

Н.В. Самбурова, И.А. Пименов, Т.Н. Жевак, П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза

Контактная информация:

Самбурова Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, e-mail: nsamburova@bk.ru

Статья поступила: 07.07.2019 г., принята к печати: 26.08.2019 г.

Статья посвящена одной из наиболее распространенных у детей опухолей костной ткани — саркоме Юинга. Анализируются эпидемиологические данные, наиболее частые зоны поражения костей, клинические признаки, методы диагностики и терапии. Основное внимание уделено молекулярно-генетическим механизмам инициации канцерогенеза.

Ключевые слова: опухоли костной ткани, саркома Юинга, распространенность, диагностика, терапия, канцерогенез, молекулярно-генетические механизмы.

(Для цитирования: Самбурова Н.В., Пименов И.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (4): 257–263. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042)

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются второй по частоте причиной смерти детей и продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения. В последнее десятилетие в Российской Федерации число детей с онкологическими заболеваниями, в том числе их редкими клиническими формами, продолжает неуклонно увеличиваться [1]. Совершенствование методов медицинской генетики позволило сформировать эффективные программы молекулярно-генетической диагностики новообразований и открыло пути оптимизации применения противоопухолевых препаратов. В настоящее время в терапии онкологической патологии взрослых пациентов применяются препараты, назначаемые с учетом генетического профиля пациента и опухолевых клеток. Наряду с традиционными методами лечения онкозаболеваний — химио-, гормоно- и иммунотерапией — стала применяться и таргетная терапия.

ОПУХОЛИ СЕМЕЙСТВА САРКОМЫ ЮИНГА

Формы

В 1990-х годах принят термин «опухоли семейства саркомы Юинга», объединивший близкородственные

злокачественные новообразования, характеризующиеся высокоагрессивным течением и способностью поражать как кости, так и мягкие ткани [2–4]. Гистологически и генетически эти новообразования связаны с клетками нервного гребешка и являются злокачественной трансформацией нейроэктодермальных и/или мезенхимальных клеток [5–7]. Опухоли, относящиеся к этому семейству, включают недифференцированную типичную саркому Юинга, описанную и выделенную в самостоятельную нозологическую форму в 1921 году американским онкологом Джеймсом Юингом [1, 8, 9], ее внескелетную форму, опухоль Аскина (злокачественная мелкоклеточная нейроэктодермальная опухоль торакопульмональной зоны) и периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли [2, 10].

Эпидемиология

Саркома Юинга составляет 4–6% всех первичных злокачественных неоплазий костной ткани, у детей — 10–15% [11]. Новообразования этой группы могут возникать в любом возрасте, однако 75% случаев заболевания составляют опухоли, диагностируемые у детей [9, 12], с пиком заболеваемости саркомой Юинга в воз-

Natalia V. Samburova, Igor A. Pimenov, Tatiana N. Zhevak, Peter F. Litvitsky

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ewing's Sarcoma: Molecular Genetic Pathogenic Mechanisms

This article is devoted to the most common bone tissue tumor among children — Ewing's sarcoma. The epidemiological data, most frequent afflicted zones of bones, clinical signs, diagnostics and treatment methods are analysed. The main focus is on the molecular genetic mechanisms of carcinogenesis initiation.

Key words: bone tissue tumors, Ewing's sarcoma, incidence, diagnostics, treatment, carcinogenesis, molecular genetic mechanisms.

(For citation: Samburova Natalia V., Pimenov Igor A., Zhevak Tatiana N., Litvitsky Peter F. Ewing's Sarcoma: Molecular Genetic Pathogenic Mechanisms. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (4): 257–263. doi: 10.15690/vsp.v18i4.2042)

расте 10–15 лет [8]. Дети этого возраста составляют более 50% всех пациентов [13]. Отмечено преобладание пациентов мужского пола, особенно в первые 2–3 десятилетия жизни [2, 8, 13]. Соотношение лиц мужского и женского пола составляет 1,6/1 [11, 14]. По разным данным, опухоль в 10 раз чаще диагностируется у детей европеоидной расы [15], чем у коренных жителей и выходцев из стран Африки и Азии [2, 14]. В США среди населения афроамериканского происхождения в год регистрируется 0,6 случаев саркомы Юинга на 1 млн детей, тогда как среди белых детей — 3,4 [16, 17]. Попытки объяснить расовые отличия базируются на результатах генетических исследований [18, 19].

Локализация

Саркома Юинга может поражать любую кость любого отдела скелета, а также мягкие ткани головы, туловища и конечностей [8, 10]. Более чем в 70% опухоль возникает в длинных трубчатых костях и костях таза [2, 20]. Характерно более частое, чем при остеогенных саркомах, вовлечение в процесс плоских костей.

Согласно популяционным данным, локализация саркомы Юинга в костях нижних конечностей составляет 45–50%: в 20–27% случаев — это бедренные, в 15–17% — берцовые кости. Кости таза (подвздошная, седалищная и лонная) и крестец поражаются в 18–29% случаев. В области верхних конечностей чаще встречаются опухоли плечевой кости (12–16%). Реже поражаются позвонки и ребра (12%), лопатки, кости черепа (6–9%) и мелкие кости стопы и кисти [2, 16]. Локализация в области головы и шеи составляет от 1 до 4% случаев [11, 13, 21], с более частым поражением лобной или теменной костей.

