

Treatment of Ewing's sarcoma in children and adolescents: new vision

O.M. Romantsova, D.V. Nisichenko, D.B. Khestanov, V.V. Khairullova, A.Z. Dzampaev, K.I. Kirgizov

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Introduction. Over the past decades, a significantly greater understanding of the morphology and molecular biological characteristics of tumors of the Ewing sarcoma family (ESFT) has been achieved. More than 70 % of relapses occur within 2 years from the date of diagnosis. In about 2/3 of cases, relapse occurs in distant places; this type of relapse is especially common in patients who initially have metastases. On the contrary, isolated local metastasis most often (in 1/5 of cases) occurs in patients with a localized form of the disease. In half of the patients, a relapse of the disease was detected during a routine examination, was asymptomatic and was a chance find.

Purpose of the study – to evaluate the effectiveness of anti-relapse treatment in patients with ESFT, to develop an algorithm for a personalized approach, to improve the results of overall and relapse-free survival in children and adolescents with ESFT.

Materials and methods. Our study included patients with a confirmed diagnosis of Ewing sarcoma (ES), who received treatment from 2008 to 2019. The analysis of follow-up data was closed on 19.02.2021. The study included 274 patients aged 6 months to 18 years, the average age was 11.6 years. Up to 1 year in our study there were 2 children. Twelve (4.3 %) patients went out of follow-up within 2 to 9 months from the start of treatment; we did not include them in the subsequent analysis. Analyzed were 262 patients with ES who received treatment according to the protocols at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. A relapse of the disease was revealed in 48 (18.3 %) children out of 262 – the study group; 58 (22.1 %) patients showed disease progression during treatment. In 70.8 % (34/48) patients had an isolated relapse, in 14 (29.2 %) cases – a combined one. The defeat of only the lung tissue with a relapse of the disease occurred in 19/48 (39.6 %) cases, local relapse without metastasis – 7/48 (14.5 %) cases. In general metastatic lung disease occurred in 66.6 % of cases. The defeat of the brain and lymph nodes occurred in 4 %. Most of the patients were in the group from 11 to 17 years, inclusive – 38/48 patients, which amounted to 79 %. All 48 patients from the study group received anti-relapse therapy depending on the duration of the disease relapse. For late relapses the primary treatment regimen was used: alternating courses of chemotherapy with vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide. In early relapses two regimens were most used: vincristine/topotecan/cyclophosphamide and vincristine/irinotecan/temozolomide (VIT). The positive response rate with the anti-relapse VIT regimen was 60 %, and the time to progression was 7.6 months. With the topotecan regimen the response rate was 45 % and the time to progression – 7 months.

Results. The overall survival (OS) rate of patients when a relapse was detected was significantly ($p \leq 0.05$) higher when compared with the group of patients who had progression of the disease, which is associated with the effect of anti-relapse chemotherapy. When analyzing OS of patients with ES it should be noted that the 5-year survival rate of all patients ($n = 262$) was 66.3 ± 3.3 %, compared with the group of patients with confirmed relapse ($n = 48$) – 53 ± 8.1 %. The median in the group of patients with relapse was 39.3 months. The follow-up time in the group with recurrent ES disease averaged 52.2 ± 32.3 months (from 12.6 to 142 months). OS of patients was analyzed depending on the interval of disease recurrence. The Interval No. 1 was from the beginning of the main treatment to the first relapse, with a median of 37.2 months. Interval No. 2 – from the date of the first relapse to the date of the second relapse with a follow-up time of 58.8 ± 29.1 months (from 28.6 to 108 months), the median was not reached. The second relapse occurred significantly less frequently than the first relapse ($p = 0.000001$).

Conclusion. The outcome for patients with recurrent ES remains poor, and a standard approach to their treatment has not yet been established. Standard first and second lines chemotherapy can be effective in most patients in terms of reducing symptoms and increasing the time to further progression, but complete remission remains hard to reach. Further multidisciplinary study of prognostic factors, effects of various treatment regimens and protocols, study of the inclusion of targeted drugs in the therapy program is required.

Key words: tumors of the Ewing sarcoma family, bone sarcoma, recurrence of sarcoma, treatment of patients with early and late recurrences, high dose chemotherapy with transplantation of peripheral stem cells

For citation: 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. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):30–42.

Информация об авторах

О.М. Романцова: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

Д.В. Нисиченко: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nisichenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>, SPIN-код: 2597-1880

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-код: 9756-1732

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

А.З. Дзампаев: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 3 (опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dzampaev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2839-5222>

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

Information about the authors

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology 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

D.V. Nisichenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nisichenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2839-5222, SPIN-code: 2597-1880

D.B. Khestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: khestanov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2839-5222, SPIN-code: 9756-1732

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology 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

A.Z. Dzampaev: Cand. of Sci. (Med.), Head of Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 3 (Tumors of the Musculoskeletal System) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dzampaev@list.ru; https://orcid.org/0000-0002-2839-5222

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the 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

Вклад авторов

O.M. Романцова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, участие в разработке концепции лечения, ведение пациентов, анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, формирование статьи и ее написание, литературное редактирование, составление резюме

Д.В. Нисиченко: разработка дизайна статьи, сбор данных, ведение пациентов, анализ научного материала, анализ полученных данных, литературное и научное редактирование статьи

Д.Б. Хестанов, В.В. Хайруллова: ведение пациентов, сбор данных, обзор публикаций по теме статьи

А.З. Дзампаев, К.И. Киргизов: участие в разработке концепции лечения, научное редактирование статьи

Authors' contributions

O.M. Romantsova: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection, participation in the development of a treatment concept, patient management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, formation of an article and its writing, literary editing, composing a resume

D.V. Nisichenko: article design development, data collection, patient management, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, literary and scientific editing of the article

D.B. Khestanov, V.V. Khairullova: patient management, data collection, review of publications on the topic of the article

A.Z. Dzampaev, K.I. Kirgizov: participation in the development of the treatment concept, scientific 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) – это 2-я по частоте среди злокачественных опухолей костной системы у детей и подростков, характеризующаяся высокоагрессивным течением и одинаковой способностью поражать как кости, так и мягкие ткани [1]. Пик заболеваемости приходится на возрастной период с 10 до 15 лет. Ежегодная заболеваемость в России в группе от рождения до 20 лет составляет 2,9 на 1 млн [2].

Активное и целенаправленное изучение молекулярно-генетических характеристик СЮ позволило идентифицировать ряд опухолеспецифичных повреждений генома, являющихся промоторами неконтролируемой клональной пролиферации. Практически 90–95 % опухолевых клеток имеют транслокацию между 11-й и 22-й хромосомами (t(11;22) (q24;q12)), приводящую к синтезу патологического белка EWSR1/FLY1 [3]. Определение данного генетического дефекта является весьма патогномичным признаком СЮ, подтверждающим результаты иммуногистохимического исследования. В настоящее время СЮ рассматривается не как морфологическое понятие, а в первую очередь как молекулярно-биологическое событие. То есть это прежде всего опухоль, в которой обнаружены реаранжировки, приводящие к образо-

ванию химерных генов с четко определенными генами-партнерами. Во всех остальных наблюдениях при наличии генетических изменений гена *EWSR1* или его реаранжировки с другими генами-партнерами речь идет о группе «Юинг-подобных (Ewing-like)» сарком [4–11]. В случаях опухолей, близких по морфологическим характеристикам к СЮ, но с отсутствием генетических aberrаций, речь идет о недифференцированных круглоклеточных саркомах.

Наиболее важными факторами прогноза являются: локализация первичного очага, стадия заболевания и возраст пациента. Можно выделить 3 возрастные группы: младше 10 лет – около 30 % всех больных, группа от 10 до 17 лет – наибольшее число пациентов – 40 % и группа старше 17 лет – на ее долю приходится также около 30 %. Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается в старшей возрастной группе. Вторая группа неоднородна по своему составу и прогнозу, так как критичным для СЮ является возраст старше 15 лет. У детей прогноз лучше, чем у пациентов в возрасте 15 лет и старше [12–16].

