

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
-Radioonkologie-
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich

**Ewing-Sarkom der Wirbelsäule: Behandlungsergebnisse und
Lokalrezidivanalyse**

INAUGURAL DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen-Wilhelms Universität Münster

vorgelegt von
von Schorlemer, Ines
aus Köln

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. A. Schuck

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. Uta Dirksen

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 07. 2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
-Radioonkologie-

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schuck

Konferent: Priv.- Doz. Dr. Uta Dirksen

ZUSAMMENFASSUNG

Ewing-Sarkom der Wirbelsäule: Behandlungsergebnisse und Lokalrezidivanalyse Ines von Schorlemer

Diese retrospektive Analyse untersucht durch Ermittlung der Überlebens- und Rückfallraten die Effizienz der Behandlung des Ewing-Sarkoms der Wirbelsäule unter besonderer Berücksichtigung der Bestrahlung.

Analysiert wurden die Daten von 116 Patienten mit primärem Ewing-Sarkom der Wirbelsäule, einschließlich der mit primären Metastasen die innerhalb der Protokolle CESS 81, CESS 86 und EICESS 92 behandelt worden waren. Das mediane Follow Up betrug 48 Monate.

Insgesamt waren 62 Patienten rezidivfrei (53%), 27 (23%) Patienten entwickelten Metastasen, 18 (15%) Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv und 8 (7%) ein kombiniert lokales und systemisches Rezidiv.

Keinen signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle hatten dabei die unterschiedlichen Studien, Tumorgröße, Lokalisation und Art der Lokaltherapie.

Bei der Lokalrezidivanalyse erfolgte nach Ansicht der Bildgebung von Primärtumor und Rezidiv, sowie der Simulationsaufnahmen und des Bestrahlungsplans, die Beurteilung nach protokollgerechter Radiotherapie und die Charakterisierung des Rezidivs: Es handelte sich um 14 Infield Rezidive. Alle Lokalrezidive lagen im ehemaligen Bestrahlungsfeld.

Die Lokaltherapie eines Ewing-Sarkoms der Wirbelsäule ist durch die angrenzenden benachbarten Strukturen erschwert. Sowohl durch die Strahlensensitivität des Rückenmarks als auch die bei Bestrahlung der Lendenwirbelsäule, benachbarten Nieren ist das Bestrahlungsfeld begrenzt und die oftmals empfohlene Bestrahlungsdosis beschränkt. Eine weite chirurgische Resektion ist nur selten durchführbar, so dass die Bestrahlungstherapie nach wie vor die Hauptsäule der Lokaltherapie neben der systemischen Therapie bildet.

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 07. 2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie und medizinische Grundlagen	1
1.2. Stadieneinteilung und Prognose	2
1.3. Diagnostik	3
1.4. Histopathologie und Molekularpathologie	4
1.5. Therapie	6
1.5.1. Lokaltherapie	6
1.5.2. Strahlentherapie: Wirkung und Nebenwirkung	9
1.5.3. Chemotherapie: Wirkung und Nebenwirkung	11
1.6. Prognostisch ungünstige Faktoren	16
2. Material und Methoden	18
2.1. Einschlusskriterien	18
2.2. Definition der Therapie	20
2.2.1. Lokaltherapie	20
2.2.2. Dosierung und Fraktionierung der Strahlentherapie	21
2.2.3. Behandlungsvolumen	22
2.2.4. Chemotherapie	22
2.3. Statistik	24
2.4. Lokalrezidivanalyse	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Patientencharakteristika	26
3.1.1. Geschlecht	26
3.1.2. Alter	26
3.1.3. Tumorzvolumen	27
3.1.4. Histopathologische Klassifikation	27
3.1.5. Lokalisation des Primärtumors	27
3.1.6. Primäre Metastasierung	28
3.1.7. Lokaltherapie	29
3.1.8. Chemotherapie	30
3.2. Verlauf in Abhängigkeit der Ereignisse	30
3.2.1. Beobachtungszeitraum	30
3.2.2. Gesamt- und ereignisfreies Überleben	30
3.2.3. Ereignisse	31
3.2.4. Ergebnisse nach Lokaltherapie	32
3.2.5. Strahlentherapie assoziierte Faktoren	33
3.2.6. Einfluss der Primärlokalisierung	35
3.2.7. Risikofaktoren	36
3.2.7.1. Primäre Metastasierung	36
3.2.7.2. Tumorzvolumen	36
3.2.7.3. Histologisches Ansprechen	37
3.2.8. Klinischer Verlauf nach Rezidiv	37
3.3. Ergebnisse der Lokalrezidivanalyse	38

4. Diskussion	43
4.1. Lokaltherapie	43
4.2. Operation	47
4.3. Prognostische Faktoren	48
4.4. Zweitmalignome	51
4.5. Lokalrezidivanalyse	52
Literaturverzeichnis	53
Lebenslauf	67
Danksagung	69
Anhang	I
Abb. 1 Gesamtüberleben versus Ereignisfreies Überleben (EFS)	I
Abb. 2 Kumulative Inzidenz der Ereignisse	II
Abb. 3 Ereignisfreies Überleben nach Lokaltherapie	III
Abb. 4 Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlungsdosis	IV
Abb. 5 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit der Primärlokalisierung	V
Abb. 6 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von primärer Metastasierung	VI
Abb. 7 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorzvolumen	VII

1. Einleitung

Das Ewing-Sarkom ist der häufigste spinale Knochentumor im Kindes- und Jugendalter. Die enge Nachbarschaft zu empfindlichen Strukturen wie dem Rückenmark erschwert die Behandlung erheblich. Insbesondere die Lokaltherapie betreffend, ist es erstrebenswert, tumor- oder behandlungsassoziierte Faktoren zu finden, die mit einem günstigen Verlauf verbunden sind.

1.1. Epidemiologie und medizinische Grundlagen

Die Familie der Ewing-Tumoren, dazu gehören das klassische Ewing-Sarkom und der Periphere Neuroektodermale Tumor (PNET) einschließlich des atypischen Ewing-Sarkoms, ist eine durch ein gemeinsames Chromosom 22 - Rearrangement charakterisierte Gruppe hochmaligner Tumoren des muskuloskelettalen Systems. [74]

Bösartige Tumoren des Knochens machen weniger als 1% der Gesamtheit aller neoplastischen Erkrankungen beim Menschen aus. Im Kindesalter ist ihre Bedeutung allerdings größer, da hier etwa 5% aller bösartigen Erkrankungen auf Knochentumoren zurückführbar sind. [47]

Mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 3 Fällen pro eine Million Bevölkerung sind Ewing-Sarkome nach dem Osteosarkom die zweithäufigsten primär malignen Knochentumoren im Kindesalter. Ihre Ätiologie sowie die der mit dem Ewing-Sarkom assoziierten Erkrankungen ist nach wie vor unbekannt. Extrem selten kommen sie in der afrikanischen oder chinesischen Bevölkerung vor. [38]

Es besteht eine männliche Prädisposition mit 1,5:1. Nach den Ergebnissen der CESS 81, CESS 86 und EICESS 92 Studien, erkrankten mehr als die Hälfte aller Patienten im Alter zwischen 10 und 19 Jahren, während der Anteil der Patienten im jüngeren Alter bei 20% lag. Knapp ein Viertel der Patienten entwickelte erst nach dem 20. Lebensjahr einen Ewing-Tumor. [17]

Das Ewing-Sarkom ist folglich als klassische maligne Erkrankung des Adoleszenten einzustufen.

Primärlokalisationen des Ewing-Sarkoms sind mit 22% das Becken, mit 19% der Femur gefolgt von Rippen mit 11%, Tibia mit 10%, Fibula mit 10%, Wirbelsäule mit 7 %, Humerus mit 6 %, Skapula mit 5%, Fuß mit 3%, Klavikula 2%, Schädel mit 1%, Radius mit 1%, Ulna mit 1%, und dem Sternum mit < 1%. [74]

1.2. Stadieneinteilung und Prognose

Eine einheitliche Definition von TNM-Stadien (T = Primärtumor, N = den Lymphknotenbefall, M = Vorhandensein von Fernmetastasen) für Ewing Tumoren existiert nicht. Die Prognose dieses Tumors wird im Wesentlichen von der Ausbreitung des Tumors bei Diagnose bestimmt, das heisst dem Primärtumorvolumen und der Dissemination, sowie schließlich dem Ansprechen auf die Therapie.

Nahezu 20% Der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf. Das ereignisfreie Überleben bei Vorliegen von Metastasen ist mit ca. 20-30% deutlich ungünstiger als bei Patienten ohne Primärmetastasen. Die Fernmetastasen sind vorwiegend im Bereich der Lungen (35%), des Skelettsystems (37%) und der Kombination beider Organsysteme (21%) lokalisiert. [17, 75, 76]

Die unterschiedlichen Lokalisationen der Metastasen scheinen das Überleben zu beeinflussen: So haben Patienten mit Lungenbeteiligung eine bessere Prognose als solche mit Knochenmetastasen oder einer kombinierten Knochen - und Lungenmetastasierung. [21]

Nach jüngeren Erkenntnissen unterscheidet sich die Prognose erwachsener und jugendlicher Patienten bei konsequent durchgeführter Behandlung nicht wesentlich.

1.3. Diagnostik

Klinisch werden häufig Schmerz und Schwellung als primäre Leitsymptome präsentiert. Da Ewing-Tumoren oft im Bereich des Beckens, des Femurs oder der Rippen auftreten, also Bereichen, wo durch benachbarte Körperhöhlen und / oder große Muskeln ein Tumorwachstum einige Zeit unentdeckt bleiben kann, haben diese Tumoren bei Diagnosestellung oft bereits ein Volumen von über 100 ml erreicht. Ein größeres Tumolvolumen wird mit einer schlechteren Prognose assoziiert. [65, 108]

Fieber, Anämie oder einer unspezifischen Erhöhung der Serumlactatdehydrogenase (LDH), die einen erhöhten Zellumsatz indiziert, können zum Diagnosezeitpunkt vorliegen.

Das Vorliegen dieser Faktoren, insbesondere die Elevation der LDH, ist als ungünstiges prognostisches Zeichen zu werten. [7, 21]

Im Röntgenbild des betroffenen Knochens ist eine zirkuläre Periostabhebung erkennbar, gelegentlich eine Destruktion der Kortikalis sowie Codman - Dreiecke und eine teilweise erhebliche Weichteilkomponente.

Diese und die auch bei noch kleinen, die Kortikalis noch nicht aufbrauchenden Tumoren vorhandenen Markraumveränderungen, lassen sich im Magnetresonanztomogramm (MRT) besser und früher nachweisen. Neben dem MRT erlaubt auch die Computertomographie (CT) eine exakte Größen- und Lagebestimmung des Tumors; besonders die Kortikalisdestruktion ist eindrucksvoll darstellbar.

Diese Veränderungen sind meist im Diaphysenbereich lokalisiert.

Gilt die Diagnose des Ewing-Tumors als erwiesen, ist eine Ganzkörper Technetium Szintigraphie und ein CT des Thorax als Knochen – und Lungenmetastasenscreening indiziert. Die (18 F)–Fluorodeoxyglucose Positron Emissionstomographie ist eine hoch sensitive Screeningmethode für Metastasen von Ewing Tumoren. [37]

Nach adäquater diagnostischer Bildgebung führt durch Biopsie gewonnenes Tumormaterial zur histologischen Diagnosesicherung. Ziel der Biopsie ist es, möglichst ausreichend Material für eine Histologie sowie als Frischgefrier- und Paraffinschnitt für Molekularbiologie und Immunhistochemie zu gewinnen.

Da die Biopsienarbe sowie das angrenzende Gewebe als tumorkontaminiert und damit in die später folgende Lokalthherapie miteinzubeziehend zu betrachten sind, sollte die Biopsie stets von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden.

Da die Totalresektion des Tumors durch präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie extrem erleichtert werden kann, wobei das histologische Ansprechen der Tumorzellen als zugleich wichtiger prognostischer Faktor zu werten ist, ist eine initial komplette Tumorentnahme nicht nur schwierig, sondern auch wenig sinnvoll. [71, 73, 79, 88]

Bereiche, die für das Vorliegen von Metastasen verdächtig erscheinen, sollten ebenfalls einer Biopsie unterzogen werden.

Da beispielsweise Knochenmarkmetastasen häufig vorkommen und, wie bereits erwähnt, mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, sind Knochenmarkbiopsien oder Knochenmarkaspirationen von einem vom Primärtumor entfernt liegenden Bereich ratsam, um den Knochenmarksbefall mit Hilfe der Lichtmikroskopie einzuschätzen.

Die reverse Transkriptase Polymerase Kettenreaktion (RT-PCR) zum Tumorzellnachweis wird derzeit auf prognostische Aussagekraft geprüft, gilt aber noch als inadäquat zum Nachweis klinisch relevanten Knochenmarkbefalls.

1.4. Histopathologie und Molekularpathologie

Ewing-Tumoren sind immer hochgradig bösartige Tumoren.

Mittels RT-PCR im Tumorgewebe ist die t(11,22) (q24; q12) Translokation identifizierbar. [74]

In bis zu 95% aller Fälle liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 22 ein Rearrangement mit dem EWS (Ewing-Sarkom) Gen, das auf dem kurzen Arm des Chromosoms 22 (22q12) liegt, vor.

In etwa 85% der Fälle ist der N-terminale Teil des EWS Gens mit dem C-terminalen Teil des Fli-1 (ein zu der Murine Friend Leukämie Virus Integration Site 1 homologes Gen) auf 11q24 fusioniert, einem Mitglied der ETS (erythroblastosis virus transferring sequence) Transkriptions Faktor Gen Familie.

Dies führt zu der klassischen Translokation t(11; 22) (q22; q12). In weiteren 10% der Fälle ist das Ewing-Sarkom Gen mit einem anderen ETS Gen, dem ERG Gen verbunden.

Andere sehr seltene aber spezifische Rearrangements der EWS Gene mit Mitgliedern der ETS Familie sind EWS–ETV1 (ETS–Translokationsvariante1) t(7; 22) (p22; q12), EWS – E1AF (ETA Faktor) t(17; 22)(q12; q12) oder EWS – FEV (fünfte Ewing Variante) t(2; 22) (q33; q12). [77]

In den Fällen mit EWS- Fli 1, ist das EWS Exon 7 oft mit dem Fli-1 Exon 6 verbunden in dem so genannten Typ 1 Transkript resultierend.

Die „breakpoint „ Region auf EWS erstreckt sich von Exon 7 bis Exon 11, auf Fli-1 von Exon 3 bis Exon 8. [57]

Für den Tumor sind histologisch kleine blaue runde Zellen charakteristisch, die sich aufgrund immunhistochemischer Nachweismethoden in morphologisch unterscheidbare Subtypen einteilen lassen.

Typisch für das Ewing-Sarkom sind ferner Glykogen Einlagerung / PAS - Positivität, ein Vimentin Nachweis oder ein zumeist positives Mic-2- Antigen (CD 99).

[74, 77, 114]

Das klassische Ewing-Sarkom zeigt keine immunologischen neuronalen Marker, während diese beim atypischen Ewing-Sarkom, bei zugleich großzelliger Morphologie, nachweisbar sind.

Maligne Periphere Neuroektodermale Tumoren (PNET) zeichnen sich durch den histologischen Nachweis von mindestens zwei neuronalen Markern aus. Morphologische Strukturen, die als Homer-Wright Rosetten bezeichnet werden, sind ebenfalls beschrieben. [91]

1.5. Therapie

Die Therapie des Ewing-Sarkoms setzt sich zusammen aus einer Kombination von systemischer Chemotherapie und Lokaltherapie. Insgesamt ist sie bei den Ewing-Tumoren weltweit sehr ähnlich:

Vor Beginn der Therapie sind anamnestische und medizinische Untersuchungen wie Funktionstests von Herz, Lunge, Leber, Nieren und anderen entsprechenden Organsystemen zwingend erforderlich.

Solche Tests sollten in regelmäßigen Intervallen während und nach der Behandlung wiederholt werden, um mögliche Behandlungstoxizitäten frühzeitig zu entdecken oder auszuschließen.

Bei jugendlichen oder erwachsenen männlichen Patienten sollte vor Beginn der Chemotherapie eine Spermien Kryokonservierung erwogen werden.

Während der Chemotherapie ist die Ansprechbarkeit der Tumorzellen durch körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren vor und nach Operation zu überprüfen.

Trotz suffizienter Lokaltherapie verstarben früher weit über 90% der Erkrankten binnen zwei Jahren an hämatogenen Fernmetastasen.

Die multimodale Therapie mit Einführung der Zytostatika ,die innerhalb der prospektiv randomisierten Studien CESS 81 , CESS 86 und EICESS 92 durchgeführt wurde, führte zu Langzeitüberlebensraten von über 60%, insbesondere die Patienten ohne initiale Metastasen betreffend. [8, 55, 91]

1.5.1. Lokaltherapie

Eine Lokaltherapie nach vorausgegangener Chemotherapie ist heutzutage Standard. Es stellt sich hierbei die Frage nach der Art der Lokaltherapie: Chirurgie oder Radiotherapie.

Eine adäquate Lokaltherapie durch komplette Resektion sollte wenn möglich immer durchgeführt werden.

Bei einer aggressiven Resektion spinaler Tumoren sollte jedoch möglichst die Wiederherstellung der Wirbelsäulenstruktur und die Minimierung von neurologischen Defiziten angestrebt werden. [14, 56]

Das Gleichgewicht zwischen diesen Faktoren stellt die große Herausforderung der Chirurgie spinaler Tumoren dar und verlangt einen individuellen Therapieansatz bei jedem Patienten. Es ist erwiesen, dass die intraoperative Verletzung der Tumorkapsel sich nachteilig auf die Entwicklung eines Tumorrezidivs und das Überleben auswirkt. [13, 101, 102]

Seit Entwicklung spezieller operativer Verfahren tritt die orthopädisch-chirurgische Therapie wieder verstärkt in den Vordergrund, da die Lokalrezidivrate nach alleiniger Radiatio deutlich höher anzusetzen ist. Fortschritte in der Operationstechnik, Instrumentation und den stabilisierenden Techniken erlauben die Resektion und Rekonstruktion extensiver Tumoren. Obwohl die weite Resektion das Hauptziel der onkologischen Resektion der Wirbelsäule darstellt, ist sie wiederum durch die Nähe zu neurologischen und vaskulären Strukturen limitiert. Schwierig erweist sich auch die oft notwendige Rekonstruktion großer multisegmentaler Defekte zur Stabilisation und Langzeitfusion der Wirbelsäule. Mit der Evolution der Techniken ist die Resektion multipler vertebraler Segmente mit klinisch akzeptablem Ergebnis möglich geworden. [46]

Insgesamt hat die Chirurgie zwar größere Erfolgstendenzen als alleinige Bestrahlung, allerdings ist eine Operation nicht immer ausführbar, während eine Bestrahlung bei Dosen bis zu 50 Gray gut toleriert wird. Als effektiv erweist sich die postoperative Strahlentherapie. [22, 66, 70]

Bei der operativen Behandlung werden die Resektionsarten mit Hilfe der Enneking Kriterien wie folgt eingeteilt:

[34, 35]

- | | |
|------------------------------------|---|
| 1) Radikale Resektion | En- bloc Resektion des gesamten Kompartiments |
| 2) Weite Resektion | En-bloc Resektion des Tumors und seiner Pseudokapsel umgeben von gesundem Gewebe innerhalb des Kompartiments |
| 3) Marginale Resektion | En-bloc Entnahme des Tumors, wobei die Resektionslinie durch die Pseudokapsel läuft, was mikroskopische Residuen des Tumors ermöglicht. |
| 4) Intraläsionale Resektion | Intraoperative Eröffnung des Tumors führt zu Kontamination des OP Feldes mit resultierenden mors |

Ergibt hierbei die histopathologische Untersuchung Hinweise darauf, dass der Tumor nur marginal oder intraläsional resiziert wurde, sollte sich (zusätzlich zur stets notwendigen weiteren Chemotherapie) baldmöglichst eine Bestrahlung des tumortragenden Kompartiments anschließen.

