

Городская клиническая
больница №31
(Санкт-Петербург, Россия)

Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский университет
(Санкт-Петербург, Россия)

ДЕТСКИЕ ОПУХОЛИ У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

М.Б. Белогурова

BABY TUMORS WHICH OCCUR IN YOUNG ADULTS

М.Б. Белогурова

Доктор медицинских наук, профессор,
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет,
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;
Городская клиническая больница №31,
197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3.
Тел.: 8 (812) 235-71-65.

M.B. Belogurova

Doctor of Medicine, Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
194100, Russia, St. Petersburg, ul. Litivskaya, 2;
City Clinical Hospital No.31,
197110, Russia, St. Petersburg, prospect Dinamo, 3.
Phone: 8 (812) 235-71-65.

В данном обзоре приведены данные по эпидемиологии, особенностях клинического проявления и современные подходы к лечению «детских» опухолей, таких как медуллобластома, остеогенная саркома и саркома Юинга, которые встречаются у молодых взрослых.

Ключевые слова: молодые взрослые, злокачественные опухоли, медуллобластома, остеогенная саркома, саркома Юинга.

This article focuses on the epidemiology, clinical presentation and modern approaches to treatment «pediatric» tumors such as medulloblastoma, osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma which can occur in young adults.

Keywords: young adults, malignant tumors, medulloblastoma, osteogenic sarcoma, Ewing's sarcoma.

Старшие подростки и молодые взрослые (под которыми подразумеваются индивидуумы в возрасте от 15 до 29 лет) имеют своеобразный спектр онкологической заболеваемости, отличный как от подросткового так и от взрослого.

По данным SEER (Программа Национального института рака в США по наблюдению, эпидемиологии и конечным результатам), в этой возрастной группе первое место по частоте занимают лимфомы (болезнь Ходжкина – 12%, неходжкинские лимфомы – 7%), далее следует меланома (11%), опухоли яичек – 11%, опухоли женской половой сферы – 10%, рак щитовидной железы – 10%, саркомы мягких тканей – 8%, опухоли центральной нервной системы 6%, лейкозы – 6%, рак молочной железы – 5%, прочие раки – 6%, опухоли костей – 4%, экстагонадные герминогенные опухоли – 2% и прочие – 2% [1].

По данным российской статистики, заболеваемость различными видами злокачественных опухолей подростков и молодых взрослых (15–29 лет) выглядит следующим образом: лимфомы – 22% (лимфома Ходжкина 15%, неходжкинские лимфомы 7%), опухоли женской половой сферы – 20% (опухоли яичников – 9%, рак шейки матки – 11%), опухоли яичек – 12%, лейкозы – 9%, рак щитовидной железы – 8%, опухоли центральной нервной системы – 8%, опухоли костей – 5%, меланомы – 4%, саркомы мягких тканей – 4%, прочие раки – 2%, прочие опухоли – 2% [2].

Ряд опухолей, считающихся характерными для детского возраста, встречается и у молодых взрослых, для которых, ввиду редкости этих опухолей, не разработаны специальные программы лечения. В мировой практике хорошо зарекомендовала себя тактика транспозиции «детских» протоколов лечения на молодых взрослых, заболевших типично «детскими» опухолями. Однако исследования, проводимые в этой возрастной категории, свидетельствуют о том, что «детские» опухоли, регистрируемые у взрослых, в ряде случаев могут иметь иные биологические черты и клинические признаки. Это отражается на прогнозе таких опухолей у взрослых. Кроме того, известно, что взрослые иначе отвечают на лечение: у них чаще, хотя и не всегда, развиваются более тяжелые осложнения.

Мы предполагаем остановиться только на нескольких «детских» опухолях, встречающихся у молодых взрослых, которые, на наш взгляд, чаще всего вызывают вопросы у взрослых онкологов.

Медуллобластома (МБ) – эмбриональная опухоль мозжечка, самая частая злокачественная опухоль детского возраста, составляющая 15–30% всех опухолей ЦНС у детей. Около 70% случаев МБ регистрируются у детей до 15 лет с пиком заболеваемости в возрасте 3–6 лет [3].

У взрослых МБ встречается значительно реже, составляя примерно 3% всех опухолей ЦНС у взрослых. По данным ракового регистра США отмечается, что частота МБ составляет 1,5 случая на миллион населения, причем частота МБ у детей в 10 раз чаще, чем у взрослых (6,0 vs 0,6 случаев на миллион). У детей соотношение по полу составляет 1:1,58 с преобладанием мальчиков, у взрослых не отмечается половых различий в заболеваемости МБ [4]. Согласно гистологической классификации 2007 г. [5], различается 5 гистоподтипов МБ: классическая (80% всех МБ у детей, 30–40% у взрослых), десмопластическая (15% у детей, 30–40% у взрослых), анапластическая (10% у детей, 20% у взрослых), крупноклеточная (2% у детей, 4% у взрослых) и МБ с экстенсивной нодулярностью (3%). Десмопластические и МБ с экстенсивной нодулярностью отличаются наилучшим прогнозом у детей младше 5 лет, тогда как анапластические и крупноклеточные опухоли связаны с худшим прогнозом в любом возрасте [6].

У детей МБ располагаются преимущественно по центральной линии, а у взрослых отмечена тенденция к более латеральному расположению [7].

Клиническая картина МБ определяется локализацией опухоли в задней черепной ямке: гидроцефалия из-за компрессии 4-го желудочка и соответствующим повышением внутричерепного давления. Самые частые симптомы – головокружение, рвота, головная боль, признаки атаксии.

