

**Эволюция структуры индуцированных вторых опухолей на
примере
первичной саркомы Юинга у детей**

Кулева С.А.

ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
19775, С-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68

Phone: (812).596 65 43

Fax: (812).596 89 47

E-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Резюме

В статье предпринята попытка выявления корреляции между структурой метастатических опухолей и методом лечения опухолей семейства саркомы Юинга на основании результатов рандомизированных исследований в этом направлении. Подробно представлены эпидемиологические особенности развития злокачественных опухолей под воздействием ионизирующего излучения и канцерогенного влияния некоторых цитостатиков.

Ключевые слова: дети, саркома Юинга, индуцированные вторые опухоли.

**Evolution of structure of induced second tumors after
primary childhood Ewing's sarcoma**

Kulyova S.A.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
68 Leningradskaya Str., Pos. Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia

Phone: (812).596 65 43

Fax: (812).596 89 47

E-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Abstract

An effort was made to accentuate correlations between structure of metachronic tumors and kinds of treatment for Ewing's sarcoma family tumors with using combined results of randomized researches. Epidemiological features of developing malignant tumor under the

action of ionizing radiation and the carcinogenic action of some cytostatics, are discussed extensively.

Key words: children, Ewing's sarcoma, induced second tumor

В последнее время большое внимание уделяется эпидемиологии онкологических заболеваний, в том числе и вторых неоплазий. Доказана связь между экспозицией к некоторым противоопухолевым агентам и ионизирующему излучению и возникновением определенных видов злокачественных новообразований. Такие опухоли носят название индуцированных и составляют приблизительно 30% всех неопластических процессов.

Эволюция методов терапии злокачественных образований, несомненно, сказалась и на структуре метастатических опухолей. В статье представлены сведения о радио- и химиоиндуцированных новообразованиях в зависимости от терапии на примере саркомы Юинга.

Выживаемость больных с опухолями семейства саркомы Юинга увеличилась с 20% (период до использования системного лечения) до 70% (период использования современных программ лечения). Улучшение показателей связано как с совершенствованием хирургической техники, методик облучения, так и с началом применения интенсифицированных лекарственных программ. Однако после терапии такого рода нередко возникают серьезные осложнения. Вторые новообразования у выживших больных после лечения нередко являются фатальными и, несомненно, коррелируют с дозами и режимами лучевой терапии, антрациклинов, алкиляторов, эпиподфиллотоксинов.

Период лучевой терапии. Мутагенное и тератогенное действие радиации является одной из серьезных проблем отдаленной патологии, развивающейся после лучевого воздействия. Многие факторы могут влиять на возникновение опухоли: доза облучения, ее мощность, режим фракционирования, возраст, пол облучаемого, генетические особенности, условия жизни, модификаторы окружающей среды и другие факторы-промоторы. Вторые опухоли, как правило, солидного строения возникают в тканях, непосредственно подвергающихся облучению. Латентный период их возникновения длительный, достигает 15-20 и более лет и зависит от дозы и возраста облученного. В развитии радиоиндуцированного опухолевого процесса выделяют три этапа. Первый этап – это инициирующее действие лучевого канцерогена на клетки-мишени органа или ткани. В результате этого этапа появляются первично измененные клетки, фенотипически неотличимые от других клеток. На этапе активации под воздействием экзо- или

эндогенных факторов происходит злокачественная трансформация одной из таких клеток. Третий этап – опухолевая прогрессия – сложный этап, при котором опухоль приобретает присущие ей свойства.

Длительные наблюдения за пациентами, подвергшимися облучению по поводу злокачественной опухоли, позволяют проводить эпидемиологические исследования с целью выявления частоты неоплазий после лучевого воздействия.