Преимущественная локализация опухоли у детей — бедренная, мало- и большеберцовая и плечевая кости. Поражение саркомой Юинга плоских костей таза, черепа, ребер, позвонков, лопатки чаще встречается у взрослых [16].

Поражение длинных трубчатых костей, как правило, начинается с метафиза с последующим вовлечением в неопластический процесс диафиза [16]. При развитии первичной саркомы Юинга в костной ткани опухоль замещает интрамедуллярное пространство и затем разрушает кортикальный слой, формируя мягкотканый компонент. Внескелетные локализации саркомы Юинга включают мягкие ткани паравертебрального пространства, нижних конечностей, таза, головы и шеи [16]. Редко внескелетную форму саркомы Юинга обнаруживают в забрюшинном пространстве, сальнике, на кожных покровах, в мягких тканях грудной клетки и области орбиты [13, 22].

Клиническая картина

Клинические проявления саркомы Юинга неспецифичны и определяются локализацией неоплазии [22]. Так, при поражении костей нижних конечностей появляется хромота [16]. Прогрессирование опухолевого процесса в позвонках может манифестировать радикулопатией, компрессионно-ишемической миелопатией с явлениями параплегии, нарушением функции тазовых органов [2].

Типичным неспецифическим проявлением, особенно при поражении саркомой Юинга костей конечностей, является наличие болезненной при пальпации опухоли с гиперемией, пастозностью и повышением температуры

над областью поражения [22]. Ранний симптом поражения длинных трубчатых костей конечностей — локальная боль [16]. Первоначально боль слабая или умеренная с самопроизвольным купированием (так называемые светлые промежутки), в дальнейшем нарастает, утрачивает интермиттирующий характер, становится интенсивной, постоянной, нарушающей активность и сон пациента, вызывает ограничение движений в близлежащем суставе [16]. В отличие от болей при воспалительном поражении, боль при саркоме Юинга не ослабевает в покое и при фиксации конечности, усиливается по ночам. При метафизарном расположении (у 5–10% пациентов) заболевание может осложниться развитием патологического перелома в месте локализации опухоли [16].

Прогрессирование опухолевого процесса сопровождается общими симптомами интоксикации — слабостью, снижением аппетита, субфебрильной и фебрильной лихорадкой, потерей массы тела. При первичном обращении общие симптомы имеют приблизительно 25% больных [16]. Регистрируемые изменения клинко-биохимических показателей включают лейкоцитоз, анемию, увеличение скорости оседания эритроцитов и повышение активности лактатдегидрогеназы [2, 16].

Метастазирование

Для опухолей семейства саркомы Юинга характерна высокая вероятность метастазирования, преимущественно гематогенным путем [2]. На момент установления первичного диагноза отдаленные метастазы обнаруживаются у 20–25% больных [5]. По данным И. Шалыга и соавт. [8], до 50% всех пациентов обращаются за врачебной помощью по поводу жалоб, вызванных именно метастатическим поражением органов. У 75–80% пациентов метастазы проявляются в течение первых 2 лет после обнаружения первичной опухоли. Наиболее частой их локализацией являются легкие (57%), несколько реже костный мозг и другие кости (34%) [2]. Метастазы в тканях головы и шеи встречаются в 12,5%, а в центральной нервной системе — в 10–37% случаев [11]. Инвазивный рост опухоли в окружающие мягкие ткани [23] вовлекает в патологический процесс регионарные лимфатические узлы (поражаются в 5–15% случаев) [2]. До применения системной терапии метастазы развивались почти у 90% больных [8]. Отдаленные метастазы могут быть обнаружены в лимфатических узлах средостения и забрюшинного пространства, в центральной нервной системе в виде поражения менингеальных оболочек, головного и спинного мозга [16].

Молекулярно-биологические основы канцерогенеза

Современные представления об общем канцерогенезе базируются на представлениях онкогенно-антионкогенной теории. В этой связи все новообразования рассматриваются как полиэтиологические и развиваются по общим законам канцерогенеза. Последний представляется многоступенчатым процессом, индуцируемым различными канцерогенами физической, химической или биологической природы экзогенного и эндогенного происхождения, способствующими активации клеточных или вирусных онкогенов, вызывающих пролиферацию и нарушение дифференцировки поврежденных клеток, ингибированию механизмов репарации изменен-

ных участков ДНК, подавлению экспрессии генов-супрессоров и генов, активирующих апоптоз [24, 25].

Причинные факторы для саркомы Юинга не установлены. Описанные случаи одновременного развития саркомы Юинга у сиблингов позволяют судить о важной роли наследственных факторов и генетических дефектов в возникновении этого заболевания [2]. Опухоли, относящиеся к группе саркомы Юинга, характеризуются хромосомными транслокациями, которые соединяют ген *EWSR1*, кодирующий высококонсервативный РНК-связывающий белок EWS (ewing sarcoma) на хромосоме 22, с одним из генов семейства транскрипционных факторов *ETS* (erythroblast transformation-specific), чаще с *FLI1* (friend leukemia integration 1), расположенным на хромосоме 11, t (11; 22), или *ERG* (ETS-related gene) на хромосоме 21, t (21; 22) [4, 10, 26]. Эти факторы участвуют в клеточной пролиферации и росте новообразования.