Поскольку большинство пациентов с локализованным заболеванием при постановке диагноза уже имеют микрометастазы, при лечении необходим интенсивный мультимодальный подход, включа-

ющий многокомпонентную химиотерапию (ХТ), локальный контроль заболевания с хирургическим вмешательством и/или лучевой терапией (ЛТ).

За последние 30 лет отмечается значительное улучшение результатов лечения больных с СЮ. При использовании современных методов комплексной терапии выживаемость у пациентов с локализованной формой болезни составляет примерно 65–75 %, у больных с локализацией в области осевого скелета – 40 % [17, 18].

Примерно 25 % пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы [19]. Наиболее часто поражаются легкие, кости и костный мозг. Прогноз у пациентов с метастатическим заболеванием является неблагоприятным. При использовании современных методов лечения 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у таких больных достигает в среднем 28 %, а общая выживаемость (ОВ) – 30 % [20, 21]. Эти показатели несколько выше у пациентов с метастазами в легкие/плевру: 5-летняя БРВ составляет около 40 % [22]. Напротив, у больных с комбинированными метастазами в легкие и кости/костный мозг 5-летняя БРВ не превышает 8 % [23].

Чаще всего в мире используются 3 стратегии первичной терапии: пациентам в Северной Америке проводят комбинацию препаратов винкристин/доксорубин/циклофосфамид, чередуя с ифосфамидом и этопозидом (VAC/IE), с применением интервала сжатия, т. е. курсы проводятся каждые 2 нед, что в настоящее время стало «золотым стандартом» лечения СЮ [14]. В Европе наиболее распространенным подходом является применение курса винкристин/доксорубин/этопозид/ифосфамид (VIDE) в качестве начальной схемы лечения [24], а в странах Скандинавии и у большинства взрослых пациентов используют его упрощенный режим – винкристин/доксорубин/ифосфамид (VID) [25]. Терапия в среднем проводится до 14 циклов и позволяет достичь стойкой ремиссии у большинства пациентов. Но, несмотря на это, каждый 4-й больной рецидивирует.

Цель исследования – оценить эффективность противорецидивного лечения у больных с опухолями семейства СЮ (ОССЮ), выработать алгоритм персонализированного подхода, улучшить результаты ОВ и БРВ у детей и подростков с ОССЮ.

Материалы и методы

В наше исследование вошли пациенты с подтвержденным диагнозом СЮ, получавшие лечение с 2008 по 2019 г. Анализ катamnестических данных закрыт 19.02.2021. В исследование вошли 274 пациента в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, средний возраст составил 11,6 года. Два ребенка на момент постановки диагноза были младше 1 года.

У 156 (57 %) из 274 пациентов была локализованная стадия болезни, у 14 (5,1 %) из 274 – III стадия по классификации Enneking (местно-распространенная форма заболевания), у 99 (36,1 %) – диссеминированная стадия, у 29 (10,6 %) больных – выявлена IVb

стадия (табл. 1). Пять детей поступили с имеющимся рецидивом болезни после прохождения лечения по месту жительства. Все пациенты получали лечение по протоколам, принятым в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: до 2014 г. – по протоколу ММСЮ-99, с 2014 по 2017 г. – по схеме VDC/IE, с 2017 г. – по внутреннему протоколу СЮ-2017.

Таблица 1. Распределение пациентов с СЮ по стадиям заболевания

Table 1. Distribution of patients with ES by stages of the disease

Характеристика Characteristic	Абсолютное число пациентов, n Absolute number of patients, n	Относительное число пациентов, % Relative number of patients, %
Стадия на момент постановки диагноза (n = 274) Stage at the time of diagnosis (n = 274)		
II стадия Stage II	156	57
III стадия Stage III	14	5,1
IV стадия Stage IV	99	36,1

Формирование группы исследования происходило следующим образом: 12 (4,3 %) больных вышли из-под наблюдения в срок от 2 до 9 мес от начала лечения, в последующий анализ они не были включены. Таким образом, прослежены и проанализированы 262 пациента (рис. 1):

- 14 (5,3 %) детей были живы на момент последнего осмотра, но признаны инкурабельными в результате выявленного прогрессирования на фоне лечения;
- 64 (24,4 %) ребенка умерли от основного заболевания;
- 3 (1,1 %) пациента умерли от осложнений ХТ;
- 17 (6,5 %) детей живы на момент последнего контакта, но с признаками болезни, из них 9 пациентов продолжают противорецидивное лечение в настоящее время;
- 164 (62,6 %) ребенка живы без признаков болезни;
- у 48 (18,3 %) пациентов выявлен рецидив заболевания – группа исследования;
- у 58 (22,1 %) – прогрессирование заболевания на фоне лечения;
- у 4 детей выявлена вторая опухоль (радиоиндуцированная саркома (n = 2), острый миелобластный лейкоз (n = 2)), что составило 1,5 %, из них только 1 пациент закончил специальное лечение второй опухоли (острый миелоидный лейкоз) и жив без признаков болезни.

В зависимости от стадии заболевания все пациенты с рецидивами СЮ были разделены на 2 группы по инициальной стадии: 21/48 имели IV стадию заболевания, что составило 43,7 % общего числа больных (стадия IVa – 16/48), и 22/48 – II стадию, что соответственно равняется 45,8 % (см. табл. 1). Один пациент вошел в группу исследования с рецидивом заболевания после комбинированного лечения по месту жительства по протоколу ММСЮ-99. Четверым больным была выставлена III стадия.

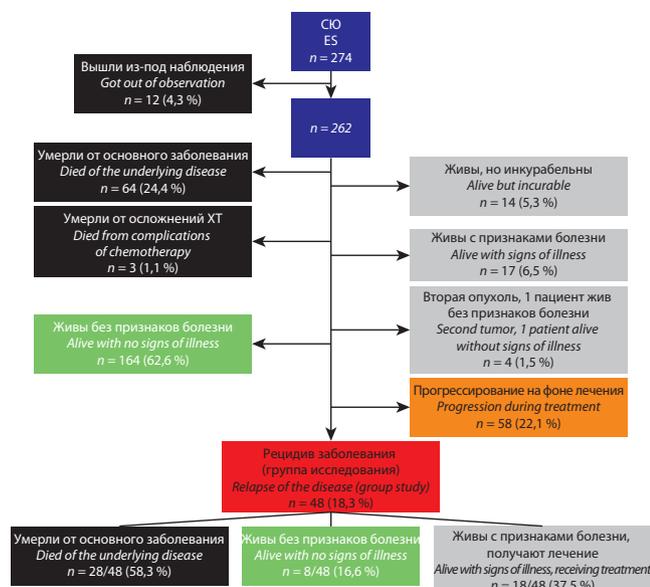


Рис. 1. Схема распределение пациентов с СЮ в исследовании
Fig. 1. Schematic of the distribution of patients with ES in the study

В 70,8 % (34/48) случаев у пациентов был выявлен изолированный рецидив (в эту группу вошли больные как с локальным рецидивом, так и с единичным метастатическим рецидивом), в 29,2 % (14/48) наблюдений – комбинированный рецидив.

В табл. 2 приведена характеристика пациентов с рецидивами СЮ в зависимости от пола, возраста и гистологического варианта опухоли. В гендерном соотношении мужской пол превалировал над женским (1:4,3), наибольшее число больных было отмечено в третьей возрастной группе (11–17 лет) – 79 % (38/48), а при анализе данных гистологического исследования, включающего обязательное проведение иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, преобладал классический вариант СЮ (41/48) – 85,4 %.

На рис. 2 представлены данные по инициальному диагнозу и рецидиву в зависимости от возраста. В возрастной интервал от 0 до 4 лет вошли 18 детей, в возрасте от 5 до 10 лет включительно – 75 больных, в группе с 11 до 17 лет – 160 пациентов.

