

DOI: 10.15690/onco.v4i1.1681

Л.П. Киселёв, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова

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

Молекулярные маркеры ангиогенеза как основание к использованию VEGF-блокады при локализованных формах саркомы Юинга

Обоснование. Около 2/3 пациентов с локализованными формами опухолей семейства саркомы Юинга (СЮ) успешно излечиваются на сегодняшний день, однако в остальных случаях развивается резистентность к базисным схемам системной терапии. До 30–35% пациентов с локализованной формой саркомы Юинга (СЮ) имеют резистентность к базисным схемам системной терапии и развивают ранний рецидив заболевания. Ранее мы показали возможность прогнозирования таких пациентов посредством маркеров ангиогенеза — 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 было использование анти-VEGF терапии для интенсификации лечения пациентов с прогнозируемым на основании уровня маркеров ангиогенеза неблагоприятным исходом заболевания. **Методы.** В исследование включены 123 пациента (29 в основной группе и 94 в контрольной) детского возраста с локализованными формами СЮ. Для пациентов основной группы с 2011 г. в проспективном режиме определялись маркеры ангиогенеза, и при неблагоприятном прогнозе стандартный терапевтический план интенсифицировали посредством использования препарата бевацизумаба. **Результаты.** Для основной группы констатированы лучшие показатели 5-летней бессобытийной (82,8 против 60,1%; $p < 0,05$), общей выживаемости (84,4 против 64,8%; $p < 0,05$) и кумулятивной частоты рецидива (13,8 против 37,1%; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых данная технология не применялась (контрольная группа). **Заключение.** Антиангиогенная терапия, примененная персонально для случаев с прогнозируемой на основании молекулярных маркеров ангиогенеза химиорезистентностью новообразования, позволяет улучшить показатели выживаемости для пациентов детского возраста с локализованными формами СЮ.

Ключевые слова: саркома Юинга, прогностические маркеры, ангиогенез, диагностика и лечение. (Для цитирования: Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Алейникова О.В. Молекулярные маркеры ангиогенеза как основание к использованию VEGF-блокады при локализованных формах саркомы Юинга. Онкопедиатрия. 2017;4(1):25–30. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1681)

25

ОБОСНОВАНИЕ

Термин «опухоль семейства саркомы Юинга» объединяет классическую костную саркому Юинга (СЮ), экстраскелетную СЮ, опухоль Аскина грудной стенки и периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль. Все эти саркомы происходят из общего мезенхимального источника, имеют общие генетические поломки и являются высокоагрессивными новообразованиями с высоким потенциалом развития и метастазирования [1–4]. Локализованные (неметастатические) формы составляют более 70% всех СЮ, но около 1/3 случаев демонстрируют резистентность опухоли, 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.)

представлены 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 в качестве как прогностических факторов, так и объектов целевой (таргетной) терапии. Ангиогенез — процесс формирования опухоли собственной сосудистой сети — является абсолютным условием развития и распространения новообразования [9, 10]. Ранее мы установили [11], что уровень маркеров ангиогенеза [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.

Целью настоящего исследования была интенсификация лечения пациентов с прогнозируемым на основании уровня маркеров ангиогенеза неблагоприятным исходом заболевания посредством блокады ангиогенеза.

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 (РНПЦ ДОГИ) Республики Беларусь [12]. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом учреждения. 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 подтверждение диагноза. Контрольную

группу составили пациенты ($n=94$) с локализованными формами СЮ, лечившиеся в РНПЦ ДОГИ с 1999 по 2010 г.; 29 пациентов основной группы получали лечение в период с 2011 по 2015 г. Всем пациентам осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия). Режим химиотерапии в контрольной группе предусматривал использование винкристина, доксорубина, ифосфамида, циклофосфамида, этопозиды, актиномицина D, бусульфана, мелфалана [10]. Для пациентов основной группы режим химиотерапии включал четырехкомпонентные блоки индукции (винкрестин, доксорубин, ифосфамид и этопозид); консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкрестин, 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) ранее нами был определен уровень экспрессии мРНК гена *TFPI2* — $\leq 0,8$ и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189 — $\leq 1,0$ в ткани опу-

L. Kisialeu, T. Savitskaia, O. Aleinikova

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

Molecular Markers of Angiogenesis As A Basis for the Use of VEGF Blockade in Patients with Localized Ewing's Sarcoma