Больные с центральной локализацией часто имеют нистагм, диплопию, снижение слуха (вплоть до его потери), парез лицевого нерва, что связано с его интракраниальной компрессией.

Основным методом диагностики является МРТ без контрастного усиления и с применением такового. Типичной для МБ картиной на МРТ является наличие опухолевой массы в задней черепной ямке, которое чаще всего выглядит как изо- или гиподенсное на T1 взвешенных изображениях. На T2-взвешенных изображениях сигнал варьируется от гипо- до гиперденсного. Степень захвата контраста может быть разным по степени и площади.

Ключевым моментом для определения лечебной тактики при стратификации пациентов по группам риска является корректное стадирование заболевания. Для детей в большей степени, чем для взрослых, характерны диссеминация процесса в виде лептоменингеального распространения и наличие опухолевых клеток в ликворе (13% vs 8%) [8, 9]. Метастазы чаще всего определяются в ткани мозжечка, больших полушариях и спинном мозге. Чрезвычайно редко выявляются экстракраниальные метастазы, самой частой локализацией которых являются кости (80% от всех метастатических поражений) как у детей, так и у взрослых, реже – в легких (у взрослых) и в печени (у детей). Время появления метастазов после диагностики первичной опухоли короче у детей, чем у взрослых (20 мес. vs 36 мес.) [10].

Стадирование МБ проводится согласно системе стадирования Chang [11], для чего чрезвычайно важно выполнить МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением как до операции, так и сразу после нее (не позднее 48 часов) и исследовать цитологию ликвора после оперативного вмешательства. В зависимости от M-стадии по Chang больные стратифицируются в разные группы риска: в группу среднего риска включаются пациенты без метастазов и остаточной опухоли на МРТ после операции с благоприятной гистологией. В группу высокого риска входят пациенты либо с остаточной опухолью (размер > 1,5 см²), и/или с наличием метастазов (стадия M+) и/или с неблагоприятной гистологией (крупноклеточная или анапластическая МБ). Наличие метастазов ухудшает прогноз с разницей в цифрах беспрогрессивной выживаемости: по данным Brandes [12], 5-летняя беспрогрессивная выживаемость составляет 61% vs 78% для пациентов без метастазов и с

их наличием соответственно. Подобные результаты лечения описаны многими авторами [13, 14].

В последние годы наиболее важным событием в изучении МБ явилось открытие спектра медуллобластом с выделением молекулярных подгрупп с различными цитогенетическими характеристиками, с различной генной экспрессией и наличием специфических мутаций, а также с различными демографическими, гистологическими характеристиками, резко отличающихся друг от друга прогнозом.

Эти исследования позволили разделить все МБ на 4 подгруппы. Лучше всего очерчены две из них – группа WNT и группа SHH. Две другие характеризуются как не WNT/SHH и называются группа 3 и группа 4 [15].

Группа WNT (в 90% случаев выявляется мутация CTNNB1) – тип опухоли, встречающийся реже всего: он составляет примерно 10% всех МБ взрослых пациентов. Этот тип чаще всего регистрируется у детей старше 3-х лет и характеризуется классической гистологией, редким метастазированием и хорошим прогнозом – 5-летняя выживаемость у детей составляет более 95% и 80% у взрослых [16].

Группа SHH составляет 30% среди всех пациентов с МБ. Чаще всего встречается у взрослых (60%) и у детей младшего возраста, у детей старше 3-х лет заболеваемость резко падает [16]. Прогноз промежуточный для обеих возрастных групп: 5-летняя выживаемость составляет около 70%. Случаи метастазирования достаточно редки. В этой группе представлены все гистологические подтипы МБ, но десмопластический тип и тип с экстенсивной нодулярностью встречаются крайне редко.

Пациенты группы 3 (25% от всех МБ) имеют худший прогноз с 5-летней выживаемостью, не превышающей 50% [17]. У взрослых этот тип встречается не более чем в 2% случаев, остальное приходится на долю детей, преимущественно мальчиков (2:1). Данному типу свойственно быстрое метастазирование, что регистрируется в 45% случаев.

Группа 4 является наибольшей среди всех МБ, составляя 35% всех случаев [17]. У взрослых этот тип встречается в 20–25%, у детей – в 35%, но у них прогноз лучше, чем у взрослых. В этой группе резко выражено преобладание мужского пола с соотношением 1:3. В среднем выживаемость составляет примерно 75%. Метастазы регистрируются в 35–40% случаев. Почти все случаи этой группы имеют классическую или крупно-клеточную гистологию.

Пациентам с МБ назначается мультимодальное лечение, включающее в себя оперативное вмешательство, химио- и лучевую терапию.

Первым этапом лечения МБ является максимально допустимое удаление опухоли с субтотальным или тотальным уровнем резекции, что крайне важно с прогностической точки зрения [18]. При гидроцефалии первым хирургическим этапом может быть вентрикулостомия или установка вентрикуло-перитонеального шунта [19].

Для достижения лучших уровней выживаемости у пациентов стандартного и высокого рисков необходимо проведение адьювантного лечения, т.к. само по себе хирургическое лечение МБ сопряжено с высокой частотой рецидивов [20, 21].

При лучевой терапии (ЛТ) в данном случае классическим подходом является проведение краниоспинального облучения (КСО) в дозе 24–36 Гр (в зависимости от группы риска) с бустом на ложе удаленной опухоли или на всю задне-черепную ямку до 54–55 Гр, проводимой на фоне еженедельного введения винкристина.

