

Aus der Klinik und Poliklinik
für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. G. Schmitt

Prognosefaktoren bei der Therapie
des Ewing – Sarkoms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Marios A. Pedonomou

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang H. M. Raab
Dekan

Referent: PD Dr. med. Thomas Schnabel
Korreferent: PD Dr. med. Rüdiger Wessalowski

“Heilung kann eine Frage der Zeit, manchmal auch eine Frage des Zufalls sein”

Hippokrates

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	7
1.1 Ewing-Sarkom	7
1.2 Epidemiologie	8
1.3 Lokalisation	8
1.4 Extraskeletales Ewing-Sarkom	9
1.5 Metastasierung	9
1.6 Differentialdiagnose	10
1.7 Symptomatik	12
1.8 Diagnostik	15
1.8.1 Bildgebende Verfahren	15
1.8.1.1 Röntgen	15
1.8.1.2 Computertomographie	16
1.8.1.3 Magnetresonanztomographie	17
1.8.2 Knochenszintigraphie	18
1.8.3 Angiographie	18
1.8.4 Labor	18
1.8.5 Biopsie	19
1.8.6 Pathologisch-anatomisches Erscheinungsbild	20
1.8.7 Immunhistochemische und biochemische Untersuchung	22
1.9 Therapie	22
1.9.1 Übersicht über die historische Entwicklung von Therapiekonzepten	22
1.9.2 Aktuelle Therapiekonzepte/ Regime	26
1.9.3 Die Rolle der chirurgischen Therapie	29
2. Fragestellung der Arbeit	32
3. Statistische Methoden	32
3.1 Überlebenszeitanalyse	32
3.2 Deskription der Überlebenszeit	33
3.3 Kaplan-Meier-Schätzung	35
3.4 Spezielle Testverfahren	38
3.5 Logrank-Test	39
3.6 Statistische Signifikanz	40
3.7 Statistische Standardverfahren	40

4.	Ergebnisse	42
4.1	Analyse der Prognosefaktoren in Bezug auf die Überlebenszeit	42
4.1.1	Geschlecht	42
4.1.2	Tumorlokalisation	43
4.1.3	Resttumor	44
4.1.4	Operation	46
4.1.5	Art der Operation	47
4.1.6	Chemotherapie	48
4.1.7	Bestrahlungsdosis	49
4.1.8	Fraktionierung	51
4.1.9	Histologie	52
4.2	Analyse der Prognosefaktoren in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit	54
4.2.1	Geschlecht	54
4.2.2	Tumorlokalisation	55
4.2.3	Resttumor	57
4.2.4	Operation	58
4.2.5	Art der Operation	59
4.2.6	Chemotherapie	60
4.2.7	Bestrahlungsdosis	62
4.2.8	Fraktionierung	64
4.2.9	Histologie	65
5.	Analyse der Ergebnisse	67
5.1	Faktoren ohne signifikante Unterschiede in Bezug auf die Überlebenszeit	67
5.1.1	Geschlecht	67
5.1.2	Tumorlokalisation	67
5.1.3	Resttumor	68
5.1.4	Art der Operation	68
5.1.5	Bestrahlungsdosis	68
5.2	Faktoren mit signifikanten Unterschieden in Bezug auf die Überlebenszeit	69
5.2.1	Operation	69
5.2.2	Chemotherapie	69
5.2.3	Fraktionierung	69
5.2.4	Histologie	69

5.3	Faktoren ohne signifikante Unterschiede in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit	70
5.3.1	Geschlecht	70
5.3.2	Tumorlokalisation	70
5.3.3	Resttumor	70
5.3.4	Operation	70
5.3.5	Art der Operation	70
5.3.6	Chemotherapie	71
5.3.7	Bestrahlungsdosis	71
5.3.8	Fraktionierung	71
5.3.9	Histologie	71
5.4	Faktoren mit signifikanten Unterschieden in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit	72
6.	Diskussion	72
6.1	Schlußfolgerung	81
7.	Zusammenfassung	83
8.	Literaturverzeichnis	84
	Danksagung	94
	Lebenslauf	95
	Zusammenfassung der Dissertaton	96

1. Einleitung

1.1 Das Ewing-Sarkom

Das Ewing-Sarkom wurde erstmals 1866 von Lücke beschrieben. Mehrere Fallberichte folgten dieser ersten Beschreibung, wie die von Hildebrand (1890), Marckwald (1895), Howard und Grille (1905) und Simmes und Vance (1916).



Abb. 1: James Ewing (25.12.1866, Pittsburgh - 16.5.1943, New York).

Die erste Übersichtsarbeit (1921) verfaßte der Pathologe des Memorial Hospitals in New York James Ewing (Abb.1), der das Ewing-Sarkom als eigenständigen Knochentumor definierte:

“Diffuses Endotheliom mit Pseudorosetten, charakteristischer periepithelialer Struktur und polyedrischen Zellreihen, die verlängerte Räume auskleiden“ [17,34]. Die Tumorzellen gehen aus den perivaskulären Lymphgefäßendothelien des Knochenmarks hervor.

Huvos (1979) beschrieb das Ewing-Sarkom als einen "böartigen Knochentumor aus unreifen, dichtstehenden, uniformen, rundkernigen Zellen, ohne deutlich abgrenzbare Zytoplasmawände oder prominente Nukleolen. Die Tumorzelle entstammt am ehesten dem bindegewebigen Knochenmarkgerüst".

Das Ewing-Sarkom weist folgende histomorphologische Charakteristika auf [75] :

- a) gleichmäßiges Zellbild mit blassen, ca 7-9 µm großen Kernen und kaum erkennbaren Plasmasäulen.
- b) nur spärlich zu findenden Nukleolen
- c) Fehlen von tumoreigenen Gitterfasern zwischen den einzelnen Tumorzellen
- d) fehlende Ausbildung einer Grundsubstanz
- e) Glykogennachweis im Zytoplasma.

1.2 Epidemiologie

Ewing-Sarkome machen etwa 10-15% aller primären malignen Knochentumoren aus [34]. Die Inzidenz beträgt in Mitteleuropa 0,6 pro eine Million Einwohner, so daß in der BRD ca. 50 Neuerkrankungen pro Jahr registriert werden.

80 % der Neuerkrankungen treten bei Kindern und Jugendlichen auf. Das Verhältnis 1,3 zu 1 zwischen Jungen und Mädchen zeigt ein leichtes Überwiegen beim männlichen Geschlecht [70], wobei der Altersgipfel bei Jungen zwischen 10 und 14 Jahren und bei Mädchen zwischen 5 und 9 Jahren liegt. Diese Differenz ist auf die bei Mädchen früher einsetzende Pubertät und den damit verbundenen früheren Wachstumsschub zurückzuführen [70,71,73].

Die Inzidenz des Tumors zeigt signifikante rassische Unterschiede. Die schwarze Bevölkerung ist so gut wie nie betroffen und auch in China tritt der Tumor sehr selten auf [34]. Es wird sowohl eine familiäre Disposition als auch eine Häufung bei Patienten mit genetischen Defekten diskutiert [70,71].

1.3 Lokalisation

Femurschaft, Becken und Unterschenkel sind die bevorzugten Lokalisationen des Ewing-Sarkoms [44]. Der Tumor entsteht bei langen Röhrenknochen mehr im Bereich der Diaphyse oder in der Übergangszone von Diaphyse zu Metaphyse, meist am proximalen Ende

des Knochens [70]. Im Gegensatz dazu ist das Osteosarkom primär ein metaphysär wachsender Tumor.

Ebenfalls typisch ist der Primärbefall von Plattenknochen wie Becken, Scapula, Wirbelkörpern und Rippen.

Laut Bethge (1955) sind die langen Röhrenknochen in 56 Prozent, die kurzen und flachen Knochen vor allem des Rumpfes in 44 Prozent der Fälle betroffen, wobei für die Lokalisation die altersbedingte Verteilung des roten blutbildenden Knochenmarkes und dessen Ersatz durch Fettmark entscheidend ist [2].

1.4 Extraskeletales Ewing-Sarkom

Das Ewing-Sarkom kann auch als extraskelotaler Tumor mit ausschließlichem Befall des Weichteilgewebes unter Aussparung des Knochens auftreten [3,50].

In diesen Fällen ist keine Bevorzugung des männlichen Geschlechts mehr zu erkennen. Das Durchschnittsalter liegt mit ca. 20 Jahren deutlich höher als beim skeletalen Ewing-Sarkom und der Stamm stellt die Hauptlokalisation dar.

Histologisch weist der Tumor einen lobulären Aufbau aus kleinen Zellen auf, ein Retikulinfasernetz fehlt. Es ist intrazytoplasmatisch PAS-positives Material nachweisbar und es treten „secondary cells“ auf, die wegen ihrer Ähnlichkeit mit Retikulumzellen den Verdacht auf einen mesenchymalen Ursprung des Tumors wecken.

1.5 Metastasierung

Das Ewing-Sarkom metastasiert frühzeitig hämatogen. 20% der Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung Metastasen auf .

Rosen et al. (1980) stellen fest, daß häufig bereits bei Diagnosestellung okkulte Metastasen vorhanden sind. Andererseits diskutieren Lichtenstein und Jaffe (1947), sowie Dahlin (1978) bei multiplem Auftreten des Tumors auch einen multizentrischen Ursprung [9,71].

Die Metastasierung erfolgt bevorzugt in die Lungen, meist multipel, subpleural und intrapulmonal. Ossäre Metastasen kommen ebenfalls vor und betreffen häufig die Becken- und Schädelknochen. Daneben treten auch Lymphknotenmetastasen auf (15%).

Metastasen an anderen Organen kommen sehr selten vor.

In jedem Fall muß man davon ausgehen, daß es sich beim Ewing-Sarkom nicht um ein lokalisiertes Neoplasma, sondern um eine systemische Erkrankung handelt.

1.6 Differentialdiagnose

Das Ewing-Sarkom bereitet nach wie vor differentialdiagnostische Schwierigkeiten, auch wenn dieser Tumortyp in den letzten Jahren durch elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungsverfahren sowie durch Zellkulturstudien näher charakterisiert werden konnte. Diese Untersuchungen wecken den Verdacht, daß es "das" Ewing-Sarkom nicht gibt!

Es handelt sich vielmehr um eine Gruppe von hauptsächlich skeletalen, aber auch extraskeletal vorkommenden Tumoren, die völlig undifferenzierte Neoplasmen umfaßt (typisches Ewing-Sarkom), solche mit größeren Zellen und chromatinreichen Kernen (atypisches Ewing-Sarkom) und solche mit eindeutig neuraler Differenzierung (MPNET). Differentialdiagnostisch wäre bei einer Lokalisation im Knochen, an ein kleinzelliges Osteosarkom und bei extraossärer Manifestation vor allem an ein Rhabdomyosarkom und ein mesenchymales Chondrosarkom zu denken.

Auch die Osteomyelitis, die gutartigen Knochentumoren und die im Kindesalter auftretenden kleinzelligen Sarkome des Knochens kommen in Betracht.

Die Osteomyelitis stellt die wichtigste Differentialdiagnose dar. Klinisch stehen Spontan- oder Druckschmerzen, Schwellung über dem Knochen und evtl. Rötung im Vordergrund. Röntgenologisch zeigen sich zwiebelschalenartige Veränderungen. Nur die Biopsie kann zur richtigen Diagnose führen.

Das Osteosarkom ist in der Metaphyse lokalisiert. Der Schaft erweitert sich nicht und die Knocheneubildung stellt sich röntgenologisch senkrecht zu Längsachse dar. Entscheidend für die Diagnose ist die Histologie.

Zu den differentialdiagnostisch relevanten kleinzelligen Sarkomen zählen das embryonale Rhabdomyosarkom, das Non-Hodgkin-Lymphom, das metastasierte Neuroblastom und der maligne periphere neuroektodermale Tumor (MPNET).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht der wichtigsten Differentialdiagnosen.

Das Rhabdomyosarkom kann genau wie das Ewing-Sarkom von einem ausgedehnten Weichteilbefall begleitet sein. Typisch ist eine lymphogene Tumoraussaat, nach der man gezielt suchen sollte. Zur Sicherung der Diagnose müßte auch hier die Biopsie herangezogen werden.

Das Non-Hodgkin-Lymphom des Knochens befällt häufig die langen Röhrenknochen wie Femur und Tibia. Kennzeichnend ist das Bild von osteolytischen und osteoblastischen Herden und die leukämische Infiltration des Knochenmarks. Es gibt kein bevorzugtes Erkrankungsalter.

Das Neuroblastom manifestiert sich vor dem fünften Lebensjahr und metastasiert vornehmlich in den Schädel und in die Orbita. Es kann auch als suprarenale Raumforderung imponieren. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Katecholaminen und deren Metaboliten (Vanillinmandelsäure) im 24-Stunden Sammelurin gesichert .

Der MPNET (Maligner Peripherer Neuroektodermaler Tumor), ist eine maligne Neoplasie des Kindes- und frühen Erwachsenenalters. Histogenetisch stammt er von einer primitiven pluripotenten Zelle mit neurogener Differenzierung ab. Darauf deutet die Expression neuronaler Markerproteine in undifferenzierten klein- und rundzelligen Tumorzellen hin.

Bevorzugte Lokalisation ist die thorakopulmonale Region. Der Tumor kommt ebenfalls in anderen Körperregionen, wie dem Becken vor.

Nach ihrem ersten Beschreiber wurden die MPNET's früher auch als Askin-Tumoren bezeichnet [53,79].

Ihre Differenzierung gegenüber ähnlichen Tumorentitäten, gelingt durch den immunhistochemischen Nachweis von Homer-Wright-Rosetten bzw. von wenigstens zwei neuronalen Markern [81]. Dazu gehören die Neuronspezifische Enolase (NSE), das Protein S-100, GFAP, Neurofilamentproteine, sowie Leu 7 (HNK-1, ein myelinassoziertes Glykoprotein). Daneben lassen sich hohe Aktivitäten des Enzyms Cholinacetyltransferase im neuronalen Gewebe nachweisen.

Eine PAS-positive Reaktion (intrazytoplasmatischer Glykogennachweis) und eine Vimentinexpression, als Hinweis auf den mesenchymalen Ursprung des Tumors sind häufig.

Eine klinische Abgrenzung gegenüber dem Ewing-Sarkom wäre durch die männliche Prädominanz bei den MPNET-Patienten, die stärker ausgeprägt ist als bei den Ewing-Sarkom-Patienten und auch durch das höhere Erkrankungsalter möglich [80,81]. Am wichtigsten

aber ist der statistisch signifikante Unterschied bezüglich der Prognose. Die erkrankungsfreie Überlebenszeit ist für die MPNET-Patienten kürzer (45%) als bei den Ewing-Sarkom-Patienten (60%). Die Expression von HNK-1 in MPNET zeigt ein aggressives biologisches Verhalten und ist mit schlechteren Überlebenszeiten vergesellschaftet [81].

1.7 Symptomatik

Die Symptomatik ist sehr unspezifisch, so daß der Tumor lange Zeit unbemerkt bleiben kann.

Als Hauptsymptome faßt man den Schmerz, die Weichteilschwellung und die Funktionseinschränkung zusammen. Hinzu kommen allgemeine Tumorzeichen wie Blässe, Inappetenz, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, subfebrile Temperaturen, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust (B-Symptomatik) .

Die Schmerzen sind von dumpfem Charakter mit variierender Intensität. Die schmerzfreien Intervalle werden immer kürzer und resultieren in einem Dauerschmerz . Häufig kommt es zu Intervallen mit spontaner Besserung, die nach einem initialen Wachstumsschub mehrere Wochen bis Monate dauern können. Besonders in diesen Fällen ist die Tumordiagnostik erschwert [54].

Die Weichteilschwellung kann sichtbar oder tastbar sein. Ausmaß und Konsistenz sind variabel: je größer der Tumor, desto weicher und fluktuierender kann er sein [34,44] .

Rötung und Überwärmung der Haut über dem Tumor deuten auf einen entzündlichen Prozeß hin [34]. Intermittierendes Fieber mit schwankenden Temperaturerhöhungen kann ebenfalls auftreten. Fieberschübe können aber auch ein Zeichen von Metastasenbildung sein.

Andere unspezifische Symptome sind Druckdolenz, Ödeme, Indurationen, Muskelverspannungen und Muskelschwäche über dem Primärtumor.

Auch die Lokalisation des Tumors spielt eine Rolle. Ist der Beckenbereich betroffen, können Miktionsbeschwerden und Schmerzen mit Ausstrahlung in die unteren Extremitäten auftreten. Bei Rippenbefall kann durch Tumorzellaussaat ein Pleuraerguß entstehen und bei Mandibulabefall sind Parästhesien des Kinns und der Lippen möglich.

Eine Übersicht über differentialdiagnostische Möglichkeiten gibt ebenfalls Tabelle 1.

	Ewing-Sarkom	Rhabdomyosarkom	MPNET	Non-Hodgkin-Lymphom	Neuroblastom	Osteosarkom	Osteomyelitis
Alter	<20	<20	Kindes- und frühes Erwachsenenalter	Kein bevorzugtes Alter	<5	Männliche Jugend und junge Erwachsene	Unabhängig vom Alter
Lokalisation	Diaphyse der langen Röhrenknochen, Plattenknochen	Röhrenknochen, Becken	Thorakopulmonale Region	Röhrenknochen, diffuse metaphysale Infiltration	Schädel, Orbita, Röhrenknochen (oft symmetrisch)	Metaphyse, insbesondere um das Kniegelenk	Metaphyse langer Röhrenknochen. Distales Femurende, proximales Tibiaende
Rassenunterschiede	Nicht bei Schwarzen	Keine	-	Keine	Keine	-	Keine
Weichteilbefall	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Selten	Nein
Diffuser KM-Befall	Spät	Spät	Gelegentlich	Früh	Früh	Spät	-
Röntgenbild	Osteolysen Zwiebelschalentypige Periostabhebung	Osteolysen		Osteolysen, Osteosklerose	Osteolysen	Eher sklerosiert als lytisch	Zwiebelschalentypige Periostabhebung (Szintigraphische Frühdiagnostik)
Systemische Symptome	Stark	Mäßig	Stark	Sehr stark	Stark	Stark	Stark
Glykogenachweis	Sehr stark	Mäßig	Stark	Keine	Mäßig		Keine
	Translokation t(11;22) (q24;q22) Zytoplasmäränder undeutlich	Lymphogene Tumoraussaat Translokation t(2;13) Positive Desmin-, muscle specific actin- und Myoglobinreaktion	Immunhist. Nachweis von wenigstens zwei neuronalen Markern oder Homer-Wright-Rosetten	B-Oberflächenmarker Deutliche Zellgrenze Runde große Zellkerne Retikulinfasernetze	Katecholamine im 24-St-Sammelurin. Tumorzellnester im KM. Homer-Wright-Rosetten	Osteoidproduktion durch atypische Zellen ALP erhöht. Positive Reaktion für Vimentin und Osteonectin	Als hämatogene Infektion oder auf direktem Wege (z.B. über Wundinfektion). Diagnose durch Gelenkpunktat

Tab. 1 : Differentialdiagnose

1.8 Diagnostik

Neben der obligatorischen Anamnese und der klinischen Untersuchung des Patienten, die die ersten Hinweise auf eine maligne Krankheit ergeben, kommen die bildgebenden Verfahren zum Einsatz.

1.8.1 Bildgebende Verfahren

Alle bildgebende Verfahren haben einen großen Stellenwert bei der Einschätzung der Prognose, bei der Planung der präoperativen Chemotherapie bzw. Strahlentherapie, der Operation und der postoperativen Chemotherapie.

1.8.1.1 Röntgen

Ein pathologisches Knochenröntgenbild im Kindesalter, das klinisch mit schmerzhafter Schwellung des Weichteilgewebes korreliert, ist ein alarmierendes Zeichen. Das Röntgenbild zeigt typischerweise eine schlecht abgrenzbare Knochenläsion mit mehr- oder minder-großer Weichteilbeteiligung [9,34]. Im Anfangsstadium stellt sich die Diaphyse verdichtet dar. Zentral gelegene mottenfraßähnliche bis bohnen-große Aufhellungen der Spongiosa und leichte Periost-abhebung kennzeichnen die weitere Entwicklung des Tumors. Bei subperiostalem und endostalem Tumoreinbruch erscheint die Corticalis verdickt und der Knochen spindelförmig aufgetrieben. Die typische „zwiebelschalenartige Erscheinung“ wird durch multiple Lagen von neuer periostnaher Knochenformation hervorgerufen und zwar durch Splitterung und Verdickung des Cortex durch die Tumorzellen [34,71].

Nach Durchbruch des Tumors über das reaktive Periost hinaus bildet sich eine umfangreiche Geschwulst außerhalb des Knochens. Radiologisch überwiegt in diesem Stadium die Weichteilkomponente.

Bei osteolytischer Zerstörung der Kompakta kann es zu Spontanfrakturen kommen. Die kurzen platten Knochen verhalten sich anders als die langen Röhrenknochen. Areale unregelmäßiger Osteolysen beherrschen hier das Bild, wobei die typische Periostreaktion und die Weichteilinfiltration fehlen können [82].

Die Röntgenbilder müssen immer den gesamten befallenen Knochen mit anschließenden Gelenken darstellen, um eventuelle „skip lesions“ als lokoregionale Metastasen mitzuerfassen (Abb. 2 und 3).

Die feste Überzeugung Ewings, daß das röntgenologische Bild pathognomonisch ist, wird heute abgelehnt. Viele Studien haben bewiesen, daß eine radiologische Sicherung des Ewing-Sarkoms nicht möglich ist und daß eine sichere Diagnose nur histologisch gestellt werden kann [27,65].

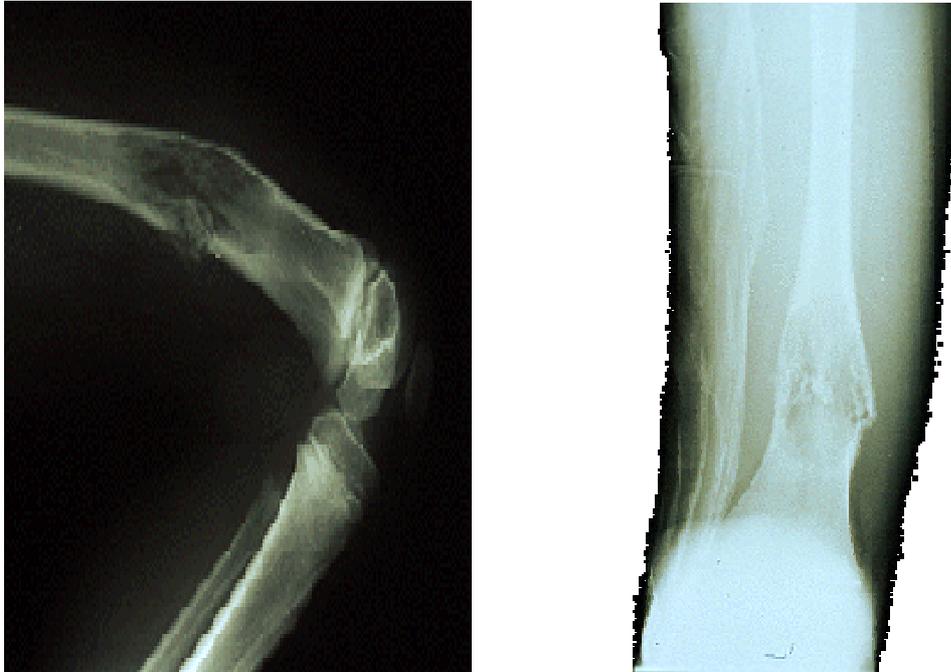


Abb. 2 und 3: Röntgenbild des distalen Femurs eines 6-Jahre-alten Mädchen mit pathologischer Fraktur inmitten lytischer Läsionen

1.8.1.2 Computertomographie

Die Computertomographie ist Methode der Wahl um kortikale knöchernen Läsionen darzustellen. Diese Läsionen werden als kortikale und medulläre Sklerose dargestellt. Intraossale Tumorkomponenten stellen sich als Lysen ohne Verkalkungen dar, während extraossale eher wenig Verkalkungen aufweisen. Diese sind häufig den intraossalen benachbart und zeigen die Wachstumsrichtung des Tumors an [29].

