova, T.V. Gorbunova, K.I. Kirgizov

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Introduction. The prognosis in patients with Ewing's sarcoma (ES) is determined by a combination of factors such as the size of the primary tumor, the location and extent of the process, as well as the clinical response to drug treatment. Taking into account all prognostic indicators and the possibility of their correct assessment are necessary to stratify the risk of progression before starting treatment and to select the optimal approach to therapy. We have developed a mathematical prognostic model that allows us to form risk groups before starting program therapy.

Materials and methods. A retrospective cohort single-center study was conducted in children with ES, who received treatment from 2012 to 2023 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. To determine significant independent prognostic factors, univariate and multivariate Cox regression analysis was used. Prognostic significance was assessed by constructing ROC curves.

Results. The following previously unassessed independent risk factors for progression were identified: initially high lactate dehydrogenase levels, leukocytosis, hyperfibrinogenemia and treatment program. A mathematical prognostic model for calculating the individual risk of progression has been created. The sensitivity of the developed system was 87.7 %, specificity – 94.0 %, accuracy – 91.3 %, positive predictive value – 91.9%, negative – 90.9 %.

Conclusions. The developed Individual Probability of Progression Index demonstrated high prognostic ability in children with ES.

Key words: Ewing's sarcoma, early prognosis system, progression probability index, overall survival, high-precision mathematical prognosis model

For citation: Romantsova O.M., Prishchep P.L., Khairullova V.V., Efimova M.M., Valeeva E.V., Aleskerova Kh.A., Khestanov D.B., Malakhova A.A., Gorbunova T.V., Kirgizov K.I. System for early prediction of progression of Ewing's sarcoma in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(4):51–9.

Information about the authors

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2310-0106, SPIN-code: 4629-6784

P.L. Prishchep: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Paulig92@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0810-8238, SPIN-code: 1265-8787

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vini999_999@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0883-7801

M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1925-2457

E.V. Valeeva: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: liilerman@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-4019-5247

Kh.A. Aleskerova: Pediatric Oncologist of the Day Hospital with Chemotherapy of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; e-mail: khayale97@mail.ru; https://orcid.org/0009-0009-3373-8996

D.B. Khestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: hestanov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8149-254X, SPIN-code: 9756-1732

A.A. Malakhova: Head of the Organizational and Methodological Department with the Cancer Register and the Medical Archive of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: malalina0506@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-4807-1516, SPIN-code: 7388-7384

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicsol@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5805-726X, SPIN-code: 9740-3687

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0002-2945-284X, SPIN-code: 3803-6370

Authors' contributions

O.M. Romantsova: article writing and design development, data collection, analysis of scientific material, preparation of a review of relevant literature
P.L. Prishchep, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, E.V. Valeeva, Kh.A. Aleskerova, D.B. Khestanov, T.V. Gorbunova, A.A. Malakhova: participation in the treatment concept
K.I. Kirgizov: scientific and literary editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Саркома Юинга (СЮ) – 2-я по частоте среди злокачественных опухолей костей у детей, отличающаяся агрессивным течением и высоким метастатическим потенциалом. Несмотря на успехи современной медицины в области онкологии, лечение СЮ у детей остается актуальной и недостаточно изученной темой из-за редкости данного заболевания и уникальных биологических особенностей опухоли. Ретроспективная оценка результатов лечения больных СЮ за последние десятилетия отражает уверенную тенденцию к улучшению основных показателей выживаемости при использовании высокоэффективных химиопрепаратов [1]. На сегодняшний день при условии применения системной полихимиотерапии (ПХТ) в детской популяции 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при локализованной форме заболевания составляет 65–75 %. По данным медицинских исследований, ОВ при метастатическом заболевании составляет примерно 15–30 %. Однако стоит отметить, что эти цифры могут варьироваться в зависимости от конкретных обстоятельств каждого клинического случая [1–3]. Нерешенной задачей остается подбор оптимальной тактики лечения при рефрактерном или рецидивирующем характере течения заболевания. Вероятность развития рецидива заболевания в первые 2 года по окончании программной терапии у пациентов с локализованной формой заболевания остается также высокой и составляет порядка 30–40 % [4–6].

Оценка прогноза у больных СЮ в первую очередь определяется совокупностью таких показателей, как объем первичного опухолевого очага, его локализация и распространенность процесса. Важной особенностью применяемых в настоящее время моделей прогнозирования прогрессирования является учет данных только общей когорты пациентов. Большинство существующих моделей определено факторами, связанными с лечением, и индивидуализировано лишь на основе анализа долгосрочной выживаемости больных. Необходимо учесть, что данные модели в подавляющем большинстве случаев сформированы без учета системных симптомов заболевания и основных лабораторных маркеров, отражающих наличие неопластического процесса. Анализ литературных данных демонстрирует, что конституциональные проявления болезни, инициальные изменения лейкоцитарной формулы, гипопроотеинемия за счет гипоальбуминемии свидетельствуют о начальной опухолевой нагрузке на организм и ассоциируются с плохим прогнозом [7–9]. Становится очевидным, что для

наиболее точной и достоверной стратификации риска прогрессирования сарком необходима разработка комплексной прогностической панели инструментов, учитывающей не только клинические, но и лабораторные данные.

