

ISSN 1671-0063.04-031-08-053.2

Нисенёв Л.П.

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

Nisenev L.

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

Антиангиогенная терапия локализованных форм саркомы Юинга у пациентов детского возраста

Anti-angiogenic therapy for pediatric patients with non-metastatic Ewing's sarcoma

Резюме

До 60–70% пациентов с локализованными формами опухолей семейства саркомы Юинга (СЮ) излечивается на сегодняшний день, но около трети случаев развивают резистентность к современным схемам системной терапии. Ранее мы показали, что прогнозирование таких пациентов возможно посредством маркеров ангиогенеза (АГ): экспрессии мРНК гена *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудов *VEGFA165/VEGFA189* в ткани опухоли перед началом лечения. Целью настоящего исследования была интенсификация терапии посредством VEGF-блокады для пациентов с прогнозируемым на основании уровня маркеров АГ неблагоприятным исходом заболевания. 123 пациента детского возраста с локализованными формами СЮ (29 основной и 94 контрольной группы) включены в исследование. Для пациентов основной группы в проспективном режиме определялись маркеры АГ, и при неблагоприятном прогнозе стандартный терапевтический план был интенсифицирован посредством использования препарата бевацизумаб. Для основной группы констатированы лучшие показатели 5-летней БСВ (82,8% vs 60,1%, $p < 0,05$), ОВ (84,4% vs 54,8%, $p < 0,05$) и КЧР (13,8% vs 37,1%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых данная технология не применялась (контрольная группа). Использование антиангиогенной терапии персонально для случаев с прогнозируемой на основании молекулярных маркеров АГ химио-резистентностью новообразования позволяет улучшить показатели 5-летней выживаемости для пациентов детского возраста с локализованными формами СЮ.

Ключевые слова: саркома Юинга, прогностические маркеры, ангиогенез, диагностика и лечение.

Abstract

About a 30–35% of patients with non-metastatic Ewing's sarcoma develop resistance to standard chemotherapy plans. Previously we have established the ability to predict poor outcome based on mRNA expression levels of both *TFPI2* (tissue factor pathway inhibitor 2) and *VEGFA165/VEGFA189* (vascular endothelial growth factor isoforms) ratio in pretreatment tumor tissue. 123 patients (29 of the main group, 94 – comparison group) with non-metastatic forms ES included in the study.

For patients of the main group angiogenesis markers were determined, and for patients with poor prognosis standard therapeutic plan has been strengthened through bevacizumab (VEG inhibitor). 5-year event-free survival (82.8% vs 60.1%, $p<0.05$), overall survival (84.4% vs 64.8%, $p<0.05$) and cumulative incidence of recurrence (13.8% vs 37.1%, $p<0.05$) was better for the basic group compared with patients in whom this technology has not been applied (control group). The use of anti-angiogenic therapy personally for cases with predicted (based on molecular angiogenesis markers) chemoresistance can improve 5-year survival rate for pediatric patients with non-metastatic Ewing's sarcoma. Anti-angiogenic therapy may be effective for patients with poor (based on angiogenesis markers in pretreatment tumor tissue) prognosis.

Keywords: angiogenesis, pediatric patients with Ewing's sarcoma, diagnosis and management, prognostic markers.