В исследуемой группе на момент выявления рецидива заболевания не было детей в возрасте

Таблица 2. Характеристика пациентов с рецидивами СЮ
Table 2. Characteristics of patients with recurrent ES

Характеристика Characteristic	Абсолютное число пациентов, n Absolute number of patients, n	Относительное число пациентов, % Relative number of patients, %
Пол (n = 48) Gender (n = 48)		
мужской male	35	73
женский female	13	17
Возраст на момент установки диагноза рецидива (n = 48), годы Age at the time of diagnosis of relapse (n = 48), years		
0–4	—	—
5–10	10	21
11–17	38	79
Гистологический вариант (n = 48) Histological variant (n = 48)		
классическая СЮ classic ES	41	85,4
внескелетная СЮ non-skeletal ES	6	12,5
Юингоподобные опухоли Ewing-like tumors	1	2,1

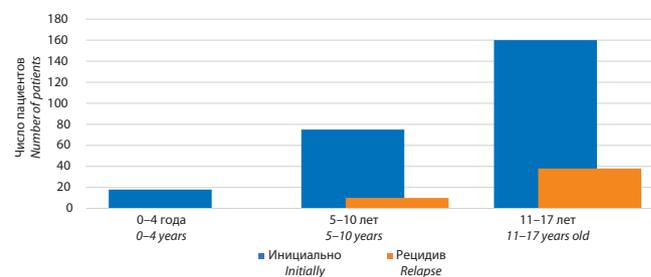


Рис. 2. Структура возрастных периодов рецидива заболевания
Fig. 2. Structure of age periods of disease recurrence

до 5 лет. Больше всего больных зарегистрировано в группе от 11 до 17 лет включительно – 38/48 пациентов, что составило 79 %. Поздний рецидив был диагностирован у 21/48 (43,75 %) пациента, а ранний – у 27, что составило 56,25 %.

В табл. 3 представлен объем рецидивов пациентов с СЮ по локализациям. Локальный рецидив заболевания без признаков метастазирования был выявлен в 7 случаях, что составило 14,6 %.

Таблица 3. Локализация рецидива у пациентов с СЮ
Table 3. Localization of relapse in patients with ES

Объем рецидива Relapse volume	Абсолютное число пациентов, n Absolute number of patients, n	%	Абсолютное число пациентов с изолированным рецидивом, n Absolute number of patients with isolated relapse, n	%
Легкое Lung	32	66,6	19	39,6
Кость/кости Bone/bones	14	29,2	7	14,6
Головной мозг Brain	2	4,1	1	2
Лимфатические узлы Lymph nodes	2	4,1	—	—
Местный рецидив Local relapse	13	27,1	7	14,5

Локальный рецидив (13/14) возник преимущественно у пациентов с III стадией заболевания по классификации Enneking (пациенты с полиоссальным поражением костей таза). Мы связываем это преимущественно с невозможностью проведения органосохраняющего хирургического лечения и выбором ЛТ как метода локального контроля.

Поражение только легочной ткани при рецидиве заболевания встречалось в 19/48 (39,6 %) случаях, местный рецидив без метастазирования – в 7/48 (14,5 %) наблюдениях. В целом метастатическое поражение легких встречалось в 66,6 % случаев. Поражение головного мозга и лимфатических узлов – в 4 %.

Практически все пациенты получили комбинированное и комплексное лечение по поводу рецидива СЮ (табл. 4).

Таблица 4. Объем проведенного лечения при рецидиве СЮ

Table 4. Volume of treatment performed for relapse ES

Вид лечения Treatment type	Абсолютное число пациентов, n Absolute number of patients, n	%
ХТ Chemotherapy	17	35,4
Хирургическое лечение Surgery	1	2,1
ХТ/операция Chemotherapy/surgery	11	23
ХТ/ЛТ Chemotherapy/radiation therapy	14	29,2
ХТ/операция/ЛТ Chemotherapy/surgery/radiation therapy	2	4
ХТ/операция/ЛТ/высокодозная ХТ (ВДХТ) Chemotherapy/surgery/radiation therapy/HDCT	1	2,1
ХТ/операция/ВДХТ Chemotherapy/surgery/HDCT	1	2,1
ХТ/ВДХТ Chemotherapy/HDCT	1	2,1

Только противорецидивная ХТ проведена в 35,4 % случаев, хирургическое лечение (атипичная резекция легкого) выполнена 1 пациенту, дальнейшее лечение не проводилось.

Противорецидивная ХТ и хирургическое лечение были проведены в 23 % случаев. ВДХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве опции противорецидивного лечения выполнена в 3 случаях.

Схема противорецидивного лечения была выбрана в зависимости от срока развития рецидива заболевания. При поздних рецидивах использовалась схема первичного лечения: альтернирующие курсы ХТ VAC и IE. При ранних рецидивах наиболее часто применялись 2 схемы лечения: винкристин/топотекан/циклофосфамид (VCT) и винкристин/иринотекан/темозолomid (VIT). Частота ответа при использовании противорецидивной схемы лечения VIT составила 60 %, а время до прогрессирования – 7,6 мес, а при

применении схемы с топотеканом частота ответа была 45 %, а время до прогрессирования – 7 мес, что коррелирует с данными мировой литературы.

Результаты

Нами была проанализирована ОВ всех пациентов с СЮ за исключением больных, вышедших из-под наблюдения (см. рис. 2), а также по 3 группам: при рецидиве заболевания ($n = 48$), при выявлении прогрессирования ($n = 58$) и у 4 больных, у которых возникла вторая опухоль (рис. 3).

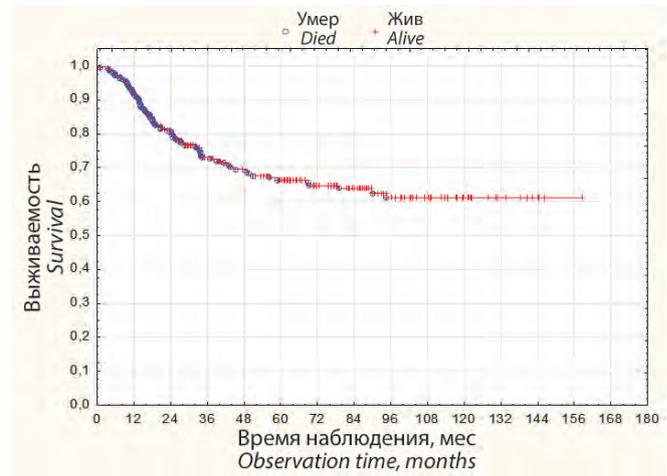


Рис. 3. ОВ пациентов с СЮ ($n = 262$) за исключением 12 больных, вышедших из-под наблюдения

Fig. 3. OS of patients with ES ($n = 262$) with the exception of 12 patients who came out of observation

ОВ больных при выявлении рецидива была достоверно ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с группой пациентов, у которых возникло прогрессирование заболевания, что связано с эффектом противорецидивной ХТ.

При анализе ОВ пациентов с СЮ следует отметить (рис. 4, табл. 5), что 5-летняя ОВ ($n = 262$) составила $66,3 \pm 3,3$ % по сравнению с группой больных с подтвержденным рецидивом ($n = 48$) – $53 \pm 8,1$ %. Медиана в группе пациентов с рецидивом составила 39,3 мес (см. табл. 5). Время наблюдения в группе с рецидивом СЮ ($n = 48$) составило в среднем $52,2 \pm 32,3$ мес (от 12,6 до 142 мес).

