



[www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)

# Ewingsarkomu (Kısa Bilgiler)

Copyright © 2012 Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und  
Hämatologie

Yazar: Dipl.-Biol. Maria Yiallourous, PD Dr. med. Gesche Tallen,  
oluşturulan: 11.12.2011, Yayın İzni: Prof.Dr. med. Uta Dirksen  
(alman), Dr. med. Ebru Saribeyoglu (türk),

Türk tercüman: Sait Kont, son değiştirilme 08.10.2012

*Kinderkrebsinfo, Deutsche Kinderkrebsstiftung tarafından  
finanse edilmektedir*





## Hastalık tablosu

Ewing sarkomları genellikle kemiklerde ortaya çıkan **solid** yani dayanıklı kötü huylu **tümör** denilen oluşumlardır. Bunlara *primer* kemik tümörü de denmektedir, çünkü bu tümörler doğrudan kemik içinde oluşan **hücre**lerden gelişmektedir. Dolayısıyla bu özelliklerine dayanarak diğer organlarda oluşan kötü huylu kardeş tümörlerden (**metastaz**) ayrı bir konumdadırlar. Ewing sarkomları ancak çok ender hallerde adına yumuşak kısım dokuları denilen bağ dokusu, yağ dokusu, kas dokusu veya perifer sinir dokularında oluşmaktadır.

Ewing sarkomu terimi, New Yorklu kanser araştırmacısı James Ewing anısına konulmuştur. Ewing sarkomları ailesinde ele alınan tümörler arasında özellikle şunlar bulunmaktadır: Klasik Ewing sarkomu (EWS) ve perifer maligne primitif nöro ekto-dermal tümör (PPNETveya pPNET). Ama bunları PNET (primitif nöro ekto-dermal tümör) adlandırılan bazı beyin tümörleri ile karıştırmamak gerekir. Ewing sarkomlarının çoğu çabuk büyür ve çabucak dağılır. İşte bu sebepten dolayı hastalık etkili bir tedaviye tabi tutulmazsa hastayı ölüme götürür.



## Hastalığın rastlanma sıklığı

Ewing sarkomu ender görülen bir tümör türüdür. Güncel olarak Almanya’da her sene yaşları 15 yaşın altında bulunan 1.000.000 çocukta 3 oranında (senede takriben 40 çocukta) ilk defa bir Ewing sarkomu hastalığı teşhisi konulmaktadır. Ayrıca yaşları 15 ile 25 arasında bulunan yetişkinler arasında da 1.000.000 insanda 2,4 oranında ilk defa bir Ewing sarkomu hastalığına rastlanmaktadır.

Hastaların yarısından çoğu hastalığa tutuldukları anda 10 ile 20 yaş arasında bulunmaktadır. Bu oran gençlerde 12 ile 17 yaşları arasında görülmektedir. Öte yandan bu hastalık henüz emzirme yaşındaki bebeklerde, küçük çocuklarda, okul yaşındaki çocuklarda ve hatta yetişkinlerde yüksek yaşlarda bile ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalığa erkek çocuklarda ve genç erkeklerde, kızlara oranla daha sık rastlanmaktadır (cinsiyet oranı 1,5:1).



## Konumu ve dağılımı

Ewing sarkomları kemiklerde oluşur. Her kemikte Ewing sarkomu oluşması mümkündür. En sık görülen yerler şunlardır: Kalça, üst bacak ve alt bacak kemiklerinde ve de kaburga kemiklerinde.

Tümörler hem kemiklerin içinde hem de kemikleri kaplayan **yumuşak doku** içinde yayılabilir. Ancak pek ender hallerde Ewing sarkomları doğrudan yumuşak doku ve organların içinde, yani kemiklerin dışında ve kemiklerin katılımı olmadan oluşabilir. Böyle hallere, ekstra iskeletal veya ekstra oser Ewing tümörü denir.