Auch bei histologisch schlechtem Ansprechen des Tumors auf präoperative Chemotherapie ist eine Bestrahlung zur zusätzlichen Sterilisierung der Tumorregion indiziert.

1.5.2. Strahlentherapie : Wirkung und Nebenwirkung

Bereits James Ewing erkannte die Strahlensensibilität dieses Tumors die ihn von anderen Knochentumoren wie beispielsweise dem Osteosarkom abgrenzte.

Die Dosis der Radiatio richtet sich außer nach der primären oder postoperativen Situation auch nach dem Alter des Patienten und beträgt in der Regel zwischen 44, 8 und 60 Gray.

Gemäß dem 1904 postulierten Tribondeauschen Gesetz gilt Gewebe als umso strahlenempfindlicher, je näher es dem Embryonalzustand, also je weniger differenziert es ist und je öfter eine Zellteilung erfolgt. Hierzu zählen demnach Gewebe, wie das Knochenmark, das zentrale Nervensystem (Gehirn, Rückenmark), seröse Häute (Pleura), Lunge, Brustdrüse sowie Knochenwachstumszonen. [90]

Ziel der radiologischen Geschwulsttherapie ist es, bei zeitlich und räumlich optimaler Applikation der Dosis, eine größtmögliche Schonung des gesunden und eine maximale Schädigung des tumortragenden Gewebes zu erreichen.

Voraussetzung für die Planung und Durchführung einer optimierten Strahlentherapie ist eine qualitativ hochwertige Schnittbilddiagnostik (MRT, CT).

Bei einer postoperativen Bestrahlung sollte das Tumorbett intraoperativ clipmarkiert werden, um eine eindeutige Definition des Tumorbetts mit Zuordnung zu anatomischen Fixpunkten zu gewinnen. Ein ausführlicher Operationsbericht und Histologie sind unabdingbar. Risikoregionen müssen zusammen mit dem Operateur definiert werden.

Das Zielvolumen orientiert sich immer an der prätherapeutischen Tumorausdehnung, auch nach erfolgreicher Chemotherapie. Bei Extremitätentumoren fordert man in proximaler und distaler Ausdehnung Sicherheitsabstände von 2-5 cm. Hier liegt wie beim Weichteilsarkom aufgrund vorgegebener anatomischer Kompartimente die Hauptwachstumsrichtung.

Zur Seite und Tiefe erscheinen Sicherheitsabstände von 2 cm ausreichend. Zusätzlich müssen alle intraoperativ tangierten Gewebsstrukturen und insbesondere Narben und Drainageaustrittsstellen miteinbezogen werden.

Zu natürlichen anatomischen Grenzen hin, die durch den Tumor nicht überschritten wurden, wie Faszien und ossären Strukturen, genügt ein Sicherheitsabstand, der nur die Lagerungsungenauigkeit berücksichtigt, das heißt circa 1 cm.

Ausnahmen von dieser Regel gelten für Tumoranteile, die lediglich expandierend (nicht infiltrierend) in präformierte Hohlräume (Becken, Thorax) vorwachsen. Diese zum Teil riesigen Tumormassen schieben Beckenorgane und Lunge in der Regel nur beiseite und schrumpfen rasch unter Chemotherapie.

Dabei ist es nötig zur Vermeidung einer übermäßigen Exposition von Lunge oder Darm nur das Restvolumen mit 2 bis 3 cm Sicherheitsabstand zu bestrahlen.

Für diejenigen Tumoranteile, die infiltrierend wachsen, bleibt die Orientierung am prätherapeutischen Befund erforderlich.

Bei alleiniger Radiotherapie oder nach nicht radikaler Operation erfolgt eine kleinvolumige Dosisaufsättigung in Form einer shrinking-field Technik bei der das Behandlungsvolumen mit 2 cm Sicherheitsabstand nach 45 Gray verkleinert wird.

Die optimale Dosis einer definitiven Radiotherapie beträgt bei Kindern und Jugendlichen das Zielvolumen umfassend 50 bis 55 Gray (>50 Gy). In Kombination mit den heutigen Chemotherapieregimes ergeben höhere Strahlendosen keine weiteren Vorteile. Niedrige Dosen sind nur in Ausnahmefällen akzeptabel, zum Beispiel bei kleinen chemosensitiven Primärtumoren in äußerst kritischen Lokalisationen wie Orbita und Halsmark.

Fast alle radiotherapeutischen Daten stammen aus Behandlungen konventioneller Fraktionierung (fünfmal wöchentlich 1,8 Gy bis 2,0 Gy). [31]

Theoretisch bieten sich alternative Fraktionierungsschemata an, um einerseits durch Akzelerierung der potentiell raschen Proliferation der Tumoren entgegenzuwirken, andererseits durch reduzierte Fraktionsdosen das Risiko von Spätfolgen zu senken.

Die Effektivität der Strahlentherapie ist von der Operation stark abhängig. Das Erreichen mikroskopisch tumorfreier Resektionsränder ist die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche postoperative Strahlentherapie. Ist diese durch die erste Operation nicht erreicht, muss die Frage nach einer Nachresektion kritisch geprüft werden.

Bezüglich der Nebenwirkung der Radiatio ist zunächst die Tumorregion maßgeblich. Zu akuten Nebenwirkungen zählen leichte Hautveränderungen bis zu feuchten Epitheliolysen. Ausgeprägte Wundheilungsstörungen, die ein erneutes invasives Vorgehen verlangen, treten mit oder ohne postoperative Bestrahlung bei 10% der Patienten auf; ein leicht erhöhtes Risiko besteht bei präoperativer Strahlentherapie.

Modifiziert nach *Seegenschmiedt und Sauer* unterscheidet man bei akuten Nebenwirkungen zwischen Grad I „gering/ leicht“, Grad II „mäßig/ schwer“, Grad III „stark/ ausgeprägt“ und Grad IV „lebensbedrohlich“. [94]

Die vom National Cancer Institute entwickelten Common Toxicity Criteria (CTC) dienen der Erfassung von akuten Nebenwirkungen. [94]

Als Spätnebenwirkungen können bei Extremitätensarkomen auftreten: Einschränkungen des Bewegungsumfangs, Abnahme der Muskelkraft, Gelenkkontrakturen, Fibrosen, Ödeme, Schmerzen und pathologische Frakturen.

Zur Verhinderung eines Lymphödems sollte bei der Bestrahlung nicht die komplette Zirkumferenz bestrahlt werden. Auch um das Risiko pathologischer Frakturen zu minimieren, sollte die Knochen-zirkumferenz nicht vollständig bestrahlt werden.

Gelenke sollten möglichst nur bis 45 Gray belastet werden, um Kontrakturen zu verhindern. Entscheidend für ein gutes funktionelles Ergebnis ist eine intensive Krankengymnastik auch nach Abschluss der Radiotherapie. [56]

.

1.5.3. Chemotherapie: Wirkung und Nebenwirkung

Im Jahre 1976 berichteten *Jaffe et al* von einer verbesserten Prognose unter einer Chemotherapie mit der Kombination aus Vincristin, Actinomycin D (Dactinomycin) und Cyclophosphamid (VAC), verglichen mit einer Monosubstanztherapie. [52]

Pomeroy und *Johnson* berichteten 1975 und 1976 von einem noch größeren Erfolg bei Chemotherapiezyklen mit Doxorubicin. [80]

Von entscheidender Bedeutung ist bei der Therapie mit Doxorubicin die Hochdosistherapie zu Beginn der Chemotherapie.

In einer Studie der Second US Intergroup Ewing's Sarcoma Study übertraf der Behandlungszweig, der Doxorubicin in jedem initialen Kurs enthielt, einen anderen, in dem Doxorubicin alternierend über einen längeren Zeitraum eingesetzt wurde.

Bis heute sind sowohl das VAC- (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid) als auch das Doxorubicinschema die wichtigsten Komponenten in beinahe allen Chemotherpieregimen des Ewing-Sarkoms. [99]

Die hämorrhagische Zystitis wurde als am häufigsten auftretende Komplikation unter Cyclophosphamidgabe erfolgreich durch die Einführung der Uroprotektion in Form von Mesna bekämpft.

Ifosfamid, eine Oxazaphosphorin alkylierende Substanz, nah verwandt mit Cyclophosphamid, kann zusammen mit Mesna in vierfacher Dosis (6 bis 9g/m/Zyklus) verglichen mit der konventionellen Cyclophosphamiddosis (1,2 bis 1,5g/m/Zyklus) gegeben werden und hat dabei geringere urotheliale und hämotoxische Toxizität als bei Cyclophosphamidgabe.

Nachdem sich Ifosfamid zur Behandlung von rezidivierenden Sarkomen bewährt hatte, wurde es in die First-line Therapie der Hochrisikotumoren der Ewing Familie eingeführt. [77]

Dabei wurden verbesserte Überlebensraten erreicht. [4, 5, 23, 55]

Etoposid, ein Topoisomerase 2 Inhibitor wurde in den letzten zehn Jahren in die Behandlungskonzepte des Ewing-Sarkoms eingeführt.

Topoisomerase Inhibitoren verhindern die DNA Reparatur, daher scheint die Behandlung in Kombination mit DNA schädigenden Substanzen wie beispielsweise Alkylantien am sinnvollsten.

Kombinationen aus Etoposid und Ifosfamid erreichten ein Ansprechen bei 16 von 17 Rezidivpatienten sowie bei 25 von 26 primär unbehandelten Patienten mit einem Ewing-Sarkom. [67, 81]

Die Ergebnisse einer randomisierten Studie der European Intergroup Co-operative Ewing's Sarcoma Study 92 (EICESS 92) der Deutsch//Österreichisch/Niederländischen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und des United

Kingdom Children`s Cancer Study (UKCCSG), die Vincristin, Doxorubicin, Ifosfamid und Actinomycin D (VAIA) mit VAIA plus Etoposid vergleicht, stehen noch aus.

[53, 73]

Die meisten Behandlungsschemata beinhalten Modifikationen von Doxorubicin plus VAC meist kombiniert mit Ifosfamid und/oder Etoposid. [64, 85, 88, 111]

Substanzen, die weit weniger eingesetzt werden, sind Platinderivate, Methotrexat, Bleomycin und andere Zytostatika, deren Erfolg bislang nicht als erwiesen gilt.

[19, 33, 54, 70, 77]

Eine Möglichkeit der intensivierten Chemotherapie ist die Hochdosistherapie, der sich eine unterstützende autologe Stammzelltransplantation anschließt. Die meisten Hochdosistherapieschemata basieren auf Mephalan, oft in Kombination mit Busulfan, Etoposid, Carboplatin, Cyclophosphamid oder Thiotepa oder manchmal einer Ganzkörperbestrahlung.

Derartige Strategien wurden in unkontrollierten Studien als eine Alternative für Patienten mit multifokaler Disseminierung und Rezidiven beschrieben. [15, 16, 39, 78]

Kombinationen aus Busulfan und Mephalan erwiesen sich in einer retrospektiven Analyse der European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry als potentiell effektiver verglichen mit anderen Hochdosisstrategien. [61, 62]

Nach wie vor gibt es aber keinen eindeutigen Beweis des therapeutischen Nutzens dieser Art bei der Behandlung, weshalb angesichts der hohen Toxizität und den möglichen Spätfolgen eine solche Therapie restriktiv und in kontrollierten Studien erfolgen sollte.

Die Art der Chemotherapie unterscheidet sich weltweit kaum.

Die Möglichkeiten sind limitiert, dementsprechend ist auch die Behandlung von Patienten, die primär nicht auf die Chemotherapie ansprechen sowie die der Rezidivpatienten sehr schwierig.

Zwar reagieren Rezidivtumoren meist auf die Therapeutika der Primärbehandlung, dennoch ist das Risiko der kumulativen Toxizität der Substanz erhöht. Bei Doxorubicin ist beispielsweise mit kardialen-, bei Ifosfamid mit renalen Nebenwirkungen und bei Vincristin mit peripheren Neuropathien zu rechnen.

Ein großes Problem stellen in diesem Fall die primär nicht ansprechenden Tumoren und auch die primär metastasierten Tumoren dar, die zwar in 90% der Fälle ansprechen aber insgesamt mit einem sehr ungünstigen Verlauf assoziiert sind, dar. [59]

Durch intensive multimodale Behandlung können knapp zwei Drittel der Patienten geheilt werden. Auch Nebenwirkungen, die durch die eingesetzten Medikamente bedingt sind, können teilweise erfolgreich bekämpft werden, dennoch stellt die akute Toxizität mancher Chemotherapeutika nach wie vor ein ernstes Problem in der Behandlung dar.

Zu den typischen Nebenwirkungen zählen zunächst Haarausfall sowie Nausea und Erbrechen.

Beinahe alle Chemotherapeutika bergen das Risiko der Myelosuppression, die zu Blutungen, Anämien und damit zu mit der Transfusion einhergehenden Gefahren wie Hepatitis führen kann, sowie nicht zuletzt der schwerwiegenden Immunsuppression. Infolge dessen kann es zu schweren Infektionen unter Therapie kommen, was eine Routineprophylaxe durch Cotrimoxazol zur *Pneumocystis carinii* Prävention oder eine frühe antibiotische Begleittherapie bei febriler Neutropenie der Patienten erforderlich macht.

Die Gabe von GCSF (Granulozyten Kolonien stimulierender Faktor) erfolgt bei Patienten, die in vorausgegangenen Chemotherapien bereits schwerwiegende Infektionen hatten.

In der systemischen Therapie des Ewing-Sarkoms gibt es spezielle Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen:

Die Hämorrhagische Zystitis, die durch Cyclophosphamidgabe verursacht wird, kann durch adäquate Hydratation und Applikation von Mesna verhindert werden.

Die zentralnervösen Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Schläfrigkeit, Krämpfe oder sogar Koma, die manchmal durch Ifosfamid verursacht werden, könnten durch Methylenblau verhindert oder direkt antagonisiert werden. [1, 25, 78]

Ferner können hohe kumulative Dosen von Ifosfamid Schädigungen an den Glomerula oder den Tubuli der Niere verursachen. Letztere führen zu Verlusten von Phosphat, Bikarbonat, Glukose, Aminosäuren und anderen wichtigen Substanzen. [83]

Da hier noch keine Möglichkeiten der Bekämpfung vorliegen, sollten regelmäßige Nierenfunktionstests, die insbesondere auch die tubuläre Phosphatreabsorption untersuchen, durchgeführt werden.

Platinpräparate haben ähnlich nephrotoxische Wirkung wie Ifosfamid, daher ist zurückhaltender Gebrauch dieser Substanzen geboten, deren Wirksamkeit, in der Behandlung des Ewing-Sarkoms noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. [83, 84]

Vincristin wird mit einer peripheren Polyneuropathie in Verbindung gebracht: Erste Zeichen sind dabei meist eine Peroneuslähmung oder auch diffuse Schmerzen des Abdomens. Derartige Veränderungen entwickeln sich häufig nach Absetzen der Substanz langsam zurück. Eine gefürchtete Erscheinung unter Actinomycin D Therapie sind venookklusive Erkrankungen der Leber.

Die wohl schwerwiegendste Komplikation betrifft Doxorubicin, dessen kardiale Toxizität am häufigsten bei kumulativen Dosen über 500 mg / m² auftritt. Erste Zeichen, wie eine Verringerung der Ejektion des linken Ventrikels, können akut während oder auch nach der Behandlung auftreten. [100]

Späte Todesfälle kardialer Ursache Jahre nach Doxorubicin Therapie wurden sogar bei Patienten mit moderaten Dosen unter 400 mg / m² festgestellt. [2]

Die Herzfunktion sollte unter dieser Therapie stets überwacht werden. Neue potentiell kardioprotektive Präparate, wie Amifostine und Dextrazozane, werden getestet. [9, 48]

Die Lokaltherapie des Ewing-Sarkoms hat oft frühe und auch späte Nebenwirkungen. [24]

Eine komplette Amputation einer Extremität kann leider nach wie vor nicht immer verhindert werden, auch wenn man heutzutage möglichst gliederhaltend zu operieren versucht und oft von dem Fortschritt der vorausgegangenen Chemotherapie sowie den neuesten chirurgischen Techniken, wie beispielsweise Endoprothesen, profitiert.

Auch nach gliederhaltender Operation können noch, nach zusätzlicher Bestrahlung, verminderte Gelenkbeweglichkeit, Wachstumsbeeinträchtigungen und andere bleibende Behinderungen resultieren.

Ein anderes schwerwiegendes Risiko ist die Entwicklung eines Zweitmalignoms nach Chemotherapie oder Bestrahlung.

Zwei bis fünf Jahre nach Behandlung mit alkylierenden Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid, Doxorubicin) oder DNA Topoisomerasehemmern (Etoposide) entwickelten 1-8% der Patienten myelodysplastische Syndrome oder Leukämien.

[60, 69, 98]

Langzeitüberlebende behalten insbesondere in der bestrahlten Region ein bis zu 5%iges Risiko zur Entwicklung einer Neoplasie zurück. [29]

Andere spät auftretende Effekte können die körperliche Entwicklung, hormonelle Defizite, Infertilität und psychosoziale Probleme wie den Verlust der Peer Gruppe oder beeinträchtigte schulische Leistungen oder Arbeitsunfähigkeit betreffen.

1.6. Prognostisch ungünstige Faktoren

Der wohl bedeutendste Risikofaktor scheint das Vorhandensein von Metastasen bei Diagnosestellung zu sein. Langzeitüberlebensraten von über 50% konnten bei primär nicht-metastasierten Patienten erreicht werden. Bei Patienten mit primären Lungen – und Pleurametastasen, die mit systemischer Chemotherapie, Lokaltherapie des Primärtumors und Ganzlungenbestrahlung behandelt wurden, erreichte man Überlebensraten von 30-40%, während sie bei Knochen oder Knochenmarksmetastasen auf bis zu 20% und weniger reduziert waren. [59, 68, 75, 76, 110]

Bei lokalisiertem Stadium verschlechtert sich mit größerer Tumorgöße der Erfolg der Therapie. [41, 45, 55]

Die prognostische Bedeutung der histochemischen Differenzierung ist gegenwärtig umstritten, wenn auch einige frühere Befunde auf eine ungünstigere Prognose eines PNET Tumors bei höherer neuroektodermaler Differenzierung hinzudeuten scheinen. Ursächlich dafür scheint das gehäufte Vorkommen von Primärmetastasen bei dem PNET Tumor, da bei Vergleichen von primär nicht-metastasiertem PNET keine prognostischen Unterschiede nachweisbar waren. [91, 92, 104]

Bezüglich des Einflusses des Lebensalters ergab eine europäische Kohortenstudie, dass größere Tumoren des Beckens bei erwachsenen Patienten öfter auftraten als bei Kindern.

