



Ewing-Sarkom

Management des zweithäufigsten primären malignen Knochentumors

Attila Kollár, Christophe Kurze, Frank Klenke, Bern

Interdisziplinäre Sarkomtherapie | Lokalisiertes Stadium | Metastasiertes Stadium

■ Das Ewing-Sarkom wurde nach James Ewing (amerikanischer Pathologe, 1866–1943) benannt. Mikroskopisch gehört es zur Gruppe der klein-, blau-, rundzelligen Tumoren. Die Ursprungszelle ist nicht eindeutig geklärt, wobei das Vorliegen von neuronalen Markern einen Zusammenhang mit dem embryonalen Neuroektoderm nahelegt [1]. Die Diagnose gelingt meist durch den molekulardiagnostischen Nachweis von Translokationen mit Beteiligung des EWS-Gens auf Chromosom 22. Die häufigste Translokation (85–95%) stellt die $t(11;22)(q24;q12)$ dar [2]. Per definitionem werden alle Ewing-Sarkome als hochmaligne (G3) eingestuft [3].

Epidemiologie

Nach dem Osteosarkom repräsentiert das Ewing-Sarkom den zweithäufigsten primären malignen Knochentumor im Kindes- und Jugendalter. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 10–15 Jahren, die jährliche Inzidenzrate bei ca. 3/1000000 Einwohner [4]. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen (1,5:1). Das Becken (25%) sowie die Diaphysen der langen Röhrenknochen, insbesondere im Femur (ca. 17%) (Abb. 1), gehören zu den häufigsten Primärtumor-Lokalisationen [5]. In 15% der Fälle lässt sich primär eine extraossäre Lokalisation dokumentieren [6].

Klinik

Die initiale Symptomatik ist unspezifisch. Ein lokalisierter Schmerz und/oder eine Schwellung ggf. mit konsekutiver Mobilitätseinschränkung stehen im Vordergrund des Beschwerdebilds. In ca. 10–15% der Fälle liegt bei der Erstdiagnose eine pathologische Fraktur vor [7], in 80% ein formal lokalisiertes Tumorstadium. Aufgrund einer sehr hohen Metastasierungsrate (>80%) nach ausschliesslich lokaler Therapie des Primärtumors ist in fast allen Fällen von bereits vorhandenen subklinischen Metastasen aus-

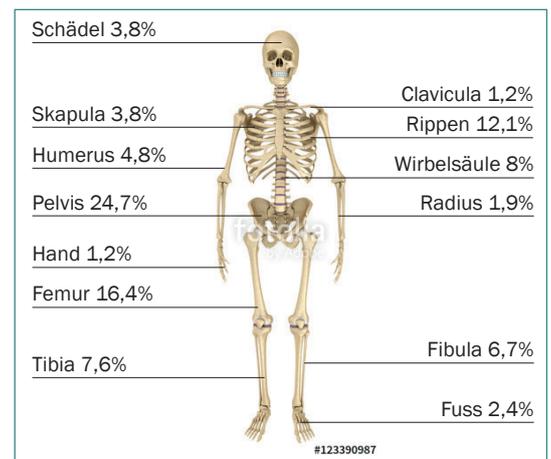


Abb. 1: Primärtumor-Lokalisationen

zugehen [8]. Eine Metastasierung tritt am häufigsten pulmonal, ossär und im Knochenmark auf [9].

Diagnostik

Radiologische Diagnostik des Primärtumors: Die radiologische Diagnostik des Primärtumors sollte unbedingt präbiopisch erfolgen. Sie ist die Basis für eine Beurteilung der Tumordignität und Resektabilität sowie für die Planung der Biopsie (Tab. 1).