Варианты генетических аномалий в саркоме Юинга

Большинство случаев саркомы Юинга (85–95%) являются результатом транслокации между геном *EWSR1* на хромосоме 22 и геном *FLI1* хромосомы 11 [t (11;22) (q24; q12)] [8, 27, 28]. Слияние генов *EWS-FLI1* (11; 22) (q24; q12) возможно в двух известных вариантных группах: слияние типа 1 (60% всех случаев слияния генов *EWS-FLI1*), в котором экзоны 1–7 гена *EWS* слиты с экзонами 6–9 гена *FLI1*; и слияние типа 2, в котором экзоны 1–7 гена *EWS* соединяются с экзонами 5–9 [16]. Транслокации генов *EWSR1-ERG* [t (21; 22) (q22; q12)] обнаруживаются в 5–15% случаев, другие транслокации менее распространены и включают соединение гена *EWS* с другими генами семейства *ETS* (*ERG*, *ETV1*) или *E1AF* (*EWS-ETV1*, *EWS-ETV4*, *EWS-FEV*) [26, 29, 30].

Редки также случаи саркомы, связанные с геном *FUS* (fused in sarcoma), который, подобно гену *EWS*, является членом семейства *FET* (*FUS*, *EWS* и *TAF15*). Описаны также варианты соединения генов *FUS-ERG* или *FUS-FEV* [29]. Помимо этих последовательных аберраций с участием гена *EWSR1* при 22q12, в клетках саркомы Юинга наблюдались дополнительные числовые и структурные аберрации. Эти хромосомные аномалии включают удлинение хромосомы 8 в 50% случаев, удлинение хромосомы 12 и 1q — в 25%, делеции на коротком плече 6 хромосомы и 1p36 потери. Примерно в 20% случаев выявлялась транслокация t (1; 16) (q12; q11.2) с переменными точками разрыва, с 1q приростом и 16q потерями [29]. В 10–20% случаев агрессивные варианты саркомы Юинга связаны с трисомией по 20-й паре.

Индукция онкогенеза

Изменения в гене *EWS* приводят к появлению химерных белков, которые опосредуют аберрантные онкогенные транскрипционные программы и препятствуют основным сигнальным путям, участвующим в клеточном росте, дифференцировке и пролиферации [16, 31].

Белок *EWS* представляет собой РНК и ДНК-связывающий протеин, который непосредственно участвует в регуляции сплайсинга. *FLI-1* является членом семейства транскрипционных факторов *ETS*, который связывает GGAA-микросателлитные элементы, внедренные в области промотора/энхансера целевых генов. Карбоксильная концевая половина *FLI1* в слитом бел-

ке *EWS-FLI1* сохраняет свой ДНК-связывающий домен [4, 30]. Соединение белка *EWS-FLI1* с ДНК в миоцитах и фибробластах индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз [21]. Однако в нейроэктодермальных и мезенхимальных клетках полученные в результате хромосомных транслокаций белки запускают специфическую онкогенную программу, которая определяет неопластическую трансформацию клеток [21, 29]. Индукция онкогенеза белком *EWS-FLI1* зависит от линии клеток-хозяев, что указывает на значение дополнительных мутаций, специфичных для этих клеток. В саркоме Юинга аберрации обнаруживаются в трех генах — *STAG2* (15–17%), *CDKN2A* (12–22%) и *TP53* (6–7%) [10, 29, 32]. Редкие варианты генов *STAG2* и *CDKN2A* являются взаимоисключающими и наблюдаются в первичных опухолях, а также клеточных линиях. Пациенты с изменениями нуклеотидной последовательности в генах *STAG2* и/или *TP53* отличаются более низкой выживаемостью [10].

В человеческих клетках слияние генов *EWS-FLI1* индуцирует экспрессию генов эмбриональных стволовых клеток *OCT4*, *SOX2* и *NANOG12*, многокомпонентного репрессора *EZH2*, а также активирует транскрипционные факторы *NKX2.2*, *NR0B1*, *GLI1*, *BCL11B* и *E2F3*. Белок *EWSR1-ETS* влияет на экспрессию генов: в основном он ее подавляет, прямо и опосредованно. Прямое влияние осуществляется путем связывания с областями хроматина, обогащенными повторами GGAA, индукцией синтеза энхансеров *de novo* и активацией транскрипции генов-мишеней. *EWS-FLI1*-связывающие сайты ассоциируют с H3K4me3 (химическая модификация гистона H3 с добавлением трех метильных групп к лизину 4), участвующим в регуляции экспрессии генов, что является признаком инициации транскрипции [33, 34]. Опосредованное влияние связано со взаимодействием с комплексом корепрессоров NuRD и повышением уровня вышеперечисленных факторов транскрипции. Иницирование транскрипции обычно регулируется не одним, а несколькими факторами транскрипции, которые взаимодействуют друг с другом [34–36]. Взаимодействие *EWSR1-ETS* с такими факторами транскрипции, как *E2F3* и *Sp1*, усиливает его способность индуцировать активацию гена [29, 35, 36].