■ ВВЕДЕНИЕ

Термин «опухоли семейства саркомы Юинга» (СЮ) объединяет классическую костную СЮ, экстраскелетную СЮ, опухоль Аскина грудной стенки и периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль. Все эти саркомы происходят из общего мезенхимального источника, имеют общие генетические поломки (связанные с транслокацией 22-й хромосомы) и являются высокоагрессивными новообразованиями с высоким потенциалом развития и метастазирования [1–4]. Локализованные (неметастатические) формы составляют более 70% всей СЮ. Около трети случаев с локализованными формами демонстрируют терапевтическую резистентность новообразования, несмотря на использование различных вариантов полихимиотерапии на протяжении последних десятилетий [5, 6]. Классические клинические характеристики (пол, возраст, локализация и размер опухоли, уровень лактатдегидрогеназы и др.) характеризуются широким диапазоном параметров и не используются в актуальных клинических протоколах для стратификации плана инициальной терапии [7, 8]. Молекулярные маркеры неопластического процесса на сегодняшний день рассматриваются как в качестве прогностических факторов, так и в качестве объектов целевой (таргетной) терапии. Ангиогенез (АГ) – процесс формирования опухолью собственной сосудистой сети, является безоговорочным условием развития и распространения новообразования [9, 10]. Ранее мы установили, что уровень маркеров АГ (экспрессии мРНК гена *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудов *VEGFA165/VEGFA189*) в ткани опухоли перед началом лечения позволяют дифференцировать пациентов с локализованной СЮ на группы благоприятного и неблагоприятного исхода заболевания [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность интенсификация лечения посредством блокады АГ для пациентов с прогнозируемым на основании уровня маркеров АГ неблагоприятным исходом заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты семейства СЮ, которые имеют семейно-агрегационный опухолевый комплекс и присутствуют в практическом центре детского онкологического центра (РНПЦДОГ), Республика Беларусь. Исследование было одобрено этическим комитетом РНПЦДОГ. Полученный в результате диагностики (биопсии) до начала специализированного противоопухолевого лечения материал из исследования. Критериями включения были гистологическое, иммуногистохимическое (установление присутствия рецепторов в реальном времени наличии экспрессии маркеров, связанных с 22-й хромосомой) подтверждение диагноза (n=94) с локализованными опухолями с 1999 по 2010 г., в основную группу с 2011 по 2015 г. Всем пациентам проводилась операция (операция + химиотерапия контрольная группа). В схему лечения входили винкристин, доксорубин, циклофосфид, актиномицина D, в основной группе (n=29) – дополнительные блоки индукции (винкристин, ифосфамид, актиномицин D и циклофосфид); консолидация (винкристин, ифосфамид, актиномицин D и циклофосфид) пациентам основной группы. Оценка эффективности лечения по шкалам VEGFA165/VEGFR2 в проспективном режиме. В исследовании благоприятного прогноза (МКФ) определялся индекс экспрессии мРНК гена TP53 ($\text{TP53} \geq 1$) ($\text{VEGFA189} \leq 1,0$ в ткани опухоли). Для пациентов с наличием МКНП стандартная терапия (химиотерапия). Для пациентов с неблагоприятным прогнозом антиангиогенная терапия (бесбобытийной выживаемости) (антиангиогенная частота рецидивов) (инициального диагноза).

Молекулярно-биологиче

Образцы тканей были полу-
данны немедленно доставлены
в лабораторию, где с помощью
гомогенизатора Retsch (трибу-
нуклеиновая кислота) и
методом реакции в реальном
времени (RT-PCR) выделялась с использованием
стандартной инструкции произ-
водства (Qiagen) РНК оценивали

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 123 пациента с локализованными опухолями семейства СЮ, которые с 1999 по 2015 г. проходили диагностический комплекс и получали лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГи), Республика Беларусь [12]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Изучался материал первичной опухоли, полученный в результате диагностического оперативного вмешательства (биопсии) до начала специального лечения. Пациенты, получавшие противоопухолевое лечение до взятия образца ткани, были исключены из исследования. Критерием включения пациента в исследование было гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (установление посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени наличия в ткани опухоли и костном мозге транслокаций, связанных с 22-й хромосомой: $t(11;22)$, $t(21;22)$, $t(7;22)$, $(17;22)$, $(12;22)$) подтверждение диагноза. Контрольную группу составили пациенты ($n=94$) с локализованными формами СЮ, лечившиеся в РНПЦДОГи с 1999 по 2010 г., в основную вошли 29 пациентов за временной промежуток с 2011 по 2015 г. Всем пациентам осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия). Режим химиотерапии контрольной группы предусматривал использование винкристина, доксорубина, ифосфамида, циклофосфамида, элозолида, актиномицина D, бусульфана, мелфалана [10]. Для пациентов основной группы ($n=29$) режим химиотерапии включал четырехкомпонентные блоки индукции (винкристин, доксорубин, ифосфамид и элозолид); консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин D) [10]. При постановке диагноза пациентам основной группы уровень экспрессии мРНК TFPI2 и соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли исследовались в проспективном режиме. В качестве молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза (МКНП) нами ранее был определен уровень экспрессии мРНК гена TFPI2 $\leq 0,8$ и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189 $\leq 1,0$ в ткани опухоли перед началом терапии [11]. В случае наличия МКНП стандартная терапия была усилена посредством назначения препарата бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в день 1 каждого блока химиотерапии. Для пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза антиангиогенная терапия не проводилась. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и индуктивной частоты рецидива (КЧР) исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Молекулярно-биологические методы

