

Результаты терапии сарком Юинга в Республике Беларусь

Л.П. Киселёв, О.В. Алейникова

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

Контактная информация:

Киселёв Леонид Петрович, кандидат мед. наук, заведующий онкогематологическим отделением № 3 Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава РБ, Минск, Республика Беларусь.
Адрес: 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43
Тел.: +375 (17) 265-40-84
+375 (29) 663-78-33
E-mail: leonslight@mail.ru

Полихимиотерапия и локальный контроль – обязательные компоненты лечения пациентов с саркомой Юинга (СЮ). 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. Использованы данные пациентов с СЮ ($n = 108$), полученные из детского канцер-регистра Республики Беларусь, включенного в Интернациональное агентство исследования рака (IARC). Бессобытийная выживаемость для всей когорты пациентов – 49,2%, при локализованных и метастатических формах – соответственно 64,5 и 19,5%. Такие характеристики пациентов, как пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы, размер и локализация опухоли, имели широкий диапазон и не позволяли однозначно определять группы благоприятного или неблагоприятного исхода заболевания. Представленные результаты свидетельствуют о том, что выживаемость пациентов детского возраста с СЮ в Республике Беларусь соответствует этому показателю в странах с развитой системой здравоохранения. Новые подходы необходимы для курации большинства случаев с метастатическими и трети случаев с локализованными формами заболевания.

Ключевые слова: выживаемость, дети, лечение, локализованные формы, метастатические формы, саркома Юинга.

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-2-26-32

The treatment results of Ewing's sarcomas in children in Belarus Republic

L. Kisialeu, O. Aleinikova

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

Chemotherapy and local control are mandatory components of treatment for patients with Ewing's sarcoma (ES). The aim of the study where the survival rates and clinical and pathological characteristics of patients with ES in the Belarus Republic (RB) over a 15-year. Data of ES patients ($n=108$) obtained from the RB children's cancer-registry (included in the International Agency for Research on Cancer, IARC) were used in the work. Event-free survival was superior for localized EES compared with metastatic forms (64,5% vs 19,5%; $p < 0.0001$). Patient characteristics: sex, age, level of lactate dehydrogenase, tumor size and location were characterized by a wide range and did not allow distinguish groups of favorable or unfavorable outcome. Treatment results for RB patients with ES are similar to generally accepted standards. Patients with metastatic status need new treatment strategies. Also new approaches are needed for identification and curate for third of patients with localized ES forms and unfavorable outcomes.

Key words: children, Ewing sarcoma, localized forms, metastatic forms, survival, treatment.

Correspondence:

Leanid Kisialeu, MD, PhD.
Chief of Oncology and Hematology dept. for Older Children, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology Hematology and Immunology
Address: 223053 Minsk Region, Belarus, Frunzenskaya 43, v. Boroveryany.
Phone: +375 172 654222
+375 (29) 663-78-33
Fax: +375 172 654222
E-mail: leonslight@mail.ru
www.oncology.by

Саркома Юинга (СЮ) – вторая по частоте встречаемости опухоль костной ткани; в популяции младше 18 лет частота встречаемости СЮ составляет примерно три случая на 1 млн детского населения. Необходимое условие для всеобъемлющей оценки результатов терапии – формирование канцер-регистров для регистрации пациентов, стандартизации и посттерапевтического наблюдения пациентов [1–4]. Прimitивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) отличается от классической СЮ наличием маркеров нейрональной дифференцировки, ранее она рассматривалась как отдельная нозология [4–5]. Поскольку значительную часть пациентов с пПНЭО лечили 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 [5–6]. Наличие метастатического распространения рассматривается как наиболее значимый фактор прогноза, большинство исследователей стратифицируют пациентов на группы риска, учитывая только этот признак [7–8]. Около 40 лет назад, до начала эры химиотерапии, выживало не более 10% пациентов с СЮ. Пациенты погибали в течение двух лет от субклинических метастазов заболевания, что обусловило необходимость применения системной терапии для курации болезни. В результате при использовании современных мультимодальных терапевтических режимов, включаю-

щих комбинацию химиотерапии, хирургии и лучевой терапии, уровень излечиваемости локализованных форм СЮ достигает сегодня 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 работе приведены результаты лечения 108 пациентов в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) Республики Беларусь за 15-летний период.