Транскрипционные мишени EWS-FLI1

Прямой транскрипционной мишенью *EWS-FLI1* является белок группы polycomb (polycomb-group proteins, PcG) семейства белков, которые способны ремоделировать хроматин) *EZH2* (enhancer of zester homolog 2). *EZH2* обычно присутствует в слабодифференцированных и активно делящихся клетках, представляет собой метилтрансферазу гистонов и негистоновых белков, регулирующую регенеративную пролиферацию прогениторных клеток и восстановление тканей [37]. Потеря *EZH2* нарушает регенеративные процессы в тканях, тогда как избыточный синтез ведет к неопластической трансформации клетки. *EZH2* репрессирует транскрипцию метилированием гистона 3 в участке лизина 27 (H3K27me3). Изменения в H3K27me3 способствуют онкогенезу.

Чрезмерно выражена в саркоме Юинга экспрессия еще одного белка группы PcG — *BMI-1* [29]. Предполагают, что *BMI-1* участвует в контроле образования в митохондриях реактивных форм кислорода, способных вызвать

повреждения ДНК [38]. BMI-1, необходимый для пролиферации стволовых клеток, может быть индуцирован *EWS-FLI1*, хотя механизм индукции не является прямым. В комплексе с его поликомпонентным белком-партнером RING1B — убиквитина гистонем 2A — BMI-1 приводит к уплотнению хроматина и подавлению генов. Чистым эффектом этих многокомпонентных модификаций является подавление дифференциации и поддержание полипотентности, двух движущих сил в процессе злокачественной трансформации [29].

EWSR1-ETS влияет не только на экспрессию генов, но и некодирующих РНК, включая как микроРНК (miRNAs), так и длинные некодирующие РНК (lncRNAs). MiRNAs регулируют более 60% человеческих генов, главным образом связыванием в 3'UTR мРНК. Около 10% изученных miRNAs оказывают значительное ингибирующее или активирующее влияние на ген *EWS*. Туморогенные пути разнообразны и включают ремоделирование хроматина, восстановление плюрипотентности и повреждения ДНК. Активность одной из microRNA — miRNA34a, контролирующей экспрессию белков, участвующих в передаче каскада реакций роста и дифференцировки клеток, апоптозе, ремоделировании хроматина и геномном стрессе, — регулируется TP53 и NF-κB [18].

Роль онкосупрессоров

Роль изменений нуклеотидной последовательности гена-супрессора *TP53* в канцерогенезе изучена для многих типов опухолей. Дисфункция белка p53 является универсальным проявлением молекулярных изменений в клетках различных новообразований человека. Аномалии белка-онкосупрессора p53, отменяя или ослабляя его важнейшие функции, ведут к нарушению работы внутриклеточных сигнальных систем, блокирующих при повреждении ДНК клеточный цикл в G1- и G2-фазах, подавляют индукцию апоптоза, снижают эффективность репарации ДНК, ослабляют контроль над структурой теломера, подавляют дифференцировку [24]. Результаты ряда молекулярно-генетических исследований позволяют предположить, что одним из ключевых механизмов канцерогенеза саркомы Юинга является повреждение гена *TP53* и гена, который кодирует синтез рецептора трансформирующего фактора роста β II и также относится к белкам-супрессорам [29].

Нарушение регуляции аутофагии и апоптоза

Белок *EWS-FLI1* регулирует жизнеспособность клеток через ген *LRWD1* (leucine-rich repeat and WD repeat-containing protein 1), который регулирует формирование пререпликативного комплекса, способствуя репликации ДНК (необходимой для фазового перехода G1/S клеточного цикла) [10]. Кроме того, белок *EWS-ETS* индуцирует нарушение процессов аутофагии через изменение экспрессии гена *ATG4B* (autophagy related 4B cysteine peptidase), кодирующего белок семейства аутофагина, обозначаемого также как член семейства цистеиновых протеаз С-54. В конечном итоге, это приводит к более высокой скорости пролиферации и более низкой скорости апоптоза [10] — важнейшим свойствам неопластических клеток. Уход от апоптоза существенно повышает жизнеспособность опухолевых клеток и делает их менее чувствительными к факторам противоопухолевого иммунитета.

Формирование опухолевого атипизма

В связи с участием *EWS-ETS* в регулировании процессов онкогенеза в клетках саркомы повышается биосинтез серина с помощью фосфолипиддегидрогеназы (PGHDH), участвующей в регуляции образования белков, липидов и нуклеиновых кислот, необходимых для удовлетворения потребности клеточной пролиферации. Важно, что повышенная экспрессия PGHDH является самой высокой в саркоме Юинга по сравнению с другими линиями опухолевых клеток, а также с нормальной тканью. Ингибирование PGHDH снижает пролиферацию клеток в саркоме Юинга, но не в других линиях, что указывает на специфичность этого PGHDH-зависимого метаболического фенотипа, обнаруживаемого исключительно в саркоме Юинга [10, 39, 40].

Опухолевая трансформация клеток при саркоме Юинга сопровождается изменением белков клеточной мембраны, определяющих взаимодействие с микроокружением опухоли, что способствует васкуляризации новообразованной ткани и появлению способности опухолевых клеток к инвазии. Примерами таких внешних мембранных белков, активированных белком *EWS-ETS*, являются *STEAP1*, *GPR64*, *CD99*, *CAV1* и *CHM1* [18]. Активация экспрессии опухолевыми клетками внешних мембранных белков используется в дифференциальной диагностике саркомы Юинга с другими опухолями.

