

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

САРКОМА ЮИНГА И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ПРИМИТИВНЫЕ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (клиника, диагностика, лечение)

А.И. Семенова

Ограниченный арсенал химиотерапевтических агентов не позволяет ожидать какого-либо значительного прорыва в цитостатическом лечении больных диссеминированной саркомой Юинга и PNET. Выявление генетических дефектов, являющихся причиной возникновения этих опухолей, наряду с достижениями молекулярной медицины дают возможность разработки лекарственных препаратов с принципиально новыми механизмами действия.

I. Эпидемиология

Впервые в самостоятельную нозологическую форму данная опухоль была выделена в 1921 г. J. Ewing. Помимо общепринятого названия саркомы Юинга, в литературе еще недавно можно было встретить такие обозначения заболевания, как эндотелиальная миелома, диффузная эндотелиома, лимфангиоэндотелиома, круглоклеточная саркома диафиза костей.

За последние 5–10 лет удалось достичь существенно большего понимания морфологии и молекулярно-биологических особенностей данной опухоли. Полученные результаты позволяют рассматривать саркому Юинга в качестве одного из представителей большой группы близкородственных злокачественных новообразований, характеризующихся высокоагрессивным течением и одинаковой способностью поражать как кости, так и мягкие ткани [7]. Помимо саркомы Юинга, к данному семейству относятся так называемые периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET), отличительной чертой которых является наличие ряда тканеспецифических маркеров. До недавнего времени в зарубежной литературе для обозначения этих опухолей использовались такие названия, как периферическая нейроэпителиома, опухоль Аскина, нейробластома взрослых, периферическая нейробластома.

По обобщенным данным, пик заболеваемости саркомой Юинга приходится на популяцию, возраст которой составляет от 10 до 25 лет. Около 90% больных PNET находятся во второй и третьей декадах жизни. В то же время, злокачественные новообразования этой группы могут встречаться практически в любом возрасте. Так, в литературе описаны клинические наблюдения развития саркомы Юинга у младенцев и лиц старческого возраста (75–90 лет).

В структуре общей онкологической заболеваемости на долю саркомы Юинга приходится около 10–15% всех первичных опухолей костей. В педиатрической практике опухоль Юинга занимает второе место среди наиболее часто регистрируемых злокачественных новообразований костной системы [11].

Заболеваемость PNET и саркомой Юинга имеет отчетливые географические и этнические особенности, подтвержденные результатами нескольких эпидемиологических исследований. Значительно чаще опухоли этой группы регистрируются у белых детей и подростков по сравнению с жителями или выходцами из стран Африки и Азии. Так, в европейских странах и США частота их встречаемости составляет 3,4 на 1 миллион белых детей в возрасте младше 15 лет в год. Аналогичный показатель у афроамериканского населения США не превышает 0,6 случаев в год.

Различия в заболеваемости PNET и саркомой Юинга прослеживаются и по половому признаку. Мальчики болеют практически в 2 раза чаще, чем девочки, соотношение составляет приблизительно 1,5–2,0:1.

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

Высокоагрессивный характер саркомы Юинга и PNET обуславливает крайне неблагоприятный прогноз. До внедрения в клиническую практику современных цитостатиков 5-летняя выживаемость больных не превышала 10%. Практически половина пациентов умирали в течение 12 мес с момента установления диагноза. Следует отметить, что выживаемость больных зависит от локализации первичной опухоли. Так, при поражении длинных трубчатых костей 5-летний рубеж переживают 22% больных, в то время, как развитие опухолевого процесса в костях черепа сопровождается гибелью практически всех пациентов в течение 1,5–2 лет.

2. Патоморфология, патогенез

При гистологическом исследовании саркома Юинга и все опухоли семейства PNET представляются в виде бесструктурных агрегатов мелких опухолевых клеток, разделенных фиброзными прослойками. Клетки имеют правильную форму, содержат округлые или овальные ядра. Заключенная в клеточных ядрах дисперсия хроматина имеет характерный «зеркальный» вид. В некоторых ядрах видны фигуры митоза.

Патоморфологические особенности саркомы Юинга и PNET, выявляемые при гистологическом исследовании, являются недостаточными для установления окончательного диагноза. Наибольшие сложности возникают при проведении дифференциального диагноза с другими мелкоклеточными злокачественными опухолями детей (нейробластомой, рабдомиосаркомой, неходжкинской лимфомой и др.). У подростков и взрослых сходная патоморфологическая картина характерна для некоторых мягкотканых сарком, таких как рабдомиосаркома, синовиальная саркома, лейомиосаркома [7, 8].