Dennoch ist nach wie vor unklar, ob höheres Alter tatsächlich mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert werden kann, da manche Untersuchungen darauf hinweisen, dass mit einer konsequenten Chemo- und Lokaltherapie die Unterschiede in den Langzeitergebnissen zunehmend minimaler sind. [36, 112]

Die Relevanz des Ansprechens der Tumorzellen auf die angewandte Zytostatikatherapie ist am deutlichsten nachweisbar:

Eine als sehr ungünstig einzustufende geringe Ansprechbarkeit ist definiert durch das Vorhandensein von mehr als 10% vitaler Tumorzellen im Operationspräparat nach neoadjuvanter Chemotherapie. [6, 71]

Schließlich scheinen frühzeitige Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung, der Analyse zwei größeren europäischen Studien zufolge, mit schlechterem Ausgang assoziiert zu sein. [30, 31]

2. Material und Methoden

Zwischen Januar 1981 bis Dezember 1999 wurden in den CESS 81, CESS 86 und EICESS 92 Studien von 1549 Patienten mit Ewing-Sarkom 116 (7,5 %) Patienten mit einem Ewing-Tumor der Wirbelsäule registriert: dies beinhaltete das Ewing-Sarkom, das atypische Ewing-Sarkom und den malignen primitiven neuroektodermalen Tumor, die nach Richtlinien von CESS 81, CESS 86 und EICESS 92 behandelt wurden. Tumoren des Os sacrum wurden nicht miteingeschlossen, da sie den Beckentumoren zugeordnet wurden.

Die Therapie- und Verlaufsdaten wurden prospektiv in der Studiendatenbank der Ewing-Sarkom Studie in Münster erfasst. Die Daten wurden in einer SAS Datenbank gespeichert.

Im Sinne dieser Analyse wurden 9 Patienten der Pilotgruppe CESS 86P der CESS 86 Studie zugeordnet sowie 7 Patienten der Pilotgruppe 91P der EICESS 92 Studie.

Siebenundfünfzig (49,1%) dieser Patienten waren Protokollpatienten, die die formalen Kriterien der Studie erfüllten, während 59 (45,7%) als Beobachtungspatienten geführt wurden.

2.1. Einschlusskriterien

Die Kriterien für den Einschluss der Patienten als solche waren in den einzelnen Studien folgende:

CESS 81: Aufgenommen wurden alle Patienten mit bioptisch gesichertem Ewing-Sarkom, bei denen zu Therapiebeginn keine Metastasen nachweisbar waren. Patienten mit gesicherten Metastasen bei Therapiebeginn konnten nach Meldung entsprechend dem Protokoll behandelt werden; sie wurden jedoch gesondert – als Beobachtungspatienten (Follow Up Patienten) registriert. Die Patienten durften nicht vorbehandelt sein. Patienten mit Weichteil-Ewing-Sarkomen fielen bei Arrosion des angrenzenden Knochens unter die Ewing-Sarkom- Studie. Wenn der angrenzende Knochen nicht sichtbar beteiligt war, sollten sie nach der Weichteilsarkomstudie (CWS) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie behandelt werden.

Ein Patient konnte nur als Protokollpatient geführt werden, wenn das Intervall zwischen diagnostischer Biopsie und Therapiebeginn nicht mehr als maximal 3 Wochen betrug. Andernfalls wurde er als Beobachtungspatient geführt. Patienten bis zum Alter von 25 Jahren konnten als Protokollpatienten in die Studie aufgenommen werden.

Vor Therapiebeginn musste eine ausführliche Aufklärung erfolgen und das Einverständnis der Eltern, bzw. bei Volljährigen das Einverständnis des Patienten eingeholt werden. Die Aufklärung erstreckte sich auf Sinn und Inhalt der Studie einschließlich der Randomisierung.

Bei **CESS 86** waren Ausschlusskriterien für die Zulassung als Protokollpatient:

Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose (s. CESS 81), Vorbehandlung nach anderem Therapieprotokoll, primäre Lokaltherapie, ein Intervall zwischen diagnostischer Biopsie und Therapiebeginn von länger als 3 Wochen, Meldung später als 6 Wochen nach Therapiebeginn, Patienten, die älter als 25 Jahre waren und Patienten mit Weichteil-Ewing-Sarkom; diese Patienten sollten wegen Ausbreitungswegen ähnlich anderer Weichteilsarkome nach der aktuellen Weichteilsarkomstudie (CWS) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie behandelt werden.

Nachträgliche Ausschlussgründe für Protokollpatienten waren:

Protokollverstöße aus nicht protokollgerechten Gründen, wie beispielsweise nicht gerechtfertigte Dosisreduzierung und nicht begründete Therapiepausen, sowie ein Abbruch der Therapie und die Revision der Diagnose Ewing-Sarkom durch das Panel der Referenz-Pathologen. Wenn ein Patient aus einem der genannten Gründe kein Protokollpatient war, wurde er als Beobachtungspatient geführt.

EICESS 92: Alle Patienten mit primärem metastasiertem Ewing-Sarkom wurden als Protokollpatienten betrachtet. Alle Patienten mit bioptisch gesicherten Ewing-Sarkom, Atypischem Ewing-Sarkom, Peripherem Neuroektodermalen Tumor (PNET) für die keines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf, wurden als Protokollpatienten geführt: Vorangegangene Chemotherapie, Bestrahlung oder Operation, primäre Lokaltherapie, Intervall zwischen diagnostischer Biopsie und Therapiebeginn von länger als 3 Wochen, Meldung später als 6 Wochen nach Therapiebeginn, Patienten über 35 und Patienten mit Weichteil-Ewing-Sarkoms, siehe CESS 86.

Alle übrigen Patienten wurden der Registrierung folgend entsprechend dem Protokoll behandelt. Die Analyse erfolgte gesondert als so genannte Beobachtungspatienten.

Gruppe	Frequenz	Prozent
PP	57	49, 1
FUP	59	50, 9

(PP= Protokollpatienten, FUP= Beobachtungspatienten)

2.2. Definition der Therapie

Die Behandlung bestand aus einer Kombination von Chemotherapie und Lokaltherapie. Dies bedeutete eine Operation mit oder ohne postoperative Bestrahlung, eine alleinige (definitive) Radiotherapie oder präoperative Radiotherapie.

2.2.1. Lokaltherapie

Die Lokaltherapie erfolgte nach neoadjuvanter Chemotherapie. Die Wahl der Lokaltherapie wurde nach dem individuellen Krankheitsbild des jeweiligen Patienten durch den zuständigen behandelnden Arzt entschieden und nicht randomisiert.

Wenn dies möglich war, wurde eine weite oder marginale Tumorsektion nach Enneking durchgeführt. In der CESS 81 Studie wurde bei zurückbleibendem Teil des tumortragenden Segments oder nach nicht radikaler Operation postoperativ bestrahlt.

In der CESS 86 und der EICESS 92 Studie erhielten Patienten nach marginaler oder intraläsionaler Operation und Patienten mit schlechtem histologischen Ansprechen auf Chemotherapie (> 10% vitale Tumorzellen in dem resezierten Tumormaterial) eine Radiatio. Eine definitive Radiotherapie wurde bei einer zu erwartenden inkomplett durchführbaren Resektion bevorzugt. [87]

In der EICESS 92 Studie wurde die präoperative Strahlentherapie als neue lokale Therapieoption für Patienten mit zu erwartenden knappen Resektionsrändern und zur Tumorreduktion als Erleichterung der darauf folgenden Operation eingeführt.

2.2.2. Dosierung und Fraktionierung der Strahlentherapie

In der CESS 81 Studie wurde bei der definitiven Radiotherapie mit Dosen von 46-60 Gy bestrahlt und konventionell fraktioniert (1,8- 2 Gy). Postoperativ wurde bei Patienten mit inkompletter Resektion des betroffenen Knochens oder einer inkompletten Tumorsektion eine Strahlendosis von 36 Gy appliziert. In der CESS 86 Studie wurde bei definitiver Bestrahlung mit 60 Gy und bei postoperativer Bestrahlung nach marginaler oder weiter Resektion mit 44 Gy bestrahlt. Diese Patienten mit definitiver und postoperativer Bestrahlung wurden nach konventioneller Fraktionierung (2 Gy/d) versus hyperfraktioniertem akzeleriertem split-course Regime mit 1,6 Gy zweimal täglich randomisiert.

Dabei erfolgte nach Erreichen von 22,4 Gy eine 10 tägige Pause.

Bei konventionell fraktionierter Bestrahlung wurde teilweise gleichzeitig eine Chemotherapie mit Adriamycin oder Actinomycin D verabreicht.

In der EICES 92 Studie wurden Patienten mit alleiniger Radiotherapie mit einer Dosis von 54 Gy bestrahlt. Abhängig vom Ausmaß der vorausgegangenen Operation und dem histologischen Ansprechen wurde Patienten postoperativ entweder 44 Gy oder 54 Gy appliziert (44 Gy bei Patienten mit weiter Resektion mit schlechtem histologischen Ansprechen oder bei marginaler Resektion und gutem histologischen Ansprechen; 54 Gy bei solchen mit marginaler Resektion und schlechtem histologischen Ansprechen oder intraläsionaler Resektion). Die Patienten wurden wiederum durch Randomisierung einer konventionellen oder hyperfraktionierten akzelerierten Fraktionierung zugeteilt.

Bei der präoperativen Bestrahlung erhielten Patienten bei denen eine nachfolgende weite Resektion möglich schien, eine Bestrahlungsdosis von 44 Gy und bei geplanter marginaler oder intraläsionaler Resektion 54 Gy. Dies wurde meist als hyperfraktionierter split-course mit 1,6 Gy zweimal täglich bei 10 tägiger Pause nach 22,4 Gy durchgeführt.

Die maximale Dosis für die Wirbelsäule wurde in dem Studienprotokoll nicht exakt definiert.

2.2.3. Behandlungsvolumen

In der CESS 81 Studie wurde das gesamte tumortragende Kompartiment mit einer Dosis von 36 Gy bestrahlt. Bei Patienten, die eine definitive Bestrahlung erhielten wurde nach Applikation von 36 Gy, die Shrinking-Field Technik, die das initiale Tumolvolumen und einen zusätzlichen 5 cm Rand umfasste, verwendet. In CESS 86 wurde ein Volumen bestrahlt, das das prätherapeutische Tumolvolumen plus einen Rand von 5 cm miteinschloss. Bei einem Boost oberhalb von 44 Gy wurde die prätherapeutische Tumorausdehnung plus 2 cm bestrahlt. In EICESS 92 beinhaltete das Zielvolumen sowohl einen unbeteiligten kranial als auch kaudal gelegenen Wirbelkörper. Zusätzlich bezog man das Ausmaß der Weichteilkomponente plus 2-3 cm mit ein.

2.2.4. Chemotherapie

In der CESS 81 Studie bestand die Chemotherapie aus 12 Kursen von VACA (Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid und Actinomycin D), dabei wurden 4 Kurse vor - und 8 Kurse nach Lokalthherapie verabreicht..

In CESS 86 wurden Patienten, die als Standard Risikopatienten (keine Primärmetastasen und ein initiales Tumolvolumen unter 100 ml) eingestuft waren, mit VACA behandelt, alle anderen Patienten erhielten VAIA (Ifosfamid anstatt Cyclophosphamid).

In EICESS 92 erhielten Standard Risikopatienten (siehe oben) viermal eine 3 wöchige Therapie mit VAIA und wurden dann nach weiteren 10 Kursen von entweder VACA oder VAIA randomisiert. Hochrisikopatienten (metastatisch oder mit einem initialen Tumolvolumen über 100 ml) wurden nach Randomisierung entweder mit VAIA oder EVAIA (plus Etoposid) therapiert.

Systemische und lokale Therapiemodalitäten in CESS 81, 86 und EICESS 92

CESS 81

VACA	VACA	VACA	VACA
------	------	------	------

**Lokaltherapie
(individuell festgelegt)**
 -Operation (
 -Bestrahlung (46- 60 Gy)
 -Operation + Bestrahlung (36 Gy)

CESS 86

SR	VACA	VACA	VACA	VACA
HR	VAIA	VAIA	VAIA	VAIA

**Lokaltherapie
(individuell festgelegt)**
 -Operation
 -Bestrahlung (60 Gy)
 -Operation + Bestrahlung (45 Gy)

EICESS 92

SR	VAIA (4 Kurse)	VAIA oder VACA (randomisiert, 10 Kurse
	VAIA / EVAIA (randomisiert, 14 Kurse)	

HR

**Lokaltherapie
(individuell festgelegt)**
 -Operation
 -Bestrahlung (54 Gy)
 -Operation + Bestrahlung (44- 54 Gy)
 -Bestrahlung + Operation (44- 54 Gy)

Zyklus	I			II			III			IV		
Kurs	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Woche	1	4	7	10	13	16	19	22	25	28	31	34

VACA= Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid, Actinomycin D, VAIA= Vincristin, Ifosphamid, Cyclophosphamid, Actinomycin, EVAIA=VAIA plus zusätzlich Etoposid, SR= Standardrisikopatient, HR= Hochrisikopatient

2.3. Statistik:

Das ereignisfreie Überleben wurde mit der Kaplan- Meier Methode berechnet. Die Überlebensanalyse nach Kaplan Meier stellt eine Methode dar, die auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt eines auftretenden Ereignisses basiert. Statistische Signifikanz wurde mit dem Log Rank Test evaluiert. Bezüglich des ereignisfreien Überlebens wurden als Ereignisse gewertet:

Lokalrezidiv, systemisches Rezidiv, Tod jeder Ursache und Auftreten eines Zweitmalignoms.

Bezüglich des Gesamtüberlebens (OAS = Overall Survival) gilt:

Das Gesamtüberleben berücksichtigt den gesamten Zeitraum, den der Patient nach Diagnosestellung und Behandlung überlebt, wobei oben genannte Ereignisse miteinbezogen werden.

Die kumulative Inzidenz eines Lokalrezidivs wurde mit Hilfe der statistischen Methode der „competing risks“ Analyse dargestellt. [20, 40]

Die Einteilung klinischer Faktoren bei Diagnosestellung und die Charakteristika der Behandlung wurden mit Mann- Whitney U und Chi- Quadrat Test verglichen.

Das mediane Intervall vom Diagnosezeitpunkt bis zum letzten Follow Up betrug 48 Monate.

Alle Patienten mit lokalem oder kombinierten lokalem und systemischen Rezidiv nach Bestrahlung wurden in der Rezidivanalyse berücksichtigt.

2.4. Lokalrezidivanalyse

Die folgende Analyse befasst sich mit der Frage nach adäquater Bestrahlung bei einem ein Kollektiv von 23 Patienten mit Entwicklung eines Lokalrezidivs nach Radiatio. Diese Patienten waren in der CESS 81, CESS 86 und EICESS 92 Studie registriert. Durch Anschreiben an die betreffenden auswärtigen Häuser wurden in den, je nach Alter der Patienten, onkologischen Abteilungen der Kinder- oder Medizinischen Klinik um die Zusendung von:

1. Präoperativer CT /MRT Bildgebung des Primärtumors

und

2. CT /MRT Bildgebung des Rezidivtumors

sowie in den Strahlentherapeutischen Abteilungen

3. Bestrahlungsprotokollen

4. Simulationsaufnahmen

5. Bestrahlungsplanung

gebeten.

Das erhaltene Material wurde nun bezüglich der adäquaten Bestrahlungsfeldgröße, der Bestrahlungsgröße und der genauen Lokalisation des Rezidivtumors in Infield Rezidiv, Feldrandrezidiv oder außerhalb des Bestrahlungsfeldes gelegenes Rezidiv eingeteilt und ausgewertet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

3.1.1. Geschlecht

Tab 1 Geschlecht:

Geschlecht	Frequenz	Prozent
männlich	63	54, 3
weiblich	53	45, 7

Von den untersuchten Patienten waren 63 männlich und 53 weiblich. Das Geschlechterverhältnis betrug somit 1,2: 1.

3.1.2. Alter bei Diagnosestellung

Tab.2 Alter bei Diagnosestellung

Alter (Jahre)	Frequenz	Prozent
< 5	9	7, 8
5 - 10	18	15, 5
10 - 15	27	23, 3
15 - 20	30	25, 9
20 - 25	16	13, 8
25 - 30	8	6, 9
30 - 35	4	3, 4
> 35	4	3, 4

Neun der 116 Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt jünger als 5 Jahre, 18 Patienten zwischen 5 und 10 Jahre alt, 27 zwischen 10 und 15 Jahre alt, 30 zwischen 15 und 20 Jahre alt, 16 zwischen 20 und 25 Jahre, 8 zwischen 25 und 30 Jahre, 4 zwischen 30 und 35 Jahre und schließlich 4 über 35 Jahre alt.

Das mediane Alter betrug somit 14,5 Jahre (Range 2 Monate bis 48 Jahre).

3.1.3. Tumorvolumen

Tab.3 Tumorvolumen

Tumor	Frequenz	Prozent
Keine Angaben	23	19, 8
< 100 ml	51	44
≥ 100 ml	41	35, 3

Über das initiale Tumorvolumen konnte bei 23 der Patienten keine Angabe gemacht werden, bei 51 war es kleiner als 100 ml, bei 41 Patienten größer als 100 ml, bei einem Patienten war es nicht bestimmbar. Der mediane Wert bei einem Range von 4- 658 ml betrug 65 ml.

3.1.4 Histopathologische Klassifikation

Tab.4 Histopathologische Klassifikation

Klasse	Frequenz	Prozent
EWS	64	55, 2
atypisches EWS	16	13, 8
PNET	36	31

(EWS= Ewing-Sarkom, PNET= Peripherer Neuroektodermaler Tumor)

Bei der Mehrzahl, 64 Tumoren, handelte es sich um ein Ewing-Sarkom, bei 16 um ein atypisches Ewing-Sarkom und bei 36 um einen Peripheren Neuroektodermalen Tumor (PNET).

3.1.5. Lokalisation des Primärtumors

Tab. 5 Lokalisation des Primärtumors

Lokalisation	Frequenz	Prozent
LWS	58	50
BWS	42	36, 2
HWS	14	12
ohne Angaben	2	1, 7

Bei 14 Patienten befand sich der Primärtumor in der Halswirbelsäule. Bei 42 Patienten war die Brustwirbelsäule primär betroffen und bei 58 Patienten die Lendenwirbelsäule. Für 2 Patienten lagen keine Angaben über die Primärlokalisierung vor. Zum Diagnosezeitpunkt wiesen 32 Patienten mit einer Tumorpenetration in den Spinalkanal und 27 Patienten Metastasen auf.

3.1.6. Primäre Metastasierung

Tab. 6 Primäre Metastasierung

Status	Frequenz	Prozent
M 1	27	23, 3
M 0	87	75, 0
Ohne Angaben	2	1, 7

(M1= Fernmetastasen, M0= keine Fernmetastasen)

Eine primäre Metastasierung wiesen 27 der Patienten bei Diagnosestellung auf; 87 waren nicht primär metastasiert. Über 2 Patienten konnten wiederum keine Angaben gemacht werden.

