

## VEGF-блокада локализованных форм сарком Юинга при прогнозируемой на основании молекулярных маркеров ангиогенеза химиорезистентности новообразования

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

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»  
Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район,  
Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контактные данные: Леонид Петрович Киселёв leonslight@mail.ru

У трети пациентов с локализованными (неметастатическими) формами опухолей семейства саркомы Юинга (СЮ) имеет место резистентность к современным схемам системной терапии, что приводит к развитию рецидива заболевания. Прогнозирование таких случаев в целях своевременной интенсификации лечения возможно посредством изучения биологии опухолевого процесса и в частности ангиогенеза (АГ) — процесса формирования опухолью собственной сосудистой сети. Ранее мы установили, что уровень маркеров АГ (экспрессии мРНК гена *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудистого эндотелия *VEGFA165/VEGFA189*) в ткани опухоли перед началом лечения позволяет дифференцировать пациентов с локализованной СЮ на группы благоприятного и неблагоприятного исходов заболевания.

**Целью настоящего исследования** была интенсификация лечения посредством блокады АГ для пациентов с прогнозируемым на основании уровня маркеров АГ неблагоприятным исходом. В исследование были включены 29 пациентов детского возраста с локализованными формами СЮ. Для больных, которым в проспективном режиме был спрогнозирован неблагоприятный исход заболевания на основании уровня маркеров АГ (51,7%), стандартный терапевтический план был интенсифицирован посредством использования препарата бевацизумаб. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) для них составила 66,7%. БСВ больных со спрогнозированным благоприятным исходом (48,3%) была 100%. БСВ объединенной когорты пациентов составила 82,8%. Показано, что антиангиогенная терапия может быть эффективна у пациентов с локализованными формами СЮ при прогнозируемом (на основании уровня маркеров АГ) неблагоприятном исходе заболевания.

**Ключевые слова:** ангиогенез, дети, саркома Юинга, диагностика и лечение, прогностические маркеры, фактор роста сосудистого эндотелия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-49-55

### VEGF-blockade of localized Ewing's sarcoma based on angiogenesis markers in pretreatment tumor tissue

L.P. Kisialeu, T.V. Savitskaia, O.V. Aleinikova

Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus

A third of patients with localized (non-metastatic) forms of tumors of the Ewing sarcoma family (ES) have resistance to modern systemic therapy regimens, which leads to a relapse of the disease. Forecasting such cases for the purpose of timely intensification of treatment is possible by studying the biology of the tumor process and in particular angiogenesis (AG) — the process of formation of the tumor by the own vascular network. Earlier, we found that the level of AG markers (*TFPI2* mRNA expression (tissue factor inhibitor) and the ratio of *VEGFA165/VEGFA189* vascular endothelial growth factor isoforms) in the tumor tissue prior to treatment can differentiate patients. Previously we have established the ability to predict poor outcome based on mRNA expression levels of both *TFPI2* (tissue factor pathway inhibitor 2) and *VEGFA165/VEGFA189* (vascular endothelial growth factor isoforms) ratio in pretreatment tumor tissue, it makes it possible to differentiate patients from localized ES into groups of favorable and unfavorable outcome of the disease.

**The aim of this study** was to intensify treatment by blockade of AH for patients with an adverse outcome predicted by the level of AH markers. VEGF-blockade was used to enhance the therapeutic effects for patients with a predicted adverse outcome. 29 patients with localized forms ES included in the study. For patients with adverse prognosis (51.7%) standard chemotherapy has been strengthened through bevacizumab (VEGF inhibitor). 5-years Event-free survival (EFS) for patients with adverse prognosis was 66.7% for patients with good prognosis — 100%, for all patients EFS rate was 82.4%. EFS of the combined cohort of patients was 82.8%. It was shown that anti-angiogenic therapy can be effective in patients with localized forms of ES with a predictable (based on the level of AH markers) adverse outcome of the disease.