Ewing sarkomları çabuk büyür ve henüz erken safhada iken kardeş tümörler (**metastaz**) oluştururlar. Hastaların takriben dörtte birinde henüz diyagnoz esnasında çoğunlukla akciğerde, ama kemiklerde ve **kemik iliği** içinde de gözle görülebilir boyutta metastaz tespit edilmektedir. Bunun da ötesinde hastaların hemen hemen tümünde adına mikrometastaz denilen, alışlagelen muayene yöntemleriyle henüz görülemeyen boyutta küçük metastazlar bulunabilir.



## Histolojik özellikleri ve tümör tipleri

Ewing sarkomları **primitif** yani ilkel kötü huylu tümörlerdendir. Esasen hangi kaynak hücreden oluştukları halen bilinmemektedir. En güncel bilgilere dayanarak bu konuda bugün için şunu söylemek mümkündür: Ewing sarkomları, adına mesenkimal **kök hücreleri** denilen henüz olgunlaşmamış (indifferent yani farklılaşmamış) doku hücrelerinden gelişirler.

Ewing sarkom hücreleri ancak hassas dokusal (histolojik) ve **moleküler genetik** özel muayeneler yardımıyla diğer kanser hastalıklarının (örneğin **nöroblastom**, **medulloblastom**, **Non-Hodgkin lenfomu**, **yumuşak doku sarkomu** ve **retinoblastom**) **farklılaşmamış** yani indifferent tümör hücrelerinden ayırt edilebilirler. Böyle farklı muayeneler söz konusu tümörlerin enderliği sebebiyle genellikle konunun uzmanı özel laboratuvarlarda gerçekleştirilir.

Tümörün hassas dokusal özelliklerine ve kaynağına dayanarak Ewing sarkomları şu tümör tiplerine ayrılırlar:

- Klasik Ewing sarkomu (EWS)
- Perifer maligne primitif nöro ektodermal tümör (PPNET veya pPNET)
- Göğüs duvarının Askin tümörü
- Yumuşak kısım Ewing tümörü



## Sebepleri

Ewing sarkomunun oluşma sebepleri henüz bilinmemektedir. şimdiye kadarki verilere göre örneğın radyoterapi gibi dış faktörler veya kalıtsal genetik faktörler (irsiyet durumu) önemli bir rol oynamamaktadır.

Öte yandan Ewing sarkomlu tümör hücreleri bazı kromozom değişiklikleri içermektedir. Bu değişiklikte daima 22.inci kromozom denilen belirli bir gen (Ewing sarkomu geni) bir rol oynamaktadır. Bunun neticesinde meydana gelen gen arızaları, sağlıklı bir hücrenin tümör hücresine dönüşmesine katkıda bulunmaktadır. Ama genel olarak tümörlü dokuda tespit edilebilen böyle gen değişiklikleri kalıtsal olarak nesilden nesile aktarılmamaktadır.



## Hastalık belirtileri

Ewing sarkomlu hastalarda en sık şikayetler, tümörden etkilenen bölgelerde oluşan şişkinlikler ve ağrılardır.

Ağrılar düzensiz olarak ortaya çıkabilirler ve genellikle harekete bağımlıdır. Gündüz mevcut ağrılar çoğu hallerde geceleri de devam eder. Ağrıların yanısıra tümör büyüdükçe gözle görülen ve/veya elle hissedilen, bazı hallerde kızamık bir şişkinlik şikayetlerine neden olur. Tümörün bulunduğu yere bağlı olarak bazı organ fonksiyonları bundan olumsuz etkilenebilir. Bazı hallerde burada tanımlanan hastalık belirtileri önceleri büyüme ağrıları, kemik iltihabı veya spor yapmaya bağlı bir yaralanma şeklinde yanlış yorumlanır.

