

Киселёв Л.П., Алейникова О.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Kisialeu L., Aleinikova O.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Анализ 108 клинических исходов саркомы Юинга у детей Республики Беларусь за 15-летний период наблюдения

Ewing's sarcoma in Belarus Republic: 15-year survival rate and clinical features of 108 pediatric patients

Резюме

Терапия саркомы Юинга (СЮ) предусматривает локальный контроль (операция и/или лучевая терапия) и обязательное использование системной терапии. Целью исследования была оценка долгосрочных показателей выживаемости и анализ характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания. В анализ включены 108 пациентов с СЮ за период наблюдения с 1999 по 2014 г. Пациенты с пПНЭО исключены из исследования. Данные о пациентах получены от детского субканцер-регистра (включен в Интернациональное агентство исследования рака (IARC)). Общая 15-летняя выживаемость для всей когорты пациентов составила 49,5%, при локализованных и метастатических формах она была 64,8% и 19,7% соответственно. Не было выявлено значимых отличий в характеристиках пациентов (пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), размер и локализация опухоли и др.), позволяющих прогнозировать исход заболевания перед началом терапии. Можно констатировать, что показатели долгосрочной выживаемости пациентов с СЮ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой структурой здравоохранения. Метастатические формы заболевания требуют дальнейшего поиска терапевтических подходов. Новые маркеры необходимы для раннего прогнозирования трети пациентов с локализованными формами болезни, которые окажутся резистентными к стандартным схемам лечения.

Ключевые слова: саркома Юинга, лечение, выживаемость, дети.

Abstract

Treatment of Ewing sarcoma (ES) include local control (surgery and/or radiation) and systemic therapy as an essential component. The aim of this study was to evaluate the long-term survival and to investigate whether patient characteristics differ between cases with favorable and unfavorable outcomes. 108 pediatric patients from the Belarus Republic with ES (not with peripheral primitive neuroectodermal tumor) of bone or soft tissue reported to the sub-cancer registry database (included in International Agency for Research on Cancer (IARC)) from 1999 to 2014 were evaluated. Survival rate was estimated via the

Kaplan-Meier method and compared using log-rank tests and Cox proportional hazard models. Overall survival (OS) was superior for localized EES compared with metastatic forms (64.8% vs 19.7%; $P < 0.0001$). Fifteen-year OS for the entire cohort of patients was 49.5%. Known clinical characteristics (age, sex, tumors volume and other) did not differ between patients with localized SE depending on the availability of favorable or unfavorable outcomes. Treatment results for patients with ES from the Belarus Republic comply with generally accepted standards. Patients with metastatic status need new treatment strategies. Searching for new predictive markers is necessary for early detection of resistant to conventional treatment patients with localized ES.

Keywords: Ewing sarcoma, children, treatment, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Саркома Юинга (СЮ) возникает в костях или мягких тканях, и частота встречаемости заболевания в популяции младше 18 лет составляет примерно 3 случая на миллион детского населения; имеет место некоторое predominирование у лиц мужского пола (55% мальчиков против 45% девочек). Для всеобъемлющей оценки результатов терапии и показателей выживаемости необходимым условием является формирование канцер-регистров с целью регистрации пациентов, стадирования онкологического процесса и посттерапевтического наблюдения [1–4]. Примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) отличается от классической СЮ на основании наличия маркеров нейрональной дифференцировки, и ранее она рассматривалась как отдельная нозология [4, 5]. Поскольку значительная часть пациентов с пПНЭО лечилась по схемам, отличным от классической СЮ, все случаи с пПНЭО исключены из данного исследования.