Группой Late Effect Study Group были опубликованы данные о пациентах, лечившихся в 1950-1970 гг. по поводу саркомы Юинга. В структуре вторых злокачественных опухолей 62,5% составили саркомы костей и мягких тканей. Высокая частота этих неоплазий связана с индукцией их большими дозами локальной лучевой терапии, применяемой в указанный период времени. Относительный риск вторых костных опухолей у больных с первичной саркомой Юинга составил 649, избыточный абсолютный риск (AER – absolute excess risk) – 59,6 на 100.000 в год. Самый высокий риск вторичных неоплазий связан с дозой в 60 Гр [19]. Исследования в эру лучевой терапии саркомы Юинга малочисленны, а число больных в группах составляло от 24 [17] до 76 [12]. Но даже анализ этих данных указывает на высокую вероятность развития вторых злокачественных опухолей, особенно в полях облучения. Наибольшими сведениями о таких пациентах обладали J.F. Kuttesch и соавт. (1996), которые исследовали 266 больных из трех медицинских центров, средний срок наблюдения составил 9,5 лет. У 16 пациентов впоследствии развились солидные опухоли (10 сарком, 3 карциномы и одна менингиома). Риск развития вторичных неоплазий заметно повышал сам факт локальной лучевой терапии, а также используемая доза облучения. Кумулятивный риск развития вторичных опухолей в этой серии больных к 20-летнему периоду наблюдения составил 9,2% (табл. 2).

В когорте пациентов, исследованной J.F. Kuttesch и соавт. (1996), лишь 7,9% больных не получали лучевую терапию. В схемах лечения большинства использовались циклофосфамид (97%) и доксорубицин (86%) в суммарных дозах 10900 мг/м² и 394 мг/м² соответственно. В программу лекарственной терапии не были включены этопозид и ифосфамид. Возможно, поэтому в этой когорте было диагностировано лишь 2 случая лейкоза.

Наиболее длительным, охватывающим 20-летний период наблюдения, было исследование в клинике Mayo, в которой обнаружено 7,3% вторых опухолей с показателем общей выживаемости 22% (табл. 2). Основная масса больных получила

винкристин, актиномицин-Д, циклофосфамид и доксорубицин (схема VACA). В комплексное лечение всех пациентов с развившимися в последующем вторичными неоплазиями обязательно включалось облучение. Лишь одна из карцином развивалась в поле облучения.

T.W. McLean и соавт. (1999) в исследование, длящимся с 1971 по 1988 гг., включили 82 пациента с саркомой Юинга со средним сроком наблюдения 10 лет. Семьдесят пять больных (91,5%) из цитостатиков получили винкристин, актиномицин-Д и циклофосфамид (VAC) или схему VACA. У 4 из них через латентный период в 14 лет развились индуцированные вторые опухоли (4 саркомы, одна карцинома, 2 лейкоза), кумулятивный риск которых к 10 годам составил 6,7%, к 20 годам – 42,8%. Развитие миелобластного лейкоза в одном случае было связано с введением в схему лечения рецидива саркомы Юинга этопозида и ифосфамида.

В программную терапию саркомы Юинга все чаще включаются высокие дозы алкилирующих препаратов, но до сих пор в протоколах рутинно используются производные эпиподофиллотоксина, в связи с чем соотношение вторичных солидных неоплазм к гемобластозам начинает снижаться. Опыт Германии (протокол CESS) основывался на использовании у профильных пациентов в зависимости от группы риска схем VACA и VAIA (винкристин, актиномицин-Д, ифосфаид и доксорубицин). При достаточно не долгом периоде наблюдения в 5 лет число вторых опухолей составило 8 (1,2%). Достоверных предиктивных факторов для вторичных неоплазий выявлено не было, однако, существовала тенденция к увеличению числа солидных образований у больных, лечившихся с включением в программу лучевой терапии. Три саркомы были диагностированы после терапии первичной опухоли Юинга через 6,8, 9,8 и 11,4 года (табл. 2).

