

FORTBILDUNG

Diagnose, Therapie und Rezidivbehandlung

Ewing Sarkom

Histomorphologisch entspricht das Ewing-Sarkom einer klein-, blau- und rundzelligen Neoplasie, welche mittels Immunhistochemie und molekularer Diagnostik von anderen Malignomen, wie beispielsweise bestimmten Lymphomen und Rhabdomyosarkomen abgegrenzt werden muss. Die Ursprungszelle ist nicht eindeutig definiert, wobei mittels neuronaler Marker eine Verbindung zum embryonalen Neuroektoderm postuliert wird (1). Die Bestätigung der Diagnose gelingt meist durch den molekulardiagnostischen Nachweis von Translokationen unter Beteiligung des EWS-Gens auf Chromosom 22. Die häufigste Translokation (85–95% der Fälle) stellt die $t(11;22)(q24;q12)$ dar. Seltener finden sich auch die Translokationen $t(7;22)(p22;q12)$ oder $t(21;22)(q22;q12)$ (2).

+ Histologiquement le sarcome de Ewing correspond à une néoplasie à petites cellules rondes et bleues, qui doit être distinguée des autres tumeurs malignes par immunohistochimie et par le diagnostic moléculaire, comme par exemple de certains lymphomes et de rhabdomyosarcomes. La cellule d'origine n'est pas clairement définie, une connexion au neuroectodermique embryonnaire est mise en évidence en utilisant des marqueurs neuronaux (1). La confirmation du diagnostic est habituellement obtenue par la détection moléculaire des translocations impliquant le gène EWS sur le chromosome 22. La translocation la plus fréquente (85 à 95% des cas) est la translocation $t(11;22)(q24;q12)$. Plus rarement on trouve aussi la translocation $t(7; 22)(p22; q12)$ ou $t(21; 22)(q22; q12)$ (2).

Das Ewing-Sarkom wurde nach James Ewing (amerikanischer Pathologe, 1866-1943) benannt, der es 1921 als erster beschrieben hatte. Zur Familie der Ewing-Sarkome gehören nebst dem klassischen Ewing-Sarkom auch das atypische Ewing-Sarkom, der maligne kleinzellige Tumor der Brustwand (Askin-Tumor) und die



Dr. med. Attila Kollár
Bern

malignen peripheren neuroektodermalen Tumore (PNET), welche sich alle primär in den immunhistochemischen Merkmalen unterscheiden. Aufgrund der gemeinsamen molekulargenetischen Charakteristika wurden diese Entitäten in der Annahme, dass es sich hierbei um die gleiche Tumorerkrankung mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden handelt, in der neuen WHO Klassifikation unter dem Überbegriff „Ewing-Sarkome“ zusammengefasst (3). Per definitionem werden alle Ewing-Sarkome als hochmaligne (G3) eingestuft.

