

Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы. Обзор литературы

Д.А. Моргачева¹, Д.Ю. Панова², М.Б. Белогурова^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; ²ООО «Современная медицина»; Россия, 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский просп., 20; ³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А

Контактные данные: Дарья Андреевна Моргачева torgachevadarya483@gmail.com

Остеогенная саркома (ОС) и саркома Юинга (СЮ) – наиболее часто встречающиеся костные саркомы у детей, подростков и молодых взрослых. Пациенты с метастатическим распространением, рецидивом или рефрактерной формой заболевания имеют неблагоприятный прогноз: 5-летняя общая выживаемость не превышает 20–30 %. В настоящее время проводятся исследования в целях поиска новых мишеней и путей воздействия на эти опухоли. Цель данного обзора – представить актуальные данные из мировой литературы о потенциально эффективных таргетных препаратах для пациентов с метастатическим распространением, рецидивом или рефрактерными формами ОС и СЮ.

Ключевые слова: дети, подростки, молодые взрослые, онкология, саркома Юинга, остеогенная саркома, таргетная терапия

Для цитирования: Моргачева Д.А., Панова Д.Ю., Белогурова М.Б. Таргетная терапия в лечении метастатических, рецидивных и рефрактерных форм саркомы Юинга и остеогенной саркомы. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):57–63.

Targeted therapy in metastatic, recurrent and refractory Ewing sarcoma and osteogenic sarcoma. Review of literature

D.A. Morgacheva¹, D. Yu. Panova², M.B. Belogurova^{1,3}

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ²Ltd “Modern medicine”; 20 Kolomyazhsky Prosp., S.-Petersburg, 197341, Russia; ³Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological); 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia

Osteogenic sarcoma (OS) and Ewing sarcoma (ES) are the most common bone sarcomas in children, adolescent and young adults. Patients with metastatic, relapse or refractory disease have unfavorable prognosis: 5-year overall survival does not exceed 20–30 %. Nowadays clinical trials are conducted to find out new targets and ways of influencing these tumors. The aim of this review is to present relevant data from world literature about potential effective targeted drugs for patient with metastases, relapse or refractory OS and ES.

Key words: children, adolescent, young adults, oncology, Ewing sarcoma, osteogenic sarcoma, targeted therapy

For citation: Morgacheva D.A., Panova D.Yu., Belogurova M.B. Targeted therapy in metastatic, recurrent and refractory Ewing sarcoma and osteogenic sarcoma. Review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):57–63.

Информация об авторах

Д.А. Моргачева: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: morgachevadarya483@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9540-1162>
Д.Ю. Панова: врач-терапевт участковый ООО «Современная медицина», e-mail: dianapanova63@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9445-6866>
М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующая детским онкологическим отделением СПб КНпЦСВМП(о), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Information about the authors

D.A. Morgacheva: Pediatric Oncologist, Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: morgachevadarya483@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9540-1162>
D.Yu. Panova: General Practitioner of the Ltd “Modern medicine”, e-mail: dianapanova63@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9445-6866>
M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Hematology at the Almazov National Medical Research Center, Head of Children’s Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Вклад авторов

Д.А. Моргачева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме
Д.Ю. Панова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи
М.Б. Белогурова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

Authors’ contributions

D.A. Morgacheva: a review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the list of the references, composing a resume

D. Yu. Panova: a review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

M. B. Belogurova: design of the article, a review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Остеогенная саркома (ОС) и саркома Юинга (СЮ) — наиболее распространенные костные саркомы, возникающие у детей, подростков и молодых взрослых, и занимающие 1-е и 2-е места по частоте встречаемости в этих возрастных группах соответственно [1].

Около 85 % СЮ характеризуются наличием сбалансированной транслокации $t(11;22)(q12;q24)$ *EWSR1-FLII* [2]. В настоящее время благодаря комплексной терапии удалось достигнуть 82 % 5-летней общей выживаемости (ОВ) для локальных форм заболевания [3, 4]. Однако для метастатических форм результаты лечения остаются неудовлетворительными: 5-летняя ОВ составляет всего 30–39 % [2–4]. Рецидив СЮ также имеет неблагоприятный прогноз: 5-летняя ОВ у таких пациентов — не более 13–20 % [5, 6]. ОС демонстрирует схожие данные: для локализованных форм заболевания 5-летняя ОВ составляет 70–77 %, у больных с метастатическим поражением — около 27–30 %, а у пациентов с рецидивом заболевания — не более 20 % [7–10].

В настоящее время проводится много доклинических и клинических исследований в целях установления эффективности таргетной терапии в лечении пациентов с СЮ и ОС, имеющих неблагоприятный прогноз. Это опухоли с инициальным метастатическим распространением, рецидивы заболевания или рефрактерные к терапии опухоли.