От четверти до трети пациентов с СЮ имеют метастатическое распространение и, соответственно, IV стадию онкологического процесса. Легкие – наиболее частое место обнаружения метастазов, затем следуют кости и костный мозг. Традиционно с худшим прогнозом ассоциируется центральная и тазовая локализация, большой объем новообразования, повышенный уровень ЛДГ, более старший возраст пациента и ответ опухоли на проведенное лечение [5, 6]. Однако наличие метастатического распространения рассматривается как наиболее значимый фактор прогноза, и большинство исследователей стратифицируют пациентов на группы риска исходя только из этого признака [7, 8]. Около 4 десятилетий назад, до начала эры химиотерапии, выживало не более 10% пациентов с СЮ. Пациенты погибали в течение 2 лет от субклинических метастазов заболевания, что и обусловило необходимость применения системной терапии для курации болезни. В результате этого на сегодняшний день при использовании современных мультимодальных терапевтических режимов, включающих комбинацию химиотерапии, операции и лучевой терапии, уровень излечиваемости локализованных форм СЮ достигает 60–70% [8, 9]. Однако эти достижения не привели к увеличению количества положительных исходов для пациентов с наличием метастазов на момент постановки диагноза; показатели выживаемости для них не превышают 15–25%, несмотря на использование высокоинтенсивных химиотерапевтических режимов [8, 9]. В настоящем исследовании приведены результаты лечения 108 пациентов в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) Республики Беларусь (РБ) за 15-летний период.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка показателей долгосрочной выживаемости и анализ исходов пациентов с СЮ для установления отличий в клинико-патологических характеристиках пациентов с благоприятными и неблагоприятными результатами терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были использованы данные Детского субканцер-регистра (включен в Интернациональное агентство исследования рака (IARC)), в котором с 1999 по 2014 г. зарегистрированы 108 пациентов с СЮ, диагностированных в РНПЦДОГи, который является единственным учреждением для лечения детей и подростков РБ до 18-летнего возраста [10]. Для постановки диагноза использовались гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический методы. Пациентам осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия) и проводилось программное системное лечение. Использовались 4 режима системной химиотерапии. Режим А базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1992 г.: использовались винкристин, доксорубин, дактиномицин, этопозид, а также алкилирующие агенты ифосфамид и циклофосфамид в режиме рандомизации [11]. Индукционная схема режима В соответствовала рекомендациям американских детских онкологов для костной СЮ и подразумевала проведение в альтернирующем режиме блоков винкристин/доксорубин/циклофосфамид и этопозид/ифосфамид [12]. Консолидирующая терапия режима В проводилась посредством высоких доз бусульфана и мелфалана с поддержкой периферической стволовой клеткой [13]. Режим С базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1999 г.: индукционные блоки были четырехкомпонентными (винкристин, доксорубин, ифосфамид и этопозид), консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин Д) [14, 15]. Для селективных пациентов режима D, наряду с четырехкомпонентной индукцией и трехкомпонентной консолидацией, применялась блокада ангиогенеза препаратом бевацизумаб на основании уровней маркеров ангиогенеза в ткани опухоли перед системной терапией.

После окончания лечения пациенты наблюдались Детским субканцер-регистром Республики Беларусь с постоянным обновлением статуса. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы R-statistics версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL. Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями проводилась U-критерием теста Манна – Уитни. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводилось с помощью теста χ^2 . Кривые ОВ и БСВ выстраивали по методу Каплана – Мейера (Kaplan – Meier); для сравнительной оценки достоверности различий использовали логранговый критерий (log-rank test). Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков, различия кумулятивных частот оценивались с использованием теста Gray. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 5 из 108 (4,6%) пациентов (1 с локализованной формой, 4 с метастатической) констатированы отрицательные события, не связанные с возвратом заболевания. Смерть от инфекционных осложнений без признаков наличия рецидива отмечена в 4 случаях (1 локальная, 3 метастатические формы), и у 1 пациента (метастатическая форма) имела место вторая опухоль (остеосаркома) после окончания лечения основного заболевания.

Учитывая, что наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза является наиболее значимым фактором прогноза, клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными и метастатическими формами СЮ оценивались отдельно.

Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами СЮ представлены в табл. 1. Пациенты были разделены на 2 группы на основании наличия или отсутствия рецидива / продолженного роста заболевания. Как видно из данных, представленных в табл. 1, мужской пол несколько преобладал в группе с рецидивами (56,5% vs 39,6%), однако относительные значения количества пациентов возрастом старше 14 лет были больше в группе с благоприятными исходами заболевания (30,4% vs 35,4%). Уровень ЛДГ, наряду с размерами опухолевого очага, варьировался в широких диапазонах и значимо не отличался при оценке медианных значений. Наиболее частой локализацией первичного опухолевого очага в обеих группах были конечности. Обращает на себя внимание больший процент локализации опухоли в костях таза в группе пациентов с наличием ремиссии.