Biopsie: Besteht der Verdacht auf einen malignen Weichteil- oder Knochentumor, ist die biopische Diagnosesicherung zwingend. Die Biopsie sollte von einem in der Behandlung von Sarkomen erfahrenen

Ewing-Sarkom Französisch

Management des zweithäufigsten primären malignen Knochentumors FRANZÖSISCH

- Diagnostik und Therapie des Ewing-Sarkoms erfolgen interdisziplinär an einem Sarkomzentrum. Die radiologische Diagnostik des Primärtumors ist präbiopisch durchzuführen. Therapie der Wahl ist eine neoadjuvante Chemotherapie, eine Tumorsektion und eine postoperative Chemotherapie mit/ohne Radiotherapie. ASDF A LAFLASF A KA LFASLFAS asdfasfa
- Der Tumor soll von einem erfahrenen Chirurgen in der Sarkomonkologie reseziert werden.
- Auch im metastasierten Tumorstadium ist das Therapieziel kurativ. FRANZÖSISCH



Dr. med. Attila Kollár
Spitalfacharzt I
Stv. Leiter Sarkomzentrum
Registerleiter SwissNET
Inselspital, Universitätsspital Bern
Universitätsklinik für Medizinische
Onkologie, Loryspital 1. Stock
3010 Bern
attila.kollar@insel.ch

Chirurgen, idealerweise vom zukünftigen Operateur, vorgenommen werden. Der operative Zugangsweg ist hierbei zu berücksichtigen. Gold-Standard ist die Stanzbiopsie («core needle biopsy»).

Staging: Nach biopischer Sicherung der Diagnose sind folgende Staginguntersuchungen zu veranlassen:

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

Der Stellenwert einer PET/CT-Untersuchung im initialen Staging und als Verlaufsbildgebung wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Die Sensitivität des Nachweises einer pulmonalen Metastasierung ist im Vergleich zum CT Thorax niedriger, die Sensitivität des Nachweises ossärer Läsionen höher [10,11].

Histologisches Tumoransprechen auf die Systemtherapie: Zur Beurteilung des Chemotherapieansprechens wird im definitiven Resektionspräparat der Anteil vitaler maligner Zellen bestimmt. Der Pathologe klassifiziert das Ansprechen im deutschsprachigen Raum sodann basierend auf dieser Beurteilung (**Tab. 2**) [12]. Die Einteilung hat eine prognostische Bedeutung, sie ist insbesondere im Rahmen der Euro-Ewing-Studien zur Festlegung der postoperativen Therapiestrategie von hoher Relevanz.

Lokalisiertes Krankheitsstadium

Die Therapie des Ewing-Sarkoms erfolgt multimodal, sie ist in einem Sarkomzentrum interdisziplinär zu diskutieren. Darin enthalten sind 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% im ereignisfreien 5-Jahres-Überleben) [8,13], weshalb der aktuelle Therapiestandard eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von der lokalen Therapie des Primärtumors und einer adjuvanten Chemotherapie beinhaltet [14]. Patienten sollten wenn möglich im Rahmen eines Studienprotokolls behandelt werden.

Chirurgie: Die Resektion des Primärtumors ist die Lokaltherapie der Wahl. Das Ziel ist stets das Erreichen einer kompletten Tumorresektion. Die Resektabilität des Primärtumors ist jedoch in Abhängigkeit der anatomischen Lokalisation teilweise nicht gegeben. Dazu gehören vor allem Ewing-Sarkome der Wirbelsäule und des Beckens. Die Therapiemodalität muss in diesen Fällen individualisiert werden. Hierbei wird eine Resektion mit postoperativer Radiotherapie oder eine alleinige Radiotherapie angestrebt [15,16].

Radiotherapie: Als strahlensensible Tumoren zeigen Ewing-Sarkome in gewissen Studien unter Radiotherapie eine vergleichbare lokale Kontrollrate wie chirurgisch behandelte Patienten [17]. Die definitive Radiotherapie wird bei nicht-resektablen Primärtumoren entsprechend einer inkompletten Resektion gefolgt von postoperativer Radiotherapie vorgezogen [17]. Bei marginaler/intraläsionaler Exzision besteht

TAKE-HOME-MESSAGES

- **Diagnostik und Therapie des Ewing-Sarkoms erfolgen interdisziplinär an einem Sarkomzentrum. Die radiologische Diagnostik des Primärtumors ist präbiopisch durchzuführen. Therapie der Wahl ist eine neoadjuvante Chemotherapie, eine Tumorresektion und eine postoperative Chemotherapie mit/ohne Radiotherapie.**
- **Der Tumor soll von einem erfahrenen Chirurgen in der Sarkomnologie reseziert werden.**
- **Auch im metastasierten Tumorstadium ist das Therapieziel kurativ.**