**Key words:** angiogenesis, children, Ewing's sarcoma, diagnosis and management, prognostic markers, vascular endothelial growth factor

## Введение

К настоящему моменту термин «опухоль семейства саркомы Юинга» (СЮ) объединяет классическую костную СЮ, экстраскелетную СЮ, опухоль Аскина грудной стенки и периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль (ПНЭО). Все эти саркомы являются высоко агрессивными новообразованиями с высоким потенциалом развития и метастазирования [1–4]. Подавляющее большинство метастатических форм заболевания имеют неблагоприятный исход, а при локализованных (неметастатических) формах около трети пациентов развивают ранний рецидив заболевания; стандартный план системной химиотерапии (ХТ) является для них малоэффективным [5–6]. Пол, возраст, размер опухоли, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), центральная локализация характеризуются широким диапазоном параметров, и степень их влияния на клинический исход часто пересматривается. В современных базовых клинических протоколах все пациенты с локализованными формами СЮ получают индукционную ХТ по идентичным планам, независимо от перечисленных выше критериев [7–8]. Достижения в понимании биологии неопластического процесса рассматриваются в настоящий момент в качестве возможностей прогнозирования больных с неблагоприятным исходом заболевания перед началом системной терапии. Ангиогенез (АГ) – процесс формирования опухоли собственной сосудистой сети, является безусловным условием развития и распространения новообразования [9–10]. Ранее мы установили, что уровень маркеров АГ (экспрессии мРНК гена *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудистого эндотелия VEGFA165/VEGFA189) в ткани опухоли перед началом лечения позволяет дифференцировать пациентов с локализованной СЮ на группы благоприятного и неблагоприятного исхода заболевания [11].

**Целью настоящего исследования** была интенсификация лечения посредством блокады АГ для пациентов с прогнозируемым на основании уровня его маркеров неблагоприятным исходом заболевания.

## Материалы и методы

### Пациенты

В исследование включены 29 пациентов с локализованными опухолями семейства СЮ, которые с 2011 по 2015 г. проходили диагностический комплекс и получали лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь) [12]. Исследовался 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 пациентов в исследование было гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое подтверждение диагноза. Больным проводилось программное системное лечение и осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия (ЛТ), только ЛТ). Режим ХТ (режим А) включал четырехкомпонентные блоки индукции (винкристин, доксорубин, ифосфамид и этопозид) [13]; консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин D). При постановке диагноза СЮ уровень экспрессии мРНК *TFPI2* и соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли исследовались в проспективном режиме. В качестве молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза (МКНП) нами ранее был определен уровень экспрессии мРНК гена *TFPI2*  $\leq 0,8$  и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189  $\leq 1,0$  в ткани опухоли перед началом терапии [11]. В случае наличия МКНП стандартная терапия была усилена посредством назначения препарата бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в день 1 каждого блока ХТ ( $n = 15$ ) (режим Б). Для больных с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза терапия была стандартной (режим А). Клинико-патологические характеристики пациентов представлены в таблице.

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 и обратной транскриптаз-полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени тотальная РНК выделялась с использованием RNeasy Mini Kit (Qiagen, XX, Germany) 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, USA).

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

Клинико-патологические характеристики общей когорты, пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Характеристика	Все пациенты, N = 29		Пациенты с благоприятным прогнозом, N = 15		Пациенты с неблагоприятным прогнозом, N = 14		p*
	N	%	N	%	N	%	
<b>Пол</b>							
мужской	16	55,2	7	50,0	9	60,0	0,5884
женский	13	44,8	7	50,0	6	40,0	
<b>Возраст, годы (медиана)</b>	13,0 (1,6–21,9)	–	13,3 (3,6–21,9)	–	11,8 (1,6–19,1)	–	0,2703
<b>ЛДГ, Ед/мл (медиана)</b>	456 (216–783)	–	462 (316–783)	–	408 (216–765)	–	0,2517
<b>Локализация</b>							
центральная	7	24,1	3	21,4	4	26,7	0,7418
аксиальная	22	75,9	11	78,6	11	73,3	
<b>Гистология</b>							
классическая СЮ	21	72,4	10	71,4	11	73,3	0,9086
ПНЭО	8	27,6	4	28,6	4	26,7	
<b>Размер опухоли, см (медиана)</b>	10,1 (1,3–20,1)	–	10,3 (3,4–20,1)	–	9,6 (1,3–16,1)	–	0,2517
<b>Объем опухоли, мл (медиана)</b>	128,0 (25,1–640,3)	–	133,5 (34,3–640,2)	–	114,1 (25,1–392,2)	–	0,3825
<b>Операция</b>							
широкая резекция	14	48,4	7	50,0	8	53,3	0,8575
частичная резекция	7	24,2	4	28,6	2	13,4	0,3114
не выполнялась	8	27,4	3	21,4	5	33,3	0,4735
<b>Локальный контроль</b>							
только операция	15	51,7	7	50,0	8**	53,3	0,8575
операция и облучение	6	20,7	4	28,6	2	13,4	0,3114
только облучение	8	27,6	3	21,4	5	33,3	0,4735
<b>Гистологический ответ</b>							
некроз ≥ 90 %***	16	80,0	9	81,6	7	77,8	0,8221
некроз < 90 %	4	20,0	2	18,2	2	22,2	
<b>Режим ХТ</b>							
режим А****	14	48,3	14	100,0	0	0,0	–
режим Б	15	51,7	0	0,0	15	100,0	

