

De behandeling van Ewing-sarcoom bij jongvolwassenen

The treatment of Ewing sarcoma in adolescents

Auteurs	H. van den Berg, M.A. Nooij en A.H.M. Taminiau
Trefwoorden	Ewing-sarcoom, fusiegen, chemotherapie, chirurgie, radiotherapie, sparende operatie, metastasen, uienchil
Key words	Ewing sarcoma, fusion gene, cytostatic treatment, limb salvage, surgery, radiotherapy, metastatic disease, onion skin

Samenvatting

Ewing-sarcomen zijn maligniteiten uitgaande van parasympatische zenuwcellen. Ze treden het meest frequent op bij tieners en jongvolwassenen. De meeste Ewing-sarcomen zijn in het skelet gelegen, waarbij de lange pijpbeenderen relatief weinig zijn aangedaan. Bij moleculair biologisch onderzoek wordt in nagenoeg alle gevallen een translocatie gevonden waarbij het EWS-gen, gelegen op 22q12, betrokken is. De zogenaamde uienchilconfiguratie van het periost is niet pathognomonisch voor een Ewing-sarcoom.

Diagnosestelling en therapie dienen in een daarvoor aangewezen centrum plaats te vinden. Chemotherapie naast chirurgie en/of radiotherapie is noodzakelijk bij de behandeling. Voor lokale behandeling verdient, indien mogelijk, chirurgie de voorkeur boven radiotherapie. Wanneer de behandeling vooraf wordt gegaan met chemotherapie, is vaak een meer sparende chirurgisch ingreep mogelijk. De overleving van patiënten met een Ewing-sarcoom varieert in de verschillende studies tussen de 50 en 70%. Voor aandoeningen die in het skelet en beenmerg gemetastaseerd zijn, is de prognose nagenoeg infaust.

(Ned Tijdschr Oncol 2005;2:91-8)

Summary

Ewing sarcomas originate from primordial parasympathetic cells. The tumour is mostly seen in teenagers and adolescents. Most Ewing sarcomas are localized in the skeleton; long bones are less frequently involved as compared to osteosarcomas.

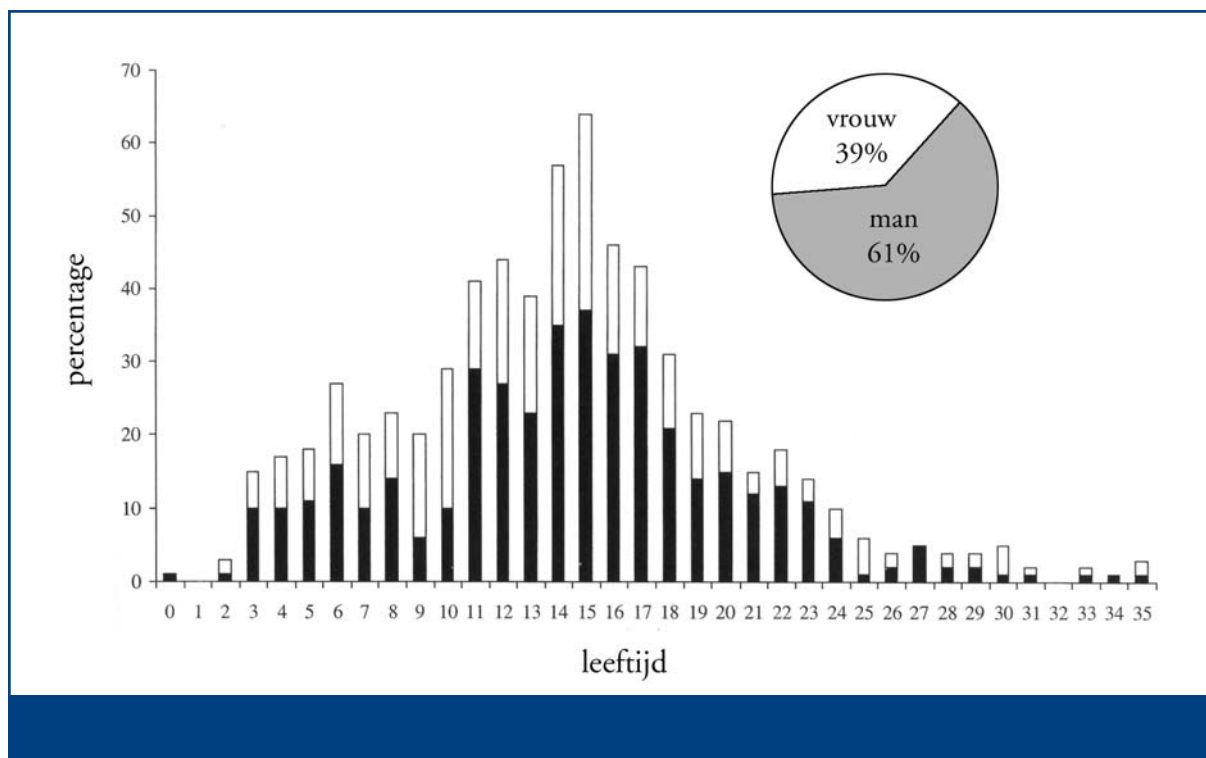
Molecular biology reveals in almost all cases involvement in a fusion gene of the EWS-gene at 22q12. Onion skin configuration on X-ray examination is not pathognomonic for Ewing sarcoma.