Tab. 1 Primärtumordiagnostik	
Diagnostik	Ziel
Konventionelle Röntgenaufnahme in zwei Ebenen (dabei handelt es sich meist um die Erstuntersuchung)	Charakteristika: diaphysäre Läsion, permeative Osteolyse mit Periostreaktion (zwiebel-schalentartige Abhebung), grosse extraossäre Tumorkomponente
Computertomografie (CT)	Nur sinnvoll, wenn Tumor konventionell-radiologisch ungenügend darstellbar, z.B. bei Lokalisation in Wirbelsäule oder Becken
Magnetresonanztomografie (MRT)	- Darstellung der Primärtumorregion (Weichteilkomponente) und des gesamten Kompartiments zur Erfassung von Nachbarläsionen - Bietet Grundlage der Operationsplanung

Tab. 2 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 Gesamttumormasse	
IV	Vitaler Tumor 10–50% der Gesamttumormasse	Ungünstiges Ansprechen
V	Vitaler Tumor >50% der Gesamttumormasse	
VI	Kein Effekt der Chemotherapie	

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 [18].

Systemtherapie: Internationaler Standard ist die Kombinations-Chemotherapie. Zu den wirksamsten Chemotherapeutika zählen alkylierende Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid), Anthrazykline (Doxorubicin) sowie Etoposid, Vincristin und Actinomycin. Das VIDE-Schema (Vincristin, Ifosfamid,

Doxorubicin, Etoposid) in Analogie zum Euro-Ewing-Protokoll 1999 und 2008 in Europa und das VDC/IE-Schema (VIDE-Substanzen + Cyclophosphamid) in Amerika dienen häufig als Vorlage für die Induktionstherapie. Die Zugabe von Ifosfamid und Etoposid zu VDC war in der randomisierten IESS-III-Studie mit einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien 5-Jahres-Überlebens assoziiert (69% vs. 54%) [19]. Der direkte Vergleich zwischen den Schemata wird in der aktuellsten Euro-Ewing-Studie 2012 geprüft.

Die lokale Therapie folgt in der Regel nach sechs Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie. In Abhängigkeit der Risikokonstellation wird die postoperative Therapie geplant (**Tab. 3**). Als Standard setzt man hierfür acht Zyklen Chemotherapie gemäss VAI oder VAC ein. In der Euro-Ewing-1999-Studie wurde die Wirksamkeit von VAC (Cyclophosphamid) und VAI (Ifosfamid) in der R1-Risikogruppe randomisiert verglichen. Grundsätzlich wurde die Gleichwertigkeit der Schemata bestätigt, wobei das männliche Geschlecht eher von VAI zu profitieren scheint (HR 1,34; 95%-KI 0,96–1,86) [20]. Die Gesamtdauer der Therapie beläuft sich auf ca. zehn bis zwölf Monate. In der R2-Risikogruppe (lokalisiertes Tumorstadium, schlechtes histologisches Ansprechen, Tumolvolumen >200 ml) wurde der Stellenwert einer Melphalan-haltigen Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation randomisiert geprüft. Hierbei konnte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine Hochdosischemotherapie mit Busulfan/Melphalan erzielt werden (77,8 vs. 69,9%, HR 0,60 [0,39–0,92], p=0,019) [21].

Metastasiertes Krankheitsstadium

Im metastasierten Stadium spricht das Ewing-Sarkom grundsätzlich auf die gleichen Chemotherapeutika an, die im lokalisierten Stadium eingesetzt werden. In Abhängigkeit von der Anzahl und vor allem Lokalisation besteht trotz Vorliegen von hämatogenen Metastasen ein kuratives Potenzial. Bei isolierter pulmonaler/pleuraler Metastasierung liegt die Heilungsrate bei bis zu 40%, bei Knochen- und Knochenmarksmetasta-

sen bei ca. 20–25% und bei Kombination dieser Lokalisationen bei 15% [22]. Solche Ergebnisse erreicht man insbesondere mit einer konsequenten Lokaltherapie aller Metastasen.