Поскольку эти опухоли, несмотря на различный гистогенез, лишены специфических морфологических признаков, позволяющих установить точный диагноз, то для дифференциальной диагностики необходимо проведение ряда дополнительных исследований, к которым относятся световая (электронная) микроскопия, иммуногистохимический и цитогенетический анализ (FISH и PCR). Ранее предпринимались попытки использования гистохимических методов исследования (реакции на липиды, коллаген, гликоген и др.). Так, гликоген может быть определен практически в 90% случаев саркомы Юинга путем использования Шифф-реакции. К сожалению, специфичность этих методик оказалась недостаточной.

Как уже упоминалось выше, все PNET, в отличие от саркомы Юинга, характеризуются наличием отчетливой нейроэктодермальной дифференцировки. Иммуногистохимическое (с помощью моно- и поликлональных антител) исследование опухолевой ткани позволяет в этом случае выявить экспрессию синаптофизина и нейронспецифической энтолазы [2]. В педиатрической практике весьма важным является проведение дифференциального диагноза PNET и нейробластомы. В обоих случаях определяется положительная реакция на нейронспецифи-

ческую энтолазу, однако для нейробластомы характерно повышение уровня катехоламинов.

При световой микроскопии примитивные нейроэктодермальные опухоли демонстрируют формирование псевдорозеток Homer-Wright, что также отличает их от саркомы Юинга.

Несмотря на различия в нейроэктодермальной дифференцировке, клетки саркомы Юинга и PNET одинаково часто экспрессируют на своих мембранах продукт онкогена M1C-2, известный как гликопротеин p30/32 или CD 99. Выявление его экспрессии иммуногистохимическим методом служит убедительным подтверждением клинико-рентгенологического диагноза саркомы Юинга.

Проводимое в последние годы активное и целенаправленное изучение саркомы Юинга и PNET позволило выявить множество опухолеспецифических генетических повреждений, являющихся промоторами неконтролируемой клональной пролиферации. Разнообразные дефекты генома обуславливают клиническую гетерогенность злокачественных новообразований изучаемой группы и являются значимыми прогностическими факторами. Быстрая идентификация этих нарушений осуществляется с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), одного из новейших методов молекулярно-генетического анализа, позволяющего выявлять амплификацию генов.

Практически 95% клеток саркомы Юинга и PNET имеют характерные изменения хромосом в виде транслокаций [t (11; 22) (q24;q12)] между EWS-геном на хромосоме 22 и FLI1-геном на хромосоме 11 [6]. Хромосомные транслокации активируют транскрипцию, приводящую к синтезу химерной РНК и нарушению регулирования роста и дифференцировки клеток.

Менее часто регистрируемыми цитогенетическими аномалиями у больных саркомой Юинга и PNET являются трисомия хромосом 8 и 12, транслокация между хромосомами 1 и 16, а также делеция короткого плеча хромосомы 1. Частота и клиническая значимость этих повреждений генетического аппарата требует дальнейшего углубленного изучения.

Результаты ряда молекулярно-генетических исследований позволяют предположить, что одним из ключевых моментов туморогенеза является повреждение гена, кодирующего синтез рецептора трансформирующего фактора роста- β II типа (TGF- β), который относится к белкам-супрессорам.

Помимо FISH, для идентификации генетических дефектов успешно применяется методика полимеразной цепной реакции (PCR), характеризующаяся уникально высокой чувствительностью, в том числе при необходимости исследования минимальных объемов опухолевой ткани (например, образца крови или костного мозга).

3. Клиническая картина

Местом возникновения саркомы Юинга и PNET может являться практически любая кость, а также мягкие ткани конечностей, головы и туловища. Напомним, что

мягкие ткани включают подкожную жировую клетчатку, фасции, сухожильные растяжения, рыхлую жировую межмышечную клетчатку, внутримышечные и периневральные соединительнотканые прослойки, синовиальную ткань, сосуды, а также поперечнополосатые мышцы и оболочки периферических нервов. Более характерным для PNET является ретроперитонеальная или интраабдоминальная локализация (20–24% наблюдений), реже – поражение висцеральных органов (в 18–20% случаев). При развитии первичной саркомы Юинга в костной ткани вначале происходит замещение ею интрамедуллярного пространства, затем опухоль разрушает кортикальный слой и формирует мягкотканый компонент.