Diagnostic steps and treatment should be done in a centre with experience in this tumour. Cytostatic treatment in conjunction with surgery and/or radiotherapy are essential components of treatment. For local treatment surgery (if feasible) is preferred over radiotherapy. Pre-operative chemotherapy results in a higher percentage of salvaged limbs. The prognosis varies in the various studies between 50 and 70%. For patients with skeletal and bone marrow metastatic disease the outcome is very poor.

Inleiding

Maligniteiten op jonge leeftijd zijn zeer zeldzaam. Slechts een zeer klein gedeelte hiervan is een Ewing-sarcoom. Er worden in Nederland jaarlijks 5 tot 10 nieuwe patiënten met een Ewing-sarcoom gediagnosticeerd. Ewing-sarcomen komen met name voor bij tieners (zie *Figuur 1* op pagina 92).

Hoewel Ewing-sarcomen vaak als bottumoren worden betiteld, is dit echter niet correct. Ewing-sarcomen zijn afkomstig uit postganglionaire parasympathische primordiale cellen, dit in tegenstelling tot neuroblastomen. Deze laatste ontstaan uit het sympatische autonome zenuwweefsel.¹ Het voorkomen van Ewing-tumoren in het gehele lichaam kan daarmee dan ook



Figuur 1. Leeftijdsverdeling van Ewing-sarcomen.²

door de afkomst worden verklaard. Ook is het voorkomen van extraossale Ewing-sarcomen te begrijpen. Ewing-cellen produceren juist acetylcholinesterase, dit in tegenstelling tot tumoren van het sympatische zenuwweefsel (zoals neuroblastoma) die adrenerge stoffen maken. Tot de familie van de Ewing-sarcomen behoren ook de perifere primitieve neuro-ectodermale tumoren en de Askin-tumor, een maligne kleincellige tumor in de thorax. In tegenstelling tot osteosarcomen, zijn thoraxwand en bekken de meest voorkomende plaatsen waar Ewing-sarcomen voorkomen. Bij diagnose is er bij 20% van de patiënten sprake van metastasen, daarvan heeft ongeveer 50% longmetastasen en 40% bothaarden elders of metastasering naar het beenmerg.² Bij Ewing-sarcomen worden meerdere prognostische factoren onderscheiden. Een gunstiger prognose wordt gezien bij meisjes, een leeftijd <15 jaar, lokalisatie van de tumor in een ledemaat, een klein volume, afwezigheid van metastasen bij diagnose en een goede (ook histologische) respons op chemotherapie.³⁻⁶ Ook radiologische bevindingen zijn waarschijnlijk prognostisch van belang. Het vinden van niet-doorbloede en waarschijnlijk dan ook necrotische gebieden op de MRI bij diagnose worden in verband gebracht met een grotere kans op metastasering.⁷ Bij Ewing-sarcomen worden specifieke translocaties gevonden. Het meest komt de t(11;22)(q14;q12)-translocatie voor. Door deze translocatie zijn de

genen EWS en FLI1 gefuseerd. Dit fusieproduct veroorzaakt een verstoring van de celcyclus. In veel geringere mate komt de t(17;22)(p22;q12)-translocatie voor, waarbij een fusieproduct van EWS-ERG ontstaat. Incidenteel worden andere combinaties van het EWS-gen (gelegen op 22q12) gezien. Onderzoek naar deze translocaties wordt gebruikt bij het vaststellen van de diagnose.