PARP-ингибиторы

PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) представляют собой семейство белков, которые вовлечены в систему DDR (DNA damage response). Это внутриклеточный путь, который отвечает за нахождение и репарацию поврежденных участков ДНК [11]. PARP-ингибиторы препятствуют репарации ДНК в опухолевых клетках путем «захватывания» молекулы PARP на ДНК, что ведет к образованию разрывов ДНК и гибели клетки [12].

Интерес исследователей к потенциальному эффекту PARP-ингибиторов у пациентов с СЮ возник вследствие успешных доклинических исследований этой группы препаратов на клеточных моделях СЮ *in vivo* и *in vitro* [11, 13]. В исследовании Garnett et al. было продемонстрировано, что наличие транслокации *EWS-FLII* является маркером чувствительности к PARP-ингибиторам [13]. Далее в американском исследовании Brenner et al. на ксенографтах СЮ было продемонстрировано наличие возможного взаимодействия *EWS-FLII* с PARP1 путем влияния на его транскрипционную активность, а также была установлена чувствительность клеточных линий к PARP-ингибитору — олапарибу [11].

В 2014 г. во II фазе клинического исследования американской исследовательской группой Chou et al. была проведена оценка эффективности PARP-ингибитора олапариба у взрослых пациентов с метастатическим распространением и/или рецидивом СЮ. Всего в исследование были включены 12 пациентов, которые получали олапариб перорально по 400 мг дважды в сутки. Переносимость препарата была удовлетворительной, однако ни у одного испытуемого не было зарегистрировано полного или частичного ответа на терапию, у 67 % больных ($n = 8$) наблюдалось прогрессирование заболевания, у 33 % ($n = 4$) — стабилизация процесса. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,7 нед [14].

В 2020 г. Schafer et al. опубликовали результаты I/II фазы клинического исследования, в котором проводилась оценка эффективности комбинации PARP-ингибитора талазопариба с темозоломидом у детей и подростков с рефрактерными/рецидивными солидными опухолями, включая СЮ. В исследование были включены 40 пациентов, из них 15 — с СЮ, которые получали талазопариб перорально в дозе 400 мкг/м² в 1-й день терапии, а затем талазопариб перорально в дозе от 400 до 600 мкг/м² и темозоломид перорально в дозе от 20 до 55 мг/м² в дни со 2-го по 6-й, каждые 28 дней. По результатам исследования только у 2 пациентов с СЮ была зарегистрирована стабилизация процесса [15].

Несмотря на хорошие результаты доклинических исследований PARP-ингибиторов на клеточных линиях и ксенографтах СЮ, эта группа препаратов пока не продемонстрировала эффективность в клинических исследованиях у больных с СЮ. Некоторые исследователи связывают это с тем, что PARP-ингибиторы оказывают противоопухолевый эффект лишь в *de novo* возникшей СЮ [14]. Так, в доклиническом исследовании группы американских ученых Heisey et al. было проведено сравнение чувствительности к олапарибу клеток СЮ, полученных от пациентов до и после проведения химиотерапии. Исследователи сделали вывод, что чувствительность опухолевых клеток к олапарибу снижается вследствие химиоиндуцированной резистентности, что связано с повышенной экспрессией антиапоптотических белков BCL-2 и BCL-XL [16].

Антитела к IGF-1R

IGF-1R представляет собой трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью. При связывании IGF-1R с его лигандами IGF-1 и IGF-2 активируются сигнальные пути PI3K и MAPK, что индуцирует процессы клеточной пролиферации и ингибирование апоптоза [17].

Рецепторы IGF-1R экспрессируются клетками ОС и СЮ. При этом *in vitro* блокирование стимуляции IGF-1R его лигандами приводит к ингибированию сигнального пути и замедляет рост опухолевых клеток [18]. Также отмечено, что пик заболеваемости СЮ коррелирует с повышенным уровнем лигандов IGF в период полового созревания [19].

В I фазе клинического исследования Olmos et al. была проведена оценка эффективности и безопасности моноклонального антитела к IGF-1R фигитумаба у пациентов с метастатическим распространением и рефрактерным течением сарком, в том числе СЮ. В исследование были включены 16 пациентов с СЮ, которые получали фигитумаб внутривенно в дозе 20 мг/кг 1 раз в 4 нед. У 1 исследуемого был зарегистрирован полный ответ, у 1 – частичный ответ и у 6 – стабилизация процесса [20].

Схожие данные были получены Juergens et al. Все-го в их клиническое исследование были включены 107 пациентов с СЮ, которые получали фигитумаб внутривенно в дозе 30 мг/кг 1 раз в 4 нед. Были проанализированы результаты ответа на терапию у 106 больных: у 15 был достигнут частичный ответ, у 25 – стабилизация процесса. Медиана ОВ составила 8,9 мес [21].