Bei 16 Patienten wurden Lungenmetastasen, bei 4 Patienten Knochenmetastasen und bei einem Patienten Knochenmarksmetastasen diagnostiziert. Die anderen Patienten wiesen kombinierte Metastasen auf:

Zwei Patienten Lungen- und Knochenmetastasen, ein Patient Lungen-, Knochenmarks- und Knochenmetastasen, ein Patient Lungen-, Knochenmarks- und Lymphknotenmetastasen und bei zwei Patienten Knochenmark und Knochenmetastasen. Bei zwei weiteren Patienten lagen keine genauen Aussagen über die Lokalisation vor.

3.1.7. Lokalthherapie

Bei der Lokalthherapie unterschied man zwischen alleiniger Operation, alleiniger Bestrahlung, postoperativer - und präoperativer Bestrahlung.

Tab.7 Lokalthherapie

Art der Therapie	Frequenz
Resektion	4
Radiatio	75
OP & Radiatio	18
Radiatio & OP	14
keine Angabe	5

Bei 4 Patienten erfolgte eine alleinige Resektion. Gemäß der Enneking Klassifikation handelte es sich dabei in einem Fall um eine weite Resektion und in den drei weiteren um eine intraläsionale Resektion.

Eine alleinige Bestrahlungstherapie erhielten 75 Patienten.

Eine präoperative Bestrahlung erhielten insgesamt 14 Patienten. Eine weite Resektion erfolgte dabei anschließend bei 3, eine marginale bei 5 Patienten und eine intraläsionale Resektion bei 12 Patienten.

Bei insgesamt 18 Patienten erfolgte eine postoperative Bestrahlung. Dabei wurde bei 2 Patienten eine weite Resektion, bei 5 eine marginale Resektion und bei 4 weiteren eine intraläsionale Resektion durchgeführt.

Bei 5 Patienten lagen über die Art der Therapie keine Angaben vor und bei 9 Patienten mit Operation konnte die Resektionsart nicht mehr bestimmt werden.

Bei der alleinigen Bestrahlungstherapie betrug die mediane Dosis bei 8 Patienten 49,6 Gy bei einem Range von 2,0- 63,8 Gy.

Bei der postoperativen Bestrahlung betrug die mediane Dosis 45 Gy. Als höchste Dosis in dieser Gruppe wurden 54,0 Gy (3 Patienten) appliziert.

3.1.8. Chemotherapie

Die Patienten wurden gemäß CESS 81, CESS 86 und EICESS 91/92 Protokollen chemotherapiert.

Die Mehrzahl der Patienten, 43, erhielt zu Therapiebeginn **VAIA-VAIA** (Vincristin, Adriamycin, Ifosphamid, Actinomycin D).

Die danach am häufigsten eingesetzte Kombination war **EVAIA-EVAIA** (Etoposid, Vincristin, Adriamycin, Ifosphamid und Actinomycin D) bei 31 Patienten gefolgt von VACA (Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid und Actinomycin D) bei 14 Patienten.

3.2. Verlauf in Abhängigkeit der Ereignisse

3.2.1. Beobachtungszeitraum:

Der mediane Beobachtungszeitraum der Studie auf der die vorliegende Analyse basiert, betrug 104 Monate.

3.2.2. Gesamt- und ereignisfreies Überleben

Nach fünf Jahren betrug das Gesamtüberleben (Overall Survival = OAS) 58%, das Ereignisfreie Überleben (EFS) betrug 47%.

Nach zehn Jahren lag das OAS bei 48 % im Vergleich zum EFS mit 45 %. Nach 15 Jahren betrug das OAS noch 40 %, das EFS 38%. (siehe Anhang I **Abb. 1**)

Die Tatsache, dass die Kurve, die das Gesamtüberleben und das Ereignisfreie Überleben (EFS) darstellt, keine großen Unterschiede aufweist, erklärt sich dadurch, dass lokale und systemische Rezidive fast immer letal verlaufen.

3.2.3. Ereignisse

In dem Patientenkollektiv mit einem Ewing-Sarkom der Wirbelsäule entwickelten 22,4 % ein Lokalrezidiv.

Die kumulative Inzidenz lokaler plus kombinierter lokaler und systemischer Rezidiven lag nach 12 Jahren bei 28% (siehe Anhang II **Abb. 2**)

Die Inzidenz von systemischen Metastasen und anderen Ereignissen betrug 33%.

Von den 75 Patienten mit alleiniger Radiatio entwickelten 17 (22,6%) ein lokales oder kombiniertes Rezidiv. Von den 32 Patienten mit Operation und entweder prä- oder postoperativer Strahlentherapie trat bei 6 (18,7%) Patienten und bei 2 von den 4 allein operierten Patienten ein Lokalrezidiv auf.

Tab. 8 Auftreten von Rezidiven, Metastasen, Zweitmalignom

Frequenz	Lebend	Tod	Total
Rezidivfrei	54	8	62
Lokalrezidiv	5	13	18
Metastase	3	24	27
Rezidiv & Metastase	0	8	8
Zweitmalignom	0	1	1
Total	62	54	116

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung am 01.08.2001 waren insgesamt 62 Patienten rezidivfrei, 18 hatten ein Lokalrezidiv entwickelt. Bei 27 der Patienten traten Metastasen auf, ein gleichzeitiges Auftreten von Rezidiv und Metastase gab es bei acht Patienten. Dementsprechend gab es nur bei 54 Patienten einen ereignisfreien Verlauf. Ein Patient entwickelte ein Zweitmalignom, ein Neurinom der Schädelbasis.

Tab. 9 Verlauf und Todesursachen

	Lebend	DOD ohne Rez/Met	DOC	DOD mit Rez/Met
Total	62	5	7	42

(**DOD** = Death of disease = Tod unter Progression, **DOC** = Death of complications= Tod durch Komplikationen während der Therapie, Rez = Rezidiv, Met = Metastasen)

Insgesamt 47 Patienten verstarben an einem progredienten Verlauf der Erkrankung, sieben Patienten verstarben an Komplikationen unter der Primärtherapie.

Neben den 18 Patienten, die ein Lokalrezidiv erlitten, gab es noch weitere acht Patienten mit kombinierter lokaler und systemischer Beteiligung. Davon zeigten vier Patienten ein Lokalrezidiv und Lungenmetastasen, ein Patient ein Lokalrezidiv und Knochenmetastasen.

Ein Patient hatte ein Lokalrezidiv mit thorakalen und pleuralen Metastasen, ein weiterer wies lokale und Knochenmarksmetastasen auf. Ein Patient wies multifokalen Tumorbefall mit Lokalrezidiv sowie Leber-, Pleura- und Hautmetastasen auf.

Von Patienten mit Tumorpenetration in den Spinalkanal entwickelten neun von 32 (28 %) ein lokales und kombiniertes Rezidiv.

3.2.4. Ergebnisse nach Lokaltherapie

Das ereignisfreie Überleben nach alleiniger Radiotherapie und Operation mit postoperativer Bestrahlung unterscheidet sich nicht signifikant.

(siehe Anhang III **Abb.3**)

Nach 5 Jahren lag das ereignisfreie Überleben nach definitiver Bestrahlung bei 51% und nach postoperativer Bestrahlung bei 42 %.

Nach 10 Jahren lag das ereignisfreie Überleben nach definitiver Bestrahlung bei 48% und nach postoperativer Bestrahlung bei 42%.

Nach 15 Jahren lag das ereignisfreie Überleben nach definitiver Bestrahlung bei 40% und nach postoperativer Bestrahlung bei 42%.

Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die konventionelle Bestrahlung mit 72 von 116 Patienten mit spinalem Ewing-Sarkom bei weitem als Therapieoption überwog.

3.2.5. Strahlentherapie assoziierte Faktoren

Dosis:

Die median eingesetzte Bestrahlungsdosis betrug 49,6 Gy aus einem Range von 2,0-63,8 Gy.

Tab. 10 Bestrahlungsdosen:

Bestrahlungsdosis	Frequenz	Prozent
Ohne Angaben	12	10,3
< 45 Gy	31	25,7
45 - 50 Gy	22	19,0
50 - 55 Gy	37	31,9
≥ 55 Gy	14	12,1

Insgesamt lag die Dosis wie in der Tabelle zu sehen bei 31 Patienten unter 45 Gray, bei 22 Patienten zwischen 45 und 50 Gy, bei 37 Patienten zwischen 50 und 55 Gy und bei 14 der Patienten über 55 Gy.

Tab.11 Bestrahlungsdosen bei definitiver Radiotherapie

Bestrahlungsdosis	Frequenz	Prozent
Keine Angaben	3	4
< 45 Gy	18	24
45 - 50 Gy	16	21
50 - 55 Gy	26	35
≥ 55 Gy	12	16

Eine definitive Radiotherapie erhielten 75 (64%) Patienten. Bei drei dieser Patienten lagen keine Angaben über die genauen Bestrahlungsdosen vor.

Die mediane Dosis der 72 bestimmbaren definitiv bestrahlten Patienten bei einem Range von 35- 63,8 Gy betrug 50 Gy.

Tab.12 Bestrahlungsdosen bei postoperativer Bestrahlung

Bestrahlungsdosis	Frequenz	Prozent
< 45 Gy	6	37, 5
45 - 50 Gy	3	18, 75
50 - 55 Gy	6	37, 5
≥ 55 Gy	1	6, 25

Eine postoperative Bestrahlung erhielten 16 (13, 8 %) der Patienten

Die mediane Dosis bei postoperativer Radiatio bei einem Range von 12,0 – 60 Gy betrug 45 Gy.

Tab.13 Bestrahlungsdosen bei präoperativer Bestrahlung.

Bestrahlungsdosis	Frequenz	Prozent
< 45 Gy	5	35, 7
45 - 50 Gy	3	21, 4
50 - 55 Gy	5	35, 7
≥ 55 Gy	1	7, 1

Eine präoperative Bestrahlung erhielten 14 (12%) der Patienten.

Die mediane Dosis aus einem Range von 43,4 – 55 Gy betrug 47,6 Gy.

Das ereignisfreie Überleben lag nach 5 Jahren bei Bestrahlungsdosen < 45 Gy bei 44%, bei Dosen zwischen 45 - 50 Gy bei 54%, bei 50 - 55 Gy bei 56% und bei Bestrahlung mit ≥ 55 Gray bei 29%. Nach 10 Jahren lag das ereignisfreie Überleben bei Dosen < 45 Gy bei 18%, bei Dosen zwischen 45 - 50 Gray bei 48%, bei 50 - 55 Gy bei 56% und bei Bestrahlung mit ≥ 55 Gy bei 29%.

Vergleicht man die Applikation von weniger als 50 Gy mit der über 50 Gy lag das ereignisfreie Überleben bei < 50 Gy nach 5 Jahren bei 48% und bei > 50 Gy bei 48%.

Nach 10 Jahren lag das ereignisfreie Überleben nach Applikation von < 50 Gy bei 46% und nach > 50 Gy bei 48%. (siehe Anhang IV **Abb. 4**)

Tab.14 Zahl der Fraktionen pro Tag

	Frequenz	Prozent
Keine Angaben	18	15,5
konventionell	65	56,0
hyperfraktioniert	31	26,7
kombiniert/sonstige	2	1,7

Bei 65 Patienten erfolgte eine konventionelle Bestrahlung, bei 31 eine hyperfraktionierte – und bei 2 Patienten eine kombinierte Bestrahlung. Bei 18 Patienten lagen keine genauen Angaben vor.

Tab.15 Nebenwirkungen während der Radiotherapie

Nebenwirkung	Frequenz	Prozent
Keine Angaben	69	59,5
Keine NW	21	18,1
NW Grad I-II	21	18,1
NW Grad III	5	4,3

Einundzwanzig Patienten hatten Nebenwirkungen von Grad I-II, bei 5 Patienten kam es zu Nebenwirkungen vom Schweregrad III. [94]

Bei 21 der Patienten wurden keine Nebenwirkungen unter der Bestrahlung angegeben und bei 69 Patienten lagen keine Angaben über die Art der Nebenwirkung vor.

Hier bleibt zu erwähnen, dass Nebenwirkungen auf den Dokumentationsbögen unter Radiotherapie häufig nicht gemeldet werden und daher unterschätzt werden.

3.2.6. Einfluss der Primärlokalisierung

Beim Vergleich der einzelnen Primärlokalisationen ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Ereignisfreien Überleben feststellen. (siehe Anhang V **Abb.5**)

3.2.7. Risikofaktoren

3.2.7.1. Primäre Metastasierung:

Primäre Metastasen hatten einen negativen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, wie die Kaplan Meier Kurve, die die 87 Patienten ohne primäre Metastasen mit den 27 primär metastasierten Patienten vergleicht, bestätigt (EFS 0,23 gegenüber 0,52 für nicht metastasierte Tumoren, $p= 0,0081$). (siehe Anhang VI **Abb. 6**)

Nach 5 Jahren lag das ereignisfreie Überleben bei primär metastasierten Patienten bei 23%, bei Patienten ohne primäre Metastasierung bei Diagnosestellung bei 55%.

Nach 10 Jahren lag das ereignisfreie Überleben bei primär metastasierten Patienten bei 23%, bei Patienten ohne primäre Metastasierung bei Diagnosestellung bei 52%.

Nach 15 Jahren lag es bei primär metastasierten Patienten bei 23%, bei Patienten ohne primäre Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt bei 44%.

3.2.7.2. Tumorvolumen:

Tab. 16 Tumorvolumen

Tumorvolumen	Frequenz	Prozent
Keine Angaben	23	19, 8
< 100 ml	51	44, 0
≥ 100 ml	41	35, 3
nicht bestimmbar	1	0, 9

Es zeigte sich bei den 41 (35 %) Patienten mit einem Volumen über 100 ml kein signifikanter Unterschied im ereignisfreien Überleben verglichen mit der Gruppe der 51 (44%) Patienten mit einem Tumorvolumen unter 100 ml. (Ereignisfreies Überleben bei ≥ 100 ml : 0, 36 versus 0, 53 bei Tumoren mit einem Volumen < 100 ml; $p= 0,2105$).

(siehe Anhang VII **Abb.7**)

Das mediane Tumorvolumen lag bei 65 ml bei einem Range von 4- 658 ml.

Nach 5 Jahren lag das ereignisfreie Überleben bei einem Tumorvolumen < 100 ml bei 57%, bei einem Tumorvolumen >100 ml bei 40%.

Nach 10 Jahren lag das ereignisfreie Überleben bei einem Tumorzvolumen < 100 ml bei 54%, bei einem Tumorzvolumen >100 ml bei 36%.

Nach 15 Jahren lag das ereignisfreie Überleben bei einem Tumorzvolumen < 100 ml bei 45%, bei einem Tumorzvolumen >100 ml bei 36%.

3.2.7.3. Histologisches Ansprechen:

Bei Patienten mit postoperativer Bestrahlung nach weiter Resektion hatte das histologische Ansprechen keinen Einfluss auf das Ergebnis. Die lokale Kontrolle nach weiter Resektion und schlechtem histologischen Ansprechen war aber bei Patienten, die zusätzlich postoperative Radiotherapie erhielten, besser als bei Patienten ohne postoperative Bestrahlung

3.2.8 Klinischer Verlauf nach Rezidiv

Von den insgesamt 62 Patienten ohne Rezidiv lebten noch 54 zum Zeitpunkt der Analyse, acht waren verstorben. Bei den 18 Patienten mit lokalem Rezidiv lebten noch fünf Patienten, während 13 verstorben waren. Drei der 27 Patienten mit Metastasen lebten, 24 verstarben.

Bei Patienten mit Lokalrezidiv und Metastasen, insgesamt 8, lebte zum Zeitpunkt der Auswertung kein Patient mehr, alle acht waren verstorben. Der Patient mit dem Zweitmalignom lebte ebenfalls nicht mehr.

Das Mediane Follow Up betrug 48, 7 Monate.

3.3. Ergebnisse der Lokalrezidivanalyse

Von den 23 Patienten mit lokalem oder kombiniertem lokalem und systemischem Rezidiv erhielten 17 (74%) Patienten eine definitive Bestrahlung und 6 (26%) Patienten eine postoperative Radiatio. Es handelte sich um 5 Patienten aus CESS 81, 6 Patienten aus CESS 86 und 12 Patienten aus EICCESS 92.

Tab. 17 Art der Therapie

Dosis	Radiatio (Rad)	Rad + Operation	Total
<45 Gy	3 / 17 (17, 6%)	3 / 6 (50 %)	6 / 23 (26, 1%)
45 - 50 Gy	4 / 17 (23, 5%)	2 / 6 (33, 3%)	6 / 23 (26, 1%)
50 - 55 Gy	6 / 17 (35, 4%)	1 / 6 (16, 7%)	7 / 23 (30, 4%)
≥ 55 Gy	4 / 17 (23, 5%)		4 / 23 (17, 4%)
Total	17	6	23

Die mediane Bestrahlungsdosis betrug bei definitiver Bestrahlung 50, 4 Gy bei einem Range von 35 - 60, 8 Gy.

Die mediane Bestrahlungsdosis betrug bei postoperativer Bestrahlung 43, 5 Gy bei einem Range von 27 - 54 Gy.

Von diesen 23 Patienten mit lokalem oder kombiniertem lokalem und systemischem Rezidiv nach konventioneller, prä- oder postoperativer Bestrahlung war eine Klassifizierung des Lokalrezidivs nur bei 14 Patienten möglich. Bei neun Patienten waren die erhaltenen Bestrahlungsunterlagen nicht ausreichend, um das Lokalrezidiv als Infield, marginales oder außerhalb des Feldes gelegenes Rezidiv, zu definieren. Dies ließ sich hauptsächlich dadurch begründen, dass die diagnostische Bildgebung nicht bis zum Zeitpunkt der Analyse archiviert wurde.

Angesichts des langen Zeitraums dieser Analyse, konnten Röntgenaufnahmen teilweise nicht mehr evaluiert werden.

Von den 14 Patienten mit lokalem oder kombiniertem lokalem und systemischem Rezidiv waren acht (60%) Patienten mit definitiver Bestrahlung und sechs (40%) Patienten einer postoperativen Radiatio therapiert worden. Es handelte sich um zwei Patienten aus CESS 81, drei Patienten aus CESS 86 und 9 Patienten aus EICESS 92.