De aanwezigheid van de genoemde fusieproducten in beenmerg en bloed, die wordt aangetoond met RT-PCR, is een aanwijzing voor micrometastasering. Indien er positiviteit in beenmerg of bloed wordt aangetoond, blijkt dit dan ook gerelateerd te zijn aan de prognose.⁸ Deze bevindingen zullen in de toekomst belangrijk zijn bij het stadiëren van patiënten en het bepalen van hun behandeling.

Er is geen oorzakelijke factor bekend voor het ontstaan van Ewing-sarcomen. Suggestief voor de invloed van omgevingsfactoren is de Australische bevinding dat de kans op het ontstaan van een Ewing-sarcom iets groter is wanneer de vader boer is, met name wanneer hij met oplosmiddelen, minerale olie en vetten heeft gewerkt. Indien de moeder met pesticiden en insecticiden in contact is geweest, dan is de kans nog iets groter.⁹ Genetische factoren kunnen ook een rol spelen, gelet op de verschillen in tumorgenetische afwijkingen en de prognose in verschillende wereld-

delen.^{10,11} Lange individuen hebben meer kans op het krijgen van zowel een osteosarcoom als een Ewing-sarcoom.¹² Voor beide aandoeningen wordt een relatie gelegd met polymorfisme van de vitamine-D-receptor.¹³

Symptomatologie

De meest voorkomende klachten van Ewing-sarcomen zijn, net als bij osteosarcomen, pijn en zwelling van het aangedane gebied, met belemmering van de functie. Vaak is er een pijnlijke zwelling, die sterk in grootte kan variëren. Raken de zenuwbanen door de tumor aangedaan, dan ontstaan neurologische symptomen. Bij Ewing-sarcomen in het bekken of in de wervelkolom zijn dit soms de eerste symptomen. Geringe verhoging van de lichaamstemperatuur wordt bij ongeveer eenderde van de patiënten gezien en zou meer voor komen bij gemetastaseerde aandoeningen.² Ewing-sarcomen komen met name voor in de thorax en het bekken (zie *Tabel 1* op pagina 94). Dit in tegenstelling tot osteosarcomen, die vaker in de lange pijpbeenderen voorkomen. Ewing-sarcomen ontstaan vaak in de diafyse van een bot, terwijl osteosarcomen vaker in de metafyse gelegen zijn.

Diagnostiek

Bij aanwijzingen voor de aanwezigheid van een Ewing-sarcoom, dient men altijd een conventionele foto van het aangedane bot maken. Ewing-sarcomen laten een grillig, als door een mot aangevreten patroon van beendestructie zien. De randen van het proces zijn niet of moeilijk aan te geven en het periost is vaak doorbroken. De lamellaire opbouw van het periost, die vaak met een uischil wordt vergeleken, komt vaak voor bij Ewing-sarcomen, maar ook bij andere aandoeningen zijn dergelijke veranderingen mogelijk (*Figuur 2*). Een enkele keer wordt een pathologische fractuur bij een Ewing-tumor gezien. Bij tumoren uitgaande van de rib bestaat soms pleura-effusie.

Voor het stellen van de diagnose Ewing-sarcoom is histologische bevestiging nodig. Histologische bevestiging dient te geschieden met behulp van een biopsie genomen door een oncologisch geschoolde (orthopedisch) chirurg. Hij of zij kan (rekening houdend met een mogelijk latere reconstructie) bepalen, waar en langs welke weg een biopsie genomen moet worden. Ook voor de histologische beoordeling is goede expertise vereist. Bij verdenking op een maligne bottumor is verwijzing naar een daartoe aangewezen centrum dan ook noodzakelijk. In Nederland zijn deze centra het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam,



Figuur 2. De niet-pathognomonische uischilconfiguratie van het periost bij een Ewing-sarcoom.

Leids Universitair Medisch Centrum in Leiden, St Radboud Medisch Centrum in Nijmegen en het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Na het stellen van de exacte diagnose wordt van het aangedane gebied vaak een CT-scan gemaakt. Voor het bepalen van de uitbreiding in de weke delen is een MRI-onderzoek echter veel informatiever. Voor met name de operatie/reconstructie is het van belang te weten waar de tumor in de weke delen is doorgedrongen. Een exacte bepaling van een vaat-zenuwstreng ten opzichte van de tumor is belangrijk voor het bepalen van de mogelijkheden van reconstructie. Aangezien patiënten met Ewing-sarcomen in nagenoeg alle gevallen altijd eerst chemotherapie krijgen voordat chirurgie wordt bedreven, wordt de MRI dan ook vlak voor de operatie herhaald.