Образцы тканей были получены непосредственно во время операции, немедленно доставлены и заморожены в жидком азоте. Использовался гомогенизатор Retsch (XX, Германия). Для приготовления РНК (рибонуклеиновая кислота) и обратной транскриптазы – полимеразной цепной реакции в реальном времени (реал-тайм ПЦР), тотальная РНК выделялась с использованием RNeasy Mini Kit (Qiagen, xx, Germany) согласно инструкции производителя. Количественные показатели концентрации РНК оценивались посредством спектрофотометрии.

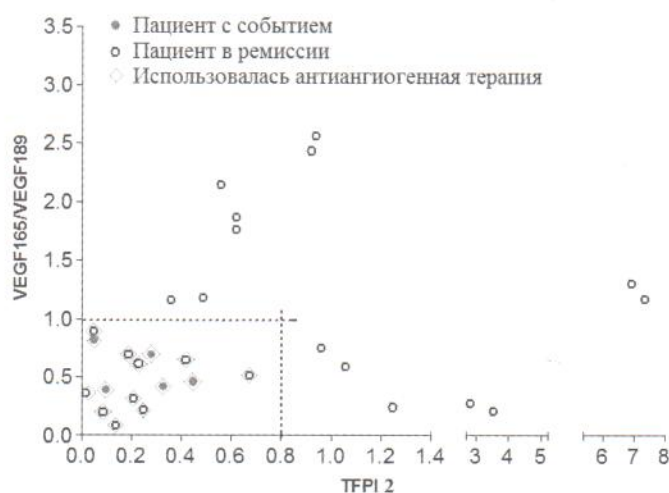


Рис. 1. Экспрессия мРНК гена TFPI-2 и соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 у пациентов с локализованными формами СЮ в зависимости от клинического исхода заболевания

терапии. Отрицательные события и неблагоприятный исход заболевания (4 рецидива, 1 токсическая смерть) констатированы только у пациентов, локализованных в область МКНП. На момент анализа 1 пациент с рецидивом жив и находится во второй ремиссии.

Были оценены показатели БСВ, ОВ и КЧР у пациентов в зависимости от наличия МКНП.

Показатель 5-летней БСВ пациентов без наличия МКНП составил 100%. Показатель 5-летней БСВ пациентов с наличием МКНП был 66,7%. Пятилетняя БСВ пациентов объединенной когорты составила 82,8%.

Показатель 5-летней ОВ пациентов без наличия МКНП составил 100%. Показатель 5-летней ОВ пациентов с наличием МКНП был 70,0%. Показатель 5-летней ОВ пациентов объединенной когорты составил 84,4%.

Показатель КЧР за 5-летний период наблюдения пациентов без наличия МКНП составил 0%. Показатель КЧР пациентов с наличием МКНП был 26,7%. Показатель КЧР всех пациентов объединенной когорты составил 13,8%.

Далее мы сравнили показатели выживаемости – БСВ, ОВ и КЧР – у пациентов с локализованными формами опухолей семейства СЮ до (контрольная группа) и после (основная группа) использования стратегии VEGF-блокады в зависимости от уровня молекулярных маркеров ангиогенеза.

Показатели 5-летней БСВ пациентов основной и контрольной группы представлены на рис. 2.

Как представлено на рис. 2, показатель 5-летней БСВ основной группы составил 82,8%, у пациентов контрольной группы он был 60,1% ($p < 0,05$).