Zur Metastasensuche hat sich das Röntgenbild des Thoraxes und das Computertomogramm (Thoraxschichtaufnahmen) bewährt. Zusätzlich werden sie zur Verlaufskontrolle bei der Beurteilung des Behandlungserfolges herangezogen.

Die CT zeigt die Remission des Weichteiltumors nach erfolgreicher Chemotherapie und kann eventuell, nach Einleitung der Chemo-/

Radiotherapie, eine begrenzte Aussage über die langfristige Prognose eines Ewing-Sarkom-Patienten machen [22,29,68].

1.8.1.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist wichtig für die Evaluation von Knochenmarks- und Weichgewebe sowie die Lagebeziehung zu Nerven und Gefäßen (Abb. 4 - 8).

Die MRT- Morphologie der Markraumläsion und der extraossären Veränderungen erscheinen am ehesten geeignet um benigne "pseudotumoröse" Prozesse wie hämatogene Osteomyelitis oder Periostitis und Streißfraktur von den Knochensarkomen abzugrenzen [48].

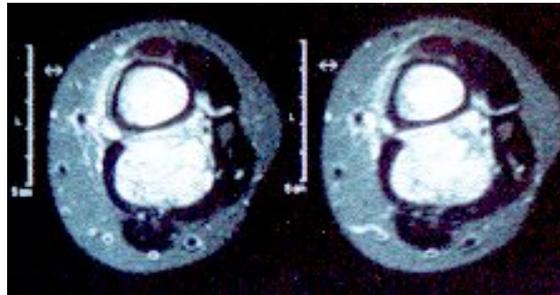


Abb. 4-8: Die MRT-Bilder zeigen eine abnorme intraossäre Masse an der distalen Tibiametaphyse. Expandierend, aber nicht die Wachstumsfuge überschreitend. Veränderungen im Falle eines 17-jährigen Jungens.

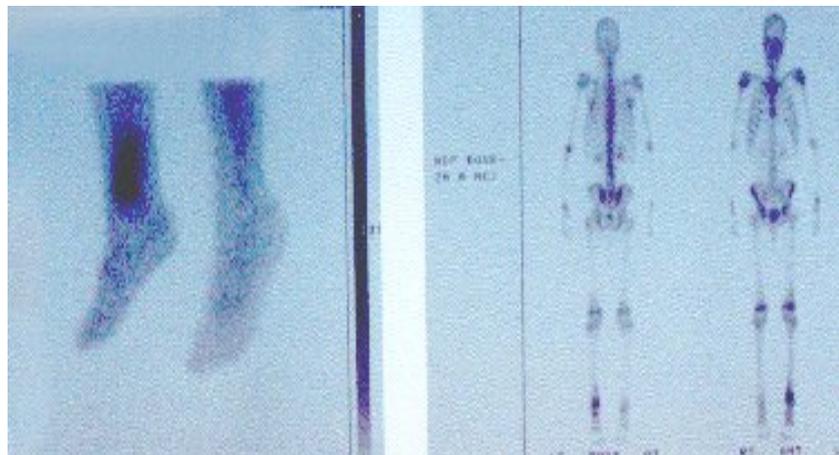
Einige Autoren sehen in der MRT eine Methode zur Überprüfung der Effektivität der Chemotherapie während der Behandlung [20,49]. Es scheint, daß die Knochenmarkskomponente nach der Behandlung

eine verstärkte Signalintensität aufweist, die mit dem MRT-Wasserverhalten vergleichbar ist.

Zur Einordnung des Patienten in eine Risikogruppe ist eine Volumetrie mittels CT und MRT erforderlich. Patienten mit einem Primärtumorvolumen von > 100 ml stellen eine Hochrisikogruppe dar.

1.8.2. Knochenszintigraphie

Der Tumor stellt sich im ^{99m}Tc - oder ^{67}Ga -Knochenszintigramm meist als ein Bezirk mit erhöhter Aktivitätsanreicherung dar [20]. Hiermit können die Ausbreitung des Primärtumors, ein multipler Knochenbefall und Fernmetastasen erfaßt werden (Tab. 9 und 10).



Tab. 9 und 10: Das Knochenszintigraphische Bild des 17jährigen Jungen zeigt die vermehrte Aktivitätsanreicherung an der distalen Tibia

1.8.3 Angiographie

Diese Methode wird gelegentlich herangezogen, um den exakten Weichteilbefall zu definieren. Hypervaskularisation und pathologisch geschlängelte Arterien prägen das typische Bild.

Die Angiographie wird auch zur Verlaufskontrolle bei präoperativer Chemotherapie angewandt.

1.8.4 Labor

Die Labordiagnostik beinhaltet das Routineblutbild und Differentialblutbild. Es besteht häufig eine Anämie mit Leukozytose [23].

Leukozytose und leichtes Fieber können irreführend an eine Osteomyelitis denken lassen [26].

Leukozytose gilt bei manchen Autoren als Faktor mit schlechter prognostischer Bedeutung [28, 65]. Ebenfalls als prognostisch schlecht einzustufen ist eine totale Lymphozytenzahl von mehr als 2000/ μ l, besonders bei Patienten ohne klinisch nachweisbare Metastasen [93].

Eine Thrombozytenzahl von mehr als 400.000/ μ l kann als Zeichen der Tumorpräsenz im Knochenmark mit schlechter Prognose vergesellschaftet sein [93].

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist meistens mäßig bis stark erhöht. Ebenfalls erhöht sind die Serumspiegel für CRP und Ferritin. Eine erhöhte Aktivität der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) kann von prognostischer Bedeutung sein [23,54,71]. Patienten mit höheren prätherapeutischen Serum-LDH-Werten (\geq 200 IE/l) haben geringere Überlebenszeiten im Vergleich zu den Patienten mit normalen Werten ($<$ 200 IE/l) [23].

Zur Abgrenzung gegenüber dem Osteosarkom wird die Aktivität der alkalischen Phosphatase bestimmt. Diese ist beim Osteosarkom erhöht, beim Ewing-Sarkom dagegen nicht.

Zur Unterscheidung vom Neuroblastom werden die Katecholamine im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Diese sind beim Neuroblastom erhöht, beim Ewing Sarkom dagegen nicht [46].

1.8.5 Biopsie

Die endgültige Diagnose wird ausschließlich durch die Knochenbiopsie mit histologischer Sicherung [44] sowie durch die immunhistochemische und zytogenetische Untersuchung des Materials zum Ausschluß anderer maligner Tumoren, die differentialdiagnostisch in Betracht kommen [79,80], gestellt. Um die Gewinnung ausreichender und repräsentativer Gewebeanteile für die histologische Begutachtung und die molekularbiologische Untersuchung zu gewährleisten, sollte eine offene Inzisionsbiopsie durchgeführt werden. Bei der Planung der Biopsie muß berücksichtigt werden, daß der Biopsiekanal und die Narbe kontaminiert werden und bei der späteren Lokaltherapie reseziert bzw. bestrahlt werden müssen.

Eine Knochenmarksuntersuchung läßt eine diffuse Knochenmarksinfiltration durch Tumorzellen erkennen und erlaubt eine Abgrenzung gegenüber dem Non-Hodgkin-Lymphom des Knochens.

Ein bis zu 90% konstantes Merkmal zytogenetischer Untersuchungen bei den Ewing-Tumoren ist der Nachweis der reziproken, chromosomalen Translokation t (11 ; 22) (q 24 ; q12) und ihrer spezifischen Genfusionstranskripte t (21; 22) (q22; q12) oder t (7; 22) (q22; q12).

Diese Methode setzt jedoch die Kultivierung von Tumorzellen aus frischen Biopsaten oder Tumorresektaten voraus. Das methodische Vorgehen ist technisch aufwendig und zeitintensiv [11].

Diese Translokation scheint zum jetzigen Zeitpunkt differentialdiagnostisch anderen immunologischen bzw. molekulargenetischen Befunden dieser Tumorentität überlegen zu sein und macht die Abgrenzung zu morphologisch ähnlichen Tumortypen wie den MPNET möglich [4].

Thorner et al. behaupten, daß die Präsenz der Translokation t (11 ; 22) (q 24 ; q12) nicht von prognostischer Bedeutung sein dürfte, wenn ein unterstützender histologischer Nachweis des Ewing-Sarkoms fehlt [86].

Immunhistochemisch wichtig ist aus dem selben Grund die Bestimmung von Glykoproteinen durch die PAS-Reaktion, sowie der Nachweis neuronaler Marker wie NSE (Neuron Spezifische Enolase), S-100 und Synaptophysin. Das MIC-2-Genprodukt sollte mitbestimmt werden, da es in nahezu allen Ewing-Tumoren nachweisbar ist. In Einzelfällen ist der Nachweis von Chromogranin, Vimentin, Zytokeratin, Aktin und LCA nützlich. Wünschenswert wäre die histologische Bestimmung von Proliferationsmarkern, als auch der Nachweis des chemotherapieresistenzassoziierten p-Glykoproteins [34, 79,87].

1.8.6 Pathologisch-anatomisches Erscheinungsbild

1. **Makroskopie:** Das Ewing-Sarkom stellt sich makroskopisch als Tumor mit soliden, nekrotischen und hämorrhagischen Anteilen dar. Die Farbe wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben: Grau-weiß [2], grau-weiß bis grau-rötlich oder glänzend [9].

Hämorrhagien und degenerative Bezirke verändern die ursprüngliche Farbe des Tumors [9].

In den frühen Stadien ist die Konsistenz des Tumors fest, später wird sie weich. In den zentralen Partien des Tumors hat Ewing [17] Nekrosen beobachtet, die leicht mit Eiter zu verwechseln sind.

2. **Histologie:** Das Ewing-Sarkom ist ein zellreiches und undifferenziertes Rundzellkarzinom. Die Zellen sind klein und polygonal mit blassem Zytoplasma, einem kleinen hyperchromatischen Nucleus und einem schlecht abgegrenzten Zellrand [17]. Die Zellen haben die Tendenz sich in Nestern oder soliden Zellsträngen anzuordnen, umhüllt von Blutkapillaren und unterteilt durch Bindegewebssepten.

Foote et al beschreiben die Rosetten- oder Pseudorosettenformation (Anordnung der Zellen in Ring- oder Rosettenform um Mikronekrosen) als Besonderheit des Tumors [19].

Dahlin (1978) hingegen nimmt diese Besonderheit nur bei wenigen Fällen an und grenzt somit das metastasierte Neuroblastom vom Ewing-Sarkom ab. Mehrere Studien haben zytologisch bewiesen, daß es eigentlich zwei Zellpopulationen mit Übergangsformen existieren. Zum einen die Zellen mit dem großen, hellen, gelegentlich eingekerbten Kern mit deutlichem Nucleolus und blassem undeutlich begrenztem Zytoplasmasaum und zum anderen die Zellen mit kleinerem dunklen Kern und deutlich begrenztem Zytoplasma.

Retikulinfasern stellen sich färberisch im Bereich von Blutgefäßen dar.

Mit der Hilfe der PAS (Periodic-Acid-Shift-Säure)-Färbung läßt sich Glykogen in den meisten Fällen nachweisen.

Zusammenfassend sieht die Histomorphologie des Ewing-Sarkoms folgendermaßen aus [75] :

- a) gleichmäßiges Zellbild mit blassem-, 7-9 μ großen Kern und kaum erkennbaren Plasmasäumen
- b) spärliche Nucleolen
- c) tumoreigene Gitterfasern zwischen den einzelnen Tumorzellen fehlen
- d) die Ausbreitung einer durch die Zelle produzierten Grundsubstanz fehlt
- e) der Glykogennachweis im Zytoplasma ist positiv. Dieser sollte aber nicht als Basiskriterium für die Klassifizierung herangezogen werden.

1.8.7 Immunhistochemische und biochemische Untersuchungen

F. van Valen et al konnten an der Ewing-Sarkom-Zelllinie-WE-68 neurale Marker nachweisen [87]. Diese Ewing-Sarkom-Zellen exprimieren Neurofilamente, die spezifische Strukturproteine neuronalen Gewebes darstellen und eine positive Reaktion auf NSE, Leu-7-Antigen (HNK-1) und S-100 Protein zeigen (Tab. 2).

Alle Zellen exprimierten Vimentin-Intermediärfilamente, ein normaler Befund für Zellen mesenchymalen, epithelialen und glialen Ursprungs.

Antikörper gegen	Positive Reaktion in
Vimentin	Alle Sarkome
Desmin	Rhabdomyosarkome
Muscle specific actin	Rhabdomyosarkome
Myoglobin	Rhabdomyosarkome
NSE	Ewing-Sarkom, MPNET, Rhabdomyosarkome
Protein S-100	Ewing-Sarkom, MPNET, Rhabdomyosarkome
Leu-7	Ewing-Sarkom, MPNET

Tab. 2: Wichtige Antikörper und ihre Nachweis

1.9 Therapie

1.9.1 Übersicht über die historische Entwicklung der Therapiekonzepte

Die Behandlung des Ewing Sarkoms basiert auf einer systemischen Chemotherapie und einer Lokalthherapie, die aufgrund der Radio-sensibilität des Tumors neben operativen auch radiotherapeutische Alternativen bietet [78] .

Dabei sollte die Chemotherapie so frühzeitig und so radikal wie möglich eingesetzt werden [34], da bereits bei Diagnosestellung mehr als 2/3 der Patienten manifeste oder okkulte Fernmetastasen aufweisen [54] .

Ewing stellte diese Tatsache fest, als es trotz Rückbildung des Tumors eines jungen Mädchens nach Radiotherapie zu einem Lokalrezidiv und pulmonalen Metastasen nach einem Jahr gekommen war [44]. Obwohl also eine lokale Beherrschung des Tumors nach Bestrahlung oder operativer Entfernung möglich war, traten dann Lokalrezidive oder Metastasen auf, und die Patienten verstarben

kurz danach. Die Behandlungsergebnisse waren in diesen Anfangsstadien sehr unbefriedigend. Retrospektive Studien haben 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 8% [2] und 24% [64] in den Jahren 1912 bis 1968 errechnet (Tab. 3).

Der Vergleich von Überlebensdaten wird stark eingeengt durch die Tatsache, daß viele Studien keine definitiven histologischen Kriterien erforderten, nach denen die verschiedenen Autoren ihre Fälle auswählten.

Die Wahl der Lokalbehandlung war lange strittig : Ablative Operation [9,46] und / oder Strahlenbehandlung [4,70]. Die Gefahr des Lokalrezidivs nach Strahlentherapie betrug ca. 20-30%. Viele Autoren waren der Auffassung, daß eine Erhöhung der Strahlendosis von 40 Gray auf 60 Gray einen besseren Therapieerfolg habe , wobei eine Mindestdosis von 40 Gray erforderlich sei .

Durch die Erhöhung der Strahlendosis über 50 Gray konnte die Lokalrezidivrate verringert werden [36,61]. Andererseits wäre diese Dosissteigerung mit einer Erhöhung der Morbidität verbunden.

Insgesamt konnte die 5-Jahres-Überlebensrate und die Anzahl Langzeitremissionen nicht wesentlich erhöht werden.

Ende der Sechziger Jahre wurde erkannt, daß das eigentliche Problem nicht die Therapie des Primärtumors, sondern die Metastasenbehandlung darstellt, da die Bestrahlung oder chirurgische Intervention als reine Lokalthapien dieses Problem nicht erfassen [4]. Die Lösung war die Anwendung von Methoden mit systemischer Wirkung: Zum einen die adjuvante Ganzkörperbestrahlung [37] mit verbesserten Therapieerfolgen bei hoher Morbidität und zum anderen die Intensivierung der Chemotherapie.

Die Einführung der adjuvanten Chemotherapie war revolutionär. Sie bewirkte eine verbesserte lokale Kontrolle und führte zur Eradikation der Mikrometastasen vor ihrer Entwicklung zu Makrometastasen. Remissionen des Primärtumors wurden in bis zu 90% der Fälle erreicht und das Auftreten von Lokalrezidiven wurde verhindert oder zeitlich hinausgezögert.

Das Ansprechen des Ewing-Sarkoms auf alkylierende Zytostatika ist seit längerem bekannt [83]. Unter den Alkylantien haben sich Cyclophosphamid, Stickstoff-Lost und Chlorambucil als wirksam erwiesen, wobei die größten Erfahrungen mit Cyclophosphamid vorliegen [77]. BCNU [1,3-Bis (chloräthyl)-nitrosoharnstoff], eine alkylierende Substanz weist keine Kreuzresistenz auf und hatte sich als Monotherapie als mangelhaft erwiesen [84] .

Andere wirksame Substanzen sind Vincristin, Dactinomycin, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Mithramycin und Adriamycin [83] .

Autor	Zeitraum	Anzahl der Patienten	5-Jahres-Überlebenszeit
Bethge (1955)	Daten vor 1938	435	8,5%
Dahlin et al (1961)	Daten bis 1961	165	15%
Philips - Higinbotham (1967)	Daten zwischen 1949-1959	54	24%
Falk und Alpert (1967)	Sammelstatistik bis 1967	944	7,9%
Pritchard et al (1975)	1912-1968	234	16%

Tab.3 : Wichtige Übersichtsarbeiten in Bezug auf die Überlebenszeit

Durch die Monotherapie mit Adriamycin konnte eine signifikante Besserung der Ergebnisse erreicht werden [65] .

Andere Studien berichten von vereinzelt Erfolgen in der monotherapeutischen Anwendung von Dactinomycin, 5-Fluorouracil oder Mithramycin. Zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse kam es jedoch nicht [84], obwohl durch die Monotherapien Remissionsraten bis zu 50% erreicht werden konnten [65,77] .

Erst die Polychemotherapie unter besonderer Berücksichtigung des Adriamycins konnte die Langzeitergebnisse verbessern [65,72,83] .

Hustu et al. (1968) behandelten fünfzehn Patienten mit lokalisiertem Ewing-Sarkom. Sie wurden mit lokaler Strahlentherapie und einer zyklischen Verabreichung von Vincristin und Cyclophosphamid über ein bis zwei Jahre behandelt [33].

Bei allen hatte sich eine Vollremission entwickelt , zwölf überlebten 4 bis 91 Monate nach Diagnosestellung und zehn waren ununterbrochen frei von Metastasen.

Durch die Einführung von Actinomycin D in die Polychemotherapie erzielte man einen weiteren Fortschritt [35,38,65]. Nach der Anwendung von Cyclophosphamid und Vincristin im Wechsel mit Actinomycin D über sechs Monate waren zehn von elf Patienten innerhalb einer 3- bis 17- monatlichen Beobachtungszeit rezidiv- und metastasenfrei [38] . Zusätzlich hatte man eine ZNS-Prophylaxe mit Schädelbestrahlung und intrathekaler Methotrexatgabe durchgeführt. Allerdings wurde der Nutzen dieser eingreifenden Therapie bezweifelt, da im Rahmen retrospektiver Studien die Tumorzellsuche bei routinemäßigen Liquoruntersuchungen negativ ausfiel [70].

Mitglieder der amerikanischen "Children's Cancer Study Group" (CCG), "Cancer and Leukemia Group B" (CALGB) und der "South-

west Oncology Group (SWOG) gründeten im Mai 1973 die "Inter-group Ewing-Sarcom-Study" (IESS), um unterschiedliche Therapien bezüglich der lokalen Tumorkontrolle auszuwerten [60]. Den Patienten wurden drei Behandlungsschemata zugeordnet : Regime I setzte die Kombination von Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Adriamycin (VACA) ein, Regime II hingegen basierte auf dem bekannten Schema Vincristin , Actinomycin D und Cyclophosphamid (VAC). Regime III beinhaltete neben VAC eine bilaterale pulmonale Bestrahlung mit 15 Gy in zehn Fraktionen. Der Primärtumor wurde bei allen Patienten mit 45 - 55 Gy in 5 bis 6 Wochen und einem zusätzlichen Boost von 10 Gy bestrahlt.

Die Ergebnisse unterschieden sich signifikant. Patienten des Behandlungsregimes I (VACA) wiesen eine 74%ige Überlebensrate auf. Bei Regime III (VAC + bilat. pulm. RT) wurde eine 58%ige Überlebensrate beobachtet. Bei Regime II (VAC-Schema) stellte man eine 35%ige Überlebensrate fest (Tab. 4).

Die Lokalrezidivrate betrug bei allen Patienten 13,4%. 42% der Patienten entwickelten Fernmetastasen.

Die Inzidenz von Lungenmetastasen und von Lokalrezidiven war bei den VACA behandelten Patienten signifikant niedriger [54]. Bei Patienten mit Primärtumor im Beckenbereich war die Prognose durch eine höhere Rate an Lokalrezidiven und Lungenmetastasen bei allen drei Therapieformen schlechter [60].

Regime	I	II	III
	Vincristin Actinomycin-D Cyclopho/mid Adriamycin	Vincristin Actinomycin-D Cyclopho/mid	VAC Bil. pulmonale Bestrahlung mit 15 Gy
Überlebensrate	74%	35%	58%

Anzahl der Protokollpatienten	187
Beobachtungszeit im Median	24-30 Monate
Lokalrezidive	25 Patienten (13,4%)
Metastasen	67 Patienten (35,8%)
Metastasen mit Lokalrezidiven	15 Patienten (8,0%)

Tab.4: Ergebnisse der Amerikanischen Intergroup Ewing-Sarkom-Studie (IESS)

Die bislang besten Ergebnisse bei der Behandlung des Ewing-Sarkoms wurden von Rosen et al. (1978) erzielt. Mit dem T2-Proto-

koll, in dem er schon 1970 die Medikamente Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Adriamycin in maximal tolerabler Dosis in zweiwöchigen Abständen anwandte, konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75% erreicht werden [74] .

Die Behandlungsdauer umfaßte acht Zyklen von jeweils drei Monaten Dauer. Der Primärtumor sollte mit Radiatio oder radikaler Operation behandelt werden . Allerdings wurde Adriamycin zum Teil in einer sehr hohen Dosierung verabreicht (bis 700 mg/m²), die heute unter Kenntnis der Kardiotoxizität des Medikaments nicht mehr vertretbar erscheint [40].