Bij diagnose wordt tevens gekeken naar tekenen van metastasering. De metastasering van Ewing-sarcomen vindt voornamelijk hematogeen plaats. Noodzakelijke onderzoeken zijn dan ook een röntgenfoto van de thorax, CT-onderzoek van de longen en botsctigrafie. Verder dient beenmerg onderzocht te worden op micrometastasen, door middel van beenmergaspiratie en botboring. Lymfogene metastasering is zeer zeldzaam. Uitbreiding naar het centraal zenuwstelsel ziet

Tabel 1. Localisatie van Ewing-sarcomen.²

	percentage (%)
schedel	3
borst	20
wervelkolom	8
bekken	26
humerus	5
radius	1
ulna	1
hand	<1
femur	16
fibula	7
tibia	9
voet	3

men nagenoeg alleen bij recidivering van de aandoening. Een Ewing-sarcoom moet worden onderscheiden van een rhabdomyosarcoom, neuroblastoom, primitieve neuroectodermale tumor, osteosarcoom en maligne lymfoom. Om een neuroblastoom uit te sluiten wordt bij initiële presentatie dan ook de 24-uursurine onderzocht op catecholamines.

Enkele patiënten presenteren zich met extraossale Ewing-sarcomen. Meestal zijn deze tumoren gelegen in de onderste extremiteiten en het paravertebrale gebied. Deze tumoren vertonen vaker lymfogene metastasering. Patiënten worden behandeld conform een Ewing-sarcoombehandeling of krijgen een behandeling die overeenkomt met de behandeling van een rhabdomyosarcoom.¹⁴

Therapie

Een Ewing-sarcoom wordt bij diagnosestelling gezien als een gegeneraliseerde aandoening. De overleving zonder chemotherapie, is ongeacht het aantoonbaar zijn van metastasen, kleiner dan 10%. In tegenstelling tot osteosarcomen zijn Ewing-sarcomen stralengevoelig. Zij kunnen dan ook met radiotherapie worden behandeld. Er is een zeer langdurige discussie gevoerd over de rol van radiotherapie ten opzichte van chirurgie. De resultaten van radiotherapie zouden slechter zijn, omdat veel behandelaars de voorkeur geven aan chirurgie en alleen de tumoren met een

slechtere prognose radiotherapeutisch behandelen. Radiotherapie zou met name gegeven worden aan patiënten met grote inoperable tumoren.¹⁵ Op basis van een retrospectieve analyse van (veelal goed opeerbare) tumoren in de extremiteiten lijkt de discussie beslecht ten gunste van chirurgie. Chirurgisch behandelde patiënten hadden een 5-jaarsziektevrije overleving van 68% versus een ziektevrije overleving van 48% wanneer radiotherapie werd gegeven.¹⁶ De combinatie van chemotherapie met radiotherapie is absoluut noodzakelijk indien er twijfel bestaat over de randen van de resectie.¹⁷ In een relatief hoog percentage patiënten met Ewing-sarcomen in de thorax, het abdomen en de wervelkolom is chirurgie niet mogelijk. Ewing-sarcomen gelegen in de extremiteiten hebben minder volume en dan is een operatie vaak wel mogelijk. Deze patiënten hebben dan ook een betere prognose. Aangezien radiotherapie bij kinderen bij verdere uitgroei van de gezonde weefsels aanleiding geeft tot deformiteiten in het bestraalde gebied, naast een verhoogde kans op stralingsgeïnduceerde maligniteiten, is men de laatste twee decennia bij jonge patiënten terughoudend geweest met bestraling.