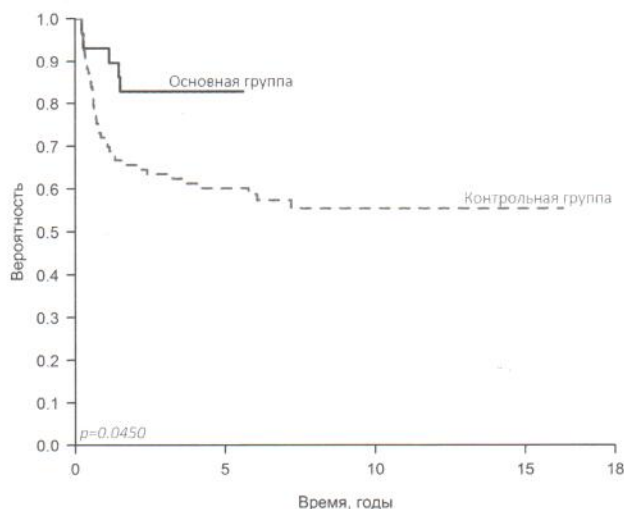


Рис. 2. БСВ пациентов основной и контрольной группы. Основная группа: $n=29$, 24 без события $[82,8\% \pm 7,0\%]$; контрольная группа: $n=94$, 54 без события $[55,5\% \pm 5,4\%]$, на отсечке 5 лет $[60,1\% \pm 5,1\%]$

Показатели 5-летней ОВ пациентов основной и контрольной группы представлены на рис. 3.

Как представлено на рис. 3, показатель 5-летней ОВ основной группы составил 84,4%, у пациентов контрольной группы он был 64,8% ($p < 0,05$).

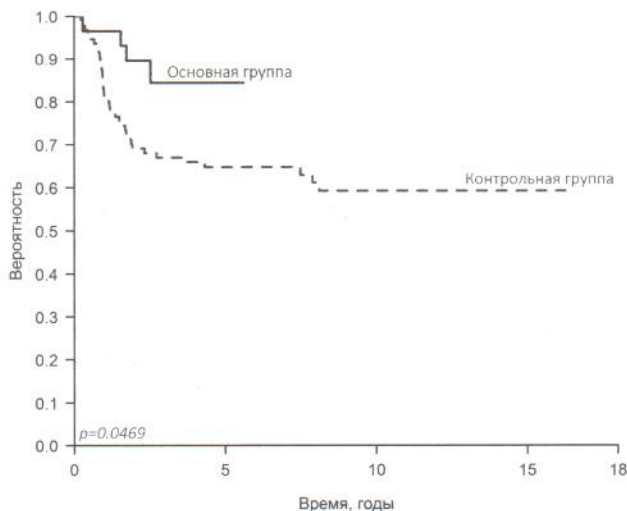


Рис. 3. ОВ пациентов основной и контрольной группы. Основная группа: $n=29$, 25 живы $[84,4\% \pm 7,0\%]$; контрольная группа: $n=94$, 58 живы $[59,3\% \pm 5,5\%]$, на отсечке 5 лет $[64,8\% \pm 4,9\%]$

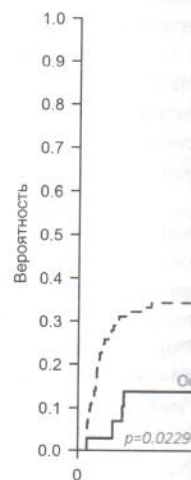


Рис. 4. КЧР пациентов основной и контрольной группы. Основная группа: $n=29$, 4 КЧР $[13,8\% \pm 6,5\%]$; контрольная группа: $n=94$, 33 КЧР $[35,1\% \pm 5,1\%]$

Показатели КЧР пациентов основной и контрольной группы представлены на рис. 4.

Как представлено на рис. 4, показатель 5-летней КЧР основной группы составил 13,8%, у пациентов контрольной группы он был 35,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, исследование с применением антиангиогенной терапии при локализованных формах саркомы Юинга у пациентов детского возраста показало, что применение данной терапии позволяет достичь более высоких показателей выживаемости и достижения КЧР по сравнению с контрольной группой. Ранее мы уже сообщали о результатах исследования, проведенного в 2015 году, в котором было показано, что применение антиангиогенной терапии позволяет достичь более высоких показателей выживаемости и достижения КЧР по сравнению с контрольной группой.