Материалы и методы

Учитывая вышеозначенную проблему, выполнен ретроспективный анализ прогностических факторов в группе из 356 пациентов с СЮ, находящихся под наблюдением и получивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ) в период с января 2012 г. по сентябрь 2023 г., с последующим формированием математически просчитанной модели оценки вероятности прогрессирования заболевания (ПЗ). Оценивались инициальный конституциональный статус пациентов, включающий в себя показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, а также данные первичного обследования, включающие размер опухоли, наличие отдаленных метастазов, инициальный уровень накопления радиофармпрепарата (РФП) при остеосцинтиграфии.

На основе проведенных протоколов лечения сформированы 3 аналитические группы. Терапию в альтернирующем режиме по схеме hVDC/IE получили 210 пациентов из группы № 1. Интенсификация индукционной ПХТ согласно схеме VDI в “dose-dense” режиме проведена 120 больным из группы № 2. Наиболее малочисленная группа № 3 состояла из 26 пациентов, которые получили терапию по протоколу EuroEwing-2008. В качестве первичной конечной точки оценивался ответ на лечение по окончании индукционной химиотерапии согласно основным критериям шкалы RECIST 1.1. Расчет выживаемости без прогрессирования (ВБП) с вычислением индекса риска прогрессирования характеризовал вторичную конечную точку исследования. Учитывая данные долгосрочной выживаемости, «истинно-положительный» результат характеризовался совпадением просчитанной вероятности прогрессирования и ее инструментальным подтверждением. «Истинно-отрицательным» – при отрицательном индексе и отсутствии данных за ПЗ. Ложноположительный результат соответствует «гипердиагностике» и устанавливался при высокой вероятности прогрессии в отсутствие фактического прогрессирования саркомы, а ложноотрицательный как отрицательный результат по индексу, но при наличии подтвержденного ПЗ («недодиагностика»).

Результаты

Среднее время наблюдения за больными составило 52,0 ± 34,2 мес (от 3,8 до 131 мес, медиана – 43,4 [23,5; 74,0] мес). Среди пациентов преобладали лица мужского пола – 214 (60,1 %) мальчиков и 142 (39,9 %) девочки. Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 0 до 18 лет (средний возраст – 10,3 ± 4,6 года, медиана – 11 [7; 14] лет). Половозрастная структура отображена на рис. 1.

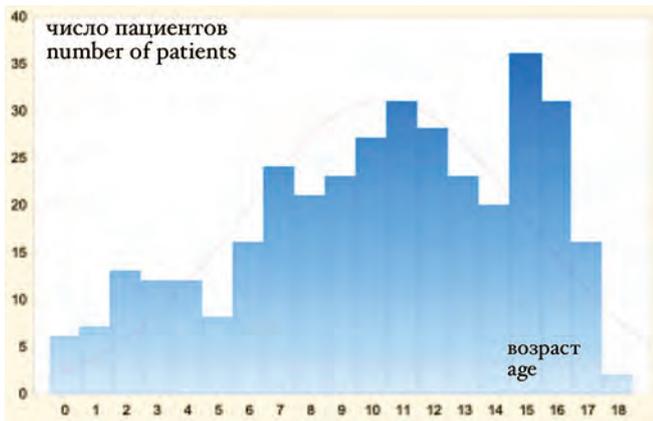


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Fig. 1. Distribution of patients by age

По результатам первичного комплексного обследования у 220 (61,8 %) пациентов установлена локализованная форма болезни, 136 (38,2 %) детей имели регионарное распространение или отдаленные метастазы. В большинстве случаев наблюдались признаки метастатического поражения легочной ткани – у 104 (29,2 %) детей, опухолевые отсевы в костях – у 41 (11,5 %). У 24 (17,6 %) больных имелось подтвержденное метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ). Две зоны метастатического поражения и более выявлены у 45 (33 %) детей. Данные первичного обследования представлены на рис. 2.