Цель исследования: оценка показателей долгосрочной выживаемости пациентов с СЮ и анализ клинико-патологических характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными результатами терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы данные Детского канцер-регистра (включен в Интернациональное агентство исследования рака – IARC) [10]. С 1999 по 2014 год были зарегистрированы 108 пациентов с СЮ, диагностированные в РНПЦДОГИ – единственном учреждении для лечения детей и подростков в Республике Беларусь до 18-летнего возраста. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНПЦДОГИ. Для постановки диагноза использовали следующие методы: гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический (установление посредством полимеразной цепной реакции в реальном времени наличия в ткани опухоли и костном мозге транслокаций, связанных с 22-й хромосомой: $t(11;22)$, $t(21;22)$, $t(7;22)$, $(17;22)$, $t(2;22)$).

Пациентам проводили локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия) и программное системное лечение. Использовали четыре режима системной химиотерапии. Режим А базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1992 года: применяли винкристин, доксорубицин, дактиномицин, этопозид, а также алкилирующие агенты – ифосфамид и циклофосфамид [11]. Индукционная схема режима В соответствовала рекомендациям североамериканских детских онкологов для костной СЮ и подразумевала применение в альтернирующем режиме блоков винкристин/доксорубицин/циклофосфамид и этопозид/ифосфамид [12]. Консолидирующую терапию режима В проводили посредством высоких доз бусульфана и мелфалана с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток [13]. Режим С базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1999 года: четырехкомпонентные индукцион-

ные блоки (винкристин, доксорубицин, ифосфамид и этопозид) и трехкомпонентная консолидирующая терапия (винкристин, ифосфамид, актиномицин Д) [14–15]. Режим D: при постановке диагноза пациентам с локализованными формами СЮ уровень экспрессии мРНК TFPI2 (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношение изоформ фактора роста сосудов VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли исследовали 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 опухоли перед началом терапии [16]. При наличии МКНП стандартную терапию усиливали, назначая препарат бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в 1-й день каждого блока химиотерапии. Для пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза антиангиогенную терапию не проводили. Таким образом, для селективных пациентов режима D наряду с четырехкомпонентной индукцией и трехкомпонентной консолидацией применяли блокаду ангиогенеза препаратом бевацизумаб на основании уровней маркеров ангиогенеза в ткани опухоли перед системной терапией.

По окончании лечения пациенты находились под наблюдением Детского канцер-регистра Республики Беларусь с постоянным обновлением статуса. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчисляли с момента постановки инициального диагноза.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 108 пациентов у 5 (4,6%) (у 1 – с локализованной формой заболевания и у 4 – с метастатической) констатировали отрицательные события, не связанные с возвратом заболевания. Смерть от инфекци-

онных осложнений без признаков наличия рецидива отмечена в четырех случаях (1 – локализованная форма, 3 – метастатическая); у одного пациента с метастатической формой обнаружена вторая опухоль (остеосаркома) после окончания лечения основного заболевания.

Таким образом, в исследование клиничко-патологических характеристик больных в зависимости от наличия (сохранения) ремиссии либо рецидива за-

болевания вошли 103/108 (95,4%) пациентов: 71/72 (98,6%) – с локализованными и 32/36 (88,8%) – с метастатическими формами заболевания.

Учитывая, что наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза – наиболее значимый фактор прогноза, клиничко-патологические характеристики пациентов с локализованными и метастатическими формами СЮ оценивали отдельно.

Клиничко-патологические характеристики паци-

Таблица 1

Клиничко-патологические характеристики пациентов с локализованными формами саркомы Юинга

Характеристика	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					
Бедренная кость	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
Плечевая кость	1	4,3	7	14,7	0,2018
Кости предплечья	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
Тазовые кости	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	11	22,3	0,6830
Не выполнялась	13	56,5	21	43,6	0,4782
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

ентов с локализованными формами СЮ представлены в таблице 1. Пациенты были разделены на две группы на основании наличия или отсутствия рецидива/продолженного роста заболевания. Мужской пол преобладал в группе с рецидивами (56,5% vs 39,6%), однако относительные значения количества пациентов в возрасте старше 14 лет были больше в группе с благоприятными исходами заболевания (30,4% vs 35,4%). Уровень ЛДГ наряду с размерами опухолево-

го очага варьировался в широком диапазоне и значимо не отличался при оценке медианных значений. Наиболее частой локализацией первичного опухолевого очага в обеих группах были конечности. В группе пациентов с наличием ремиссии отмечен больший процент локализации опухоли в костях таза.