Первые публикации о вторых опухолях, возникших после успешного лечения саркомы Юинга в Итальянском Институте Rizzoli, появились в 1989 году [3]. Было обнаружено 3 радиоиндуцированные саркомы и один острый лимфобластный лейкоз. В более поздних публикациях [2] из этого учреждения у 597 леченных пациентов были обнаружены 14 вторичных неоплазий, причем 11 из них были солидными. Как и в других исследованиях, в настоящей работе риск развития первично-множественных опухолей повышался с увеличением дозы облучения. Рассчитанные 5-ти, 10-ти и 20-тилетние риски их развития составили 3%, 6,5% и 12,7% соответственно. Анализируя комбинации цитостатиков, выяснилось, что риск развития второй опухоли после использования схемы

VDC (винкристин, доксорубицин и циклофосфамид) составил 5,9%, после VACA – 1,8%, после VACA+IE (ифосфамид и этопозид) – 1,7% при среднем сроке наблюдения для каждой группы пациентов 7,6, 7,4 и 4,1 год соответственно (табл. 2).

Группой CCSS (Childhood Cancer Survivor Study – группа по изучению выживаемости после рака) в когорте из 403 больных с первичной саркомой Юинга было обнаружено 36 метакронных неоплазм у 34 больных с кумулятивным отношением 9%. Средний период от завершения лечения до диагностики второй опухоли составил 14,5 лет. Из 34 больных у 26 (86,7%) в программе лечения включался этап локального облучения. Показатель стандартизованного отношения заболеваемости (SIR - standardized incidence ratio) для всех пациентов, для облученных больных и больных, лечившихся без ЛТ, составил 5,9, 6,6 и 3,3 соответственно. У 11 женщин развились 13 случаев рака молочной железы, при этом 7 из них обнаружены в поле облучения. SIR для второго рака молочной железы после облучения легочной ткани в СОД 12-15 Гр составил 36.

Данные исследования доказывают возможность инициирования развития вторичных солидных неоплазий лучевой терапией.

Период лекарственной терапии. С введением в программу лечения саркомы Юинга цитостатического лечения несколько изменилась структура вторых опухолей. Увеличилось число злокачественных гематологических процессов (вторичных миелодисплазий и острого миелобластного лейкоза - ОМЛ), что вероятнее всего, было связано с применением алкилирующих препаратов и ингибиторов топоизомеразы 2 [15]. Индуцированные миелодисплазии и ОМЛ выходят на плато к 15 годам наблюдения (рис. 1).

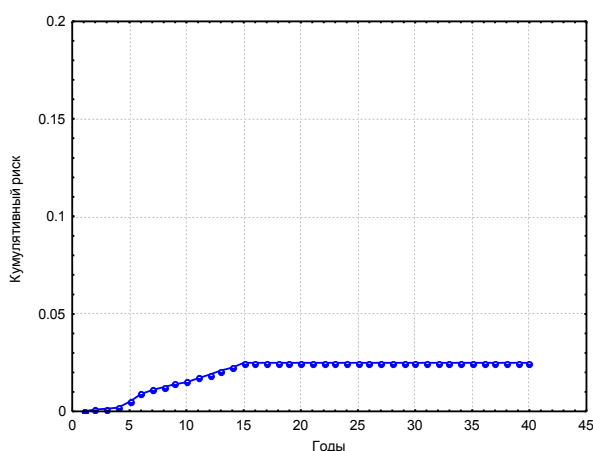


Рис. 1. Кумулятивный риск развития индуцированных миелодисплазий/острого миелобластного лейкоза

Хромосомные нарушения, возникающие после использования алкилирующих агентов, чаще всего проявляются потерей или делециями участков на хромосомах 5 и 7 [15, 1]. Области 5q31-33 на длинном плече хромосомы 5 содержат, по крайней мере, 9 генов, вовлеченных в гемопоэз. Дефект одного из генов нарушает баланс между ростом и дифференцировкой клеток и играет большую роль в инициации и прогрессии лейкоза. Полная или частичная делеции длинного плеча на хромосоме 7 также может быть причиной индуцированного лечением лейкоза. В табл. 1 отражены некоторые клинические симптомы миелодисплазий и ОМЛ, возникающих после применения алкилирующих средств и препаратов – производных эпиподофиллотоксина.