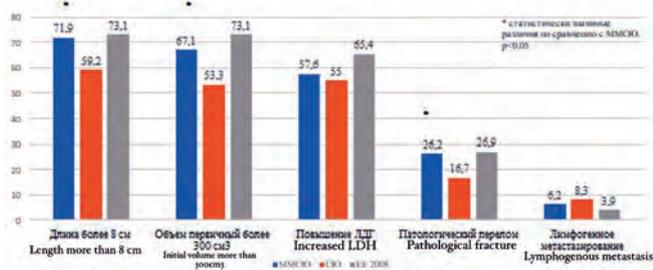


Рис. 2. Данные первичного обследования

Fig. 2. Initial survey data

Для оценки эффективности проведенной программы терапии выполнен анализ показателей 5-летней ОВ и ВБП. Согласно итогам математического анализа данных лучших результатов по выживаемости пациентов удалось достигнуть в группе № 2 (протокол лечения СЮ-2017) благодаря проведенному лечению в “dose–dense” режиме. Пятилетняя ОВ и ВБП

составили 74,3 ± 5,0 % и 66,1 ± 5,0 % соответственно (p = 0,012) (рис. 3). При сопоставлении показателей выживаемости между тремя группами выявлены статистически значимые различия, обусловленные использованным протоколом лечения. ВБП была достоверно выше в группе пролеченных по протоколу СЮ-2017 в сравнении с группой № 1 (протокол ММСЮ-99), ВБП в которой составила 49,3 ± 3,6 % (p = 0,004), а также с группой № 3 (ЕЕ-2008), ВБП в которой составила 27,8 ± 10,1 (p = 0,005). В соответствии с данными проведенного анализа медианная ВБП в группах № 1 (ММСЮ-99) и № 3 (ЕЕ-2008) составила 47,3 мес и 28,1 мес соответственно (p = 0,342), в группе № 2 она не была достигнута (табл. 1).

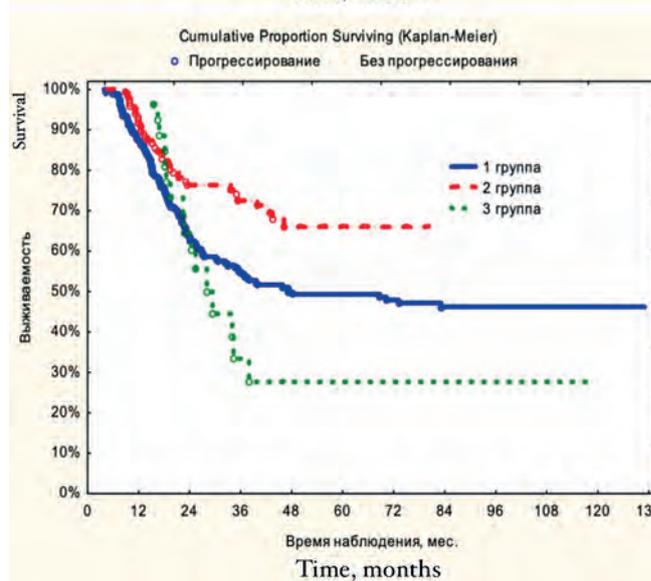
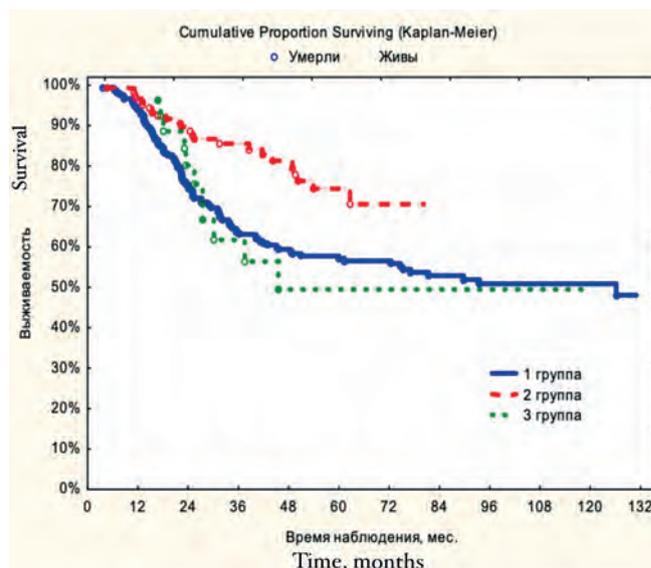


Рис. 3. ОВ и ВБП в зависимости от лечебной программы

Fig. 3. OS and PFS according to treatment program

Перед формированием математической прогностической модели расчета индивидуального риска прогрессирования нами была определена совокупность клинических и лабораторных параметров, детерминиро-