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

Не менее 70% всех сарком Юинга локализируются на нижних конечностях (45–50%) и в области тазового пояса (18–20%). Наиболее частой, составляющей от 20 до 27% всех наблюдений, первичной локализацией опухоли является бедренная кость, несколько реже (15–17%) – берцовые кости. Поражение костей таза с одинаковой частотой может затрагивать подвздошную, лонную или седалищную кости, а также крестец.

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

В длинных трубчатых костях, как правило, наблюдается первичное поражение метафиза с дальнейшим распространением на диафиз. Локализация саркомы Юинга в эпифизах длинных костей конечностей крайне редка. У 5–10% больных, обычно при метафизарной локализации, заболевание осложняется развитием патологических переломов.

Одним из наиболее типичных ранних симптомов саркомы Юинга длинных трубчатых костей конечностей является локальная боль. Как правило, от момента появления первых болевых ощущений до установления диагноза проходит от 6 до 12 мес.

Первоначально болевой синдром характеризуется слабой и умеренной интенсивностью, может самопроизвольно ослабевать и даже полностью купироваться (так называемые «светлые промежутки»). В дальнейшем болевые ощущения утрачивают интермиттирующий характер, становятся интенсивными, постоянными, нарушающими повседневную активность и сон больного, вызывающими ограничение движений в близлежащем суставе. Типичным проявлением заболевания, особенно при поражении костей конечностей, является наличие быстро увеличивающейся в размерах и болезненной при пальпации опухоли. Кожа в этой области гиперемирована, пастозна, с выраженной сосудистой сетью. Локальное повышение температуры наблюдается в 1/3 случаев.

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

Поражение костей и мягких тканей грудной стенки составляет около 6,5% от всех первичных опухолей семейства PNET. Как правило, оно имеет вид крупных опухолевых образований, которые распространяются в грудную полость и вовлекают в патологический процесс легкие, плевру и органы средостения. Характерно наличие плеврального выпота, симптомов дыхательной недостаточности, кровохарканья.

Приблизительно 25% больных при первичном обращении имеют общие симптомы интоксикации в виде субфебрильной и фебрильной лихорадки, слабости, потери массы тела вплоть до кахексии.

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

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

Высокоагрессивный характер саркомы Юинга обуславливает наличие отдаленных метастазов у 25–28% больных во время установления первичного диагноза. Весьма часто пациенты впервые обращаются за медицинской помощью с жалобами, вызванными метастатическим поражением тех или иных органов.

Все опухоли семейства PNET обладают выраженной способностью к образованию гематогенных метастазов с преимущественной локализацией в легких. Несколько реже определяются метастазы в костном мозге и других костях, как правило, литического характера.

Кроме этого, отдаленные метастазы могут обнаруживаться в лимфатических узлах средостения и забрюшинного пространства, в центральной нервной системе в виде поражения менингеальных оболочек, головного и спинного мозга.

4. Обследование больных саркомой Юинга и PNET

Обследование больного с верифицированной саркомой Юинга или PNET включает исследование области

первичной опухоли, исключение или подтверждение наличия отдаленных метастазов, а также ряд лабораторных анализов.

К обязательным диагностическим процедурам относятся:

1. Рентгенография пораженных первичной опухолью и/или метастазами костей.

2. Рентгенография органов грудной клетки.

3. Ультразвуковое исследование области локализации первичной опухоли. Этот метод позволяет определить размеры и характер мягкотканного компонента опухоли, а также может оказаться решающим при проведении дифференциального диагноза саркомы Юинга и остеомиелита. В случае саркомы Юинга мягкотканый компонент выглядит как гипоэхогенная муфта, прилежащая широким основанием к кортикальному слою, тогда как анэхогенные затеки гноя в мягких тканях при остеомиелите чаще всего имеют неправильную форму и сопровождаются дорсальным усилением.

4. Компьютерная или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза для определения степени распространения опухолевого процесса, поражения сосудов, суставов и т.п.