Оценка эффективности другого моноклонального антитела к IGF-1R – ганитумаба – была проведена в США группой ученых во главе с Тар. В данное клиническое исследование входили пациенты с рецидивом или рефрактерным течением СЮ или десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли. Пациенты получали ганитумаб внутривенно в дозе 12 мг/кг 1 раз в 2 нед. По результатам исследования из 35 больных у 2 был достигнут частичный ответ, у 17 – стабилизация процесса [22].

В 2013 г. были опубликованы результаты II фазы клинического исследования Weigel et al., которые оценивали эффективность моноклонального антитела к IGF-1R циксутумаба у пациентов с рефрактерными солидными опухолями. В исследование были включены 116 пациентов, в том числе 11 – с ОС, которые получали препарат внутривенно в дозе 9 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 нед. Только у 1 из 11 больных был достигнут ответ на терапию – стабилизация процесса [23]. Wagner et al. также проводили клиническое исследование эффективности циксутумаба, но в комбинации с темсиролимусом. В исследование включались больные с рецидивом или рефрактерным течением сарком, в том числе ОС. Пациенты получали внутривенно циксутумаб в дозе 6 мг/кг и темсиролимус в дозе 8 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед. Комбинация этих препаратов, однако, также не продемонстрировала эффективности – ни у одного из исследуемых не было достигнуто объективного ответа на терапию [24].

Ингибиторы тирозинкиназ

Помимо IGF-1R клетки СЮ и ОС экспрессируют и другие тирозинкиназные рецепторы, например c-KIT, PDGFR, EGFR, VEGFR. В нормальных клетках рецепторы тирозинкиназ являются регуляторами клеточного роста, пролиферации, дифференцировки и выживания [25]. Однако при амплификации генов, мутациях и гиперэкспрессии белков может возникать aberrantный сигналинг тирозинкиназных рецепторов, что способствует развитию и прогрессированию различных опухолей [26].

В исследованиях было продемонстрировано, что экспрессия PDGFR и VEGF у пациентов с ОС является негативным прогностическим фактором и коррелирует с худшей выживаемостью [27–29].

Как минимум 3 мультитаргетных ингибитора тирозинкиназ – регорафениб, пазопаниб и кабозантиниб – продемонстрировали в исследованиях клиническую активность у пациентов с неблагоприятным прогнозом ОС и СЮ [30]. В 2017 г. были опубликованы результаты крупного международного мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором оценивались эффективность и безопасность регорафениба у пациентов с метастатическим поражением или рецидивом ОС. В экспериментальной группе больные ежедневно получали регорафениб перорально в дозе 160 мг (для детей от 10 до 17 лет доза составляла 82 мг/м²) в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. Медиана ВВП составила 16,4 нед в группе регорафениба и 4,1 нед в группе плацебо; медиана ОВ составила 11,3 и 5,9 мес соответственно [31]. В другом американском мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Davis et al. также оценивали эффективность регорафениба у больных с метастатическим распространением ОС. Всего в клиническое исследование были включены 42 пациента, которые получали регорафениб перорально в дозе 160 мг в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. По результатам исследования медиана ВВП составила 3,6 мес в группе регорафениба и 1,7 мес в группе плацебо [32].

Группа исследователей из Дании Aggerholm-Pedersen et al. провели клиническое исследование эффективности другого мультикиназного ингибитора – пазопаниба – у пациентов с метастатической формой костных сарком. Всего в исследование были включены 19 пациентов, из них 8 с ОС и 3 с СЮ. Больные получали препарат перорально в дозе 400, 600 или 800 мг ежедневно до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или смерти. У 4 пациентов с ОС и у 1 с СЮ был достигнут частичный ответ на терапию. Медиана ВВП составила 5,5 мес, медиана ОВ – 11 мес [33].

В мультицентровом исследовании группы из Франции Italiano et al. оценивали эффективность кабозантиниба у пациентов с ОС и СЮ, которые получали препарат перорально в дозе 60 мг (дети до 16 лет в дозе 40 мг/м²) в течение 28 дней. Всего в исследование были включены 90 больных (45 с ОС и 45 с СЮ): у 10 пациентов с СЮ и у 5 с ОС был достигнут частичный ответ [34].

В доклинических исследованиях была продемонстрирована эффективность ингибитора тирозинкиназ иматиниба в отношении тирозинкиназных рецепторов PDGFR и KIT *in vitro* [35, 36]. Однако в клиническом исследовании Bond et al., в котором оценивалась эффективность иматиниба у детей с рефрактерным течением или рецидивом солидных опухолей, в том числе с ОС, препарат не продемонстрировал эффективность. Больные получали иматиниб перорально в дозе 440 мг/м² в течение 28 дней. Из 12 включенных в исследование пациентов с ОС ни у одного не был достигнут объективный ответ на терапию [37].