Esasen her kemikte ve her yumuşak dokuda Ewing sarkomlarına rastlanabildiği için, diğer belirtiler hastadan hastaya değişik olabilir. Örneğin omurilik veya perifer sinirler (**perifer sinir sistemi**) hastalanmışsa, felç ve benzeri olumsuz etkiler ve belirtiler ön plandadır. Kalça ve göğüs bölgesindeki tümörler veya üst bacakta bulunan tümörler ise buna karşın uzun zaman fark edilmeyebilirler.

Takriben hastaların üçte birinde hastalığın ilerlediğine işaret edebilen şu genel semptomlar belirebilir: Ateş, kendini hasta hissetme, kilo kaybı ve/veya genel yorgunluk. İlk semptomlardan nihai diyagnoza varana kadar birkaç hafta veya birkaç ay geçebilir.

Burada tarif edilen şikayetleri bulunan çocuk ve gençlerde tabii mutlaka bir Ewing sarkomu veya diğer bir kötü huylu kemik tümörü var demek değildir. Buna rağmen çocuk yaşta ve gençlik yıllarında belirebilecek her kemik ağrısının tecrübeli bir çocuk doktoruna söylenmesi ve açıklığa kavuşturulması tavsiye edilir. Böyle muayenelerle kötü huylu bir hastalığın bulunmadığından emin olunabilir



## Diyagnoz ve terapi planı

Doktor veya çocuk doktoru muayene edilen insanın hastalık geçmişinde (**anamnez**) ve **bedensel muayene** kapsamında habis huylu kemik tümörü olabileceğine dair veriler elde ederse, hastayı özellikle çocuk ve gençlerde kanser hastalıkları uzmanı bir kliniğe (Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Kliniğine) havale edecektir. Çünkü böyle bir tümör şüphesi durumunda hastanın habis huylu kemik tümörüne sahip olup olmadığı konusunda çeşitli uzmanların çalışması ile ve geniş kapsamlı muayenelerle bir kanaate varılması gerekir. Ayrıca hastalığın vücutta hangi yayılma safhasında olduğunun ve hangi tümör türünün bulunduğu da anlaşılması gerekir. Ancak bu araştırmalar yapıldıktan sonra uygun bir tedavi ve **prognoz** (tedavi başarısı, sağkalım) mümkün olabilir.

Kötü huylu kemik tümörü şüphesi genellikle röntgen filminde görülebilen tipik bulgularla (**röntgen muayenesi**) kuvvetlenebilir. **Manyetik rezonans tomografisi** (MRT) ve/veya **bilgisayar tomografisi** (BT) gibi çeşitli ek görüntüleme metodları yardımıyla tümör hakkında ek bilgiler elde edilir. Bu metodlarla örneğin tümörün tam konumu ve büyüklüğü, çevre dokusuna uzaklığı (kas dokusuna ve kiriş dokusuna veya eklem kapsüllerine mesafesi) çok belirgin şekilde görüntülenebilir. Primer tümörün yakınında bulunan – skip metastaz denilen - **metastaz** oluşumları da bu metodlarla iyi görüntülenebilir. MRT metodu, yumuşak kısımlarda ve kemik iliğinde tümör arayışında CT metoduna kıyasla daha iyi netice vermektedir. Bu gerçekten dolayı röntgen filmlerinin yanısıra hasta kemiklerin ilk muayenesinde MRT metodu daha çok kullanılmaktadır.

Diyagnozu yani teşhisi nihai olarak sağlama alabilmek için tümörden mutlaka operatif yolla bir doku numunesi alınmalı (**biyopsi**) ve uzmanlar tarafından incelenmelidir. Biyopsi işlemi, sarkom ameliyatı konusunda da uzman doktorlar tarafından gerçekleştirilmelidir. Bu suretle biyopsi için seçilen girişin, sonraki tedavilerde soruna neden olmayacak şekilde belirlenmesi gerekir. Uygun olmayan şekilde planlanan bir biyopsi, bazı olumsuz durumlarda, aslında gerekenden çok daha geniş kapsamlı bir ameliyat yapılmasına neden oluşturabilir.