Tab. 18 Bestrahlungsdosis

Dosis	Radiatio(Rad)	Rad + Operation	Total
<45 Gy	1	3	4
45 - 50 Gy	2	2	4
50 - 55 Gy	4	1	5
≥ 55 Gy	1		1
Total	8	6	14

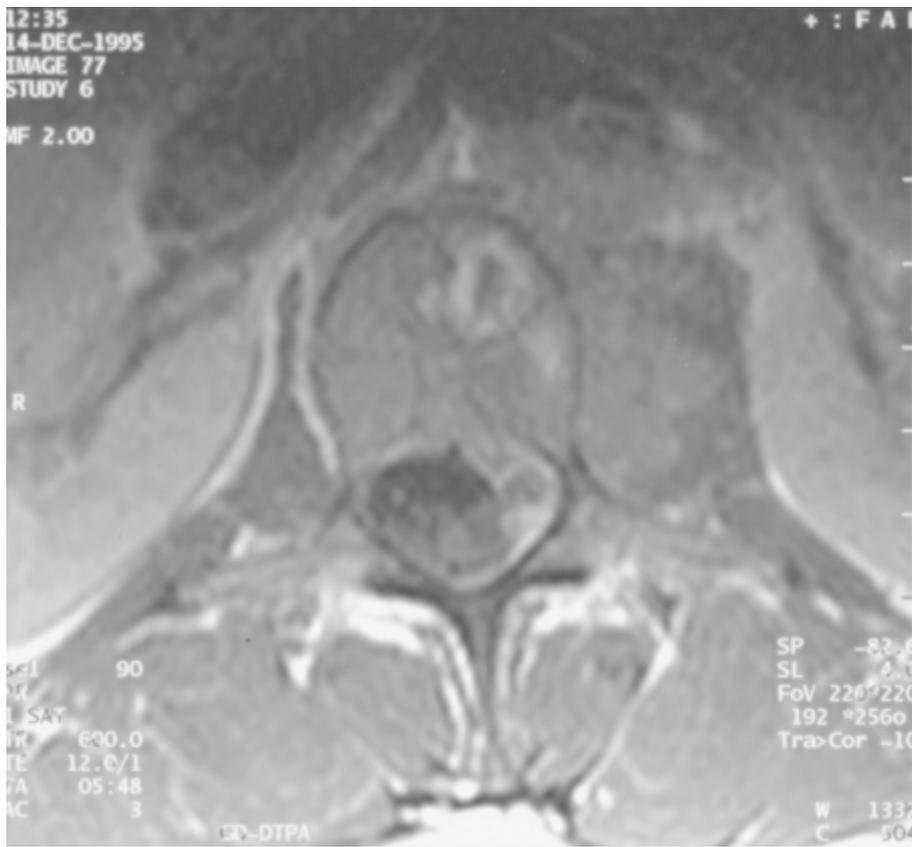
Alle 14 auswertbaren Rezidive wurden 14 als Infield Rezidiv klassifiziert. Insgesamt waren bei 6 Patienten die Bestrahlungsfelder nicht studienkonform, davon schnitten in drei Fällen die Bestrahlungsfeldgrenzen die initiale Ausbreitungsgrenze des Tumors.

Bei sechs der 23 Patienten lag die Zielvolumendosis unter 45 Gy.

Fallbeispiel

Initiale Bildgebung:

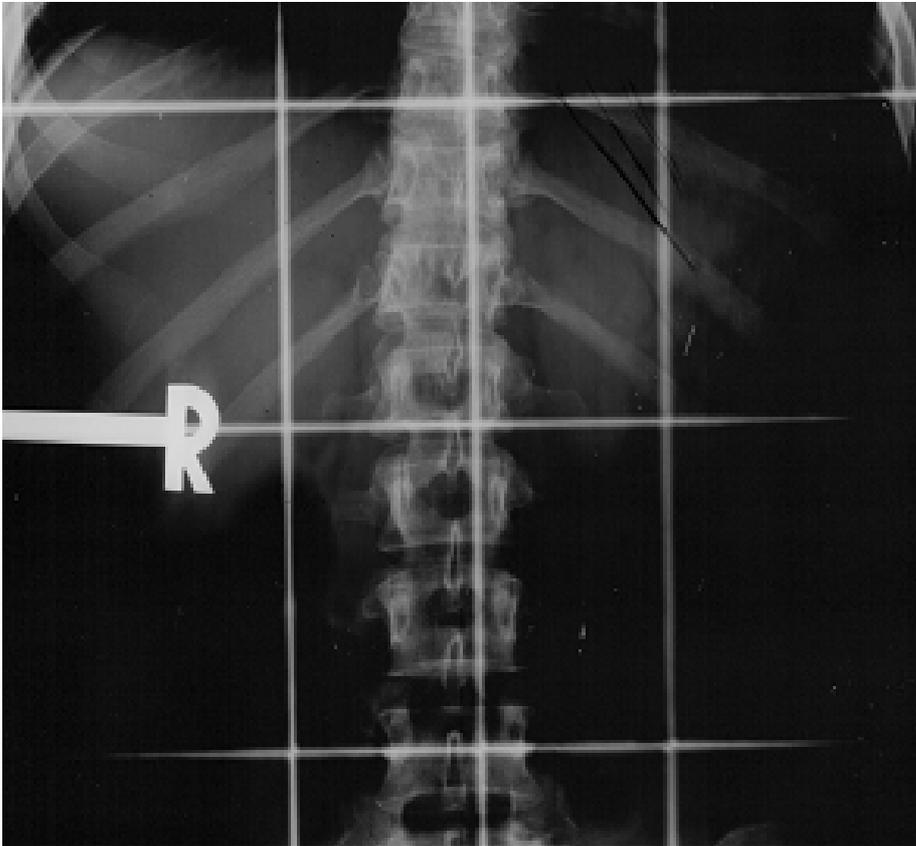
Die Erstdiagnose im Dezember 1995 zeigte einen Tumor des LWK 1 (außerdem noch mit paraaortalem Anteil von BWK 12 – LWK 2)



Bestrahlung

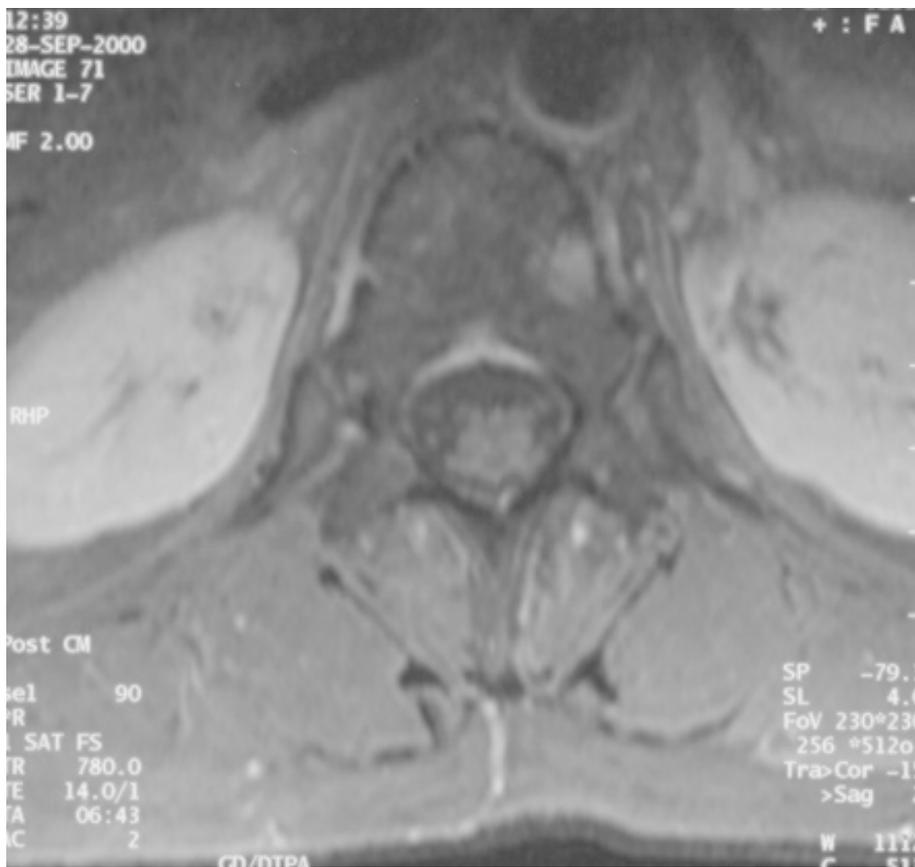
Bestrahlungstherapie mit 50 Gy (appa)

(Erfassung der Region von **BWK 11 – LWK 3** über ventro-dorsal opponierende Felder)



Bildgebung des Rezidivs:

Im Oktober 2000 ergab sich ein durch Biopsie gesichertes Infield Rezidiv des LWK 1 im Knochen (geringer ausgeprägt bei BWK 12 ohne Weichteilanteil nach insgesamt adäquater Bestrahlung)



4. Diskussion

Patienten mit einem Primärtumor der Wirbelsäule haben auch bei lokalisiertem Befund eine schlechte Prognose. [10, 43, 50, 108]

4.1. Lokalthherapie

In dieser Analyse des Ewing-Sarkoms der Wirbelsäule entwickelten 22,4 % der Patienten ein Lokalrezidiv. Von den 75 Patienten mit alleiniger Radiatio entwickelten 17 (22,6%) ein lokales oder kombiniertes Rezidiv. Von den 32 Patienten mit Operation und entweder prä- oder postoperativer Strahlentherapie trat bei sechs (18,7%) Patienten, bei zwei von den vier allein operierten Patienten ein Lokalrezidiv auf. Obwohl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen nachweisbar war, ist eine allein operative Therapie als Lokalthherapie in den meisten Fällen offensichtlich nicht suffizient. Aus früheren Analysen geht hervor, dass tumorverkleinernde Operationen mit postoperativer Bestrahlung die Langzeitergebnisse im Vergleich zu definitiver Bestrahlung auch bei anderen Primärlokalisationen kaum beeinflussen. [93]

Aufgrund der mit der schlechten Resezierbarkeit verbundenen meist nicht ausreichenden Resektionsränder sollte bei Ewing-Tumoren der Wirbelsäule nur eine zunächst möglichst weite oder marginale Resektion in Kombination mit prä- oder postoperativer Strahlentherapie erfolgen. Eine Ausnahme bilden Patienten, bei denen eine dekomprimierende Operation aufgrund neurologischer Symptome notwendig ist. [42, 95]

Bei anderen Lokalisationen hingegen existiert eine größere Anzahl von Studien, die einen größeren Erfolg nach Operation gegenüber der definitiven Bestrahlungstherapie in der lokalen Kontrolle demonstrieren. [11, 18, 85, 86, 112]

Dabei ist zu erwägen, dass Unterschiede in der lokalen Kontrolle zwischen operierten und bestrahlten Patienten erheblich zwischen einzelnen Studien variieren. Dies kann auch durch die unterschiedlichen Selektionskriterien für die Lokalthherapie in den einzelnen Studien bedingt sein.

Der signifikante Rückgang der Lokalrezidive bedeutet außerdem nicht gleichzeitig einen vergleichbaren Rückgang der Rezidive insgesamt.

In CESS 86 zeigte sich eine sehr niedrige Lokalrezidivrate nach alleiniger Operation, während die Anzahl der Rezidive insgesamt sich aufgrund einer hohen Rate von Fernmetastasen kaum von der der bestrahlten Patienten unterschied. Eine mögliche Begründung liegt darin, dass die erweiterte Indikation für die Operation bei hochrisikoreichen Lokalisationen für diese Patienten ein sehr hohes Risiko für systemische Rezidive bedeutete.

Die relativ günstige Lokalrezidivrate muss also der im Gegensatz dazu hohen Rate systemischer Rezidive gegenübergestellt werden.

Über die Frage nach dem Überwiegen von Vorteilen der kombinierten Lokalthherapie über die alleinige chirurgische Therapie liegen derzeit keine randomisierten Studien vor. Eine kombinierte Lokalthherapie wurde zumeist bei Hochrisikopatienten angewandt.

In der CESS 86 Studie wurde über ein Viertel der Patienten mit alleiniger Operation oder definitiver Radiotherapie behandelt. Hinsichtlich eines prognostischen Faktors, des initialen Tumorumfanges, repräsentierte die Gruppe der definitiven Radiotherapie das etwas ungünstigere Kollektiv. Dennoch war die 5-Jahres-Überlebensrate in beiden Gruppen fast identisch. [32]

Es existieren kaum randomisierte Studien, die prä- und postoperative Radiotherapie speziell beim Ewing-Sarkom oder auch den Weichteiltumoren vergleichen.

O`Sullivan *et al* beschreiben zwar einen kleinen Überlebensratenvorteil präoperativer versus postoperativer Bestrahlung bei Weichteilsarkomen der Extremitäten, dabei muss jedoch hinsichtlich postoperativer Bestrahlung berücksichtigt werden, dass ein intraoperativ temporäres Vorhandensein von Tumorzellen im zirkulierenden Blut vermutlich eine metastatische Streuung begünstigen könnte. [72]

Die Rezidivrate in dieser Studie war jedoch in beiden Gruppen gleich.

Die theoretischen Vorteile präoperativer Bestrahlung, besonders zu einem frühen Zeitpunkt, sind kleinere Feldgrößen, die Vernichtung mikroskopischer Tumorzellen und damit eine mögliche höhere Rate kurativer Resektionen.

In EICESS 92 waren Indikationen für eine präoperative Radiotherapie große Läsionen, schlechtes oder sehr langsames Ansprechen auf die zytostatische Therapie oder zu erwartende marginale Resektionsränder.

Daten über die Langzeittoxizität liegen derzeit noch nicht vor, daher sind definitive Aussagen über Vor- und Nachteile prä- und postoperative Strahlentherapie noch nicht gültig. [13]

Bei der Strahlentherapie, ist zunächst die Rolle der Qualität der Strahlentherapie allgemein zu erwähnen:

Die vergleichende Analyse der CESS 81, CESS 86 und EICESS 92 Studien zeigt die prognostische Relevanz einer zentralen Strahlentherapiekontrolle:

In CESS 81 betrug das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren 54%, die lokale Kontrolle 53% allerdings mit schlechter Kontrolle seitens der Strahlentherapie aufgrund von Abweichungen der empfohlenen Schemata in den einzelnen Protokollen.

In CESS 86 verbesserte sich mit der zentralen Kontrolle durch einen Referenzstrahlentherapeuten das ereignisfreie Überleben nach fünf Jahren auf 61% und die lokale Kontrolle auf 86%.

Auch in der POG (Pediatric Oncology Group) 8346 Studie wurde durch die zentrale Überprüfung der Dosimetrie, der Berechnungen, der Diagnostik und der Ansicht von Simulations- und Behandlungsaufnahmen durch Radiologen und Radioonkologen eine lokale Kontrolle von 80% erreicht. Durch kleinere Abweichungen wie zum Beispiel engere Ränder oder 5 -10% Abweichungen in der Dosierung verschlechterte sie sich auf 48% und durch Abweichungen der Dosis und des Volumens über 10% sogar auf 16 %.

So wurde die Bedeutung der Ansicht von Tumorbildgebung durch einen erfahrenen Radiologen und das akkurate Messen der Knochen- und Weichteilextension des Tumors insbesondere für die Anwendung der involved field Technik apparent. [27]

Eine auf die jeweilige Dosis ansprechende Beziehung konnte nicht beobachtet werden. Patienten mit einer Behandlungsdosis von ≥ 50 Gy wiesen das gleiche Langzeitergebnis wie Patienten mit < 50 Gy auf. Bei dieser Feststellung sollte dennoch berücksichtigt werden, dass Patienten mit paraspinalen Tumoren und einer Dosis von > 50 Gy ab dem Erreichen einer kritischen Dosis teilweise ein Spinal shielding erhalten. Ferner besteht die Möglichkeit eines Selektions-Bias:

Patienten mit höheren Bestrahlungsdosen hatten möglicherweise einen ungünstigeren Ausgangsbefund bzw. respondierende Charakteristika. Die Bestrahlungsdosen müssen der jeweiligen Toleranz des Gewebes angepasst werden, die bei der Wirbelsäule aufgrund der bereits erwähnten Nähe zu höchst sensiblen Strukturen nur bis zu 54 Gy bei der konventionellen Fraktionierung beträgt. Verschiedene Studien untersuchten die alternierende Fraktionierung, um die lokale Kontrolle zu verbessern. [30, 63]

In der randomisierten CESS 86 Studie wurden die konventionelle Fraktionierung und die hyperfraktionierte split course Technik miteinander verglichen bei der gleichen Gesamtdosis von 60 Gy in 6 Wochen.

Dabei konnte mit 82% und 86% kein statistischer Unterschied in der lokalen Kontrolle festgestellt werden. Über Jahrzehnte betrug das Standardvolumen und die Dosis für das Ewing-Sarkom für den gesamten betroffenen Knochen 60 Gy. Mit der Zeit wurde dies aus Toxizitätsgründen für den Knochen auf 40-45 Gy und mit einem feldverkleinerten Boost für das eigentliche Tumolvolumen bei einer Gesamtdosis von mindestens 55, 8 Gy reduziert. [26] Die Pädiatrische Onkologie Gruppe (POG) untersuchte das Bestrahlungsvolumen in einer randomisierten prospektiven Studie. Hier verglich man eine Gesamtdosis von 55, 8 Gy mit 39,6 Gy für den gesamten Knochen, gefolgt von einem feldverkleinerten Boost von 16, 2 Gy und einer involved field Bestrahlung von 55, 8 Gy. In dieser Studie ergaben sich verschiedene Probleme:

Eine Randomisierung erfolgte zu Studienbeginn.

Man bestrahlte nach der Induktionschemotherapie, wobei manche Patienten schlecht auf die Chemotherapie ansprachen und andere nachfolgend operiert wurden. Größtes Problem aber stellte die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen dem Knochen und dem involved field dar, insbesondere bei kleinen Knochen wie denen der Hand oder der Wirbelkörper.

Unabhängig ob gesamter Knochen plus Boost oder involved field allein, ergab sich kein Unterschied in der lokalen Kontrolle. [27]

Interessanterweise gilt dies auch für die Ergebnisse der Lokaltherapie bei Patienten mit vertebralem Ewing-Sarkom, bestehend aus definitiver Strahlentherapie wenn man sie mit anderen Tumorlokalisationen vergleicht:

Betrachtet man sämtliche andere Tumorlokalisationen der CESS und EICESS Studien, die eine definitive Radiotherapie erhielten, gab es 26 % lokale und kombinierte Rezidive verglichen mit 22 % beim Ewing-Sarkom der Wirbelsäule in dieser Analyse. Daher scheint die eingeschränkte Möglichkeit der Resektion der hauptverursachende Faktor für die ungünstige Prognose der Ewing-Sarkome der Wirbelsäule zu sein.

4.2. Operation

Die chirurgische Therapie des Ewing-Sarkoms der Wirbelsäule stellt eine Herausforderung dar. Das Ziel der kompletten Tumorsektion muss gegen die Fähigkeit, neurologische Funktionen und Stabilität der Wirbelsäule zu erhalten, abgewogen werden.

Ein anderer wichtiger Parameter für den Erfolg der Operation ist der Resektionsrand.

So ist die Wahrscheinlichkeit der Rezidiventwicklung bei tumortragenden Resektionsrändern, ob mikroskopisch oder makroskopisch, fünfmal höher.

Eine komplette Tumorsektion war bei keinem der 14 Patienten in dieser Lokalrezidivanalyse möglich.

Die Methode der Tumorsektion spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle:

Eine piecemeal Resektion bei der definitionsgemäß abzutragendes Gewebe in mehreren Stücken entfernt wurde, führte auch bei nicht tumorkontaminierten Rändern zu einer relativ hohen Lokalrezidivrate. Hingegen zeigte sich bei en-bloc Resektionen mit tumorfreien Resektionsrändern eine vergleichsweise niedrigere Lokalrezidivrate. [103]

In diesem Zusammenhang berichteten *Tomita* und *Boriani et al*, von 23 Patienten mit primär malignem Knochentumor der Wirbelsäule, die nach en bloc Spondylektomie kein Lokalrezidiv entwickelten; vier dieser Patienten hatten ein Ewing-Sarkom.