В 2015 г. группа исследователей из Италии Grignani et al. опубликовали результаты клинического исследования эффективности мультикиназного (включая VEGFR и PDGFR) ингибитора сорафениба в сочетании с ингибитором mTOR эверолимусом у пациентов с ОС. В исследование были включены 38 больных с рецидивом или нерезектабельной ОС с прогрессированием заболевания после стандартной химиотерапии 1-й линии. Пациенты получали 800 мг сорафениба и 5 мг эверолимуса ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. У 17 (45 %) больных через 6 мес после лечения отсутствовало прогрессирование заболевания. Медиана ВВП составила 5 мес [38].

Ингибиторы mTOR

mTOR – серин/треониновая киназа, компонент PI3K-сигнального пути, которая регулирует клеточную пролиферацию и метаболизм в ответ на различные стимулы. В норме сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR регулируется тирозинкиназами, особенно рецепторами инсулина и IGF-1R [39].

В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что ингибиторы mTOR через механизм обратной связи усиливают фосфорилирование Akt в опухолевой ткани. Этот процесс реализуется через IGF-1R-зависимый механизм. Логично, что такая обратная связь может быть лимитирована путем ингибирования пути IGF-1R [40]. Учитывая эти данные, возможно предположить, что использование комбинации ингибиторов mTOR и IGF-1R позволит преодолеть резистентность к этим группам препаратов при назначении их в режиме монотерапии. Так, в исследовании на клеточных линиях сарком *in vitro* и на ксенографтах *in vivo* была показана усиленная противоопухолевая активность комбинации IGF-1R и mTOR в сравнении с применением этих агентов отдельно [41].

В 2012 г. Naing et al. опубликовали результаты клинического исследования, в котором проводилась оценка эффективности комбинации моноклонального антитела к IGF-1R циксутумумаба и ингибитора mTOR темсиролимуса у пациентов с рефрактерной формой опухолей семейства СЮ. Всего в исследование были включены 17 пациентов с СЮ, которые получали циксутумумаб внутривенно в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю и темсиролимус внутривенно в дозе 25 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед. По результатам исследования у 2 больных был достигнут полный ответ на терапию, еще у 3 – стабилизация процесса [42]. В исследовании Schwartz et al. также была проведена оценка эффективности комбинации циксутумумаба с темсиролимусом у пациентов с саркомами. В исследование были включены 388 больных, из которых у 61 была с СЮ и у 52 – ОС. Пациенты получали циксутумумаб и темсиролимус в дозе 6 мг/кг и 25 мг соответственно внутривенно 1 раз в неделю в течение 6 нед. Для пациентов с СЮ медиана ВВП составила 7,5 нед, для ОС – 6 нед [43].

Другие группы таргетных препаратов

Эрибулин – ингибитор динамики микротрубочек, механизм его действия заключается в подавлении фазы роста микротрубочек в интерфазных клетках, что тормозит митоз и индуцирует апоптоз клетки [44].

В доклиническом исследовании Kolb et al. была продемонстрирована эффективность эрибулина на ксенографтных моделях острого лимфобластного лейкоза и солидных опухолей. В 4 из 5 моделей СЮ был достигнут полный ответ [45]. В I фазе клинического исследования Schafer et al. провели оценку эффективности и безопасности эрибулина мезилата у детей с рецидивами и рефрактерными формами солидных опухолей. В исследование были включены 4 пациента с СЮ и 9 с ОС, которые получали препарат внутривенно в дозе 1,1; 1,4 и 1,8 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. Эрибулин продемонстрировал хорошую переносимость и удовлетворительный профиль токсичности. У 1 пациента с СЮ был достигнут частичный ответ [46].

Циклинзависимые киназы – группа белков, регулирующих смену фаз клеточного цикла. CDK4 и CDK6 циклинзависимые киназы контролируют переход между фазами G1 и S [47]. В некоторых опухолевых клетках, в том числе в клетках СЮ, активность CDK4/6 повышена [48]. Это происходит вследствие нарушенной экспрессии или амплификации генов, кодирующих циклины, или генов, кодирующих непосредственно киназы. При их ингибировании возникает остановка клеточного цикла [49]. Так, в доклиническом исследовании на клеточных моделях и ксенографтах СЮ было продемонстрировано, что ингибирование CDK4/6 ассоциировано с уменьшением опухолевого роста и более длительной выживаемостью [48].

Сведения о клинических исследованиях эффективности и безопасности различных таргетных препа-

ратов у пациентов с метастатическими, рецидивными и рефрактерными формами СЮ и ОС, проходящих в настоящее время, представлены в таблице.

Заключение

Обзор актуальной литературы продемонстрировал, что в настоящее время успехи применения таргетной терапии у пациентов с метастатическим распространением, рецидивом или рефрактерным течением ОС

и СЮ весьма ограничены. Умеренную эффективность в отношении данных опухолей продемонстрировали лишь некоторые ингибиторы тирозинкиназ (регорафениб, пазопаниб, кабозантиниб) и антитела к IGF-1R (фигитумумаб, ганитумаб). Поиск новых мишеней и таргетных препаратов должен быть продолжен, поскольку это позволит расширить терапевтические опции для данной группы больных и, возможно, улучшит их прогноз.

