

**Л. П. Киселёв, О. В. Алейникова**

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

**ПРИМИТИВНАЯ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ КОСТЕЙ  
И МЯГКИХ ТКАНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ  
И ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЗА 15-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД**

Оценены клинико-патологические характеристики и долгосрочные показатели выживаемости пациентов с примитивной периферической нейроэктодермальной опухолью (пПНЭО) костей и мягких тканей. В анализ включены 53 пациента с пПНЭО, получавших лечение с 1999 по 2014 г. Общая выживаемость для всей когорты пациентов составила 60,2 %, при локализованных и метастатических формах – 70,3 и 20,0 % соответственно. Не выявлено значимых отличий в характеристиках пациентов (пол, возраст, уровень лактатдегидрогеназы, размер и локализация опухоли и др.), позволяющих прогнозировать исход заболевания перед началом терапии.

Показатели долгосрочной выживаемости пациентов детского возраста с пПНЭО костей и мягких тканей в Республике Беларусь соответствует стандартам стран с развитой структурой здравоохранения. Молекулярные маркеры, характеризующие биологию новообразования, необходимы для прогнозирования исхода заболевания у пациентов, опухоль которых может быть резистентной к современным схемам лечения.

*Ключевые слова:* периферическая нейроэктодермальная опухоль костей и мягких тканей у детей, лечение, выживаемость.

**L. Kisialeu, O. Aleinikova**

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

**CLINICAL OUTCOMES AND SURVIVAL RATES OVER THE 15-YEAR PERIOD  
IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PERIPHERAL PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMOR OF BONE  
AND SOFT TISSUES IN REPUBLIC OF BELARUS**

Peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET) can occur in any bone or soft tissue and is about a quarter of all pediatric patients with Ewing's sarcoma family of tumors. The aim of this study was to investigate whether patient characteristics differ between the cases with favorable and unfavorable outcomes. Thus, 53 pediatric patients with pPNET from the Republic of Belarus reported to the sub-cancer registry database from 1999 to 2014 were evaluated. The survival rate was estimated by means of the Kaplan-Meier method and was compared using log-rank tests and Cox proportional hazard models. Overall survival (OS) was superior for localized pPNET compared with metastatic forms (70.3 % vs 20.0 %;  $P = 0.0016$ ). Fifteen-year OS for the entire cohort of patients was 60.2 %. Known clinical prognostic factors (age, sex, tumors volume, response to treatment and other) did not differ between patients with favorable and unfavorable outcomes.

Treatment results for pediatric patients with pPNET from the Republic of Belarus comply with the generally accepted standards. Patients with metastatic status need new treatment strategies. Search for new predictive markers is required for early detection of resistant to conventional treatment patients with localized pPNET.

*Keywords:* peripheral primitive neuroectodermal tumor, pediatric patients, treatment, survival.

**Введение.** Примитивная периферическая нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) может возникать в костях или мягких тканях любой локализации у 1/4–1/3 всех пациентов детского возраста с опухолями семейства саркомы Юинга (СЮ) [1, 2]. Использование канцер-регистров с целью регистрации первичных пациентов, стадирования онкологического процесса и послелечебного наблюдения является современным стандартом для систематизации результатов терапии [2–4]. Отличие пПНЭО от классической СЮ основывается на наличии маркеров нейрональной дифференцировки: нейрон-специфической енолазы, CD57, синаптофизина, а также протеинов нейрофиломента и S100 [5, 6]. Ранее пПНЭО рассматривалась как отдельная нозология и лечилась по схемам, разработанным для мягкотканной патологии. Позднее обнаруженные генетиче-