Таблица 1. ОБ и ВВП в зависимости от лечебной программы

Table 1. OS and PFS according to treatment program

Срок наблюдения Observation period	ОБ/OS, % ($p = 0,003$)			ВВП/PFS, % ($p = 0,012$)		
	группа 1 group 1 (n = 210)	группа 2 group 2 (n = 120)	группа 3 group 3 (n = 26)	группа 1 group 1 (n = 210)	группа 2 group 2 (n = 120)	группа 3 group 3 (n = 26)
1 год 1 year	94,3 ± 1,6	96,7 ± 1,6	100	87,8 ± 2,3	92,4 ± 2,4	100
3 года 3 years	63,6 ± 3,4	85,5 ± 3,4	61,6 ± 10,2	54,9 ± 3,5	72,7 ± 4,3	33,3 ± 10,5
5 лет 5 years	57,8 ± 3,5	74,3 ± 5,0	49,4 ± 11,4	49,3 ± 3,6	66,1 ± 5,0	27,8 ± 10,1
10 лет 10 years	50,9 ± 3,8	—	—	46,2 ± 3,7	—	—
Медиана Median	126,2 мес/months	Не достигнута Not reached	44,9 мес/months	47,3 мес/months	Не достигнута Not reached	28,1 мес/months

Примечание. Статистически значимые различия между группами больных в зависимости от протокола лечения. ОБ: для групп 1–2 $p = 0,005$, для групп 1–3 $p = 0,811$, для групп 2–3 $p = 0,025$. ВВП: для групп 1–2 $p = 0,004$, для групп 1–3 $p = 0,342$, для групп 2–3 $p = 0,005$.

Note. Statistically significant differences between patient groups depending on the treatment protocol. OS: for groups 1–2 $p = 0,005$, for groups 1–3 $p = 0,811$, for groups 2–3 $p = 0,025$. PFS: for groups 1–2 $p = 0,004$, for groups 1–3 $p = 0,342$, for groups 2–3 $p = 0,005$.

ванных еще до вступления пациента в протокол лечения. Среди них факт наличия травмы области поражения в анамнезе, патологический перелом, $L \geq 8$ см и первичный объем опухоли, доказанное метастазирование в ЛУ, стадия заболевания, гиперфиксация РФП по данным остеосцинтиграфии с 99 технецием. Наиболее значимые лабораторные изменения – повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лейкоцитоз, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия. В соответствии с перечисленными факторами учтены и различия программного лечения пациентов. На завершающем этапе проведен однофакторный логистический регрессионный анализ методом пошагового исключения (табл. 2).

Таким образом, выделены значимые факторы прогноза ($p < 0,05$), такие как время до диагностики злокачественного новообразования (ЗНО), наличие травмы в анамнезе, патологического перелома в дебюте заболевания, стадия болезни. А также наличие лимфогенного метастазирования, первичный объем опухоли более 300 см³, длина более 8 см, инициальный уровень накопления РФП при первичной остеосцинтиграфии выше 347 %, инициально высокий уровень ЛДГ (более 280 Ед/д), лейкоцитоз, гиперфибриногенемия, тромбоцитоз.

Значимые при однофакторном анализе параметры были включены в многофакторный анализ Кокса, в результате чего получена точная математическая модель (R^2 Нэйджелкерка = 0,73). Достоверность прогнозирования развития случаев прогрессирования составила 91,3 % (табл. 3).

Наряду с независимыми факторами риска установлены коэффициенты, впоследствии использованные для вычисления индекса риска прогрессирования (табл. 4).

Нами использовалась следующая кодировка параметров:

- протокол лечения (ММСЮ-99/СЮ-2017/ЕЕ-2008) = 1/2/3;
- повышение ЛДГ (нет/да) = 0/1;
- лейкоцитоз (нет/да) = 0/1;
- гиперфибриногенемия (нет/да) = 0/1.

По итогам анализа данных построена формула для вычисления индивидуального индекса вероятности прогрессирования (ИВП) болезни:

$$\text{ИВП} = -1,9 \times \text{Протокол} + 1,0 \times \text{Повышение ЛДГ} + 2,1 \times \text{Лейкоцитоз} + 3,5 \times \text{Повышение фибриногена}$$

Таким образом, индекс риска прогрессирования СЮ у детей представляет собой результат математического уравнения. Для вычисления риска прогрессирования необходимо суммировать произведения имеющихся у пациента факторов на коэффициенты уравнения. При значении полученной суммы, равной 0 и ниже, риск прогрессирования на фоне индукционной терапии для пациента низкий, выше 0 – высокий.

Далее мы оценили прогностическую ценность разработанного индивидуального ИВП заболевания. Методом построения ROC-кривой и определения AUC обозначено пороговое значение ИВП (AUC 0,937; $p = 0,0001$, 95 % ДИ 0,910–0,964). Данные приведены на рис. 4.