Текущие клинические исследования эффективности и безопасности различных таргетных препаратов у пациентов с метастатическими, рецидивными и рефрактерными формами СЮ и ОС

Current clinical studies of the efficacy and safety of various targeted drugs in patients with metastatic, relapsed and refractory forms of ES and OS

Идентификатор исследования на сайте ClinicalTrials.gov (NCT) ClinicalTrials.gov Study ID (NCT)	Фаза Phase	Пациенты Patients	Лечение Treatment	Статус исследования Study status
NCT02044120	I	Подростки и взрослые с рецидивом или метастатической формой СЮ <i>Adolescents and adults with recurrent or metastatic ES</i>	Нирапариб + темозоломид/нирапариб + иринотекан/нирапариб + темозоломид + иринотекан <i>Niraparib + temozolomide/niraparib + irinotecan/niraparib + temozolomide + irinotecan</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>
NCT01858168	I	Подростки и взрослые с рецидивом или метастатической формой СЮ или рабдомиосаркомой <i>Adolescents and adults with relapsed or metastatic ES or rhabdomyosarcoma</i>	Олапариб + темозоломид/олапариб + темозоломид + иринотекан <i>Olaparib + temozolomide / olaparib + temozolomide + irinotecan</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>
NCT02048371	II	Дети, подростки и молодые взрослые с СЮ, липосаркомой, ОС, рабдомиосаркомой <i>Children, adolescents and young adults with ES, liposarcoma, OS, rhabdomyosarcoma</i>	Регорафениб/плацебо <i>Regorafenib/placebo</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>
NCT02243605	II	Подростки и взрослые с рецидивом ОС или СЮ <i>Adolescents and adults with relapsed OS or ES</i>	Кабозантиниб <i>Cabozantinib</i>	Набор завершен <i>Enrollment completed</i>
NCT03359018	II	Дети и взрослые с рецидивом, метастатической или рефрактерной формой ОС <i>Children and adults with relapsed, metastatic, or refractory OS</i>	Апатиниб + HR-1210 (анти-PD1 антитело) <i>Apatinib + HR-1210 (anti-PD1 antibody)</i>	Завершено, результаты еще не опубликованы <i>Completed, results not yet published</i>
NCT01946529	II	Дети и молодые взрослые с опухолью семейства СЮ и десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью <i>Children and young adults with a tumor of ES family and a desmoplastic small round cell tumor</i>	VDC/IE*/VDC/IE + иринотекан + темозоломид + бевацизумаб + сорафениб + темсиролимус <i>VDC/IE*/VDC/IE + irinotecan + temozolomide + bevacizumab + sorafenib + temsirolimus</i>	Набор завершен <i>Enrollment completed</i>
NCT03441360	II	Дети и молодые взрослые с рецидивом или рефрактерным течением мягкотканых сарком и СЮ <i>Children and young adults with relapsed or refractory soft tissue sarcomas and ES</i>	Эрибулин <i>Eribulin</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>
NCT04129151	II	Дети и взрослые с рецидивом или рефрактерной формой СЮ <i>Children and adults with relapsed or refractory ES</i>	Палбоциклиб + ганитумаб <i>Palbociclib + ganitumab</i>	Набор пациентов <i>Patient recruitment</i>

Примечание. VDC/IE – винкристин, доксорубин, циклофосфамид/ифосфамид, этопозид.