ские поломки, идентичные с классической СЮ, дали основание объединить эти нозологии в одну группу и использовать протоколы костной СЮ. Известно, что применение только локального контроля (хирургического и/или лучевого методов) позволяло вылечить только 10–15 % пациентов, в остальных случаях возникал системный рецидив заболевания [6, 7]. Использование полихимиотерапии значительно улучшило отдаленные результаты лечения – до 60–65 % для локализованных (неметастатических) форм заболевания за последние десятилетия. Однако эти достижения не привели к увеличению количества положительных исходов у пациентов с наличием метастазов на момент постановки диагноза; показатели выживаемости у них не превышали 20–25 %, несмотря на применение различных вариантов высокоинтенсивных химиотерапевтических режимов [7, 8]. Помимо наличия метастазов в большинстве литературных источников представлены другие клинические маркеры неблагоприятного прогноза. Так, большой размер новообразования, недостаточная степень некроза опухоли после индукционной химиотерапии, центральная локализация новообразования, более старший возраст пациента могут ассоциироваться с худшим исходом заболевания. Однако, по мнению многих авторов, широкая вариабельность перечисленных критериев зачастую затрудняет их практическое использование в клинической практике в качестве прогностических маркеров, что подразумевает актуальность исследований в данном направлении [6–8]. За 15-летний период в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦДОГИ) Республики Беларусь осуществлено системное лечение 53 пациентов с пПНЭО костей и мягких тканей.

Цель исследования – оценка показателей долгосрочной выживаемости и анализ клинико-патологических характеристик пациентов детского возраста с благоприятными и неблагоприятными исходами терапии при примитивной периферической нейроэктодермальной опухоли костей и мягких тканей.

**Материалы и методы исследования.** Использованы данные Детского субканцер-регистра, в котором с 1999 по 2014 г. зарегистрированы 53 пациента с опухолью Аскина грудной стенки, мягкотканной СЮ или пПНЭО, диагностированными в РНПЦДОГИ – единственном учреждении в РБ для лечения детей и подростков до 18-летнего возраста [9]. Для постановки диагноза использовали гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-биологический методы. У пациентов осуществлялся локальный контроль (операция при опухолях конечностей с замещающим эндопротезированием, операция + лучевая терапия, только лучевая терапия) и проводилось программное системное лечение. Для системной химиотерапии использовали 5 режимов. При режиме А химиотерапию осуществляли по протоколу мягкотканых опухолей рабдоидного генеза, применяя винкристин, доксорубин, алкилирующие агенты, этопозид, препараты платины [10]. Режим В базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1992 г.: использовали винкристин, доксорубин, дактиномицин, этопозид, а также алкилирующие агенты ифосфамид и циклофосфамид в режиме рандомизации [11]. Индукционная схема режима С соответствовала рекомендациям американских детских онкологов для костной СЮ и подразумевала проведение в альтернирующем режиме блоков винкристин/доксорубин/циклофосфамид и этопозид/ифосфамид [12]. Консолидирующую терапию режима С проводили посредством высоких доз бусульфана и мелфалана с поддержкой периферической стволовой клеткой [13]. Режим D базировался на рекомендациях Европейского общества онкологов после 1999 г.: индукционные блоки были четырехкомпонентными (винкристин, доксорубин, ифосфамид и этопозид), консолидирующая терапия – трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин Д) [14]. У селективных пациентов режима Е наряду с четырехкомпонентной индукцией и трехкомпонентной консолидацией применяли блокаду ангиогенеза препаратом бевацизумаб на основании уровней маркеров ангиогенеза в ткани опухоли перед системной терапией.

После окончания лечения пациенты наблюдались Детским субканцер-регістром Республики Беларусь с постоянным обновлением статуса. Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы R-statistics версии 3.2.0 (R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL). Статистическую значимость различий между сравниваемыми количественными показателями оценивали с помощью *U*-теста

Манна–Уйтні, сравнение в группах по индивидуальным параметрам – с помощью  $\chi^2$ -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 – с использованием теста Грау. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** У 3 (5,6 %) из 53 пациентов (2 – с локализованными формами, 1 – с метастатической) констатирована смерть от инфекционных осложнений без признаков наличия рецидива. Повторно вышли в ремиссию после терапии второй линии и живы на момент анализа 5 (33,3 %) из 15 пациентов с рецидивами (все с локализованными формами).

Учитывая, что наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза является наиболее значимым фактором прогноза, клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными и метастатическими формами оценивали отдельно.

Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами пПНЭО представлены в табл. 1. Пациенты были разделены на две группы на основании наличия или от-

Т а б л и ц а 1. Клинико-патологические характеристики пациентов с локализованными формами пПНЭО костей и мягких тканей

Table 1. Clinical and pathological characteristics of patients with localized pPNEO of bone and soft tissue

Характеристика	Пациенты с рецидивом (n = 15)		Пациенты без рецидива (n = 26)		p
	n	%	n	%	
Пол:					
мужской	8	53,4	11	42,3	0,4952
женский	7	46,6	15	57,7	
Возраст, лет:					
≤14	8	53,4	14	53,8	0,9747
>14	7	46,6	12	46,2	
ЛДГ, ед/мл медиана (мин.–макс.)	427 (242–556)	–	457 (216–720)	–	0,3423
Анатомическая локализация:					
бедро	1	6,6	3	11,5	0,6126
ребро	8	53,8	13	50,0	0,8370
череп	3	19,8	2	7,7	0,2460
позвонки	3	19,8	6	23,1	0,8187
таз	0	0	2	7,7	0,2707
Размер опухоли, см медиана (мин.–макс.)	9,1 (2,3–13,0)	–	8,0 (2,0–22,0)	–	0,9697
Объем опухоли, мл медиана (мин.–макс.)	112,0 (22,0–715,0)	–	116,2 (12,0–1124,0)	–	0,4547
Операция:					
широкая резекция	6	40,0	10	38,5	0,9225
частичная резекция	4	26,6	7	26,9	0,9857
не выполнялась	5	33,4	9	34,6	0,9335
Локальный контроль:					
только операция	4	28,6	11	42,3	0,3166
операция и облучение	6	42,8	7	26,9	0,3861
только облучение	4	28,6	8	30,8	0,7809
Гистологический ответ:					
некроз ≥90 %	2	28,6	10	76,9	0,0885
некроз <90 %	5	71,4	3	23,1	0,0898
Режим химиотерапии:					
A*	7	47,2	7	27,8	0,1991
B	0	0	1	3,8	0,4419
C	1	6,6	3	11,4	0,6126
D	3	19,8	5	19,0	0,5820
E	4	26,4	10	38,0	0,4430

\*Описание режимов химиотерапии представлено в разделе *Материалы и методы исследования*.

сутствия рецидива/продолженного роста заболевания. Как видно из данных, представленных в табл. 1, мужской пол несколько преобладал в группе рецидивов (53,4 % vs 42,3 %), однако относительное количество пациентов старшей возрастной группы было практически идентичным (53,4 % vs 53,8 %). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также размеры опухолевого очага варьировались в широких диапазонах. Более того, у пациентов с благоприятным исходом медианные значения уровня ЛДГ и объема первичного опухолевого очага были несколько выше, чем в группе рецидивов (разница статистически не значима). В обеих группах наиболее часто (50 %) очаг опухоли локализовался в ребрах, вторыми по частоте встречаемости оказались позвонки. Тазовая локализация обычно расценивается как неблагоприятная, но, по результатам нашего исследования, у обоих пациентов с наличием опухоли в этой области отмечалась длительная ремиссия. Не констатировано значимых различий в проценте широких резекций, так же как и в относительном количестве пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство. Отмечен больший удельный вес случаев использования протоколов для мягкотканых рабдоидных опухолей в группе с неблагоприятными исходами заболевания, а кроме того, у пациентов этой группы констатировано меньшее количество выраженного патоморфоза опухоли ( $\geq 90$  %).