**Примечание.** \* – значение p определено при сравнении данных пациентов групп благоприятного и неблагоприятного прогноза; \*\* – одной пациентке из группы неблагоприятного прогноза локальный контроль был проведен перед системной полихимиотерапией (образование было удалено в пределах здоровых тканей при биопсии, патоморфоз не оценивался), она погибла от сепсиса после 1-го курса лечения; 4 пациентам группы благоприятного прогноза и 2 пациентам группы неблагоприятного прогноза с неполным удалением опухоли после хирургического этапа была проведена локальная ЛТ; \*\*\* – по критериям протокола патоморфоз должен оцениваться только при полном удалении новообразования и исследования всего опухолевого материала. В настоящем исследовании дополнительно приведены данные о патоморфозе опухоли после неполного удаления: 4 случая для группы благоприятного прогноза и 2 наблюдения для группы неблагоприятного прогноза; \*\*\*\* – описание режимов ХТ представлено в разделе «Материалы и методы».

ПЦР в реальном времени для генов *VEGFA* и *TFPI2* проводилась с использованием коммерческих систем (TaqMan Gene Expression Assays; Applied Biosystems, Foster City, CA, ID Hs00900054 мл и Hs00197918 мл соответственно). Праймеры и зонды для количественной оценки VEGF-изоформ при ПЦР в реальном времени были использованы так, как описано в публикации Т. Gustafsson et al. [14]. Реакция проводилась в 20 мкл реакционной смеси с окончательным разведением 1× в (TaqMan PCR universalmaster mix, Applied Biosystems) в соответствии с протоколом

производителя и с помощью оборудования Icyler (Bio-Rad, Hercules, CA) в режиме реального времени. Относительные величины иРНК генов в образцах были рассчитаны по показателям стандартных кривых, полученных путем амплификации серийного разведения обратно транскрибированной тотальной РНК. Значения исследованных показателей были представлены в виде относительных величин.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы R-statistics версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL.

Clinical and pathological characteristics of the general cohort, patients with favorable and unfavorable prognosis

Characteristics	All patients, N = 29		Patients with favourable prognosis, N = 15		Patients with unfavorable prognosis, N = 14		p*
	N	%	N	%	N	%	
<b>Sex</b>							
male	16	55.2	7	50.0	9	60.0	0.5884
female	13	44.8	7	50.0	6	40.0	
<b>Age, years (median)</b>	13.0 (1.6–21.9)	–	13.3 (3.6–21.9)	–	11.8 (1.6–19.1)	–	0.2703
<b>Lactat dehydrogenase, U/ml (median)</b>	456 (216–783)	–	462 (316–783)	–	408 (216–765)	–	0.2517
<b>Localiation</b>							
central	7	24.1	3	21.4	4	26.7	0.7418
axial	22	75.9	11	78.6	11	73.3	
<b>Histology</b>							
classical Ewing sarcoma	21	72.4	10	71.4	11	73.3	0.9086
primitive neuroectodermal tumor	8	27.6	4	28.6	4	26.7	
<b>Tumor size, cm (median)</b>	10.1 (1.3–20.1)	–	10.3 (3.4–20.1)	–	9.6 (1.3–16.1)	–	0.2517
<b>Tumor volume, ml (median)</b>	128.0 (25.1–640.3)	–	133.5 (34.3–640.2)	–	114.1 (25.1–392.2)	–	0.3825
<b>Surgical procedure</b>							
wide resection	14	48.4	7	50.0	8	53.3	0.8575
partial resection	7	24.2	4	28.6	2	13.4	0.3114
not performed	8	27.4	3	21.4	5	33.3	0.4735
<b>Local control</b>							
only surgery	15	51.7	7	50.0	8**	53.3	0.8575
surgery and radiation	6	20.7	4	28.6	2	13.4	0.3114
only radiation	8	27.6	3	21.4	5	33.3	0.4735
<b>Histology report</b>							
necrosis ≥ 90 %***	16	80.0	9	81.6	7	77.8	0.8221
necrosis < 90 %	4	20.0	2	18.2	2	22.2	
<b>Chemotherapy regimen</b>							
regimen A****	14	48.3	14	100.0	0	0.0	–
regimen B	15	51.7	0	0.0	15	100.0	