Note. VDC/IE – vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide/ifosfamide, etoposide.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rivera-Valentin R.K., Zhu L., Hughes D.P. Bone Sarcomas in Pediatrics: Progress in Our Understanding of Tumor Biology and Implications for Therapy. *Paediatr Drugs* 2015;17(4):257–71. doi: 10.1007/s40272-015-0134-4.
- Grünewald T.G.P., Cidre-Aranaz F., Surdez, D. Tomazou E.M., de Alava E., Kovar H., Sorensen P.H., Delattre O., Dirksen U. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0003-x.
- Ferguson J.L., Turner S.P. Bone cancer: Diagnosis and Treatment Principles. *Am Fam Physician* 2018;98(4):205–13. PMID: 30215968.
- American Cancer Society. Survival rates for Ewing tumors. [Electronic resource]: <https://www.cancer.org/cancer/ewing-tumor/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (appeal date 09.05.2020).
- Leavey P.J., Mascarenhas L., Marina N., Chen Z., Krailo M., Miser J., Brown K., Tarbell N., Bernstein M.L., Granowetter L., Gebhardt M., Grier H.E.; Children Oncology Group. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multimodality therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):334–8. doi: 10.1002/psc.21618.
- Yu H., Ge Y., Guo L., Huang L. Potential approaches to the treatment of Ewing's sarcoma. *Oncotarget* 2017;8(3):5523–39. doi: 10.18632/oncotarget.12566.
- Ritter J., Bielack S.S. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii320–5. doi: 10.1093/annonc/mdq276.
- St. Jude Children's Research Hospital. Osteosarcoma [Electronic resource]: <https://www.stjude.org/disease/osteosarcoma.html> (appeal date 10.05.2020).
- American Cancer Society. Survival rates for Ewing tumors. [Electronic resource]: <https://www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (appeal date 10.05.2020).
- Shaikh A.B., Li F., Li M., He B., He X., Chen G., Guo B., Li D., Jiang F., Dang L., Zheng S., Liang C., Liu J., Lu C., Liu B., Lu J., Wang L., Lu A., Zhang G. Present Advances and Future Perspectives of Molecular Targeted Therapy for Osteosarcoma. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):506. doi: 10.3390/ijms17040506.
- Brenner J.C., Feng F.Y., Han S., Patel S., Goyal S.V., Bou-Maroun L.M., Liu M., Lonigro R., Prensner J.R., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2012;72(7):1608–13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3648.
- Gourley C., Balmaña J., Ledermann J., Serra V., Dent R., Loibl S., Pujade-Lauraine E., Boulton S.J. Moving From Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition to Targeting DNA Repair and DNA Damage Response in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(25):2257–69. doi: 10.1200/JCO.18.02050.
- Garnett M.J., Edelman E.J., Heidorn S.J., Greenman C.D., Dastur A., Lau K.W., Greninger P., Thompson I.R., Luo X., Soares J., Liu Q., Iorio F., Surdez D., Chen L., Milano R.J., Bignell G.R., Tam A.T., Davies H., Stevenson J.A., Barthorpe S., Lutz S.R., Kogera F., Lawrence K., McLaren-Douglas A., Mitropoulos X., Mironenko T., Thi H., Richardson L., Zhou W., Jewitt F., Zhang T., O'Brien P., Boisvert J.L., Price S., Hur W., Yang W., Deng X., Butler A., Choi H.G., Chang J.W., Baselga J., Stamenkovic I., Engelman J.A., Sharma S.V., Delattre O., Saez-Rodriguez J., Gray N.S., Settleman J., Futreal P.A., Haber D.A., Stratton M.R., Ramaswamy S., McDermott U., Benes C.H. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 2012;483(7391):570–5. doi: 10.1038/nature11005.
- Choy E., Butrynski J.E., Harmon D.C., Morgan J.A., George S., Wagner A.J., D'Adamo D., Cote G.M., Flamand Y., Benes C.H., Haber D.A., Baselga J.M., Demetri G.D. Phase II study of olaparib in patients with refractory Ewing sarcoma following failure of standard chemotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:813. doi: 10.1186/1471-2407-14-813.