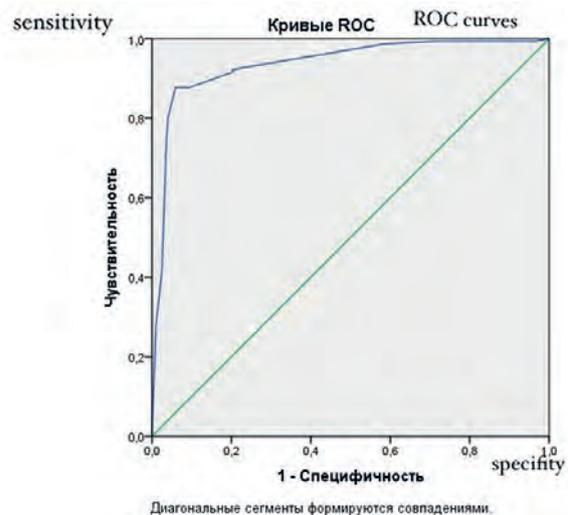


Рис. 4. ROC-кривая для вычисления индивидуального ИВП заболевания
Fig. 4. ROC curve for calculating the individual index of probability of disease progression

Таблица 2. Факторы, влияющие на развитие прогрессирования (n = 356)

Table 2. Factors influencing the development of progression (n = 356)

Показатель Parameter	Прогрессирование Progression				p
	Нет/no (n = 201)		Да/yes (n = 155)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Протокол Protocol					
ММСЮ-99	105	52,2	105	67,8	0,0001
СЮ-2017	86	42,8	34	21,9	
ЕЕ-2008	10	5,0	16	10,3	
Диагностика Diagnostics					
сверхранняя, до 3 мес very early, up to 3 months	84	41,8	39	25,2	0,0001
ранняя, 3–6 мес early, 3–6 months	68	33,8	47	30,3	
поздняя, более 6 мес late, more than 6 months	49	24,4	69	44,5	
Травма Trauma	38	18,9	51	32,9	0,003
Пол Gender					
мужской male	115	57,2	99	63,9	0,203
женский female	86	42,8	56	36,1	
СЮ Ewing's sarcoma					
классическая classic	168	83,6	137	88,4	0,199
внескелетная extraskelatal	33	16,4	18	11,6	
Стадия Stage					
II	143	71,1	64	41,3	0,000001
III	8	4,0	5	3,2	
IV	50	24,9	86	55,5	
Локализация первичного очага Localization of the primary lesion					
осевой скелет axial skeleton	35	17,4	21	13,5	0,287
таз pelvis	22	11,0	27	17,4	
конечности extremities	115	57,2	83	53,6	
ребра ribs	29	14,4	24	15,5	
Повышение ЛДГ LDH increase	60	29,9	144	92,9	0,00001
Лейкоцитоз Leukocytosis	7	3,5	81	52,3	0,00001
Тромбоцитоз Thrombocytosis	58	28,9	134	86,5	0,00001
Гиперфибриногенемия Hyperfibrinogenemia	19	9,5	134	86,5	0,00001
Патологический перелом Pathological fracture	36	17,9	46	29,7	0,009
Лимфогенное метастазирование Lymphogenous metastasis	6	3,0	18	11,6	0,001
Длина больше 8 см Length more than 8 cm	122	60,7	119	76,8	0,001
Возраст, годы Age, years	10,0 ± 4,4		10,7 ± 4,8		0,168
Первичный объем опухоли, см ³ Primary tumor volume, cm ³	352,8 ± 255,6		519,0 ± 422,4		0,002
% накопления радиоизотопной диагностики/позитронной эмиссионной томографии до лечения % of radioisotope diagnostics/PET accumulation before treatment	338,2 ± 115,8		517,9 ± 164,7		0,0000001

Таблица 3. Многофакторный логистический регрессионный анализ

Table 3. Multivariate logistic regression analysis

Показатель Parameter	Оценка параметра Parameter estimation	Стандартная ошибка Standard error	Хи-квадрат Вальда Wald Chi-Square	Достигнутый уровень значимости (p) Significance level achieved (p)	Отношение шансов Odds Ratio	95 % доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов 95 % confidence interval for odds ratio	
						нижняя lower	верхняя upper
Протокол (1/2/3) Protocol (1/2/3)	-1,885	0,210	80,805	0,0001	0,152	0,101	0,229
Повышение ЛДГ Increased LDH	1,039	0,388	7,186	0,007	2,826	1,322	6,039
Лейкоцитоз Leukocytosis	2,136	0,554	14,884	0,0001	8,466	2,860	25,060
Гиперфибриногенемия Hyperfibrinogenemia	3,475	0,465	55,731	0,0001	32,289	12,968	80,398