[13, 106]

Um inkomplette Resektionen des Primärtumors zu vermeiden, ist die Biopsie durch eine großlumige Aspiration eine wichtige zusätzliche Maßnahme zur histopathologischen Untersuchung. Wenn die pathologische Untersuchung des Gewebes eindeutig ein Tumor der Ewing-Familie ergibt, kann sofort eine adäquate zytostatische Therapie begonnen werden, gefolgt von der individuell angepassten Lokaltherapie. [44]

Die Minimierung des Lokalrezidivrisikos ist im Bereich der Wirbelsäule besonders wichtig, da ein Rezidiv hier zur neurologischen Degeneration führen kann.

4.3. Prognostische Faktoren

Es existierten keine tumor- oder behandlungsassoziierten Faktoren, die die lokale Kontrolle entscheidend beeinflussten.

Die Tumorgöße scheint ein generell bedeutender prognostischer Faktor für sowohl lokale Kontrolle als auch das Gesamtüberleben zu sein:

Erstmalig wurde dies von *Mendenhall et al.*, die ein ereignisfreies Überleben von 87% bei Patienten mit auf den Knochen beschränktem Tumoranteil verglichen mit 20% bei extraossärer Tumorextension, beschrieben. Die Minderung der Überlebenszeit in Abhängigkeit von dem Weichteilanteil des Tumors war einerseits bedingt durch das Auftreten von Fernmetastasen, andererseits durch Lokalrezidive. Sie war unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors. [65]

Auch in der vorliegenden Analyse hatte Lokalisation des Primärtumors unabhängig ob HWS, BWS oder LWS keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben.

Bei größerem Tumolvolumen mit einer typischen stark extendierten Weichteilkomponente können Zellen im Inneren der Geschwulst stärker strahlenresistent sein: In diesem Zusammenhang wurde in einer vorangegangenen Studie von *Dunst et al.* von der Ausbildung einer intratumoralen Hypoxie gesprochen, die für einen nekrotischen Zerfall der Zellen im Zentrum der Geschwulst verantwortlich sei. Die Ergebnisse dieser Studie ließen die Schlussfolgerung zu, dass der Anstieg an nekrotischen Tumorbereichen in einer Erhöhung der Metastasenbildung resultierte. [28] Wieder wird der deutlich negative Einfluss der großen Tumorumina auf die Langzeitprognose unterstrichen.

Eine Tendenz zur Entwicklung eines Lokalrezidivs bei initialen Volumina über 100 ml bestand auch in der vorliegenden Analyse, eine statistische Signifikanz ließ sich aber, eventuell aufgrund der niedrigen Fallzahl, nicht nachweisen

Auch *Venkateswaran et al.* berichteten von einem statistisch signifikant schlechteren Outcome der Patienten mit einem größeren Tumolvolumen. Dennoch war das Tumolvolumen dieser Patientengruppe mit einem Ewingtumor der Wirbelsäule, die den Zeitraum von 1962 bis 1999 erfasste, mit nur 38% über 8 cm großer Tumorgröße verglichen mit 66% bei anderen Primärlokalisationen insgesamt kleiner, wahrscheinlich aufgrund früher einsetzender Symptomatik. [108]

Der Einschluss der operativen Therapie in die Behandlungsprotokolle ermöglicht die Untersuchung eines weiteren prognostischen Kriteriums: des histologischen Ansprechens auf die präoperative Chemotherapie. Es bildet mit dem Resektionsstatus das Hauptkriterium für eine postoperative Bestrahlung.

In der vorliegenden Analyse hatte das histologische Ansprechen bei Patienten mit postoperativer Bestrahlung nach weiter Resektion keinen Einfluss auf das Ergebnis. Die lokale Kontrolle nach weiter Resektion und schlechtem histologischen Ansprechen war bei Patienten, die zusätzlich postoperative Radiotherapie erhielten besser als bei Patienten ohne postoperative Bestrahlung. [93] In Zusammenhang mit der chirurgischen Resektion bezeichneten bereits *Sluga et al.* das histologische Ansprechen auf die Chemotherapie als einen bedeutenden prognostischen Faktor. [96]

Rosito et al. beschrieben einen deutlichen Unterschied zwischen Grad 1 (makroskopischem Nachweis vitaler Tumorzellen), Grad 2 (mikroskopischem Nachweis vitaler Tumorzellen) und Grad 3 (keinem Nachweis vitaler Tumorzellen) Nekrose nach Chemotherapie. Statistische Signifikanz des histologischen Ansprechens ergab sich auch bei *Wunder et al.*, bei Grad 1 nach Huvos, Grad 2 mit moderatem Ansprechen, Grad 3 mit fast vollständiger Tumorzellnekrose und Grad 4 mit kompletter Nekrose. [49, 87, 113]

Die Entwicklung des Primärtumors unter der präoperativen Chemotherapie muss klinisch und bildgebend überwacht werden, um bei schlecht ansprechenden Tumoren einen lokalen Progress frühzeitig zu erfassen und gegebenenfalls vor dem Überschreiten kritischer Grenzen die strahlentherapeutische Behandlung vorzuziehen. Unmittelbar präoperativ ist eine erneute lokale Bildgebung mit MRT oder CT mit dem Ziel erforderlich, die aktuelle Tumorausdehnung darzustellen. Die gewonnenen Informationen sollten in die Entscheidungsfindung über die Art der definitiven Operation einfließen.

Da das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie bei intraossärem Tumoranteil schlecht zu beurteilen ist, sind dynamische Verfahren wie die PET oder die Gadolinium-dynamische MRT-Untersuchung für die Beurteilung des Ansprechens entscheidend.

Die Resektionsränder des Operationspräparates müssen histologisch auf Tumorfreiheit untersucht werden. Das Tumorsprechen sollte ebenfalls histologisch untersucht werden.

Zur Graduierung wurden in den CESS und EICISS Studien die Kriterien nach *Salzer-Kuntschik* verwendet, die sechs Regressionsgrade unterscheiden. [87]

Grad I = keine vitalen Tumorzellen, *Grad II* = einzelne vitale Tumorzellen oder eine vitale Tumorinsel < 0,5 cm, *Grad III* = < 10% vitales Tumorgewebe, *Grad IV* = 10–50% vitales Tumorgewebe, *Grad V* = > 50% vitales Tumorgewebe, *Grad VI* = kein Effekt der Chemotherapie erkennbar .

In Bezug auf das ereignisfreie Überleben scheint das primäre Vorhandensein von Metastasen der entscheidende Faktor zu sein, wenn man ein ereignisfreies Überleben von 23% nach 5 Jahren mit 55% bei nicht vorhandener primärer Metastasierung vergleicht ($p = 0.008$).

Unter anderem beschrieben *Trang et al* die prognostische Signifikanz dieses Faktors als entscheidend für systemische Kontrolle und ereignisfreies- und Gesamtüberleben. Das Vorhandensein primärer Metastasen beweist nicht nur ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, sondern könnte auch bedeuten, dass der Tumor selbst biologisch

aggressiver und damit eher zu lokalen und systemischen Rezidiven neigender Natur ist. [107]

Die Analyse der CESS 81, CESS 86 und EICESS 92 Studien aller Ewing-Sarkom Patienten unterstreicht dies und unterscheidet zudem zwischen Lungen- und Knochenmetastasen, wobei letztere in der Studie mit einer deutlich schlechteren Prognose behaftet zu sein scheinen. Dennoch verbesserten sich die Ergebnisse von CESS 81 zu CESS 86 bereits leicht.

In CESS 81 überlebte kein einziger Patient mit Knochenmetastasen nach 20 Jahren, während 27% der in CESS 86 betroffenen Patienten zum Analysezeitpunkt noch lebten.

4.4. Zweitmalignome

Mehrfach wurden Bedenken bezüglich bestrahlungsassoziierter Zweitmalignome geäußert. In dieser Analyse des Ewing-Sarkoms der Wirbelsäule entwickelte ein Patient ein Zweitmalignom, ein Neurinom der Schädelbasis; in diesem Bereich erfolgte jedoch keine Bestrahlung.

Kuetsch et al berichteten in ihrer Analyse, die bislang das größte Kollektiv über den längsten Zeitraum beobachtete, von einem mit anderen kindlichen Tumoren vergleichbaren therapieassoziierten Gesamtrisiko der Entwicklung eines Zweitmalignoms.

Die kumulative Inzidenzrate der Zweitmalignome war abhängig von der Bestrahlungsdosis mit keinerlei Vorkommen unter einer Dosis von 48 Gy. [58]

Auch auf die Strahlentherapie zurückführbare Langzeitkomplikationen waren, soweit beurteilbar, minimal in unserer Analyse.

4.5. Lokalrezidivanalyse

Bei der Lokalrezidivanalyse der bestrahlten Patienten zeigten 14 von 14 auswertbaren Rezidiven ein Infieldrezidiv. Bei sechs Patienten waren die Bestrahlungsfelder nicht studienkonform, wovon bei drei Patienten die initiale Tumorausdehnung nicht vollständig erfasst worden war. Bei den anderen drei Patienten wurden die vorgeschriebenen Sicherheitsabstände nicht eingehalten.

Somit zeigt sich, dass Lokalrezidive nicht auf ungenügende Sicherheitsabstände, sondern eher auf eine Resistenz der Tumorzellen auf die Bestrahlung zurückzuführen sind.

Patienten mit einem Lokalrezidiv haben eine schlechte Prognose. Von den alleinigen Lokalrezidiven waren zum Zeitpunkt dieser Analyse 72 % aus dem ursprünglichen Kollektiv von 23 Patienten verstorben. Von den 7 Patienten mit einem kombinierten Rezidiv waren alle verstorben. Besonders bei Auftreten in zuvor bestrahlten Wirbelkörpern erweist sich die Lokalthherapie als extrem schwierig. Die Tumoren sind meist inoperabel und eine erneute Bestrahlung ist aufgrund der kumulativen Dosistoxizität für das Rückenmark im Allgemeinen nicht möglich. Durch neuere Techniken wie beispielsweise das IMRT, die die Schonung des gesunden umliegenden Gewebes und der benachbarten Organe ermöglichen, könnten diese Komplikationen möglicherweise weiter reduziert werden. [105] Bei einigen dieser Patienten könnten spezielle Verfahren wie Protonentherapie, stereotaktische Radiotherapie hilfreich sein. [51, 82]

Aufgrund der Vielfalt unterschiedlicher Faktoren, die die Wahl der Lokalthherapie des Ewing Sarkoms generell beeinflussen, scheint eine Randomisierung der Lokalthherapie auch in naher Zukunft unwahrscheinlich.

Literaturverzeichnis

- [1] Aeschlimann C, Cerny T, Kupfer A. Inhibition of (mono)amine oxidase activity and prevention of ifosfamide encephalopathy by methylene blue. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 1336- 9
- [2] Agarwala S, Kumar R, Bhatngar V et al. High incidence of adriamycin cardiotoxicity in children even at low cumulative doses: role of radionuclide cardiac angiography. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1786-9
- [3] Ahrens S.: Statistische Methoden zur Evaluation prognostischer Faktoren am Beispiel der s Sarkom Studie CESS 86. Medizinische Dissertation, Universität Münster, 1998
- [4] Ahrens S, Hoffman C, Jabar S, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume adapted treatment strategy for localized Ewing`s sarcoma of bone: the CESS 86 experience. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 186-95
- [5] Antman K, Crowley, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomised study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1276-85
- [6] Bacci G, Ferrari S, Bretoni, et al. Prognostic factors in non metastatic Ewing`s sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Instituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4- 11
- [7] Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al.: Prognostic significance of serum LDH in Ewing's sarcoma of bone. *Oncol Rep* 1999; 6 (4): 807-11,
- [8] Bacci G, Toni A, Avella M, et al: Long-Term Results in 144 Localized Ewing`s Sarcoma Patients Treated With Combined Therapy *Cancer* 1989; 63: 1477-1486

- [9] Bielack SS, Ertmann R, Kempf- Bielack B, et al. Impact of scheduling on toxicity and clinical efficiency of doxorubicin: what do we know in the mid- nineties? *Eur J Cancer* 1996; 32 A (10): 1652- 60
- [10] Barbieri E, Chiaulon G, Bunkeila F et al. Radiotherapy in vertebral tumors. Indications and limits: a report on 28 cases of Ewing's sarcoma of the spine. *Chir Organi Mov* 1998; 83: 105-11
- [11] Barbieri E, Emiliani E, Zini G, et al. Combined therapy of localized Ewing's sarcoma of bone: Analysis of results in 100 patients. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1165-1176
- [12] Blacklock JB: Malignant tumors in the spinal axis. *Spine State Art Rev* 1996; 10: 107-112
- [13] Boriani S, Biagini R, De Iure F, et al: En bloc resections of bone tumors of the thoracolumbar spine. A preliminary report on 29 patients. *Spine* 1996; 21: 1927- 31
- [14] Bruckner JD, Conrad III EU: Spine, In Simon MA, Springfield D (eds). *Surgery for Bone and Soft- Tissue Tumors*. Philadelphia, Lippincott- Raven 1998; 435- 450
- [15] Burdach S, Jürgens H, Peters C, et al. Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem- cell rescue in poor- prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1482- 8
- [16] Burdach S, van Kaick B, Laws HJ, et al. Allogenic and autologous stem- cell transplantation in advanced Ewing tumor: an update after long- term- follow- up from two centers of the European Intergroup study EICESS. *Stem- Cell Transplant Programs at Düsseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria*. *Ann Oncol* 2000; 11: 1451-62

- [17] Cangir A, Vietti TJ, Graham GA et al: Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis: Results and comparison of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887-893
- [18] Carrie C, Mascara E, Gomez F, et al. Nonmetastatic pelvic Ewing sarcoma: Report of the French Society of Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 444- 449
- [19] Chan KW, Knowling M, Beauchamp CP. Perioperative chemotherapy for primary sarcoma of bone. *Can J Surg* 1989; 32: 43- 6
- [20] Com- Nouguc C, Guerin S, Rey A. Assessment of risks associated with multiple events. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999; 47: 75- 85
- [21] Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens H, Voûte PA, Gardner H , Craft AW: Prognostic factors in Ewing's Tumor of Bone : Analysis of 975 Patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J. Clin.Oncology* 2000; 18: 3108 – 3114
- [22] Cotteril SJ, Ahrens S, Paulussen M, 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
- [23] Craft A, Cotteril S, Malcolm A, et al. Ifosfamide- containing chemotherapy in Ewing's sarcoma. The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3628- 33
- [24] Craft AW, Cotteril SJ, Bullimore JA, et al. Long- term results from the first UKCCSG Ewing's Tumor Study (ET- 1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. *Eur J Cancer* 1997; 33 (7): 1061- 9

- [25] De Vita, V.T., Jr: The relationship between tumor mass and the resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer* 1983; 51: 1209- 1220
- [26] Donaldson SS: Ewing Sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 471- 476
- [27] Donaldsson SS, Torrey M, Link MP, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: End results of POG 8346. Pediatric Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 125- 135
- [28] Dunst J., Ahrens S., Paulussen M., Burdach S., Jürgens H.: Prognostic impact of perfusion in MR-imaging studies in Ewing tumors. *Strahlenther. Onkol.* 2001; 177/3:153
- [29] Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, et al. Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 379- 84
- [30] Dunst J, Jürgens H, Sauer R, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 919- 30
- [31] Dunst, J., Sauer, R.: Therapie des Ewing Sarkoms. *Strahlentherapie und Onkologie* 169 1993; 12: 695-708
- [32] Dunst J, Schuck A: Part of Proceedings: Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Bloos Cancer* 2004;42: 465- 470
- [33] Elomaa I, Blomqvist CP, Saeter G, et al. Five- year results in Ewing`s sarcoma: the Scandinavian sarcoma group experience with SSG IX protocol. *Eur J Cancer* 2000; 36: 875- 80

- [34] Enneking WF: A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Balliere's Clin. Oncol.* 1987; 97-110
- [35] Enneking W.F., Spanier S.S., Goodman M.A.: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin. Orthopaed* 1980; 153: 106-120
- [36] Fizazi K, Dohollou N, Blay IY, et al. Ewing's family of tumors in adults: multivariate analysis of survival and long-term results of multimodality therapy in 182 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3736-43
- [37] Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumors: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1305-11
- [38] Fraumeni Jr JF, Glass AG. Raritiy of Ewing's Sarcoma among U.S. Negro children. *Lancet* 1970; I: 366-7
- [39] Fröhlich B, Ahrens S, Burdach S., et al. High-dosage chemotherapy in primary metastasized and relapsed Ewing's sarcoma. *Klin Pädiatr* 1999; 211: 284-90
- [40] Gelman R, Gelber R, Henderson IC, et al. Improved methodology for analysing local and distant recurrence. *J Clin Oncol* 1990; 8: 548-555
- [41] Göbel V, Jürgens H, Etspüler G, et al. Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113: 187-91
- [42] Goktepe AS, Alaca R, Mohur H, Coskun U. Paraplegia: an unusual presentation of Ewing sarcoma. *Spinal Cord* 2002; 40: 367-69
- [43] Grubb MR, Currier BL, Pritchard DJ, Ebersold MJ. Primary Ewing's sarcoma of the spine 1994; 19: 309-13

- [44] Harimaya K, Oda Y, Matsuda S, Tanaka K, Chuman H, Iwamoto Y: Primitive neuroectodermal tumor and extraskelatal tumor arising primarily around the spinal column; report on four cases and a review of the literature. *Spine* 2003; 28; 19: 408- 412
- [45] Hayes FA, Thompson EI, Meyer WH, et al. Therapy for localized Ewing`s sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1989,7: 208- 13
- [46] Heary RF, Vaccaro AR, Benevenia J, Cotler JM: “En bloc” vertebrectomy in the mobile lumbar spine. *Surg Neurol* 1998; 50: 548-556
- [47] Hense HW, Ahrens S, Paulussen M, Lehnert M, Jürgens H: Deskriptive Epidemiologie der Ewing Tumoren – Analysen der deutschen Patienten von (EI) CESS 1980- 1997. *Klin Pädiatr.* 1999; 211: 271- 275
- [48] Herman EH, Zhang J, Chadwick DP, et al. Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 329- 34
- [49] Huvos AG : Osteogenic Sarcoma : Pathologic Assessment of Preoperative (Neoadjuvant) Chemotherapy. *Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Prognosis.* Ed 2. Philadelphia, WB Saunders 1991; 122- 128
- [50] Ilaslan H, Sundaram M, Unni KK, Dekutoski MB. Primary Ewing Sarcoma of the vertebral column. *Skeletal Radiol* 2004; 33: 506- 513
- [51] Isacson U, Hagberg H, Johansson KA, Montelius A, Jung B, Glimelius B: Potential advantages of protons over conventional radiation beams for paraspinal tumours. *Radiother Oncol.* 1997; 45(1):63-70
- [52] Jaffe N, Paed D, Traggis D, et al. Improved outlook for Ewing`s sarcoma with combination chemotherapy (vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide) and radiation therapy. *Cancer* 1976; 38: 1925- 30