Da Metastasen bei 25 % der Patienten nach Beendigung der Chemotherapie auftraten und eine Verringerung der Adriamycin-Dosis notwendig wurde, entwickelte Rosen mit dem T6-Protokoll ein noch aggressiveres Behandlungskonzept. Es beinhaltete sieben unterschiedliche Cytostatika (VACA + Methotrexat niedrig dosiert + Bleomycin + BCNU), die alle intravenös appliziert werden.

Die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 Gy erfolgt nach Beendigung der 2. Phase des ersten T6-Blockes und ein chirurgischer Eingriff nach Beendigung des ersten T6-Blockes.

Nach 41 Monaten blieben 53 der 67 behandelten Patienten (79%) metastasenfrei. Vor der jeweiligen Lokalthherapie wurde bei allen Patienten unter T6-Behandlung eine Verkleinerung des Primärtumors beobachtet.

Sieben von 34 Patienten (10%), die als Lokalthherapie eine alleinige Bestrahlung erhielten, erlitten ein Lokalrezidiv.

Die Modifikation des T6-Protokolls unter Ausschluß von BCNU, stellt als T9- bzw. T11-Protokoll die Grundlage für die aktuelle Chemotherapie des Ewing-Sarkoms. Diese erfolgt nach dem Protokoll der Cooperativen Ewing-Sarcom-Study (CESS 1981).

1.9.2 Aktuelle Chemotherapiekonzepte

Die kooperative Ewing-Sarkom-Studie CESS 81 wurde im Januar 1981 von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (GPO) ins Leben gerufen. Das Therapiekonzept bestand in einer 18-wöchigen Polychemotherapie mit den Medikamenten Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Adriamycin (VACA), anschließender Lokalthherapie in Form von alleiniger Operation, Operation mit Nachbestrahlung bzw. anschließender Bestrahlung und Beendigung der systemischen Therapie wiederum durch zwei weitere 9-wöchige Chemotherapiezyklen.

Bei der Analyse der Risikofaktoren, bezüglich der lokalen Tumorkontrolle, haben sich das Tumolvolumen und das histologisch verifizierbare Ansprechen auf die Chemotherapie als signifikant herausgestellt [40].

In der Folgestudie CESS 86 wurden die Patienten nach Rückfallrisiko in zwei Gruppen eingeteilt:

A) Patienten mit einem Tumolvolumen von weniger als 100 ml (Standardrisiko-Patienten) erhielten weiterhin eine Chemotherapie nach dem VACA-Schema.

B) Patienten mit einem Tumolvolumen von über 100 ml bzw. einem zentral gelegenen Tumor (Hochrisiko-Patienten) bekamen statt Cyclophosphamid hochdosiertes Ifosfamid (VAIA).

Der Zeitpunkt der Lokalthherapie wurde auf Woche 9 vorverlegt, da die maximale Tumorregression auf die Chemotherapie während des 1. Zyklus beobachtet wurde [40].

Drei Möglichkeiten der Lokalthherapie standen zur Verfügung:

I. Radikale Operation mit kompletter Entfernung des tumortragenden Kompartiments ohne Bestrahlung.

II. Tumorresektion mit Nachbestrahlung der postoperativ verbliebenen Anteile des tumortragenden Knochens.

III. Alleinige Bestrahlung

Lediglich Patienten mit alleiniger bzw. postoperativer Bestrahlung wurden für die konventionelle bzw. hyperfraktionierte akzelerierte Bestrahlung randomisiert.

Die gesamte systemische Therapie umfaßte vier Chemotherapiezyklen von jeweils neun Wochen.

Dunst et al. [14] berichten von den vergleichenden Ergebnissen der GPO-Studien CESS 81 und CESS 86. Sie wiesen nach, daß hinsichtlich der lokalen Kontrolle, die radikale Operation am effektivsten und anderen lokalen Therapiemodalitäten deutlich überlegen ist.

Die Lokalrezidivrate betrug in CESS 81 bei radikaler Operation 3%, bei Resektion und Bestrahlung 17% und bei alleiniger Chemotherapie 47%. Auffällig war jedoch die hohe systemische Rezidivrate bei operierten Patienten.

In CESS 86 war die Rezidivquote insgesamt niedriger. Gegenüber CESS 81 war die deutlich reduzierte Lokalrezidivrate bei bestrahlten Patienten auffällig (Tab. 5). 6% Lokalrezidive traten bei Resektion und Bestrahlung und 15% Lokalrezidive bei alleiniger Radiotherapie auf. Alle Lokalrezidive wurden in der Pilotphase der Studie und nur bei großen, zentral gelegenen Tumoren beobachtet.

In CESS 81 war die lokale Kontroll- und Überlebensrate bei Patienten mit alleiniger Bestrahlung als Lokalthherapie schlecht [45]. Dies war zum Teil auf eine negative Patientenselektion, die relativ niedrige Strahlendosis, den späten Zeitpunkt der Lokalthherapie und auf eine hohe Rate gravierender Protokollabweichungen bei bestrahlten Patienten zurückzuführen.

In der Folgestudie CESS 86 hat man eine kombinierte operativ-radiotherapeutische Lokalthherapie favorisiert. Die Strahlendosis wurde auf 46 Gy postoperativ erhöht (60 Gy bei alleiniger Radiotherapie). Die Lokalthherapie wurde nach neun Wochen (erster VACA/ VAIA-Zyklus) vorverlegt und intensiviert.

Studie	Lokalthherapie	n	Remission	Rezidiv
CESS 81	OP	31	17 (55%)	1 (3%)
	OP+RT	29	20 (69%)	5 (17%)
	RT	32	14 (44%)	15 (47%)
CESS 86 + Pilotphase	OP	19	19 (100%)	0 (0%)
	OP+RT	37	32 (86%)	2 (6%)
	RT	20	15 (75%)	3 (15%)
CESS 86	OP	7	5 (71%)	0 (0%)
	OP+RT	23	22 (96%)	0 (0%)
	RT	10	10 (100%)	0 (0%)

Tab. 5: Remissions- und Rezidivraten in CESS 81 und CESS 86 in Abhängigkeit von der Lokalthherapie

Eine weitere Senkung der Lokalrezidivrate erscheint nur über eine Intensivierung der Lokalthherapie, z.B. in Form einer "konsolidierenden" Operation nach Radiotherapie möglich [12]. Dies bedeutet, daß man bei primär nicht operablen oder nur marginal resektablen Tumoren nach einer Radiotherapie die Frage der Operation erneut prüfen sollte. Als Konsequenz resultiert das Konzept der präope-

rativen Radiotherapie von Risikopatienten, wie es im EICESS 92-Protokoll (European Intergroup Ewing's Sarcoma Study) vorgesehen ist [41]. Dafür spricht der frühzeitige Einsatz der Radiotherapie vor Entwicklung einer Radioresistenz, das kleinere Bestrahlungsvolumen als bei postoperativer Radiotherapie (da postoperativ nicht nur das Tumolvolumen, sondern das gesamte, als potentiell kontaminiert anzusehende Resektionsgebiet ins Zielvolumen einzuschließen ist), die maximale Sterilisierung des Tumors vor operativen Manipulationen und letztens die konsolidierende Operation auch bei bi-optischer Tumorfreiheit nach Radiotherapie zur Minimierung des Lokalrezidivrisikos.

1.9.3 Die Rolle der chirurgischen Therapie

Bei lokalisierten Ewing-Sarkomen ist die chirurgische Intervention mindestens so effektiv wie die Strahlentherapie (Abb. 11- 13). Diese Effektivität spiegelt sich in der lokalen Kontrolle des Tumors und in der Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen, die nach Radiotherapie auftreten können, wieder [52,56,58,63].

Pritchard et al. (1975) berichten in einer retrospektiven Studie, daß diejenigen der 229 Ewing-Sarkom-Patienten, die chirurgisch behandelt wurden, eine bessere Prognose aufwiesen als jene, die mit anderen Methoden behandelt wurden [63].

In der Intergroup Ewing's Sarcoma Study (1978) wurde bewiesen, daß Patienten mit kompletter oder inkompletter Tumorsektion einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich der rezidivfreien ($p=0,03$) und der Gesamtüberlebenszeit ($p=0,01$) hatten im Vergleich zu den nur bestrahlten Patienten. Die mittlere Überlebenszeiten waren 240 und 152 Wochen entsprechend.

Onkologische Chirurgie basiert auf dem Prinzip der Kontrolle des Tumors und des Erhaltens der organischen Funktion [30]. Wenn der Tumor ossär lokalisiert und ohne hohe Morbidität resektabel ist, dann sollte die Resektion präferiert werden. Als solche resektable Knochen gelten die Rippe, die Fibula und die Klavikula. Andererseits sind Läsionen im Beckenbereich in der Regel groß und nicht einfach zu resektieren. Es sollte eine präoperative Chemotherapie durchgeführt werden, um die Ausdehnung des Tumors zu reduzieren und den Tumor resektabel zu machen.



Abb 11 - 13: Röntgenbilder im Bereich der linken distalen Tibia bei einem 17jährigen Ewing-Sarkom Patient. Tumorresektion, Endoprotheseimplantation und Fixation mittels Plattenosteosynthese.

Komplette chirurgische Resektion bedeutet die totale Entfernung des Tumors mit histologisch nachgewiesener Tumorfreiheit. Innerhalb der befallenen Kompartimente muß nach proximal und distal ein Sicherheitsabstand von 5 cm eingehalten werden. Weder die sogenannte Tumorkapsel noch der Tumor dürfen bei der Operation angeschnitten werden.

In einigen Fällen ist eine Amputation empfehlenswert. Dazu gehören große destruktive Läsionen und nicht einfach zu kontrollierende pathologische Frakturen. Dies gilt auch bei Kleinkindern mit Tumorlokalisation am distalen Femur, dem Unterschenkel und dem Fuß. Bei älteren Kindern, Erwachsenen und Lokalisation an den oberen Extremitäten ist die Indikation zur Amputation selten gegeben.

Art der chirurgischen Intervention	Indikation
Resektion	-Läsion im resektablen Knochen -Läsion im Becken
Amputation	-Große Läsion -Pathologische Fraktur -Bei Kleinkindern, an der distalen unteren Extremität

Tab. 6: Ewing-Sarkom. Indikationen für chirurgische Therapie

Nicht radikale Maßnahmen sind selbst als Palliativeingriffe bei primären Knochentumoren nicht gerechtfertigt, da das lokale Wachstum des Tumors hierdurch nicht vermieden werden kann. Der Zustand, der palliativ beseitigt werden sollte, tritt dann in aller kürzester Zeit wieder auf.

Bei Metastasen können dagegen nicht radikale Eingriffe gerechtfertigt sein. Insbesondere an der unteren Extremität und an der Wirbelsäule kann die Stabilität erhalten oder wiederhergestellt werden. In der Regel kommen hier die Prinzipien der Verbundosteosynthese oder bei gelenknahen Prozessen die Tumorendoprothese in Frage.

2. Fragestellung der Arbeit

Zwischen 1970 und 1992 wurden 53 Patienten mit Ewing-Sarkom in den Universitätskliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf registriert und behandelt. Bei all diesen Patienten war das Ewing-Sarkom nach den beschriebenen Kriterien gesichert.

Alle für den Tumor relevanten Daten von der Aufnahme in das Studienprotokoll bis hin zu den Behandlungsergebnissen wurden nach standardisierten Kriterien erhoben.

Ziel der Arbeit ist die prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren in Bezug auf die Überlebenszeit bzw. auf die rezidivfreie Überlebenszeit der Ewing-Sarkom-Patienten zu überprüfen und mit der Literatur zu vergleichen.

Diese Faktoren, die in der Literatur bereits vielfach beschrieben wurden, sind das Geschlecht des Erkrankten, die Tumorlokalisation, das Vorhandensein eines Resttumors nach Lokalthherapie, der chirurgische Eingriff bzw. die Art der Operation, die Chemotherapie, die Strahlentherapie bzw. die Dosierung und schließlich der histologische Typ des Tumors.

Dabei sollte festgestellt werden, ob signifikante Unterschiede bezüglich der o.g. Größen bestehen und ob diese mit den in der Literatur beschriebenen Faktoren übereinstimmen.

3. Statistische Methoden

3.1 Überlebenszeitanalyse

Überlebenszeitanalysen sind Längsschnittauswertungen und beziehen sich auf den dokumentierten Langzeitverlauf eines Patientenkollektivs. Nach den Regeln der Tumordokumentation ist die Überlebenszeit die zeitliche Differenz zwischen der Erstdiagnose eines Primärtumors und dem Tod des Patienten. Überlebenszeiten werden zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen herangezogen.

In diesem Zusammenhang versteht man unter einer Überlebenszeit nicht nur die Zeit bis zum Tod, sondern die Zeitspanne von einem festgesetzten Anfangsdatum bis zum Eintritt eines bestimmten Endereignisses. Es können mehrere Endereignisse vorgegeben werden. Die Überlebenszeit endet, sobald eines davon als erstes eintritt.

Die Ursache des Dokumentationsabschlusses ist von Bedeutung, weil es sich neben dem Tod des Patienten auch um Gründe wie Umzug oder Verweigerung der Nachsorge handeln kann.

Nur wenn mit „Patient verstorben“ abgeschlossen wird, ist die Zeit zwischen Erstdiagnose Dokumentationsabschluß tatsächlich als Überlebenszeit zu werten. In dieser Studie wurden als Zielgrößen das Überleben und das rezidivfreie Überleben gewählt.

Anfangsdatum ist in beiden Fällen der Tag, an dem der Tumor diagnostiziert wurde.

Endereignisse sind Tod nach Rezidiv, Tod in Remission oder Tod als Tumorfolge in Bezug auf das Überleben und Entwicklung eines Rezidivs in Bezug auf das rezidivfreie Überleben.

Das Ereignis, das als erstes eintritt, beendet das rezidivfreie Überleben.

Ein typisches Problem bei Daten dieser Art ist die Unvollständigkeit der Angaben, die sich ergibt, wenn für eine Beobachtungseinheit keines der vorgegebenen Endereignisse beobachtet werden konnte. Dafür kann es viele Gründe geben. Die vorgesehene Nachbeobachtungszeit der Studie kann beendet sein, der Kontakt zum Patienten kann verlorengegangen sein oder ein anderes Ereignis kann die Beobachtung des eigentlichen Endereignisses unmöglich machen.

3.2 Deskription der Überlebenszeit

In der Tumordokumentation ist die Überlebenszeit definiert als Zeitintervall zwischen den beiden Ereignissen Erstdiagnose und Tod des Patienten.

Die verschiedenen Verfahren lassen sich jedoch auf viele medizinische Sachverhalte übertragen. Bestimmend ist, daß an einem vorgegebenen Kollektiv Zeitintervalle zwischen zwei genau definierten Ereignissen untersucht werden sollen. Wie z.B.

- krankheitsfreier Zeitraum: Der Intervall zwischen Abschluß einer Therapie und Rezidiv einer Erkrankung.

- Heilungszeit: Intervall zwischen Manifestation einer Erkrankung und Heilung des Patienten.

Die Lösung dieser Probleme wird kompliziert durch die Tatsache, daß Tod oder Rezidiv nicht bei allen Patienten im Beobachtungszeitraum auftreten und daß der Beobachtungszeitraum von Patient zu Patient variiert.

Aus diesen Gründen können "normale" deskriptive Methoden wie Berechnung von Mittelwerten der Beobachtungszeiträume oder Intervalle nicht angewendet werden. Grund dafür ist, daß man die tatsächliche Intervalllänge für eine Vielzahl von Patienten noch nicht kennt.

Zur Beschreibung der Überlebenszeit muß ein adäquates statistisches Verfahren sowohl den Anteil der bereits verstorbenen als auch den Anteil der noch lebenden Patienten beschreiben.

Wichtig zum Verständnis der statistischen Methoden sind die Begriffe zensiertes oder nicht zensiertes Ereignis und zensierte oder nicht zensierte Beobachtung.

Nicht zensierte Beobachtungen liegen vor, wenn innerhalb des Beobachtungszeitraumes definitive Zielereignisse auftreten, zensierte Beobachtungen im anderen Fall. Die Definition der Zielereignisse hängt von der jeweiligen Fragestellung ab. Die Zeiträume werden in Monaten angegeben.

Beispiel: Stirbt der Patient im Beobachtungszeitraum, so ist das eigentliche Zielereignis, der Tod, eingetreten. Solch ein Ereignis nennt man nicht zensiert. Stirbt der Patient jedoch nicht bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes, liegt eine zensierte Beobachtung vor.

In diesem Fall wird die Überlebenszeit der betreffenden Beobachtungseinheit als rechts zensiert bezeichnet.

Von links zensierten Daten spricht man, wenn ausschließlich ein maximaler Wert festgelegt ist (solche Daten ergeben sich beispielsweise bei Messinstrumenten, deren Anzeige erst ab einer gewissen Schwelle anspricht).

Die Zensierungen sind nicht unproblematisch für die Auswertung. Man muß sorgfältig prüfen, ob die eingeführten Zensierungsgründe in einem Zusammenhang mit den vorgegebenen Endereignissen stehen können.

Wenn das der Fall sein sollte, können sich erhebliche Verzerrungen ergeben.

Würde z.B. der Abbruch der protokollgemäß vorgesehenen Therapie als Zensierungsgrund eingeführt, so könnte sich auf folgende Weise eine erhebliche Verzerrung der Auswertung ergeben:

Das Rezidiv des Ewing-Sarkoms kündigt sich durch Verschlechterung des Allgemeinzustandes an. Die Fortsetzung der vorgesehenen Therapie ist unmöglich. Die Therapie wird abgebrochen und das bis dahin erreichte rezidivfreie Überleben wird als zensierte Überlebenszeit zu den Daten genommen.

Das einige Wochen später diagnostizierte Rezidiv wird nicht mehr gewertet. Eine erhebliche Überschätzung des rezidivfreien Überlebens wäre die Folge.

Eine rechtszensierte Überlebenszeit enthält die Information, daß die tatsächliche Überlebenszeit mit Sicherheit länger dauert, als der zensierte Wert angibt. Durch ein Schätzverfahren kann diese Information korrekt berücksichtigt werden. E. Kaplan und P. Meier haben die theoretischen Eigenschaften dieses Verfahrens dargestellt.

3.3 Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebenszeiten

Die Kaplan-Meier-Methode ist geeignet, den Anteil $S(t)$ der Beobachtungseinheiten zu schätzen, die unter den Bedingungen der Studie den Zeitpunkt t überleben (s für Survival). Diesen Anteil nennt man auch Überlebensrate bezüglich t .

Die Schätzung für $S(t)$ wird üblicherweise mit $S'(t)$ bezeichnet.

Die Berechnung des Schätzwertes $S'(t)$ ist im Grunde einfach, erfordert aber einige Vorbereitungen.

Zu jeder Beobachtungseinheit müssen die aus der Differenz von Anfangs- und Enddatum berechneten Überlebenszeiten vorliegen. Zusätzlich muß von jeder Überlebenszeit bekannt sein, ob sie zensiert ist oder nicht. Zensierte Überlebenszeiten werden durch ein hochgestelltes Pluszeichen + gekennzeichnet.

Es wird die gemeinsame Rangliste aller zensierten und nicht zensierten Überlebenszeiten gebildet. Sollte zufällig eine zensierte mit einer nicht zensierten Überlebenszeit übereinstimmen, so wird für die folgenden Berechnungen die zensierte stets als die längere von beiden aufgefaßt.

Zur Beobachtung der Schätzung $S'(t)$ benötigt man ferner:

$0 = T_0 < T_1 < T_2 < \dots < T_K$, die aufsteigend sortierte Reihenfolge der Zeitpunkte, bei denen ein Endereignis eingetreten ist.

n_i , die Anzahl der Beobachtungseinheiten, die mit Sicherheit mindestens bis zum Zeitpunkt T_i überleben ($i = 1, 2, 3, \dots, K$)

Es ist $n_1 > n_2 > \dots > n_K$, denn bei jedem T_i reduziert sich die Anzahl der überlebenden Beobachtungseinheiten ($i = 1, 2, 3, \dots, K$)

d_i , die Anzahl der Beobachtungseinheiten, die zum Zeitpunkt t_i sterben. Demnach ist $n_i - d_i$ die Anzahl der Beobachtungseinheiten, die den Zeitpunkt T_i überleben ($i=1, 2, 3, \dots, K$).

$$S'(t) = \begin{cases} 1 & (0 \leq t < t_1) \\ \frac{n_1 - d_1}{n_1} \cdot \frac{n_2 - d_2}{n_2} \cdot \dots \cdot \frac{n_i - d_i}{n_i} & (t_i \leq t < t_{i+1}) \end{cases}$$

Um die Schätzung $S'(t)$ besser zu verstehen, soll die Berechnung nach der o.g. Formel schrittweise nachvollzogen werden.

Im Zeitraum $0 \leq t < t_1$ vor Eintritt der ersten Endereignisse bleibt die geschätzte Überlebensrate $S'(t)$ konstant gleich 1. Im Zeitpunkt t_1 treten die ersten d_1 -Endereignisse ein.

n_1 -Beobachtungseinheiten überleben mit Sicherheit bis zu diesem Zeitpunkt.

Falls es im Zeitraum $0 < t < t_1$ keine Zensierungen gegeben hat, ist n_1 gleich dem Stichprobenumfang n , ansonsten ist n_1 entsprechend kleiner als n .

In t_1 fällt $S'(t)$ von 1 auf $(n_1 - d_1) / n_1$. Von denen, die t_1 erreichen, ist das der Anteil, der t_1 überlebt.

Im Zeitraum $t_1 \leq t < t_2$ bleibt $S'(t)$ wieder konstant, da in diesem Intervall keine Endereignisse eintreten. Falls es in diesem Zeitraum auch keine Zensierungen gibt, überleben alle $n_1 - d_1$ Beobachtungseinheiten mit Sicherheit bis zum Zeitpunkt t_2 . In diesem Fall ist $n_2 = n_1 - d_1$.

Andernfalls ist n_2 entsprechend kleiner als $n_1 - d_1$.

Von den n_2 -Beobachtungseinheiten, die t_2 erreichen, ist $(n_2 - d_2) / n_2$ der Anteil, der t_2 überlebt.

Die geschätzte Überlebensrate $S'(t)$ erhält man durch Multiplikation der beiden Anteile.

$$S'(t) = \frac{n_1 - d_1}{n_1} \cdot \frac{n_2 - d_2}{n_2} \quad (t_2 \leq t < t_3)$$

Entsprechend wird die Rechnung über t_3 hinaus bis t_K fortgesetzt.

Das Ergebnis ist die absteigende Treppenfunktion. Jenseits von t_k ist $S'(t)$ nicht definiert. In der graphischen Darstellung ist es aber üblich, $S'(t)$ bis zur längsten zensierten Überlebenszeit zu zeichnen. Treten in der ganzen Stichprobe keine zensierten Überlebenszeiten auf, dann vereinfacht sich $S'(t)$ wegen $n_i - d_i = n_i + 1$ ($i = 1, 2, 3, \dots, K - 1$) durch Kürzen bis zur übersichtlichen Form.

$$S'(t) = n_i / n \quad (t_{i-1} \leq t < t_i, \quad i = 1, 2, \dots, k, \quad t_0=0)$$

In dieser Form ist die Schätzung unmittelbar einleuchtend. Die Überlebensrate im Intervall $t_{i-1} \leq t < t_i$ wird durch den Anteil derer geschätzt, die diesen Intervall überleben.