Все случаи локализации патологического процесса в позвонках имели благоприятный исход заболевания. Также как интересное наблюдение можно отметить тот факт, что все случаи локализации опухоли в малоберцовой кости и предплечье оказались в группе рецидивов. Не констатировано значимых различий в проценте широких резекций, так же как и в относительном количестве пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство.

Лучевая терапия в качестве единственного метода местного контроля была выполнена в 52,4% случаев в группе с рецидивами и в 43,7% в группе с благоприятными исходами заболевания локализованной СЮ. Отмечен больший удельный вес (13,0% vs 4,2%) случаев использования протокола химиотерапии образца 1992 г. в группе с неблагоприятными исходами заболевания. Режим химиотерапии D чаще применялся у пациентов с благоприятными исходами. Гистологический ответ оценивался только у пациентов с полным хирургическим удалением новообразования; не отмечено значимой разницы в относительном количестве пациентов с выраженным патоморфозом (менее 10% витальных опухолевых клеток) в сравниваемых группах.

Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами СЮ представлены в табл. 2. Соответственно ожидаемому плохому прогнозу, у 24 из 32 пациентов в этой когорте (75%) был констатирован рецидив заболевания. Отмечено преобладание лиц мужского пола в группе с рецидивами метастатической СЮ. Констатировано, что ни одного случая благоприятного исхода заболевания не было у пациентов старше 14-летнего возраста. Также отмечено, что за 15-летний период не было случаев метастатического распространения при условии локализации опухолевого очага в скелете верхнего плечевого пояса (ключица, лопатка, плечо, предплечье, кисть). Пациенты, которым было выполнено хирургическое удаление опухоли, локализовались в группу с благоприятным исходом заболевания. Процент использованных режимов химиотерапии был сопоставим в сравниваемых группах. Среди выживших пациентов с метастатической СЮ большинство (62,5%) составили

случаи с изолированным поражением легких. В группе с рецидивами ситуация была обратная и большинство (79,9%) составили случаи с поражением костей, костного мозга или мультисистемным метастатическим распространением.

Таблица 1

Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами СЮ

Характеристики	Пациенты с рецидивом, n=23		Пациенты без рецидива, n=48		P
	n	%	n	%	
Пол					
Мужской	13	56,5	19	39,6	0,1795
Женский	10	43,5	29	60,4	
Возраст, годы					
≤14	16	69,6	31	64,6	0,6779
>14	7	30,4	17	35,4	
ЛДГ, ед/мл медиана (мин. – макс.)	450 (144–779)	–	427 (166–1028)	–	0,4323
Анатомическая локализация					
Бедро	6	26,7	9	18,9	0,4785
Большеберцовая кость	4	17,2	10	22,3	0,7330
Малоберцовая кость	3	13,1	0	0	0,0105
Стопа	2	8,6	2	4,2	0,4386
Ключица	0	0	2	4,2	0,3207
Лопатка	1	4,3	1	2,1	0,5894
Ребро	0	0	3	6,3	0,2205
Плечо	1	4,3	7	14,7	0,2018
Предплечье	2	8,6	0	0	0,0382
Кисть	0	0	1	2,1	0,4857
Череп	2	8,6	1	2,1	0,1949
Позвонки	0	0	3	6,3	0,2205
Таз	2	8,6	9	18,9	0,2732
Размер опухоли, см медиана (мин. – макс.)	8,9 (2,4–20,0)	–	8,4 (3,0–20,0)	–	0,8697
Объем опухоли, мл медиана (мин. – макс.)	124 (11–330)	–	114 (18–754)	–	0,4547
Операция					
Широкая резекция	6	26,1	16	34,1	0,5366
Частичная резекция	4	17,4	10	20,1	0,7330
Не выполнялась	13	56,5	22	45,8	0,3992
Локальный контроль					
Только операция	7	33,3	15	31,3	0,9446
Операция и облучение	3	14,3	12	25,0	0,2481
Только облучение	11	52,4	21	43,7	0,7467
Гистологический ответ					
Некроз ≥90%	5	83,4	16	76,2	0,3165
Некроз <90%	1	16,6	5	23,8	0,3896
Режим химиотерапии					
Режим А*	3	13,0	2	4,2	0,1713
Режим В	12	52,3	16	33,6	0,1285
Режим С	6	26,0	14	28,6	0,7872
Режим D	2	8,7	16	33,6	0,0255

Примечание:

* описание режимов химиотерапии представлено в главе «Материалы и методы».