- [53] Jürgens H, Ahrens S, Fröhlich B, et al. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study (EICESS 92): first results (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 2286
- [54] Jürgens H, Cserhati M, Göbel U, et al. The CESS 81 cooperative Ewing sarcoma study of Society of Pediatric Oncology: an interim report. Klin Pädiatr 1983; 195: 207-13
- [55] Jürgens H, Exner U, Gadner H, et al: Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative trial. Cancer 1988; 61: 23-32
- [56] Keus RB, Rutgers EJ, Ho GH, Gortzak E, Albus-Lutter CE, Hart AA. Limb-sparing therapy of extremity soft tissue sarcomas: treatment outcome and long-term functional results. Eur J Cancer. 1994; 30A (10):1459-63
- [57] Kovar H. Ewings sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors after their genetic union. Curr Opin Oncol 1998; 10: 334-42
- [58] Kuettsch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, et al: Second malignancies after Ewing's sarcoma: Radiation dose- dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol 1996; 14: 2818- 2825
- [59] Kushner BH, Meyer PA. How effective is dose-intensive/ myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/ primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The memorial Sloan- Kettering experience an literature review. J Clin Oncol 2001; 19: 870-80
- [60] Kushner BH, Heller G, Cheung NK, et al. High risk of leukemia after short- term dose intensive chemotherapy in young patients with solid tumors. J Clin Oncol 1998; 16: 3016- 20

[61] Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton CR. The role of megatherapy with autologous bone- marrow rescue in solid tumours of childhood. *Ann Oncol* 1993; 4 Suppl. 45-58

[62] Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton CR, et al. A multivariate and matched pair analysis on high-risk Ewing tumor (ET) patients treated by megatherapy (MGT) and stem cell reinfusion (SCR) in Europe (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 2144

[63] Marcus RB, Jr., Cantor A, Heare TC, et al. Local control and function after twice- a day radiotherapy for Ewing's sarcoma of bone. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1501- 1508

[64] Marina NM, Pappo AS, Parham DM, et al. Chemotherapy dose intensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round- cell tumors: a feasibility study at St. Jude Children's Hospital. *J Clin Oncol* 1999; 17: 180- 90

[65] Mendenhall CM: The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing's sarcoma. *Cancer* 1983; 51: 913- 917

[66] Merchant TE, Kushner BH, Sheldon JM, et al. Effect of low-dose radiation therapy when combined with surgical resection for Ewing's sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 65- 70

[67] Meyer WH, Kun L, Marina N, et al. Ifosfamide plus etoposide in newly diagnosed Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1737- 42

[68] Miser J, Krailo M, Meyer Picasso, et al: Metastatic Ewing's sarcoma (ES) and primitive neuroectodermal tumor (PNET) of bone: failure of new regimens to improve outcome (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996, 15: 467

- [69] Miser J, Krailo M, Smith M, et al. Secondary leukaemia (SL) or myelodysplastic syndrome (MDS) following therapy for Ewing's sarcoma (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 518a
- [70] Nilbert M, Saeter G, Elomaa I, et al. Ewing's sarcoma treatment in Scandinavia 1984- 1990: ten years results of the Scandinavian Sarcoma Group Protocol SSGIV. Acta Oncol 1998; 37: 375- 8
- [71] Oberlin O, Patte C, Demeocq F, et al. The response to initial chemotherapy as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma. Eur J Cancer Clin Oncol 1985; 21: 463-7
- [72] O`Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft- tissue sarcomas of the limbs: a randomised trial. Lancet 2002; 359: 2235- 41
- [73] Paulussen M, Ahrens S, Braun- Munzinger G, et al. EICESS 92 (European Intergroup of Ewing's Sarcoma Study) preliminary results. Klin Pädiatr 1999; 211: 276-83
- [74] Paulussen M, Poremba C, Schuck A, Winkelmann W, Dunst J, Jürgens H: Behandlungskonzept des Ewing-Tumors. Onkologie 2001; 7: 428- 437
- [75] Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. Am Oncol 1998; 9: 275-81
- [76] Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al. Ewing tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European intergroup) Ewing's sarcoma studies patients. J Clin Oncol 1998; 16: 3044- 52

- [77] Paulussen M, Fröhlich B, Jürgens H: Ewing tumor: Incidence, prognosis and treatment options. *Pediatr Drugs* 2001; 3(11): 1- 15
- [78] Pelgrims J, De Vos F, Van den BJ, et al. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide- induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer* 2000; 82: 291- 4
- [79] Picci P, Puggiari BT, Bacci G, et al. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1763- 9
- [80] Pomeroy TC, Johnson RE. Combined modality therapy of Ewing's sarcoma. *Cancer* 1975; 35: 36- 47
- [81] Pratt CB, Douglas EC, Etcubanas EL, et al. Ifosfamide in pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24 Suppl. 1: S24- 7
- [82] Rock J, Kole M, Yin FF, Ryu S, Gutierrez J, Rosenblum M.: Radiosurgical treatment for Ewing's sarcoma of the lumbar spine: case report. *Spine*. 2002; 27(21):E 471-5
- [83] Rossi R. Nephrotoxicity of ifosfamide: moving towards understanding the molecular mechanism (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1091- 2
- [84] Rossi R, Godde A, Kleinebrand A, et al. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide- induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:(1): 159- 65
- [85] Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing's sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 1999; 86: 421- 8

- [86] Sailer S, Haron D, Mankin H, et al. Ewing`s sarcoma: Surgical resection as a prognostic factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 43- 52
- [87] Salzer- Kuntschik M, Delling D, Beron G, et al. Morphological Grades of regression on osteosarcoma after polychemotherapy: Study COSS 80. *J cancer Res clin Oncol* 1983; 106: 121- 124
- [88] Sandoval C, Meyer WH, Parham DM, et al. Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing sarcoma: the St. Jude Children`s Research Hospital experience, 1962 to 1992. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 180- 5
- [89] Scherer E, Sack H: Ewing Sarkom. In: Scherer E (Hrsg.): *Strahlentherapie, Radiologische Onkologie*; 4 Aufl., Springer; Berlin, Heidelberg; 1996; 757, 891-892
- [90] Schlungbaum W: Die biologische Wirkung energiereicher Strahlen. In: Schlungbaum W (Hrsg.): *Medizinische Strahlenkunde*; 6. Aufl., Walter de Gruyter Verlag; Berlin, New York; 1979; 274-276
- [91] Schmidt D, Herrmann C, Jürgens H, Harms D: Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing`s sarcoma, A report from the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Cancer* 1991; 68: 2251-2259
- [92] Schubert H, Ahrens S, Hoffmann C, et al. Neural differentiation and prognosis in Ewing tumors: the (E)CESS experience (abstract). *Med Ped Oncol* 1997; 29: 347
- [93] Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al: Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in CESS 81, CESS 86 an EICES 92 trials. *Int. J. Radiation Oncology., Biol. Phys.*, 2003; Vol. 55: 168- 177
- [94] Seegenschmiedt MH, Sauer R. [The systematics of acute and chronic radiation sequelae] *Strahlenther Onkol.* 1993 Feb; 169(2):83-95

- [95] Sharafuddin MJ, Haddad FS, Hitchon PW, Haddad SF, El- Khoury GY: Treatment options in primary Ewing's sarcoma of the spine: report on seven cases and review of the literature. *Neurosurg* 1992; 30: 610- 18
- [96] Sluga M, Windlhager R, Lang S et al: The Role of Surgery and Resection margins in the treatment of Ewing Sarcoma. *Clin Ortho* 2001; 392: 394- 399
- [97] Smith LM, Cox RS, Donaldson SS. Second cancers in longterm survivors of Ewing's sarcoma. *Clin Orthop* 1992; 274: 275- 81
- [98] Smith MA, Rubinstein L, Ungerleider RS. Therapy- related acute myeloid leukemia following treatment with epipophyllotoxin: estimating the risks. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 86- 98
- [99] Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenetic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1460- 70
- [100] Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266 (12):1672- 7
- [101] Sundaresan N, DiGiacinto GV, Krol G, Hughes JEO, Spondylectomy for malignant tumors of the spine. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1485-1491
- [102] Sundaresan N, Steinberger AA, Moors F, et al: Indications and results of combined anterior- posterior approaches for spine tumor surgery. *J Neurosurg* 1996; 85: 438- 446
- [103] Robert Talac, MD, PhD; Michael J. Yasemski, MD, PhD, Bradford L. Currier; Buno Fuchs, MD; Mark B. Dekutoski, MD, Choll W-. Kim, MD, PhD; and Franklin H. Sim, MD: Relationship between surgical margins and local recurrence in sarcomas of the spine. *Clin Orthop* 2002; 397: 127-131

- [104] Terrier P, Henry- Amar M, Triche TJ, et al. Is neuro- ectodermal differentiation of Ewing's sarcoma of bone associated with an unfavourable prognosis? *Eur J Cancer* 1995; 31 A: 307- 14
- [105] The BS, Woo SY, Butler EB. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): A new promising technology in radiation oncology. *Oncologist* 1999; 4: 433- 442
- [106] Tomita K, Kawahara N, Baba H, et al: Total en bloc spondylectomy. A new surgical technique for primary malignant vertebral tumors. *Spine* 1996; 22: 324- 33
- [107] Trang H. La, Meyers P, Wexler L, Alektiar K, Healey J, Laquaglia M, Boland P, Wolden S: Radiation therapy for Ewing's sarcoma: results from memorial sloan- kettering in the modern era. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys.*, xx; pp xx, 2005
- [108] Venkateswaran L, Rodriguez- Galindo C, Merchant TE et al. Primary Ewing tumor of the vertebrae: clinical characteristics, prognostic factors, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 30-35
- [109] Verril MW, Judson IR, Harmer CL, et al. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in adults: are they different from Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in children? *J Clin Oncol* 1997; 15: 2611- 21
- [110] Wessalowski R, Jürgens H, Bodenstern H, et al. Results of treatment of primary metastatic Ewing's sarcoma. A retrospective analysis of 48 patients. *Klin Pädiatr* 1988; 200: 253- 60
- [111] Wexler LH, DeLaney TF, Tsokos M, et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors. *Cancer* 1996; 78: 901-11
- [112] Wilkins RM, Pritchard DJ, Burett EO Jr, et al. Ewing's sarcoma of bone: Experience with 140 patients. *Cancer* 1986; 58: 2551- 2555.

[113] Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, et al: The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg* 1998; 80A: 1020- 1033

[114] .Zoubek A, Dockhorn- Dworniczak B, Delattre O, et al. Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients? *J Clin Oncol* 1996; 14: 1245-51

Lebenslauf

,

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Dr. A. Schuck für die Unterstützung meines Promotionsvorhabens, für seine wertvollen Anregungen sowie für die ausgezeichnete Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. N. Willich möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt neben allen anderen Mitarbeitern der Ewing Sarkom Studie Dr. Susanne Ahrens, Frau Regina Kloss und Herrn Andreas Ranft.

Anhang

Abb. 1 Gesamtüberleben versus Ereignisfreies Überleben (EFS)

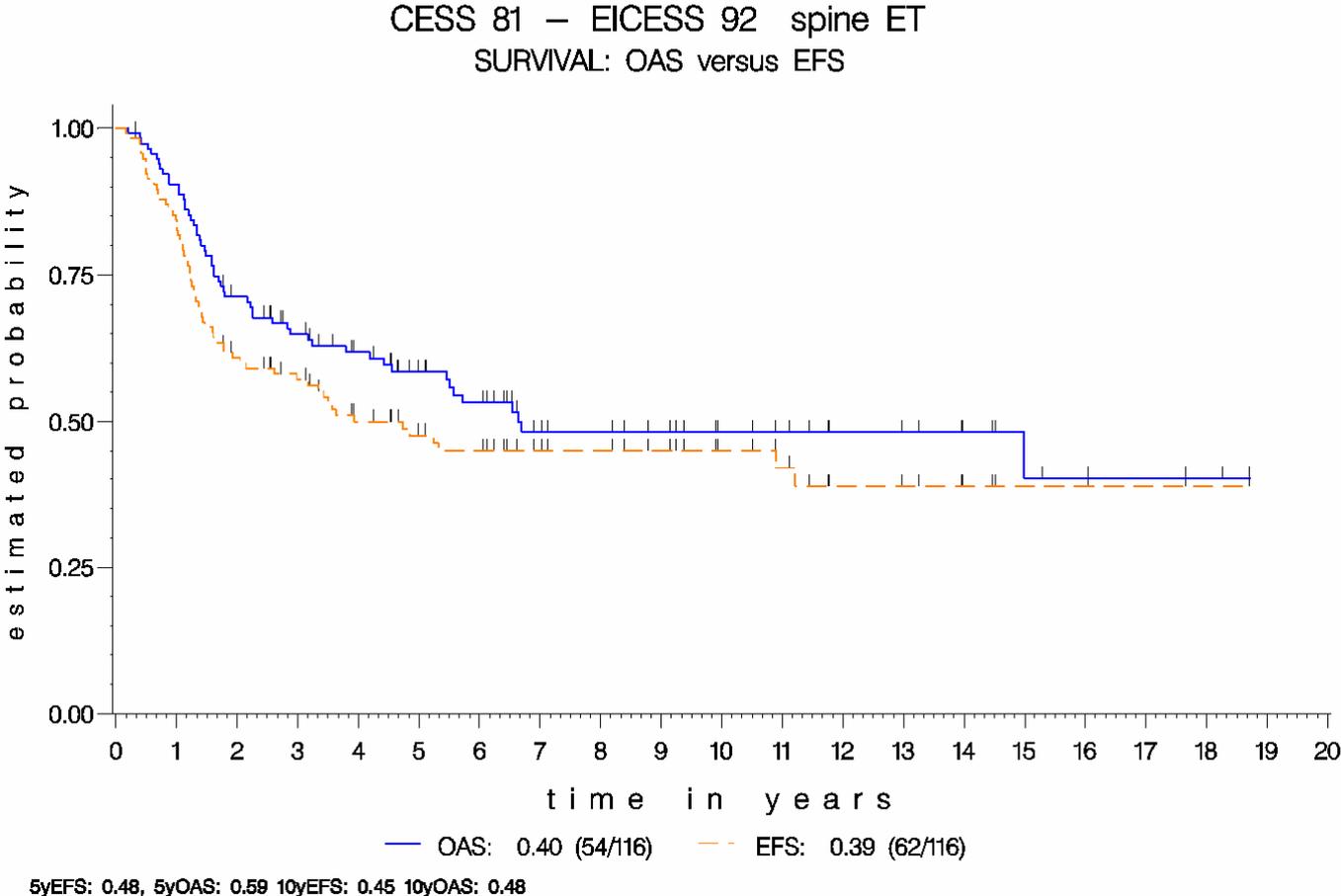


Abb. 2 Kumulative Inzidenz der Ereignisse

SPINE – EWS, CESS 81 – EICESS 92 (n=116)

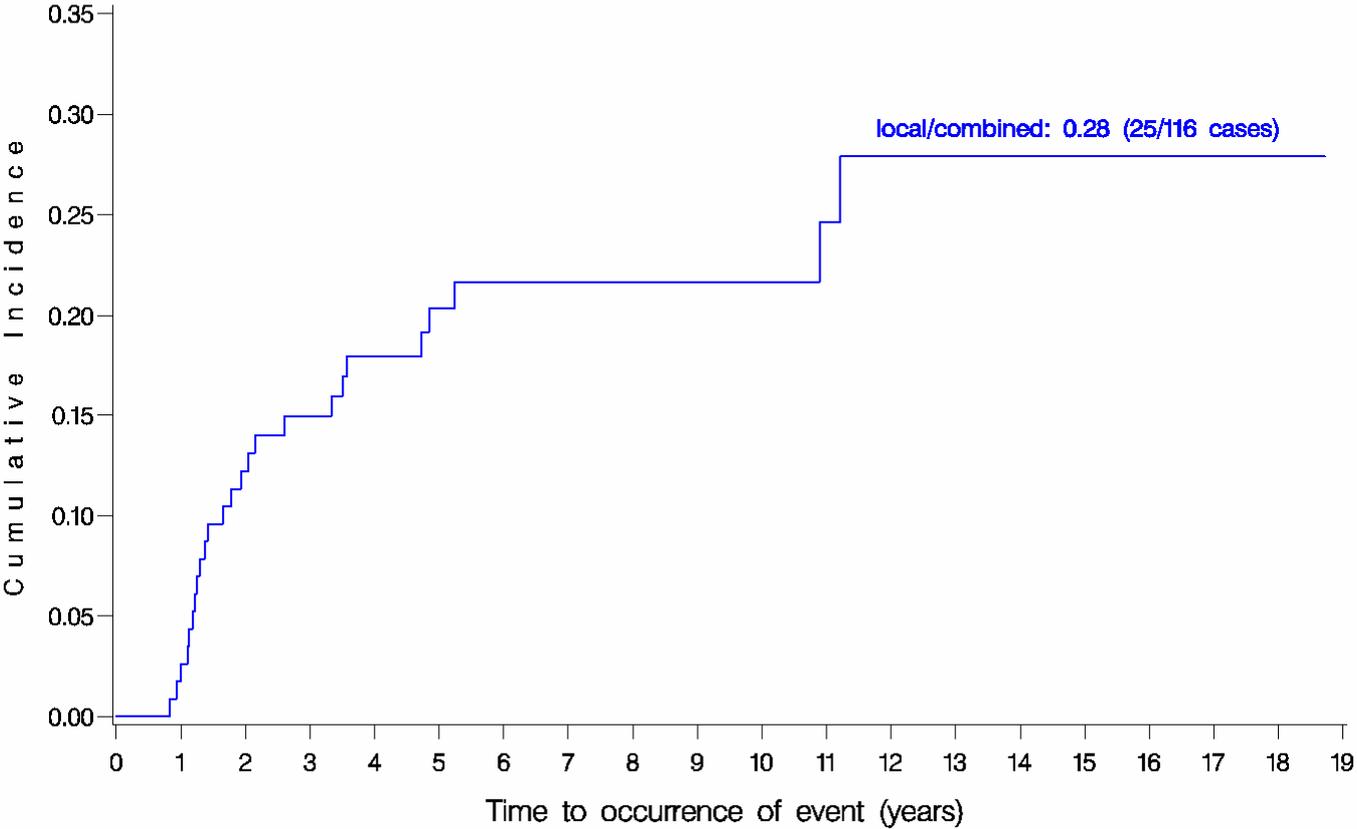
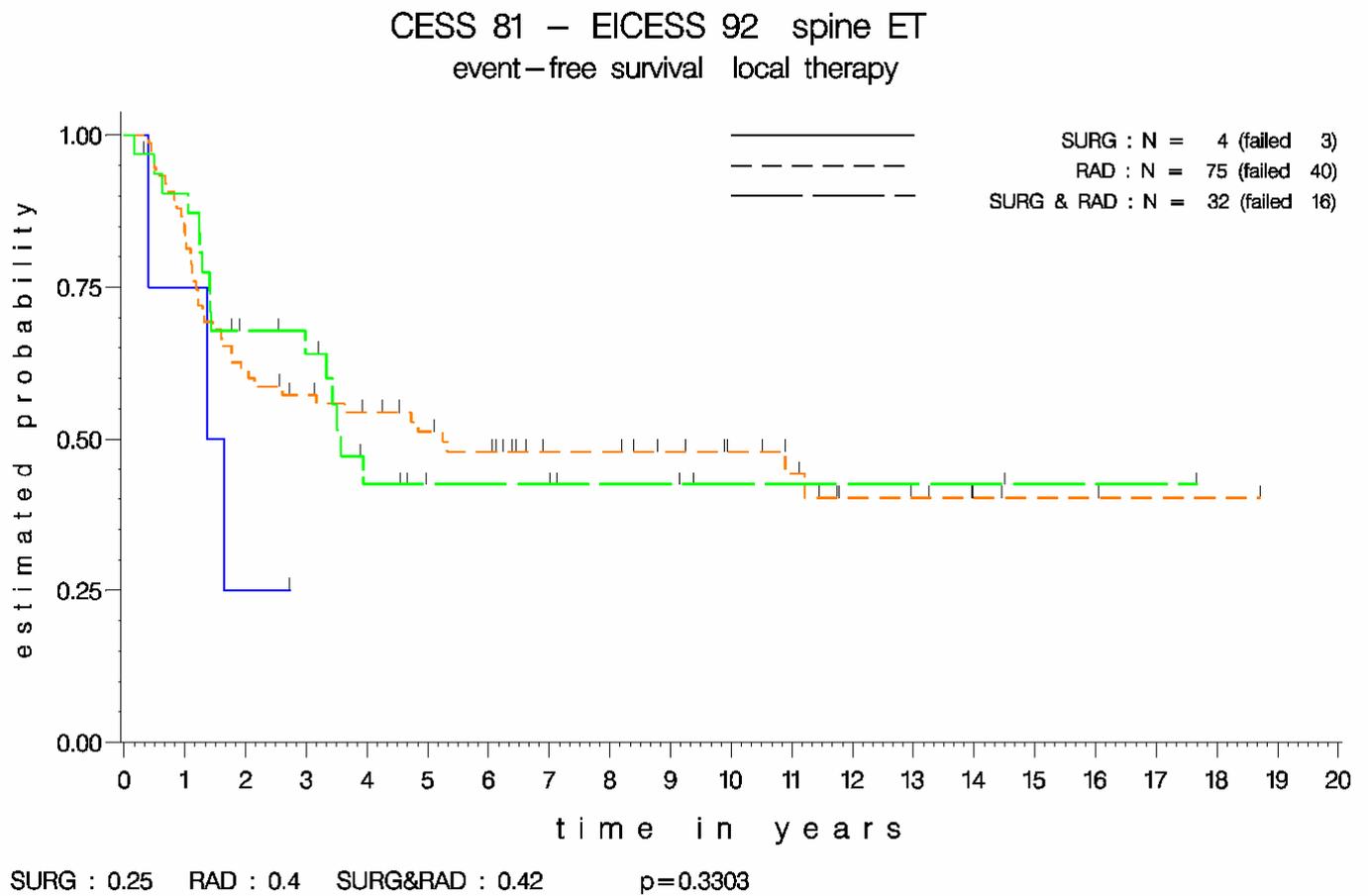