В группе с метастатическими формами пПНЭО у 7 (77,8 %) из 9 пациентов произошел рецидив и только в 2 случаях констатирована ремиссия. Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами экстраоссальной СЮ представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Клинико-патологические характеристики пациентов с метастатическими формами пПНЭО костей и мягких тканей

Table 2. Clinical and pathological characteristics of patients with metastatic pPNEO of bone and soft tissue

Характеристика	Пациенты с рецидивом (n = 7)		Пациенты без рецидива (n = 2)		p
	n	%	n	%	
Пол:					
мужской	3	42,9	1	50	0,8577
женский	4	67,1	1	50	
Возраст, лет:					
≤14	4	67,1	1	50	0,8577
>14	3	42,9	1	50	
Анатомическая локализация:					
бедро	3	42,8	–	0	0,2568
ребро	2	28,6	1	0	0,3914
позвонки	2	28,6	1	50,0	0,5707
таз	0	0		50,0	0,0472
Операция:					
широкая резекция	2	28,6	0	0	0,3914
частичная резекция	0	0	1	50,0	0,0472
не выполнялась	5	71,4	1	50,0	0,5708
Локальный контроль:					
только операция	1	16,6	0	0	0,5708
операция и облучение	1	16,6	1	50,0	0,2840
только облучение	4	66,8	1	50,0	0,8577
Гистологический ответ:					
некроз $\geq 90$ %	2	100,0	1	100,0	0,5708
некроз <90 %	0	0	0	0	
МТС изолировано в легкие	4	67,1	1	50,0	0,8577
Другие	3	42,9	1	50,0	
Режим химиотерапии:					
A*	3	42,9	1	50	0,8577
B	0	0	0	0	
C	4	67,1	1	50	
D	0	0	0	0	
E	0	0	0	0	

\*Описание режимов химиотерапии представлено в разделе *Материалы и методы исследования*.

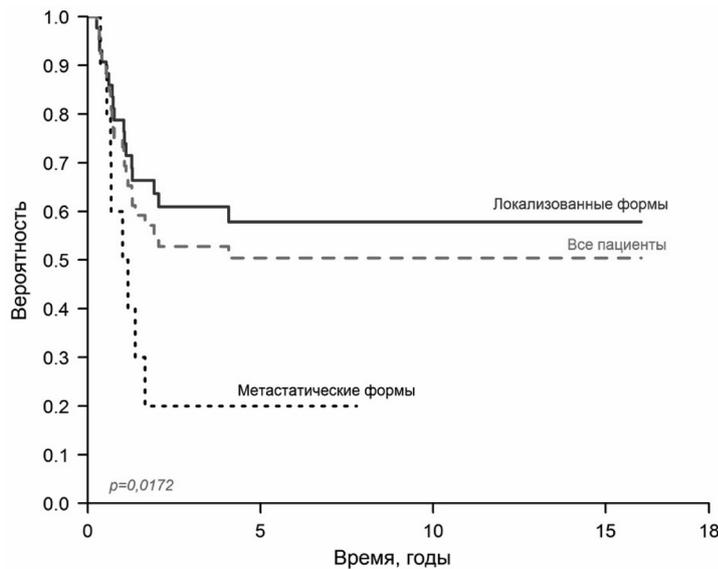


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость пациентов в зависимости от распространенности процесса: локализованные формы ( $n = 43$ ) – 26 без события [57,9 ± 7,9 %], все пациенты ( $n = 53$ ) – 28 без события [50,4 ± 7,1 %]; метастатические формы ( $n = 10$ ) – 2 без события [20,0 ± 12,7 %]

Fig. 1. The event-free survival for patients with pPNET depending on the spread of process: localized forms ( $n = 43$ ) – 26 without event [57.9 ± 7.9 %]; all patients ( $n = 53$ ) – 28 without event [50.4 ± 7.1 %]; metastatic forms ( $n = 10$ ) – 2 without event [20.0 ± 12.7 %]