Табл. 1

Черты химиоиндуцированных злокачественных опухолей кроветворной ткани

ИСТОЧНИК	СВОЙСТВО	АЛКИЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ	ЭПИПОДОФИЛЛОТОКСИНЫ
Bhatia S. et al., 2007; Smith M.A. et al., 1996	Латентный период	4-6 лет (разброс 1-20 лет)	1-3 года (разброс 0,5-4,5 года)
	Первые симптомы	Миелодисплазия	Острое начало, нет прелейкемической стадии
	Цитогенетические нарушения	Потеря генетического материала, чаще на 5 и 7 хромосомах; пациенты старшего возраста	Транслокации (часто включающие 11q23); более молодой возраст пациентов

По сообщениям С.-Н. Руй и соавт. (1991) риск развития вторичных лейкозов прямо коррелирует с дозой ингибиторов топоизомеразы 2. Общий кумулятивный риск, по их данным, составляет 3,8%, но в подгруппе больных получавших эпиподофиллотоксины дважды в неделю или еженедельно, кумулятивный риск был 12,3% и 12,4% соответственно. В оставшихся группах пациентов (получавших препараты раз в 2 недели, только в индукцию ремиссии или не получавших вовсе) риск был значительно меньше, составляя 1,6%. Зависимости от суммарной дозы препаратов в данном исследовании найдено не было. В другом кооперированном исследовании Национального Ракового Института [16] выделены группы пациентов, получивших низкие ($<1,5 \text{ г/м}^2$), средние ($1,5\text{-}2,99 \text{ г/м}^2$) и высокие ($> 3 \text{ г/м}^2$) дозы эпиподофиллотоксинов. Кумулятивный риск развития

вторых лейкозов в этих группах составил 3,3%, 0,7% и 2,2% соответственно. Эти цифры также отрицают влияние дозы на повышение вероятности возникновения индуцированных лейкозов.

ОМЛ, развивающийся после использования эпиподофиллотоксинов, характеризуется коротким латентным периодом (24-36 месяцев), преобладанием моноцитарного фенотипа (M4 и M5), острым началом, часто с высоким уровнем бластов в периферической крови.

Ингибиторы топоизомеразы 2 индуцируют хромосомные фрагментации, хроматидные изменения, ДНК делеции и ДНК абберации. Большинство транслокаций при лейкозах разрушают главную точку кластерного региона между 5 и 11 экзонами MLL гена хромосомы 11q23.

В период использования высоких доз алкилирующих препаратов и эпиподофиллотоксинов на первый план стали выступать вторичные гемобластозы, а именно острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром (МДС), что, вероятно, и является следствием высокой экспозиции вышеназванных препаратов.

Известное совместное исследование CCG/POG (Children's Cancer Group - группа по изучению рака у детей, Pediatric Oncology Group – группа по изучению опухолей у детей) опубликовало собственные данные по использованию программной терапии с включением схемы IP. Пациенты подвергались стратификации на группы А (схема VACA) и В (схемы VACA и IP в альтернирующем режиме). При наличии отдаленных метастазов больной включался в группу С (схемы VDC и IP в альтернирующем режиме). Кумулятивные дозы препаратов в этой группе были приблизительно в 1,5 раза выше. У 7 (1,8%) из 398 больных, включенных в первые 2 группы, развились вторые опухоли (4 гемобластома и 3 солидные опухоли). Не было достоверных различий между двумя этими программами. Из 587 пациентов у 12 (2%) в среднем через 8 лет диагностированы злокачественные гематологические заболевания. Многофакторный анализ показал, что лишь один фактор, а именно терапия по ветке С, имел прямое значимое влияние на риск развития вторых опухолей (ОМЛ и МДС).