Background. Chemoresistance to modern basic regimens of therapy is observed in nearly 30–35% of patients with localized (non-metastatic) Ewing's sarcoma. Earlier we have established the possibility to predict poor outcomes basing on mRNA expression levels of both *TFPI2* (tissue factor pathway inhibitor) and VEGFA165/VEGFA189 (vascular endothelial growth factor isoforms) ratio in pretreatment tumor tissue. **Objective** of the study was to administer anti VEGF therapy for treatment enhancement in patients with poor prognosis based on angiogenesis markers. **Methods.** The study enrolled 123 patients with localized ES (29 were included in the main group, 94 — in control group). Angiogenesis markers were determined in the patients of the main group at the stage of initial diagnosis; when the patients with poor prognosis were revealed the standard therapeutic plan was strengthened through bevacizumab (VEGF inhibitor). **Results.** 5-year event-free survival rate (82.8% vs 60.1%; $p<0.05$), overall survival rate (84.4% vs 64.8%; $p<0.05$), and cumulative incidence of recurrence (13.8% vs 37.1%; $p<0.05$) were better for the main group compared with the patients to whom this technology has not been applied (control group). **Conclusion.** The individual use of VEGF blockade in cases with predicted chemoresistance (based on molecular angiogenesis markers) can improve 5-year survival rate in pediatric patients with non-metastatic Ewing's sarcoma. Anti-angiogenic therapy may be effective in patients with poor prognosis (based on angiogenesis markers in pretreatment tumor tissue).

Key words: angiogenesis, pediatric patients, Ewing's sarcoma, diagnosis and management, prognostic markers, VEGF blockade.

(For citation: Kisialeu L., Savitskaia T., Aleinikova O. Molecular Markers of Angiogenesis As A Basis for the Use of VEGF Blockade in Patients with Localized Ewing's Sarcoma. *Onkopediatria*. 2017;4(1):25–30. Doi: 10.15690/onco.v4i1.1681)

холи перед началом терапии [11]. В случае наличия МКНП стандартная терапия была усилена посредством препарата бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг в день первый каждого блока химиотерапии. Для пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза антиангиогенная терапия не проводилась. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной 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 (методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени) тотальная РНК выделялась с использованием RNeasy Mini Kit (Qiagen, xx, Германия) согласно инструкции производителя. Количественные показатели концентрации РНК оценивались посредством спектрофотометрии. Тотальную РНК (1,5 мкг) из ткани конвертировали в первую цепь ДНК с использованием случайного праймера (0,3 мкг) и обратной транскриптазы 200 U мышиного вируса лейкемии (Moloney murine leukemia virus, M-MLV; Promega, XX, США).

Три гена — *VEGFA165*, *VEGFA189* и *TFPI2* — были исследованы в оригинальных образцах. В качестве внутреннего контрольного гена использовалась глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (*GAPDH*). Количественное определение генов осуществлялось посредством использования метода флуоресценции в режиме реального времени (TaqMan, Applied Biosystems, США).

Полимеразная цепная реакция в реальном времени для изучаемых генов проводилась с использованием коммерческих систем (TaqMan Gene Expression Assays; Applied Biosystems, Foster City, Калифорния, США) в соответствии с протоколом производителя на оборудовании Icyler (Bio-Rad, Hercules, Калифорния, США). Относительные величины мРНК генов в образцах рассчитаны по показателям стандартных кривых, полученных путем амплификации серийного разведения обратно транскрибированной общей РНК. Значения исследованных показателей представлены в виде относительных величин. В качестве внутреннего контроля использовали ген глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился 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 при помощи U-критерия Манна–Уитни, сравнение в группах по индивидуальным параметрам — с помощью

критерия Пирсона χ_2 . Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Мейера. Различия в выживаемости оценивались с использованием логрангового теста. Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентам основной группы с локализованными формами СЮ при инициальной диагностике в проспективном режиме определялся уровень экспрессии мРНК гена *TFPI2* и соотношения *VEGFA165/VEGFA189* в ткани опухоли.

Результаты экспрессии мРНК гена *TFPI2* и соотношения *VEGFA165/VEGFA189* в ткани опухоли проспективной группы пациентов с локализованными формами СЮ представлены на рис. 1.