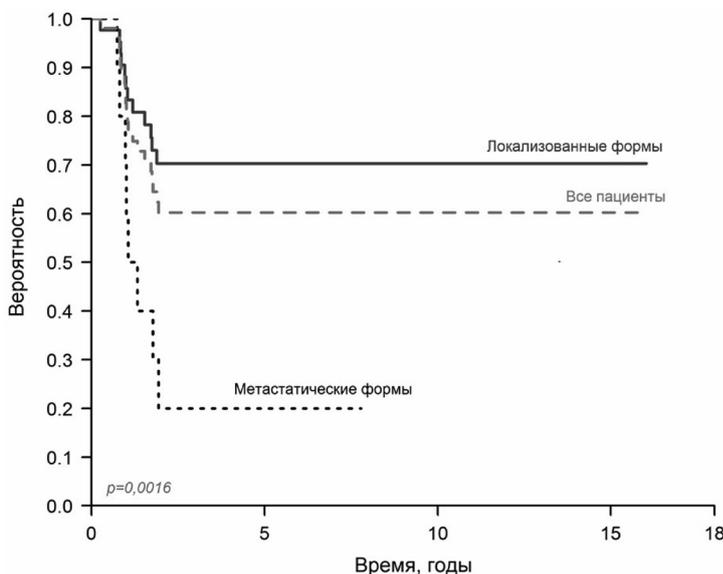


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов в зависимости от распространенности процесса: локализованные формы ( $n = 43$ ) – 31 живы [70,3 ± 7,2 %], все пациенты ( $n = 53$ ) – 33 живы [60,2 ± 7,0 %]; метастатические формы ( $n = 10$ ) – 2 живы [20,0 ± 12,7 %]

Fig. 2. The overall survival for patients with pPNET depending on the spread of process: localized forms ( $n = 43$ ) – 31 alive [70.3 ± 7.2 %]; all patients ( $n = 53$ ) – 33 alive [60.2 ± 7.0 %]; metastatic forms ( $n = 10$ ) – 2 alive [20.0 ± 12.7 %]

и в клинических показателях (пол, возраст, локализация первичного опухолевого очага). Наличие метастатического поражения остается неоспоримым фактором плохого клинического исхода заболевания. Что касается локализованных форм, то такие параметры, как уровень ЛДГ

Следует отметить, что среди выживших пациентов 1 – с изолированными метастазами только в легкие, 1 – с мультисистемным распространением, а кроме того, в обоих случаях с благоприятными исходами имела место не периферическая, а центральная локализация первичного опухолевого очага (таз и позвоночник).

Протокол мягкотканых сарком был эффективен у 1 (25 %) из 4 пациентов с метастатическим распространением онкологического процесса.

Нами оценены показатели БСВ, ОВ и КЧР за 15-летний период наблюдения как для всей когорты пациентов с пПНЭО костей и мягких тканей, так и отдельно для метастатических и локализованных форм заболевания.

Как представлено на рис. 1, БСВ для всей когорты пациентов с пПНЭО составила 50,4 %, для лиц с метастатическими и локализованными формами – 20,0 и 57,9 % соответственно.

Для всей когорты пациентов ОВ составила 60,2 % (рис. 2), для лиц с метастатическими и локализованными формами – 20,0 и 70,3 % соответственно.

КЧР (рис. 3) для всей когорты пациентов составила 43,8 %, для лиц с метастатическими и локализованными формами – 70,0 и 37,4 % соответственно.

Таким образом, в настоящем исследовании представлены результаты лечения за 15-летний период наблюдения и осуществлен анализ клинико-патологических характеристик пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами заболевания.

При оценке групп пациентов с рецидивом заболевания и находящихся в ремиссии констатирована их сопоставимость как в использовании терапевтических подходов (локальный контроль и системная терапия), так

и размеры новообразования, характеризуются значительным диапазоном и не могут однозначно характеризовать ту или иную сравниваемую когорту. Отмечено большее количество случаев выраженного опухолевого патоморфоза в группе пациентов, находящихся в ремиссии по основному заболеванию. Этот факт является логичным, но необходимо учитывать, что характер ответа новообразования на проведенное системное лечение становится известным только после нескольких месяцев (курсов) химиотерапии и не позволяет адекватно воздействовать на опухоль непосредственно после постановки диагноза. Комиссия по изучению биомаркеров Детской Онкологической Группы (COG, Children's Oncology Group) Национального Института Здоровья США свидетельствует, что на сегодняшний день отсутствует четкое понимание того, какие локализованные формы СЮ не ответят на лечение и для каких метастатических форм терапия может оказаться эффективной [7]. Таким образом, новые подходы, подразумевающие изучение биологии опухоли посредством молекулярных маркеров, необходимы для стратификации пациентов перед системным лечением на группы неудовлетворительного и положительного исходов заболевания.