Note. \* – the p-value, determined for the compared groups with favorable and unfavorable prognosis; \*\* – one patient from the unfavourable prognosis group had local control before system polychemotherapy for (the neoplasm was removed within the healthy tissue with biopsy, pathomorphosis was not evaluated), she died from sepsis after the first course of treatment; 4 patients with favorable prognosis and 2 patients with unfavorable prognosis with partial removal of the tumor after the surgical stage were subjected to a local RT; \*\*\* – according to the criteria of the protocol, pathomorphosis should be assessed only with complete removal of the neoplasm and examination of the entire tumor material. This study focuses on the following events: 4 events for the favorable prognosis group and 2 observations for the unfavorable prognosis group; \*\*\*\* – the description of CT regimens can be found in the section “Materials and Methods”.

Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводилось с помощью  $\chi^2$  теста. Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Майера. Различия в выживаемости оценивали с использованием log-rank теста. Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков, различия кумулятивных частот оценивались с использованием теста Грея. Все различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Пациентам 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 видно из рис. 1, 14/29 (48,2 %) больных были локализованы вне области МКНП; у них констатирован благоприятный исход заболевания после прове-

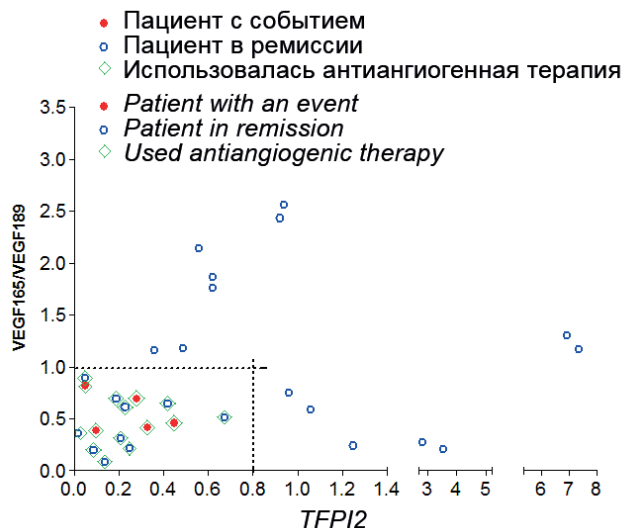


Рис. 1. Экспрессия мРНК гена *TFPI2* и соотношения изоформ *VEGFA165/VEGFA189* у пациентов с локализованными формами СЮ в зависимости от клинического исхода заболевания

Fig. 1. Expression of *TFPI2* gene and the ratio of *VEGFA165/VEGFA189* isoforms in patients with localized forms of Ewing sarcoma depending on the clinical outcome of the disease

дения стандартной системной терапии (все пациенты живы без событий). В область МКНП перед началом системного лечения были локализованы 15/29 (51,8 %) пациентов; для них оно было интенсифицировано посредством использования антиангиогенной терапии. Отрицательные события и неблагоприятный исход заболевания (4 рецидива, 1 токсическая смерть) констатированы только у больных, локализованных в область МКНП. На момент анализа 1 пациент с рецидивом жив и находится во 2-й ремиссии.