Европейская международная кооперативная группа по изучению саркомы Юинга (EICESS-92) опубликовала сведения о 690 пациентах, лечившихся с 1992 по 1999 годы. Выделены две группы риска. Стандартная группа получала только схему VAIA или 4 цикла VAIA с переходом на схему VACA. Группа высокого риска была рандомизирована либо на получение только схемы VAIA или VAIA с этопозидом. С минимальным сроком

наблюдения в 56 месяцев было диагностировано 6 вторичных неоплазий (одна саркома, одна карцинома, 2 случая острого лимфобластного лейкоза и 2 – ОМЛ/МДС), что составило 0,93%. В данной серии существовала тенденция к увеличению риска развития вторых неоплазий при включении в программу этопозид (табл. 2). Превалирование гематологических вариантов вторых опухолей может быть объяснено небольшим периодом наблюдения, который составил менее 5 лет.

В архиве Детского Исследовательского Госпиталя святого Джуда существуют сведения о 8 (3,4%) вторых гемобластозах и 4 (1,7%) солидных новообразованиях, возникших у 237 пациентов, первично леченных от саркомы Юинга. При SIR 17,8 AER составило 5,4%. Все больные, за исключением одного, получали в схеме ифосфамид и этопозид, с дозой этопозид, увеличенной на 33% по сравнению с предыдущими программами (табл. 2).

Данные примеры доказывают наличие связи развития через небольшой латентный промежуток времени вторичных гематологических злокачественных новообразований с экспозицией высокими дозами алкилирующих препаратов и/или эпиподофиллотоксинов.

Дальнейшее изучение первично-множественных неоплазий, возникающих после терапии саркомы Юинга, охватывают большие промежутки времени и основаны на более масштабных исследованиях. Кроме того, практически во всех сериях используются одинаковые методы лечения, а в схемах полихимиотерапии режимы и комбинации цитостатиков идентичны.

Некоторые изменения в структуре индуцированных вторых опухолей произошли с внедрением в программное лечение высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Показанием для этого метода терапии является наличие метастатической, рефрактерной форм саркомы Юинга, рецидивы заболевания, стратификация пациента в группу высокого риска. S. Burdach и соавт. (2000) провели анализ вторых опухолей среди 36 пациентов, лечившихся по программе EICESS в 1986-1994 гг. Двадцать шесть больных подверглись ауто-ТГСК, 10 – алло-ТГСК. В качестве режима кондиционирования все больные получили тотальное облучение тела. Средний срок наблюдения составил 7,4 года после диагностирования заболевания и 6,7 лет после ТГСК. Кумулятивный риск развития вторых неоплазм составил 8,3%, диагностировано 2 случая МДС и один - липосаркомы.

I. Sultan и соавт. (2010) наблюдали 1166 пациентов, получивших лечение с 1973 по 2005 годы. Было диагностировано 35 (3%) вторых опухолей. Не выявлено различий в

дозах лучевой терапии у пациентов с солидными опухолями и гемобластозами. Злокачественные гематологические образования чаще диагностированы в более поздний период (1985-2005) – эру развития системной терапии с использованием этопозида. Латентный период вторых гемобластозов был короче (36 мес) в отличие от латентного периода развития солидных новообразований (98 мес), что подтверждает предыдущие исследования. Риск развития вторичной опухоли через 5, 10 и 20 лет составил 2,1%, 4,4% и 8% соответственно. В настоящем анализе доказано превалирование множественных неоплазий у больных с первичной саркомой Юинга, диагностированной до 20 летнего возраста (табл. 2).