Metastaz arayışı amacıyla röntgen filmleri çekilir, akciğerin bilgisayar tomografisi muayenesi yapılır ve bunlara ek olarak kemikler **sintigrafi** muayenesinden geçirilir. Bazı hallerde **pozitron emisyon tomografisi** (PET) uygulanması faydalı olabilir. Hastalığın **kemik iliği** içine yayılıp yayılmadığını anlamak için, bir **kemik iliği ponksiyonu** yapılır. Hastalık veya tedavi durumuna göre gereken diğer muayeneler bunlara eklenir.

Tümörün cinsi, konumu, genişliği ve yayılması hususlarının anlaşılmasına ilişkin diyagnostik araştırma ve muayenelerin sonucuna bakılarak, mümkün olduğunca bireysel ve hastaya uyarlı (risk adaptasyonlu) bir tedavi planı belirlenebilir.



## Terapi

Ewing sarkomlu hastaların tedavisi bir ameliyattan ve/veya **radoterapi** (lokal terapi) ve bir **kemoterapi** uygulamalarından oluşur. Edinilen tecrübelerle göre sadece bir ameliyat yapmak veya tümörü ışın tedavisine tabii tutmak yeterli olmamaktadır. Tümör ameliyatla alınmasına ve tümör bölgesine radyoterapi yapılmasına rağmen, hemen hemen her zaman sonradan **metastaz** denilen kardeş tümörler ortaya çıkmaktadır. Bu gerçekten dolayı kemoterapi uygulaması yapılır. Kemoterapi uygulaması, vücudun tümünü kapsamaktadır. Hastaya lokal terapi genel olarak iki kemoterapi devresi arasında uygulanır. Tedavinin toplam süresi on ile on iki ay kadardır.

Bu çerçevede aşağıdaki terapi süreçleri söz konusudur:

### Lokal terapiden önce kemoterapi süreci

Tedavi birkaç haftalık yoğun bir kemoterapi ile başlar (indüksiyon kemoterapisi). Bu kemoterapinin hedefi tümörü ve muhtemelen mevcut metastazları küçültmek ve öldürmektir. Kemoterapi öte yandan daha başarılı bir ameliyatın yapılması için bir ön hazırlık oluşturur. Bunun da ötesinde kemoterapi küçücük ve gözle görülmeyen kardeş tümörlerin (mikro metastaz) küçültülmesini ve imha edilmesini hedefler. Bu uygulamayla tümörün yayılmasına engel olunmaya çalışılır. Mümkün olduğunca bütün kötü huylu tümör hücrelerini imha edebilmek için, hücre büyümesini frenleyen birçok ilaç (sitostatikler) bir kombinasyon halinde kullanılır. Bu kombinasyon, Ewing sarkomu ile mücadele alanında özellikle etkili ilaçlardan oluşturulur. Bunlar arasında örneğin şu ilaçlar vardır: Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid. **Sitostatikler** birkaç günlük kemoterapi devreleri çerçevesinde **infüzyon** şeklinde hastaya verilir. Hasta bu süreç zarfında hastaneye yatırılır. Terapi aralarında ise hasta genellikle evine gönderilir. Ancak şiddetli yan etkiler belirirse **yataklı hasta** olarak hastaneye yatırılır.