Таблица 4. Параметры определения риска прогрессирования

Table 4. Parameters for determining the risk of progression

Фактор Factor	Градация Gradation		Коэффициент Coefficient
Протокол Protocol	ММСЮ-99	1	
	СЮ-2017	2	
	ЕЕ-2008	3	
Повышение ЛДГ Increased LDH	Нет/No	0	1,0
	Есть/Yes	1	
Лейкоцитоз Leukocytosis	Нет/No	0	2,1
	Есть/Yes	1	
Гиперфибриногенемия Hyperfibrinogenemia	Нет/No	0	3,5
	Есть/Yes	1	

По данным ROC-анализа установлена точка отсечения между наличием и отсутствием прогрессирования, в которой наблюдается наиболее рациональное соотношение чувствительности и специфичности метода (87,7 % и 94,0 % соответственно). При значении ИВП выше 0 частота прогрессирования составила 136/148 (91,9 %), при значении 0 и менее – 19/208 (9,1 %) ($p = 0,00001$).

По результатам анализа когорты пациентов с СЮ ($n = 356$) в рамках данной математической модели 208 (58,4 %) детей отнесены к группе низкого риска прогрессирования, а 148 (41,6 %) – к группе высокого риска (табл. 5).

Таблица 5. Информативность данных групп низкого и высокого риска

Table 5. Informativeness of data for low and high risk groups

Результаты Results	Группа низкого риска/low risk group (n = 208)		Группа высокого риска/high risk group (n = 148)		Всего/total (n = 356)	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Истинно-отрицательные True negatives	189	90,9	–	–	189	53,1
Ложноотрицательные False negatives	19	9,1	–	–	19	5,3
Истинно-положительные True positive	–	–	136	91,9	136	38,2
Ложноположительные False positives	–	–	12	8,1	12	3,4

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

У 208 детей, составивших группу с низким потенциалом ПЗ, оно не было установлено в 9,1 % случаев (19/208), ложноположительных случаев («гипердиагностика») не зафиксировано. В группе с высоким риском прогрессирования частота его развития составила 91,9 % (136/148) ($p = 0,00001$), ложноотрицательных случаев не выявлено. Ложноположительными оказались 12/148 случаев, что составило 8,1 %. Подводя итоги практического применения разработанной модели, следует сказать, что развитие ПЗ не было предсказано у 19/356 (5,3 %) пациентов, а 12 человек без фактического развития прогрессирования были включены в группу высокого риска (12/356, 3,4 %), что повлекло за собой излишнюю интенсификацию лечения.

Обсуждение

СЮ представляет гетерогенную группу агрессивных по клиническому течению опухолей опорно-двигательного аппарата, успешное лечение которых возможно только при использовании комплексного подхода. Несмотря на достижения в терапии СЮ, точный прогноз ПЗ остается сложной задачей. Поиск новых прогностических маркеров, отражающих системные нарушения, связанные с онкологическим заболеванием, является актуальным направлением в проводимых исследованиях. И если размер опухоли, ее локализация, наличие лимфогенного метастазирования и отдаленных гематогенных метастазов являются известными предикторами неблагоприятного прогноза и ПЗ и учитываются в ряде протоколов для интенсификации лечения, то конституциональное состояние организма, пораженного опухолью, зачастую не учитывается при планировании программы терапии.

При многофакторном анализе независимых факторов прогноза нами был выделен инициальный лейкоцитоз. Это подтверждено многими исследователями. В частности, в 2014 г. индийские коллеги во главе с В. Biswas показали, что инициальный уровень

лейкоцитов выше $11 \times 10^9/\text{л}$ связан с более низкими показателями ВБП [10]. Было выявлено, что лейкоциты у пациентов со ЗНО обогащены тканевыми факторами и факторами роста эндотелия сосудов, что способствует опухолевому росту и ПЗ. В частности, A. Schernberg показал, что биологические пути, участвующие в воспалении и иммунитете, играют решающую роль в онкогенезе, и наоборот, наличие ЗНО способствует системной воспалительной реакции [11]. Связанный с опухолью лейкоцитоз и в особенности гранулоцитоз представляют собой паранеопластический синдром, встречающийся при различных типах ЗНО. В свою очередь, системная воспалительная реакция, отображаемая провоспалительными маркерами, такими как С-реактивный белок, прокальцитонин, количество нейтрофилов, лимфоцитов или тромбоцитов, является прогностическим фактором при различных видах рака [12].

A. Digkila показал, что инициальный тромбоцитоз является неблагоприятным прогностическим фактором при многих видах рака. Тромбоциты играют важную роль в гемостазе и целостности сосудов [13]. Они имеют уникальный механизм образования в виде фрагментов цитоплазмы костномозговых мегакариоцитов. ЗНО достаточно часто ассоциированы с инициальным тромбоцитозом, это связано с определенным цитокиновым окружением тромбоцитов, что зачастую ассоциируется с инициальной диссеминацией процесса. Более того, ряд авторов показывают, что инициальный тромбоцитоз служит независимым прогностическим фактором химиорезистентности и плохой выживаемости [14].