Сегодня уже ни у кого вызывает сомнений, что добавление полихимиотерапии (ПХТ) улучшает прогноз для пациентов среднего и высокого рисков как у детей, так и у взрослых пациентов [22, 23].

Режимы проведения ПХТ (в неоадьювантном режиме, до проведения ЛТ, либо в адьювантном – после КСО) разнятся в зависимости от М стадии заболевания. В неоадьювантном режиме используются препараты карбоплатин, циклофосфан, метотрексат, винкристин, эпопозид. При проведении ПХТ после КСО проводятся циклы ПХТ с использованием ломустина, винкристина и цисплатина.

Дети переносят ПХТ лучше, чем взрослые: у последних чаще развивается гематологическая токсичность 3–4 степени, что требует снижения доз и пролонгирования химиотерапии [24, 25].

Ряд детских онкологических клиник РФ участвует в европейском исследовании HIT-MED-2014 по лечению эмбриональных опухолей центральной нервной системы (включая медуллобластому, эпендимому, пинеобластому и примитивно-нейроэктодермальную опухоль ЦНС) у детей и подростков в возрасте от 0 до 21 года.

Опухоли костей

Самыми частыми злокачественными опухолями костей у детей и подростков являются остеогенная саркома и саркома Юинга, которые составляют 56% и 34% всех злокачественных опухолей костей соответственно [26, 27].

Конечная цель лечения костных сарком – лечение больного от первичной опухоли и метастазов с максимально возможным сохранением функциональности больной конечности и минимальными отдаленными последствиями лечения. Диагностика и лечение костных сарком требует тесного мультидисциплинарного взаимодействия онкологов, ортопедов, специалистов по визуализации и патоморфологов.

Лечение начинается с индукционной ПХТ, за которой следует этап локального лечения: при отсутствии противопоказаний – радикальная хирургическая операция на первичной опухоли и метастазах, если они есть, далее адьювантная ХТ. Для саркомы Юинга имеется еще одна опция локального лечения в виде

лучевой терапии. Современные возможности реконструктивных операций расширили показания к органосохраняющему лечению, в т.ч. и для пациентов с незрелым скелетом, т.е. детей и подростков.

Остеогенная саркома (ОС) – это агрессивная опухоль мезенхимального происхождения, пролиферирующие клетки которой продуцируют остеоид или незрелую костную ткань. ОС – самая частая злокачественная опухоль костей у детей с частотой 4–5 случаев на миллион населения в возрасте от 0 до 19 лет с преобладанием лиц мужского пола. ОС имеет бимодальное возрастное распределение: первый пик заболеваемости наблюдается во второй декаде жизни, а второй – в возрасте старше 65 лет [28, 29, 30].

Чаще всего ОС поражает метафизы длинных трубчатых костей, самой частой локализацией опухоли является область коленного сустава с поражением дистального метафиза бедренной кости в 42% и проксимального метафиза большеберцовой кости в 18% всех случаев ОС. Плечевая кость поражается в 10% случаев, кости черепа реже (преимущественно нижняя челюсть – 8%) и кости таза – 8%. [26, 31, 32, 33, 34].

Остеосаркома имеет некоторые особенности возрастной презентации: ОС аксиальной локализации, имеющие худший прогноз, встречаются у молодых взрослых чаще, чем у детей и младших подростков [26, 35].

Основные симптомы ОС – боль, припухлость и нарушение функции конечности, что является поводом для рентгенологического исследования. Стандартная рентгенография стала базовым методом диагностики ОС, поскольку помогает выявить характерную картину костной деструкции с накоплением патологического остеоида и обязательной реакцией надкостницы в виде «спикул» и/или «треугольника Кодмана». Компьютерная томография дополняет рентгеновское обследование первичного очага и является главным методом для выявления легочных метастазов. МРТ – наиболее специфичный метод для локального стадирования, мониторинга ответа опухоли на химиотерапию и планирования объема оперативного лечения.

Помимо перечисленных методов визуализации необходимо выполнить и биопсию. До этого направлять больного с подозрением на опухоль в специализированное учреждение критично. Но если биопсию провести неправильно, в дальнейшем можно исключить даже обсуждение вопроса об органосохраняющем лечении. В идеале хирургу-онкологу целесообразно обсуждать место планируемой биопсии со специалистами визуализирующих методов диагностики (МРТ, радионуклидной). Правильно выбранное место биопсии сократит время для установления точного диагноза и уменьшит риск диссеминации опухоли. Биопсия должна проводиться минимально инвазивным способом, поэтому трепанбиопсия предпочтительнее, нежели открытая ножевая биопсия.

До начала 1970-х гг. считалось, что выживаемость больных с ОС после хирургического лечения составляет не более 20% [36, 37, 38]. Современным стандартом лечения ОС является комбинированный подход, включающий адьювантную и неоадьювантную химиотерапию с радикальной хирургической операцией. С 2007 г. в международном онкологическом сообществе существует протокол EURAMOS-1 для лечения ОС, объединяющий 4 ведущие многоцентровые исследовательские группы по изучению ОС: COG (Children's oncology Group, США), COSS (Cooperative Osteosarcoma-Studiengruppe, немецко-австрийско-швейцарская группа по изучению ОС), EOI (European Osteosarcoma Intergroup, или Европейская интергруппа по остеосаркоме) и SSG (Scandinavian Sarcoma Group, иначе скандинавская группа по изучению сарком). Протокол EURAMOS-1 разработан для пациентов в возрасте от 0 до 40 лет. В рамках протокола EURAMOS пациенты получают преоперативную ПХТ, состоящую из двух пятидневных циклов, включающих цисплатин, доксорубин и высокодозный метотрексат (MAP-режим). После радикальной операции (ампутация, ротационная пластика или резекция с эндопротезированием) больные стратифицируются в зависимости от гистологического ответа: пациенты с хорошим ответом (<10% живых опухолевых клеток) продолжают тот же режим MAP (4 курса), больные с плохим ответом (>10% живых опухолевых клеток) получают MAP-режим с ифосфамидом и этопозидом.