Der mathematische Hintergrund für diese Schätzmethode ist das Rechnen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten.

Wie jede Schätzung ist auch $S'(t)$ zufälligen Schwankungen unterworfen, die man durch die Varianz $V[S'(t)]$ der Schätzung mißt. Nach Greenwood schätzt man $V[S'(t)]$ durch

$$V[S'(t)] = S'(t)^2 \sum_{j=1}^i d_j / n_j(n_j - d_j) \quad (t_i \leq t < t_{i+1})$$

Wesentlich einfacher, aber für überschlägige Berechnungen ausreichend ist der Schätzwert

$$V[S'(t)] = \frac{S'(t)^2 \cdot [1 - S'(t)]}{n_i} \quad (t_i \leq t < t_{i+1}),$$

folgt aus der Varianzformel wie die Binomialverteilung.

Es ist bei der Auswertung von Überlebenszeiten folgendes zu beachten:

- Die Nachbeobachtungszeit der Studie muß ausreichend lang bemessen sein.

Es muß in der Planung sichergestellt werden, daß der erforderliche organisatorische Aufwand auch geleistet werden kann.

- $S'(t)$ besitzt methodisch bedingt eine große Streuung, die im allgemeinen mit wachsendem T größer wird. Daher sollte man von vornherein auf einen ausreichend großen Stichprobenumfang achten und

ein scheinbares „Plateau“ am Ende der Treppe nicht überwerten.

- Ereignisse, die zu einer Zensurierung der Überlebenszeit führen, dürfen in keinem Zusammenhang mit den eigentlichen Endereignissen stehen.

- Anfang und Ende der betrachteten Überlebenszeit müssen sorgfältig definiert und bei einer Veröffentlichung der Ergebnisse auch angegeben werden. Die Terminologie in der einschlägigen Literatur ist nicht einheitlich. Überlebenszeiten mit gleichem Namen aber aus verschiedenen Studien können unterschiedlich definiert sein.

3.4 Spezielle Testverfahren

Die medizinische Fragestellung muß in ein mathematisches Modell übersetzt werden.

Dieser Schritt erfordert die enge Zusammenarbeit von Medizinern und Statistikern. Die wesentlichen Aspekte des medizinischen Problems müssen angemessen mathematisch beschrieben werden.

Im mathematischen Modell wird die medizinische Fragestellung auf eine aus Null- und Gegenhypothese bestehende Alternative reduziert. Dabei muß auch entschieden werden, ob die Alternative einseitig oder zweiseitig zu formulieren ist.

Anschließend wird die Durchführung des Tests erklärt.

Sie besteht aus:

- der Wahl der Irrtumswahrscheinlichkeit α
- der Bestimmung der zugehörigen Quantile, die die Grenzen des Verwerfungsbereiches bilden,
- der Berechnung der Prüfgröße,
- der Feststellung, ob die Prüfgröße im Verwerfungsbereich liegt oder nicht und
- der Formulierung des Testergebnisses.

Die Tests sind nach bestimmten Kriterien geordnet:

- Nach der Anzahl der zu vergleichenden Stichproben unterscheidet man zwischen Ein-, Zwei- und Mehrstichprobentests.
- Abhängig davon, ob im Versuch eine Blockbildung durchgeführt wird, unterscheidet man zwischen Tests für verbundene und Tests für unverbundene Stichproben.

- Sind die Hypothesen Aussagen über Parameter einer Verteilungsfunktion von bekanntem Typ spricht man von parametrischem Test. Andernfalls spricht man vom nicht parametrischen Test.

3.5 Logrank – Test

Der Logrank-Test ist ein Test, der zensierte Daten zuläßt. Er eignet sich daher gut zum Vergleich von Überlebenszeiten.

Es werden zwei unverbundene zufällige Stichproben gezogen. In beiden Stichproben wird als Zielgröße eine Überlebenszeit gemessen.

Die Überlebenszeiten können zensiert sein. Zensierung und Endereignis sind unabhängig voneinander. Mit dem Logrank-Test wird untersucht, ob die Überlebenszeit in beiden Stichproben der gleichen Verteilung folgt.

In einem klinischen Versuch wird ein Patient mit einer bestimmten bösartigen Erkrankung eine von zwei zur Auswahl stehenden Chemotherapien T 1 oder T 2 zufällig zugeteilt.

T 2 ist eine intensivere Therapie als T 1. Es soll geprüft werden, ob die Intensivierung zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt.

Das Überleben beginnt mit dem ersten Tag der Therapie und endet mit dem Tod.

3.6 Statistische Signifikanz

Bei der Lektüre statistischer Diskussionen in medizinischen Publikationen entsteht häufig der Eindruck, als sei das Signifikanzniveau α ein Maß für die Bedeutung des Ergebnisses:

Je kleiner das Alpha (α) desto bedeutender das Ergebnis. Das ist eine Fehlinterpretation. Das Signifikanzniveau ist allein eine Kennzeichnung des Entscheidungsverfahrens, welches der getroffenen Entscheidung zugrundeliegt. Es handelt sich um ein Maß für seine Anfälligkeit gegenüber dem Fehler 1. Art.

Ob die nach den Regeln dieses Verfahrens getroffene Entscheidung nun ihrerseits medizinisch von Bedeutung ist, kann daraus nicht abgeleitet werden. Ein Test kann aufgrund eines großen Stichprobenumfangs eine so große Schärfe bekommen, daß auch medizinisch unbedeutende Unterschiede statistisch signifikant werden. Umgekehrt ist es auch möglich, daß medizinisch wichtige Hinweise,

die in den Daten enthalten sind, aufgrund geringer Fallzahlen statistisch nicht signifikant sind.

3.7 Statistische Standardverfahren

Die statistische Aufarbeitung umfaßt einen tabellarischen und einen graphischen Teil. Zuerst der tabellarische Teil. Die Spalten bezeichnen:

1. Time : Zeitraum in Monaten, der verstrichen ist zwischen Beginn der Beobachtung und Eintritt des Zielereignisses.
2. Status : Bezeichnet die Art des Zielereignisses, genauer gesagt die Ausprägung der Statusvariablen. Anhand der Ausprägung kann entschieden werden, ob es sich um eine zensierte oder nicht zensierte Beobachtung handelt.
3. Cumulative Survival proportion : Das ist der eigentliche Kaplan-Meier-Schätzer, der die Wahrscheinlichkeit angibt, mit der ein Individuum des beobachteten Kollektivs das Zielereignis nach dem entsprechenden Zeitraum (time der entsprechenden Zeile) auftritt.
4. Standard-error : Hier findet man die Bezeichnung des Standardfehlers für die kumulative Survival-Proportion.
5. Kumulative events : In dieser Spalte werden die bis zum protokollierten Zeitpunkt eingetretenen nicht zensierten Zielereignisse gezählt.
6. Number remaining : Anzahl der verbleibenden (nach dem protokollierten Zeitraum noch Lebenden) beobachteten Fälle.

Man beachte, daß die Tabelle aufsteigend nach den Beobachtungszeiträumen geordnet ist. Zuerst werden alle Fälle mit Beobachtungszeitraum I protokolliert, dann mit Beobachtungszeit II fortlaufend bis zum längsten Beobachtungszeitraum des untersuchten Kollektivs. Am Ende des zweiten Zeitblocks für einen Beobachtungszeitraum werden die Werte "Cumulative Survival" und "Standard error" berechnet.

Diese Informationen werden dann anschließend in die Graphik übertragen.

Die X-Achse der Graphik repräsentiert die Überlebenszeit, an die Y-Achse ist die "cumulative survival proportion" aufgetragen. Bei der Graphik handelt es sich um eine Treppenfunktion. Die "cumulative survival proportion" beginnt bei 1 und sinkt beim Zeitpunkt, der den „Time“-Eintrag des 1. Zeilenblocks der Tabelle entspricht, auf dem dort berechneten Wert für die "cumulative survival proportion".

Der Wert bleibt auf diesem Niveau bis zu dem Zeitpunkt, der dem Zeitpunkt des zweiten Zeilenblocks der Tabelle entspricht, um an dieser Stelle auf den in der Tabelle stehenden Wert zu sinken. Nach dieser Vorgehensweise lassen sich die Daten der Tabelle (time und cumulative survival proportion) in die Graphik umformen.

Sowohl Graphik als auch Tabelle sind demnach so zu interpretieren: Cumulative survival proportion zu einem bestimmten Zeitpunkt X bezeichnet den Anteil des untersuchten Kollektivs, bei dem bis zum Zeitpunkt eines der nicht zensierten Endereignisse noch nicht eingetreten ist.

An die Tabelle schließt sich das Protokoll des Mittelwertes und des Medians an. Weiterhin protokolliert sind die entsprechenden Standardfehler und die 95% Konfidenzintervalle.

Konfidenzintervalle: Prinzipiell weiß man beim Schätzen nicht, wie weit der Schätzwert vom wahren Wert entfernt liegt. Mit dem Konfidenzintervall gibt man bei vorgegebener Konfidenzwahrscheinlichkeit $(1-\alpha)$ ein Intervall um den ermittelten Schätzwert an, das den wahren Wert mit dieser Konfidenzwahrscheinlichkeit enthält. $(1-\alpha)$ bezeichnet man als Konfidenzwahrscheinlichkeit, α als Irrtumswahrscheinlichkeit.

Deskription einer quantitativen Variablen: Bei der Beschreibung einer quantitativen, intervallskalierten Variablen ist die Berechnung der Lage- und Streuungsparameter möglich.

Lageparameter:

- Mean
- Median
- Mode

Streuungsparameter:

- Min
- Max
- Standardabweichung
- Standardfehler des Mittelwertes

4. Ergebnisse

4.1 Analyse von Prognosefaktoren in Bezug auf die Überlebenszeit

4.1.1 Geschlecht

Von den 53 analysierten Patienten waren 26 männlichen und 27 weiblichen Geschlechts.

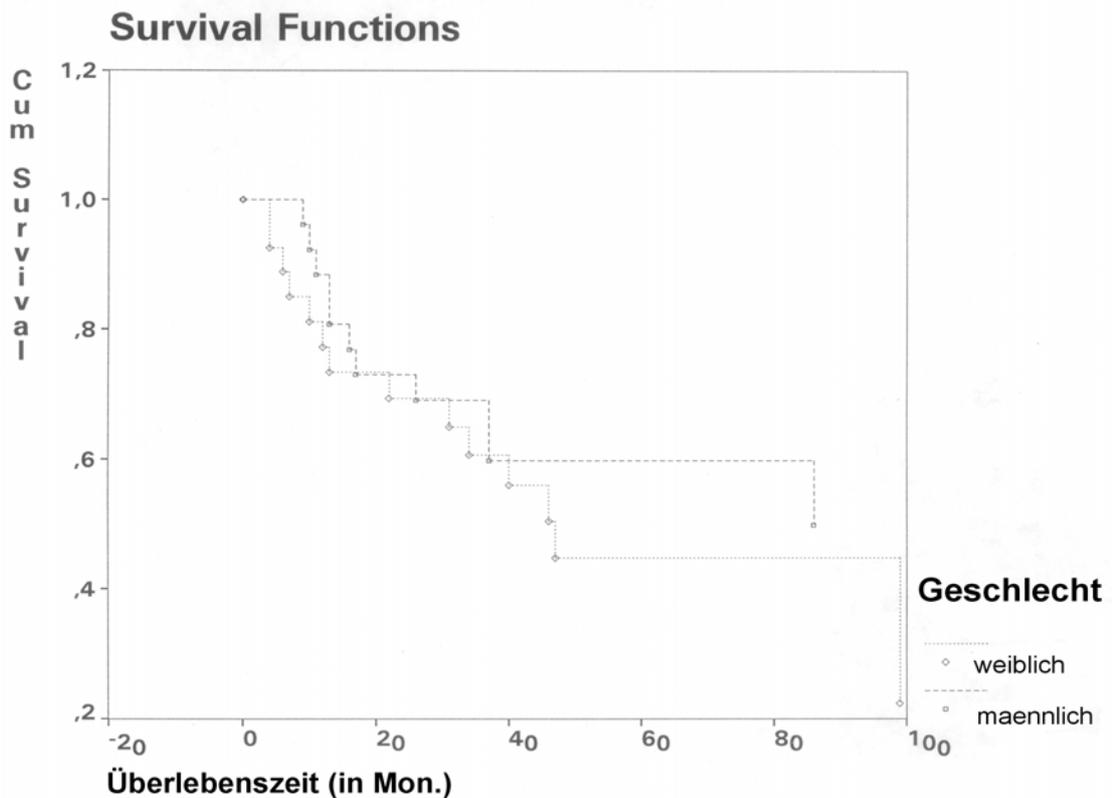


Abb.10 : Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von den 26 männlichen Patienten verstarben 11 innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $90,29 \pm 13,03$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (64,77; 115,82) und der Median mit 86 Monaten angegeben werden.

Die restlichen 15 männlichen Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in Remission (57,59%).

Von den 27 weiblichen Patienten verstarben 14 innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $58,75 \pm 8,52$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (42,06; 75,45) und der Median mit 47 Monaten angegeben werden.

Die restlichen 13 weiblichen Patienten (48,15%) befanden sich in Remission.

Im Gesamtkollektiv befanden sich damit 28 Patienten zum Zeitpunkt der Analyse in Remission (52,83%).

4.1.2 Tumorlokalisation

Es wurde überprüft, ob die Tumorlokalisation unabhängig von der klassischen Einteilung in zentral, proximal oder distal, einen signifikanten Einfluß hat.

Bei elf Patienten war der Tumor an den Rippen oder an den Wirbelkörpern lokalisiert. Sechs dieser Patienten verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $64,55 \pm 11,97$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (64,55 ; 11,97) und der Median mit 47 Monaten angegeben werden.

Die restlichen fünf Patienten befanden sich in Remission (57,59%).

Bei 22 Patienten war der Tumor an den Extremitäten (Tibia, Femur, Fibula, Humerus) lokalisiert. Sieben verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $99,28 \pm 15,13$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (69,63 ; 128,92) und der Median mit 99,28 Monaten angegeben werden.

Die restlichen 15 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in Remission (68,18%).

Bei acht Patienten befand sich der Tumor im Becken. Sechs verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $41,25 \pm 13,58$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (14,64 ; 67,86) und der Median mit 17 Monaten angegeben werden.

Die restlichen zwei Patienten befanden sich in Remission (25,00%).

Weitere fünf Patienten hatten einen multifokalen Tumor. Drei verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $21,44 \pm 7,11$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (7,50 ; 35,38) und der Median mit 13 Monaten angegeben werden.

Die restlichen zwei Patienten befanden sich in Remission (40,00%).

Im Gesamtkollektiv befanden sich somit 24 der 46 Patienten in Remission (52,83%).

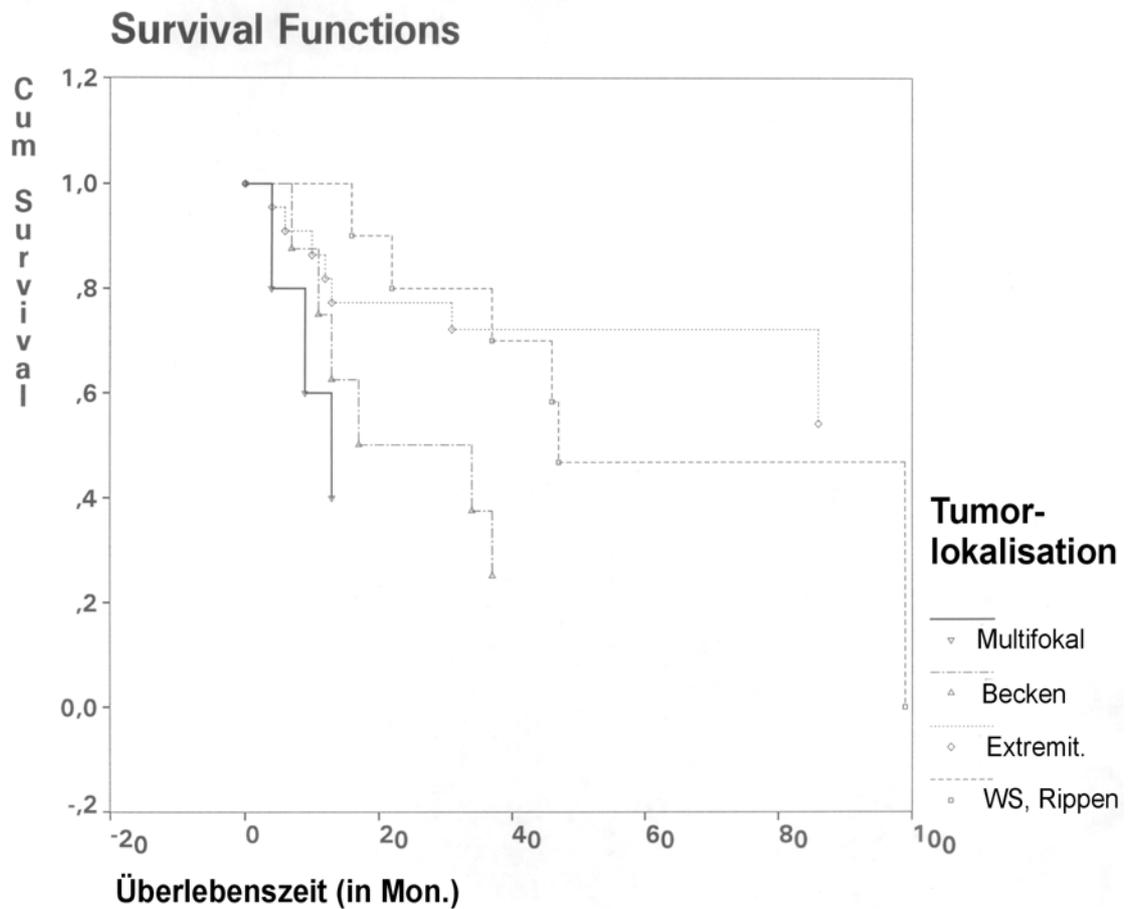


Abb. 11: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Die restlichen sieben Patienten des Patientengutes wiesen seltene Lokalisationen wie Nackenweichteile oder Kiefer auf, so daß man sie aufgrund der kleinen Zahl statistisch nicht einzeln auswerten konnte.

4.1.3 Resttumor :

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Zum einen in diejenige, die nach Therapie einen Resttumor aufwiesen und zum anderen in diejenige die keinen Resttumor hatten.

47 Patienten der analysierten Gruppe waren nach der Therapie tumorfrei.

21 verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $84,53 \pm 10,05$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (64,83 ; 104,24) und der Median mit 86 Monaten angegeben werden.

Die restlichen 26 Patienten befanden sich in Remission (55,32%).

Sechs Patienten hatten nach der Lokalthherapie noch einen Resttumor. Vier verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $59,50 \pm 19,05$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (22,17; 96,83) und der Median mit 37,00 Monaten angegeben werden.

Die restlichen zwei Patienten (33,33%) wurden weiter behandelt und befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in Remission.

Im Gesamtkollektiv befanden sich damit 28 Patienten in Remission (52,83%).

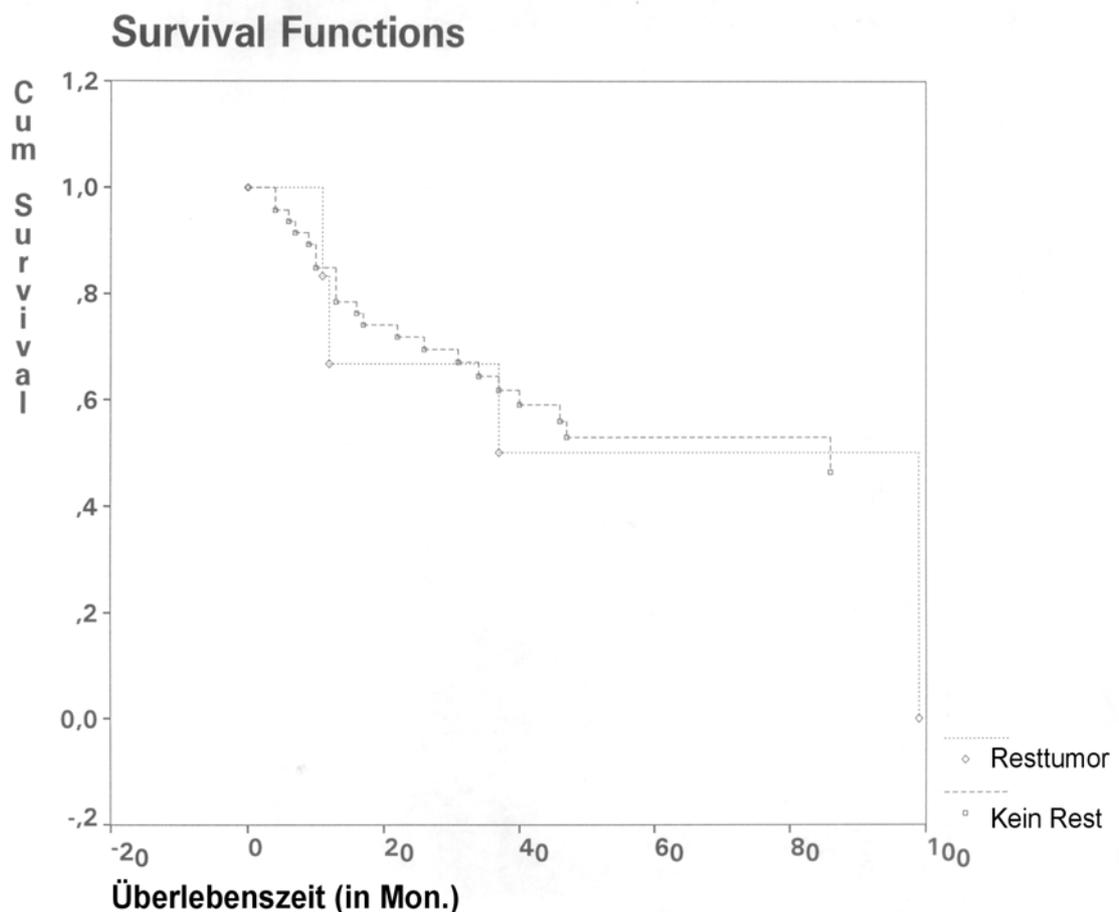


Abb. 12: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Resttumor

4.1.4 Operation

Es wurde überprüft, ob im Rahmen der Behandlung des Primärtumors eine Operation durchgeführt wurde.

Bei 11 Patienten gehörte die Operation nicht zu der Behandlung. Sieben Patienten dieser Gruppe verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $45,01 \pm 13,70$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (18,17 ; 71,86) und der Median mit 13 Monaten angegeben werden. Die restlichen vier Patienten befanden sich in Remission (36,36%).

Bei 42 Patienten wurde eine Operation durchgeführt. 18 dieser operierten Patienten verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $87,54 \pm 10,29$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (67,36; 107,72) und der Median mit 87,54 Monaten angegeben werden.