5. Сканирование костей для оценки распространения опухолевого поражения в пределах первичного очага, а также для выявления метастазов в других костях. По данным большинства авторов, остеосцинтиграфия позволяет обнаружить метастазы саркомы Юинга у 8–10% больных.

6. Билатеральная трепанобиопсия костного мозга (из крыла подвздошной кости). Важно помнить, что больные саркомой Юинга и PNET могут иметь изолированное опухолевое поражение костного мозга при отсутствии метастазов в костях. Поэтому выполнение билатеральной трепанобиопсии костного мозга необходимо для полноценного стадирования заболевания вне зависимости от первичной локализации или размера опухоли.

Остановимся подробнее на рентгенологической картине саркомы Юинга, которая имеет ряд характерных особенностей [1]. В первую очередь, в рентгенологической картине наблюдается сосуществование деструктивного и реактивного процессов костеобразования. Как правило, в плоских костях превалирует мелко- или среднеочаговая сливного характера деструкция, чередующаяся с зонами склероза и остеолита (по типу «кости, изъеденной молью»). При поражении костей таза может преобладать крупноочаговая деструкция. Реактивное костеобразование (склеротический тип опухоли) встречается редко и характерно для плоских костях, ребер и метафизов трубчатых костей.

Распространение процесса на кортикальный слой вызывает его разволокнение, расслоение, контуры его становятся неровными и нечеткими. Отдельные фрагменты лишаются питания и превращаются в секвестры.

Распространение процесса под надкостницу стимулирует периостальное костеобразование. Периостальная реакция, обычно пластинчатого (так называемый «луковичный периост») или игольчатого (спикулообразного)

типа, имеет место в половине наблюдений, особенно часто при локализации в диафизах и в костях таза. Как правило, спикулы одинаковы по длине и толщине, ориентированы перпендикулярно поверхности кортикального слоя, прослеживаются на значительном протяжении пораженной кости и равномерно распределены вдоль диафиза. Эти особенности позволяют осуществлять дифференциальный диагноз с остеогенной саркомой, для которой характерно наличие грубых неравномерных по длине спикул, расходящихся как бы из одного центра.

Мягкотканый компонент опухоли имеется практически всегда и может проследиваться на рентгенограммах, дополняя рентгенологическую картину этого новообразования. Характерно наличие значительной, по размерам нередко превосходящей видимую на снимках костную деструкцию, однородной мягкотканой части опухоли. Патологического костеобразования, обызвествлений или хрящевых включений в ней, как правило, не выявляется.

По рентгенологической картине саркомы Юинга следует дифференцировать с первичной лимфомой кости, миеломой, остеогенной саркомой, центральной хондросаркомой, эозинофильной гранулемой, остеомиелитом.

Следует помнить, что практически все больные саркомой Юинга и PNET имеют микрометастазы, которые не определяются клинически во время установления первичного диагноза. Значительное совершенствование различных методов диагностики, достигнутое в последние годы, привело к увеличению числа больных, имеющих метастатическую форму заболевания на момент начала лечения. В результате возникают трудности при попытке оценить значение современных методов лечения по сравнению с историческим контролем.

5. Прогностические факторы

Исторически определение прогноза у больных саркомой Юинга базируется на выявлении таких основных факторов, как размер первичной опухоли, ее локализация и степень распространения опухолевого процесса [19].

Наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза является клиническая манифестация метастазов. Безрецидивная и общая выживаемость больных, имеющих метастатическое поражение легких, несколько выше по сравнению с больными, у которых выявляются метастазы в костях и костном мозге.

Независимыми факторами плохого прогноза являются размер первичной опухоли более 8 см в диаметре или объем более 100–200 см³ [9]. Большой объем опухолевой массы коррелирует с уменьшением вероятности достижения локального контроля после лучевой терапии или оперативного вмешательства. Так, 3-летняя безрецидивная выживаемость больных составила 78% при объеме опухоли менее 100 см³, и лишь 17% – при объеме более 100 см³. Наличие экстраоссального мягкотканного компонента также сопряжено с увеличением риска местного рецидива.

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

К неблагоприятным прогностическим факторам относится детский возраст. У пациентов старше 10 лет показатели выживаемости достоверно выше.

Отчетливым фактором прогноза служит подтвержденный рентгенологически и гистологически регресс опухолевых очагов в результате проведенной цитостатической терапии. По данным ряда авторов, некроз всей или большей части опухоли коррелирует с высокой, достигающей 85 – 95%, 5-летней выживаемостью больных [15, 22].