## Lokal terapi

Henüz kemoterapi yapılırken veya en geç kemoterapi ardından lokal terapi uygulamasına geçilir. Bu kapsamda özellikle ameliyat tedavisi uygulanır. Ameliyat tedavisinin hedefi, tümörü mümkün olduğunca tamamen alabilmektir. Çoğu hallerde tümörün konumu ve önemli fonksiyona sahip vücut noktalarında bulunması sebebiyle, ya ameliyatın yerine veya gerçekleştirilen ameliyata ek olarak ışınlanır yani radyoterapi yöntemi uygulanır. Hangi durumlarda yalnızca ameliyat veya radyoterapi gerekir veya her iki yöntemin bir kombinasyon halinde uygulanması gerekir sorusunun cevabı hastadan hastaya değişik olabilir. Bu cevap hastalık durumuna bağlıdır ve hastadan hastaya değişik olarak karara bağlanır. Yapılması düşünülen ameliyat veya radyoterapi konusunda tedavi uzmanları sizi mutlaka etraflı bir şekilde bilgilendirirler. Günümüzde bacaklar ve kollarda bulunan tümörlere ilişkin tedavilerde büyük ilerlemeler kaydedilmiş bulunmaktadır. Bu suretle bugün için uygulanan ameliyat teknikleri ve kemoterpi ve/veya radyoterapi uygulamalarıyla tümörlü bacakların ve kolların amputasyonundan, yani kesilip alınmasından kaçınmak, çoğu hallerde mümkün olabilmektedir.

Ameliyatla alınan Ewing sarkomu, operasyondan sonra uzman **patolog** tarafından laboratuvarında incelenir. Bu incelemeyle tümöre daha evvel uygulanan kemoterapiye nasıl yanıt verdiği anlaşılabilir. Bunu anlayabilmek için arta kalan tümör hücrelerinin sayısına bakılır. Bunların oranı % 10 altında ise, kemoterapiye iyi yanıt alındığı kanaatine varılır. Arta kalan hücrelerin sayısı % 10 oranından yüksek ise, tümörün kemoterapiye kötü yanıt verdiği anlaşılır.

Diagnoz esnasında mevcut **metastaz** oluşumları, mümkün olduğunca aynen **primer tümör** yani esas tümör gibi lokal olarak tedavi edilir. Burada lokal tedavi, tümörün ameliyatla alınması ve/veya radyoterapiye tabi tutulması anlamındadır.

## Lokal terapiden sonra kemoterapi süreci

Lokal terapi uygulamasından sonra kemoterapiye devam edilir. Buna konsolide kemoterapisi ismi verilir. Bu terapinin yoğunluğu, operasyondan önce yapılan kemoterapiye tümörün verdiği



yanıtta, büyüklüğüne ve diyagnoz esnasındaki yayılımına bağlıdır.

Terapiye iyi yanıt veren veya küçük tümörlü hastalara (tümör hacmi 200 ml altında), ilk kemoterapi sürecine benzer şekilde, birkaç defa kombinasyon halinde çeşitli sitostatikler verilir. Bu kapsamda günümüzde özellikle örneğin şu müstahzarları içeren sitostatik kombinasyonlar verilmektedir: Vincristin, Actinomycin D ve Cyclophosphamid veya Vincristin, Actinomycin D ve Ifosfamid.

İndüksiyon kemoterapisine kötü yanıt veren veya büyük tümörlü hastalara (tümör hacmi 200 ml ve daha büyük), klinik araştırmaları çerçevesinde, şu iki seçenekten hangisinin uygulanması gerektiğine karar verilir: Daha evvel hastadan alınan kan oluşturucu kök hücrelerin hastaya serumla geri verilmesini (otolog kök hücre nakli) içeren yüksek dozajlı kemoterapi seçeneği veya halen uygulanan standart kemoterapi. Bu seçeneklerden hangisinin daha iyi tedavi neticelerine ulaştırabileceğine karar verilir ve uygulamaya geçilir. Bu durum, metastazlı hastalar için de aynen geçerlidir.

Bazı hallerde normal dozajlı kemoterapiden veya yüksek dozajlı kemoterapiden sonra hastaya radyoterapi uygulamasına da geçilebilir.