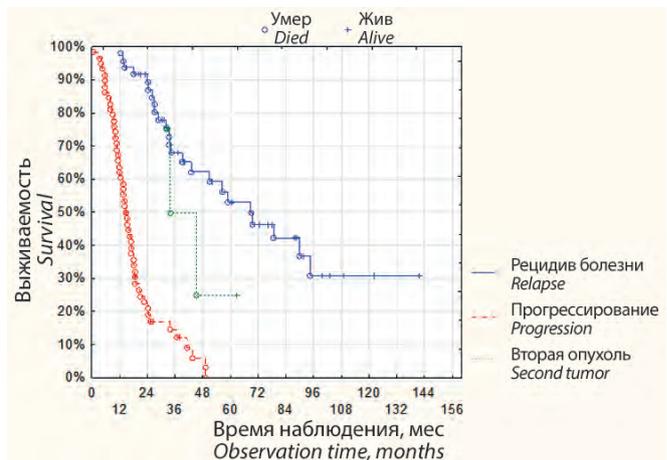


Рис. 4. ОВ пациентов с СЮ по группам

Fig. 4. OS of patients with ES by groups

Таблица 5. ОВ пациентов с СЮ

Table 5. OS of patients with ES

Показатель Indicator	ОВ, % OS, %	ОВ при рецидиве, % OS in case of relapse, %
Число пациентов, n Number of patients, n	262	48
1 год 1 year	91,6 ± 1,7	97,9 ± 2
2 года 2 year	80,5 ± 2,5	89,3 ± 4,5
5 лет 5 year	66,3 ± 3,3	53 ± 8,1
10 лет 10 year	61 ± 3,8	30,7 ± 8,9
Медиана, мес Median, months	Не достигнута Not reached	39,3
Время наблюдения, мес Observation time, months	23,6 ± 30,3 (от 3,1 до 158) (from 3.1 to 158)	52,2 ± 32,3 (от 12,6 до 142) (from 12.6 to 142)

Также мы проанализировали ОВ больных в зависимости от интервала возникновения рецидива заболевания (рис. 5).

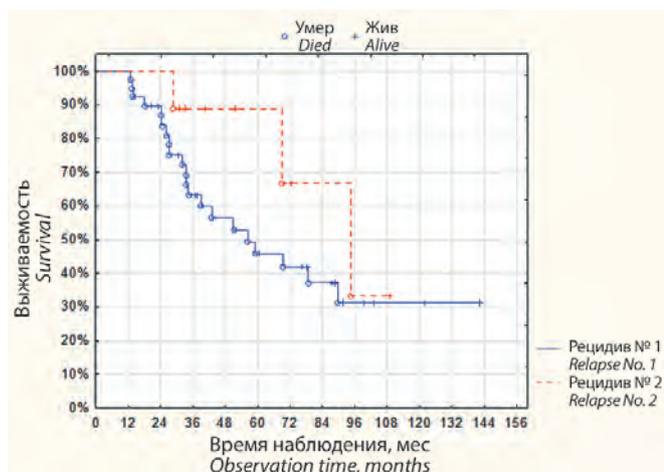


Рис. 5. ОВ пациентов при рецидиве № 1 и № 2

Fig. 5. OS of patients with relapse No. 1 and No. 2

За интервал № 1 мы приняли срок от начала основного лечения до выявления первого рецидива. В группу наблюдения вошли 39 больных, из них живы 16, что составило 41 % общего числа рецидивных пациентов. Пятилетняя ОВ в этой группе составила 45,7 ± 8,9 %, при времени наблюдения 50,6 ± 33,1 мес медиана – 37,2 мес. Интервал № 2 – от даты выявления первого рецидива заболевания до выявления второго рецидива, таких больных в нашем исследовании было 9, из них живы 5, что составляет 55,6 % общего числа рецидивных пациентов. Пятилетняя ОВ в этой группе – 66,6 ± 20,7 %, при времени наблюдения 58,8 ± 29,1 мес (от 28,6 до 108 мес) медиана не была достигнута. Второй рецидив возникал достоверно реже по сравнению с первым ($p = 0,000001$) (табл. 6). В целом время возникновения первого и второго рецидивов является наиболее важным фактором прогноза у пациентов с рецидивами СЮ.

Таблица 6. ОВ пациентов при рецидивах № 1 и № 2

Table 6. OS of patients with relapses No. 1 and No. 2

Показатель Indicator	ОВ при рецидиве № 1, % OS in relapse No. 1, %	ОВ при рецидиве № 2, % OS in relapse No. 2, %
Число пациентов, n Number of patients, n	39	9
1 год 1 year	97,4 ± 2,5	88,8 ± 10,4
2 года 2 year	86,7 ± 5,5	88,8 ± 10,4
5 лет 5 year	45,7 ± 8,9	66,6 ± 20,7
10 лет 10 year	31 ± 9,4	33,3 ± 25,7
Медиана, мес Median, months	37,2	Не достигнута Not reached
Время наблюдения, мес Observation time, months	50,6 ± 33,1 (от 12,6 до 142) (from 12.6 to 142)	58,8 ± 29,1 (от 28,6 до 108) (from 28.6 to 108)

Также мы проанализировали данные выживаемости от срока возникновения рецидива. При ранних рецидивах ($n = 27$) медиана составила 16 мес, а средний срок развития рецидива – 16,2 ± 3,4 мес (минимально – 11,3 мес, максимально – 21,4 мес). При поздних рецидивах ($n = 21$) медиана была 34,6 мес, а средний срок развития рецидива – 39 ± 14,3 мес (минимально – 24 мес, максимально – 70 мес) (рис. 6).

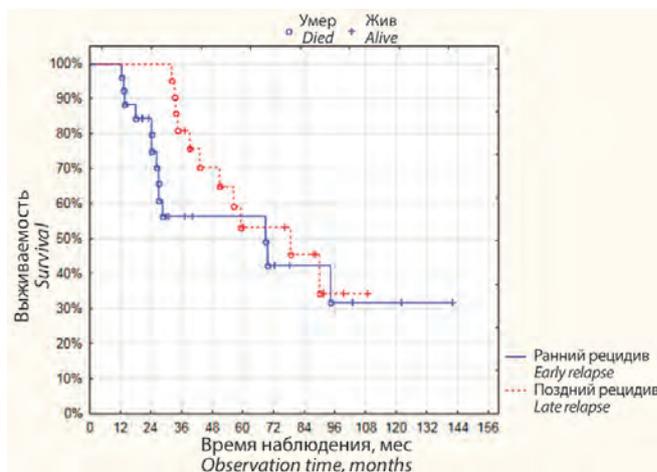


Рис. 6. ОВ пациентов при ранних и поздних рецидивах, $n = 48$

Fig. 6. OS of patients with early and late relapses, $n = 48$

Показатели ОВ (при ранних рецидивах 5-летняя ОВ – 56 %, при поздних – 52 %) достоверно не отличались, однако медиана при ранних рецидивах (16 мес) была достоверно ниже, чем при поздних (34,6 мес). Стоит отметить, что разница между ранними и поздними рецидивами приближается к достоверности ($p = 0,06$).

Обсуждение

По данным мировой литературы, в 30–40 % случаев возникает рецидив заболевания. Более 70 % рецидивов происходят в течение 2 лет от момента

постановки диагноза, эти рецидивы обозначаются как «ранние», выживаемость в этой группе составляет 7–13 %. Поздний рецидив возникает спустя 24 мес от постановки диагноза, выживаемость – 30–50 % [26–32]. В нашем исследовании рецидив заболевания возник примерно в 20 % случаев, с преобладанием ранних рецидивов над поздними. Возможно, это связано с исходной терапией: у всех больных с метастазами в легких при первичном лечении было проведено крупнопольное облучение легких, что повлияло на более длительный безрецидивный интервал. По данным Children's Oncology Group (COG), среднее время рецидива у пациентов с локализованными стадиями заболевания составляет 1,4 года, с метастатическими – 1 год [26]. В нашем исследовании медиана при поздних рецидивах была 34,6 мес, при ранних – 16 мес, что соответствует данным мировой литературы. Примерно в 2/3 случаев рецидив возникает в отдаленных местах, такой тип рецидивирования особенно часто встречается у больных, изначально имеющих метастазы. Напротив, изолированный местный рецидив в 1/5 наблюдений возникает у пациентов с локализованной формой заболевания [33].

Интересно, что у половины пациентов рецидив заболевания был выявлен при плановом обследовании, протекал бессимптомно и был «случайной находкой». Другие 50 % больных предъявляли такие жалобы, как боль и отек, что коррелирует с данными большинства исследований [26]. Регулярное диспансерное наблюдение позволило в большинстве случаев выявить рецидив заболевания на максимально раннем сроке, с минимальным распространением опухолевого процесса.