Методы терапии злокачественных опухолей у детей эволюционировали с ограничением показаний к облучению и интенсификацией лекарственного лечения, что спровоцировало изменение структуры индуцированных вторых опухолей. Четко это прослеживается на примере саркомы Юинга. Высокой бластомогенностью обладают как ионизирующее излучение, так и некоторые химиопрепараты. Однако процесс реализации канцерогенного эффекта у этих методов лечения различен, поэтому трудно прогнозируемые нарушения в виде патологической дифференциации клеток, процессов деления, а также наследственная изменчивость и дестабилизация генома также протекают по-разному. Существуют количественные закономерности индукции вторых опухолей в зависимости от вида и энергии облучения, дозы и ритма воздействия, кумуляции цитостатика в организме, физиологических особенностей индивидуума. Многочисленные исследования доказывают связь облучения с развитием солидного строения метакронных новообразований, а применение системного противоопухолевого лечения с возникновением гемобластозов. Однако в этих эпидемиологических обследованиях сложно вычленить влияние одного канцерогенного фактора, так как организм подвергается комплексу модифицирующих и промоторных воздействий: пациенту, как правило, проводится лечение с мультидисциплинарным подходом.

Тщательный мониторинг заболеваемости вторыми злокачественными новообразованиями необходим для оценки и контроля за используемыми методами лечения первичной опухоли. Следует учитывать все характеристики самого пациента, дозы излучения, его вид, режим сообщения дозы, суммарную дозировку химиопрепаратов. Мониторинг канцерогенного риска у излеченных от первичной опухоли больных должен быть пожизненным.

Вторые опухоли, диагностированные после терапии первичной саркомы Юинга

АВТОР	СРЕДНИЙ СРОК НАБЛЮДЕНИЯ	ПЕРИОД ТЕРАПИИ	ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ	ЧИСЛО ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ	ТИП ВТОРОЙ ОПУХОЛИ	ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ РИСКИ ДЛЯ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ	5/10/15/20 ЛЕТНИЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ	МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
Kuttesch J.F. et al., 1996 (NCI, SJCRH, Florida)	9,5 лет	до 1990	266	16	14 солидных 2 гемобластома	Любое облучение, особенно в дозе ≥ 60 Гр	NR 5% NR 9,2%	AR=33,8/10 К человеко-лет для сарком, 54,7/10К человеко-лет для всех вторых опухолей
Fuchs B. et al., 2003 (Mayo)	7,4 года	1975-1999	397	29	21 солидная 8 гемобластомов	NR	6,5% к 7,4 годам	NR
Dunst J. et al., 1999 (CESS)	5,1 год	1981-1991	674	8	3 солидных 5 гемобластомов	Тенденция к увеличению числа солидных опухолей после любой дозы ЛТ	0,7% 2,9% 4,7% NR	NR
Bacci G. et al., 2005 (Rizzoli)	от 5 до 33 лет	1972-1999	597	14	11 солидных 3 гемобластома	Вероятность выше при тумороцидной дозе облучения, чем при редуцированной послеоперационной ЛТ	3% 6,5% NR 12,7%	NR
Ginsberg J.P. et al., 2010 (CCSS)	23 года	1970-1986	403	36	34 солидные 2 гемобластома	NR	9% к 20 годам	SIR=5,9 AR=48,1/10 К человеко-лет
Bhatia S. et al., 2007 (CCG/POG)	8,03 года	1988-1992	587	16	4 солидных 12 гемобластомов	Лечение по ветке С	NR	SIR=127,7 для миелолейкоза
Paulussen M. et al., 2001 (EICESS)	4,6 лет	1992-1999	690	6	2 солидные 4 гемобластома	Тенденция к увеличению риска после этопозида	0,93% NR NR NR	SIR=30,9-33,4 для гемобластомов
Navid F. et al., 2008, (SJCRH)	12,2 года	1979-2004	237	12	4 солидные 8 гемобластомов	Редко используемый протокол	3% 4,7% NR NR	SIR=17,8
Sultan I. et al., 2010 (SEER)	6,7 лет	1973-2005	1166	35	23 солидные 12 гемобластомов	1973-1985 – любая доза облучения	2,1% 4,4% NR 8%	O/E=4,01 O/E=51,09 для миелолейкоза O/E=51,08 для остеосаркомы