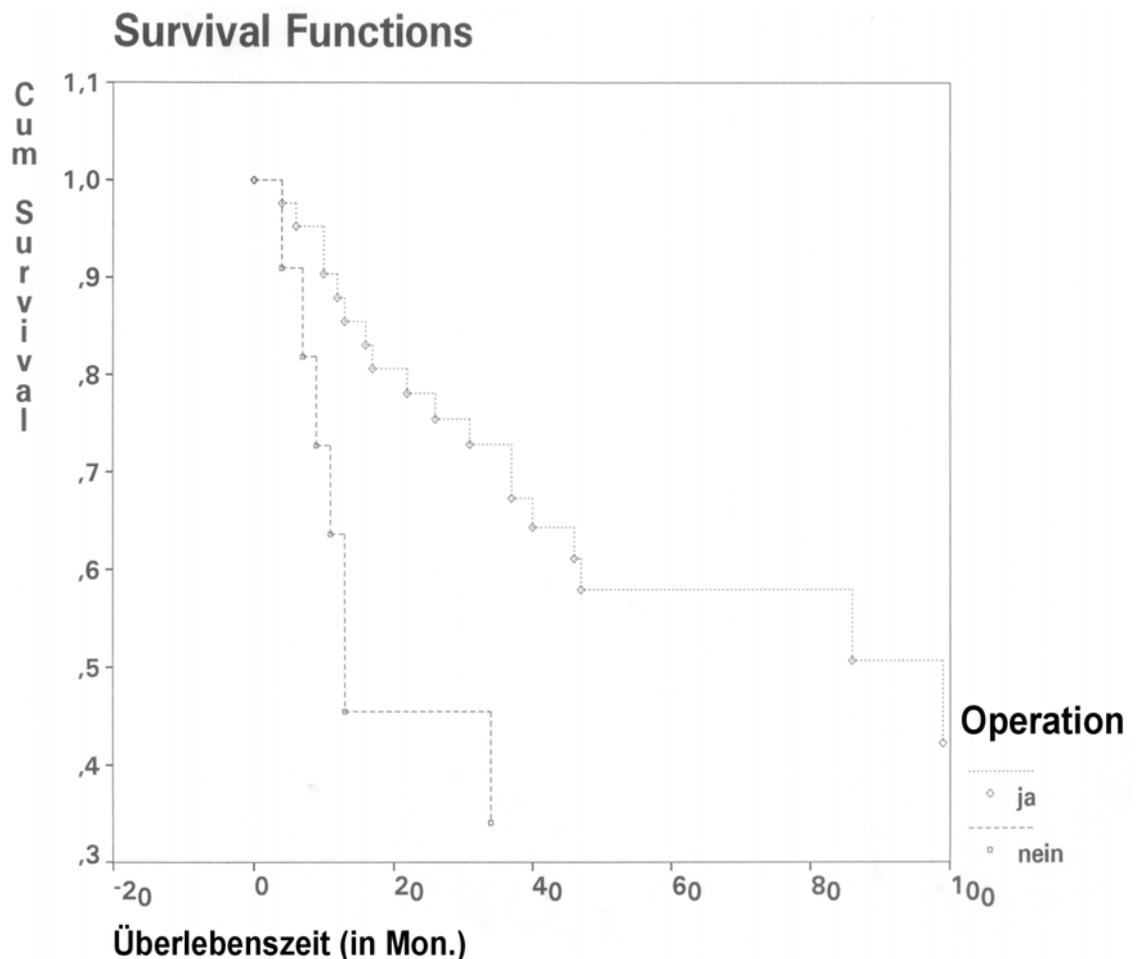


Abb.13: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Faktor "Operation"

Die übrigen 24 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in Remission (57,14%).

Im Gesamtkollektiv waren sich somit 28 Patienten (52,83%) in Remission.

4.1.5 Art der Operation

Ein Teil der Patienten wurde radikal operiert bzw. es wurde die Amputation einer Gliedmaße durchgeführt.

Acht Patienten gehörten zu dieser Gruppe.

Zwei verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $115,10 \pm 20,31$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (75,30 ; 154,90) und der Median mit 115,10 Monaten angegeben werden.

Die restlichen sechs Patienten befanden sich in Remission (75,00%).

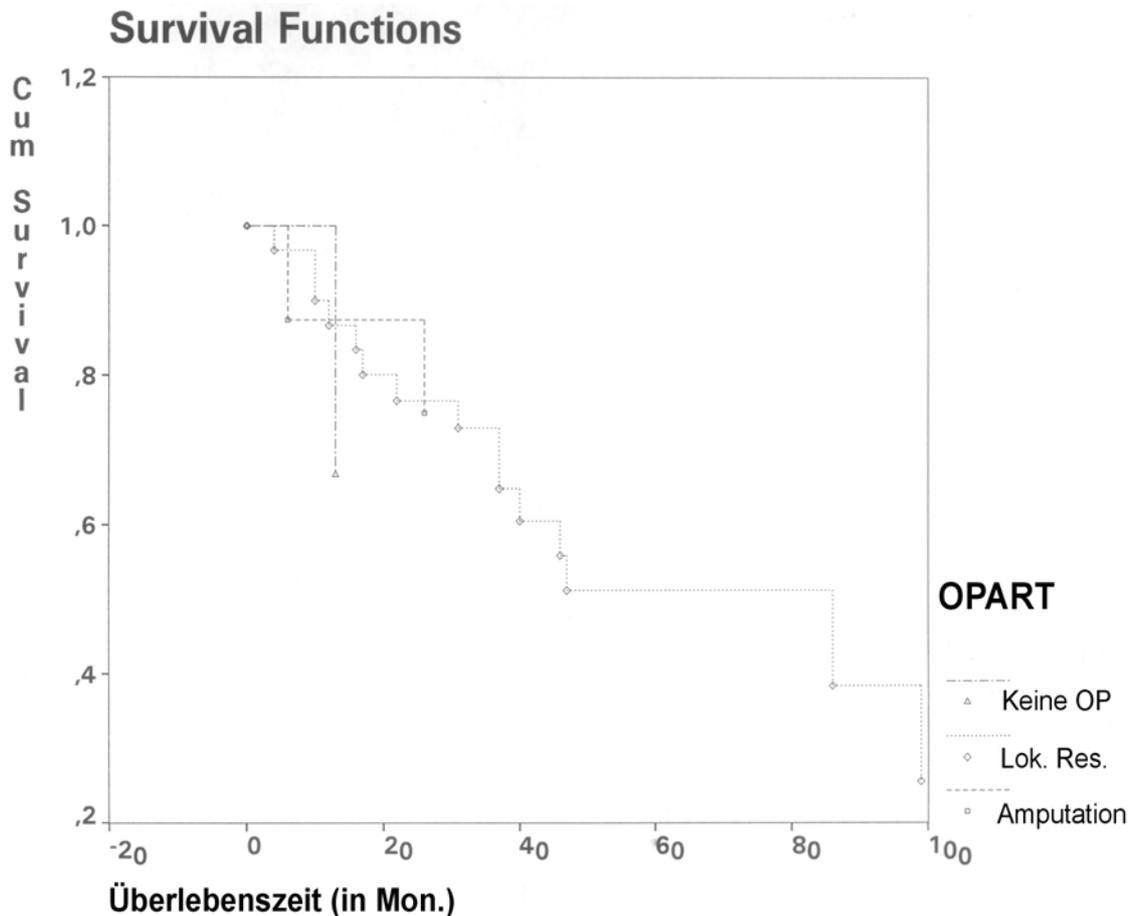


Abb. 14: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Art der Operation

Bei 31 Patienten wurde der Tumor funktionserhaltend lokal reseziert. 15 verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $65,00 \pm 7,81$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall beträgt (49,69 ; 80,31) und der Median 86 Monaten.

Die anderen sechs Patienten befanden sich in Remission (75,00%).

Im Gesamtkollektiv befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse 28 Patienten in Remission (52,83%).

4.1.6 Chemotherapie

Die Chemotherapie hat sich als Basisbestandteil der Behandlung des Ewing-Sarkoms erwiesen.

Die Überlebenszeit wurde hinsichtlich der bei der Behandlung eingesetzten Chemotherapeutikakombinationen überprüft.

19 Patienten wurden nach dem VAIA-Schema behandelt. Zehn verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $66,21 \pm 11,76$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (43,16; 89,27) und der Median mit 46 Monaten angegeben werden.

Die restlichen neun Patienten befanden sich in Remission (47,37%).

28 Patienten wurden nach dem VACA - Schema behandelt. Zehn verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $74,79 \pm 8,38$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (58,37; 91,21) und der Median mit 99 Monaten angegeben werden.

Die restlichen 18 Patienten befanden sich in Remission (64,29%).

Vier Patienten wurden nach dem Behandlungsschema von G. Rosen behandelt. Drei verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $71,03 \pm 25,85$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (20,36; 121,71) und der Median mit 37 Monaten angegeben werden.

Ein Patient befand sich in Remission (25,00%).

Zwei Patienten wurden nicht chemotherapeutisch behandelt. Bei der Diagnose befanden sich beide im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, so daß auf eine systemische Therapie verzichtet wurde.

Beide verstarben im weiteren Verlauf krankheitsbedingt. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $4,00 \pm ,00$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall betrug (4,00; 4,00) und der Median 4 Monaten.

Im Gesamtkollektiv befanden sich 28 Patienten in Remission (52,83%).

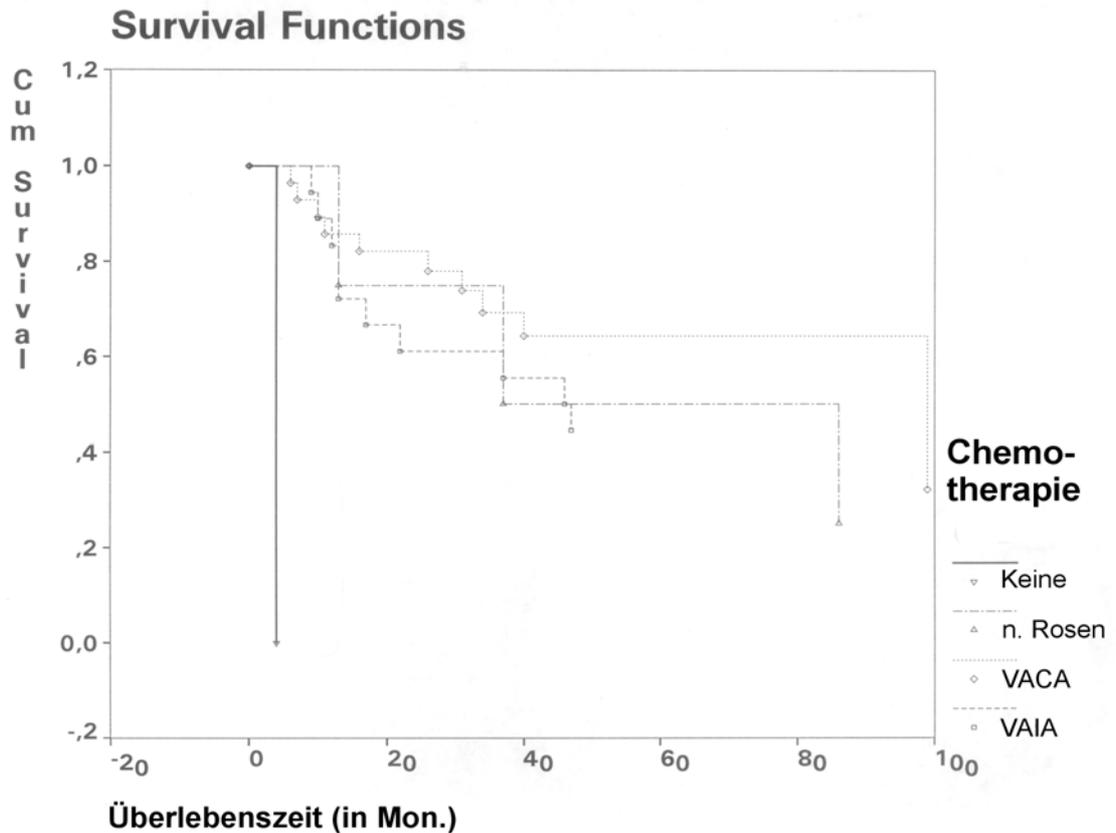


Abb. 15: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Chemotherapie

4.1.7 Bestrahlungsdosis

Da das Ewing-Sarkom als ein strahlensensibler Tumor gilt, gehört die Bestrahlung zu den wichtigsten Komponenten der Behandlung. Es wurde überprüft, ob die Gesamtdosis der Bestrahlung einen signifikanten Einfluß hatte.

18 Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von 40 Gy bestrahlt. 11 verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $64,43 \pm 14,78$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (35,47; 93,39) und der Median mit 37 Monaten angegeben werden.

Die restlichen sieben Patienten befanden sich in Remission (38,89%).

16 Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von mehr als 40 Gy und weniger als 60 Gy bestrahlt. Fünf dieser Patienten verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $74,26 \pm 10,84$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (53,01; 95,51) und der Median mit 74 Monaten angegeben werden.

Die übrigen 11 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in Remission (68,75%).

Zehn Patienten erhielten eine Gesamtdosis von 60 Gy oder mehr. Vier von ihnen verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $75,74 \pm 13,39$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (49,50; 101,98) und der Median mit 75 Monaten angegeben werden.

Die anderen sechs Patienten befanden sich in Remission (60,00%).

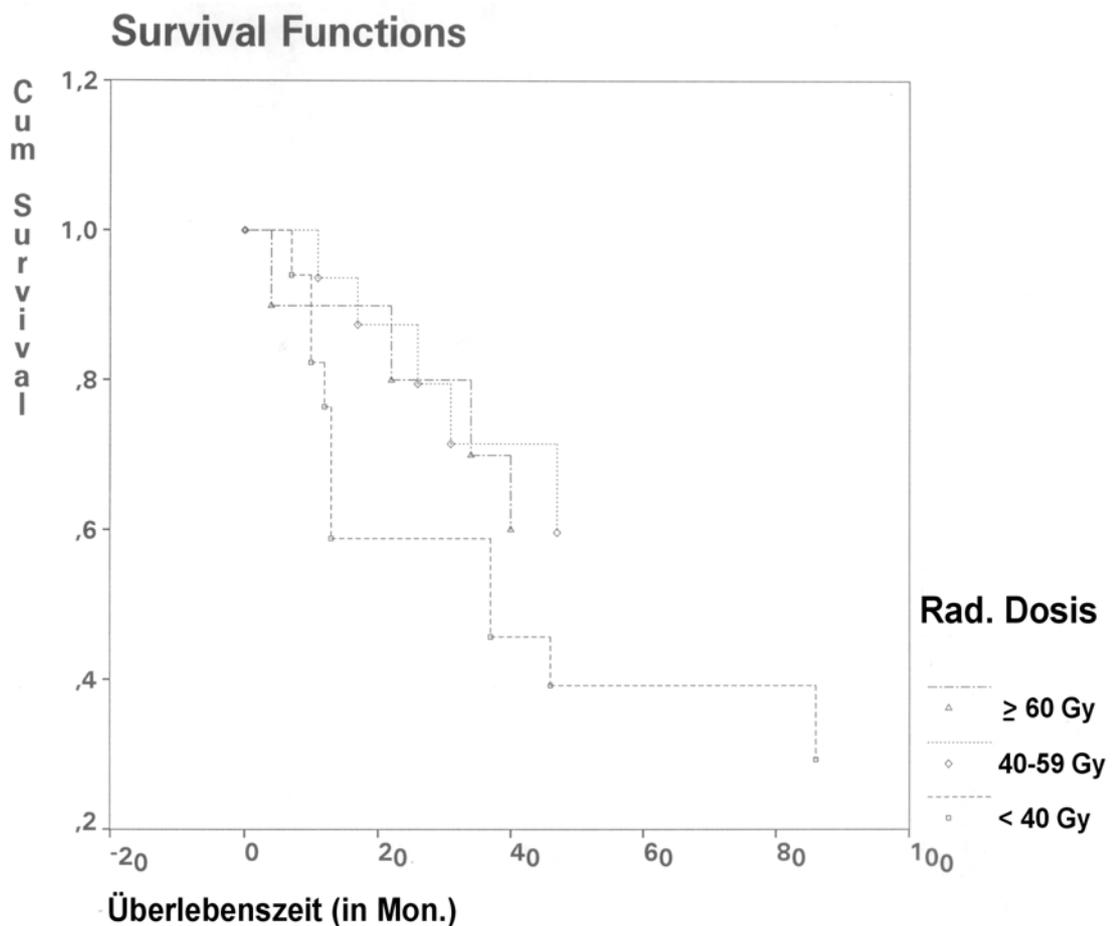


Abb. 16: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

Bei insgesamt 44 Patienten beinhaltete die Behandlung eine Radiotherapie. 24 der bestrahlten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in Remission (54,55%).

4.1.8 Fraktionierung

Ebenfalls untersucht wurde die Art der Bestrahlung, die angewendet wurde. Die Analyse bezog sich auf die Fraktionierung, die entweder hyperfraktioniert oder konventionell fraktioniert durchgeführt wurde.

12 Patienten wurden mit konventioneller Fraktionierung bestrahlt. Neun verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $51,61 \pm 14,47$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (23,24; 79,98) und der Median mit 37 Monaten angegeben werden.

Die restlichen drei Patienten befanden sich in Remission (25,00%).

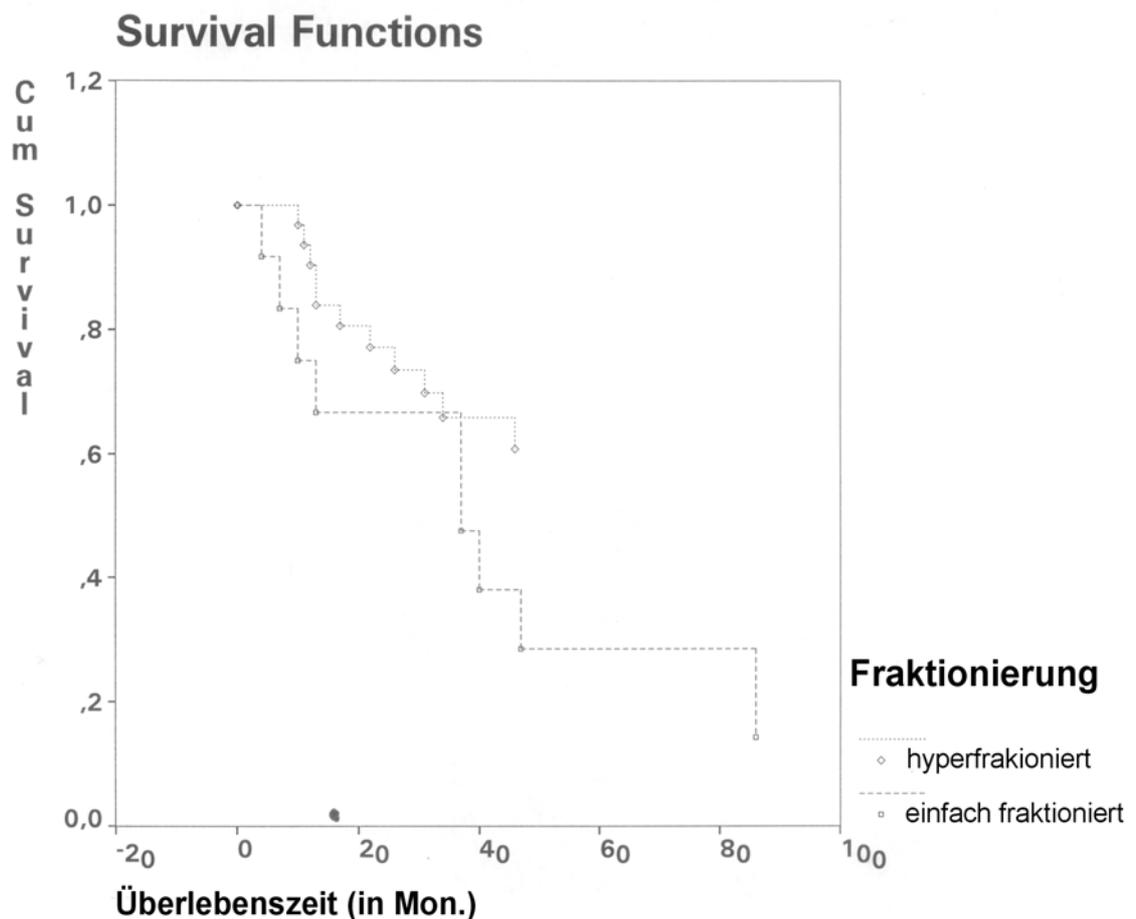


Abb. 17: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Fraktionierung

32 Patienten wurden hyperfraktioniert bestrahlt.

Elf verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $75,63 \pm 8,14$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (59,68; 91,59) und der Median mit 75 Monaten angegeben werden.

Die restlichen 21 Patienten befanden sich in Remission (65,63%).

Im Gesamtkollektiv der 44 bestrahlten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse 24 in Remission (54,55%).

4.1.9 Histologie

Als letzter die Überlebenszeit eventuell beeinflussender Faktor wurde der histologische Typ des Ewing-Sarkoms analysiert (Tab. 7).

Acht Patienten wiesen histologisch ein normalzelliges Ewing-Sarkom auf. Drei verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $77,54 \pm 13,68$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (50,73; 104,35) und der Median mit 77 Monaten angegeben werden.

Die restlichen fünf Patienten befanden sich in Remission (62,50%).

Histologischer Typ	Anzahl der Patienten	%
Normalzelliges E.-S.	8	15,09
Großzelliges E.-S.	3	5,66
Kleinzelliges E.-S.	20	37,73
Undifferenziert	16	30,18
Weichteiltumor	1	3,77
MPNET	5	9,43

Tab. 7 Übersicht der histologischen Typen

Drei Patienten hatten ein groß- bzw. mittelgroßzelliges Ewing-Sarkom. Einer verstarb innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $82,67 \pm 18,64$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (46,13; 119,21) und der Median mit 82 Monaten angegeben werden.

Die restlichen zwei Patienten befanden sich in Remission (66,67%).

20 Patienten hatten ein kleinzelliges Ewing-Sarkom. Neun verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $71,74 \pm 11,93$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Kon-

fidenzintervall kann mit (48,36; 95,13) und der Median mit 71 Monaten angegeben werden.

Die restlichen 11 Patienten befanden sich in Remission (55,00%).

16 Patienten hatten histologisch einen undifferenzierten Tumor. Neun verstarben innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $75,06 \pm 14,96$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (45,74; 104,39) und der Median mit 86 Monaten angegeben werden.

Die restlichen sieben Patienten befanden sich in Remission (43,75%).

Ein Patient hatte einen Weichteiltumor. Er verstarb innerhalb der Beobachtungszeit. Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $4,00 \pm ,00$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (4,00; 4,00) und der Median mit 4 Monaten angegeben werden.