Диагностика

Основным методом, позволяющим выявить патологический очаг в костной ткани, является рентгенография. Для уточнения диагноза рекомендованы компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография, позитронно-эмиссионная томография, ангиография, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование, биопсия образования, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования [2, 11].

МРТ- и КТ-исследования позволяют уточнить локализацию и размер опухоли, распространенность в костной ткани и за ее пределами, выявить наличие отдаленных метастазов (в легкие, печень, другие кости или лимфатические узлы) [41]. МРТ выявляет состояние костного мозга, мышц и соединительной ткани вокруг пораженной кости. Радионуклидное сканирование (сцинтиграфия) с помощью технеция-99 дает информацию о поражении других костей и мягких тканей [2]. Для обнаружения метастазов в легких используется рентгенологическое исследование грудной клетки.

Исследование периферической крови у больного саркомой Юинга может как выявить лейкоцитоз и увеличение скорости оседания эритроцитов, так и быть без отклонений от нормы. Повышенная активность лактатдегидрогеназы в биохимическом анализе крови является основанием заподозрить большой объем опухоли и метастатический процесс.

Обязательной для уточнения диагноза саркомы Юинга является биопсия тканей опухоли с последующим проведением цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований. Однако выявление при гистологическом исследовании патоморфологических признаков саркомы Юинга недостаточно для постановки диагноза из-за необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими мелкоклеточными злокачественными неоплазиями — нейробла-

стомой, неходжкинской лимфомой, саркомой мягких тканей и др.

Саркома Юинга демонстрирует положительную реакцию на виментин и антиген CD99 (иммуногистохимический метод исследований). Эти реакции характерны не только для саркомы Юинга, но и для рабдомиосаркомы. Окрашивание десмином или миогенином позволяет подтвердить саркому Юинга или примитивные нейроэктодермальные опухоли и исключить рабдомиосаркому. Выраженная положительная реакция на мембранный белок CD99 специфична для саркомы Юинга [11].

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) используется для обнаружения слитого гена *EWS-FLI1* [13] транслокации t (11; 22) [11, 16, 22]. Транскрипты слияния гена *EWS* могут быть выявлены не только в геномных ДНК, полученных из опухолевых тканей саркомы Юинга, но также при «жидкой биопсии», удобной для неинвазивного продолжного мониторинга аберрантных геномных признаков в крови [16].

Лечение

Согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России, лечение пациентов с саркомой Юинга, требующее комплексного подхода при обязательном системном воздействии на весь организм, должно проводиться в специализированных центрах [2, 9, 10]. Стандартное мультимодальное лечение включает индукционную химиотерапию с последующим хирургическим вмешательством или лучевой терапией, затем проводят химиотерапию в режиме консолидации несколькими препаратами для борьбы с субклиническими микрометастазами [5, 30]. Главным условием операбельности пациентов является радикальность и абластичность удаления опухоли, что гарантирует отсутствие рецидива [42]. При планировании хирургического лечения, в первую очередь, рассматривается возможность выполнения органосохраняющей операции с последующим замещением удаленной кости и сустава трансплантатом или протезом [43]. Современные протоколы лечения саркомы Юинга включают химиотерапию как до, так и после операции. Препараты первой линии — доксорубин, винкристин, циклофосфамид, этопозид и ифосфамид [2, 13, 22]. У пациентов с неоперабельной опухолью, ее метастазами и рецидивирующим течением химиотерапия является предпочтительным вариантом лечения [22].

Проблемой химиотерапевтического лечения саркомы Юинга является резистентность опухоли к цитостатическим препаратам. Изучение механизмов резистентности позволило выделить гены (*CCAR1*, *TUBA1A*, *POLDIP2*, *SMARCA4* и *SMARCB1*), определяющие защиту от эффектов доксорубина и винкристина [5].

По данным L. Horbach и соавт. [5], резистентность к химиотерапевтическим препаратам сопровождается дифференцированными изменениями экспрессии генов в клетках саркомы Юинга. При устойчивости новообразования к доксорубину значительно снижается экспрессия генов *CCAR1* (cell division cycle and apoptosis regulator protein 1) и *TUBA1A*, усиливается экспрессия генов *SMARCB1* и *SMARCA4*. При резистентности к винкристину в клетках опухоли отмечается низкая экспрессия гена *TUBA1A*. В отличие от этого экспрессия гена *POLDIP2*, напротив, была значительно повышена в клетках, устой-

чивых к любому препарату. Резистентность к алкалоидам винка (винкристину) включает сверхэкспрессию генов АТФ-связывающих белков-транспортёров семейства ABC (ATP binding cassette), таких как Р-гликопротеин (белок множественной лекарственной устойчивости — MDR1, CD243, мембранный протеин), обеспечивающего перенос липидов, стероидов, пептидов и других веществ через мембрану клетки [5].

Клетки саркомы Юинга радиочувствительны, но риски, связанные с действием излучения на организм, ограничивают использование лучевой терапии [22]. Лучевая терапия может быть причиной нарушения репродуктивной функции у девушек и женщин после проведенного лечения при локализации опухоли в бедренной или тазовой области. И чем моложе пациентка на момент лучевого лечения, тем выше вероятность развития в последующем бесплодия.