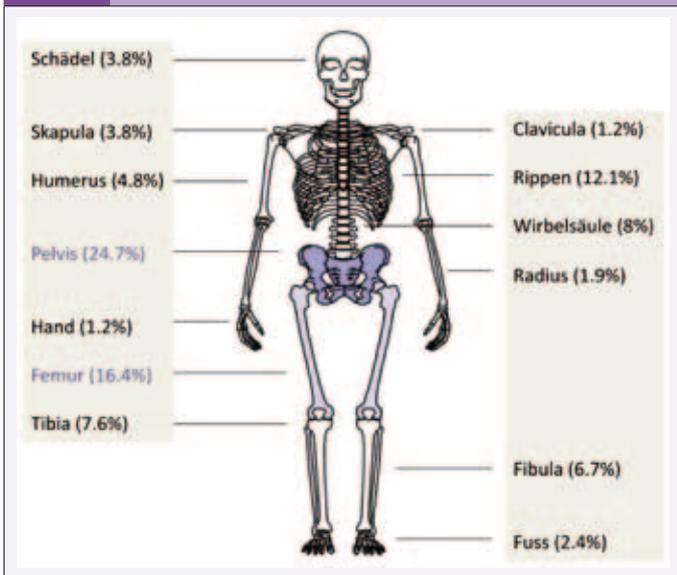
Epidemiologie

Das Ewing Sarkom ist nach dem Osteosarkom der zweithäufigste, primäre, maligne Knochentumor im Kindes- und Adoleszentenalter. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 10-15 Jahren. In ca. 30% der Fälle tritt das Ewing Sarkom auch im Erwachsenenalter auf. Die jährliche Inzidenzrate liegt bei ca. 3 pro 1 Mio. Einwohnern (4). Das männliche Geschlecht ist mit einem Verhältnis von 1,5:1 häufiger betroffen. Zu den häufigsten Lokalisationen des Primärtumors gehören das Becken (25%) sowie die Diaphysen der langen Röhrenknochen, insbesondere im Femur (ca. 17%) (Abb. 1) (5). In 15% der Fälle kann primär eine extraossäre Lokalisation dokumentiert werden. Diese Subentität ist durch eine weibliche Prädisposition, ein etwas höheres Erkrankungsalter und eine axiale Primärlokalisation charakterisiert (6).

Klinische Präsentation

Die initiale Symptomatik ist unspezifisch. Im Vordergrund stehen ein lokalisierter Schmerz und/oder eine Schwellung verbunden mit einer im Verlauf auftretenden konsekutiven Mobilitätseinschränkung. Nicht selten kann anamnestisch ein vorgängiges banales Trauma eruiert werden, weshalb sich die Tumordiagnose verzögern

ABB. 1 Primärtumor-Lokalisationen



adaptiert nach Cotterill, J Clin Oncol, 2000

kann. In ca. 10–15% der Fälle liegt bei Erstdiagnose eine pathologische Fraktur vor (7). Systemische tumorassoziierte Beschwerden, wie Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust, treten bei ca. 10–20% der Patienten auf und sind mit einer fortgeschrittenen Erkrankung assoziiert (8). Bei 80% der Erstdiagnosen liegt ein formal lokalisiertes Tumorstadium vor. Aufgrund einer sehr hohen Metastasierungsrate von über 80% nach ausschliesslich lokaler Therapie des Primärtumors ist in fast allen Fällen das Vorliegen subklinischer Metastasen anzunehmen (9). Eine Metastasierung kann am häu-

figsten in den Lungen und in anderen Knochen/ im Knochenmark objektiviert werden (10).

Diagnostik

Radiologische Diagnostik des Primärtumors

Die radiologische Diagnostik des Primärtumors soll unbedingt präbiopisch stattfinden. Diese liefert die Basis für die Beurteilung der Tumordignität, der Biopsieplanung und der Beurteilung der Resektabilität (Tab 1).

Biopsie

Bei Verdacht auf einen malignen Weichteil- oder Knochentumor ist die biopische Diagnosesicherung zwingend. Die Biopsie soll durch einen Chirurgen mit Erfahrung in der Behandlung von Sarkomen und idealerweise durch den zukünftigen Operateur durchgeführt werden. Der operative Zugangsweg muss hierbei berücksichtigt werden. Der Gold-Standard ist die Stanzbiopsie („core-needle biopsy“). Zu beachten ist, dass für die indizierten immunhistochemischen und ggfs. molekulargenetischen Untersuchungen genügend repräsentatives Material vorliegen muss.

Staging

Nach biopischer Sicherung der Diagnose sind die in Tabelle 2 aufgeführten Staginguntersuchungen zu veranlassen. Der Stellenwert einer PET/CT Untersuchung im initialen Staging und als Verlaufsbildgebung wird zurzeit in klinischen Studien untersucht. Die Sensitivität zum Nachweis einer pulmonalen Metastasierung ist im Vergleich zum CT Thorax niedriger und zum Nachweis ossärer Läsionen höher (11, 12).

Histologisches Tumoransprechen auf die Systemtherapie

Im definitiven Resektionspräparat wird zur Beurteilung des Chemotherapieansprechens lichtmikroskopisch der Anteil an vitalen malignen Zellen beurteilt. Basierend auf dieser Beurteilung durch den Pathologen wird das Ansprechen zumindest im deutschsprachigen Raum, wie in Tabelle 3 dargestellt, nach Salzer-Kuntschik klassifiziert (13). Diese Einteilung hat eine prognostische Bedeutung und ist insbesondere im Rahmen der Euro-EWING Studien zur Festlegung der postoperativen Therapiestrategie von hoher Relevanz.