Chemotherapie

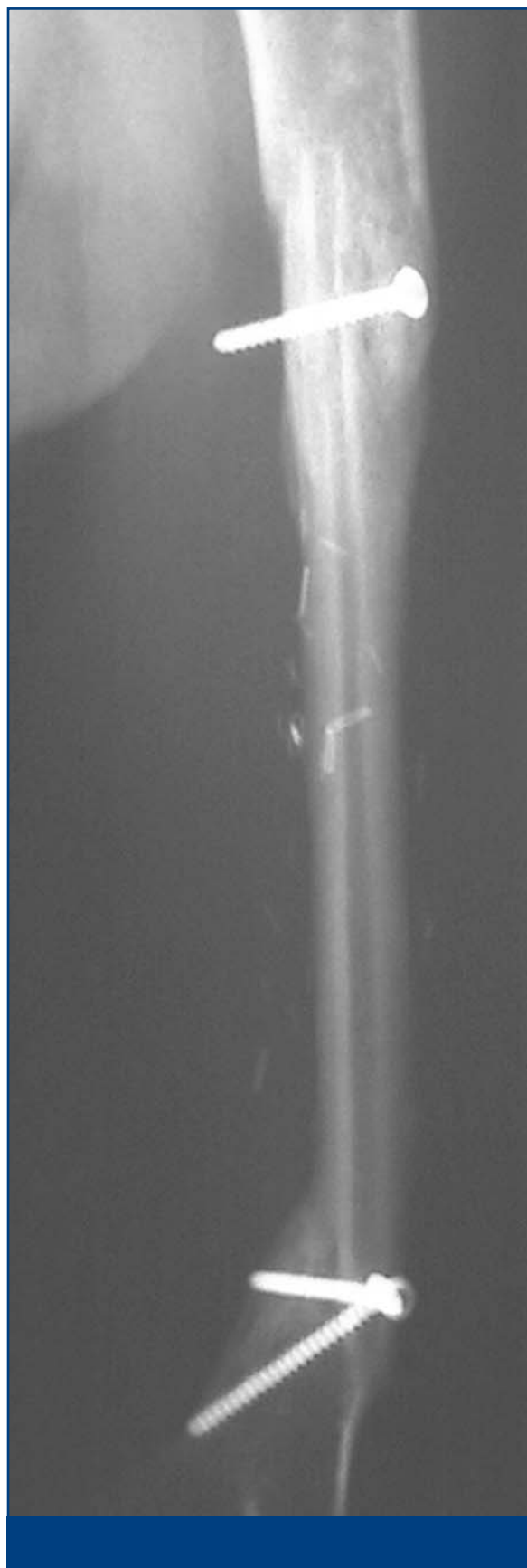
Meerdere cytostatica hebben bewezen effectief te zijn bij Ewing-sarcomen. In meer dan 40% van de gevallen werd in het verleden een respons gezien bij het geven van cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en 5-fluorouracil. Lagere percentages werden gevonden voor ifosfamide, actinomycine D, BCNU en etoposide. Cisplatinum is niet effectief bij Ewing-sarcomen.¹⁸ Aanvankelijk werd dan ook vincristine, actinomycine D en cyclofosfamide (VAC) gegeven, later aangevuld met doxorubicine. Overlevingsresultaten varieerden daarmee van 50 tot 70% (ziektevrije overleving na drie jaar).² Tegenwoordig zijn de chemotherapieschema's door het geven van hogere doseringen en toevoegen van andere chemotherapeutica intensiever. Zo wordt in sommige studies de dosering cyclofosfamide verhoogd, of ifosfamide gegeven in plaats van cyclofosfamide.¹⁹ Het toevoegen van etoposide in combinatie met ifosfamide aan de standaardchemotherapie leidt tot een significante verbetering van de overlevingsresultaten.²⁰

Patiënten met gemetastaseerde aandoeningen hebben een veel minder gunstige kans op overleving. Indien er alleen longmetastasen aanwezig zijn, lijkt de prognose iets beter in vergelijking met patiënten die elders metastasen hebben.²¹ Combinatiechemotherapie aangevuld met longbestraling is veelal de gekozen behandelingsmethode. Voor patiënten met botmetastasen

zijn de overlevingskansen erg slecht. Bij pogingen om deze patiënten te genezen wordt in studieverband gebruik gemaakt van totale lichaamsbestraling en autologe stamceltransplantatie. Of een transplantatie de overlevingskansen verbetert, staat nog zeer ter discussie.²²⁻²⁵