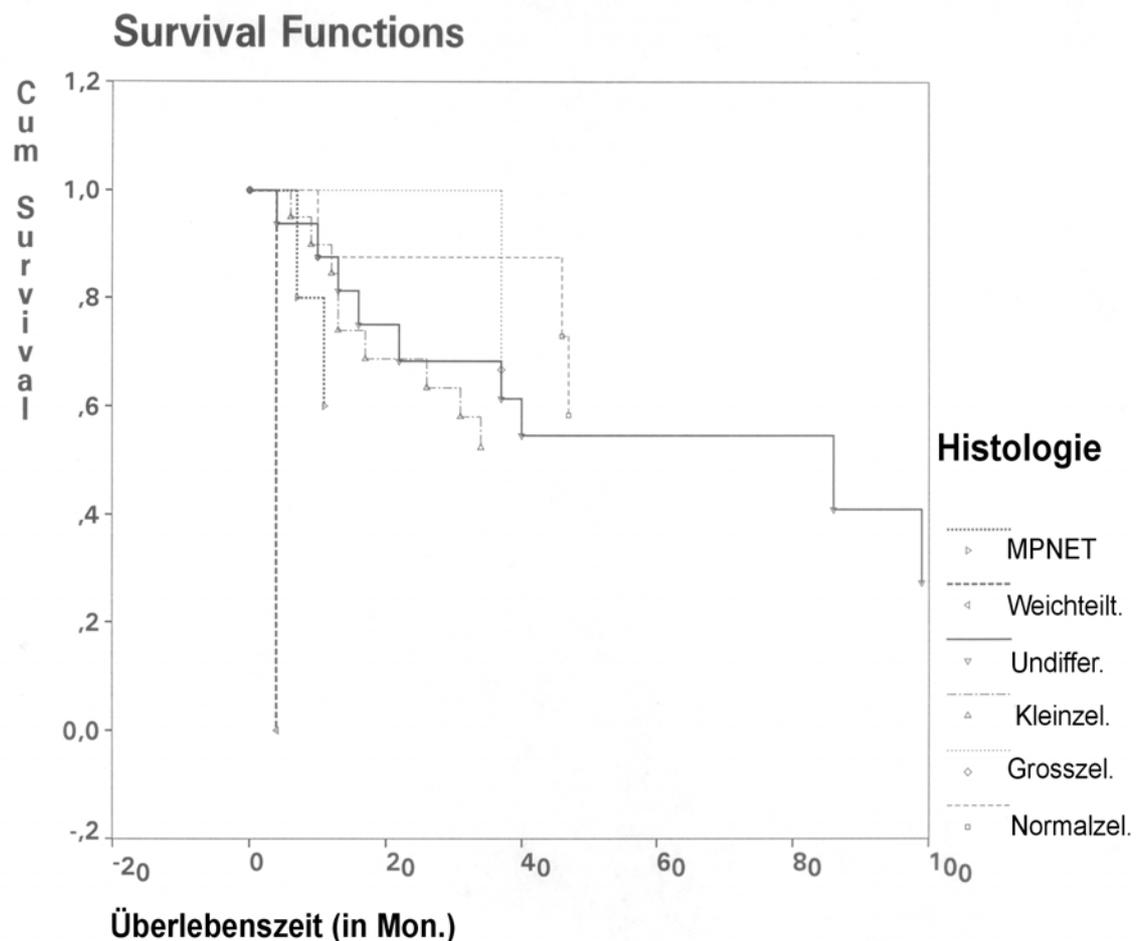


Abb. 18: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie

Die restlichen fünf Patienten gehörten histologisch zu der MPNET - Klassifizierung. Zwei verstarben innerhalb der Beobachtungszeit.

Der Mittelwert der Überlebenszeit betrug $28,56 \pm 7,16$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (14,52; 42,60) und der Median mit 28 Monaten angegeben werden.

Die restlichen drei Patienten befanden sich in Remission (60,00%). Im Gesamtkollektiv der 53 histologisch gesicherten Ewing-Sarkom-Patienten befanden sich, zum Zeitpunkt der Analyse, 28 in Remission (52,83%).

4.2 Analyse von Prognosefaktoren in bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit

4.2.1 Geschlecht

Von den 26 männlichen Patienten bekamen acht innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $100,75 \pm 13,40$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (74,48; 127,02) und der Median mit 100 Monaten angegeben werden.

Die übrigen männlichen Patienten (18 Patienten, 69,20% aller männlichen Patienten) befanden sich, zum Zeitpunkt der Analyse, entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

Von den 27 weiblichen Patienten entwickelten acht innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $66,43 \pm 9,05$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (48,68; 84,17) und der Median mit 66 Monaten angegeben werden.

Der Rest der weiblichen Patienten (19 Patientinnen, 70,37% aller weiblichen Patienten) befand sich zum Zeitpunkt der Analyse entweder noch in Remission oder war interkurrent rezidivfrei verstorben.

Zum Zeitpunkt der Analyse befanden sich 37 der 53 Patienten entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben (69,81%).

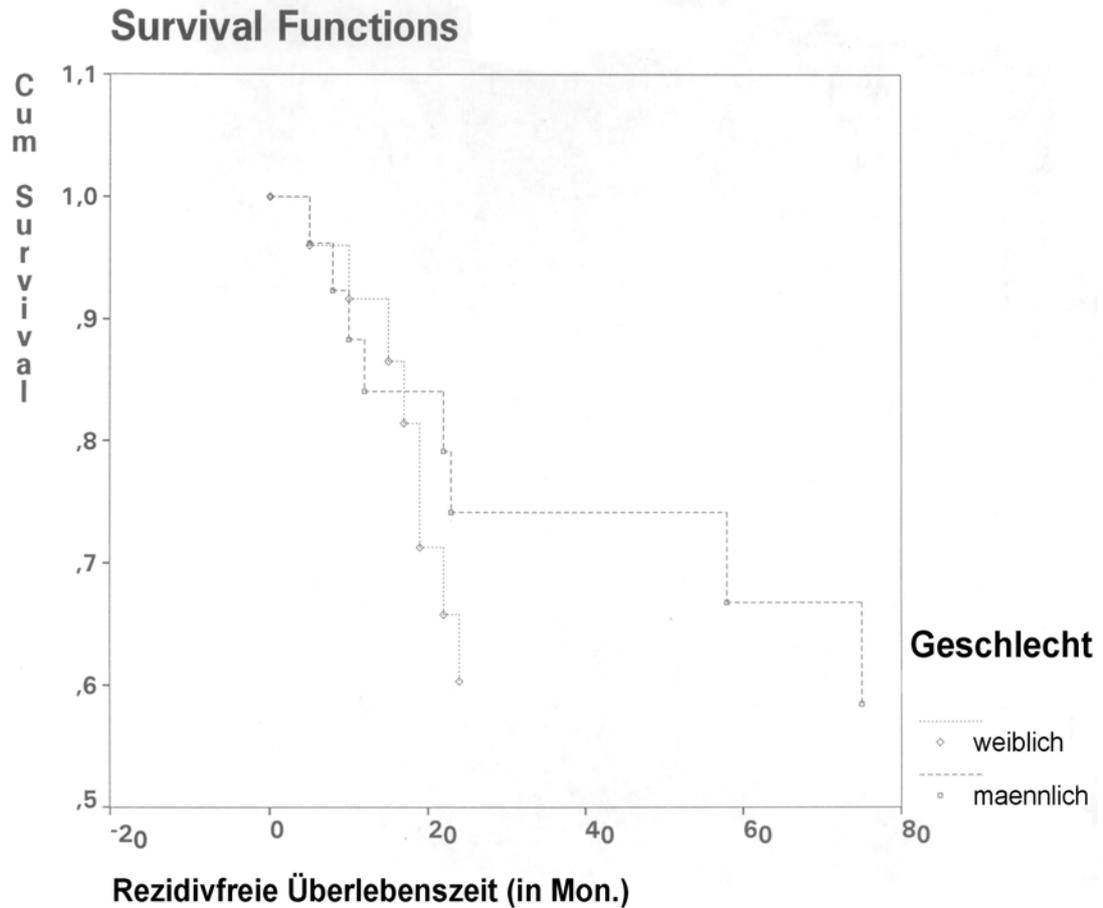


Abb. 19: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

4.2.2 Tumorlokalisation

Bei 11 Patienten war der Tumor an den Rippen oder an den Wirbelkörpern lokalisiert. Fünf dieser Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $57,60 \pm 13,16$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall wurde mit (31,81; 83,39) und der Median mit 22 Monaten errechnet.

Der Rest der Patienten (sechs, 54,55% aller Patienten mit dieser Tumorlokalisation) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

Vier von 22 Patienten mit einem Tumor an den Extremitäten (Humerus, Femur, Tibia, Fibula) bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $116,14 \pm 13,73$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall

kann mit (89,23;143,06) und der Median mit 116 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (18 Patienten, 81,82% aller Patienten mit dieser Tumorlokalisation) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

Bei acht Patienten war der Tumor im Becken lokalisiert. Drei Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $27,78 \pm 5,39$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (17,21 ; 38,35) und der Median mit 24 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten, fünf Patienten, 62,50% aller Patienten mit dieser Tumorlokalisation, befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

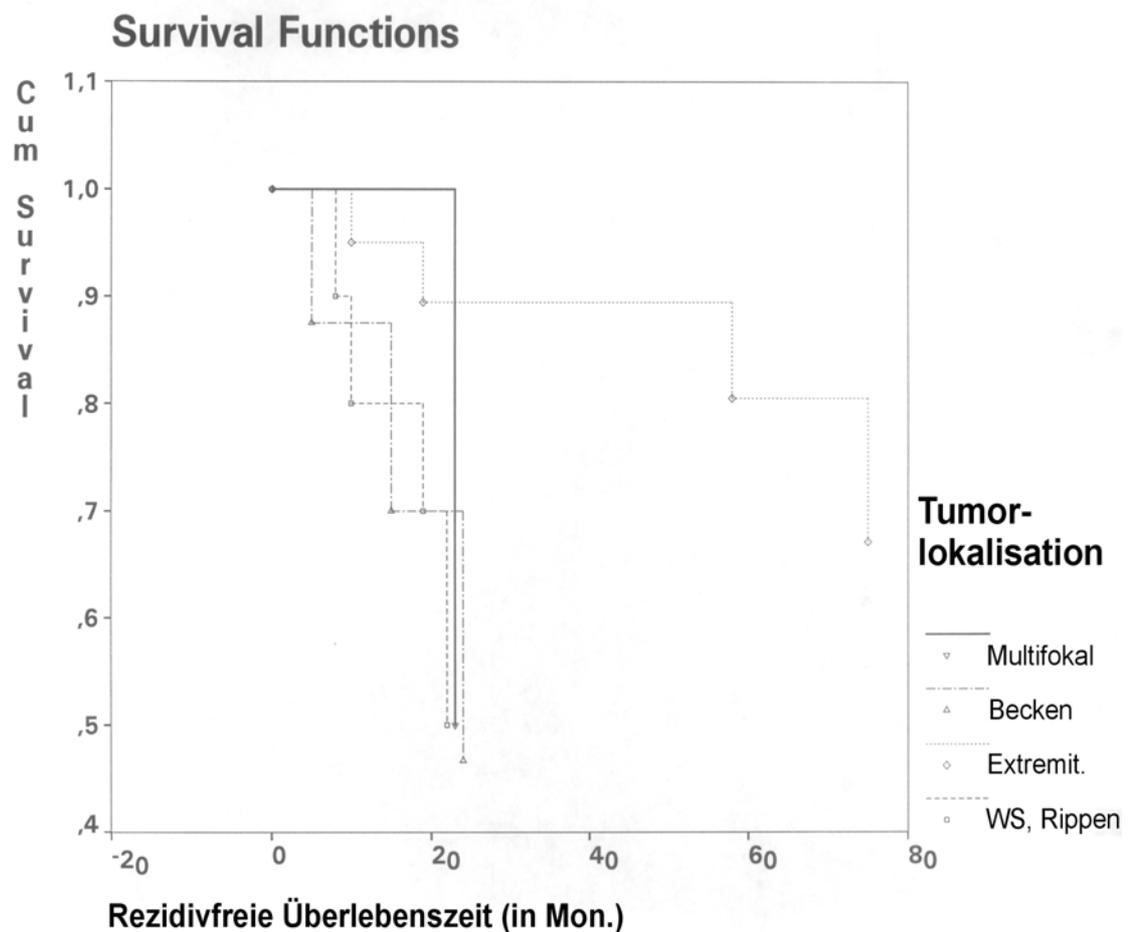


Abb. 20: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Bei fünf Patienten trat der Tumor primär multifokal auf. Einer entwickelte innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $31,80 \pm 6,22$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (19,60 ;44,00) und der Median mit 23 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (vier Patienten, 80,00% aller Patienten mit dieser Tumorlokalisation) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

Von 46 Patienten befanden sich 33 entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben (71,74%). Bei den restlichen sieben Patienten dieses Patientenkollektivs waren einzelne Tumorlokalisationen beschrieben worden, die keine statistische Auswertung zuließen.

4.2.3 Resttumor

47 Patienten wiesen nach Lokaltherapie keinen Resttumor mehr auf. Von diesen entwickelten 16 ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $91,74 \pm 10,82$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (70,53 ; 112,95) und der Median mit 91 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (31 Patienten, 65,96% aller Patienten ohne Resttumor) befand sich weiterhin in Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums ohne Rezidiv verstorben.

Sechs Patienten hatten einen Resttumor nach der Lokaltherapie. In der Abb. 21 sieht man daß die Kurve der Patienten mit Resttumor nach Lokaltherapie nicht abgebildet ist. Grund dafür ist das statistische Phänomen der zensierten Beobachtungen. Es tritt auf wenn innerhalb des Beobachtungszeitraums keine definitive Zielergebnisse auftreten. Da alle sechs Patienten innerhalb dieses Zeitraums rezidivfrei verstarben und das definitive Zielereignis "Rezidiv" nicht erschienen ließ, waren alle Daten zensiert und eine graphische Wiedergabe nicht zulässig.

Insgesamt befanden sich 37 der 53 Patienten (69,81%) entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

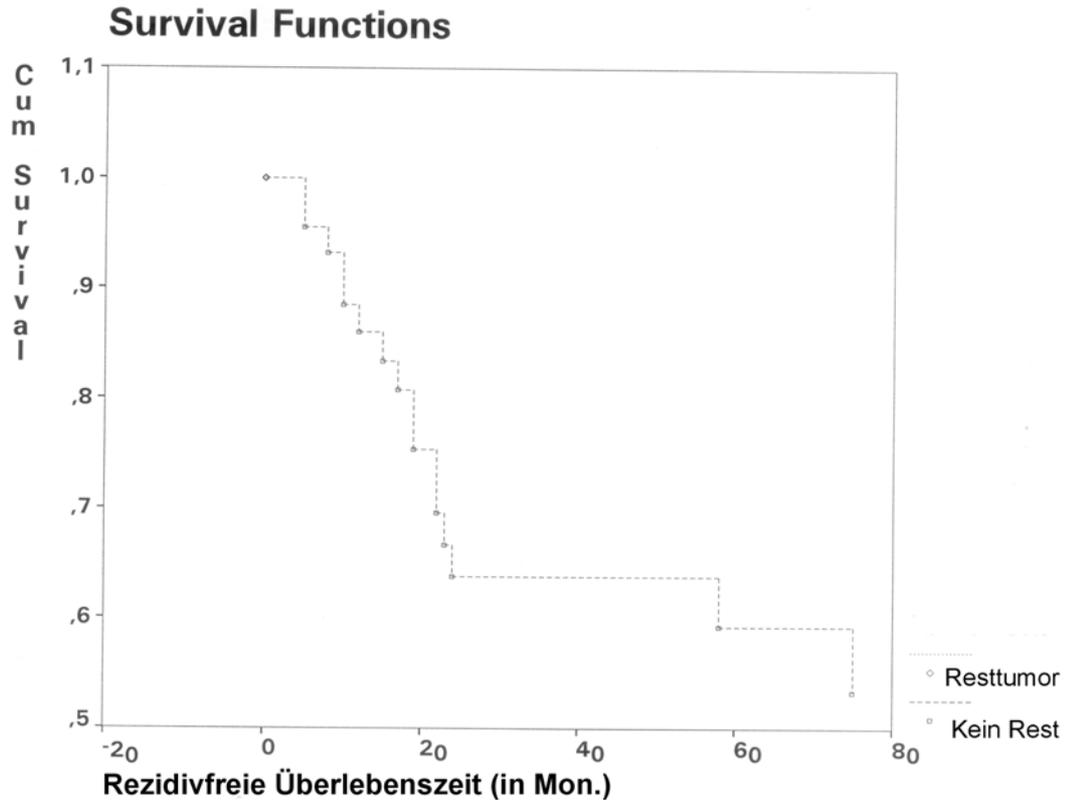


Abb. 21: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Resttumor

4.2.4 Operation

Elf Patienten wurden keiner operativen Behandlung unterzogen. Drei der Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $36,26 \pm 8,78$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall wurde mit (19,05 ; 53,47) und der Median mit 24 Monaten errechnet. Acht Patienten (72,73% aller Patienten ohne operative Behandlung) befanden sich in Remission oder waren rezidivfrei verstorben.

42 Patienten wurden operativ behandelt. Elf dieser Patienten entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $99,92 \pm 10,72$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (78,91 ; 120,94) und der Median mit 99 Monaten angegeben werden. 29 der 42 operierten Patienten (69,05%) befanden sich entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben ohne ein Rezidiv zu entwickeln.

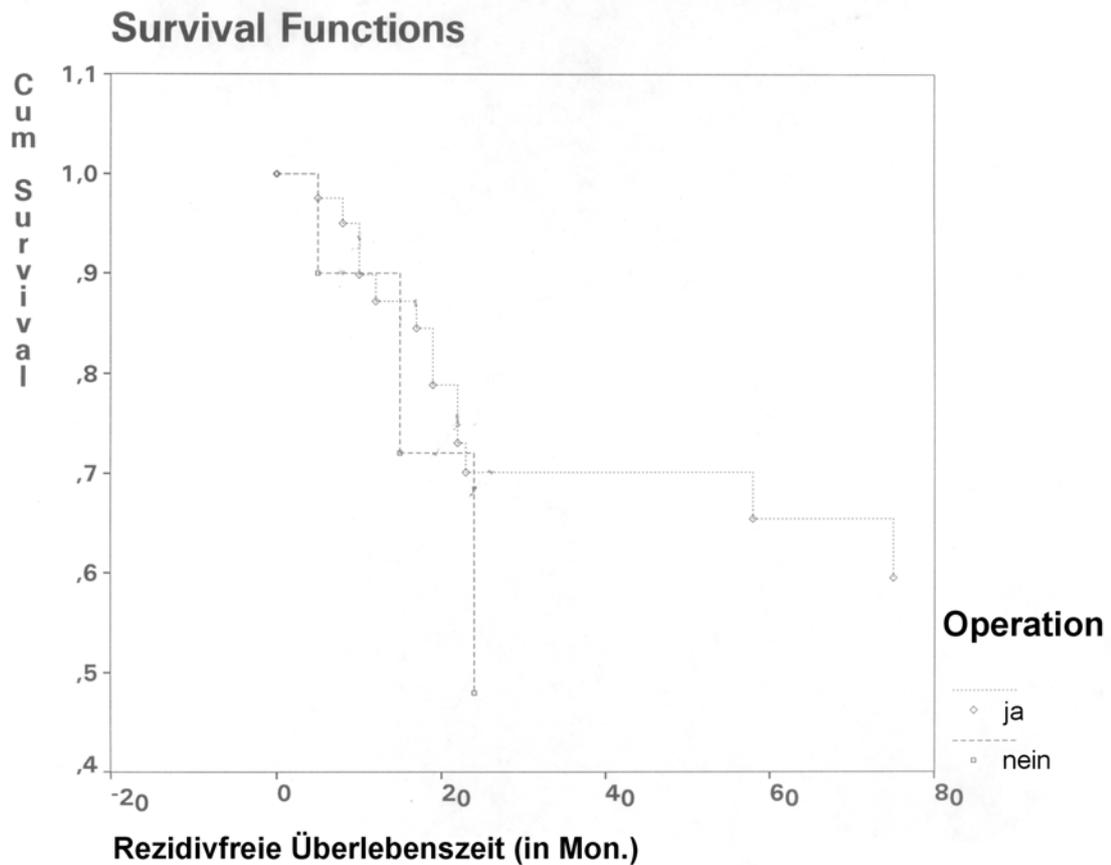


Abb. 22: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Operation

4.2.5 Art der Operation

Bei acht Patienten wurde eine Radikaloperation bzw. eine Amputation einer Gliedmaße vorgenommen.

Von diesen acht bekam ein Patient ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit dieser Patientengruppe betrug $128,69 \pm 18,00$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall betrug (93,40 ; 163,98) und der Median 128 Monate.

Die übrigen sieben Patienten (87,50%) befanden sich noch in anhaltender Remission oder waren ohne Rezidiv verstorben.

Bei 31 Patienten wurde nur eine lokale Tumorresektion vorgenommen.

Elf Patienten bekamen im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $69,28 \pm 8,67$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall errechnet sich mit 52,28 (\pm SEM; 86,28) und der Median mit 175 Monaten.

Der Rest der Patienten (20 Patienten, 64,52% aller lokal operierten Patienten) befand sich entweder in Remission oder wurde als rezidivfrei verstorben gewertet.

Bei drei Patienten gibt es keine exakte Angabe über die Art der Operation. Einer dieser drei bekam innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug für diese Gruppe $62,82 \pm 21,56$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (20,56 ; 105,09) und der Median mit 62,82 Monaten angegeben werden.

Die anderen zwei Patienten befanden sich noch in Remission.

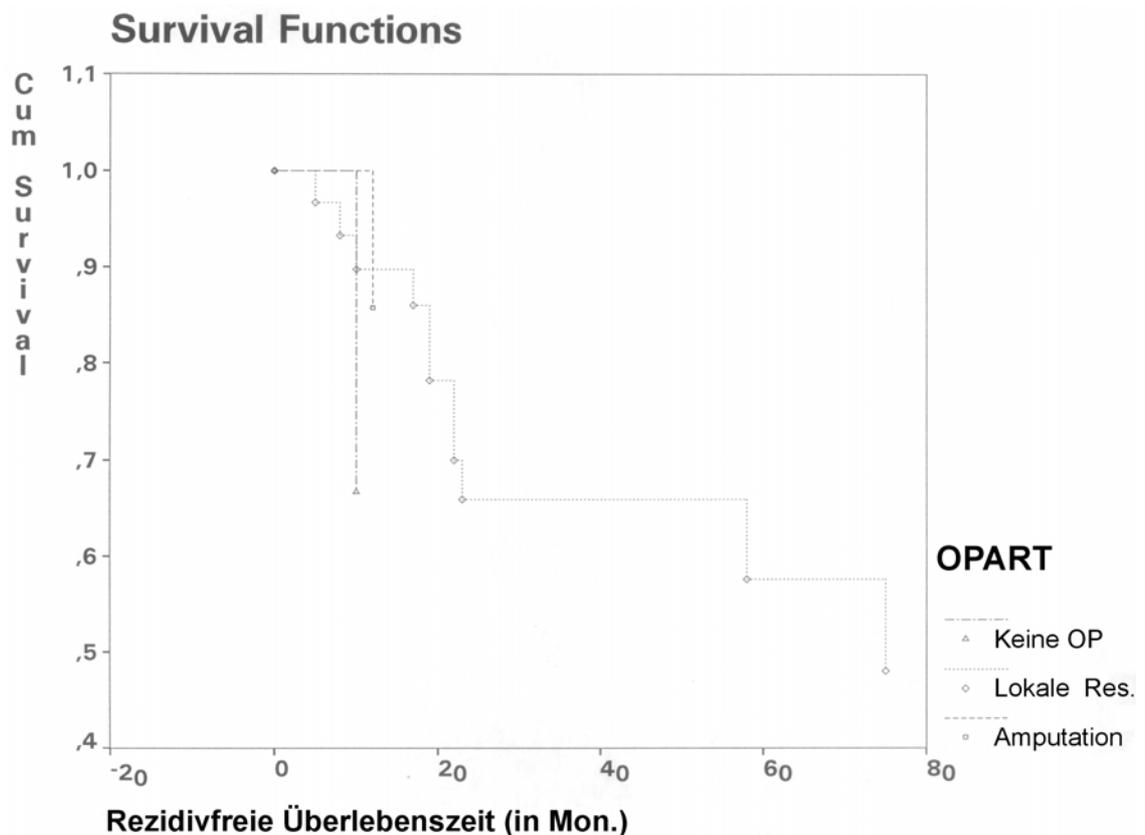


Abb. 23: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Art der Operation

4.2.6 Chemotherapie

Es wurden unterschiedliche Chemotherapieregime eingesetzt (Tab. 8).