TAB. 1 Primärtumordiagnostik

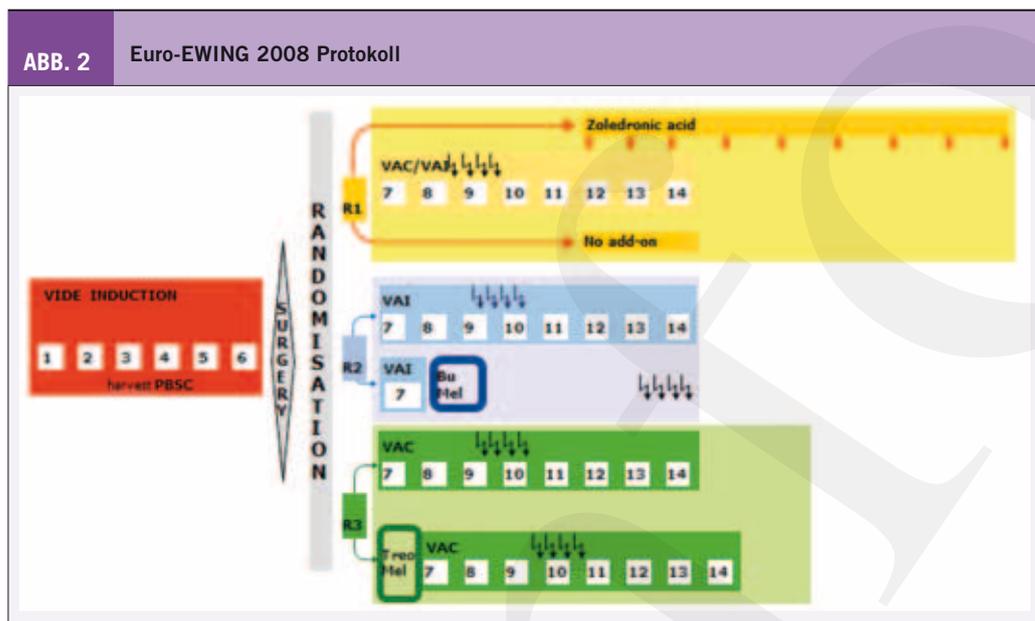
Diagnostik	Ziel
Konventionelle Röntgenaufnahme in 2 Ebenen (meist Erstuntersuchung)	Charakteristika: diaphysäre Läsion, permeative Osteolyse mit Periostreaktion (zwiebelschalenartige Abhebung), grosse extraossäre Tumorkomponente
Computertomographie (CT)	nur sinnvoll, wenn Tumor konventionell-radiologisch ungenügend darstellbar z.B. bei Lokalisation in Wirbelsäule oder Becken
Magnetresonanztomographie (MRT)	Darstellung der Primärtumorregion (Weichteilkomponente) und des gesamten Kompartiments zur Erfassung von Nachbarläsionen; bietet Grundlage der Operationsplanung

TAB. 2 Staginguntersuchungen

▶ CT Thorax (Ausschluss pulmonaler Metastasen)
▶ Skelettszintigraphie (Ausschluss ossärer Metastasen)
▶ Knochenmarksbiopsie und –aspiration (aufgrund tiefer Inzidenz nur indiziert, wenn keine PET/CT durchgeführt wurde)
▶ Weitere bildgebende Verfahren in Abhängigkeit von klinischen Beschwerden

TAB. 3 Klassifikation nach Salzer-Kuntschik

Regressionsgrad	Anteil vitaler Zellen	Prognose
I	Keine vitalen Tumorzellen	Günstiges Ansprechen
II	Einzelne vitale Tumorzellen oder ein Zellcluster von 0,5 cm	
III	Vitaler Tumor < 10% der Gesamt-tumormasse	
IV	Vitaler Tumor 10%–50% der Gesamt-tumormasse	Ungünstiges Ansprechen
V	Vitaler Tumor > 50% der Gesamt-tumormasse	
VI	Kein Effekt der Chemotherapie	