Chirurgie

De lokale controle van het Ewing-saroom wordt verkregen met behulp van chirurgie, radiotherapie of door een combinatie van beide. De toenemende voorkeur om, zo mogelijk, de primaire tumor chirurgisch te verwijderen werd hiervoor reeds aangegeven. Door nauwkeurige beeldvorming, chemotherapie en verbeterde operatietechnieken is het vaak mogelijk de tumor adequaat weg te nemen, waarbij behoud van functie van de extremitet gegarandeerd kan worden. Een operatieve behandeling van een Ewing-saroom is geïndiceerd als volgens oncologische principes een adequate ruime verwijdering van de tumor mogelijk is. Met ruime verwijdering wordt dan ook bedoeld het en bloc verwijderen van de tumor en de rondom gelegen mantel van gezond weefsel. De tumor ligt daarbij binnen de snijvlakken in de aangedane compartimenten (bot- of spierloge). De voor de operatie gegeven chemotherapie doet het volume van de tumor, met name de uitbreiding in de weke delen en het intraosale oedeem, vaak sterk afnemen. Daardoor kan pas na de preoperatieve chemotherapie de chirurgische planning definitief worden vastgesteld. Beeldvorming (MRI) om de exacte uitbreiding van de tumor ten opzichte van de neurovasculaire structuren en het gewricht te bepalen, moet dan ook herhaald worden na de preoperatieve chemotherapie. Het blijkt dat er dan dikwijls meer (vaak 'sparende') mogelijkheden voor chirurgische interventie zijn dan oorspronkelijk bij het stellen van de diagnose werd vermoed. 'Sparende' chirurgische mogelijkheden houden in: een ruime resectie van de tumor, gevolgd door reconstructie van het defect door middel van botplastiek, prothese of combinaties hiervan. Of een patiënt in aanmerking komt voor een 'sparende' ingreep hangt af van de prognose, leeftijd, lokalisatie, omvang en uitbreiding van de tumor. Daarnaast speelt de gevoeligheid van de tumor voor chemotherapie of radiotherapie een rol. Soms is een reconstructie na de resectie niet nodig, zoals bij een partiële resectie van de bekkenkam, proximale fibula en distale ulna. Echter in veel gevallen is wel een vorm van reconstructie nodig om de functie van de extremitet te behouden. Vaak wordt voor reconstructie gebruik gemaakt van beenweefsel. Dit bot (al dan



Figuur 3. De status na operatieve resectie van een Ewing-saroom in de humerus. Met behulp van een gevasculariseerde fibulaspaan heeft reconstructie plaatsgevonden.



Figuur 4. Jongen met rotatieplastiek volgens Van Nes-Borggreve A) zonder en B) met prothese. *Dit figuur is met toestemming van Uitgeverij Boom, Amsterdam, overgenomen uit G.R. Schaap, H. van den Berg. Bottumoren. In: H. Behrendt, H. van den Berg, MD van de Wetering, redactie. Kinderen en Kanker, 2002.*

niet gevasculariseerd, vaak afkomstig uit bekkenkam, tibia of fibula) kan worden verkregen van de patiënt zelf, of afkomstig zijn uit een botbank (Figuur 3 op pagina 95). Dit donorbot wordt vaak aangeduid met de term 'allograft'.

Het voordeel van het toepassen van botmateriaal is de grote kans dat het bot ingroeit in de botranden van het resectievlak. Ook bij donorbot treedt een dergelijke ingroei op. Het grote voordeel is dan, dat fixatie van banden, ligamenten en kapsels beter mogelijk is. Soms is de tumor in het gewricht gelegen. Het gewricht is dan helaas onderdeel van de resectie. In deze situatie kan gekozen worden voor een prothese die het gehele resectiegebied vervangt, een zogenaamde tumorprothese, of voor een prothese gecombineerd met donorbot, een zogenaamd 'allograft'-prothesecombinatie. Een modulair opgebouwde prothese bestaande uit een aantal bouwelementen heeft de voorkeur. Tijdens de operatie kan dan afhankelijk van de lengte van de resectie de maat van de prothese worden aangepast. Tumorprothesen en 'allograft'-prothesecombinaties worden toegepast voor de heup, knie,

schouder en elleboog. Het voordeel van het gebruik van een tumorprothese is de snelle revalidatie. Mogelijke complicaties zoals infectie, slijtage, loslating en breuk van het materiaal maken langdurige controles noodzakelijk. Aangezien patiënten met een Ewing-sarcoom over het algemeen jong zijn, moet bij de keuze voor reconstructie ook rekening worden gehouden met de verdere groei van het skelet. Een andere vorm van reconstructie is de rotatieplastiek (Plastiek volgens Van Nes-Borggreve). De rotatieplastiek is geïndiceerd bij zeer jonge patiënten met een onvolgroeid skelet en is een alternatief voor een hoge bovenbeenamputatie, indien andere vormen van reconstructie niet in aanmerking komen. Bij deze ingreep wordt het distale dijbeen of proximale onderbeen verwijderd, vaak met een gesloten kniegewricht, waarna reconstructie volgt door de tibia 180° te roteren en dan aan de rest van het femur te fixeren. De rotatieplastiek resulteert in een duidelijk betere functie dan kan worden bereikt met een hoge femuramputatie, aangezien de enkel als knie gaat functioneren (Figuur 4a en 4b).