Анализ результатов лечения терапевтических протоколов мягкотканых опухолей IRS-I, IRS-II и IRS-III (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) показал, что 10-летняя выживаемость для локализованных форм пПНЭО составляет от 62 до 65 % [8, 15]. При объединенной оценке клинических исходов 683 пациентов с пПНЭО костей и мягких тканей, лечившихся по протоколам классической СЮ, констатирована 69 %-ная выживаемость для локализованных форм [6]. По результатам объединенного анализа, основанного на данных регистров США (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results, 2014) и Европы (ACCIS, Automated Childhood Cancer Information System, 2007), более половины всех диагностированных пациентов с пПНЭО костей и мягких тканей, включая первично-метастатические формы, выживают [5, 7].

Анализ долгосрочных показателей выживаемости пациентов Республики Беларусь показал, что уровень БСВ и ОВ как в общей когорте пациентов с пПНЭО костей и мягких тканей (50,4 и 60,2 %), так и при локализованных формах, оцененных отдельно (57,9 и 70,3 %), сопоставим со стандартами стран с развитой системой здравоохранения. Необходимо учитывать, что централизация диагностических и лечебных мероприятий в одном высокоспециализированном учреждении республики позволяет увеличить вероятность благоприятных исходов для всех педиатрических пациентов с данной онкопатологией.

**Заключение.** Долгосрочные показатели выживаемости педиатрических пациентов с пПНЭО костей и мягких тканей в Республике Беларусь соответствуют стандартам стран с развитой системой здравоохранения. Актуальной задачей является раннее прогнозирование исхода заболевания с помощью молекулярных маркеров. Поиск новых направлений в лечении необходим для трети локализованных и большинства метастатических форм опухоли.

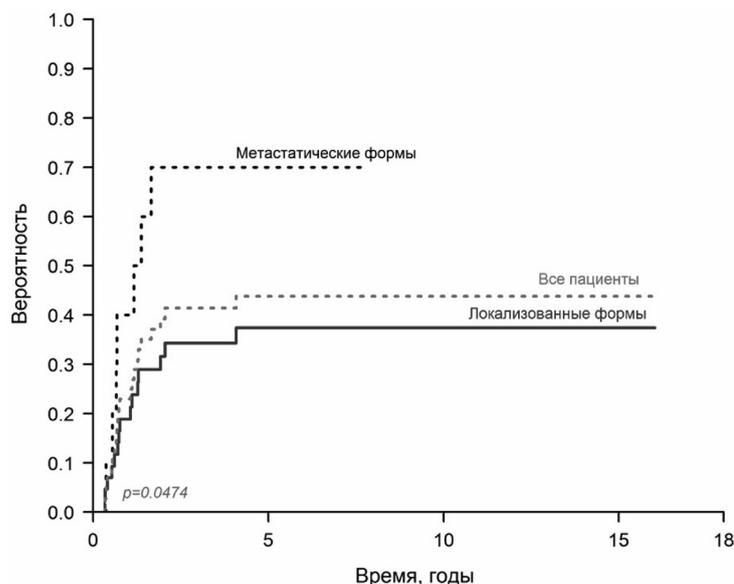


Рис. 3. Кумулятивная частота развития рецидивов у пациентов в зависимости от распространенности процесса: локализованные формы ( $n = 43$ ) – 15 рецидивов [ $37,4 \pm 7,9$  %], все пациенты ( $n = 53$ ) – 22 рецидива [ $43,8 \pm 7,2$  %]; метастатические формы ( $n = 10$ ) – 7 рецидивов [ $70,0 \pm 10,4$  %]

Fig. 3. Cumulative incidence of recurrence for patients with pPNET depending on the spread of process: localized forms ( $n = 43$ ) – 15 relapsed [ $37.4 \pm 7.9$  %]; all patients ( $n = 53$ ) – 22 relapsed [ $43.8 \pm 7.2$  %]; metastatic forms ( $n = 10$ ) – 7 relapsed [ $70.0 \pm 10.4$  %]