Современные таргетные препараты, направленные на ингибирование роста опухолевых сосудов, вызывают интерес в качестве варианта усиления антинеопластического действия химиотерапии. В качестве первого опыта для СЮ в 2015 году в Children's Oncology Group (COG) было проведено исследование, в котором применялась антиангиогенная терапия: винбластин и сорафениб. В настоящий момент в США проводятся исследования по применению таргетных препаратов при СЮ [17, 18]. В настоящее время исследователи предложили использовать таргетные препараты в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией.

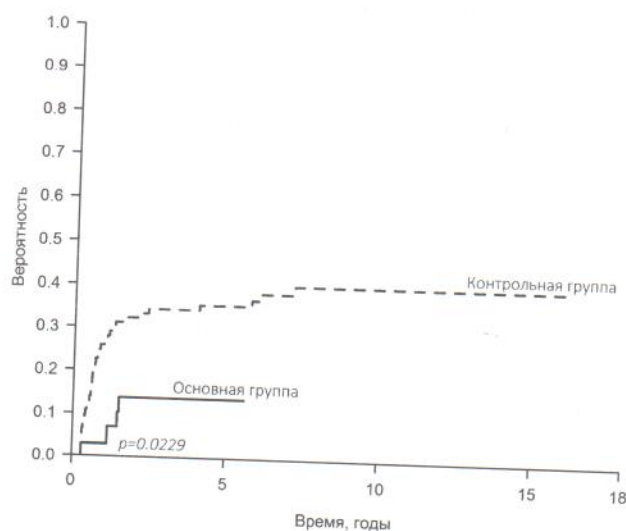


Рис. 4. КЧР пациентов основной и контрольной группы. Основная группа: $n=29$, 4 рецидива [13,8%±5,5%]; контрольная группа: $n=94$, 38 рецидивов [42,4%±5,4%], на отсечке 5 лет [37,1%±5,1%]

Показатели КЧР пациентов основной и контрольной группы за 5-летний период наблюдения представлены на рис. 4.

Как представлено на рис. 4, показатель КЧР за 5-летний период наблюдения основной группы составил 13,8%, у пациентов контрольной группы он был 37,1% ($p<0,05$).

Таким образом, исследование сообщает о возможности персональной интенсификации терапии пациентам с локализованными формами СЮ. На сегодняшний день около трети пациентов с локализованными формами СЮ имеют химиорезистентность опухоли и развивают ранний рецидив заболевания. Ранее мы установили маркеры ангиогенеза, которые позволяют на этапе инициальной диагностики прогнозировать случаи с неблагоприятным ответом опухоли на системную терапию [11]. Для таких пациентов лечение было интенсифицировано посредством использования антиангиогенной терапии.

Современные таргетные препараты, направленные на подавление роста опухолевых сосудов, вызывают несомненный интерес в качестве варианта усиления антинеопластического воздействия [14, 15]. В качестве первого опыта для СЮ североамериканские исследователи из Children's Oncology Group (COG) использовали метронормную антиангиогенную терапию: винбластин и целекоксиб совместно с базовой схемой [16, 18]. В настоящий момент в Европейском союзе и Соединенных Штатах Америки проводятся несколько исследований эффективности блокады АГ при СЮ [17, 18]. В одном из них с 2007 г. американские исследователи предложили использовать бевацизумаб в режиме дозирования вместе со стандартной химиотерапевтической схемой

для пациентов, рефрактерных к индукционной полихимиотерапии (№ протокола NCT00516295) [18]. Кооперативная мультицентровая студия, в 2008 г. стартовавшая в странах Западной Европы (Франция, Нидерланды, Италия, Великобритания), также основной своей целью заявляет оценку эффективности применения ингибитора роста сосудов опухоли – бевацизумаба, но уже в первую линию лечения, для детей от 2 до 17 лет с первично-метастатическими формами СЮ (№ протокола NCT00643565) [18].