Наиболее важным из прогностических факторов является гистологический ответ опухоли на 2 предоперационных курса ПХТ (MAP). При хорошем ответе (<10% живых опухолевых клеток в препарате) выживаемость составляет 73,4%, тогда как при плохом гистологическом ответе – значительно хуже: 47,2% [39].

Международная организация LIVESTRONG Young Adult Alliance провела мета-анализ, целью которого было выяснение влияния пола, возраста и токсичности неоадьювантной химиотерапии ОС на выживаемость. На основе анализа индивидуальных данных 4838 пациентов с ОС, полученных из 5-ти международных кооперативных групп Европы и Америки, были сделаны выводы о достоверно более высоком уровне общей выживаемости у лиц женского пола и у детей по сравнению со старшими подростками и молодыми взрослыми. Наиболее высокая степень химиоиндуцированного некроза опухоли была достоверно связана с лучшими цифрами выживаемости, женским полом и частотой мукозита 3–4 степеней. Лица женского пола достоверно чаще, чем лица мужского пола, развивали тромбоцитопению 3 и 4 степеней. У детей достоверно чаще, чем у взрослых, развивалась нейтропения и тромбоцитопения 3 и 4 степеней. Хороший гистологический ответ достоверно чаще регистрировался у лиц женского пола в сравнении с лицами мужского пола, а также у детей по сравнению со взрослыми [40]. На

основании этого анализа были сделаны выводы о том, что в проведении химиотерапии у лиц мужского и женского полов и у детей и взрослых, имеются фундаментальные различия. Эти различия могут значительно влиять на выживаемость при остеосаркоме, когда химиотерапия играет ключевую роль в исходе заболевания.

Саркома Юинга (СЮ)

СЮ – первичная опухоль костей, по частоте встречающаяся в детском и подростковом возрасте на втором месте после остеосаркомы. СЮ принадлежит к так называемым «мелко-круглоклеточным голубым» опухолям, клетки которой представляют различную степень нейрональной дифференцировки. Под термином «Саркома Юинга» объединены СЮ, ПНЭО (злокачественная периферическая нейроэктодермальная опухоль), опухоль Аскина и атипичная саркома Юинга.

Лица мужского пола заболевают несколько чаще: заболеваемость у них составляет 3,3 на миллион, у лиц женского пола – 2,6 на миллион [41].

СЮ может поражать все кости скелета, однако чаще развивается в длинных трубчатых костях конечностей с преимущественной локализацией в диафизе с последующим быстрым распространением по длиннику кости.

Наиболее частой локализацией СЮ является нижняя конечность с поражением бедренной кости (27%), большеберцовой (11%) и малоберцовой костей (10%). Плечевая кость поражается в 16%. Второй по частоте локализацией СЮ являются кости таза (21–25%). В отличие от остеогенной саркомы, СЮ часто поражает плоские кости (череп, лопатки, ребра) [42, 43].

Клиническая картина (острое начало, лихорадка, быстро увеличивающаяся припухлость с местной гипертермией) требует дифференциальной диагностики с остеомиелитом. Рентгенологические проявления СЮ могут быть идентичными воспалительным изменениям, поэтому только гистологическое исследование патологической ткани позволяет установить окончательный диагноз. Характерным и определяющим маркером саркомы Юинга является транслокация $t(11; 22)(q12; q24)$. Ее отсутствие однозначно отвергает диагноз СЮ [44, 45].

До 1970-х гг. прогноз при СЮ был крайне неблагоприятным: более 90% пациентов умирали в первые два года с момента диагноза от отдаленных метастазов даже в случае радикального оперативного удаления опухоли [44, 46]. Современные программы лечения позволяют добиться долговременной выживаемости пациентов с СЮ до 70% [41, 47, 48].

В сравнении с детьми, страдающими СЮ, старшие подростки и молодые взрослые имеют ряд особенностей: для этой группы еще более характерно преобладание лиц мужского пола; опухоли, как правило,

большие по размеру; опухоли чаще имеют неблагоприятную аксиальную локализацию (кости таза, позвонки) [49, 50] Вероятно, с этим связаны и худшие результаты лечения у взрослых больных по сравнению с детьми, страдающими СЮ [51]. Например, при анализе результатов лечения пациентов с СЮ в возрасте до 30 лет по протоколу INT-0091 Национального Института Рака США в период с 1988 по 1992 гг. было показано, что 5-летняя бессобытийная выживаемость у детей до 10 лет составила 70%, у подростков с 10 до 17 лет – 60%, и лишь 44 % у пациентов с 18 до 30 лет (данные статистически достоверны с $p=0,001$) [52].