Все больные группы неблагоприятного прогноза получили бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в день 1 каждого блока индукционной и консолидирующей терапии. Мы не отметили каких-либо выраженных дополнительных проявлений токсичности и констатируем возможность выполнимости данной схемы. Погибшей пациентке был 1 год 7 месяцев. Был проведен 1-й блок терапии, она вошла в нейтропению, случился молниеносный сепсис, приведший к смерти. У нее была опухоль мягких тканей в области таза (1,3 см), которую удалили при биопсии.

Характеристика неблагоприятных исходов:

- 1) смерть от сепсиса через 1 мес;
- 2) локальный рецидив через 1,5 года;
- 3) локальный рецидив через 5 мес;
- 4) локальный рецидив через 14 мес;
- 5) системный рецидив через 1,5 года — мультиочаговое поражение легких, (первичный очаг — большой палец правой стопы, состояние после удаления + облучения стопы, без признаков продолженного роста).

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

Показатели 5-летней БСВ пациентов в зависимости от наличия МКНП представлены на рис. 2.

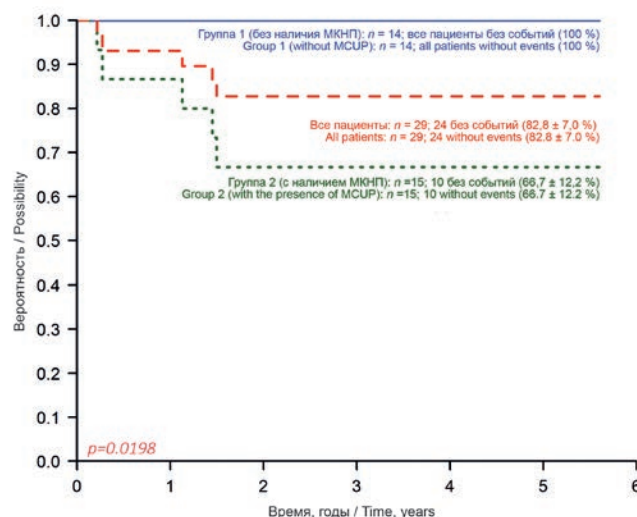


Рис. 2. БСВ пациентов (n = 29) в зависимости от наличия МКНП

Fig. 2. EFS depending on the presence of MCUP (molecular combination of unfavorable prognosis)

Как видно из рис. 2, показатель 5-летней БСВ пациентов без наличия МКНП (группа 1) составил 100 %. Показатель 5-летней БСВ пациентов с наличием МКНП (группа 2) был 66,7 %. Пятилетняя БСВ пациентов объединенной когорты составила 82,8 %.

Показатели 5-летней ОВ пациентов в зависимости от наличия МКНП представлены на рис. 3.

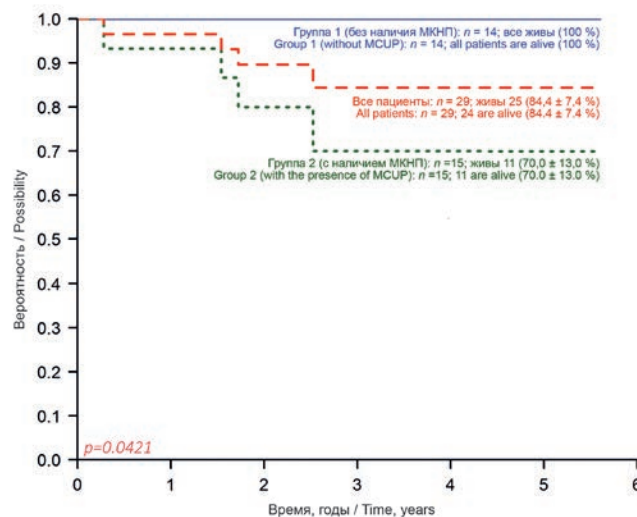


Рис. 4. ОВ пациентов (n = 29) в зависимости от наличия МКНП

Fig. 4. OS depending on the presence of MCUP

Как видно из рис. 3, показатель 5-летней ОВ пациентов без наличия МКНП (группа 1) составил 100 %.

Показатель 5-летней ОВ пациентов с наличием МКНП (группа 2) был 70,0 %. Показатель 5-летней ОВ пациентов объединенной когорты составил 84,4 %.

Показатели КЧР пациентов за 5-летний период наблюдения представлены на рис. 4.