В нашем исследовании бевацизумаб дополнил стандартную цитостатическую терапию пациентам с локализованными формами СЮ, у которых был спрогнозирован высокий риск возврата заболевания на основании уровней маркеров ангиогенеза в опухолевой ткани перед началом лечения. Для пациентов (51,7%), которым в проспективном режиме был спрогнозирован неблагоприятный исход заболевания, стандартный терапевтический план был интенсифицирован посредством блокады ангиогенеза препаратом бевацизумаб. Пятилетняя БСВ для них составила 66,7%. БСВ пациентов (48,3%), у которых был спрогнозирован благоприятный исход, была 100%. Пятилетняя ОВ пациентов с прогнозируемым благоприятным исходом была 100%. Показатель 5-летней ОВ пациентов с неблагоприятным исходом, для которых была применена VEGF-блокада, составил 70,0%.

У всей когорты пациентов с локализованной СЮ, для которой осуществлялась антиангиогенная терапия, на основании уровня маркеров АГ констатированы лучшие показатели 5-летней БСВ (82,8% vs 60,1%, $p < 0,05$), ОВ (84,4% vs 64,8%, $p < 0,05$) и КЧР (13,8% vs 37,1%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых данная технология не применялась.

Таким образом, продемонстрировано, что антиангиогенная терапия может быть эффективна при персональном назначении пациентам с прогнозируемым (на основании уровня маркеров АГ в ткани опухоли) неблагоприятным исходом заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение антиангиогенной терапии персонально для случаев с прогнозируемой на основании молекулярных маркеров АГ химио-резистентностью новообразования позволяет улучшить показатели выживаемости для пациентов детского возраста с локализованными формами СЮ.

■ 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 mezhdunarodnogo simpoziuma*. Minsk; pp. 3–8.
2. Sukonko O., Antonenkova N. (2011) Organizatsionno-metodicheskaya pomoshch', okazyvaemaya gosudarstvennym uchrezhdeniem RNPC OMR im. N.N. Aleksandrova organizatsiyam zdoravoohraneniya v

- Respublike Belarus' [Organization of the OMR named Centre of MPAs the *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 20, pp. 1–4.
3. Demidchik Yu., Pisarenko A., Fridman I. (2011) Shhitovidnoj zhelezy: effektivnost' i bezopasnost' [Effectiveness and safety of thyroid gland: effectiveness and safety]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 20, pp. 1–4.
4. Javrid E., Antonenkova N., Prohorov A. (2011) Zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Malignant tumors]. *Meditsinskaya panorama*, vol. 20, pp. 1–4.
5. Granowetter L., Womer R., Devida J. (2011) Group study. *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 1–4.
6. Bhavna Padhye and Geoffrey McColl (2011) Ewing sarcoma in children and young adults: two randomized trials of Ewing's sarcoma in children and young adults. *standard-risk patients and assessment of response to treatment*. *J Clin Oncol*, vol. 26, pp. 4–11.
7. Scotlandi K., Remondini D., Castelli F. (2011) Conventional drugs in Ewing sarcoma. *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 2209–2216.
8. Ordonez J.L., Osuna D., Herrero D. (2011) Research: where are we now and where are we going? *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 2217–2226.
9. Kisilev L., Aleinikova O. (2016) L. Belarus: analiz klinicheskikh ishodov i prognosticheskikh faktorov pri lechenii detskoy sarkomy Ewinga [Analysis of clinical outcomes and prognostic factors in the treatment of childhood Ewing's sarcoma]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 25, pp. 1–4.
10. Kisilev L., Savitskaia T., Lipai N., Aleinikova O. (2016) Prognostic factors in the treatment of childhood Ewing's sarcoma. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 25, pp. 1–4.
11. Petrovich S., Aleinikova O., Shumikova I. (2016) Morbidity in the Republic of Belarus. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 25, pp. 1–4.
12. Juergens C., Weston C., Lewis I., W. (2011) Induction with vincristine, ifosfamide, and etoposide in the E.U.O.-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 2217–2226.
13. Gustafsson T., Ameln H., Fischer H. (2011) Related receptor expression in human Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 2217–2226.
14. Schaefer K.L., Eisenacher M., Braun T. (2011) Ewing's sarcoma family of tumours reveals resistance to chemotherapy. *Eur J Cancer*, vol. 47, pp. 1–4.
15. Glade Bender J.L., Adamson P.C., Reed D. (2011) Study of bevacizumab in pediatric Ewing's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, pp. 1–4.
16. Subbiah V., Anderson P., Lazar A. (2011) Experimental treatment options. *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 2217–2226.
17. DuBois S., Marina N., Glade-Bender J. (2011) Study of bevacizumab in pediatric Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 2217–2226.