При анализе влияния возраста пациентов и типа лечебного учреждения на показатели выживаемости пациентов с СЮ, получавшим лечение по одинаковым «детским» протоколам (последовательно CESS/EICESS/EURO-EWING) [50] выяснилось, что статистически лучшие результаты имели пациенты в возрасте 16–20 лет, если они получали лечение в детских онкологических отделениях в сравнении со взрослыми отделениями. 20-летняя выживаемость пациентов в возрасте 15–20 лет, получавших терапию в детских онкологических отделениях, составила 43%, тогда как пациенты этой же возрастной группы, но лечившиеся во взрослых отделениях, имели выживаемость 24% ($p=0,0001$). При этом у более старших больных была отмечена меньшая токсичность лечения, чем у детей [53].

В детских онкологических отделениях РФ для лечения СЮ применяется протокол Euro-Ewing версии 2008 г. Программа Euro-Ewing является объединенным протоколом европейских и американских групп по изучению СЮ и предполагает исследование пациентов в возрасте от 0 до 35 лет. Стратегия лечения СЮ по данному протоколу предусматривает стратификацию больных по группам риска в зависимости от степени распространения процесса и первичного ответа опухоли на неоадьювантную химиотерапию. Программа лечения состоит из 6 индукционных блоков ПХТ, включающих винкристин, ифосфамид, доксорубин и этопозид (VIDE). После 6 блоков VIDE проводится этап локального лечения (при возможности – оперативное удаление опухоли в максимально возможном объеме) и/или локальное облучение, доза которого зависит от края резекции. При радикальной операции лучевая терапия не проводится, при микроскопической остаточной опухоли доза ЛТ 35–45 Гр, а при макроскопической остаточной опухоли или невозможности проведения операции СОД составляет 50–55 Гр. После локального лечения пациент получает 8 блоков ПХТ, состоящих из винкристина, циклофосфана, актиномицина и ифосфамида (VAC-VAI).

Таким образом, для старших подростков и молодых взрослых использование «детских» протоколов лечения для ОС, СЮ и МБ может стать стандартным подходом во взрослых онкологических учреждениях.

Список литературы

1. Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2007. – Vol. 57. – № 4. – P. 242–255.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 г.: заболеваемость и смертность / под ред. А.А. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2016.: илл. – 250 с.
3. *Peris-Bonet R., Martinez-Garcia C., Lacour B. et al.* Childhood central nervous system tumours – incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Information System project // *European journal of cancer*. – 2006. – Vol. 42. – № 13. – P. 2064–2080.
4. *Smoll N.R., Drummond K.J.* The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2012. – № 19. – P. 1541–1544.
5. *Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al.* The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system // *Acta Neuropathologica*. – 2007. – Vol. 114. – № 2. – P. 97–109.
6. *Rutkowski S., von Hoff K., Emser A. et al.* Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastomas: an international metaanalysis // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – № 33. – P. 4961–4968.
7. *Brandes A.A., Bartolotti M., Marucci G. et al.* New perspectives in the treatment of adult medulloblastomas in the era of molecular oncology // *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. – 2015. – № 94. – P. 348–359.
8. *Frost P.J., Laperriere N.J., Wong C.S. et al.* Medulloblastoma in adults // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 1995. – Vol. 32. – № 4. – P. 951–957.
9. *Carrie C., Lassety C., Alapetite C. et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastomas. Retrospective study of 156 patients // *Cancer*. – 1994. – Vol. 74. – № 8. – P. 2352–2360.
10. *Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A. et al.* Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET) // *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. – 2009. – Vol. 71. – № 2. – P. 165–179.
11. *Chang C.H., Housepian E.M., Herbert Jr.C.* An operative staging system and megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas // *Radiology*. – 1969. – Vol. 93. – № 6. – P. 1351–1359.
12. *Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A. et al.* Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110. – № 9. – P. 2035–2041.
13. *Chan A.W., Tarbell N.J., Black P.M. et al.* Adult medulloblastoma: prognostic factor and patterns of relapse // *Neurosurgery*. – 2000. – Vol. 47. – № 3. – P. 623–631.
14. *Carrie C., Lassety C., Alapetite C. et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in adults patients with medulloblastomas: Retrospective study of 156 patients // *Cancer*. – 1994. – Vol. 74. – P. 2352–2360.
15. *Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. et al.* Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus // *Acta Neuropathologica*. – 2012. – Vol. 123. – № 4. – P. 465–472.
16. *Remke M., Hielscher T., Northcott P.A. et al.* Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants // *Journal of clinical oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 9. – P. 2717–2723.
17. *Northcott P.A., Jones D.T., Kool M. et al.* Medulloblastomics: the end of the beginning // *Nature Reviews Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – № 12. – P. 818–834.
18. *Albright A.L., Wisoff J.H., Zeltzer P.M. et al.* Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group // *Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 38. – № 2. – P. 265–271.
19. *Bartlett F., Kortmann R., Saran F.* Medulloblastoma // *Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 25. – № 1. – P. 36–45.
20. *Hubbard J.L., Scheithauer B.W., Kispert D.B. et al.* Adult cerebellar medulloblastomas: the pathological, radiographic, and clinical disease spectrum // *Journal of Neurosurgery*. – 1989. – Vol. 70. – № 4. – P. 536–544.
21. *Ferrante L., Mastronardi L., Celli P. et al.* Medulloblastoma in adulthood // *Journal of neurosurgical sciences*. – 1991. – Vol. 35. – № 1. – P. 23–30.
22. *Taylor R.E., Bailey C.C., Robinson K. et al.* Results of randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic of Paediatric Oncology / United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 8. – P. 855–860.
23. *Kocakaya S., Beier C.P., Beier D.* Chemotherapy increases long-term survival in patients with adult medulloblastoma – a literature-based meta-analysis // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18. – № 3. – P. 408–416.
24. *Padovani L., Sunyach M.P., Perol D. et al.* Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2007. – Vol. 68. – № 2. – P. 433–440.
25. *Brandes A.A., Ermani M., Amista P. et al.* The treatment of adults with medulloblastoma: a prospective study // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2003. – Vol. 57. – № 3. – P. 755–761.
26. *Mascarenhas L., Siegel S., Spector L. et al.* Malignant bone tumors // *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000* / Bleyer A., O'Leary M., Barr R. et al., eds. – Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006. – P. 97–110.
27. *Gurney J.G., Swensen A.R., Bulterys M. ed.* Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. – Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999. – 178 p.: ill.