6. Лечение

А. Лечение локализованных форм саркомы Юинга и PNET

В последние десятилетия XX века был достигнут бесспорный успех в лечении больных саркомой Юинга и PNET без клинически определяемых отдаленных метастазов. По результатам нескольких международных рандомизированных исследований (IESS-1, IESS-2, CESS 81, UKCCSG и др.), проведенных в 70–90-х годах, были сформулированы основные лечебные подходы в отношении этой когорты больных.

В настоящее время стандартом является проведение неoadъювантной цитостатической терапии с дальнейшим локальным (хирургическим и/или лучевым) воздействием на первичную опухоль. Завершающий этап лечения подразумевает обязательное продолжение системной химиотерапии с адъювантной целью.

До середины 70-х годов наиболее часто используемой схемой была комбинация винкристина, циклофосфида и актиномицина-Д (VAC), которая обеспечивала 5-летнюю выживаемость 45–50% больных. Включение в нее антрациклинового антибиотика доксорубина (VACA) привело к достоверному увеличению безрецидивной 5-летней выживаемости в среднем до 60% [18, 20]. Кроме VACA, в химиотерапии саркомы Юинга применяют схему CyVADIC, в которой место актиномицина-Д занимает дакарбазин [17].

Следующим принципиально важным этапом явилось применение ифосфамида и этопозиды в альтернирующем режиме с VACA в течение 48 нед [10]. Возможность увеличения безрецидивной выживаемости до 68–73% послужило основанием для стандартного назначения этих 6 цитостатиков как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме [21].

Лечебное воздействие на первичную опухоль в кратчайшие (2–2,5 нед) сроки после завершения индукционной химиотерапии подразумевает проведение курса лучевой терапии или оперативного вмешательства. До недавнего времени основная роль в достижении локально-

го контроля отводилась облучению. Высокая чувствительность к лучевой терапии была впервые описана Юингом (в 1921 г.) как одна из наиболее характерных особенностей всех опухолей семейства PNET. К сожалению, изолированное применение этого метода, даже при небольших размерах первичной опухоли, сопровождается низкими, не превышающими 10%, показателями 5-летней выживаемости из-за наличия occultных микрометастазов и их клинической манифестации в будущем. По этой причине лучевое воздействие используется только как один из этапов комплексного лечения [3, 16].

Большинство авторов рекомендуют применять дозу облучения, не превышающую 45 – 50 Гр (по 1,5–2 Гр ежедневно, 5 дней в неделю). Исследуется эффективность альтернирующих режимов фракционирования, в том числе – крупными фракциями по 1,6 Гр 2 раза в день. Принципиальным условием эффективной лучевой терапии является правильное определение границ опухолевого поражения кости и мягких тканей и включение в поле облучения не менее 5 см здоровых тканей по его окружности. Это обеспечивает уменьшение частоты рецидивов с 21,4 до 7,9%.

Увеличение дозы лучевой терапии до 60–65 Гр не приводит к улучшению локального контроля, более того, оно значительно повышает риск возникновения радиоиндуцированных опухолей. В частности, риск развития вторичных сарком в зоне облучения кости составляет от 5 до 10% в течение ближайших 20 лет [12].

Последующая адъювантная химиотерапия также способствует достижению длительных ремиссий в зоне облучения. Так, в исследовании Chan и соавт. рецидив саркомы Юинга у больных, подвергавшихся лучевой и адъювантной химиотерапии, составил лишь 2,8% по сравнению с 33,3% в группе пациентов, получивших только курс облучения.

Показания к хирургическому лечению первичной опухоли в последние годы вновь расширились. Не получено убедительных данных о преимуществе лучевой терапии по сравнению с оперативным лечением в обеспечении локального контроля и увеличении общей выживаемости больных саркомой Юинга и PNET. В результате во многих крупных онкологических центрах Западной Европы и США при определении резектабельной опухоли предпочтение отдается хирургическому методу. При наличии больших опухолевых масс или отдаленных метастазов (например, в легких) возможно выполнение паллиативных операций (частичная резекция кости, лобэктомия или резекция легкого и др.) с последующей лучевой терапией.