Успешное применение хирургического лечения и послеоперационной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией значительно повысило выживаемость больных с саркомой Юинга. Так, в 1960-х годах примерно половина пациентов умирала в течение первого года с момента установления диагноза, двухлетняя выживаемость составляла всего 21% [23, 44]. В настоящее время общая пятилетняя выживаемость составляет 53–75% [22, 42, 45], хотя имеются сообщения о 5- и 10-летней выживаемости на уровне 84 и 74% соответственно [12, 27].

Следует отметить, что выживаемость больных во многом зависит от локализации первичной опухоли и стадии опухолевого процесса. Прогностически неблагоприятными факторами при саркоме Юинга считают наличие отдаленных метастазов [9], возраст больного старше 14 лет, объем опухоли больше 200 мл, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, «срединное» поражение (например, опухоль таза и позвоночника), низкая эффективность химиотерапевтического лечения, рецидив после предыдущего лечения [15, 28, 32], лимфогенное распространение метастазов (является редким и всегда указывает на неблагоприятный прогноз) [8, 22, 45].

Крайне сложной для лечения в связи с резистентностью к стандартным методам терапии продолжают оставаться рецидивная и метастатическая формы саркомы Юинга. Применяемые комбинации цитостатических препаратов в этих случаях малоэффективны [46].

Перспективным представляется метод таргетной терапии саркомы Юинга — медикаментозного лечения опухоли, при котором вводятся препараты, блокирующие специфические молекулы, участвующие в росте и распространении опухолевых клеток. Разновидностью таргетной терапии является иммунотерапия. Имеются данные о высокой активности при терапии пациентов с саркомой Юинга ингибиторов инсулиноподобного фактора роста (IGF 1R). Проходят клинические испытания ингибиторов m-TOR и VEGF, исследуются возможности иммунотерапии [46].

Присутствие в клетках саркомы Юинга специфической транслокации *EWS/FLI1* (11:22), которая отсутствует в неизмененных клетках, открывает возможности применения молекулярно-направленной терапии новообразования препаратами, ингибирующими продуцируемый химерный белок *EWS/FLI1*, что подтверждают испытания

на клеточных линиях мышей [46]. Ведется поиск целей, на которые можно воздействовать при этом виде неоплазии. Опубликованы результаты использования препарата YK-4-279, вызывающего диссоциацию РНК-хеликазы и EWS/FLI1, что инициировало апоптоз в линиях клеток саркомы Юинга [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркома Юинга, механизмы инициации и развития которой остаются предметом дальнейших исследований, является крайне сложным заболеванием для разработки эффективной стратегии терапии пациентов. Во многом это вызвано ее резистентностью к стандартным методам лечения. В настоящее время ни один из применяемых методов терапии пациентов с саркомой Юинга не показал качественного превосходства над другими, что делает возможным и необходимым дальнейшие углубленные исследования в этой области. Изучение генетических особенностей опухоли может способствовать созданию уникальных препаратов для таргетной терапии, что позволит обеспечить высокую эффективность лечения и выживаемость пациентов с саркомой Юинга.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. В. Самбулова