В литературе единственным наиболее важным прогностическим фактором является безрецидивный интервал. Медиана выживаемости у пациентов с ранними рецидивами не превышает 3 мес, при безрецидивном интервале от 12 до 24 мес этот показатель составляет 8 мес, а у пациентов с поздними рецидивами – 24 мес [26, 27]. Наше исследование показало, что время возникновения как первого, так и второго рецидивов является одним из единственных важных прогностических факторов. Причем второй рецидив возникал достоверно реже, что говорит об эффективности выбранной тактики противорецидивного лечения (комплексное лечение, сочетающее адекватную мультиагентную полихимиотерапию (ПХТ), хирургию, ЛТ и по показаниям ВДХТ с ауто-ТГСК).

Вторым по значимости прогностическим фактором служит характер рецидива. Наше исследование показало, что пациенты с комбинированным рецидивом (локальным и метастатическим) имеют худший прогноз по сравнению с больными с изолированным местным рецидивом, что также отмечено в мировой практике [26, 27]. Одним из дополнительных прогностических факторов является инициальный уровень лактатдегидрогеназы и общесоматический статус пациента на момент выявления рецидива [30]. Также

в серии исследований было показано, что молодой возраст связан с более благоприятным прогнозом по сравнению с пациентами пожилого возраста [31, 34]. Анализ и стратификация риска с использованием факторов прогноза, таких как безрецидивный интервал и характер (локализация) рецидива, являются наиболее важными критериями в выборе противорецидивной терапии. Еще одним обстоятельством, которое необходимо учитывать при выборе схемы противорецидивного лечения, служит объем предшествующей терапии.

В настоящее время не разработано стандартов лечения при возникновении рецидивов СЮ. К сожалению, варианты ХТ при рецидиве заболевания ограничены в связи с объемом предшествующего лечения. Что касается общепринятых подходов, то при поздних рецидивах при отсутствии противопоказаний к лечению и удовлетворительном соматическом статусе пациента наиболее часто используется первичная схема лечения (VDC/IE). При ранних рецидивах наиболее часто используются платиносодержащие схемы лечения (ССЕ/ICE) [35–39]. Частота ответа с использованием схемы ICE составляет 51 %, а одно- и 2-летняя ОВ – 49 % и 28 % соответственно [36]. Среди нефосфамидсодержащих схем лечения наиболее часто используется комбинация доцетаксела с гемцитабином – частота ответа в этой группе составляет 29 %, а средняя продолжительность ответа – 4,8 мес [35]. В исследовании, проведенном у 54 пациентов с рецидивом СЮ с использованием схемы топотекан/циклофосфамид, частота ответа составила 44 %, а 2-летняя ОВ – 26 % [35]. Наибольшую эффективность показала схема иринотекан/темозолomid, частота ответа при использовании которой составила 63 %, а время до прогрессирования – 8 мес [39]. Исследование с пациентами, получавшими режим VIT, показало, что частота ответа увеличивается до 68 %, а у 22,7 % пациентов время до прогрессирования составило 10,3 мес [38]. В нашем исследовании у больных с ранними рецидивами преимущественно использовались 2 схемы лечения, на основе ингибиторов топоизомеразы I и II типа (VIT и VCT). Частота ответа при использовании противорецидивной схемы лечения VIT составила 60 %, а время до прогрессирования – 7,6 мес, а при применении схемы VCT – 45 %, время до прогрессирования – 7 мес, что соответствует данным мировой литературы. В другом ретроспективном исследовании, проведенном на 107 пациентах с рецидивами СЮ с применением этопозиды и цисплатина или этопозиды и карбоплатина, было выявлено, что время до прогрессирования составило 6,5 и 14 мес соответственно, при 5-летней ОВ 20 % и 24,5 % соответственно (табл. 7) [40]. Стоит отметить, что, по данным приведенных исследований и данным нашего исследования, наименьшая миелотоксичность отмечается при использовании схемы VIT. В совокупности они указывают на необходимость дальнейшего улучшения результатов лечения у пациентов с СЮ.

Таблица 7. Стандартные схемы ХТ при рецидивах СЮ

Table 7. Standard chemotherapy regimens for relapses ES

Схема лечения <i>Treatment regimen</i>	Количество опублико- ванных исследований <i>Number of published studies</i>	Число паци- ентов, <i>n</i> <i>Number of patients, n</i>	Совокупный процент ответа <i>Cumulative response rate</i>	Основная токсичность <i>Major toxicity</i>
Циклофосфамид/топотекан <i>Cyclophosphamide/topotecan</i>	3 [37, 41, 42]	79	32	Миелосупрессия <i>Myelosuppression</i>
Гемцитабин/доцетаксел <i>Gemcitabine/docetaxel</i>	3 [43–45]	24	29	Миелосупрессия, нейротоксичность <i>Myelosuppression, neurotoxicity</i>
Высокодозный ифосфамид <i>High-dose ifosfamide</i>	1 [46]	35	34	Миелосупрессия, нейротоксичность, почечная недостаточность, гематурия <i>Myelosuppression, neurotoxicity, renal failure, hematuria</i>
Темозоломид/иринотекан <i>Temozolomide/irinotecan</i>	7 [34, 47–51]	166	47	Диарея <i>Diarrhea</i>
Этопозид в сочетании с карбоплатином или цисплатином <i>Etoposide in combination with carboplatin or cisplatin</i>	1 [40]	107	29	Миелосупрессия <i>Myelosuppression</i>
Метрономный прием этопозид <i>Metronomic administration of etoposide</i>	1 [52]	58	19	Миелосупрессия <i>Myelosuppression</i>

По данным мировой литературы, схема иринотекан/темозоломид была изучена лучше всего. Частота ответа при ее применении в среднем составляет 47 (28–65) %, по данным разных авторов. В нашем исследовании этот показатель равнялся 60 %. Несмотря на то, что иринотекан действует на топоизомеразу, это не исключает последующего применения схем с топотеканом, так как при неэффективности первой схемы возможен ответ при использовании второй комбинации.

Основываясь на наших наблюдениях и данных мировой литературы, можно сделать вывод о том, что исход при многих химиочувствительных злокачественных новообразованиях зачастую зависит от дозы и интенсивности применяемой ХТ. Наибольший терапевтический эффект наблюдался при использовании ВДХТ с последующей ауто-ТГСК, но этот вид лечения сопряжен с увеличением токсичности. Доклинические исследования подтвердили линейную логарифмическую зависимость между дозой ХТ и цитотоксичностью опухоли. Увеличение дозы в 3–10 раз, особенно для алкилирующих агентов, может привести к многократному увеличению гибели опухолевых клеток. Миелосупрессия является одним из основных побочных эффектов. Ауто-ТГСК помогает уменьшить токсическое влияние и может способствовать увеличению дозы ВДХТ.

Посредством системного поиска литературы мы определили несколько ретроспективных исследований (табл. 8), в которых проводилась ВДХТ с последующей трансплантацией костного мозга или периферических стволовых клеток (ПСК) у пациентов с рецидивами заболевания. В среднем 5-летние показатели выживаемости составляют от 20 до 40 %, по данным разных авторов, что показывает необходимость использования ВДХТ с ауто-ТГСК у пациентов с рецидивами СЮ.