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Достижения детской онкологии и гематологии в Республике Беларусь // О. В. Алейникова [и др.] // Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии: материалы VIII междунар. симп. – Минск, 2000. – С. 3–8.
2. Сукошко, О. Г. Организационно-методическая помощь, оказываемая государственным учреждением РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова организациям здравоохранения в Республике Беларусь / О. Г. Сукошко, Н. А. Антошенко // Онкол. журн. – 2011. – № 20. – С. 42–45.
3. Неоперабельный рак щитовидной железы: эффективность диагностики и выживаемость / Ю. Е. Демидчик [и др.] // Онкол. журн. – 2008. – № 8. – С. 9–21.
4. Роль молекулярных часов в патогенезе и терапии злокачественных новообразований / Э. А. Жаврид [и др.] // Мед. панорама. – 2011. – № 7. – С. 19–23.
5. Declining childhood and adolescent cancer mortality / M. A. Smith [et al.] // *Cancer*. – 2014. – N 120. – P. 2497–2506.
6. Clinical features and outcomes in patients with extraskelatal Ewing sarcoma / M. A. Applebaum [et al.] // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117 (13). – P. 3027–3032.
7. 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 / V. Arndt [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2007. – N 18. – P. 1722–1733.
8. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991 / R. B. Raney [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15 (2). – P. 574–582.
9. Петрович, С. Эпидемиологические аспекты детской онкогематологической заболеваемости в Республике Беларусь / С. Петрович, О. Алейникова, Т. Шумихина // *Вопр. онкол.* – 2002. – Т. 48 (3). – С. 301–305.
10. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V / R. B. Raney [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – N 23. – P. 215–220.
11. 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 / M. Paulussen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – N 26. – P. 4385–4393.
12. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group Study / L. Granowetter [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – N 27. – P. 2536–2541.
13. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumours: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant / O. Oberlin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – N 24. – P. 3997–4002.
14. 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 / C. Juergens [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2006. – N 47. – P. 22–29.
15. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health Workshop / V. G. de Gruttola [et al.] // *Control. Clin. Trials*. – 2001. – N 2. – P. 485–502.

## References

1. Aleinikova O. V., Potapnev M. P., Sytskevich O. N., Petrovich S. V., Ismail-Zadeh R. S., Strongin Yu. C. "Advances in child oncology and hematology in the Republic of Belarus", *Aktual'nye voprosy detskoj onkologii i gematologii: materialy VIII mezhdunarodnogo simpoziuma, 27–29 aprelya 2000 g., g.Minsk* [Urgent Problems of Child Oncology and Hematology: Materials VIII Intern. Symp., April 27–29, 2000, Minsk], BelTsNMI, Minsk, BY, 2000, pp. 3–8.
2. Sukonko O. G., Antonenkova N. A. "Organizational, methodological assistance provided by the state institution "Republican Scientific-Practical Center of Oncology, Medical Radiology named after N. N. Alexandrov" healthcare organizations in the Republic of Belarus", *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological Journal], 2011, no. 20, pp. 42–45.
3. Demidchik Yu. E., Pisarenko A. M., Fridman M. V., Baragina Z. N., Mankovskaya S. V., Papok V. E. "Non-operable thyroid cancer: effectiveness of diagnosis and survival", *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological Journal], 2008, no. 8, pp. 9–21.
4. Zhavrid E. A., Antonenkova N. N., Prokhorova V. I., Lappo S. V. "Role of molecular hours in pathogenesis and therapy of malignant tumors", *Meditsinskaya panorama* [Medical panorama], 2011, no. 7, pp. 19–23.
5. Smith M. A., Altekruze S. F., Adamson P. C., Reaman G. H., Seibel N. L. "Declining childhood, adolescent cancer mortality", *Cancer*, 2014, no. 120, pp. 2497–2506.
6. Applebaum M. A., Worch J., Matthay K. K., Goldsby R., Neuhaus J., West D. C., Dubois S. G. "Clinical features, outcomes in patients with extraskelatal Ewing sarcoma", *Cancer*, 2011, vol. 117 (13), pp. 3027–3032.
7. Arndt V., Lacour B., Steliarova-Foucher E., Spix C., Znaor A., Pastore G., Stiller C., Brenner H. "Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: tumours of the sympathetic nervous system, retinoblastoma, renal, bone tumours, soft tissue sarcomas", *Annals of Oncology*, 2007, no. 18, pp. 1722–1733.
8. Raney R. B., Asmar L., Newton W. A. Jr, Bagwell C., Breneman J. C., Crist W., Gehan E. A., Webber B., Wharam M., Wiener E. S., Anderson J. R., Maurer H. M. "Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991", *Journal of Clinical Oncology*, 1997, vol. 15 (2), pp. 574–582.
9. Petrovich S., Aleinikova O., Shumikhina T. "Epidemiological aspects of child oncohematological morbidity in the Republic of Belarus", *Voprosy onkologii* [Problems in Oncology], 2002, vol. 48 (3), pp. 301–305.