<https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

И. А. Пименов

<https://orcid.org/0000-0003-1707-2409>

Т. Н. Жевак

<http://orcid.org/0000-0003-4295-7436>

П. Ф. Литвицкий

<https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рыков М.Ю., Сукулёва Н.А., Чумакова О.В., и др. Онкологическая заболеваемость детского населения Российской Федерации и его обеспеченность медицинской помощью (врачами, коечным фондом, диагностическими и лечебными технологиями): анализ статистических данных за 2013 г. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6. — С. 686–691. [Rykov MYu, Susulyova NA, Chumakova OV, et al. Cancer incidence of child population of the russian federation and its provision of medical care (doctors, bedspace, diagnostic and therapeutic technologies): analysis of statistical data for 2013. *Current Pediatrics*. 2015;14(6):686–691. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v14i6.1477.
2. Билялутдинова Д.И., Коваленко С.Г., Спичак И.И. Клинический случай опухоли семейства саркомы Юинга (примитивной нейроэктодермальной опухоли) редкой локализации в теменной кости // *Педиатрический вестник Южного Урала*. — 2015. — № 2. — С. 70–75. [Bilyalutdinova DI, Kovalenko SG, Spichak II. Klinicheskiy sluchay opukholi semeystva sarkomy Yuinga (primitivnoy neyroektodermal'noy opukholi) redkoy lokalizatsii v temennoy kosti. *Pediatricheskiy vestnik Yuzhnogo Urala*. 2015;(2):70–75. (In Russ.)]
3. von Heyking K, Roth L, Ertl M, et al. The posterior HOXD locus: its contribution to phenotype and malignancy of Ewing sarcoma. *Oncotarget*. 2016;7(27):41767–41780. doi: 10.18632/oncotarget.9702.
4. Minas TZ, Surdez D, Javaheri T, et al. Combined experience of six independent laboratories attempting to create an Ewing sarcoma mouse model. *Oncotarget*. 2017;8(21):34141–34163. doi: 10.18632/oncotarget.9388.
5. Horbach L, Sinigaglia M, Da Silva CA, et al. Gene expression changes associated with chemotherapy resistance in Ewing sarcoma cells. *Mol Clin Oncol*. 2018;8(6):719–724. doi: 10.3892/mco.2018.1608.
6. Tanabe Y, Suehara Y, Kohsaka S, et al. IRE1 α -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcoma. *Oncotarget*. 2018;9(18):14428–14443. doi: 10.18632/oncotarget.24467.
7. Kovar H, Amatruda J, Brunet E, et al. The second European interdisciplinary Ewing sarcoma research summit — a joint effort to deconstructing the multiple layers of a complex disease. *Oncotarget*. 2016;7(8):8613–8624. doi: 10.18632/oncotarget.6937.
8. Шалыга И.Ф., Ачинович С.Л., Козловская Т.В., и др. Саркома Юинга // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2018. — № 1. — С. 101–105. [Shalyga IF, Achinovich SL, Kozlovskaya TV, et al. Ewing's sarcoma. *Problems of health and ecology*. 2018;(1):101–105. (In Russ.)]
9. Lacroix J, Kis Z, Josupeit R, et al. Preclinical testing of an oncolytic parvovirus in Ewing sarcoma: protoparvovirus H-1 induces apoptosis and lytic infection in vitro but fails to improve survival in vivo. *Viruses*. 2018;10(6):302. doi: 10.3390/v10060302.
10. Hoang NT, Acevedo LA, Mann MJ, Tolani B. A review of soft-tissue sarcomas: translation of biological advances into treatment measures. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1089–1114. doi: 10.2147/CMAR.S159641.
11. Lin JK, Liang J. Sinonasal Ewing sarcoma: a case report and literature review. *Perm J*. 2018;22:17–086. doi: 10.7812/TPP/17-086.
12. Becker RG, Gregianin LJ, Galia CR, et al. What is the impact of local control in Ewing sarcoma: analysis of the first Brazilian collaborative study group EWING1. *BMC Cancer*. 2017;17(1):420. doi: 10.1186/s12885-017-3391-5.
13. Negru ME, Sponghini AP, Rondonotti D, et al. Primary Ewing's sarcoma of the sinonasal tract, eroding the ethmoid and sphenoid sinus with intracranial extension: a rare case report. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(4):807–810. doi: 10.3892/mco.2015.548.
14. Karski EE, McIlvaine E, Segal MR, et al. Identification of discrete prognostic groups in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):47–53. doi: 10.1002/pbc.25709.
15. Monument MJ, Johnson KM, McIlvaine E, et al. Clinical and biochemical function of polymorphic NROB1 GGAA-microsatellites in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *PLoS One*. 2014;9(8):e104378. doi: 10.1371/journal.pone.0104378.
16. Семенова А.И. Саркома Юинга и периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли (клиника, диагностика, лечение) // *Практическая онкология*. — 2005. — Т. 6. — № 4. — С. 234–239. [Semenova AI. Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors (clinic, diagnosis, treatment). *Practical Oncology*. 2005;6(4):234–239. (In Russ.)]
17. Allegretti M, Casini B, Mandoj C, et al. Precision diagnostics of Ewing's sarcoma by liquid biopsy: circulating EWS-FLI1 fusion transcripts. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918774337. doi: 10.1177/1758835918774337.
18. Sand LG, Szu Hai K, Hogendoorn PC. Sequencing overview of Ewing sarcoma: a journey across genomic, epigenomic and transcriptomic landscapes. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):16176–16215. doi: 10.3390/ijms160716176.