Therapie im lokalisierten Krankheitsstadium

Die Therapie des Ewing-Sarkoms ist multimodaler Art und sollte stets in einem Sarkomzentrum interdisziplinär diskutiert werden. Sofern möglich sollte jede/r Patient/in im Rahmen eines Studienprotokolls behandelt werden. Die Behandlung beinhaltet immer eine lokale Therapie (Resektion und/oder Radiotherapie) und eine Chemotherapie. Frühe prospektiv randomisierte Studien konnten durch die zusätzliche Chemotherapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben nachweisen (10–20% vs. knapp 70% für das 5-Jahres ereignisfreie Überleben) (9, 14). Der aktuelle Therapiestandard beinhaltet somit die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie, gefolgt von der lokalen Therapie des Primärtumors, und einer adjuvanten Chemotherapie. Die potenzielle Erhöhung der Resektabilität, die rasche Behandlung möglicher Mikrometastasen und die prognostische Bedeutung des histologischen Ansprechens auf die Chemotherapie unterstützen dieses Konzept (15).

Lokale Therapie

Chirurgie

Die Resektion des Primärtumors stellt die Lokalthherapie der Wahl dar. Obwohl randomisierte Studien zum Vergleich einer chirurgischen Therapie mit Radiotherapie fehlen, deuten einige retrospektive Daten auf eine verbesserte Lokalkontrolle einer Operation hin (16). Zudem sprechen das erhöhte Risiko von Sekundär malignomen und die vermutete höhere Morbidität während des skelettalen Reifeprozesses bei jungen Patienten/innen unter Radiotherapie sowie die durch die Histologie zusätzlich gewonnene prognostische Information eher für ein operatives Vorgehen. Das Ziel ist stets das Erreichen einer kompletten Tumorresektion unter Berücksichtigung der Biopsienarbe und der anatomischen Kompartimente. Ein intraläsionaler Eingriff ist auch aufgrund des Risikos einer Tumorzell dissemination zu vermeiden; dies auch teils unter Inkaufnahme einer morbideren, mutilierenden Operation. Jedoch ist die Resektabilität des Primärtumors in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation teilweise nicht gegeben. Solche Fälle stellen vor allem Ewing-Sarkome der Wirbelsäule

und des Beckens dar. Die Therapiemodalität muss in diesen Fällen individualisiert werden, wobei hierbei eine Resektion mit postoperativer Radiotherapie oder eine alleinige Radiotherapie angestrebt werden (17, 18).

Radiotherapie

Ewing-Sarkome werden als strahlensensible Tumore erachtet und zeigen in gewissen Studien eine ähnliche lokale Kontrollrate wie chirurgisch behandelte Patienten/innen auf. Entsprechend wird bei nicht resektablen Primärtumoren die definitive Radiotherapie einem Tumorbulking mit postoperativer Radiotherapie vorgezogen (19). Wird das Sarkom marginal/intraläsional exzidiert besteht die Indikation zur Durchführung einer postoperativen Strahlentherapie. Der Stellenwert einer additiven Strahlentherapie bei ungenügendem histologischem Ansprechen auf die Chemotherapie jedoch kompletter Tumorresektion ist unklar. Grundsätzlich kann die Radiotherapie auch präoperativ erfolgen. Die Gesamtdosis in additiver Indikation liegt bei 45–54 Gray und bei lokal radikaler Intention bei ca. 60 Gray (Einzelfractionen von 1,8–2 Gray) (20).