Приблизительно у 15–20 % пациентов с изолированным местным рецидивом дальнейшие меры

локального контроля с хирургическим вмешательством или ЛТ могут улучшить результаты выживаемости и способствовать длительной ремиссии [29]. В нашем исследовании локальный контроль (хирургия/ЛТ) были проведены в 62,5 % случаев (30/48 пациентов). При наличии полиоссального поражения локальный контроль проводился на все имеющиеся метастатические очаги. При наличии метастатического поражения в легких не стоит пренебрегать ЛТ в программе лечения. Крупнопольное облучение всего легкого в суммарной дозе 15–18 Гр может помочь достичь длительной ремиссии. Согласно ретроспективному обзору, у 136 пациентов с СЮ с легочным рецидивом 88 (65 %) смогли достичь второй ремиссии после комбинированного лечения (ХТ и хирургическое вмешательство) [52]. Еще одно нерандомизированное исследование, изучающее роль крупнопольного облучения легких как метода локального контроля легочных метастазов, проведенное на 44 пациентах, показало тенденцию к улучшению 3-летней выживаемости без прогрессирования – 37 % против 21 %, но эти данные не были статистически достоверными ($p = 0,18$) [52]. Тем не менее крупнопольное облучение легких обычно хорошо переносится и часто используется у пациентов, которые могут достичь второй ремиссии. Достижение полной регрессии метастазов в легких на фоне противорецидивной ХТ не исключало проведения крупнопольного облучения в дозе 15–18 Гр. Одному пациенту, получавшему при первичном лечении крупнопольное облучение легких в связи с наличием метастатического поражения, при возникновении рецидива была проведена атипичная резекция легкого без повторного облучения. В программе лечения у него также было выполнение ВДХТ с ауто-ТГСК. Пациент жив, без признаков болезни. К сожалению, наиболее часто локальный контроль проводится пациентам с локальным рецидивом или олигометастатическим заболеванием. Этот подход обычно не применим для больных с множественными

Таблица 8. Исследования по применению ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидивах СЮ

Table 8. Studies on the use of HDCT with auto-HSCT in relapses of ES

Исследование Study	Медиана, годы Median, years	Число па- циентов, n Number of patients, n	Стадия заболевания (число пациентов) Disease stage (number of patients)	Характер рецидива (чис- ло пациентов) Relapse pattern (number of patients)	БСВ EFS	ОВ OS
M. Rasper et al., 2014, registry study [53]	Нет данных No data	239	Локализованная (42) Localized (42) Метастатическая (197) Metastatic (197)	Локальный (42) Local (42) Метастатический (142) Metastatic (142) Комбинированный (30) Combined (30)	2-летняя – 44–47 % 2-year – 44–47 % 5-летняя – 20–24 % 5-year – 20–24 %	2-летняя – 53–66 % 2-year – 53–66 % 5-летняя – 40–42 % 5-year – 40–42 %
A. McTiernan et al., 2006, retrospective study [54]	19	33	Локализованная (22) Localized (22) Метастатическая (11) Metastatic (11)	Локальный (11) Local (11) Метастатический (18) Metastatic (18) Комбинированный (4) Combined (4)	2-летняя – 42,5 % 2-year – 42.5 % 5-летняя – 38,5 % 5-year – 38.5 %	2-летняя – 50,7 % 2-year – 50.7 % 5-летняя – 42,8 % 5-year – 42.8 %
L.M. Barker et al., 2005, retrospective study [55]	13,5	55	Локализованная (30) Localized (30) Метастатическая (25) Metastatic (25)	Локальный (6) Local (6) Метастатический (39) Metastatic (39) Комбинированный (10) Combined (10)	5-летняя – 61 % 5-year – 61 %	5-летняя – 77 % 5-year – 77 %
S. Ferrari et al., 2015, retrospective study [31]	Нет данных No data	107	Нет данных No data	Локальный (11) Local (11) Метастатический (96) Metastatic (96)	Не указан Not specified	5-летняя – 50 % 5-year – 50 %
E. Palmerini et al., 2009, retrospective study [56]	17	72	Нет данных No data	Локальный (11) Local (11)	Не указан Not specified	3-летняя – 33 % 3-year – 33 %
A.G. Shankar et al., 2003, retrospective study [30]	14	64	Локализованная (64) Localized (64)	Локальный (11) Local (11)	Медиана – 16 мес Median – 16 months	Медиана – 49 мес Median – 49 months
G. Vacci et al., 2003, retrospective study [57]	18	195	Нет данных No data	Локальный (57) Local (57) Метастатический (138) Metastatic (138)	5-летняя – 21,2 % 5-year – 21.2 %	Медиана – 27,1 мес Median – 27.1 months

ми метастазами. Для них локальный контроль для отдельных метастазов зачастую носит паллиативный характер.

Как уже говорилось ранее, не установлено как такового превосходства одного режима противорецидивной терапии над другим, а стандарты противорецидивного лечения СЮ отсутствуют. В настоящее время консорциумом Euro-Ewing проводится анализ rEESur, предназначенный для решения этой проблемы при помощи многоцентрового рандомизированного исследования, в котором пациенты в возрасте от 2 до 50 лет с рецидивом СЮ могут получить одну их 4 схем терапии: циклофосфамид/топотекан [37, 41, 42], гемцитабин/доцетаксел [43–45], высокодозный ифосфамид, темозоломид/иринотекан [47–51]. Дизайн исследования включает последовательное исключение схем, дающих низкий уровень объективного ответа, что является основной конечной точкой II фазы исследования. Так, после доказанной минимальной эффективности из исследования была исключена схема гемцитабин/доцетаксел. Согласно данным 2 промежуточных анализов, опубликованных ASCO в 2020 г., где сравнивалась эффективность иринотекана/темозоломида с топотеканом и высокодозным ифосфамидом, схема VIT показала меньшую эффективность, уступая двум другим [58], однако при анализе нашего исследования, эффективность этой

комбинации была выше, а гематологическая токсичность ниже, чем при применении других схем противорецидивной ПХТ.

Оптимальное количество курсов противорецидивной терапии также не установлено, частично оно зависит от ответа и переносимости проводимой терапии. В большинстве случаев назначается 6–8 циклов при наличии ответа на терапию. Такой вариант предполагает и исследование rEESur, в котором пациентам проводят 6 запланированных курсов терапии. Однако, как правило, продолжительность лечения в большинстве случаев необходимо подбирать индивидуально.

В 2020 г. в нашем Центре стартовал научно-исследовательский протокол противорецидивного лечения RESTART, в котором все пациенты с рецидивами СЮ разделены на 3 группы. В группах с наиболее неблагоприятным прогнозом в программе лечения наряду с применением стандартной ХТ и локального контроля предусмотрено проведение ВДХТ с ауто-ТГСК. Данный подход не случаен: мы попытались максимально интенсифицировать терапию в группах с наиболее неблагоприятным прогнозом и наихудшими результатами лечения. В большинстве исследовательских групп данный метод терапии применяется в группах с более благоприятным прогнозом (локализованные формы заболевания), где возможно достичь стойкой ремиссии при использовании стандартной ХТ.

Первая группа – поздних рецидивов, на этапе индукции всем пациентам проводится 6 курсов ПХТ по схеме VDC/IE в альтернирующем режиме, максимально интенсифицированных уменьшением интервала между курсами, который составляет 2 нед. Длительность индукции – 12 нед. Локальный контроль с 13-й по 15-ю недели. При невозможности выполнения операции проводится дистанционная ЛТ на область опухолевого поражения. ЛТ на метастатические очаги в легких выполняется после 6-го курса ПХТ либо по окончании программной ХТ. Хирургический этап лечения (при возможности его выполнения) проводится после 6-го курса ХТ.

После хирургического этапа лечения проводится гистологическое исследование с определением степени лечебного патоморфоза. При неудовлетворительном гистологическом ответе (III, II, I степени лечебного патоморфоза по Nuvos) выполняется дополнительная интенсификация локального контроля применением ЛТ. На этапе консолидации в группе поздних рецидивов проводится 8 курсов ПХТ в альтернирующем режиме с 3-недельным интервалом.

В группе ранних рецидивов на этапе индукции проводится 5–6 курсов ПХТ препаратами 2-й линии по схеме VIT с 3-недельными интервалами между ними. Контрольное обследование выполняется после 2-го и 5-го курсов противорецидивной ПХТ. При положительном ответе или стабилизации процесса после 2-го курса ПХТ проводится аферез ПСК. Этап локального контроля проводится после 5–6-го курсов ХТ. В приоритете хирургический метод лечения. При невозможности выполнения радикальной операции проводится ЛТ. Оптимальными сроками ее начала являются 14–15-я недели противорецидивного лечения. При наличии мультифокального метастазирования метастатические очаги облучаются после проведения ВДХТ. На этапе консолидации выполняется ВДХТ с аутологичной трансплантацией ПСК. При восстановлении функции трансплантата проводится 6 курсов поддерживающей терапии по схеме винорелбин/циклофосфамид.