19. Beck R, Monument MJ, Watkins WS, et al. EWS/FLI-responsive GGAA microsatellites exhibit polymorphic differences between European and African populations. *Cancer Genet.* 2012; 205(6):304–312. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.04.004.
20. Cash T, McIlvaine E, Krailo MD, et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(10):1771–1779. doi: 10.1002/pbc.26096.
21. Kawano H, Nitta N, Ishida M, et al. Primary pericranial Ewing's sarcoma on the temporal bone: a case report. *Surg Neurol Int.* 2016;7(Suppl 15):S444–S448. doi: 10.4103/2152-7806.183545.
22. Galyfos G, Karantzikos GA, Kavouras N, et al. Extraosseous Ewing sarcoma: diagnosis, prognosis and optimal management. *Indian J Surg.* 2016;78(1):49–53. doi: 10.1007/s12262-015-1399-0.
23. Hockertz T, Velickovic M. Successful spontaneous pregnancy after treatment for Ewing sarcoma including sacrectomy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:2484036. doi: 10.1155/2018/2484036.
24. Самбурова Н.В., Калинин С.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Хондробластома: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения // *Онкопедиатрия.* — 2018. — Т. 5. — № 4. — С. 248–256. [Samburova NV, Kalinin SA, Zhevak TN, Litvitsky PF. Chondroblastoma: etiology, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment. *Oncopediatrics.* 2018;5(4):248–256. (In Russ.)] doi: 10.15690/onco.v5i4.1968.
25. Травкина Ю.В., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Хордома: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения // *Вопросы современной педиатрии.* — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 266–271. [Travkina JV, Zhevak TN, Litvitsky PF. Chordoma: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Current pediatrics.* 2018;17(4):266–271. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v17i4.1917.
26. Pedersen EA, Menon R, Bailey KM, et al. Activation of Wnt/ β -catenin in Ewing sarcoma cells antagonizes EWS/ETS function and promotes phenotypic transition to more metastatic cell states. *Cancer Res.* 2016;76(17):5040–5053. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3422.
27. Kim SK, Park YK. Ewing sarcoma: a chronicle of molecular pathogenesis. *Hum Pathol.* 2016;55:91–100. doi: 10.1016/j.hum-path.2016.05.008.
28. Joseph SA, Bhandari R, Albert A, et al. Saving the hand: Role of multimodality therapy for Ewing's sarcoma family tumor of the palm. *Adv Radiat Oncol.* 2018;3(2):205–208. doi: 10.1016/j.adro.2018.01.005.
29. Lawlor ER, Sorensen PH. Twenty years on: what do we really know about Ewing sarcoma and what is the path forward? *Crit Rev Oncog.* 2015;20(3–4):155–171. doi: 10.1615/critrevoncog.2015013553.
30. Passacantilli I, Frisone P, De Paola E, et al. hnRNPM guides an alternative splicing program in response to inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in Ewing sarcoma cells. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(21):12270–12284. doi: 10.1093/nar/gkx831.
31. Li T, Zhang F, Cao Y, et al. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the ileum: case report of a 16-year-old Chinese female and literature review. *Diagn Pathol.* 2017;12(1):37. doi: 10.1186/s13000-017-0626-3.
32. Lerman DM, Monument MJ, McIlvaine E, et al. Tumoral TP53 and/or CDKN2A alterations are not reliable prognostic biomarkers in patients with localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(5):759–765. doi: 10.1002/pbc.25340.
33. Yuan B, Ji W, Xia H, Li J. Combined analysis of gene expression and genome binding profiles identified potential therapeutic targets of ciclopirox in Ewing sarcoma. *Mol Med Rep.* 2018;17(3):4291–4298. doi: 10.3892/mmr.2018.8418.
34. Loganathan SN, Tang N, Fleming JT, et al. BET bromodomain inhibitors suppress EWS-FLI1-dependent transcription and the IGF1 autocrine mechanism in Ewing sarcoma. *Oncotarget.* 2016;7(28):43504–43517. doi: 10.18632/oncotarget.9762.
35. Katschnig AM, Kauer MO, Schwentner R, et al. EWS-FLI1 perturbs MRTFB/YAP-1/TEAD target gene regulation inhibiting cytoskeletal autoregulatory feedback in Ewing sarcoma. *Oncogene.* 2017;36(43):5995–6005. doi: 10.1038/nc.2017.202.
36. Johnson KM, Taslim C, Saund RS, Lessnick SL. Identification of two types of GGAA-microsatellites and their roles in EWS/FLI binding and gene regulation in Ewing sarcoma. *PLoS One.* 2017; 12(11):e0186275. doi: 10.1371/journal.pone.0186275.
37. Son J, Shen SS, Margueron R, Reinberg D. Nucleosome-binding activities within JARID2 and EZH1 regulate the function of PRC2 on chromatin. *Genes Dev.* 2013;27(24):2663–2677. doi: 10.1101/gad.225888.113.
38. Liu J, Cao L, Chen J, et al. Bmi1 regulates mitochondrial function and the DNA damage response pathway. *Nature.* 2009; 459(7245):387–392. doi: 10.1038/nature08040.
39. Katschnig AM, Kauer MO, Schwentner R, et al. EWS-FLI1 perturbs MRTFB/YAP-1/TEAD target gene regulation inhibiting cytoskeletal autoregulatory feedback in Ewing sarcoma. *Oncogene.* 2017;36(43):5995–6005. doi: 10.1038/nc.2017.202.
40. von Heyking K, Calzada-Wack J, Gollner S, et al. The endochondral bone protein CHM1 sustains an undifferentiated, invasive phenotype, promoting lung metastasis in Ewing sarcoma. *Mol Oncol.* 2017;11(9):1288–1301. doi: 10.1002/1878-0261.12057.
41. Minami Y, Matsumoto S, Ae K, et al. Successful complete response of tumor thrombus after combined with chemotherapy and irradiation for Ewing sarcoma. *Case Rep Orthop.* 2018;2018: 5238512. doi: 10.1155/2018/5238512.
42. Huh WW, Daw NC, Herzog CE, et al. Ewing sarcoma family of tumors in children younger than 10 years of age. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(4). doi: 10.1002/pbc.26275.
43. Феденко А.А., Бохан А.Ю., Горбунова В.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных злокачественных опухолей костей (остеосаркомы, саркомы Юинга) // *Злокачественные опухоли.* — 2017. — Т. 7. — № 3-S2. — С. 203–215. [Fedenko AA, Bohyan AYU, Gorbunova VA et al. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors (osteosarcomas, Ewing's sarcoma). *Malignant tumors.* 2017;7(3-S2):203–215. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-203-215.
44. Jacobs AJ, Fishbein J, Levy CF, et al. Chest wall Ewing sarcoma: a population-based analysis. *J Surg Res.* 2016;204(2):475–480. doi: 10.1016/j.jss.2016.05.033.
45. Pilbeam K, Wang H, Taras E, et al. Targeting pediatric sarcoma with a bispecific ligand immunotoxin targeting urokinase and epidermal growth factor receptors. *Oncotarget.* 2017;9(15): 11938–11947. doi: 10.18632/oncotarget.21187.
46. Subbiah V, Anderson P. Targeted therapy of Ewing's sarcoma. *Sarcoma.* 2011;2011:686985. doi: 10.1155/2011/686985.