Risiko-Klassifizierung in Euro-EWING 1999/2008-Studien		
Risikogruppe	Kriterien	5-Jahres-Überleben (%)
Standard (R1)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Lokalisierter Tumor und ▶ Initiales Tumolvolumen ≤200 ml und ▶ Gutes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie 	70–75
Hoch (R2)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Lokalisierter Tumor und ▶ Initiales Tumolvolumen > 200 ml oder ▶ Schlechtes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie oder ▶ Pulmonale Metastasen als einzige Lokalisation der Metastasierung 	Ca. 50
Sehr Hoch (R3)	▶ Alle anderen	20–40

TAB. 5 Nachsorge-Schema gemäss NCCN		
	Intervall	Diagnostik
Bis zum 2. Jahr	3-monatlich	– Konventionelles Röntgen in 2 Ebenen – CT/MRI der Primärtumorregion bei Beschwerden
3. Jahr	4-monatlich	– Röntgen Thorax, bei pathologischen Befunden CT Thorax
4. und 5. Jahr	6-monatlich	– Skelettszintigraphie oder PET/CT bei Beschwerden
danach	jährlich	

Systemtherapie

Der Einsatz einer Kombinations-Chemotherapie wird international als Standard angesehen. Zu den wirksamsten Chemotherapeutika werden alkylierende Substanzen (Ifosamid, Cyclophosphamid), Anthrazykline (Doxorubicin) sowie Etoposid, Vincristin und Actinomycin gezählt. Die Induktionschemotherapie wird in Europa häufig gemäss dem VIDE-Schema (Vincristin, Ifosamid, Doxorubicin, Etoposid) in Analogie zum Euro-EWING 1999 und 2008-Protokoll (Abb. 2) und in Amerika gemäss dem VDC/IE-Schema (VIDE-Substanzen + Cyclophosphamid) durchgeführt. Die Zugabe von Ifosamid und Etoposid zu VDC war in der randomisierten IESS-III Studie mit einer signifikanten Verlängerung des 5-Jahresereignisfreien Überlebens assoziiert (69% vs. 54%) (21). Ein direkter Vergleich zwischen diesen Schemata wird in der aktuellen Euro-Ewing Studie 2012 geprüft.

Nach 6 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie folgt in der Regel die lokale Therapie. In Abhängigkeit von der Risikokonstellation wird die postoperative Therapie geplant (Abb. 2 und Tab. 4). Als Standard werden hierfür 8 Zyklen Chemotherapie gemäss VAI oder VAC eingesetzt. In der R1-Risikogruppe wurde in der Euro-Ewing-1999 Studie die Wirksamkeit von VAC (Cyclophosphamid) mit VAI (Ifosamid) randomisiert verglichen. Die Resultate bestätigten grundsätzlich die Gleichwertigkeit dieser Schemata, wobei das männliche Geschlecht eher von VAI zu profitieren scheint (HR 1,34; 95% CI, 0,96–1,86) (22). In der R2-Risikogruppe wird aktuell der Stellenwert einer Melphalan-haltigen Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation randomisiert geprüft. Die Gesamtdauer der Therapie beläuft sich auf ca. 10–12 Monate.

Therapie mit metastasiertem Krankheitsstadium

Das Ewing-Sarkom im metastasierten Stadium spricht grundsätzlich auf die gleichen Chemotherapeutika an, welche auch im lokalisierten Stadium eingesetzt werden. Trotz Vorliegens hämatogener Metastasen besteht in Abhängigkeit von der Anzahl und vor allem der Lokalisation ein kuratives Potential. Die Heilungsrate bei isolierter pulmonaler/pleuraler Metastasierung beträgt bis zu 40%, bei Knochen und Knochenmarksmetastasen ca. 20–25% und bei Kombination dieser Lokalisationen 15% (23). Erreicht werden diese Ergebnisse insbesondere durch eine konsequente Lokaltherapie aller Metastasen.

Pulmonale/pleurale Metastasen

Die Resektion von nach der Induktionschemotherapie persistierenden pulmonalen Metastasen scheint mit einer verbesserten Prognose assoziiert zu sein (24). Entsprechend besteht die Empfehlung, radiologisch sichtbare Lungenmetastasen im Verlauf operativ zu entfernen. Die Resektion sollte offen-chirurgisch erfolgen, da intraoperativ häufig mehr Herde gesichtet werden als das präoperative Staging objektiviert hatte (25).

Die Evidenz einer Lungenparenchymbestrahlung (zwischen 15 und 20 Gy) bei isolierter pneumo-pleuraler Metastasierung basiert ebenfalls auf retrospektiven Analysen und scheint ebenso mit einer günstigeren Prognose vergesellschaftet zu sein (26, 27). Die Indikation ist somit bei kompletter Remission nach Chemotherapie sowie nach Resektion aller pulmonaler Herde zu evaluieren.