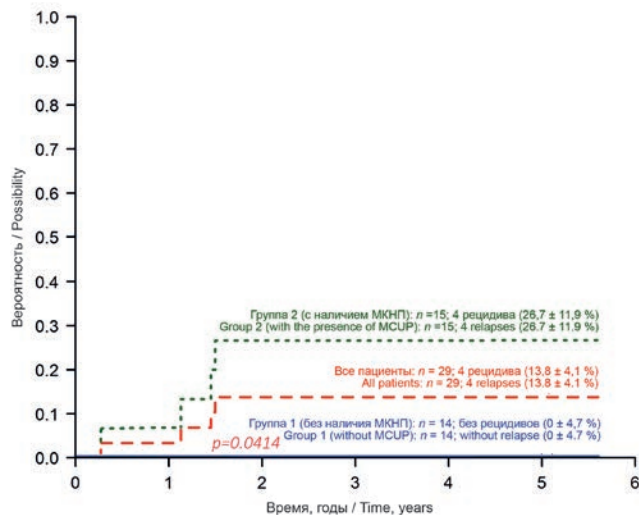


Рис. 4. КЧР пациентов (n = 29) в зависимости от наличия МКНП

Fig. 4. CIR depending on the presence of MCUP

Как видно из рис. 4, показатель КЧР за 5-летний период наблюдения пациентов без наличия МКНП (группа 1) составил 0 %. Показатель КЧР пациентов с наличием МКНП (группа 2) был 26,7 %. Показатель КЧР у всех пациентов объединенной когорты составил 13,8 %.

### Обсуждение

Настоящее исследование сообщает о возможности персональной интенсификации терапии пациентам с локализованными формами СЮ. На сегодняшний день около трети подобных больных имеют химио-резистентность опухоли и развивают ранний рецидив заболевания. Ранее мы установили маркеры АГ, которые позволяют на этапе инициальной диагностики прогнозировать случаи с неблагоприятным ответом опухоли на системную терапию [11]. Для таких пациентов было интенсифицировано лечение посредством блокады АГ.

Оценивая клинико-патологические характеристики пациентов группы с благоприятным и неблагоприятным молекулярным прогнозом (см. таблицу), можно констатировать, что такие показатели, как инициальный уровень ЛДГ, возраст, объем и размер опухоли характеризовались широким диапазоном и отсутствием значимых отличий в медианных значениях. Локализация опухоли, степень посттерапевтического некроза, пол пациентов и вид локального контроля также значимо не отличались в сравнива-

емых группах. Оценивая неблагоприятные события, обращает на себя внимание тот факт, что большинство рецидивов заболевания (3 из 4) характеризовались как локализованные, но не системные. Все они произошли у пациентов, изначально определенных в группу с неблагоприятным прогнозом и получавших бевацизумаб. Можно предположить, что осуществленная своевременная дополнительная блокада АГ в определенной степени профилактировала системное распространение опухолевого процесса.

Современные таргетные препараты, направленные на подавление роста опухолевых сосудов, вызывают несомненный интерес в качестве варианта усиления антинеопластического воздействия [14, 15]. В качестве первого опыта для СЮ исследователи из Children's Oncology Group (COG) использовали метроную антиангиогенную терапию: винбластин и целекоксиб совместно с базовой схемой [16, 17]. В Европейском союзе и Соединенных Штатах Америки сейчас проводится несколько исследований эффективности блокады АГ при СЮ [17, 18]. 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 (протокол № NCT00516295) [18]. Кооперативное мультицентровое исследование, стартовавшее 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 первой линии лечения для детей от 2 до 17 лет, в том числе с первично-метастатическими формами рабдомиосарком, нерабдоидных опухолей и СЮ (протокол № NCT00643565) [18]. В нашем исследовании бевацизумаб дополнял стандартную цитостатическую терапию пациентам с локализованными формами СЮ, у которых был спрогнозирован высокий риск возврата заболевания на основании уровней маркеров АГ в опухолевой ткани перед началом лечения.