- Schafer E.S., Rau R.E., Berg S.L., Liu X., Minard C.G., Bishop A.J.R., Romero J.C., Hicks M.J., Nelson M.D. Jr., Voss S., Reid J.M., Fox E., Weigel B.J., Blaney S.M. Phase 1/2 trial of talazoparib in combination with temozolomide in children and adolescents with refractory recurrent solid tumors including Ewing sarcoma: A Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1411). *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28073. doi: 10.1002/psc.28073.
- Heisey D.A.R., Lochmann T.L., Floros K.V., Coon C.M., Powell K.M., Jacob S., Calbert M.L., Ghotra M.S., Stein G.T., Maves Y.K., Smith S.C., Benes C.H., Levenson J.D., Souers A.J., Boikos S.A., Faber A.C. The Ewing Family of Tumors Relies on BCL-2 and BCL-XL to Escape PARP Inhibitor Toxicity. *Clin Cancer Res* 2019;25(5):1664–75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0277.
- LeRoith D., Roberts C.T. Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003;195(2):127–37. doi: 10.1016/s0304-3835(03)00159-9.
- Scotlandi K., Benini S., Sarti M., Serra M., Lollini P.L., Maurici D., Picci P., Manara M.C., Baldini N. Insulin-like growth factor I receptor-mediated circuit in Ewing's sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor: a possible therapeutic target. *Cancer Res* 1996;56(20):4570–4. PMID: 8840962.
- Van Maldegem A.M., Bovée J.V., Peterse E.F., Hogendoorn P.C., Gelderblom H. Ewing sarcoma: The clinical relevance of the insulin-like growth factor I and the poly-ADP-ribose-polymerase pathway. *Eur J Cancer* 2016;53:171–80. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.009.
- Olmos D., Postel-Vinay S., Molife L.R., Okuno S.H., Schuetz S.M., Paccagnella M.L., Batzel G.N., Yin D., Pritchard-Jones K., Judson I., Worden F.P., Gualberto A., Scurr M., de Bono J.S., Haluska P. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase 1 expansion cohort study. *Lancet Oncol* 2010;11(2):129–35. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70354-7.
- Juergens H., Daw N.C., Georger B., Ferrari S., Villarreal M., Aerts I., Whelan J., Dirksen U., Hixon M.L., Yin D., Wang T., Green S., Paccagnella L., Gualberto A. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4534–40. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0670.
- Tap W.D., Demetri G., Barnette P., Desai J., Kavan P., Tozer R., Benedetto P.W., Deng H., McCaffery I., Leitch I., Badola S., Chang S., Zhu M., Tolcher A. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1849–56. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2359.
- Weigel B., Malempati S., Reid J.M., Voss S.D., Cho S.Y., Chen H.X., Krailo M., Villaluna D., Adamson P.C., Blaney S.M. Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(3):452–6. doi: 10.1002/psc.24605.
- Wagner L.M., Fouladi M., Ahmed A., Krailo M.D., Weigel B., DuBois S.G., Doyle L.A., Chen H., Blaney S.M. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):440–4. doi: 10.1002/psc.25334.
- Fleuren E.D., Versleijen-Jonkers Y.M., Boerman O.C., van der Graaf W.T. Targeting receptor tyrosine kinases in osteosarcoma and Ewing sarcoma: current hurdles and future perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2014;1845(2):266–76. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.02.005.
- Zwick E., Bange J., Ullrich A. Receptor tyrosine kinase signalling as a target for cancer intervention strategies. *Endocr Relat Cancer* 2001;8(3):161–73. doi: 10.1677/erc.0.0080161.
- Sulzbacher I., Birner P., Trieb K., Traxler M., Lang S., Chott A. Expression of platelet-derived growth factor-AA is associated with tumor progression in osteosarcoma. *Mod Pathol* 2003;16:66–71. doi: 10.1097/01.MP.0000043522.76788.0A.
- Bozzi F., Tamborini E., Negri T., Pastore E., Ferrari A., Luksch R., Casanova M., Pierotti M.A., Bellani F.F., Pilotti S. Evidence for activation of KIT, PDGFR α , and PDGFR β receptors in the Ewing sarcoma family of tumors. *Cancer* 2007;109:1638–45. doi: 10.1002/cncr.22587.
- Yu X.-W., Wu T.-Y., Yi X., Ren W.-P., Zhou Z.-B., Sun Y.-Q., Zhang C.-Q. Prognostic significance of VEGF expression in osteosarcoma:

- A meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:155–60. doi: 10.1007/s13277-013-1019-1.
30. Bailey K., Cost C., Davis L., Glade-Bender J., Grohar P., Houghton P., Isakoff M., Stewart E., Laack N., Yustein J., Reed D., Janeway K., Gorlick R., Lessnick S., DuBois S., Hingorani P. Emerging novel agents for patients with advanced Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group (COG) New Agents for Ewing Sarcoma Task Force. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-493. doi: 10.12688/f1000research.18139.1.
 31. Duffaud F., Mir O., Boudou-Rouquette P., Piperno-Neumann S., Penel N., Bompas E., Delcambre C., Kalbacher E., Italiano A., Collard O., Chevreau C., Saada E., Isambert N., Delaye J., Schiffler C., Bouvier C., Vidal V., Chabaud S., Blay J.Y.; French Sarcoma Group. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):120–33. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30742-3.
 32. Davis L.E., Bolejack V., Ryan C.W., Ganjoo K.N., Loggers E.T., Chawla S., Agulnik M., Livingston M.B., Reed D., Keedy V., Rushing D., Okuno S., Reinke D.K., Riedel R.F., Attia S., Mascarenhas L., Maki R.G. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1424–31. doi: 10.1200/JCO.18.02374.
 33. Aggerholm-Pedersen N., Rossen P., Rose H., Safwat A. Pazopanib in the Treatment of Bone Sarcomas: Clinical Experience. *Transl Oncol* 2020;13(2):295–9. doi: 10.1016/j.tranon.2019.12.001.
 34. Italiano A., Mir O., Mathoulin-Pelissier S., Penel N., Piperno-Neumann S., Bompas E., Chevreau C., Duffaud F., Entz-Werlé N., Saada E., Ray-Coquard I., Lervat C., Gaspar N., Marec-Berard P., Pacquement H., Wright J., Toulmonde M., Bessede A., Crombe A., Kind M., Bellera C., Blay J.Y. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):446–55. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3.
 35. Nurmio M., Toppari J., Zaman F., Andersson A.M., Paranko J., Söder O., Jahnukainen K. Inhibition of tyrosine kinases PDGFR and C-Kit by imatinib mesylate interferes with postnatal testicular development in the rat. *Int J Androl* 2007;30(4):366–76; discussion 376. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00755.x.
 36. McGary E.C., Onn A., Mills L., Heimberger A., Eton O., Thomas G.W., Shtivelband M., Bar-Eli M. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor receptor phosphorylation of melanoma cells but does not affect tumorigenicity *in vivo*. *J Invest Dermatol* 2004;122(2):400–5. doi: 10.1046/j.0022-202X.2004.22231.x.
 37. Bond M., Bernstein M.L., Pappo A., Schultz K.R., Krailo M., Blaney S.M., Adamson P.C. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: A Children's Oncology Group study. *Pediatr. Blood Cancer* 2008;50:254–8. doi: 10.1002/pbc.21132.
 38. Grignani G., Palmerini E., Ferraresi V., D'Ambrosio L., Bertulli R., Asafei S.D., Tamburini A., Pignochino Y., Sangiolo D., Marchesi E., Capozzi F., Biagini R., Gambarotti M., Fagioli F., Casali P.G., Picci P., Ferrari S., Aglietta M.; Italian Sarcoma Group. Sorafenib and everolimus for patients with unresectable high-grade osteosarcoma progressing after standard treatment: A non-randomised phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2015;16:98–107. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71136-2.
 39. Oldham S., Hafen E. Insulin/IGF and target of rapamycin signaling: a TOR de force in growth control. *Trends Cell Biol* 2003;13(2):79–85. doi: 10.1016/s0962-8924(02)00042-9.
 40. O'Reilly K.E., Rojo F., She Q.B., Solit D., Mills G.B., Smith D., Lane H., Hofmann F., Hicklin D.J., Ludwig D.L., Baselga J., Rosen N. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 2006;66(3):1500–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2925.
 41. Kurmasheva R.T., Dudkin L., Billups C., Debelenko L.V., Morton C.L., Houghton P.J. The insulin-like growth factor-1 receptor-targeting antibody, CP-751,871, suppresses tumor-derived VEGF and synergizes with rapamycin in models of childhood sarcoma. *Cancer Res* 2009;69(19):7662–71. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1693.
 42. Naing A., LoRusso P., Fu S., Hong D.S., Anderson P., Benjamin R.S., Ludwig J., Chen H.X., Doyle L.A., Kurzrock R. Insulin growth factor-receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with refractory Ewing's sarcoma family tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(9):2625–31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0061.
 43. Schwartz G.K., Tap W.D., Qin L.X., Livingston M.B., Undevia S.D., Chmielowski B., Agulnik M., Schuetz S.M., Reed D.R., Okuno S.H., Ludwig J.A., Keedy V., Rietschel P., Kraft A.S., Adkins D., Van Tine B.A., Brockstein B., Yim V., Bitas C., Abdullah A., Antonescu C.R., Condy M., Dickson M.A., Vasudeva S.D., Ho A.L., Doyle L.A., Chen H.X., Maki R.G. Cixutumumab and temsirolimus for patients with bone and soft-tissue sarcoma: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):371–82. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70049-4.
 44. Okouneva T., Azarenko O., Wilson L., Littlefield B.A., Jordan M.A. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol Cancer Ther* 2008;7(7):2003–11. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0095.
 45. Kolb E.A., Gorlick R., Reynolds C.P., Kang M.H., Carol H., Lock R., Keir S.T., Maris J.M., Billups C.A., Desjardins C., Kurmasheva R.T., Houghton P.J., Smith M.A. Initial testing (stage I) of eribulin, a novel tubulin binding agent, by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(8):1325–32. doi: 10.1002/pbc.24517.
 46. Schafer E.S., Rau R.E., Berg S., Liu X., Minard C.G., D'Adamo D., Scott R., Reyderman L., Martinez G., Devarajan S., Reid J.M., Fox E., Weigel B.J., Blaney S.M. A phase 1 study of eribulin mesylate (E7389), a novel microtubule-targeting chemotherapeutic agent, in children with refractory or recurrent solid tumors: A Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1314). *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(8):e27066. doi: 10.1002/pbc.27066.
 47. Schettini F., De Santo I., Rea C.G., De Placido P., Formisano L., Giuliano M., Arpino G., De Laurentis M., Puglisi F., De Placido S., Del Mastro L. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol* 2018;8:608. doi: 10.3389/fonc.2018.00608.
 48. Kennedy A.L., Vallurupalli M., Chen L., Crompton B., Cowley G., Vazquez F., Weir B.A., Tsherniak A., Parasuraman S., Kim S., Alexe G., Stegmaier K. Functional, chemical genomic, and super-enhancer screening identify sensitivity to cyclin D1/CDK4 pathway inhibition in Ewing sarcoma. *Oncotarget* 2015;6(30):30178–93. doi: 10.18632/oncotarget.4903.
 49. Serrano M., Hannon G.J., Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993;366(6456):704–7. doi: 10.1038/366704a0.

Статья поступила в редакцию: 10.11.2020. Принята в печать: 12.12.2020.
Article was received by the editorial staff: 10.11.2020. Accepted for publication: 12.12.2020.