Все случаи локализации патологического процесса в позвонках имели благоприятный исход заболевания. Интересен тот факт, что все случаи лока-

Таблица 2

Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами саркомы Юинга

Характеристика	Пациенты с рецидивом n = 24		Пациенты без рецидива n = 8		p
	п	%	п	%	
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					
Бедренная кость	7	29,4	2	25,0	0,8204
Большеберцовая кость	1	4,2	1	12,5	0,3991
Малоберцовая кость	1	4,2	1	12,5	0,3991
Стопа	0	0	0	0	0
Ключица	0	0	0	0	0
Лопатка	0	0	0	0	0
Ребро	0	0	0	0	0
Плечевая кость	0	0	0	0	0
Кости предплечья	0	0	0	0	0
Кисть	0	0	0	0	0
Череп	0	0	0	0	0
Позвонки	3	12,6	1	12,5	0,9886
Тазовые кости	12	49,6	3	37,5	0,5395
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	0,5575
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	0,2935
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
Режим В	15	62,5	5	62,5	0,9986
Режим С	0	0	1	12,5	0,0784
Режим D	9	37,5	2	25,0	0,5191

лизации опухоли в малоберцовой кости и предплечье оказались в группе рецидивов. Относительное количество оперативных вмешательств в объеме широкой резекции не отличалось в сравниваемых группах, так же как и относительное количество пациентов, которым в качестве локального контроля 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 года в группе с неблагоприятными исходами заболевания. Благоприятный исход заболевания значимо чаще констатировали при использовании режима химиотерапии D. Гистологический ответ оценивали, как правило, только у пациентов с полным хирургическим удалением новообразования (в группе с отсутствием рецидива – у 5 пациентов с частичной резекцией опухоли) – суммарно в 27 (38,0%) из 71 проанализированного случая. В сравниваемых группах не отмечено значимой разницы в относительном количестве пациентов с выраженным патоморфозом (менее 10% витальных опухолевых клеток).

Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами СЮ представлены в таблице 2. В соответствии с плохим ожидаемым прогнозом у 24 (75%) из 32 пациентов этой когорты был констатирован рецидив заболевания. Отмечено преобладание лиц мужского пола в группе с рецидивами метастатической СЮ. При этом среди пациентов старше 14 лет не было ни одного случая благоприятного исхода заболевания. За 15-летний период не было случаев метастатического распространения при условии локализации опухолевого очага в скелете плечевого пояса и свободных верхних конечностей (ключица, лопатка, плечо, предплечье, кисть). Пациенты, которым выполнили 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 наблюдалась обратная картина – большая часть (79,9%) случаев с поражением костей, костного мозга или мультисистемным метастатическим распространением.

Были оценены 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: БСВ (рис. 1) всей когорты СЮ – 49,2%, для пациентов с

Рисунок 1

Бессобытийная выживаемость пациентов с саркомой Юинга в зависимости от распространенности процесса

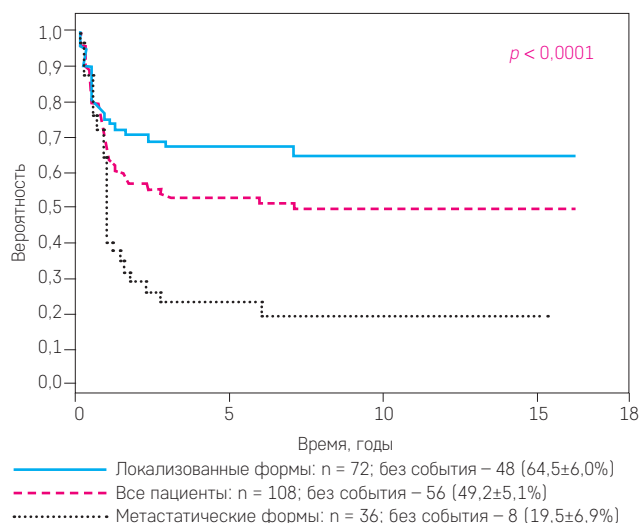


Рисунок 2

Общая выживаемость пациентов с саркомой Юинга в зависимости от распространенности процесса