Б. Лечение диссеминированных форм саркомы Юинга и PNET

Наличие отдаленных метастазов значительно ухудшает прогноз для жизни больных. Назначение самых эффективных по современным представлениям режимов химиотерапии обеспечивает 3-летнюю выживаемость не более 15–20% больных [4, 13].

Стандартным подходом является назначение системной полихимиотерапии [режимы VACA, CyVADIC, комби-

нация ифосфамида и этопозид (VP-16)]. Возможно паллиативное облучение первичной опухоли, метастазов в костях, легких.

В крупных онкологических центрах мира проводятся исследования эффективности высокодозной химиотерапии (мелфалан, бусульфан) с трансплантацией стволовых клеток костного мозга [5, 14]. Полученные результаты свидетельствуют о возможности увеличения 3–4-летней выживаемости больных до 35–55%, однако малое число наблюдений уменьшает достоверность этих данных.

К сожалению, приходится констатировать, что ограниченный арсенал химиотерапевтических агентов не позволяет ожидать какого-либо значительного прорыва в цитостатическом лечении больных диссеминированной саркомой Юинга и PNET. Выявление генетических дефектов, являющихся причиной возникновения этих опухолей, наряду с достижениями молекулярной медицины дают возможность разработки лекарственных препаратов с принципиально новыми механизмами действия. Итогом этих исследований в дальнейшем может стать излечение пациентов.

Литература

1. *Веснин А.Г., Семенов И.И.* Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата: Часть 1: Опухоли скелета. – СПб.: Невский диалект, 2003.
2. *Смирнов А.В.* Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. Петрова С.В. и Райхлина Н.Т. – Казань: Титул, 2004.
3. *Arai Y, Kun LE, Brooks M.T. et al.* Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited volume radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 21. – P. 1501.
4. *Barker LM, Pendergrass T. W., Sanders J.E., Hawkins D.S.* Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4354.
5. *Burdach S, Jurgens H, Peters C. et al.* Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1482.
6. *de Alva E, Kawai A, Healey J.H. et al.* EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1248.
7. *De Vita V, Hellmann S, Rosenberg S.* Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6 th Edition // Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
8. *Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F.* Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. – Lyon: IARC Press, 2002.
9. *Gobel V, Jurgens H, Etspuler G. et al.* Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 113. – P. 187.
10. *Grier H, Krailo M, Tarbell N. et al.* Adding ifosfamide and etoposide to vincristine, cyclophosphamide, adriamycin and actinomycin improves outcome in non-metastatic Ewing's and PNET: update of CCG/POG study // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 259.
11. *Horowitz M.E., Malawer M.M., Woo S.Y. et al.* Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone / Pizzo PA, Poplack DG, eds. // Principles and practice of pediatric oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. – P. 831.
12. *Kuttesch J.F., Wexler L.H., Marcus R.B. et al.* Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 2818.
13. *Paulsen M, Abrens S, Burdach S. et al.* Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies // *Ann. Oncol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 275.
14. *Perentesis J, Katsanis E, DeFor T. et al.* Autologous stem cell transplantation for high-risk pediatric solid tumors // *Bone Marrow Transplant.* – 1999. – Vol. 24. – P. 609.
15. *Picci P, Bobling T, Bacci G. et al.* Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1553.
16. *Prindull G, Jurgens H, Jentsch F. et al.* Radiotherapy of non-metastatic Ewing's sarcoma // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 110. – P. 127.
17. *Raftopoulos H, Antman K.H.* Chemotherapy of sarcomas of bone and soft tissue: The chemotherapy source book, 3 rd Edition // Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 760-778.
18. *Rosito P, Mancini A.F., Rondell R. et al.* Italian cooperative study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone // *Cancer.* – 1999. – Vol. 86. – P. 421.
19. *Sauer R, Jurgens H, Burgers J.M.V. et al.* Prognostic factors in the treatment of Ewing's sarcoma // *Radiother. Oncol.* – 1987. – Vol. 10. – P. 101.
20. *Smith M.A., Ungerleider R.S., Horowitz M.E., Simon R.* Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1991. – Vol. 83. – P. 1460.
21. *Wexler L.H., Delaney T.F., Tsokos M. et al.* Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors // *Cancer.* – 1998. – Vol. 78. – P. 901.
22. *Wunder J.S., Paulian G., Huvois A.G. et al.* The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma // *J. Bone. Surg. Amer.* – 1998. – Vol. 80. – P. 1020.

Поступила в редакцию 14.11.2005 г.