Pulmonale/pleurale Metastasen: Werden nach der Induktionstherapie persistierende pulmonale Metastasen reseziert, scheint dies mit einer verbesserten Prognose assoziiert zu sein [23] – entsprechend die Empfehlung, radiologisch sichtbare Lungenmetastasen im Verlauf operativ zu entfernen. Da intraoperativ häufig mehr Herde gesichtet werden, als das präoperative Staging objektiviert hatte, sollte die Resektion offen-chirurgisch erfolgen [24].

Gleichfalls mit einer günstigeren Prognose vergesellschaftet ist gemäss retrospektiven Analysen die Lungenparenchymbestrahlung (zwischen 15 und 20 Gy) bei isolierter pneumo-pleuraler Metastasierung [25,26]. Die Indikation soll somit bei kompletter Remission nach Chemotherapie sowie nach Resektion aller pulmonaler Herde geprüft werden.

Knochen- und Knochenmarksmetastasen: Bei ossärer und/oder Knochenmarksmetastasierung ist die Prognose trotz des potenziell kurativen Therapieziels schlecht. Bei oligometastatischem Befall wird empfohlen, lokale Therapieoptionen zu prüfen. Hier kommt vor allem die Radiotherapie zur Anwendung.

Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation: Der Stellenwert einer Hochdosischemotherapie mit autologem Stammzellsupport wurde in der Literatur lange Zeit kontrovers diskutiert. Eine prospektive nicht-randomisierte Studie zeigte ausserordentliche Resultate mit einem ereignisfreien 5-Jahres-Überleben von bis zu 52%. Andere Publikationen konnten diese Ergebnisse allerdings nicht stützen [27,28]. Erst kürzlich wurden die Resultate der R2-Stratifizierung im Rahmen der Euro-Ewing 1999 berichtet. Bei Patienten mit Lungenmetastasen konnte die Hochdosischemotherapie ohne Lungenbestrahlung im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie mit Lungenbestrahlung keinen Nutzen nachweisen [29]. Die Resultate der R3-Risikogruppe sind noch ausstehend.

Behandlung von Rezidiven

Die häufigsten Rezidive finden sich in den ersten fünf Jahren nach Erstdiagnose, Spätrezidive sind jedoch ebenfalls nicht selten [30]. Die Prognose von Rezidiven innerhalb der ersten beiden Jahre ist sehr schlecht, während spätere Rezidive in ca. 15–20% ein Langzeitüberleben zeigen [31]. Abhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs, von der Lokalisation und Anzahl der Tumormanifestationen und von der Vortherapie ergibt sich die Therapie der Wahl. Lokalrezidive und isolierte pulmonale Metastasen werden meist lokal,

Tab. 3 Risiko-Klassifizierung in Euro-Ewing-1999/2008-Studien		
Risikogruppe	Kriterien	5-Jahres-Überleben (%)
Standard (R1)	<ul style="list-style-type: none"> – Lokalisierter Tumor <i>und</i> – Initiales Tumolvolumen ≤200 ml <i>und</i> – Gutes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie 	70–75
Hoch (R2)	<ul style="list-style-type: none"> – Lokalisierter Tumor <i>und</i> – Initiales Tumolvolumen >200 ml <i>oder</i> – Schlechtes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie <i>oder</i> – Pulmonale Metastasen als einzige Lokalisation der Metastasierung 	Ca. 50
Sehr hoch (R3)	– Alle anderen	20–40

medizinonline



> Fortbildungsfragen zu xxxxxxxx

d.h. mit Resektion und/oder Radiotherapie behandelt [32]. Bei ausgedehnten Rezidivherden ist erneut die Einleitung einer Systemtherapie indiziert, wobei es hierbei kein Standard-Regime gibt. Bei gutem und vor allem langen Ansprechen auf die Initialtherapie kann eine Wiederholung dieser evaluiert werden. Die kumulative Doxorubicin-Dosis darf dabei nicht ausser Acht gelassen werden. 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, Gemcitabin/Docetaxel, Hochdosis-Ifosfamid und platinhaltige Chemotherapie mit Etoposid [34–36]. Molekular gerichtete Therapien (z.B. IGF-1- und PARP-Inhibitoren) wie auch immuntherapeutische Ansätze werden zurzeit in Studien untersucht.