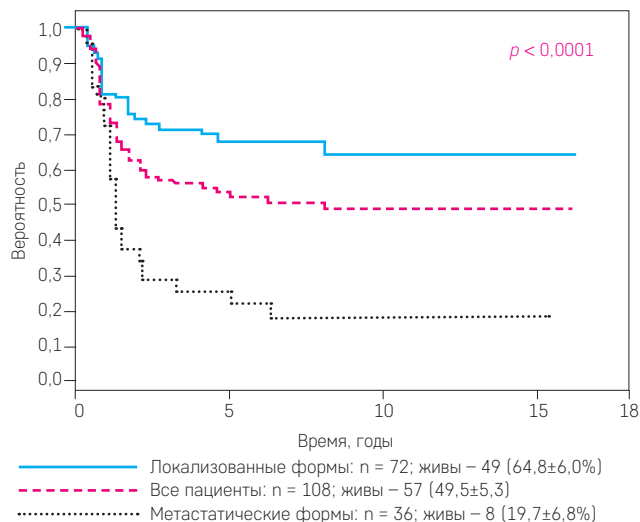
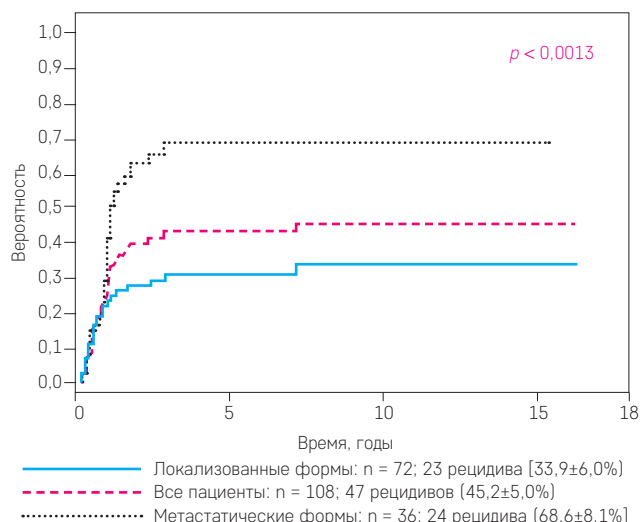


Рисунок 3

Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов с саркомой Юинга в зависимости от распространенности процесса



метастатическими и локализованными формами – соответственно 19,5 и 64,5%. ОВ (рис. 2) для всей когорты – 49,5%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами – 19,7 и 64,8%. КЧР (рис. 3) для всей когорты – 45,2%, для пациентов с метастатическими и локализованными формами – 68,6 и 33,9%.

Курация пациентов с СЮ предусматривает местный контроль (операция и/или лучевая терапия) и системную полихимиотерапию. До сих пор не определена оптимальная стратегия системного лечения: в Северной Америке и Западной Европе имеются отличия в используемых терапевтических планах. На протяжении последних десятилетий достигнуто плато в показателях выживаемости; даже максимально токсичные схемы не позволяют достигнуть прогресса в терапии у подавляющего большинства пациентов с метастатическим поражением и около трети – с локализованными формами заболевания [14–15].

В Республике Беларусь в соответствии с историческим этапам использовали различные подходы в терапии пациентов с СЮ. В настоящем исследовании представлены результаты лечения за 15-летний период наблюдения и проведен анализ клинико-патологических характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания. По результатам оценки характеристик пациентов с локализованной СЮ при рецидиве заболевания и пациентов, находящихся в ремиссии, констатирована сопоставимость сравниваемых групп по большинству параметров. Такие параметры, как активность ЛДГ и размер новообразования, варьируют в большом диапазоне и не могут однозначно характеризовать ту или иную сравниваемую когорту при локализованных формах заболевания. В группе с неблагоприятными исходами заболевания преобладали пациенты мужского пола. Принадлежность к старшей возрастной группе не оказала влияния 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. Относительное количество случаев с выраженным посттерапевтическим патоморфозом было меньше в группе с рецидивом заболевания. Можно констатировать, что при локализованных формах заболевания имеется значительная вариабельность в оценке клинических характеристик, 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-биологиче-

скими 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, эта ситуация практически не меняется в течение нескольких 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 у большинства были изолированные метастазы в легких, что подтверждает лучший прогноз выживаемости для этой когорты по сравнению с метастазами других локализаций [6–7].