Как представлено на рис. 1, 14/29 (48,3%) пациентов оказались вне области МКНП: у них констатирован благоприятный исход заболевания (все пациенты живы без событий) после проведения стандартной системной терапии; 15/29 (51,7%) перед началом системной терапии были локализованы в область МКНП: для них лечение было интенсифицировано посредством антиангиогенной 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 МКНП составил 100%, с наличием МКНП — 66,7%. Пятилетняя БСВ пациентов объединенной когорты составила 82,8%.

Показатель 5-летней ОВ пациентов без МКНП составил 100%, с наличием МКНП — 70,0%.

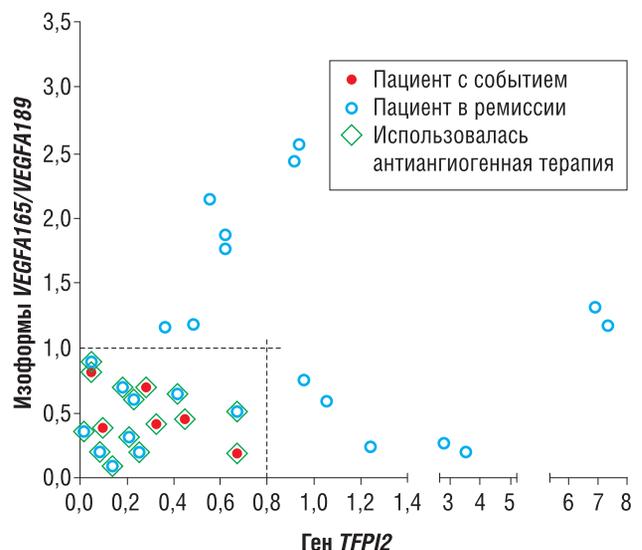


Рис. 1. Экспрессия мРНК гена *TFPI2* и соотношения изоформ *VEGFA165/VEGFA189* у пациентов с локализованными формами саркомы Юинга в зависимости от клинического исхода заболевания

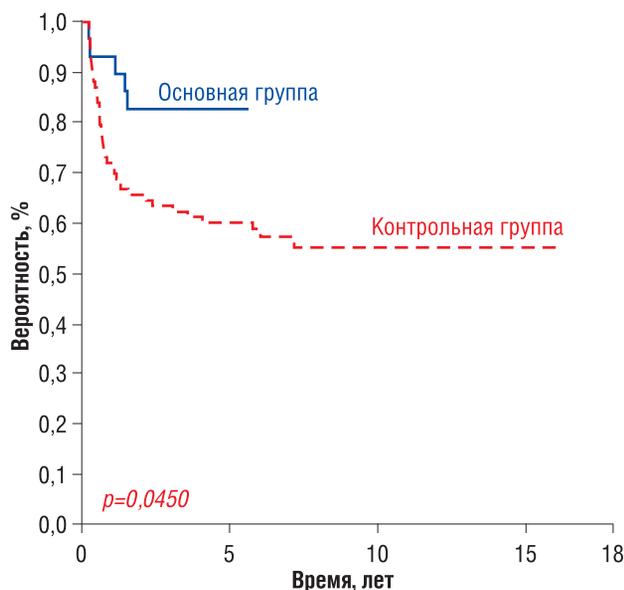


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость пациентов основной и контрольной группы

Примечание. 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 [$60,1 \pm 5,1\%$].

Показатель 5-летней ОВ пациентов объединенной когорты достиг 84,4%.

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

Далее мы сравнили показатели 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.

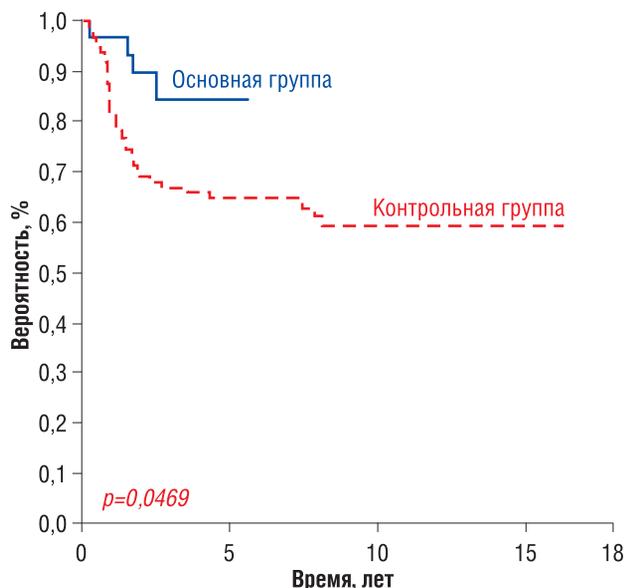


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов основной и контрольной группы

Примечание. 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 [$64,8 \pm 4,9\%$].