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Diagnostiek en therapie van een Ewing-saroom dient plaats te vinden in een daartoe aangewezen centrum. Patiënten moeten bij verdenking op een Ewing-saroom dan ook hiernaar verwezen worden.
2. Biopsie ter bevestiging van de diagnose dient door een oncologisch geschoolde (orthopedische) chirurg te worden verricht. Deze dient bekend te zijn met de potentiële reconstructieve mogelijkheden voor de desbetreffende patiënt. Hij dient daarbij tevens de mogelijkheden na reactie op chemotherapie in ogenschouw te nemen.
3. Ewing-sarcomen zijn in principe gegeneraliseerde aandoeningen. Elk behandelingsvoorstel moet dan ook chemotherapie bevatten.
4. Voor lokale controle en gezien latere bijwerkingen verdient chirurgie bij de behandeling van het Ewing-saroom over het algemeen de voorkeur boven radiotherapie.
5. De rol van autologe stamceltransplantatie is nog zeer omstrede.

Nieuwe ontwikkelingen

Op het gebied van de chemotherapie lijkt de combinatie topotecan met cyclofosfamide gunstig.²⁶ Aangezien c-KIT tot expressie komt op de celmembraan is de tyrosinekinaseremmer imatinib, mogelijk effectief bij Ewing-sarcomen.²⁷ Voorzichtigheid is echter geboden, aangezien juist activering van tyrosinekinase bij de Askin-tumor (behorend tot de familie van de Ewing-sarcomen) de groei lijkt te remmen, en uitrijping bewerkstelligt.²⁸ Immunotherapie bij Ewing-sarcomen blijkt weinig effectief te zijn. Vaccinatie van 16 patiënten met autologe dendritische cellen, die geactiveerd zijn met eiwitten kenmerkend voor de breukpunten van de fusieproducten, in combinatie met interleukine-2, resulteerde slechts in twee gevallen in een respons (een in vitro immunologische respons en een gemengde klinische respons).²⁹

Conclusie

Ewing-sarcomen zijn zeldzame kwaadaardige tumoren van neurogene origine. De ziekte komt voornamelijk voor bij tieners en adolescenten. De meeste tumoren ontstaan in het skelet. In tegenstelling tot osteosarcomen, komen Ewing-sarcomen relatief weinig voor in de lange pijpbeenderen. Door het geven van preoperatieve chemotherapie is een sparende reconstructie vaker mogelijk, dit in tegenstelling tot operatieve correctie voorafgaand aan chemotherapie. Zonder chemotherapie is ondanks adequate chirurgische behandeling de mortaliteit zeer hoog. Voor de lokale behandeling, geniet chirurgie de voorkeur boven radiotherapie. Gemetastaseerde Ewing-sarcomen hebben, ondanks chemotherapeutische, chirurgische en/of radiotherapeutische behandeling, een nagenoeg infauste prognose.

Referenties

1. Thiele CJ. Pediatric peripheral neuroectodermal tumors, oncogenes, and differentiation. *Cancer Invest* 1990;8:629-39.
2. Jurgens H, Barrett A, Dockhorn-Dworniczak B, Winkelmann W. Ewing's sarcoma. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A, eds. *Cancer in Children; clinical management*. Oxford, UK: Oxford University Press;1998:232-58.
3. Glaubiger DL, Makuch R, Schwarz J, Levine AS, Johnson RE. Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. *Cancer* 1980;45:2213-19.
4. Jurgens H, Exner U, Gadner H, Harms D, Michaelis J, Sauer R, 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.
5. Pomeroy TC, Johnson RE. Prognostic factors for survival in Ewing's sarcoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;123:598-606.
6. Jurgens H, Gobel V, Michaelis J, Ramach W, Ritter J, Sauer R, et al. [The Cooperative Ewing Sarcoma Study CESS 81 of the German Pediatric Oncology Society--analysis after 4 years]. *Klin Padiatr* 1985;197:225-32.
7. Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, Burdach S, Jurgens H. Prognostic impact of tumor perfusion in MR-imaging studies in Ewing tumors. *Strahlenther Onkol* 2001;177:153-9.
8. Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, Philip T, Rubie H, Mechinaud F, et al. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:85-91.
9. Valery PC, McWhirter W, Sleight A, Williams G, Bain C. Farm exposures, parental occupation, and risk of Ewing's sarcoma in Australia: a national case-control study. *Cancer Causes Control* 2002;13:263-70.
10. Ozaki T, Schaefer KL, Wai D, Yokoyama R, Ahrens S, Diallo R, et al. Population-based genetic alterations in Ewing's