## Nüksetme durumunda tedavi

Geliştirilen tedavi metodlarına rağmen hala Ewing sarkomlu hastaların takriben % 30 ile 40 kadarında hastalık tekrar nüksetmektedir (residif). Bu durumda prognoz yani iyileşme beklentisi ve sağkalım olumsuzdur. Böyle hastalar için bir standart terapi mevcut değildir. Hastalık durumuna göre birkaç ilacı içeren kombinasyonlu kemoterapi, radyoterapi, cerrahi müdahale veya bunların kombinasyonu uygulanabilir. Yüksek dozajlı kemoterapi uygulaması da düşünülebilir.

İyileştirme hedefli tedavi artık mümkün değilse, hastanın yaşam kalitesini muhafaza edebilmek esas hedef haline gelir. Bu amaçla örneğin ağrıların hafifletilmesi ve hayati fonksiyonların muhafaza edilmesi (palliatif terapi) ön plana çıkar. Öte yandan kliniksel araştırmalar çerçevesinde örneğin yeni ilaçların denenmesiyle, böyle hastaların da iyileştirilmesine çalışılmaktadır.



## Terapi uyarlama araştırmaları

Dünyanın büyük tedavi merkezlerinde Ewing sarkomlu veya PPNET hastası çocuk ve gençlere standart tedavi protokollu tedaviler uygulanmaktadır. Tüm bunların ortak amacı, hastaların hayatta kalabilme oranlarını arttırmak ve terapiye bağı olumsuz ardıl sonuçların azaltılmasıdır. Burada sözü edilen tedaviler, genellikle **terapi iyileştirme araştırmaları** kapsamında gerçekleşmektedir.

Kısa bir süre evvel Almanya'da Ewing sarkomlu çocuk ve gençlerin tedavisi için yeni bir terapi iyileştirmearaştırması uygulanmasına başlanmıştır: **EWING 2008** araştırması. Bu araştırmaya Almanya ve diğer bazı Avrupa ülkeleri, ABD, Avusturalya ve Yeni Zelanda katılmaktadır. Araştırmanın Almanya merkezi Münster Üniversite Kliniğinde bulunmaktadır (Araştırma yöneticisi: Professor Dr. med. Heribert Jürgens).



## Prognoz

Ewing sarkomu hastası çocuk ve gençlere ilişkin **prognoz** (yani tedavi başarısı, sağkalım) çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunların arasında en önemlileri özellikle tümörün konumu ve büyüklüğü, diyagnoz (tanı) esnasındaki dağılımı ve preoperatif yani ameliyat öncesi **kemoterapi** uygulamasına alınan yanıttır.

Son on yıllarda başlatılan yoğun kombinasyonlu kemoterapiler ve terapi uyarlama araştırmaları çerçevesinde gerçekleştirilen standart tedavilerle Ewing sarkomlu hastaların iyileşme ve daha uzun yaşam beklentilerinde belirgin olumlu neticeler elde edilmiştir. 1960'lı yıllarda sadece **radyoterapi** veya ameliyatla hayatta kalabilme oranı % 10 ve daha azdı. Bugün uygulanan lokal terapi ve kemoterapi kombinasyonlarıyla hastaların takriben % 65 kadarında gözle görülür **metastaz** bulunmaksızın uzun süre bu hastalıktan kurtulmak mümkün olmaktadır. Olumlu bir prognoz için genellikle ön şart, tümörün tamamen alınması ve hastalığın kemoterapiye iyi yanıt vermesidir.

İlk diyagnoz (tanı) esnasında metastaz oluşturmuş hastalarda, yoğun kemoterapi uygulamalarına rağmen, prognoz maalesef genellikle olumsuzdur (5 sene hayatta kalabilme oranı ortalama takriben % 25 dolayındadır). Ameliyatla alınması mümkün küçük ve tek tük akciğer metastazı bulunan hastaların, kemik metastazlı veya **kemik iliği** metastazı bulunan hastalara kıyasla hayatta kalabilme beklentisi daha yüksektir. Hastalığı tekrar nükseden hastaların iyileşme beklentileri maalesef benzer şekilde olumsuzdur. Güncel ve gelecekteki kliniksel araştırmalar çerçevesinde böyle hastalar içinde prognozun iyileştirilmesi hedeflenmektedir.