X. Zhang в своем исследовании сообщил, что повышенный уровень фибриногена в сыворотке плазмы крови связан с поздней стадией заболевания и плохой выживаемостью у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [15]. Несколько экспериментальных исследований показали, что фибриноген играет решающую роль в прогрессировании опухоли, индуцируя пролиферацию опухолевых клеток, эпителиально-мезенхимальный переход, миграцию, ангиогенез и гематогенное метастазирование. Было продемонстрировано, что фибриноген действует как резервуар для секретируемых факторов роста, которые регулируют опухолевую пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и метастазирование [16].

Ряд авторов к неблагоприятным факторам прогноза относят мужской пол, лихорадку, анемию, инициальный лейкоцитоз, низкую степень лекарственного патоморфоза и режим индукционной ПХТ [17–22].

Системный анализ, проведенный коллективом авторов во главе с S.E. Vosma, определил следующие прогностические факторы, влияющие на ОВ: наличие метастазов на момент постановки диагноза, объем опухоли более 200 мл или наибольший диаметр более 8 см, локализация первичной опухоли в области осевого скелета и таза, гистологический ответ менее 100 %. Такие факторы, как возраст пациента, этническая принадлежность, инициальный уровень ЛДГ, локализация метастазов и метод локального контроля, показали противоречивые результаты и требуют дополнительного анализа [23].

В данном исследовании нами разработан индекс индивидуального прогрессирования у детей с СЮ. Впервые для создания математической модели были использованы не факторы, описывающие опухолевый процесс, а параметры, напрямую отражающие системные нарушения в организме ребенка, больного СЮ. Также впервые оценена прогностическая значимость программы терапии, применяемой у данной когорты пациентов.

Нами выполнен ретроспективный анализ значительного объема клинического материала пациентов детского возраста, проходивших лечение в НИИ ДОиГ за период 10 лет. Определены новые независимые факторы прогноза, влияющие в долгосрочной перспективе на показатели выживаемости. Разработана высокоинформативная формула математического расчета вероятности прогрессирования, позволяющая стратифицировать пациентов на группы риска для выбора оптимальной тактики терапии.