При объединенной оценке клинических исходов 1519 пациентов с классической СЮ *Appelbaum* с соавт. констатировали 62,6% вероятность общей выживаемости для локализованных форм [9]. Данные европейских и североамериканских авторов свидетельствуют, что результаты безрецидивной и общей выживаемости при локализованных формах заболевания колеблются в диапазоне 60–70%, но остаются неудовлетворительными (< 25%) у пациентов с метастатическим поражением на момент постановки диагноза [8–9]. По результатам объединенного анализа, около половины всех пациентов с диагностированным 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 в Республике Беларусь показал, что уровень БСВ и ОВ как в общей когорте пациентов (соответственно 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. Можно предположить, что централизация диагностических и лечебных мероприятий в одном высокоспециализированном учреждении позволяет увеличить вероятность благоприятных исходов для всех педиатрических пациентов страны. Однако при изучении эффективности новых лекарственных агентов и терапевтических подходов целесообразна мультицентровая и мультистрановая кооперация.

По результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что современные планы терапии достигли максимальной токсичности, но не могут превысить определенного уровня эффективности. Поиск новых технологий диагностики и лечения, связанных, вероятно, с молекулярными опухолевыми биомаркерами, необходим сегодня для раннего выявления пациентов, которые будут резистентны к терапии и разовьют рецидив болезни в ближайшее время от начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели выживаемости педиатрических пациентов с СЮ в Республике Беларусь за 15-летний период соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Метастатические формы заболевания требуют дальнейшего поиска новых лекарственных агентов и терапевтических подходов. Молекулярные маркеры необходимы для раннего прогнозирования резистентности к стандартным схемам лечения у трети пациентов с локализованными формами болезни.

Авторы выражают искреннюю признательность медицинскому статистику Быданову Олегу Ивановичу за помощь в подготовке статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Л.П. Киселёв <http://orcid.org/0000-0003-2071-8143>

О.В. Алейникова <http://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Литература

- Алейникова О.В., Потапнев М.П., Сыцкевич О.Н., Петрович С.В., Исмаил-заде Р.С., Стронгин Ю.С. и др. Достижения детской онкологии и гематологии в Республике Беларусь. Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии: Материалы VIII Междунар. симпозиума. Минск, 2000; 3–8.
- Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. Доктор.Ру 2015; 10 (111): 6–13.
- Schaefer K.L., Eisenacher M., Braun Y., Brachwitz K., Wai D.H., Dirksen U., 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: 699–709.
- Padhye B., McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent ewing sarcoma in children and young adults. Cancer Forum 2010; 34: 3.
- Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. Cancer 2014; 120: 2497–506.
- Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M., Jurgens H.F., Voute P.A., Gadner H., et al. 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 2000; 18: 3108–14.
- Rodriguez-Galindo C., Navid F., Liu T., Billups C.A., Rao B.N., Krasin M.J. Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. Ann Oncol 2008; 19: 814–20.
- Arndt V., Lacour B., Steliarova-Foucher E., Spix C., Znaor A., Pastore G., et al. 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 2007; 18: 1722–33.
- Applebaum M.A., Worch J., Matthay K.K., Goldsby R., Neuhaus J., West D.C., Dubois S.G., et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskelletal Ewing sarcoma. Cancer 2011; 117 (13): 3027–32.
- Petrovich S., Aleynikova O., Shumikhina T. Epidemiological aspects of childhood onco-hematological morbidity in the Republic of Belarus. Vopr Onkol 2002; 48 (3): 301–5.
- Paulussen M., Craft A.W., Lewis I., Hackshaw A., Douglas C., Dunst J., 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: 4385–93.
- Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2009; 27: 2536–41.
- Oberlin O., Rey A., Desfachelles A.S., Philip T., Plantaz D., Schmitt C., et al. 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 2006; 24: 3997–4002.
- Juergens C., Weston C., Lewis I., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., et al. 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 2006; 47: 22–9.
- Neerav S., Joshua D., Schiffman D. R., Davis I.J., Womer R.B., Lessnick S.L., Lawlor E.R. The COG Ewing Sarcoma Biology Committee. Biomarkers in Ewing sarcoma: the promise and challenge of personalized medicine. A report from the Children's Oncology Group. Frontiers in oncology. 2013; 3: 1–13.
- 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 (Минск, Республика Беларусь), 2016; 10: 93–100.