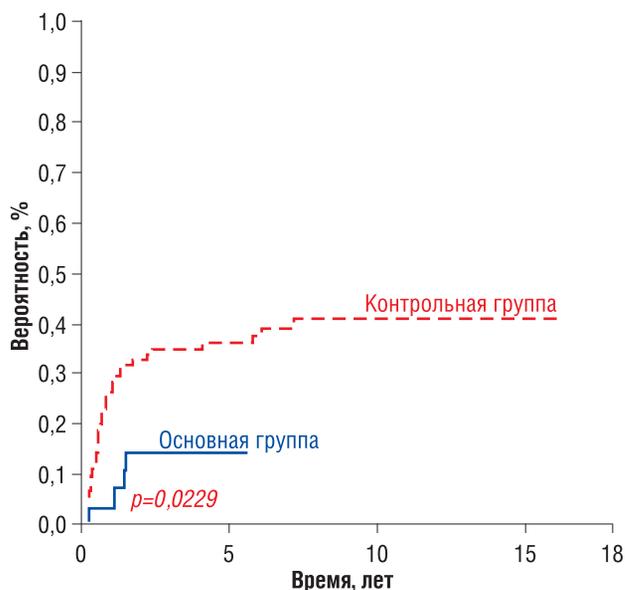


Рис. 4. Кумулятивная частота рецидива пациентов основной и контрольной группы

Примечание. Основная группа ($n=29$): 4 рецидива [$13,8 \pm 6,5\%$]; контрольная группа ($n=94$): 38 рецидивов [$42,4 \pm 5,4\%$], на отсечке 5 лет [$37,1 \pm 5,1\%$].

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

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 — 64,8% ($p < 0,05$).

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 — 37,1% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты демонстрируют возможность персональной интенсификации терапии пациентов с локализованными формами СЮ. На сегодняшний день около 1/3 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 в проспективном режиме было интенсифицировано посредством антиангиогенной терапии.

Современные таргетные препараты, направленные на подавление роста опухолевых сосудов, вызывают несомненный интерес в качестве варианта усиления антинеопластического воздействия [13, 14]. В качестве первого опыта для СЮ североамериканские исследователи из Детской онкологической группы (Children's Oncology

Group, COG) использовали метрономную антиангиогенную терапию: винбластин и целекоксиб совместно с базовой схемой [15, 16]. В настоящий момент в Европейском союзе и Соединенных Штатах Америки проводятся несколько исследований эффективности блокады ангиогенеза при СЮ [16, 17]. В одном из них с 2007 г. американские исследователи предложили использовать бевацизумаб в режиме рандомизации вместе со стандартной химиотерапевтической схемой для пациентов, рефрактерных к индукционной полихимиотерапии (№ протокола NCT00516295) [16]. Кооперативная мультицентровая группа, организованная в 2008 г. 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 первичными метастатическими формами СЮ (№ протокола NCT00643565) [16].

В нашем исследовании бевацизумаб дополнил стандартную цитостатическую терапию пациентов 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 VEGF-блокада на основании уровня маркеров ангиогенеза, констатированы лучшие показатели 5-летней БСВ (82,8 против 60,1%; $p < 0,05$), ОВ (84,4 против 64,8%; $p < 0,05$) и КЧР (13,8 против 37,1%; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых данная технология не применялась.