Для пациентов, которым в проспективном режиме был спрогнозирован неблагоприятный исход заболевания на основании уровня маркеров АГ (51,7 %), стандартный терапевтический план был интенсифицирован посредством блокады АГ препаратом бевацизумаб. Пятилетняя БСВ для них составила 66,7 %. БСВ пациентов, у которых был спрогнозирован благоприятный исход (48,3 %), – 100 %. БСВ объединенной когорты пациентов составила 82,8 %. Пятилетняя ОВ пациентов без наличия МКНП (с прогнозируемым благоприятным исходом) – 100 %. Показатель 5-летней ОВ пациентов с наличием МКНП и использованием антиангиогенной терапии составил 70,0 %. Пятилетняя ОВ всех пациентов объединенной когорты – 84,4 %.

Показатели КЧР за 5-летний период для пациентов без наличия МКНП (с прогнозируемым благоприятным исходом) составили 0 %. КЧР пациентов с наличием МКНП и использованием антиангиогенной терапии – 26,7 %. КЧР всех пациентов – 13,8 %.

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

### Выводы

VEGF-блокада может быть эффективна для пациентов с локализованными формами СЮ при прогнозируемом (на основании уровня экспрессии маркеров АГ в ткани опухоли) неблагоприятном клиническом исходе заболевания.

### Источник финансирования

Исследование осуществлено при финансовой поддержке Государственного научно-технического комитета Республики Беларусь. Государственная научно-техническая программа «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Онкология».

### Конфликт интересов

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

### Признательность

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алейникова О.В., Потапнев М.П., Сыцкевич О.Н. и др. Достижения детской онкологии и гематологии в Республике Беларусь. Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии: Материалы VIII международного симпозиума. Минск, 2000. С. 3–8. [Aleynikova O.V., Potapnev M.P., Syckevich O.N. et al. Achievements of children's oncology and hematology in the Republic of Belarus. Actual questions of children's oncology and hematology: Proceedings of the VIII International Symposium. Minsk, 2000. Pp. 3–8. (In Russ.)].
2. 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. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.R., Grachev N.S., Karachunskiy A.I., Novichkova G.A. Principles and tools of evidence-based medicine in pediatric hematology/oncology. Doctor.ru 2015;10(111):6–13. (In Russ.)].
3. Ries L.A., Smith M.A., Gurney J.G. et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
4. Thway K. Pathology of soft tissue sarcomas. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2009;21(9):695–705. doi: 10.1016/j.clon.2009.07.016.
5. Padhye B., McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent Ewing sarcoma in children and young adults. CancerForum 2010;34(3):128–34.
6. Granowetter L., Womer R., Devidas 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(15):2536–41. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
7. Padhye B., McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent Ewing sarcoma in children and young adults. CancerForum 2010;34(3):3.
8. Paulussen M., Craft A.W., Lewis I. et al; European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. 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):4385–93. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5720.
9. 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):2209–16. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2542.
10. Ordóñez J.L., Osuna D., Herrero D., de Alava E., Madoz-Gúrpide J. Advances in Ewing's sarcoma research: where are we now and what lies ahead? Cancer Res 2009;69(18):7140–50. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4041.
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;10(1):93–100. [Kisialeu L., Savitskaia T., Lipay N., Aleynikova O. TFPI2, VEGFA165 and VEGFA189 as independent prognostic factors for localized forms of Ewing's sarcoma. Onkologicheskij zhurnal = Oncological Journal 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;48(3):301–5. [Petrovich S., Aleinikova O., Shumikhina T. Epidemiological aspects of childhood oncohematological morbidity in the Republic of Belarus. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2002;48(3):301–5. (In Russ.)].
13. Juergens C., Weston C., Lewis I. 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(1):22–9. doi: 10.1002/pbc.20820.
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):2137–46. doi: 10.1152/jappphysiol.01402.2004.
15. Schaefer K.L., 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.
16. Glade Bender J.L., Adamson P.C., Reid J.M. et al.; Children's Oncology Group Study. 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.
17. Subbiah V., Anderson P., Lazar A.J. et al. Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. Curr Treat Options Oncol 2009;10(1–2):126–40. doi: 10.1007/s11864-009-0104-6.
18. DuBois S.G., Marina N., Glade-Bender J. Angiogenesis and vascular targeting in Ewing sarcoma: a review of preclinical and clinical data. Cancer 2010;116(3):749–57. doi: 10.1002/cncr.24844.