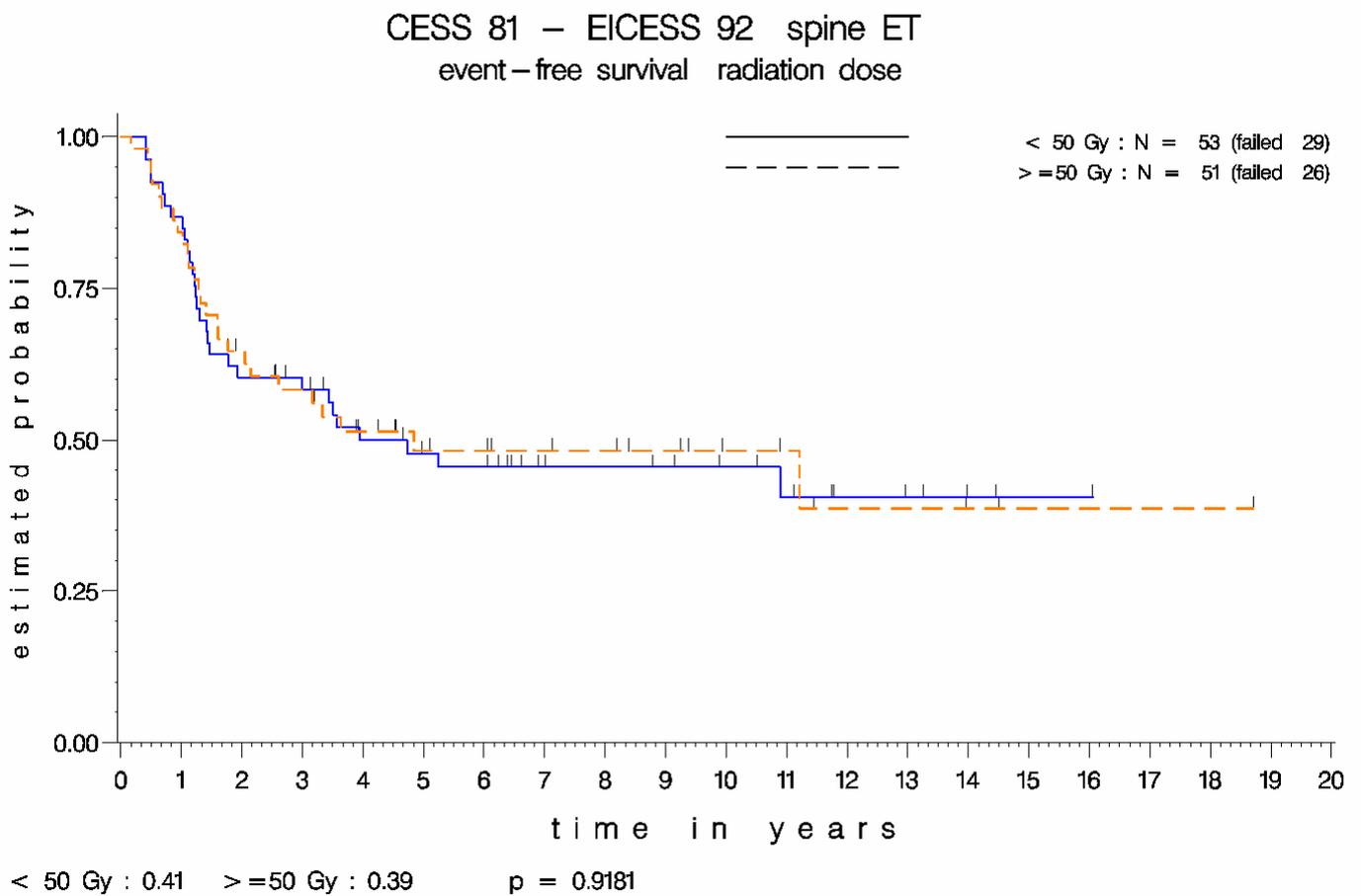
Abb. 3 Ereignisfreies Überleben nach Lokaltherapie



tv/.../cess81/ces92/ces92_27NOV01

(Bezug der Werte für Überlebenswahrscheinlichkeit auf gesamten Kurvenverlauf; p=Signifikanzwert)

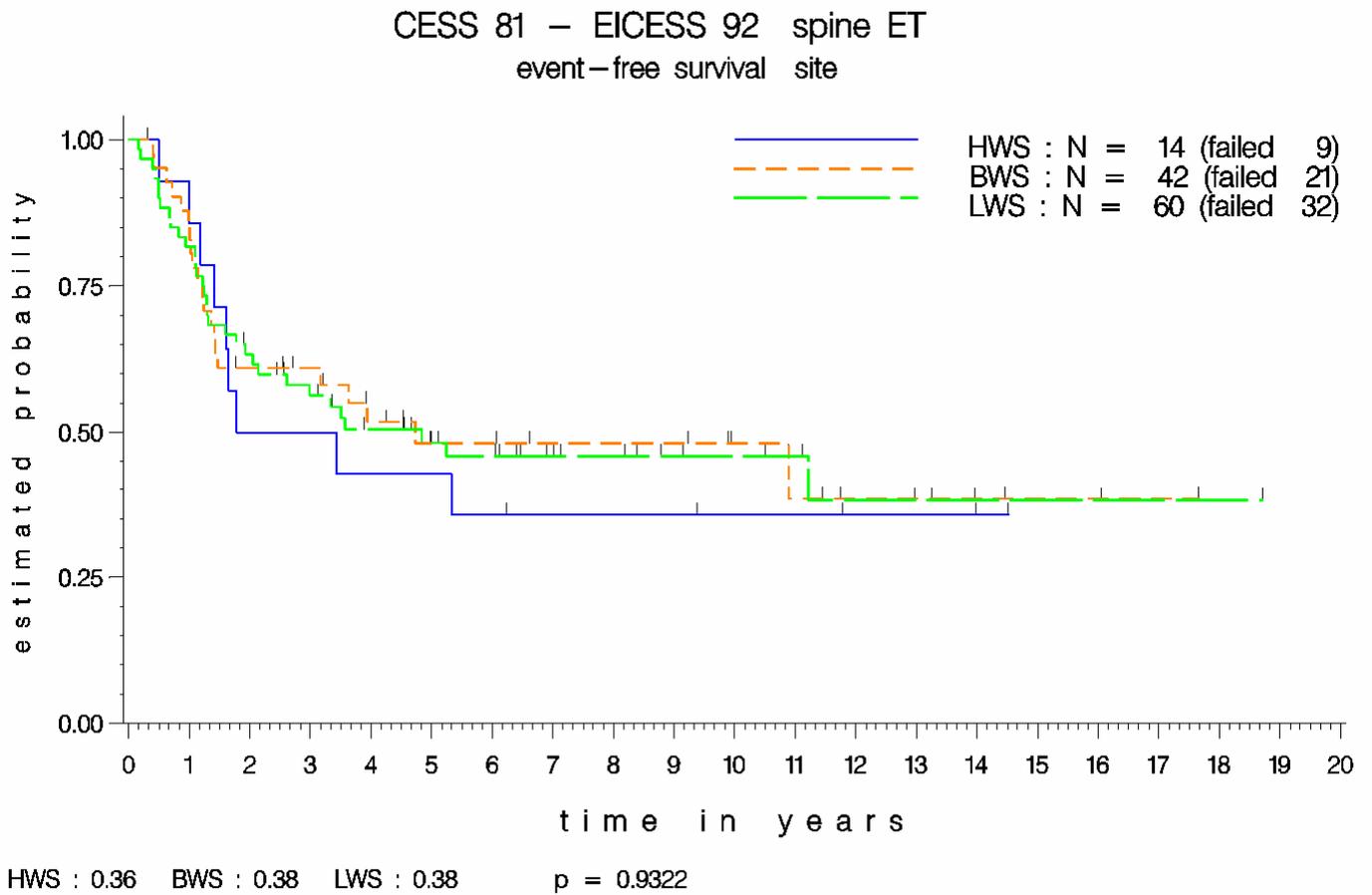
Abb. 4 Ereignisfreies Überleben nach Bestrahlungsdosis



file:///c:/.../cess81/ces81_130ED01

(Bezug der Werte für Überlebenswahrscheinlichkeit auf gesamten Kurvenverlauf; p=Signifikanzwert)

Abb. 5 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit der Primärlokalisierung

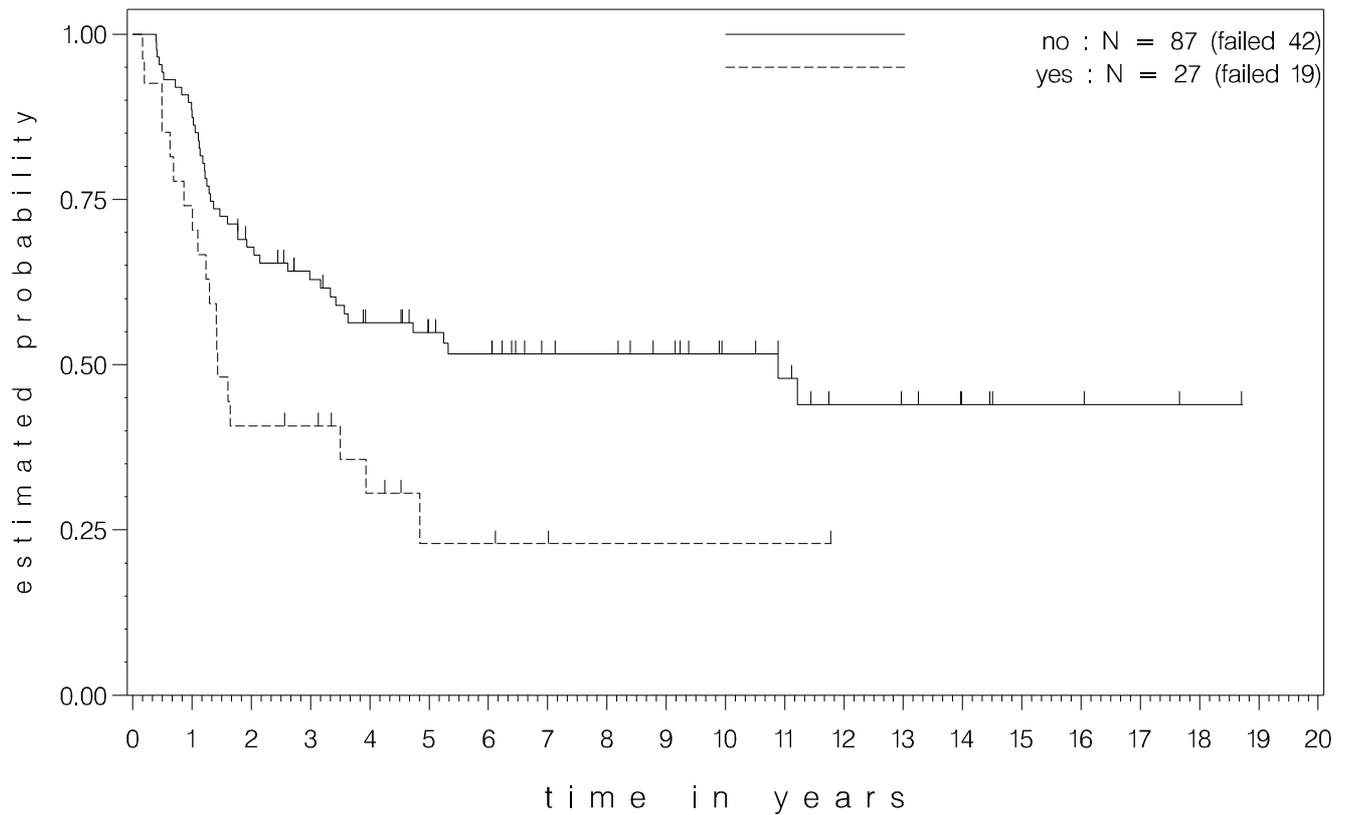


T:/.../cessetecell.doc, 25/MAY/04

(Bezug der Werte für Überlebenswahrscheinlichkeit auf gesamten Kurvenverlauf; p=Signifikanzwert)

Abb. 6 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von primärer Metastasierung

CESS 81 – EICESS 92 spine ET
event-free survival primary metastases

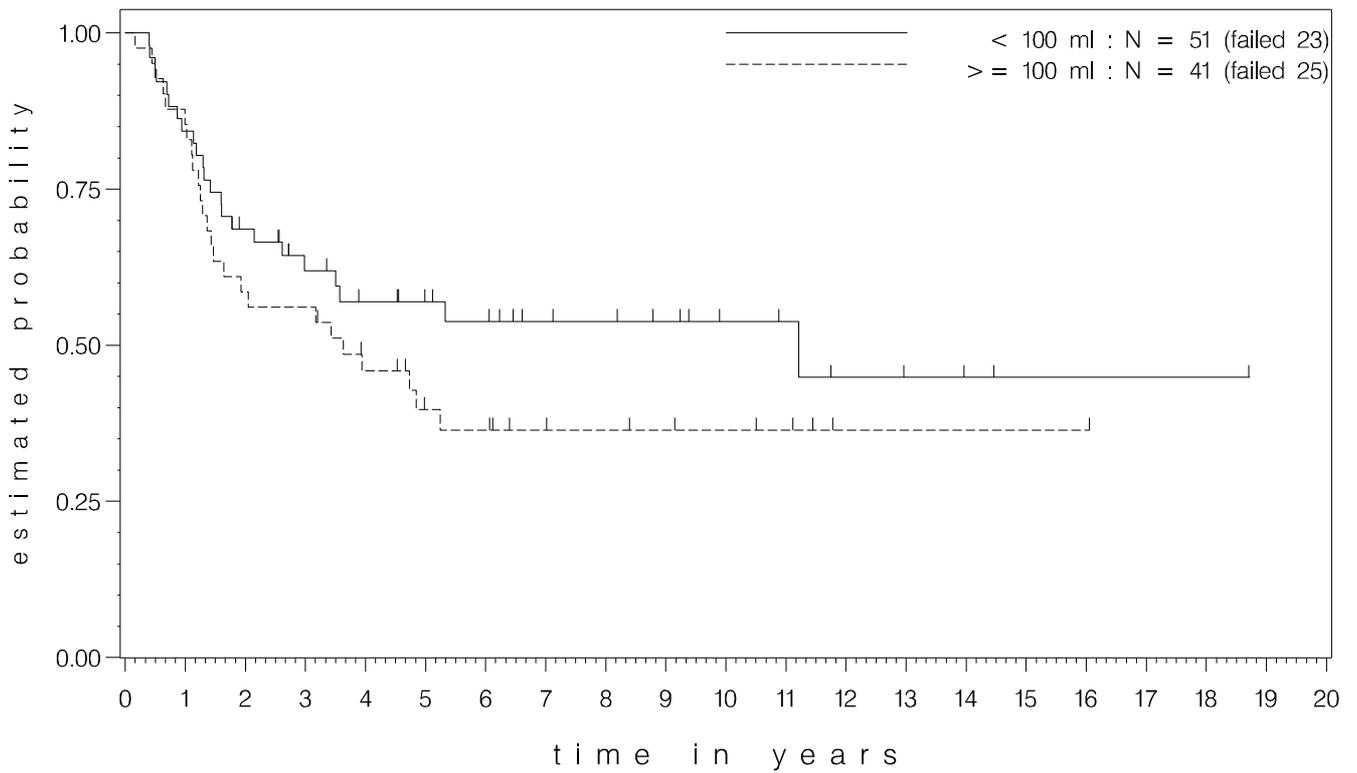


no : 0.44 yes : 0.23 p = 0.0081

(Bezug der Werte für Überlebenswahrscheinlichkeit auf gesamten Kurvenverlauf; p=Signifikanzwert)

Abb. 7 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorzvolumen

CESS 81 – EICESS 92 spine ET
event-free survival tumor volume



< 100 ml : 0.45 >= 100 ml : 0.36 p = 0.2105
< 100 ml: 0,45 >= 100 ml: 0,36 p= 0,2105

(Bezug der Werte für Überlebenswahrscheinlichkeit auf gesamten Kurvenverlauf; p=Signifikanzwert)