Ossäre und Knochenmarksmetastasen

Die Prognose bei ossärer und/oder Knochenmarksmetastasierung ist trotz potenziell kurativem Therapieziel schlecht. Bei oligometastatischem Befall wird empfohlen lokale Therapieoptionen zu evaluieren, wobei hierfür vor allem die Radiotherapie zur Anwendung kommt.

Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Der Stellenwert einer Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während in einer prospektiven, nicht randomisierten Studie ausserordentliche Resultate mit einem 5-Jahres-ereignisfreiem Überleben von bis 52% beschrieben wurden, konnten andere Publikationen diese Ergebnisse nicht bestätigen (28, 29). Entsprechend ist diese Therapieoption nur im Rahmen von Studien zu empfehlen. In der aktuellen Euro-Ewing 2008 Studie wird dieses Vorgehen sowohl in

Take-Home Message

- ◆ Das Ewing-Sarkom repräsentiert den zweithäufigsten primären, malignen Knochentumor
- ◆ Die Diagnostik und die Therapie sollen immer an einem Sarkomzentrum interdisziplinär diskutiert werden
- ◆ Die radiologische Diagnostik des Primärtumors soll immer präbiop-tisch erfolgen
- ◆ Die Tumorsektion ist durch einen erfahrenen Chirurgen mit Erfahrung in der Sarkomnologie durchzuführen
- ◆ Die Therapie der Wahl besteht aus einer neoadjuvanter Chemotherapie, einer Tumorsektion und einer postoperativen Chemotherapie plus/minus Radiotherapie
- ◆ Auch im metastasierten Tumorstadium besteht ein kuratives Therapieziel

Message à retenir

- ◆ Le sarcome de Ewing représente la deuxième tumeur maligne osseuse primaire la plus courante
- ◆ Le diagnostic et le traitement doivent toujours être discutés dans un centre de sarcome de façon interdisciplinaire
- ◆ Le diagnostic radiologique de la tumeur primaire doit être fait toujours avant la biopsie
- ◆ La résection de la tumeur doit être effectuée par un chirurgien expérimenté en oncologie du sarcome
- ◆ Le traitement de choix consiste en une chimiothérapie néo-adjuvante, une résection de la tumeur et une chimiothérapie postopératoire plus / moins radiothérapie
- ◆ Même dans le stade de la tumeur métastatique, l'objectif est la thérapie curative

der R2 (ausschliesslich pulmonale/pleurale Metastasen), wie auch in der R3-Risikogruppe randomisiert untersucht.

Rezidivbehandlung

Die häufigsten Rezidive treten in den ersten 5 Jahren nach Erstdiagnose auf. Spätrezidive sind jedoch nicht selten (30). Die Prognose und die Therapie der Wahl sind abhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs, von der Lokalisation und Anzahl der Tumormanifestationen und von der Vortherapie. Die Prognose von Rezidiven innerhalb der ersten beiden Jahre ist sehr schlecht; spätere Rezidive zeigen in ca. 15–20% der Fälle ein Langzeitüberleben (31). Lokalrezidive und isolierte pulmonale Metastasen werden meist lokal, das heisst mittels Resektion und/oder Radiotherapie, behandelt (32). Bei ausgedehnten Rezidivherden besteht die erneute Indikation zur Einleitung einer Systemtherapie, wobei hierbei kein Standard-Regime vorliegt. Bei gutem und vor allem langem Ansprechen der Initialtherapie kann eine Wiederholung dieser evaluiert werden (cave: kumulative Doxorubicin-Dosis). Generell besteht die Tendenz die Chemotherapie mittels Hochdosistherapie zu intensivieren, wobei die Evidenz diesbezüglich limitiert ist (33). Zu den eingesetzten Chemotherapie-Schemata gehören Topotecan/Cyclophosphamid, Irinotecan/Temozolomid, Gemcitabine/Docetaxel, Hochdosis-Ifosamid und Platin-haltige Chemotherapie mit Etopophos (34–36). Molekular gerichtete Therapien werden zurzeit in Studien getestet (z.B. IGF-1-Inhibitoren).