**Uyarı:** Yukarıda sözü edilen iyileşme ve hayatta kalabilme oranları istatistiksel verilerdir. Bunlar yalnızca tüm Ewing sarkomu hastaları için önemli ve gerçeğe uygun bir ifade oluşturmaktadır. Bir hastanın iyileşeceği veya iyileşmeyeceği konusunda istatistiğe dayanarak birşey söylemek mümkün değildir. İyileşme sözcüğü burada özellikle „tümörden arındırma“ şeklinde anlaşılmalıdır. Çünkü bugün mevcut terapi metodları uzun süreli olarak tümörsüz olmayı mümkün kılabilse de, çoğu hallerde bunun istenmeyen yan etkileri ve geç hasarları ortaya



çıkabilmektedir. Bu nedenle genellikle yoğun bir rehabilitasyon ve uzun süreli ortopedik tıbbi bakım uygulaması gerekmektedir.



## Kaynakça

Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, Michon J, Zoubek A, Jürgens H, Craft A: Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E. W.I. N.G. 99 clinical trial. *Pediatric blood & cancer* 2006, 47: 22 [PMID: [16572419](#)]

Haeusler J, Ranft A, Boelling T, Gosheger G, Braun-Munzinger G, Vieth V, Burdach S, van den Berg H, Jürgens H, Dirksen U: The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 2010, 116: 443 [PMID: [19924786](#)]

Dirksen U, Jürgens H: Ewing-Sarkome und PNET des Kindes- und Jugendalters. Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2009, [URI: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-006.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-006.pdf)]

Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, Lang P, Lassay L, Dickertshoff R, Lakomek M, Henze G, von Stackelberg A: Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. *Journal of clinical oncology* 2009, 27: 3363 [PMID: [19433688](#)]

Kaatsch P, Spix C: Registry - Annual Report 2008 (Jahresbericht 2008 des Deutschen Kinderkrebsregisters). Technischer Bericht, Universität Mainz 2008 [URI: <http://www.kinderkrebsregister.de/extern/veroeffentlichungen/jahresberichte/jb2008/index.html>]

Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp RY, McCarville MB, Albritton K: Temozolomide and





intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer* 2007, 48: 132 [PMID: [16317751](#)]

Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Gerss J, Schober O, Franzius C: Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2007, 48: 1932 [PMID: [18006618](#)]

Germeshausen M, Skokowa J, Ballmaier M, Zeidler C, Welte K: G-CSF receptor mutations in patients with congenital neutropenia. *Current opinion in hematology* 2008, 15: 332 [PMID: [18536571](#)]

Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, Jürgens H: Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *The oncologist* 2006, 11: 503 [PMID: [16720851](#)]

Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H: Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatric blood & cancer* 2006, 47: 795 [PMID: [16411206](#)]

Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd, Eary JF: [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, 23: 8828 [PMID: [16314643](#)]

Dirksen U, Poremba C, Schuck A: Knochentumoren des Kindes- und Jugendalters. *Der Onkologe* 2005, 10: 1034

Niemeyer C, Kontny U: Tumoren der Ewing-Sarkom-Familie, in: Gutjahr P (Hrsg.): *Krebs bei Kindern und Jugendlichen*. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004, 491 [ISBN: [3769104285](#)]



Lion TH, Kovar H: Tumorgenetik, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004, 10 [ISBN: [3769104285](#)]

Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rube C, Winkelmann W, Kotz R, Dunst J, Willich N, Jürgens H: Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 55: 168 [PMID: [12504050](#)]

Paulussen M, Frohlich B, Jürgens H: Ewing tumour: Incidence, prognosis and treatment options. *Paediatr Drugs* 2001, 3: 899 [PMID: [11772151](#)]