В группе поздних рецидивов с полиоссальным метастатическим поражением индукция проводится по схеме VDC/IE в альтернирующем режиме с 3-недельными интервалами. При положительном

ответе либо при стабилизации процесса после 2-го курса выполняется аферез ПСК. При невозможности радикальной операции проводится ЛТ. При наличии мультифокального метастазирования метастатические очаги необходимо облучать после ВДХТ. На этапе консолидации проводится ВДХТ с аутологичной трансплантацией ПСК. При восстановлении функции трансплантата – 6 курсов поддерживающей терапии по схеме винорелбин/циклофосфамид.

В отличие от привычного режима кондиционирования бусульфан/мелфалан мы используем режим тресульфан/мелфалан. Стоит отметить, что как при кондиционировании пониженной интенсивности, так и при кондиционировании высокой интенсивности с последующей аллогенной ТГСК, для СЮ никакой разницы в результатах не обнаружено [59]. Поэтому мы ожидаем меньшей токсичности от проводимой терапии, но достаточной эффективности в попытке достичь длительной ремиссии.

Заключение

Анализируя данные мировой литературы, можно сделать вывод о том, что исход для пациентов с рецидивами СЮ остается неблагоприятным, а стандартный подход к их лечению еще не установлен. Стандартная ХТ 1-й и 2-й линий может быть эффективной у большинства пациентов с точки зрения уменьшения симптомов и увеличения времени до дальнейшего прогрессирования. Проводимые исследования позволяют определить наиболее эффективные схемы противорецидивного лечения. А знание прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных, может помочь в принятии решений о дальнейшей терапии. Применение комплексного подхода в лечении – мультиагентная ХТ, хирургия, ЛТ и по показаниям ВДХТ с последующей ауто-ТГСК – позволяет достичь стойкой ремиссии, что подтверждено данными литературы и проведенным нами анализом. Участие в клинических исследованиях позволит лучше понять, какие методы лечения могут быть полезными в будущем. В этом отношении тесное сотрудничество между педиатрическими и взрослыми онкологическими центрами, а также участие в международных кооперациях будет способствовать продвижению вперед в борьбе с этим редким заболеванием подросткового и молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Vita V., Hellmann S., Rosenberg S. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2001. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
- Windfuhr J.P. Primitive neuroectodermal tumor of the head and neck: incidence, diagnosis, and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113(7):533–43. doi: 10.1177/000348940411300705.
- De Alava E., Gerald W.L. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000;18:204–13. doi: 10.1200/JCO.2000.18.1.204.
- Pierron G., Tirode F., Lucchesi C., Reynaud S., Ballet S., Cohen-Gogo S., Perrin V., Coindre J.M., Delattre O. A new subtype of bone sarcoma defined by *BCOR-CCNB3* gene fusion. *Nat Genet* 2012;44(4):461–6. doi: 10.1038/ng.1107.
- Puls F., Niblett A., Marland G., Gaston C.L., Douis H., Mangham D.C., Sumathi V.P., Kindblom L.G. *BCOR-CCNB3* (Ewing-like) sarcoma: a clinicopathologic analysis of 10 cases, in comparison with conventional Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2014;38(10):1307–18. doi: 10.1097/PAS.0000000000000223.
- Peters T.L., Kumar V., Polikephad S., Lin F.Y., Sarabia S.F., Liang Y., Wang W.L., Lazar A.J., Doddapaneni H., Chao H., Muzny D.M., Wheeler D.A., Okcu M.F., Plon S.E., Hicks M.J., L. Pez-Terrada D., Parsons D.W., Roy A. *BCOR-CCNB3* fusions are frequent in undifferentiated sarcomas of male children. *Mod Pathol* 2015;28(4):575–86. doi: 10.1038/modpathol.2014.139.
- 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):1571–6. doi: 10.1097/PAS.0000000000000286.
- 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):1169–81. doi: 10.14670/HH-11-792.
- 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):313–23. doi: 10.1097/PAS.0000000000000570.
- Machado I., Navarro L., Pellin A., Navarro S., Agaimy A., Tardío J.C., 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. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.03.002.
- Italiano A., Sung Y.S., Zhang L., Singer S., Maki R.G., Coindre J.M., Antonescu C.R. 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):207–18. doi: 10.1002/gcc.20945.
- Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J., Gebhardt M.C., Dickman P.S., Perlman E.J., Meyers P.A., Donaldson S.S., Moore S., Rausen A.R., Vietti T.J., Miser J.S. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(8):694–701. doi: 10.1056/NEJMoa020890.
- Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., Marina N., Leavey P., Gebhardt M., Healey J., Shamberger R.C., Goorin A., Miser J., Meyer J., Carola A.S.A., Sailer S., Marcus K., Dickman P., Grier H.E. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2536–41. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
- Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E., Marcus K., Sailer S., Healey J.H., Dormans J.P., Weiss A.R. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4148–54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703.
- Pieper S., Ranft A., Braun-Munzinger G., Jürgens H., Paulussen M., Dirksen U. Ewing's tumors over the age of 40: a retrospective analysis of 47 patients treated according to the International Clinical Trials EICESS 92 and EURO-EWING 99. *Onkologie* 2008;31(12):657–63. doi: 10.1159/000165361.
- Wong T., Goldsby R.E., Wustrack R., Xibiao Y., Zhongcheng H., Huang C. Clinical features and outcomes of infants with Ewing sarcoma under 12 months of age. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(11):1947–51. doi: 10.1002/pbc.25635.
- Ewing J. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. Proceedings of the New York Pathological Society, 1921. *CA Cancer J Clin* 1972;22(2):95–8. doi: 10.3322/canjclin.22.2.95.
- Jenkin R.D. Ewing's sarcoma a study of treatment methods. *Clin Radiol* 1966;17:97–106. doi: 10.1016/s0009-9260(66)80064-8.
- Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B. Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(6):425–30. doi: 10.1097/MPH.0b013e31816e22f3.
- Miser J.S., Goldsby R.E., Goldsby R.E., Chen Z., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J., Gebhardt M.C., Dickman P.S., Perlman E.J., Meyers P.A., Donaldson S.S., Moore S.G., Rausen A.R., Vietti T.J., Grier H.E. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy – a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7):894–900. doi: 10.1002/pbc.21233.
- 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(20):3284–91. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9864.
- Paulussen M., Ahrens S., Craft A.W., Dunst J., Fröhlich B., Jabar S., Rube C., Winkelmann W., Wissing S., Zoubek A., Jürgens H. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998;16(9):3044–52. doi: 10.1200/JCO.1998.16.9.3044.
- Paulussen M., Ahrens S., Burdach S., Craft A., Dockhorn-Dworniczak B., Dunst J., Fröhlich B., Winkelmann W., Zoubek A., Jürgens H. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Ann Oncol* 1998;9(3):275–81. doi: 10.1023/a:1008208511815.
- 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):22–9. doi: 10.1002/pbc.20820.
- Wagner M.J., Ravi V., Livingston J.A., Conley A.P., Araujo D., Somaiah N., Zarzour M.A., Ratan R., Wang W.-L., Patel S.R., Lazar A., Ludwig J.A., Benjamin R.S. Vincristine, ifosfamide, and doxorubicin for initial treatment of Ewing sarcoma in adults. *Oncologist* 2017;22(10):1271–7. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0464.
- Leavey P.J., Mascarenhas L., Marina N., Chen Z., Krailo M., Miser J., Brown K., Tarbell N., Bernstein M.L., Granowetter L., Gebhardt M., Grier H.E.; Children's Oncology Group. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):334–8. doi: 10.1002/pbc.21618.
- Stahl M., Ranft A., Paulussen M., Bölling T., Vieth V., Bielack S., Görtz 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(4):549–53. doi: 10.1002/pbc.23040.
- Bacci G., Longhi A., Ferrari S., Mercuri M., Barbieri E., Bertoni F., Bacchini P., Picci P. Pattern of relapse in 290 patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(9):974–9. doi: 10.1016/j.ejso.2006.01.023.
- Rodriguez-Galindo C., Billups C.A., Kun L.E., Rao B.N., Pratt C.B., Merchant T.E., Santana V.M., Pappo A.S. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience, 1979–1999. *Cancer* 2002;94(2):561–9. doi: 10.1002/cncr.10192.
- Shankar A.G., Ashley S., Craft A.W., Pinkerton C.R. Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(3):141–7. doi: 10.1002/mpo.10248.