NR – non reported – нет данных; AR – absolute risk – абсолютный риск; O/E (O – observed – наблюдаемое число случаев, E – expected - ожидаемое число случаев в экспонированной совокупности)

Список литературы

1. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей республики Беларусь: Заболеваемость, выживаемость, смертность и паллиативная помощь. – Минск: ГУ РНМБ, 2008. – 184 с.
2. Bacci G., Longhi A., Barbieri E. et al. Second malignancy in 597 patients with Ewing sarcoma of bone treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999 // J. Ped. Hematol. Oncol. – 2005. – V. 27. – P. 517-520.
3. Bacci G., Toni A., Avella M. et al. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy // Cancer. – 1989. – V.63. – P. 1477-1486.
4. Bhatia S., Krailo M.D., Chen Z. et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: a report from the Children's Oncology Group // Blood. – 2007. – V. 109. – P. 46-51.
5. Burdach S., Van Kaick B., Laws H.J. et al. Allogenic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors: an update after long-term follow-up from two centers of the European intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Dusseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria // Ann. Oncol. – 2000. – V. 11. - P. 1451-1462.
6. Dunst J., Ahrens S., Paulussen M. et al. Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – V. 42. – P. 379-384.
7. Fuchs B., Valenzuela R.G., Inwards C. et al. Complications in long-term survivors of Ewing sarcoma // Cancer. – 2003. – V. 98. – P. 2687-2692.
8. Ginsberg J.P., Goodman P., Leisenring W. et al. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: report from the Childhood Cancer Survivor Study // J. Nat. Cancer Inst. – 2010. – V. 102. – P. 1272-1283.
9. Kuttesch Jr. J.F., Wexler L.H., Marcus R.B. et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcoma // J. Clin. Oncol. – 1996. - V. 14. – P. 2818-2825.
10. McLean T.W., Hertel C., Young M.L. et al. Late events in pediatric patients with Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: the Dana-Faber Cancer Institute/Children's Hospital experience // J. Ped. Hemat. Oncol. – 1999. – V. 21. – P. 486-493.

11. Navid F., Billups C., Liu T. et al. Second cancer in patients with the Ewing sarcoma family of tumours // *Eur. J. Cancer.* – 2008. – V. 44. – P. 983-991.
12. Paulino A.C., Nguyen T.X., and Mai W.Y. An analysis of primary site control and late effects according to local control modality in non-metastatic Ewing sarcoma // *Ped. Blood Cancer.* – 2007. – V. 48. – P. 423-429.
13. Paulussen M., Ahrens S., Lehnert M. et al. Second malignancies after Ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study // *Ann. Oncol.* – 2001. – V. 12. – P. 1619-1630.
14. Pui C.-H., Ribeiro R., Hancock M.L. et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V. 325. – P. 1682-1587.
15. Smith M.A., McCaffrey R.P., Karp J.E. The secondary leukemias: challenges and research directions // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1996. – V. 88. – P. 407-418.
16. Smith M.A., Rubinstein L., Anderson J.R. et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophylloxins // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – V. 17. – P. 569-577.
17. Strong L.C., Herson J., Osborne B.M., and Sutow W.W. Risk of radiation related subsequent malignant tumors in survivors of Ewing's sarcoma // *J. Nat. Cancer. Inst.* – 1979. – V. 62. – P. 1401-1406.
18. Sultan I., Rihani R., Hazin R., and Rodriguez-Galindo C. Second malignancies in patients with Ewing sarcoma family of tumors: a population-based study // *Acta Oncologica.* – 2010. - V. 49. – P. 237-244.
19. Tucker M.A., D'Angio G.J., Boice Jr. J.D. et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – V. 317. – P. 588-593.