Nachsorge

Die Nachsorge hat die frühe Erkennung von Rezidiven und das Monitoring von Spättoxizitäten zum Ziel. Zurzeit fehlen prospektive Daten, die einen Überlebensbenefit von regelmässigen Nachkontrolluntersuchungen zeigen. Man versucht, mit den Nachsorge-Intervallen der erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit in den ersten zwei bis drei Jahren gerecht zu werden. Empfehlungen finden sich z.B. in den Guidelines des National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Am häufigsten treten Sekundär-Neoplasien (kumulative Inzidenz 9%), Endokrinopathien inkl. Infertilität, Kardio-, Nephro- und Neurotoxizität, pulmonale Toxizität sowie lokoregionale Funktionsbeeinträchtigungen im Rahmen der stattgehabten Lokaltherapie als therapeutische Spättoxizitäten auf [37]. Details und Empfehlungen zum Spätfolgen-Monitoring finden sich auf www.survivorshipguidelines.org.

Literatur:

- Lipinski M, et al.: Neuroectoderm-associated antigens on Ewing's sarcoma cell lines. *Cancer research* 1987; 47: 183–187.
- de Alava E, Gerald WL: Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18: 204–213.
- 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.
- Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr: 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: 425–430.
- 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18: 3108–3114.
- Applebaum MA, et al.: Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer* 2011; 117: 3027–3032.
- Widhe B, Widhe T: Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2000; 82: 667–674.
- Nesbit ME Jr, 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1990; 8: 1664–1674.
- Applebaum MA, et al.: Clinical features and outcomes in patients with Ewing sarcoma and regional lymph node involvement. *Pediatric blood & cancer* 2012; 59: 617–620.
- Franzius C, et al.: FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 2001; 12: 479–486.
- Franzius C, et al.: FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *European journal of nuclear medicine* 2000; 27: 1305–1311.
- Salzer-Kuntschik M, et al.: Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy – study COSS 80. *Journal of cancer research and clinical oncology* 1983; 106 Suppl: 21–24.
- Burgert EO Jr, et al.: Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1990; 8: 1514–1524.
- 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30: 4148–4154.
- Vogin G, et al.: Local control and sequelae in localised Ewing tumours of the spine: a French retrospective study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1314–1323.
- Puri A, et al.: Results of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *Journal of surgical oncology* 2012; 106: 417–422.
- La TH, et al.: Radiation therapy for Ewing's sarcoma: results from Memorial Sloan-Kettering in the modern era. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006; 64: 544–550.
- Krasin MJ, et al.: Definitive irradiation in multidisciplinary management of localized Ewing sarcoma family of tumors in pediatric patients: outcome and prognostic factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 60: 830–838.
- Grier HE, et al.: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 694–701.
- 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32: 2440–2448.
- Whelan J, et al.: Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-EWING 99-R2 randomized trial (EE99R2Loc). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15) Suppl: 11000-11000.
- Paulussen M, et al.: Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 16: 3044–3052.
- Letourneau PA, et al.: Resection of pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival. *Journal of pediatric surgery* 2011; 46: 332–335.
- Ladenstein R, et al.: Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 3284–3291.
- Dunst J, Paulussen M, Jurgens H: Lung irradiation for Ewing's sarcoma with pulmonary metastases at diagnosis: results of the CESS-studies. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]* 1993; 169: 621–623.
- 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. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* 1998; 9: 275–281.
- 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24: 3997–4002.
- Ladenstein R, et al.: Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone marrow transplantation* 1995; 15: 697–705.
- Dirksen U, et al.: Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2pulm randomized trial (EE99R2pul). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15) Suppl: 11001-11001.
- Weston CL, et al.: Establishing long-term survival and cure in young patients with Ewing's sarcoma. *British journal of cancer* 2004; 91: 225–232.

31. Stahl M, et al.: Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer* 2011; 57: 549-553.
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. *Pediatric blood & cancer* 2014; 61: 1382-1386.
34. Hunold A, et al.: Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatric blood & cancer* 2006; 47: 795-800.
35. van Maldegem AM, et al.: Etoposide and carbo-or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: a large retrospective study. *Pediatric blood & cancer* 2015; 62: 40-44.
36. Casey DA, et al.: Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatric blood & cancer* 2009; 53: 1029-1034.
37. Ginsberg JP, et al.: Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: report from the childhood cancer survivor study. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102: 1272-1283.