28. *Jaffe N.* Malignant bone tumors in children: incidence and etiologic considerations // *Jaffe N. Solid Tumors in Childhood.* – Littleton, MA: PSG Publishing Co, 1979. – P. 1–10.
29. *Miller R.W., Boice J.D.Jr, Curtis R.E.* Bone cancer // *Schottenfeld D., Fraumeni J.F. Cancer Epidemiology and Prevention.* – New York: Oxford University Press, 1996. – P. 971–983.
30. *Dablin D.C., Unni K.K.* Bone Tumors: General Aspects and Data on 8,542 Cases. – Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1986. – XV, 522 S: ill.
31. *Mirra J.M.* Osseous tumors of intramedullary origin // *Bone Tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations / J.M. Mirra, P. Picci, R.H. Gold.* – Philadelphia: Lea & Febriger, 1989. – P. 248–438.
32. *Resnick D., Kyriakos M., Greenway G.D.* Tumor-like diseases of bone: imaging and pathology of specific lesions // *Resnick D. Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* – Philadelphia: Saunders, 1995. – P. 3662–3697.
33. *Huvos A.G.* Bone Tumors: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. – Philadelphia: Saunders, 1991. – VIII, 784 p.: ill.
34. *Dablin D.C., Coventy M.B.* Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases // *The Journal of Bone & Joint Surgery.* – 1967. – Vol. 49. – № 1. – P. 101–110.
35. *Resnick D., Kyriakos M., Greenway G.D.* Tumor-like diseases of bone: imaging and pathology of specific lesions // *Resnick D. Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* – Philadelphia: Saunders, 1995. – P. 3662–3697.
36. *Campanacci M., Bacci G., Bertoni F., Picci P., Minuttillo A., Franceschi C.* The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty years experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48. – P. 533–542.
37. *Uribe-Botero G., Russel W.O., Sutow W.W., Martin R.G.* Primary osteosarcoma of bone: clinicopathological investigation of 243 cases, with necroscopy studies in 54 // *American journal of clinical pathology.* – 1977. – Vol. 67. – № 5. – P. 427–435.
38. *Marcove R.C., Mike V., Hajek J.V., Levin A.G., Hutter R.V.* Osteogenic sarcoma below the age of twenty-one. A review of one hundred and forty five cases // *Journal of Bone Joint Surgery Am.* – 1970. – Vol. 52. – P. 411–423.
39. *Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Heise U. et al.* Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols // *Journal of clinical oncology.* – 2002. – Vol. 20. – № 3. – P. 776–790.
40. *Collins M., Wilhelm M., Conyers R. et al.* Benefits and adverse events in younger versus older patients neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis // *Journal of clinical oncology.* – 2013. – Vol. 31. – № 18. – P. 1–10.
41. *Paulussen M., Froeblich B., Juergens H.* Ewing tumor: incidence, prognosis and treatment options // *Pediatric drugs.* – 2001. – Vol. 3. – № 12. – P. 899–913.
42. *Price C.H., Jeffrey G.M.* Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946–74, in relation to age, sex, tumour site and histology // *British Journal of Cancer.* – 1977. – Vol. 36. – P. 511–522.
43. *Patricio M.B., Vilbena M., Neves M. et al.* Ewing's sarcoma in children: twenty-five years of experience at the Instituto Portuges de Oncologia de Francisco Gentil // *Journal of surgical oncology.* – 1991. – Vol. 47. – № 1. – P. 37–40.
44. *Dockhorn-Dworniczak B., Schafer K.L., Dantcheva R. et al.* Diagnostic value of the molecular genetic detection of the t (11; 22) translocation in Ewing's tumors // *Virchows Archiv: an international journal of pathology.* – 1994. – Vol. 425. – № 2. – P. 107–112.
45. *Delattre O., Zucman J., Melot T. et al.* The Ewing family of tumors – a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts // *The New England journal of medicine.* – 1994. – Vol. 331. – № 5. – P. 294–299.
46. *Nesbit M.E.* Ewing's sarcoma // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* – 1976. – Vol. 26. – № 3. – P. 174–180.
47. *Kaatsch P., Spix J.* German Childhood Cancer Registry: Annual report 2011 (1980–2010). – Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, 2012.
48. *Whelan J., McTieman, A., Cooper N. et al.* Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979–2007 // *International Journal of Cancer.* – 2011. – Vol. 131. – № 4. – P. 508–517.
49. *Verrill M.W., Judson I.R., Harmer C.L. et al.* Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in adults: are they different from Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in children? // *Journal of clinical oncology.* – 1997. – Vol. 15. – № 7 – P. 2611–2621.
50. *Paulussen M., Dirksen U., Juergens H. et al.* Should adolescents with Ewing sarcoma be treated in pediatric oncology institutions? An analysis of GPOH Ewing trial (CESS / EICISS / EURO-EWING) data // *Pediatric Blood & Cancer.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1046–1052.
51. *Fizazi K., Dobhollou N., Blay J.Y. et al.* Ewing's family of tumors in adults: multivariate analysis of survival and long-term results of multimodality therapy in 182 patients // *Journal of clinical oncology.* – 1998. – Vol. 12. – № 3. – P. 736–743.
52. *Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al.* Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone // *New England Journal of Medicine.* – 2003. – Part. 348. – P. 694–701.
53. *Juergens H., Weston C., Lewis I. et al.* Safety assessment of intensive induction with vincristin, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the Euro-EWING 99 clinical trial // *Pediatric Blood & Cancer.* – 2006. – Vol. 47. – P. 22–29.