Таблица 2
Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами СЮ

Характеристики	Пациенты с рецидивом, n=24		Пациенты без рецидива, n=8		p
	n	%	n	%	
Пол					
Мужской	18	75,0	4	50,0	0,1864
Женский	6	25,0	4	50,0	
Возраст, годы					
≤14	11	45,8	8	100	0,0069
>14	13	54,2	0	0	
ЛДГ, ед/мл медиана (мин. – макс.)	622 (260–2910)	–	603 (290–808)		0,5749
Анатомическая локализация					
Бедро	7	29,4	2	25,0	0,8204
Большеберцовая кость	1	4,2	1	12,5	
Малоберцовая кость	1	4,2	1	12,5	0,3991
Стопа	0	0	0	0	
Ключица	0	0	0	0	0,9886
Лопатка	0	0	0	0	
Ребро	0	0	0	0	0,5395
Плечо	0	0	0	0	
Предплечье	0	0	0	0	
Кисть	0	0	0	0	
Череп	0	0	0	0	
Позвонки	3	12,6	1	12,5	
Таз	12	49,6	3	37,5	
Размер опухоли, см медиана (мин. – макс.)	9,6 (3,0–30,0)	–	11,3 (5,0–14,0)	–	0,1157
Объем опухоли, мл медиана (мин. – макс.)	114,0 (18,0–3852,0)	–	192,9 (28,4–514,2)	–	0,2670
Операция					
Широкая резекция	2	8,4	3	37,5	0,0491
Частичная резекция	1	4,2	0	0	
Не выполнялась	21	87,4	5	62,5	0,1167
Локальный контроль					
Только операция	0	0	3	37,5	0,0016
Операция и облучение	3	14,3	0	0	
Только облучение	18	85,7	5	62,5	0,4959
Гистологический ответ					
Некроз ≥90%	3	100,0	2	100,0	0,3991
Некроз <90%	0	0	0	0	
МТС изолированно в легкие	5	20,1	5	62,5	0,0277
Другие	19	79,9	3	37,5	
Режим химиотерапии					
Режим А*	0	0	0	0	0,9986
Режим В	15	62,5	5	62,5	
Режим С	0	0	1	12,5	
Режим D	9	37,5	2	25,0	

Примечание:
* описание режимов химиотерапии представлено в главе «Материалы и методы».

Мы оценили показатели БСВ, ОВ и КЧР за 15-летний период наблюдения как для всей когорты пациентов с СЮ, так и отдельно для метастатических и локализованных форм заболевания.

Как представлено на рис. 1, БСВ всей когорты СЮ составила 49,2%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами она была 19,5% и 64,5% соответственно.

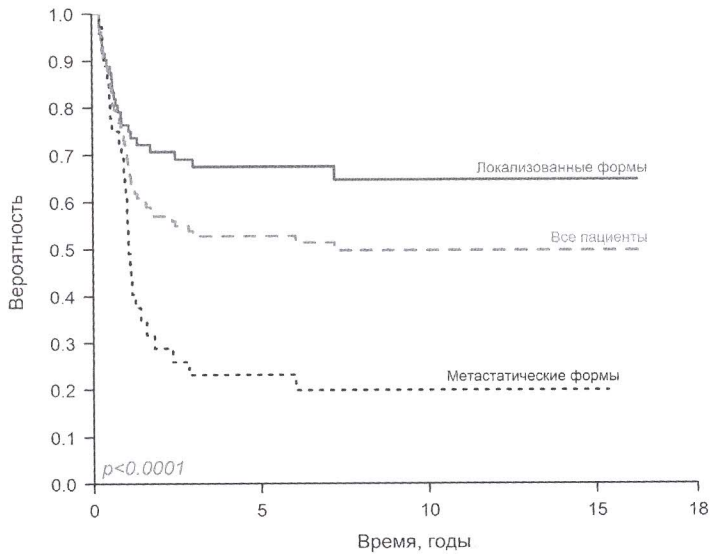


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов с СЮ в зависимости от распространенности процесса