Von 19 Patienten, die nach dem VAIA - Schema behandelt wurden, entwickelten fünf ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $80,11 \pm 14,35$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-

Konfidenzintervall kann mit (51,98 ; 108,25) und der Median mit 80 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (14 Patienten, 73,68% aller nach dem VAIA-Schema behandelten Patienten) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

28 Patienten wurden nach dem VACA - Schema behandelt.

Neun dieser Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $68,72 \pm 8,14$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (52,77 ; 84,66) und der Median mit 68,72 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (19 Patienten, 67,86% aller nach dem VACA-Schema behandelten Patienten) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

Chemotherapie	Patientenzahl	Rezidivfreie Überlebenszeit (Mittelwert in Monaten)
VAIA	19	$80,11 \pm 14,35$
VACA	28	$68,72 \pm 8,14$
G. Rosen	4	$86,18 \pm 29,32$

Tab. 8: Chemotherapieregime

Nur vier Patienten wurden nach dem Behandlungsschema von G. Rosen behandelt.

Zwei dieser Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $86,18 \pm 29,32$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (28,71 ; 143,64) und der Median mit 75 Monaten angegeben werden.

Zwei der vier nach G. Rosen behandelten Patienten befanden sich innerhalb des Beobachtungszeitraums in anhaltender Remission.

Zwei Patienten wurden nicht chemotherapeutisch behandelt. Hier war eine alleinige statistische Analyse nicht sinnvoll.

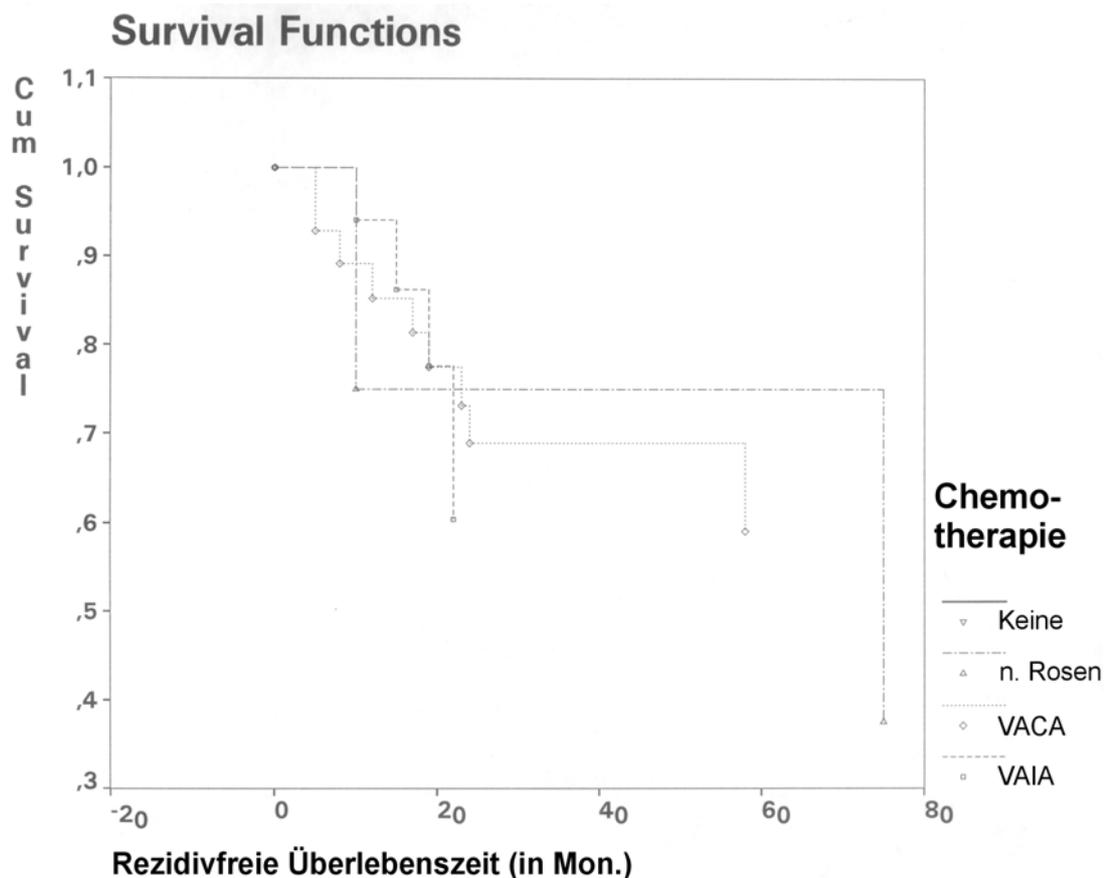


Abb. 24: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Chemotherapie

4.2.7 Bestrahlungsdosis

Es wurden unterschiedliche Bestrahlungsdosen verwendet (Tab. 9). 18 Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von bis 40 Gy bestrahlt. Sechs Patienten entwickelten ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $93,16 \pm 17,42$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall war 59,02 Monate (\pm SEM ; 127,30). Für den Median wurden 93 Monate errechnet.

Die übrigen 12 Patienten (66,67%) befanden sich entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

16 Patienten wurden mit einer Gesamtdosis zwischen 40 Gy und 56 Gy bestrahlt. Fünf Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $71,87 \pm 11,71$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (48,92 ; 94,81) und der Median mit 71 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (11 Patienten, 68,75% aller Patienten mit dieser Gesamtdosis) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

Zehn Patienten wurden mit einer Gesamtdosis von 60 Gy oder mehr bestrahlt. Vier Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $46,74 \pm 7,49$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (32,07 ; 61,42) und der Median mit 58 Monaten angegeben werden.

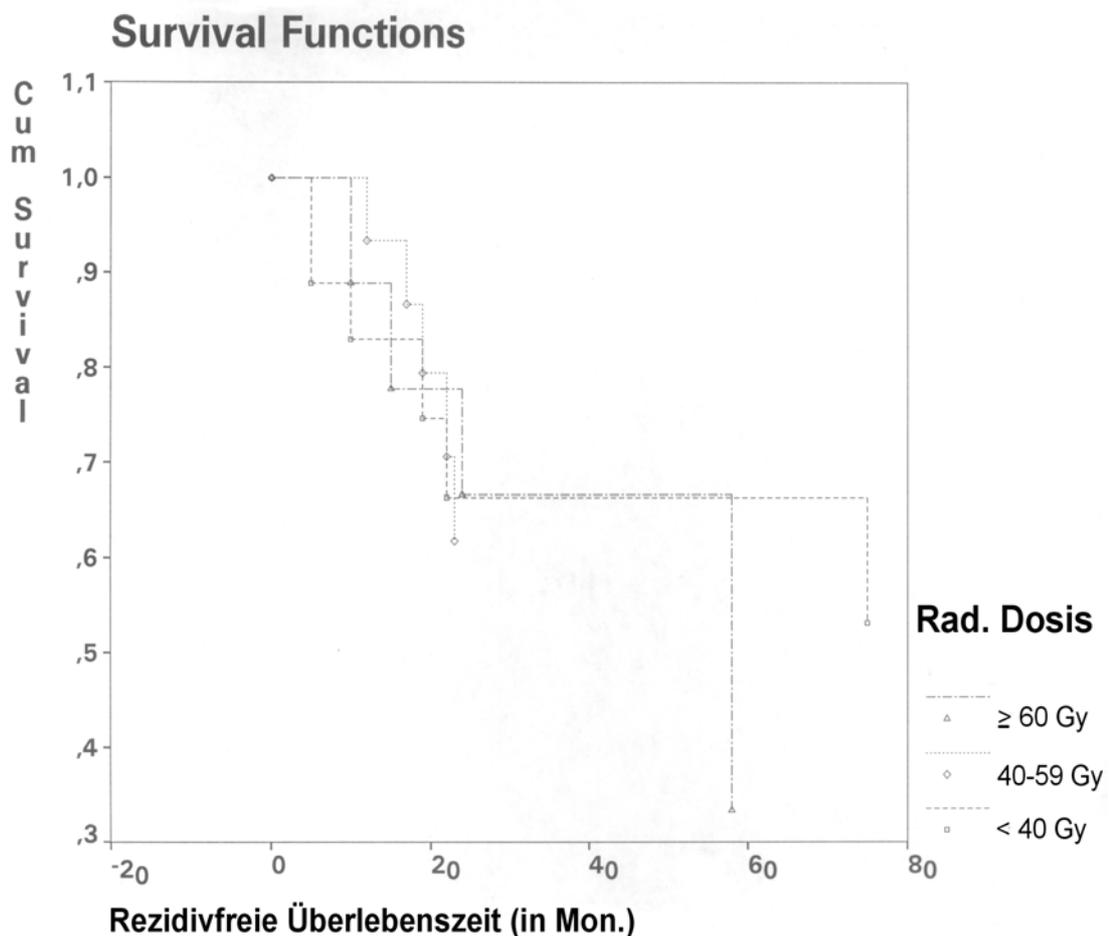


Abb. 25: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis

Die übrigen sechs Patienten (66,00%) befanden sich entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

29 der 44 bestrahlten Patienten befanden sich entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben (65,91%).

Bestrahlungsdosis	Zahl der Patienten	Rezidivfreie Überlebenszeit (Mittelwert in Monaten)
< 40 Gy	18	93,16 ± 17,42
40 – 59 Gy	16	71,87 ± 11,71
≥ 60 Gy	10	46,74 ± 7,49

Tab. 9 : Applizierte Bestrahlungsdosis

4.2.7 Fraktionierung der Bestrahlung

12 Patienten wurden konventionell fraktioniert bestrahlt. Vier Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $89,83 \pm 21,22$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (48,25 ; 131,42) und der Median mit 75 Monaten angegeben werden.

Die übrigen acht Patienten (66,67%) befand sich noch in anhaltender Remission oder waren rezidivfrei verstorben.

32 Patienten wurden hyperfraktioniert bestrahlt (2 x täglich). Elf dieser Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $69,81 \pm 8,88$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (52,40 ; 87,23) und der Median mit 69,81 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (21 Patienten, 65,63% aller Patienten mit dieser Art der Bestrahlung) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

In der gesamten Zahl befanden sich 29 der 44 bestrahlten Patienten entweder in anhaltender Remission oder waren innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben (65,91%).

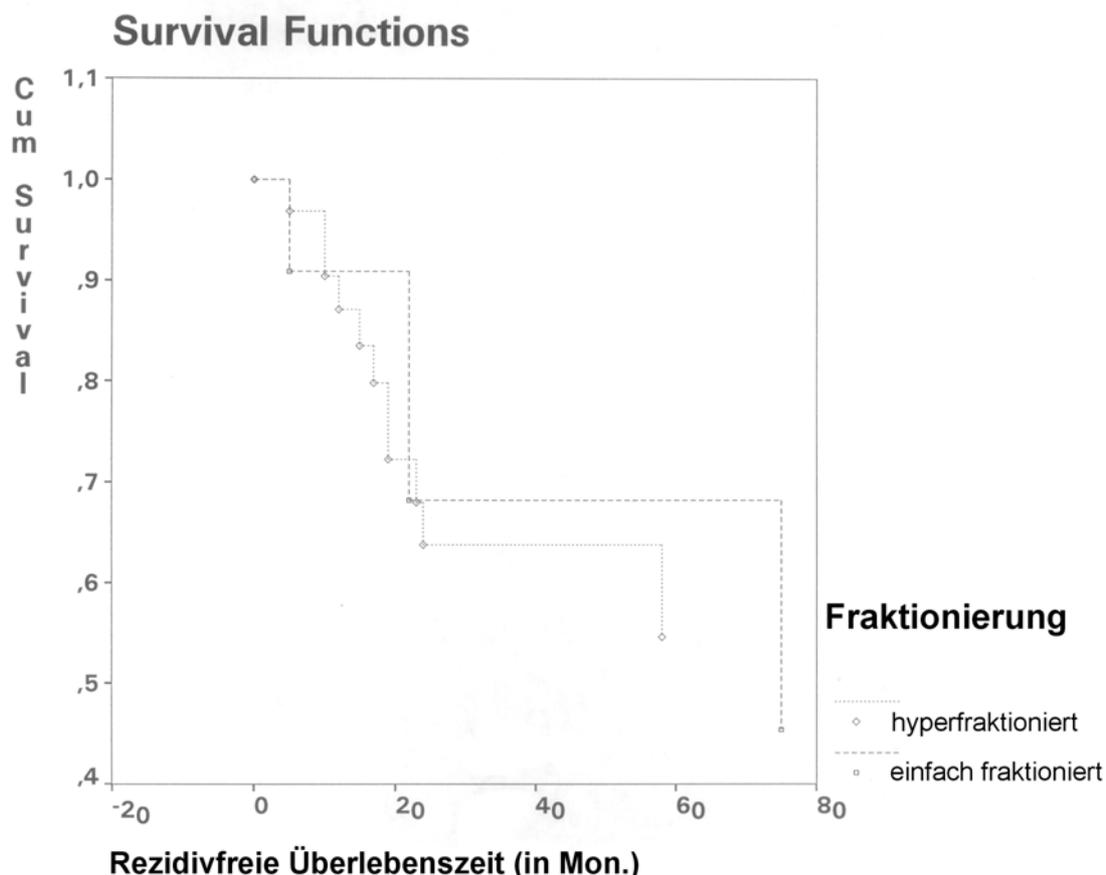


Abb. 26: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Fraktionierung der Bestrahlung

4.2.9 Histologie

Acht Patienten wiesen histologisch ein normalzelliges Ewing-Sarkom auf. Drei Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $70,82 \pm 16,65$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (38,18 ; 103,46) und der Median mit 70 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (fünf Patienten, 62,50% aller Patienten mit dieser histologischen Klassifizierung) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

Drei Patienten wiesen histologisch ein groß- bzw. mittelgroßzelliges Ewing-Sarkom auf. Zwei Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $34,30 \pm 13,01$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (8,81 ; 59,79) und der Median mit 22 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (ein Patient, 33,33% aller Patienten mit dieser histologischen Klassifizierung) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

20 Patienten wiesen histologisch ein kleinzelliges Ewing-Sarkom auf. Drei Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $98,77 \pm 11,35$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (76,53 ; 121,01) und der Median mit 98 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (17 Patienten, 85,00% aller Patienten mit dieser histologischen Klassifizierung) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

16 Patienten wiesen histologisch ein undifferenziertes Ewing-Sarkom auf. Fünf Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $94,25 \pm 18,13$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (58,72 ; 129,78) und der Median mit 75 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (11 Patienten, 68,75% aller Patienten mit dieser histologischen Klassifizierung) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

Nur ein Patient hatte einen Weichteiltumor. Eine statistische Analyse war hier nicht zulässig.

Fünf Patienten waren histologisch den MPNET-Tumoren zugeordnet. Drei Patienten bekamen innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv. Der Mittelwert der rezidivfreien Überlebenszeit betrug $22,76 \pm 6,26$ (MW \pm SEM) Monate. Das 95%-Konfidenzintervall kann mit (10,49 ; 35,03) und der Median mit 23 Monaten angegeben werden.

Der Rest der Patienten (zwei Patienten, 40,00% aller Patienten mit dieser histologischen Klassifizierung) befand sich entweder in anhaltender Remission oder war innerhalb des Beobachtungszeitraums rezidivfrei verstorben.

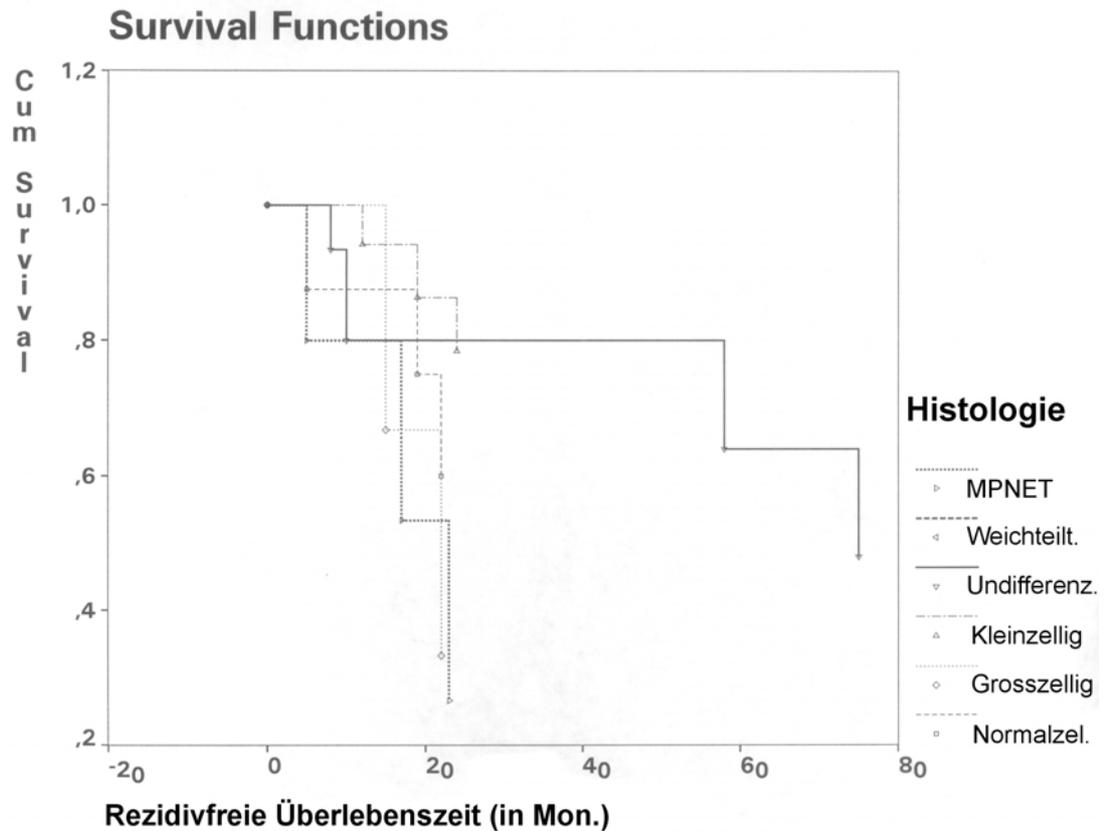


Abb. 27: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie

5. Analyse der Ergebnisse

5.1 Faktoren ohne signifikante Unterschiede in Bezug auf die Überlebenszeit

5.1.1 Geschlecht

15 der 26 männlichen Patienten befanden sich innerhalb der Beobachtungszeit noch in Remission (57,69 %). Bei den weiblichen Patienten waren es 13 der 27 (48,15%). Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Breslow-Test, $p = 0,42$).

5.1.2 Tumorlokalisation

Die Tests haben auch bezüglich der Lokalisation keine Signifikanz gezeigt (Breslow-Test, $p = 0,09$).

Es besteht jedoch eine gewisse Korrelation zwischen einzelnen Lokalisationen und Remissionsraten. So zeigen Tumoren der Extremitäten eine Remissionsrate von 68,18% (15 der 22 Patienten). Im Gegensatz hierzu wurden bei den Beckentumoren lediglich eine Remissionsrate von 25,0% beobachtet.

Andere zentral lokalisierte Tumoren wie die Rippen- oder Wirbelkörper Tumoren lagen prognostisch in der Mitte mit Remissionen von 45,45% (fünf der elf Patienten).

5.1.3 Resttumor

26 der 47 Patienten mit Resttumor befanden sich in Remission (55,32%). Patienten ohne nachgewiesenen Resttumor erwiesen eine Remissionsrate von 33,33% (zwei der sechs). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Breslow-Test, $p = 0,78$).

5.1.4 Art der Operation

Da der Faktor Operation als Behandlungsmethode einen signifikanten Faktor darstellt, sollte auch die Art der Operation in Bezug auf die Überlebenszeit überprüft werden. Mit Remissionen von 75% (sechs der acht Patienten) bei radikaler Operation (Amputation) und 51,61% (16 der 31 Patienten) bei lokaler Resektion hat die Art der Operation keine Signifikanz gezeigt (Breslow-Test, $p = 0,79$).

5.1.5 Bestrahlungsdosis

Die Höhe der Bestrahlungsdosis erwies sich als nicht signifikant (Breslow-Test, $p=0,21$). Remissionsraten von 68,75% (11 der 16 Patienten) bei Gesamtdosierungen von 40 bis 59 Gy und von 60% (sechs der zehn Patienten) bei Gesamtdosierungen von 60 Gy oder mehr zeigen vergleichbar gute Resultate.

5.2 Faktoren mit signifikanten Unterschieden in Bezug auf die Überlebenszeit

5.2.1 Operation

Hinsichtlich des Faktors Operation in Bezug auf die Überlebenszeit zeigte der Breslow-Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,019$).

5.2.2 Chemotherapie

Dem Faktor Chemotherapie ist ebenfalls eine eindeutige Signifikanz in Bezug auf die Überlebenszeit einzuräumen mit einem p-Wert von 0,00.

5.2.3 Fraktionierung :

Das Ewing-Sarkom gilt als ein strahlensensibler Tumor. Strahlensensibilität wird als das Ausbleiben des Lokalrezidivs nach Bestrahlung definiert. Sie nimmt bei Einzeitbestrahlung mit zunehmender Zahl hypoxischer Zellen ab. Um eine Reoxygenierung zu ermöglichen appliziert man die Bestrahlung in kleineren Dosierungen (Fraktionen) und dazwischenliegenden Intervallen. Somit kommt es zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung bisher hypoxischer Zellen und zu Proliferation bisher ruhender Zellen.

Hyperfraktionierung bedeutet zunehmende Fraktionierung. Die Zahl der Fraktionen und die Dauer der Intervalle zwischen den Fraktionen wird gesteigert. Hierdurch wird die Toleranzdosis größer als die zur Heilung notwendige Dosis. Die therapeutische Breite wird größer.

Der Faktor Fraktionierung hat in Bezug auf die Überlebenszeit im Log-Rank-Test eine deutliche Signifikanz gezeigt ($p= 0,046$).