References

1. Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2007; 57(4): 242-255.
2. Malignant neoplasms in Russia in 2014: morbidity and mortality. A.A. Kaprin, V.V. Stravinsky, G.V. Petrova ed. Moscow, Herzen State Pedagogical University of Russia, – 2016; 250, ill.
3. Peris-Bonet R., Martinez-Garcia C., Lacour B. et al. Childhood central nervous system tumours – incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Information System project. European journal of cancer. 2006; 42(13): 2064-2080. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.009.
4. Smoll N.R., Drummond K.J. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. Journal of Clinical Neuroscience. 2012; 19: 1541-1544. doi: 10.1016/j.jocn.2012.04.009. Epub 2012 Sep 13.
5. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathologica. 2007; 114(2): 97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
6. Rutkowski S., von Hoff K., Emser A. et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastomas: an international metaanalysis. Journal of Clinical Oncology. 2010; 28(33): 4961-4968. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2299. Epub 2010 Oct 12.
7. Brandes A.A., Bartolotti M., Marucci G. et al. New perspectives in the treatment of adult medulloblastomas in the era of molecular oncology. Critical Reviews in Oncology. Hematology. 2015; 94: 348-359. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.12.016. Epub 2014 Dec 31.
8. Frost P.J., Laperriere N.J., Wong C.S. et al. Medulloblastoma in adults. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995; 32(4): 951-957.
9. Carrie C., Lassety C., Alapetite C. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adultspatients with medulloblastomas. Retrospective study of 156 patients. Cancer. 1994; 74(8): 2352-2360.
10. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A. et al. Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET). Critical Reviews in Oncology. Hematology. 2009; 71(2): 165-179. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.02.002. Epub 2009 Mar 19.
11. Chang C.H., Housepian E.M., Herbert Jr. C. An operative staging system and megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. Radiology. 1969; 93(6): 1351-1359.
12. Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A. et al. Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. Cancer. 2007; 110(9): 2035-2041. doi: 10.1002/cncr.23003.
13. Chan A.W., Tarbell N.J., Black P.M. et al. Adult medulloblastoma: prognostic factor and patterns of relapse. Neurosurgery. 2000; 47(3): 623-631.
14. Carrie C., Lassety C., Alapetite C. et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adults patients with medulloblastomas: Retrospective study of 156 patients. Cancer. 1994; 74: 2352-2360.
15. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current concensus. Acta Neuropathologica. 2012; 123(4): 465-472. doi: 10.1007/s00401-011-0922-z. Epub 2011 Dec 2.
16. Remke M., Hielscher T., Northcott P.A. et al. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. Journal of clinical oncology. 2011; 29(9): 2717-2723. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9373. Epub 2011 May 31.
17. Northcott P.A., Jones D.T., Kool M. et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. Nature Reviews Cancer. 2012; 12(12): 818-834. doi: 10.1038/nrc3410.
18. Albright A.L., Wisoff J.H., Zeltzer P.M. et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. Neurosurgery. 1996; 38(2): 265-271.
19. Bartlett F., Kortmann R., Saran F. Medulloblastoma. Clinical Oncology. 2013; 25(1): 36-45.
20. Hubbard J.L., Scheithauer B.W., Kispert D.B. et al. Adult cerebellar medulloblastomas: the pathological, radiographic, and clinical disease spectrum. Journal of Neurosurgery. 1989; 70(4): 536-544. doi: 10.3171/jns.1989.70.4.0536.
21. Ferrante L., Mastronardi L., Celli P. et al. Medulloblastoma in adulthood. Journal of neurosurgical sciences. 1991; 35(1): 23-30.
22. Taylor R.E., Bailey C.C., Robinson K. et al. Results of randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic of Paediatric Oncology. United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study. Journal of Clinical Oncology. 2003; 21(8): 855-860.
23. Kocakaya S., Beier C.P., Beier D. Chemotherapy increases long-term survival in patients with adult medulloblastoma – a literature-based meta-analysis. Neuro-Oncology. 2016; 18(3): 408-416. doi: 10.1093/neuonc/nov185. Epub 2015 Sep 10.
24. Padovani L., Sunyach M.P., Perol D. et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multi-center series of 253 adults. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2007; 68(2): 433-440.
25. Brandes A.A., Ermani M., Amista P. et al. The treatment of adults with medulloblastoma: a prospective study. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2003; 57(3):755-761.
26. Mascarenhas L., Siegel S., Spector L. et al. Malignant bone tumors. Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000. Bleyer A., O'Leary M., Barr R. et al., eds. – Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006; 97-110.
27. Gurney J.G., Swensen A.R., Bulterys M. ed. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. – Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1999; 178 p.: il.