Выводы

Возможность прогноза прогрессирования злокачественного процесса — важная составляющая стратификации в группы риска и планирования программы лечения. Оценка риска с составлением индивидуального прогноза вероятности прогрессирования является приоритетным направлением стратегии развития персонализированной медицины во избежание «перелечивания» пациентов с низким риском и применения более интенсивных режимов терапии у больных с высоким риском прогрессирования. Представленные данные по математическому вычислению индекса индивидуального риска ПЗ продемонстрировали высокую прогностическую способность у детей с СЮ, что дает возможность в клинической практике ранжировать больных в целях определения наиболее оптимального режима терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M., Jürgens H.F., Voûte P.A., Gadner H., Craft A.W. 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;18:3108–14. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3108.
- 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;116:443–50. doi: 10.1002/cncr.24740.
- Ladenstein R., Pötschger U., Le Deley M.C., 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;28:3284–91. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9864.
- Barker L.M., Pendergrass T.W., Sanders J.E., Hawkins D.S. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:4354–62. doi: 10.1200/JCO.2005.05.105.
- Stahl M., Ranft A., Paulussen M., Bölling T., Vieth V., Bielack S., Görtitz I., Braun-Munzinger G., Harges J., Jürgens H., Dirksen U. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57:549–53. doi: 10.1002/pbc.23040.
- Романцова О.М., Нисиченко Д.В., Хестанов Д.Б., Хайруллова В.В., Дзампаев А.З., Киргизов К.И. Лечение рецидивов саркомы Юинга у детей и подростков: современный взгляд. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(3):30–42. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-3-30-42. [Romantsova O.M., Nisichenko D.V., Khestanov D.B., Khairullova V.V., Dzampaev A.Z., Kirgizov K.I. Treatment of relapses of Ewing's sarcoma in children and adolescents: new vision. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(3):30–42. (In Russ.)].
- Leek L.V.M., Notohardjo J.C.L., de Joode K., Velker E.L., Haanen J.B.A.G., Suijkerbuijk K.P.M., Aarts M.J.B., de Groot J.W.B., Kapiteijn E., van den Berg M.P.J., Westgeest H.M., de Gruijl T.D., Retel V.P., Cuppen E., van der Veldt A.A.M., Labots M., Voest E.E., van de Haar J., van den Eertwegh A.J.M. Multi-omic analysis identifies hypoalbuminemia as independent biomarker of poor outcome upon PD-1 blockade in metastatic melanoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):11244. doi: 10.1038/s41598-024-61150-y.
- Nazha B., Moussaly E., Zaarour M., Weerasinghe C., Azab B. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate? *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(12):370–7. doi: 10.4240/wjgs.v7.i12.370.
- Millrud C.R., Kvarnhammar A.M., Uddman R., Björnsson S., Riesbeck K., Cardell L.O. The activation pattern of blood leukocytes in head and neck squamous cell carcinoma is correlated to survival. *PLoS One.* 2012;7(12):e51120. doi: 10.1371/journal.pone.0051120.
- Biswas B., Thakar A., Mohanti B.K., Vishnubhatla S., Bakhshi S. Prognostic factors in head and neck Ewing sarcoma family of tumors. *Laryngoscope.* 2015;125(3):E112–7. doi: 10.1002/lary.24985.
- Schernberg A., Moureau-Zabotto L., Del Campo E.R., Escande A., Ducreux M., Nguyen F., Goere D., Chargari C., Deutsch E. Leukocytosis and neutrophilia predict outcome in locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiation. *Oncotarget.* 2017;8(7):11579–88. doi: 10.18632/oncotarget.14584.
- Ohno Y. Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. *Int J Urol.* 2019;26(1):31–47. doi: 10.1111/iju.13801.
- Digkila A., Voutsadakis I.A. Thrombocytosis as a prognostic marker in stage III and IV serous ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(6):457–63. doi: 10.5468/ogs.2014.57.6.457.
- Nakao S., Minaguchi T., Itagaki H., Hosokawa Y., Shikama A., Tasaka N., Akiyama A., Ochi H., Matsumoto K., Satoh T. Pretreatment thrombocytosis as an independent predictive factor for chemoresistance and poor survival in epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020;13:55. doi: 10.1186/s13048-020-00651-6.
- Zhang X., Long Q. Elevated serum plasma fibrinogen is associated with advanced tumor stage and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(17):e6694. doi: 10.1097/MD.0000000000006694.
- Witsch E., Sela M., Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda).* 2010;25(2):85–101. doi: 10.1152/physiol.00045.2009.
- Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. *Практическая онкология.* 2010;11(1):45–52. [Semenova A.I. Ewing's sarcoma: characteristics of the disease, diagnostic features, treatment tactics. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology.* 2010;11(1):45–52. (In Russ.)].
- Jagodźńska-Mucha P., Raciborsk A., Kosęła-Paterczyk H., Kozak K., Bilska K., Świtaj T., Falkowski S., Dawidowska A., Rutkowski P., Ługowska I. Age as a Prognostic Factor in Patients with Ewing Sarcoma – The Polish Sarcoma Group Experience. *J Clin Med.* 2021;10(16):3627. doi: 10.3390/jcm10163627.
- Юхта Т.В., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Толкунова П.С., Козлов А.В., Звягинцева Д.А., Андреева Т.В., Смирнов Б.И., Морозова Е.В., Сафонова С.А., Пунанов Ю.А., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей и молодых взрослых с саркомой Юинга. *Онкогематология.* 2019;14(4):47–58. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-47-58. [Yukhta T.V., Kazantsev I.V., Gevorgyan A.G., Tolkunova P.S., Kozlov A.V., Zvyagintseva D.A., Andreeva T.V., Smirnov B.I., Morozova E.V., Safonova S.A., Punanov Yu.A., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Efficiency of high-dose polychemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of children and young adults with Ewing sarcoma. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2019;14(4):47–58. (In Russ.)].
- Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., Rimondini S., Longhi A., Bacchini P., Forni C., Manfrini M., Donati D., Picci P. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):4–11. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.4.
- Rodríguez-Galindo C., Liu T., Krasin M.J., Wu J., Billups C.A., Daw N.C., Spunt S.L., Rao B.N., Santana V.M., Navid F. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer.* 2007;110:375–84. doi: 10.1002/cncr.22821.
- Sasi A., Ganguly S., Biswas B., Pushpam D., Kumar A., Agarwala S., Khan S.A., Kumar V.S., Deo S., Sharma D.N., Biswas A., Mridha A., Barwad A., Thulkar S., Bakhshi S. Development and validation of a prognostic score at baseline diagnosis for Ewing sarcoma family of tumors: a retrospective single institution analysis of 860 patients. *Am J Transl Res.* 2022;14(2):927–41. PMID: 35273696.
- Bosma S.E., Ayu O., Fiocco M., Gelderblom H., Dijkstra P.D.S. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surg Oncol.* 2018;27(4):603–10. doi: 10.1016/j.suronc.2018.07.016.

Статья поступила в редакцию: 16.08.2024. Принята в печать: 28.11.2024.

Article was received by the editorial staff: 16.08.2024. Accepted for publication: 28.11.2024.