Локализованные формы: $n=72$, 48 без события $[64,5\% \pm 6,0\%]$

Все пациенты: $n=108$, 56 без события $[49,2\% \pm 5,1\%]$

Метастатические формы: $n=36$, 8 без события $[19,5\% \pm 6,9\%]$

ОВ (рис. 2) для всей когорты составила 49,5%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами она была 19,7% и 64,8% соответственно.

КЧР (рис. 3) для всей когорты составила 45,2%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами она была 68,6% и 33,9% соответственно.

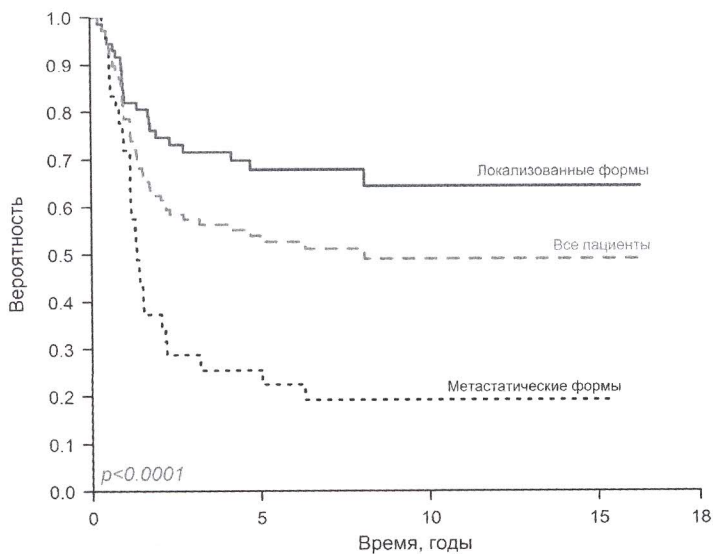


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с СЮ в зависимости от распространенности процесса

Локализованные формы: $n=72$, 49 живы $[64,8\% \pm 6,0\%]$

Все пациенты: $n=108$, 57 живы $[49,5\% \pm 5,3\%]$

Метастатические формы: $n=36$, 8 живы $[19,7\% \pm 6,8\%]$

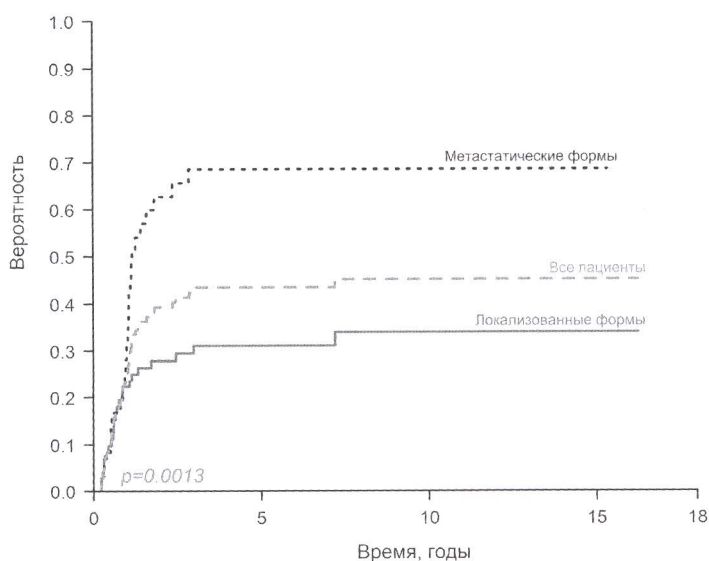


Рис. 3. Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов с СЮ в зависимости от распространенности процесса

Локализованные формы: n=72, 23 рецидива [33,9%±6,0%]

Все пациенты: n=108, 47 рецидивов [45,2%±5,0%]

Метастатические формы: n=36, 24 рецидива [68,6%±8,1%]