Nachsorge

Das Ziel der Nachsorge liegt einerseits in der frühen Erkennung von Rezidiven und andererseits im Monitoring von Spättoxizitäten. Prospektive Daten, welche einen Überlebensbenefit von regelmässigen Nachkontrolluntersuchungen zeigen, fehlen. Die Nachsorge-Intervalle versuchen der erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit in den ersten 2–3 Jahren gerecht zu werden. Als Beispiel seien die Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in Tabelle 5 dargestellt.

Zu den häufigsten therapeutischen Spättoxizitäten gehören insbesondere die Entstehung von Sekundär-Neoplasien (kumulative Inzidenz 9%), Endokrinopathien inkl. Infertilität, Kardio-, Nephro- und Neurotoxizität, pulmonale Toxizität sowie lokoregionale Funktionsbeeinträchtigungen im Rahmen der stattgehabten Lokaltherapie. Im Median treten die Zweitmalignome 14,5 Jahre nach Behandlung des Ewing-Sarkoms auf (37). Details und Empfehlungen zum Spätfolgenmonitoring sind auf www.survivorshipguidelines.org zu finden.

Dr. med. Attila Kollár

Universitätsklinik für Medizinische Onkologie
Inselspital, Freiburgstrasse, 3010 Bern, attila.kollar@insel.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Lipinski M et al. Neuroectoderm-associated antigens on Ewing's sarcoma cell lines. *Cancer research* 1987;47:183-7
2. de Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000;18:204-13
3. Fletcher CDM BJ, Hogendoorn P, Mertens F (eds.) WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone (IARC WHO Classification of Tumours). 4th ed; 2013
4. Esiasvili N et al. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2008;30:425-30
5. Cotterill SJ et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3108-14
6. Applebaum MA et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskelatal Ewing sarcoma. *Cancer* 2011;117:3027-32
7. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:667-74
8. Rud NP et al. Extrasosseous Ewing's sarcoma. A study of 42 cases. *Cancer* 1989;64:1548-53
9. Nesbit ME et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990;8:1664-74
10. Applebaum MA et al. Clinical features and outcomes in patients with Ewing sarcoma and regional lymph node involvement. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:617-20
11. Franzius C et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001;12:479-86
12. Franzius C et al. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nuc Med* 2000;27:1305-11
13. Salzer-Kuntschik M et al. Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106 Suppl:21-4
14. Burgert EO et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990;8:1514-24
15. Womer RB et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:4148-54
16. Schuck A et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2003;55:168-77
17. Vogin G et al. Local control and sequelae in localised Ewing tumours of the spine: a French retrospective study. *Eur J Cancer* 2013;49:1314-23
18. Puri A et al. Results of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *J Surg Oncol* 2012;106:417-22
19. La TH et al. Radiation therapy for Ewing's sarcoma: results from Memorial Sloan-Kettering in the modern era. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2006;64:544-50
20. Krasin MJ et al. Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2004;60:830-8
21. Grier HE et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348:694-701
22. Le Deley MC et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Onco* 2014;32:2440-8
23. Paulussen M et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3044-52
24. Letourneau PA et al. Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival. *J Pediatr Surg* 2011;46:332-5
25. Ladenstein R et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Onco* 2010;28:3284-91
26. Dunst J et al. Lung irradiation for Ewing's sarcoma with pulmonary metastases at diagnosis: results of the CESS-studies. *Strahlenther Onkol* 1993;169:621-3
27. Paulussen M et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol* 1998;9:275-81
28. Oberlin O et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 2006;24:3997-4002
29. Ladenstein R et al. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumors in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:697-705
30. Weston CL et al. long-term survival and cure in young patients with Ewing's sarcoma. *Br J Cancer* 2004;91:225-32
31. Stahl M et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:549-53
32. Bacci G et al. Metachronous pulmonary metastases resection in patients with Ewing's sarcoma initially treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 1995;31A:999-1001
33. Rasper M et al. The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1382-6
34. Hunold A et al. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:705-900