10. Raney R. B., Anderson J. R., Barr F. G., Donaldson S. S., Pappo A. S., Qualman S. J., Wiener E. S., Maurer H. M., Crist W. M. “Rhabdomyosarcoma, undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience, rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V”, *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2001, no. 23, pp. 215–220.

11. Paulussen M., Craft A. W., Lewis I., Hackshaw A., Douglas C., Dunst J., Schuck A., Winkelmann W., Köhler G., Poremba C., Zoubek A., Ladenstein R., van den Berg H., Hunold A., Cassoni A., Spooner D., Grimer R., Whelan J., McTiernan A., Jürgens H. “Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing’s sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients, assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients”, *Journal of Clinical Oncology*, 2008, no. 26, pp. 4385–4393.

12. Granowetter L., Womer R., Devidas M., Krailo M., Wang C., Bernstein M., Marina N., Leavey P., Gebhardt M., Healey J., Shamberger R. C., Goorin A., Miser J., Meyer J., Arndt C. A., Sailer S., Marcus K., Perlman E., Dickman P., Grier H. E. “Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children’s Oncology Group Study”, *Journal of Clinical Oncology*, 2009, no. 27, pp. 2536–2541.

13. Oberlin O., Rey A., Desfachelles A. S., Philip T., Plantaz D., Schmitt C., Plouvier E., Lejars O., Rubie H., Terrier P., Michon J. “Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumours: a study by the Societe Francaise des Cancers de l’Enfant”, *Journal of Clinical Oncology*, 2006, no. 24, pp. 3997–4002.

14. Juergens C., Weston C., Lewis I., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., Michon J., Zoubek A., Juergens H., Craft A. “Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial”, *Pediatric Blood, Cancer*, 2006, no. 47, pp. 22–29.

15. De Gruttola V. G., Clax P., Demets D. L., Downing G. J., Ellenberg S. S., Friedman L., Gail M. H., Prentice R., Wittes J., Zeger S. L. “Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health Workshop”, *Controlled Clinical Trials*, 2001, no. 22, pp. 485–502.

### Информация об авторах

*Киселёв Леонид Петрович* – канд. мед. наук, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, д. 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: leonslight@mail.ru

*Алейникова Ольга Витальевна* – чл.-кор., д-р мед. наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, д. 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: aleinikova2004@mail.ru

### Для цитирования

Киселёв, Л. П. Примитивная нейроэктодермальная опухоль костей и мягких тканей у пациентов детского возраста Республики Беларусь: клинические исходы и показатели выживаемости за 15-летний период / Л. П. Киселёв, О. В. Алейникова // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2017. – № 1. – С. 38–45.

### Information about the authors

*Kisialeu Leanid Petrovich* – Ph. D. (Med.), Chief of the Department. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: leonslight@mail.ru

*Aleinikova Olga Vital’evna* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director of Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: aleinikova2004@mail.ru

### For citation

Kisialeu L., Aleinikova O. “Clinical outcomes and survival rates over the 15-year period in pediatric patients with peripheral primitive neuroectodermal tumor of bone and soft tissues”. *Vestsi Natsyyanal’nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series], 2017, no. 1, pp. 38–45.