28. *Jaffe N.* Malignant bone tumors in children: incidence and etiologic considerations. *Jaffe N. Solid Tumors in Childhood.* – Littleton, MA: PSG Publishing Co, 1979; 1-10.
29. *Miller R.W., Boice J.D. Jr, Curtis R.E.* Bone cancer. *Schottenfeld D., Fraumeni J.F. Cancer Epidemiology and Prevention.* – New York: Oxford University Press, 1996; 971-983.
30. *Dablin D.C., Unni K.K.* Bone Tumors: General Aspects and Data on 8,542 Cases. – Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1986; XV, 522 S: ill.
31. *Mirra J.M.* Osseous tumors of intramedullary origin. *Bone Tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations.* J.M. Mirra, P. Picci, R.H. Gold. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1989; 248-438.
32. *Resnick D., Kyriakos M., Greenway G.D.* Tumor-like diseases of bone: imaging and pathology of specific lesions. *Resnick D. Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* – Philadelphia: Saunders, 1995; 3662-3697.
33. *Huvos A.G.* Bone Tumors: Diagnosis, Treatment, and Prognosis. – Philadelphia: Saunders, 1991; VIII, 784 p.: ill.
34. *Dablin D.C., Coventy M.B.* Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases. *The Journal of Bone & Joint Surgery.* 1967; 49(1): 101-110.
35. *Resnick D., Kyriakos M., Greenway G.D.* Tumor-like diseases of bone: imaging and pathology of specific lesions. *Resnick D. Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* – Philadelphia: Saunders, 1995; 3662-3697.
36. *Campanacci M., Bacchi G., Bertoni F., Picci P., Minuttillo A., Franceschi C.* The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty years experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer.* 1981; 48: 533-542.
37. *Uribe-Botero G., Russel W.O., Sutow W.W., Martin R.G.* Primary osteosarcoma of bone: clinicopathological investigation of 243 cases, with necropsy studies in 54. *American journal of clinical pathology.* 1977; 67(5): 427-435.
38. *Marcove R.C., Mike V., Hajek J.V., Levin A.G., Hutter R.V.* Osteogenic sarcoma below the age of twenty-one. A review of one hundred and forty five cases. *Journal of Bone Joint Surgery Am.* 1970; 52: 411-423.
39. *Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Heise U. et al.* Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *Journal of clinical oncology.* 2002; 20(3): 776-790.
40. *Collins M., Wilhelm M., Conyers R. et al.* Benefits and adverse events in younger versus older patients neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: findings from a meta-analysis. *Journal of clinical oncology.* 2013; 31(18): 1-10.
41. *Paulussen M., Froeblich B., Juergens H.* Ewing tumor: incidence, prognosis and treatment options. *Pediatric drugs.* 2001; 3(12): 899-913.
42. *Price C.H., Jeffree G.M.* Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946–74, in relation to age, sex, tumour site and histology. *British Journal of Cancer.* 1977; 36: 511-522.
43. *Patricio M.B., Vilbena M., Neves M. et al.* Ewing's sarcoma in children: twenty-five years of experience at the Instituto Portugues de Oncologia de Francisco Gentil. *Journal of surgical oncology.* 1991; 47(1): 37-40.
44. *Dockhorn-Dworniczak B., Schafer K.L., Dantcheva R. et al.* Diagnostic value of the molecular genetic detection of the t (11; 22) translocation in Ewing's tumors. *Virchows Archiv: an international journal of pathology.* 1994; 425(2): 107-112.
45. *Delattre O., Zucman J., Melot T. et al.* The Ewing family of tumors – a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *The New England journal of medicine.* 1994; 331(5): 294-299. doi: 10.1056/NEJM199408043310503.
46. *Nesbit M.E.* Ewing's sarcoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 1976; 26(3): 174-180.
47. *Kaatsch P., Spix J.* German Childhood Cancer Registry: Annual report 2011 (1980–2010). – Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, 2012.
48. *Whelan J., McTiemán, A., Cooper N. et al.* Incidence and survival of malignant bone sarcomas in England 1979–2007. *International Journal of Cancer.* 2011; 131(4): 508-517. doi: 10.1002/ijc.26426. Epub 2011 Nov 2.
49. *Verrill M.W., Judson I.R., Harmer C.L. et al.* Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in adults: are they different from Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in children? *Journal of clinical oncology.* 1997; 15(7): 2611-2621. doi: 10.1200/JCO.1997.15.7.2611.
50. *Paulussen M., Dirksen U., Juergens H. et al.* Should adolescents with Ewing sarcoma be treated in pediatric oncology institutions? An analysis of GPOH Ewing trial (CESS / EICISS / EURO-EWING) data. *Pediatric Blood & Cancer.* 2012; 59: 1046-1052.
51. *Fizazi K., Dobhollou N., Blay J.Y. et al.* Ewing's family of tumors in adults: multivariate analysis of survival and long-term results of multimodality therapy in 182 patients. *Journal of clinical oncology.* 1998; 12(3): 736-743. doi: 10.1200/JCO.1998.16.12.3736.
52. *Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J. et al.* Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. *New England Journal of Medicine.* 2003; 348: 694-701. doi: 10.1056/NEJMoa020890.
53. *Juergens H., Weston C., Lewis I. et al.* Safety assessment of intensive induction with vincristin, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the Euro-EWING 99 clinical trial. *Pediatric Blood & Cancer.* 2006; 47: 22-29.