- 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.
12. Demidchik Yu., Pisarenko A., Fridman M., Baragina Z., Man'kovskaya S., Papok V. (2008) Neoperiruemyj rak zhitovidnoj zhelezy: e'ffektivnost' diagnostiki i vyzhivaemost' [Thyroid cancer: diagnostic performance and survival]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 8, pp. 9–21.
 13. Javid 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.
 14. Gonowetter 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.*, vol. 27, pp. 2536–41.
 15. Bhavana Padhye and Geoffrey McCowage (2010) Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent ewing sarcoma in children and young adults. *Cancer Forum*, vol. 34, pp. 3.
 16. 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.*, vol. 26, pp. 4385–93.
 17. Scottandi K., Remondini D., Castellani G., Manara M.C., Nardi F., Cantiani L. (2010) Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. *J Clin Oncol.*, vol. 27, pp. 2209–2216.
 18. Ordóñez J.L., Osuna D., Herrero D., De A'lava E., Madoz-Gurpide J. (2009) Advances in Ewing's sarcoma research: where are we now and what lies ahead? *Cancer Research*, vol. 69/18, pp. 7140–7150.
 19. Kisilev L., Aleinikova O. (2016) Lokalizovannye formy opucholei semeistva sarkomy luinga v respublike Belarus: analiz klinicheskikh ishodov u 115 pacientov za 15-letniy period nabludeniya [Localized forms family of tumors Ewing's sarcoma in the Republic of Belarus: analysis of clinical outcomes in 115 patients over a 15-year period of observation]. *Oncopediatria*, vol. 3 (3), pp. 182–187.
 20. Kisilev L., Savitskaia T., Lipai N., Aleinikova O. (2016) TFPI2, VEGFA165 i VEGFA189 kak nezavisimye faktory prognoza lokalizovannykh form sarkomy luinga [TFPI2, VEGFA165 i VEGFA189as independent factors of prognosis localized forms of Ewing's sarcoma]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 10, pp. 93–100.
 21. Petrovich S., Aleinikova O., Shumikhina T. (2003) [Epidemiological aspects of childhood onco-hematological morbidity in the Republic of Belarus]. *Vopr Onkol.*, vol. 48 (3), pp. 301–305.
 22. Jurgens 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*, vol. 47, pp. 22–29.
 23. Gustafsson T., Ameln H., Fischer H., Sundberg C.J., Timmons J.A., Jansson E. (2005) VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. *J Appl Physiol.*, vol. 98, pp. 2137–2146.
 24. Schaefer K.L., Eisenacher M., Braun Y., Brachwitz K., Wai D.H., Dirksen U. (2008) Microarray analysis of Ewing's sarcoma family of tumours reveals characteristic gene expression signatures associated with metastasis and resistance to chemotherapy. *Eur J Cancer*, vol. 44, pp. 699–709.
 25. Glade Bender J.L., Adamson P.C., Reid J.M., Xu L., Baruchel S., Shaked Y. (2008) Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26 (3), pp. 399–405.
 26. Subbiah V., Anderson P., Lazar A., Burdett E., Raymond K., Ludwig J. (2010) Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. *Current Treatment Options in Oncology*, vol. 10 (1–2), pp. 126–140.
 27. DuBois S., Marina N., Glade-Bender J. (2010) Angiogenesis and Vascular Targeting in Ewing Sarcoma. *Cancer*, vol. 1, pp. 749–757.

Получено/Received: 03.08.2017

Контакты/Contacts: leonslight@mail.ru