- tumors from Japanese and European Caucasian patients. *Ann Oncol* 2002;13:1656-64.
11. Zucman-Rossi J, Batzer MA, Stoneking M, Delattre O, Thomas G. Interethnic polymorphism of EWS intron 6: genome plasticity mediated by Alu retroposition and recombination. *Hum Genet* 1997;99:357-63.
 12. Cotterill SJ, Wright CM, Pearce MS, Craft AW. Stature of young people with malignant bone tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:59-63.
 13. Ruza E, Sotillo E, Sierrasesumaga L, Azcona C, Patino-Garcia A. Analysis of polymorphisms of the vitamin D receptor, estrogen receptor, and collagen $\alpha 1$ genes and their relationship with height in children with bone cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:780-6.
 14. Angervall L, Enzinger FM. Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer* 1975;36:240-51.
 15. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986;58:2551-5.
 16. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Donati D, Barbieri E, Forni C, et al. Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2004;11:111-20.
 17. Jereb B, Ong RL, Mohan M, Caparros B, Exelby P. Redefined role of radiation in combined treatment of Ewing's sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1986;3:111-8.
 18. Horowitz ME, Malawer MM, Woo SY, Hicks MJ. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the primitive neuroectodermal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven Publishers; 1997:831-63.
 19. Jurgens H, Treuner J, Winkler K, Gobel U. Ifosfamide in pediatric malignancies. *Semin Oncol* 1989;16:46-50.
 20. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348:694-701.
 21. Paulussen M, Braun-Munzinger G, Burdach S, Deneke S, Dunst J, Fellingner E, et al. [Results of treatment of primary exclusively pulmonary metastatic Ewing sarcoma. A retrospective analysis of 41 patients]. *Klin Padiatr* 1993;205:210-6.
 22. Burdach S, Jurgens H, Peters C, Nurnberger W, Mauz-Korholz C, Korholz D, et al. Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1482-8.
 23. Burdach S, Van Kaick B, Laws HJ, Ahrens S, Haase R, Korholz D, et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. *Stem-Cell Transplant Programs at Dusseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. Ann Oncol* 2000;11:1451-62.
 24. Kushner BH, Meyers 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 and a literature review. *J Clin Oncol* 2001;19:870-80.
 25. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, Chan KW, Sailer SL, Dickman PS, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* 2001;19:2812-20.
 26. Saylor RL 3rd, Stine KC, Sullivan J, Kepner JL, Wall DA, Bernstein ML, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463-9.
 27. Ricotti E, Fagioli F, Garelli E, Linari C, Crescenzo N, Horenstein AL, et al. c-kit is expressed in soft tissue sarcoma of neuroectodermic origin and its ligand prevents apoptosis of neoplastic cells. *Blood* 1998;91:2397-405.
 28. Kim GJ, Kim CJ, Cho SY, Chung IP, Park SH, Lee MJ, et al. Activation of trkA induces differentiation and inhibits the growth of JK-GMS Askin tumor cells. *Lab Invest* 2002;82:221-9.
 29. Dagher R, Long LM, Read EJ, Leitman SF, Carter CS, Tsokos M, et al. Pilot trial of tumor-specific peptide vaccination and continuous infusion interleukin-2 in patients with recurrent Ewing sarcoma and alveolar rhabdomyosarcoma: an inter-institute NIH study. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:158-64.

Ontvangen 8 april 2005, geaccepteerd 2 mei 2005.

Correspondentieadres

Dr. H. van den Berg, kinderarts-hemato/oncoloog

Emmakinderziekenhuis AMC
Universiteit van Amsterdam
Afdeling Kindergeneeskunde
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
E-mail: h.vandenberg@amc.uva.nl

Drs. M.A. Nooij, internist-oncoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Klinische Oncologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden

Prof. dr. A.H.M. Taminiau, orthopedisch chirurg

Afdeling Orthopedie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.