На основании представленных результатов продемонстрировано, что антиангиогенная терапия может быть эффективна при персональном назначении пациентам с прогнозируемым (на основании уровня маркеров ангиогенеза в ткани опухоли) неблагоприятным исходом заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VEGF-блокада, примененная персонально для случаев с прогнозируемым на основании молекулярных маркеров ангиогенеза неблагоприятным исходом, позволяет улучшить показатели 5-летней выживаемости для пациентов детского возраста с локализованными формами СЮ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ЛИТЕРАТУРА

- Петрович С.В., Алейникова О.В., Лапотентова Е.С., и др. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь // *Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.* — 2004. — №1 — С. 3–11. [Petrovich SV, Aleinikova OV, Lapotentova ES, et al. Osobennosti zaboлеваemosti zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami detei pervogo goda zhizni v Respublike Belarus'. *Mediko-biologicheskie aspekty avarii na Chernobyl'skoi AES.* 2004;(1):3–11. (In Russ).]
- Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // *Онкопедиатрия.* — 2014. — Т.1. — №1 — С. 7–12. [Men TC, Polyakov VG, Aliev MD. Epidemiology of childhood cancer in Russia. *Oncopediatrics.* 2014;1(1):7–12. (In Russ).]
- Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer.* 2004;40(1):73–83. doi: 10.1016/j.ejca.2003.08.022.
- Miser JS, Goldsby RE, Chen Z, et al. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy — a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(7):894–900. doi: 10.1002/pbc.21233.
- Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2536–2541. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
- Padhye B, McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent Ewing sarcoma in children and young adults. *Cancer Forum.* 2010;34(3):131–137.
- Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al. 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.* 2008;26(27):4385–4393. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5720.

8. Scotlandi K, Remondini D, Castellani G, et al. Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2209–2216. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2542.
9. Ordóñez JL, Osuna D, Herrero D, et al. Advances in Ewing's sarcoma research: where are we now and what lies ahead? *Cancer Res*. 2009;69(18):7140–7150. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4041.
10. Киселёв Л.П., Алейникова О.В. Локализованные формы опухолей семейства саркомы Юинга в Республике Беларусь: анализ клинических исходов у 115 пациентов за 15-летний период наблюдения // *Онкопедиатрия*. — 2016. — Т.3. — №3 — С. 182–187. [Kisialeu L, Aleinikova O. Ewing's sarcoma family tumors in the Republic of Belarus: fifteen-year survival rate in 115 pediatric patients with localized disease. *Onkopediatria*. 2016;3(3):182–187. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v3i3.1596.
11. Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Липай Н.В., Алейникова О.В. TFPI2, VEGFA165 и VEGFA189 как независимые факторы прогноза локализованных форм саркомы Юинга // *Онкологический журнал*. — 2016. — Т.10. — №1 — С. 93–100. [Kisialeu L, Savitskaia T, Lipay N, Aleinikova O. TFPI2, VEGFA165 and VEGFA189 as independent prognostic factors for localized forms of Ewing's sarcoma. *Onkologicheskii zhurnal*. 2016;10(1):93–100. (In Russ).]
12. Петрович С.В., Алейникова О.В., Шумихина Т.П., и др. Эпидемиологические аспекты онкогематологических заболеваний в Республике Беларусь // *Вопросы онкологии*. — 2002. — Т.48. — №3 — С. 301–305. [Petrovich S, Aleinikova O, Shumikhina T. [Epidemiological aspects of childhood onco-hematological morbidity in the Republic of Belarus. *Vopr Onkol*. 2002;48(3):301–305. (In Russ).]
13. Schaefer KL, Eisenacher M, Braun Y, et al. Microarray analysis of Ewing's sarcoma family of tumours reveals characteristic gene expression signatures associated with metastasis and resistance to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2008;44(5):699–709. doi: 10.1016/j.ejca.2008.01.020.
14. Gustafsson T, Ameln H, Fischer H, et al. VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;98(6):2137–2146. doi: 10.1152/jappphysiol.01402.2004.
15. Glade Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):399–405. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9230.
16. DuBois SG, Marina N, Glade-Bender J. Angiogenesis and vascular targeting in Ewing sarcoma: a review of preclinical and clinical data. *Cancer*. 2010;116(3):749–757. doi: 10.1002/cncr.24844.
17. Subbiah V, Anderson P, Lazar AJ, et al. Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. *Curr Treat Options Oncol*. 2009;10(1–2):126–140. doi: 10.1007/s11864-009-0104-6.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Киселёв Леонид Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий онкогематологическим отделением № 3 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) Минздрава РБ, Минск, Республика Беларусь

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **тел.:** +375 (17) 265-40-84, **e-mail:** leonslight@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2071-8143>

Савицкая Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии РНПЦ ДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** t.savitskaia@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0761-5254>

Алейникова Ольга Витальевна, член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор, директор РНПЦ ДОГИ

Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, **e-mail:** aleinikova2004@mail.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0143-1921>