31. Ferrari S., Luksch R., Hall K.S., Fagioli F., Prete A., Tamburini A., Tienghi A., DiGirolamo S., Paioli A., Abate M.E., Podda M., Cammelli S., Eriksson M., del Prever A.B. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(6):994–9. doi: 10.1002/psc.25388.
32. Heinemann M., Ranft A., Langer T., Jürgens H., Kreyer J., Vieth V., Schäfers M., Weckesser M., Simon T., Hassenpflug W., Corbacioglu S., Bielack S., Mayer-Steinacker R., Kühne T., van den Berg H., Gelderblom H., Bauer S., Stegger L., Dirksen U. Recurrence of Ewing sarcoma: is detection by imaging follow-up protocol associated with survival advantage? *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(7):e27011. doi: 10.1002/psc.27011.
33. Wasilewski-Masker K., Liu Q., Yasui Y., Leisenring W., Meacham L.R., Hammond S., Meadows A.T., Robison L.L., Mertens A.C. Late recurrence in pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(24):1709–20. doi: 10.1093/jnci/djp417.
34. Palmerini E., Jones R.L., Setola E., Picci P., Marchesi E., Luksch R., Grignani G., Cesari M., Longhi A., Abate M.E., Paioli A., Szucs Z., D'ambrosio L., Scotlandi K., Fagioli F., Asaftei S., Ferrari S. Irinotecan and temozolomide in recurrent Ewing sarcoma: an analysis in 51 adult and pediatric patients. *Acta Oncol* 2018;57(7):958–64. doi: 10.1080/0284186X.2018.1449250.
35. Navid F., Willert J.R., McCarville M.B., Furman W., Watkins A., Roberts W., Daw N.C. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008;113(2):419–25. doi: 10.1002/cncr.23586.
36. Van Winkle P., Angiolillo A., Krailo M., Cheung Y.-K., Anderson B., Davenport V., Reaman G. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(4):338–47. doi: 10.1002/psc.20227.
37. Hynold A., Weddeling N., Paulussen M. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):795–800. doi: 10.1002/psc.20719.
38. Raciborska A., Biliska K., Drabko K., Chaber R., Pogorzala M., Wyrobek E., Polczyńska K. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1621–5. doi: 10.1002/psc.24621.
39. Casey D.A., Wexler L.H., Merchant M.S., Chou A.J., Merola P.R., Price A.P., Meyers P.A. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(6):1029–34. doi: 10.1002/psc.22206.
40. van Maldegem A.M., Benson C., Rutkowski P., Blay J.-Y., van den Berg H., Placzke J., Rasper M., Judson I., Juergens H., Dirksen U., Gelderblom H. Etoposide and carbo or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: a large retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):40–4. doi: 10.1002/psc.25230.
41. Saylor R.L., Stine K.C., Sullivan J., Kepner J.L., Wall D.A., Bernstein M.L., Harris M.B., Hayashi R., Vietti T.J. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3463–9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.15.3463.
42. Farhat R., Raad R., Khoury N.J., Feghaly J., Eid T., Muwakkat S., Abboud M., El-Solh H., Saab R. Cyclophosphamide and topotecan as first-line salvage therapy in patients with relapsed Ewing sarcoma at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(5):356–60. doi: 10.1097/MPH.0b013e318270a343.
43. Fox E., Patel S., Wathen J.K., Schuetze S., Chawla S., Harmon D., Reinke D., Chugh R., Benjamin R.S., Helman L.J. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist* 2012;17(3):321. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0265.
44. Mora J., Cruz C.O., Parareda A., de Torres C. Treatment of relapsed/refractory pediatric sarcomas with gemcitabine and docetaxel. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(10):723–9. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b2598c.
45. Tanaka K., Joyama S., Chuman H., Hiraga H., Morioka H., Yoshikawa H., Takahashi M., Kubo T., Hatano H., Kaya M., Toguchida J., Nagano A., Tsumura H., Iwamoto Y. Feasibility and efficacy of gemcitabine and docetaxel combination chemotherapy for bone and soft tissue sarcomas: multi-institutional retrospective analysis of 134 patients. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):306. doi: 10.1186/s12957-016-1059-2.
46. Ferrari S., del Prever A.B., Palmerini E., Staals E., Berta M., Balladelli A., Picci P., Fagioli F., Bacci G., Vanel D. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):581–4. doi: 10.1002/psc.21917.
47. Wagner L.M., McAllister N., Goldsby R.E., Rausen A.R., McNall-Knapp R.Y., McCarville M.B., Albritton K. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):132–9. doi: 10.1002/psc.20697.
48. Anderson P., Kopp L., Anderson N., Cornelius K., Herzog C., Hughes D., Huh W. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(11):1703–15. doi: 10.1517/13543784.17.11.1703.
49. Raciborska A., Drabko K., Chaber R., Pogorzala M., Wyrobek E., Polczyńska K., Rogowska E., Rodriguez-Galindo C., Wozniak W. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1621–5. doi: 10.1002/psc.24621.
50. Kurucu N., Sari N., Ilhan I.E. Irinotecan and temozolomide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single-center experience and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(1):50–9. doi: 10.3109/08880018.2014.954070.
51. Bau S.B., Kebudi R., Gorgun O., Zulfikar B., Darendeliler E., Cakir F.B. Vincristine, irinotecan, and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: a single center experience. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(6):1343–8. doi: 10.1177/1078155218790798.
52. Podda M.G., Luksch R., Puma N., Gandola L., Morosi C., Terenziani M., Ferrari A., Casanova M., Spreafico F., Meazza C., Catania S., Schiavello E., Biassoni V., Chiaravalli S., Massimino M. Oral etoposide in relapsed or refractory Ewing sarcoma: a monoinstitutional experience in children and adolescents. *Tumori* 2016;102(1):84–8. doi: 10.5301/tj.5000419.
53. Rasper M., Jabar S., Ranft A., Jürgens H., Amler S., Dirksen U. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1382–6. doi: 10.1002/psc.25042.
54. McTiernan A., Driver D., Michelagnoli M.P., Kilby A.M., Whelan J.S. High dose chemotherapy with bone marrow or peripheral stem cell rescue is an effective treatment option for patients with relapsed or progressive Ewing's sarcoma family of tumours. *Ann Oncol* 2006;17(8):1301–5. doi: 10.1093/annonc/mdl108.
55. 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(19):4354–62. doi: 10.1200/JCO.2005.05.105.
56. Palmerini E., Colangeli M., Nanni C., Fanti S., Marchesi E., Paioli A., Picci P., Cambioli S., Donati D., Cevolani L., De Paolis M., Gambartotti M., Ferrari S. The role of FDG PET/CT in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for localized bone sarcomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(2):215–23. doi: 10.1007/s00259-016-3509-z.
57. Bacci G., Ferrari S., Longhi A., Donati D., De Paolis M., Forni C., Versari M., Setola E., Briccoli A., Barbieri E. Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: the Rizzoli experience in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. *Ann Oncol* 2003;14(11):1654–9. doi: 10.1093/annonc/mdg457.
58. McCabe M.G., Kirton L., Khan M., Fenwick N., Dirksen U., Gaspar N. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):11502. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.11502.
59. Loschi S., Dufour C., Oberlin O., Goma G., Valteau-Couanet D., Gaspar N. Tandem high-dose chemotherapy strategy as first-line treatment of primary disseminated multifocal Ewing sarcomas in children, adolescents and young adults. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1083–8. doi: 10.1038/bmt.2015.118.