Таким образом, лечение пациентов с СЮ предусматривает местный контроль (операция и/или лучевая терапия) и системную полихимиотерапию. До настоящего момента не определена оптимальная стратегия системного лечения: в Северной Америке и Западной Европе используются различные терапевтические планы. Современные результаты лечения значительно лучше таковых несколько десятилетий назад, но даже максимально токсичные схемы не позволяют достигнуть прогресса в терапии подавляющего большинства пациентов с метастатическим поражением и около трети локализованных форм заболевания [14, 15]. Соответственно историческим этапам, в РБ использовались различные подходы для терапии пациентов с СЮ. В настоящем исследовании представлены результаты лечения за 15-летний период наблюдения и осуществлен анализ клинико-патологических характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания.

При оценке характеристик пациентов с локализованной СЮ при рецидиве заболевания и находящихся в ремиссии констатирована сопоставимость сравниваемых групп по большинству сравниваемых параметров. Такие параметры, как уровень ЛДГ и размеры новообразования, характеризуются значительным диапазоном и не могут однозначно характеризовать ту или иную сравниваемую когорту при локализованных формах заболевания. В группе с неблагоприятными исходами заболевания несколько преобладали пациенты мужского пола, но принадлежность к старшей возрастной группе не оказала влияние на результат терапии. Наиболее частой локализацией первичного опухолевого очага в обеих группах были конечности. Обращает на себя внимание больший процент локализации опухоли в костях таза в группе пациентов с наличием ремиссии. Не отмечено разницы в проценте случаев с выраженным посттерапевтическим патоморфозом, но необходимо отметить, что исследование проводилось только

при возможности полного удаления опухолевого очага. Можно констатировать, что для локализованных форм заболевания наблюдается значительная вариабельность в оценке значений известных клинических характеристик. На сегодняшний день они имеют ограниченное влияние на предсказание неудовлетворительного исхода и формирование плана инициальной химиотерапии; в базовых современных протоколах лечения индукционная терапия, как правило, идентична у всех первичных пациентов [6, 7, 12, 14]. Поиск новых прогностических маркеров, вероятно, связанный с молекулярно-биологическими маркерами новообразования, необходим для возможности стратификации пациентов этой когорты на группы риска перед началом терапии [6, 7, 15].

Наличие метастатического поражения остается неоспоримым фактором плохого клинического исхода заболевания, и эта ситуация практически неизменна за несколько десятилетий курации пациентов с СЮ [8, 9]. В нашем исследовании констатировано отсутствие благоприятного исхода у пациентов старше 14 лет с метастатическими формами заболевания. В группе пациентов с ремиссией большинство было с изолированными метастазами в легких, что подтверждает несколько лучший прогноз выживаемости для этой когорты по сравнению с метастазами других локализаций [6, 7].

При объединенной оценке клинических исходов 1519 пациентов с костной СЮ Appelbaum et al. констатировали 62,6% вероятность общей выживаемости для локализованных форм [9]. Данные европейских и североамериканских авторов свидетельствуют, что результаты БРВ и ОВ для локализованных форм заболевания колеблются в диапазоне 60–70% для локализованных форм, но остаются неудовлетворительными (<25%) у пациентов с наличием метастатического поражения на момент постановки диагноза [8, 9]. По результатам объединенного анализа, около половины всех диагностированных пациентов с СЮ выживают согласно данным регистров США (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results, 2014) и Европы (ACCIS, Automated Childhood Cancer Information System, 2007) [5, 8]. Анализ долгосрочных показателей выживаемости пациентов РБ показал, что уровень БСВ и ОВ как в общей когорте пациентов (49,5% и 49,7%), так и при локализованных формах, оцененных отдельно (64,5% и 64,8%), сопоставим со стандартами стран с развитой системой здравоохранения. Необходимо учитывать, что централизация диагностических и лечебных мероприятий в одном высокоспециализированном учреждении позволяет увеличить вероятность благоприятных исходов для всех педиатрических пациентов страны с данной патологией.

Таким образом, можно констатировать, что современные планы терапии достигли максимальной токсичности, но не могут превысить определенного уровня эффективности. В связи с этим поиск новых технологий диагностики и лечения, вероятно, связанных с опухолевыми биомаркерами, необходим сегодня для раннего определения пациентов, которые будут резистентными к терапии и разовьют рецидив болезни в ближайшее время от начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочные показатели выживаемости педиатрических пациентов с СЮ в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Метастатические формы заболевания требуют дальнейшего поиска терапевтических подходов. Новые маркеры необходимы для раннего прогнозирования той трети пациентов с локализованными формами болезни, которые окажутся резистентными к стандартным схемам лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleinikova O., Potapnev M., Syckevich O., Petrovich S., Ismail-zade R., Strongin Y. (2000) Dostizhenia detskoy onkologii i hematologii v respublike Belarus' [Achievements for Pediatric Oncology and Hematology in the Republic of Belarus]. *Aktualnye voprosy detskoy onkologii i hematologii: Materialy VIII mejdunarodnogo simpoziuma*. Minsk, pp. 3–8.
2. Sukonko O., Antonenkova N. (2011) Organizazionno-metodicheskaja pomoshh', okazyvaemaya gosudarstvennym uchrezhdeniem RNPC OMR im. N.N. Aleksandrova organizacijam zdoravoohraneniya v Respublike Belarus' [Organizational and methodological assistance provided by a public institution RSPC OMR named Centre of MPAs them. N.N. Alexandrova health organizations in the Republic of Belarus]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 20, pp. 42–45.
3. Demidchik Yu., Pisarenko A., Fridman M., Baragina Z., Man'kovskaya S., Papok V. (2008) Neoperiruemyj rak shhitovidnoj zhelezy: effektivnost' diagnostiki i vyzhivaemost' [Thyroid cancer: diagnostic performance and survival]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 8, pp. 9–21.
4. Javrid E., Antonenkova N., Prohorova V., Lappo S. (2011) Rol molekuliarnych chasov v patogeneze i terapii zlokachestvennyh novoobrazovaniy' [Role of molecular hours in pathogenesis and therapy of malignant tumors]. *Medicinskaya panorama*, vol. 7, pp. 19–23.
5. Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. (2014) Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, 120, pp. 2497–506.
6. Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M., Jurgens H.F., Voute P.A., Gadner H. (2000) Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 18, pp. 3108–3114.
7. Rodriguez-Galindo C., Navid F., Liu T., Billups C.A., Rao B.N., Krasin M.J. (2008) Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. *Ann. Oncol.*, 19, pp. 814–820.
8. Arndt V., Lacour B., Steliarova-Foucher E., Spix C., Znaor A., Pastore G. (2007) Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: tumours of the sympathetic nervous system, retinoblastoma, renal and bone tumours, and soft tissue sarcomas. *Ann Oncol.*, 18, pp. 1722–33.
9. Applebaum M.A., Worch J., Matthay K.K., Goldsby R., Neuhaus J., West D.C., Dubois S.G. (2011) Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer*, 117 (13), pp. 3027–32.
10. Petrovich S., Aleinikova O., Shumikhina T. (2002) Epidemiological aspects of childhood onco-hematological morbidity in the Republic of Belarus. *Vopr Onkol.*, 48 (3), pp. 301–305.
11. Paulussen M., Craft A.W., Lewis I., Hackshaw A., Douglas C., Dunst J. (2008) Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-- cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.*, 26, pp. 4385–93.
12. Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M. (2009) Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.*, 27, pp. 2536–41.
13. Oberlin O., Rey A., Desfachelles A.S., Philip T., Plantaz D., Schmitt C. (2006) Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumours: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol.*, 24, pp. 3997–4002.
14. Juergens C., Weston C., Lewis I., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O. (2006) Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*, 47, pp. 22–29.
15. Neerav S., Joshua D., Schiffman D. R., Davis I.J., Womer R.B., Lessnick S.L., Lawlor E.R. and The COG Ewing Sarcoma Biology Committee (2013) Biomarkers in Ewing sarcoma: the promise and challenge of personalized medicine. A report from the Children's Oncology Group. *Frontiers in oncology*, 3, pp. 1–13.

Поступила/Received: 06.03.2017

Контакты/Contacts: leonslight@mail.ru, aleinikova2004@mail.ru