5.2.4 Histologie :

Der Faktor Histologie war ebenfalls signifikant (Breslow-Test, $p = 0,0001$).

5.3 Faktoren ohne signifikante Unterschiede in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit

Siehe Tabelle 10

5.3.1 Geschlecht

Der Faktor Geschlecht zeigte bei der Analyse der rezidivfreien Überlebenszeit keine Signifikanz (Breslow-Test $p= 0,66$). 18 der 26 männlichen Patienten (69,23%) und 19 der 27 weiblichen Patienten (70,37%) befanden sich rezidivfrei in Remission.

5.3.2 Tumorlokalisation

Bezogen auf die rezidivfreie Überlebenszeit, hat der Faktor Tumorlokalisation keine Signifikanz gezeigt (Breslow-Test, $p = 0,16$).

5.3.3 Resttumor

Ob nach Lokalthherapie ein Resttumor nachzuweisen war oder nicht spielt nach dieser Analyse keine signifikante Rolle für die rezidivfreie Überlebenszeit (Breslow-Test, $p = 0,15$).

5.3.4 Operation

Auf die rezidivfreie Überlebenszeit hat der Faktor Operation, im Gegensatz zu der Überlebenszeit, keinen signifikanten Einfluß (Breslow-Test, $p = 0,51$).

5.3.5 Art der Operation

Auch die Art der Operation ist für die rezidivfreie Überlebenszeit nicht von signifikanter Bedeutung (Breslow-Test, $p = 0,54$).

5.3.6 Chemotherapie

Der Faktor Chemotherapie schlägt sich in der rezidivfreien Überlebenszeit nicht signifikant nieder (Breslow-Test, $p = 0,99$).

5.3.7 Bestrahlungsdosis

Die Höhe der Bestrahlungsdosis erwies sich bezüglich der rezidivfreien Überlebenszeit als nicht signifikant (Breslow-Test, $p = 0,89$).

5.3.8 Fraktionierung

Ohne signifikanten Einfluß auf die rezidivfreie Überlebenszeit blieb der Faktor Fraktionierung (Breslow-Test, $p = 0,74$).

5.3.9 Histologie

Der Faktor Histologie konnte nicht ausgewertet werden und deswegen war eine Aussage über Signifikanz nicht zulässig. Grund dafür war, daß ein einziger Weichteiltumorpatient vertreten war, der verstarb ohne ein Rezidiv entwickelt zu haben. Diese Information ließ eine Auswertung nicht zu. Dieses Phänomen wird in der statistischen Sprache als "cross-over" - Phänomen bezeichnet.

In einigen der Graphiken konnte man das sogenannte "cross-over"-Phänomen beobachten, wie zum Beispiel Operation bezüglich der rezidivfreien Überlebenszeit. Es geht um die Überkreuzung auf dem Diagramm von Kurven, die eine Treppenfunktion haben. Solche Versuche sind nur dann zulässig, wenn Wechselwirkung zwischen den Behandlungsformen die geprüft werden sollen, ausgeschlossen werden können. In dieser speziellen Beispiel wird ein Teil der Patienten operiert, der andere Teil nicht. Es handelt sich also um eine Information, die die andere ausschließt. Dies kann nur teilweise durch die Versuchsdurchführung geschehen. Wechselwirkungen müssen analysiert werden.

5.4 Faktoren mit signifikanten Unterschieden in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenszeit

Keiner der geprüften Faktoren erwies sich als signifikant bezüglich der rezidivfreien Überlebenszeit (Tab. 10).

Faktor	Signifikanz in Bezug auf Überlebenszeit	p- Wert	Signifikanz in Bezug auf rezidivfreien Überlebenszeit	p- Wert
Geschlecht	Nicht signifikant	0,42	Nicht signifikant	0,66
Tumor-lokalisierung	Nicht signifikant	0,09	Nicht signifikant	0,16
Resttumor	Nicht signifikant	0,15	Nicht signifikant	0,15
Operation	Signifikant	0,019	Nicht signifikant	0,51
Art der Operation	Nicht signifikant	0,79	Nicht signifikant	0,54
Chemotherapie	Signifikant	0,00	Nicht signifikant	0,99
Bestrahlungsdosis	Nicht signifikant	0,21	Nicht signifikant	0,89
Fraktionierung	Signifikant	0,046	Nicht signifikant	0,74
Histologie	Signifikant	0,0001	Nicht signifikant	-

Tab. 10: Übersicht der geprüften Prognosefaktoren bezüglich ihrer Signifikanz

6. Diskussion

Das Ewing-Sarkom kann heute bei vielen Patienten nach adäquater Lokal- kombiniert mit systemischer Therapie kurativ behandelt werden. Die systemische Therapie ist notwendig, da schon zum Zeitpunkt der Diagnose okkulte Mikrometastasen vorliegen (> 80% der Fälle) können.

Durch den Einsatz von Kombinationschemotherapien in Ergänzung zu lokalen Maßnahmen wie Operation und/oder Bestrahlung hat sich die Prognose für Patienten mit einem primären Ewing-Sarkom des Skelettsystems entscheidend verbessert. Die verbesserte Prognose hat die Diskussion um die optimale Lokaltherapie neu entfacht.

In vielen Studien wurde immer wieder die Bedeutung verschiedener Faktoren für die Prognose des Ewing-Sarkoms herausgestellt. Ziel dieser Arbeit war ebenfalls die Aus- und Bewertung der uns zur Verfügung stehenden Daten des in den Düsseldorfer Universitäts-

kliniken behandelten Patientenkollektivs im Vergleich zu den Ergebnissen von Multicenter-Studien.

Viele Studien berichten über eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts unter den Ewing-Sarkom-Patienten [64,73], was allerdings in dieser Studie mit einer Ratio männlich zu weiblich 1:1 sich nicht fand.

Die Tab. 11 zeigt das Verhältnis der Patienten, abhängig vom Geschlecht in einigen Literaturstudien. Wichtig dabei ist, daß der Faktor "Geschlecht" in all diesen Arbeiten keine signifikante Größe bezüglich der Überlebenszeit bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit darstellte.

Autor	Männliche P.	Weibliche P.	Ratio
Jürgens, Bier et al (1988)	119	76	1,56:1
Jürgens, Göbel et al (1985)	50	33	1,5 :1
Pritchard, Dahlin et al (1975)	23	14	1,6 :1
Craft, Cotterhill et al (1997)	74	68	1,1 :1
Düsseldorfer Ergebnisse	26	27	1 :1

Tab. 11 : Geschlechtsverteilung

Bei der Auswertung der CESS 81 ergab sich ein enger Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Tumolvolumen. Kleine Tumoren mit einem Volumen unter 100 ml sind als prognostisch wesentlich günstiger anzusehen als größere Tumoren, unabhängig vom Tumorsitz oder Art der gewählten Therapie. Patienten mit Ewing-Sarkom-Lokalisation an distalen Stellen, wie Hand- und Fußknochen schienen eine viel bessere Prognose zu haben als jene mit zentraler Lokalisation, wie Pelvis und Os Sacrum. Obwohl manche Studien zeigen, daß der Lokalisationsort eine unabhängige Variable ist, es ist oft sehr schwierig das Tumolvolumen von der Lokalisation zu trennen [14,42,45,51]. Das Tumolvolumen scheint im Pelvis-, Os Sacrum- und proximalen Femurbereich tendenziell größer zu sein.

Die Unterschiede hinsichtlich der Tumorlokalisierung haben sich in der Studie CESS 86 egalisiert. Patienten mit zentralen Tumoren, sowie Tumoren in den proximalen Extremitätenabschnitten (Oberarm, Oberschenkel) entwickelten die Rezidive jedoch früher, im Vergleich zu den Patienten mit Tumoren in den distalen Extremitäten (Unterarm, Unterschenkel) [40,66].

Die meisten neueren Studien sehen in die Tumorlokalisierung keine signifikante Größe mehr (Tab. 12). Auch in unserer Analyse hatte die Lokalisation keinen signifikanten Einfluß.

Autor	Lokalisation als Faktor mit prognostischer Bedeutung
Jürgens, Göbel et al (1985)	Ja
Jürgens, Bier et al (1988)	Nein
Hayes, Thompson et al (1989)	Nein
Ahrens, Hoffmann et al(1999)	Nein
Düsseldorfer Ergebnisse	Nein

Tab.12 : Lokalisation als Faktor mit prognostischer Bedeutung?

Die steigende Effektivität der Chemotherapie bezüglich systemischer Kontrolle hat das Problem der definitiven Lokalkontrolle (Langzeitkontrolle) demonstriert. Andererseits, die Vorteile der extremitätenerhaltenden Operationen betonen die Attraktivität der Chirurgie als therapeutische Alternative besonders bei Kleinkindern, bei denen die Bestrahlung funktionelle Defizite in der Zeit des Knochenwachstums hinterlassen kann.

Es zeigte sich außerdem, daß Patienten die als Lokalthherapie ausschließlich bestrahlt wurden, eine schlechtere Prognose zu haben schienen, als jene die eine Operation bzw. Operation und Nachbestrahlung erhielten [15,28,40,52,57,66,85,90].

42 der 53 Patienten wurden in unserer Studie mit einer operativen Entfernung des Primärtumors behandelt. 57,14% befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in Remission.

Operativ gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen:

a) Die intraläsionale Resektion: Der Tumor wird intraoperativ eröffnet und dadurch das Resektionsfeld kontaminiert. Es verbleiben makroskopische Tumorreste.

b) Die marginale Resektion: Der Tumor wird in einem Stück (en bloc) entfernt. Da die Schnittebene durch die Pseudokapsel verläuft, verbleiben meist mikroskopische Tumorreste.

c) Die weite Resektion: Der Tumor wird mit seiner Pseudokapsel ungeöffnet aus seinem Kompartiment mit einem Sicherheitsabstand aus gesundem Gewebe entfernt.

d) Die radikale Resektion/Amputation: Das gesamte tumortragende Kompartiment wird entfernt.

Die Art der Operation scheint jedoch untergeordneter Bedeutung im Vergleich zu dem wichtigen Faktor "Operation" zu sein. Die Operation gehört mit wenigen Ausnahmen zu der Therapieplanung da sie zur besseren lokalen Tumorkontrolle beiträgt.

Viele Autoren sind der Auffassung, daß die chirurgische Therapie eine höhere lokale Kontrollrate, unabhängig von Tumorlokalisierung, bedeutet [15,40,58].

Pritchard et al. betonen den signifikanten prognostischen Vorteil einer Exzision der Primärläsion bezüglich der 5-Jahres-Überlebenszeit im Vergleich zu dem nicht-operativen Vorgehen [64].

Die Intergroup Ewing's Sarcoma Study (1978) beweist, daß die chirurgische Therapie der alleinigen Radiotherapie überlegen ist [14].

Jürgens, Göbel et al. (1985) plädieren für einen radikalchirurgischen Eingriff als Maßnahme der größeren Sicherheit für den Patienten [45].

Ozaki et al. (1996) unterstreichen, daß die chirurgische Intervention bei Ewing-Sarkom-Patienten zur lokalen Kontrolle beiträgt [58].

Alle vorgenannten Studienergebnisse stehen in Übereinstimmung mit unseren (Tab. 13).

Autor	Operation als Faktor mit prognostischer Bedeutung
Pritchard et al. (1975)	Ja
Dunst et al. (1984)	Ja
Jürgens, Göbel et al. (1985)	Ja
Ozaki et al. (1996)	Ja
Düsseldorfer Ergebnisse	Ja

Tab. 13 Prognostische Bedeutung des Faktors Operation

Dem Ansprechen des Primärtumors auf die Chemotherapie kommt eine wichtige prognostische Bedeutung zu. Die Verminderung der Rate systemischer Metastasen beweist, daß die Chemotherapie in der Lage ist, schon vorhandene Mikrometastasen zu vernichten und eine systemische Ausbreitung zu verhindern. Dadurch kann ein aufgrund der Größe und der Lage primär nicht resezierbar erscheinender Tumor durch Regression der operativen lokalen Kontrolle zugänglich gemacht werden.

Die Behandlung des Ewing-Sarkoms basiert auf einer systemischen Chemotherapie und auf einer Lokaltherapie. Ziel der wichtigsten Studien war die Verbesserung der Effektivität einzelner Chemotherapeutika bzw. Chemotherapeutikakombinationen. Zeitpunkt des Einsatzes, Intention der Therapie und Wahl der Präparate war und wird auch in Zukunft Diskussions- und Forschungsthema bleiben, um eine komplette Eradikation der Mikrometastasen und somit bestmögliche Therapieerfolge zu erzielen.

In der Studie CESS 86 wurden die Patienten nach ihrem Rückfallrisiko stratifiziert. Patienten mit einem Tumolvolumen unter 100 ml bekamen die konventionelle Chemotherapie mit Cyclophosphamid (VACA), Patienten mit größerer Tumormasse, über 100 ml bzw. einem zentral sitzenden Tumor erhielten stattdessen hochdosiertes Ifosfamid (VAIA).

Der Zeitpunkt der Lokaltherapie wurde von der 18. in die 9. Woche vorverlegt, also direkt nach dem ersten Chemotherapiezyklus. Grund dafür war die Feststellung, daß die hauptsächliche Tumorregression unter Chemotherapie im ersten Zyklus stattfindet und sich danach ein Plateau einstellt, was entweder auf eine vollständige Devitalisierung des Tumors bis zu diesem Zeitpunkt hindeuten könnte oder auf eine Chemotherapieresistenz von noch vorhandenen Tumorzellen.

Der signifikante Einfluß der Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben konnte in unserer Analyse nicht bestätigt werden. Grund dafür war der relativ kleine Stichprobenumfang und die Präsenz von mehreren statistischen "Außenseitern". Unsere Patienten befanden sich bei der Diagnose in verschiedenen Stadien der Erkrankung, einige auch im fortgeschrittenen Stadium. Einige erwiesen nach Lokaltherapie einen Resttumor. Der Einsatz der Chemotherapie konnte diesen Patienten nicht wesentlich helfen und die Entwicklung eines Rezidivs nicht vorbeugen. Aufgrund also dieser geringer Fallzahlen war ein medizinisch so wichtiger Hinweis, wie der Einfluß der Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben für das Gesamtkollektiv nicht signifikant.

Außerdem erfolgte eine Einteilung der Patienten, in konventionelle und hyperfraktionierte, akzelerierte Bestrahlung bzw. Nachbestrahlung [14].

In CESS 81 wurde die Lokaltherapie zwischen dem zweiten und dritten VACA-Kurs durchgeführt. Bestrahlt wurde mit konventioneller Fraktionierung (tägliche Einzeldosen von 2,0 Gy).

In CESS 86 beginnt die Lokalthherapie bereits nach dem ersten bzw. bei postoperativer Bestrahlung nach dem zweiten Chemotherapiezyklus. Die Bestrahlung erfolgt parallel zum Chemotherapiekurs in zwei (postoperative Radiotherapie) oder drei Serien (alleinige Radiotherapie) mit Einzeldosen von zweimal täglich 1,6 Gy (hyperfraktionierte Bestrahlung). Die Bestrahlungsserien beginnen in der ersten, vierten und siebten Woche der VACA/VAIA-Zyklus.

Wenn die Radiotherapie in Dosierung und Fraktionierung auf die Chemotherapie abgestimmt wurde, konnte ein therapeutischer Gewinn durch die simultane Kombination beider Therapiemodalitäten erreicht werden.

Im Rahmen des neuen Fraktionierungsschemas der GPO-Studien führt die Verkürzung der Behandlungszeit und die gleichzeitige Applikation von Radiotherapie und Chemotherapie zu einer Verstärkung des lokalen Therapieeffektes. Die gleichzeitige Verringerung der Einzeldosis zielt auf eine Schonung des Normalgewebes ab. Aus strahlenbiologischen Überlegungen sind diese Maßnahmen geeignet, bei einem radio- und chemosensiblen Tumor mit relativ hoher Proliferationsrate die Tumorkontrolle zu verbessern.

Anhand der Daten der Studie ist ein Vorteil des neuen Fraktionierungsschemas gegenüber dem konventionellen Behandlungsschema erkennbar. Dies stimmt mit der Vermutung von Dunst et al. (1988) überein [14].

Marcus et al. [96] berichten über bessere lokale Kontrolle bei großen Tumoren (>8 cm Durchmesser), sowie über bessere funktionelle Resultate nach hyperfraktionierter Bestrahlung im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv mit Standardfraktionierung (Tab.14).

Neuere Studien zweifeln allerdings die theoretischen Vorteile einer hyperfraktionierten gegenüber der konventionellen Bestrahlung an [12,15]. Bei definitiver als auch bei postoperativer Radiotherapie waren die Gesamtergebnisse der Hyperfraktionierung zwar besser als der konventionellen Bestrahlung, jedoch nicht signifikant. Die 5-Jahres-Überlebensraten waren 65% versus 63% und das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren 58% vs. 53% entsprechend. Es ist hier das Element der zentralen Bestrahlungsplanung ab dem CESS 86-Protokoll zu betonen. Es wurde erstmalig eingeführt und die Patienten wurden nach strengen Kriterien selektiert. Grund dafür war die hohe Zahl der Protokollabweichungen bei der Radiotherapie in CESS 81 als auch die schlechte Bestrahlungsqualität, die im nachfolgenden Protokoll enorm verbessert wurde. Demzufolge 230 der 407 biopsie-bestätigten Ewing-Sarkom-Patienten wurden nicht mitbewertet da sie eins oder mehrere Ausschlußkriterien aufwiesen:

Nachgewiesene Metastasen bei der Diagnose, Behandlung nach einem anderen Protokoll als dem CESS 86, mehr als vier Wochen Verspätung zwischen bioptischer Diagnose und Anfang der Behandlung, Registrierung an einem Zentrum nach mehr als sechs Wochen nach Initiierung der Behandlung und wenn Alter des Patienten mehr als 25 war [1].

Eine simultane Verabreichung von VAIA-Chemotherapie und Radiotherapie in Form der hyperfraktionierten Split-course-Bestrahlung ist jedenfalls möglich [12, 96]. Sie eröffnet deshalb die Möglichkeit eine Strahlentherapie auch dann einzusetzen, wenn eine hohe Therapieintensität der Chemotherapie erforderlich ist, z.B. in der Frühphase der Therapie [12]. Ihr realer Stellenwert sollte weiter gezielt untersucht und wissenschaftlich geprüft werden [13].

Autor	Anzahl der Patienten	Hyperfraktionierung vs. konventionelle Fraktionierung
Dunst et al. (1988)	57	Versprechend jedoch nicht signifikant
Marcus et al. (1991)	39	Signifikant
Dunst et al. (1995)	177	Nicht signifikant
Düsseldorfer Ergebnisse	53	Bedingt signifikant

Tab. 14: Literaturstudium bezüglich der Fraktionierung

Die Gesamtdosis beträgt bei postoperativer Bestrahlung 46 Gy (in CESS 81 36 Gy). In der Studie CESS 86 wird bei alleiniger Radiotherapie im Bereich der Primärtumorregion grundsätzlich eine Dosis von 60 Gy appliziert (in CESS 81 46 oder 60 Gy an Extremitäten und 50-60 Gy an zentralen Tumoren). Ausnahmen werden nur bei Tumoren in direkter Nachbarschaft kritischer Organe gemacht (z.B. Rückenmark). In solchen Fällen ist eine Mindestdosis von 45 bis 50 Gy erforderlich.

Eine Dosis von weniger als 45 Gy ist als nicht adäquat einzustufen und wurde nicht mehr gerechtfertigt [14,15].

Eine alleinige Bestrahlung wird bei nicht operablen Läsionen (z.B. Spinalbereich) durchgeführt und in den Fällen, bei denen eine komplette chirurgische Sanierung mit hoher Morbidität vergesellschaftet ist.

Nach Richtlinien wurde eine postoperative Nachbestrahlung festgesetzt (bei den intraläsionalen 60 Gy und bei marginalen 44 Gy). Bei radikaler Amputation kann auf eine Nachbestrahlung verzichtet werden. Als Indikation zur postoperativen Bestrahlung betrachtet man die chirurgisch nicht kompletten Resektionen und das nicht adäquate Ansprechen auf die Chemotherapie.

Somit konnte man bessere Therapieergebnisse erzielen, auch bei Patienten mit Ewing-Sarkom im Beckenbereich.

Ganz wichtig ist, daß trotz Verkleinerung des Primärtumors unter Chemotherapie nicht von dem ursprünglichen Bestrahlungskonzept abgewichen werden sollte: Das gesamte tumortragende Kompartiment sollte in Feldverkleinerungstechnik mit Einstrahlen einer hohen Dosis auf die Tumorregion einschließlich eines Sicherheitsabstandes von 5 cm bestrahlt werden. Dabei ist scheinbar die Feldgröße wichtiger als die Höhe der Dosis, soweit eine kritische Dosis überschritten wird (etwa 45 Gy). Zwischen 46 Gy und 60 Gy konnten in der vorbestehenden Analyse keine Unterschiede gefunden werden, jedoch läßt sich wegen der prognostischen Bedeutung der Tumorgöße für die Erkrankungsfreiheit und damit für die Sicherung der lokalen Kontrolle vermuten, daß nicht nur die Feldgröße, sondern auch die Höhe der Bestrahlungsdosis von der Tumorgöße abhängig gemacht werden sollte.

Die Frage der Histologie als Prognosefaktor wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Nascimento et al. (1980) sehen in die großzellige Variante die schlechtere Prognose zwischen den Ewing-Sarkom-Patienten [97].

Kissane et al. (1983) berichten über schlechteres Ansprechen der filigranen Variante auf die Therapie im Vergleich zu dem nicht-filigranen Wachstumsmuster [95].

In einer multivarianten Analyse von Paulussen et al. (2001) mehrere Risikofaktoren wie Lokalisation, Resttumor, Alter, Histologie und Art der Lokaltherapie scheinen keine Rolle mehr auf die Prognose zu spielen. Histologisch wurde allerdings nur zwischen Ewing-Sarkom und MPNET verglichen [98].

Viele andere Autoren sehen in die Histologie ebenfalls keinen signifikanten Prognosefaktor mehr [1,23,98].

Schmidt et al. (1991) berichten über eine statistische Signifikanz im biologischen Verhalten zwischen Ewing-Sarkom und MPNET (5-Jahres-Überlebenszeit 54,4% für ES und 35,3% für MPNET), aber

keine Signifikanz zwischen typischem und atypischen Ewing-Sarkom [81].

Viel wichtiger scheint das histologische Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie zu sein. Bei operativen Eingriffen im Therapieverlauf ist das histologische Ansprechen zu gradieren [1,14, 20,23,40,78,99]. Die konventionelle Beurteilung des Remissionsgrades eines vorbehandelten Resektionspräparates erfolgt lichtmikroskopisch durch Bestimmung des Anteils vitaler Tumorzellen nach der Methode von Salzer-Kuntschik et al. (1983). Die Grade I bis III (<10% vitale Tumorzellen) gelten als "good response", die Grade IV bis VI (>10% vitale Tumorzellen) als "poor response" [99].

Die retrospektive Analyse von Ewing-Sarkom-Patienten, die nach dem Protokoll der Cooperativen Ewing-Sarcom-Study (1981 und 1986), und dem Protokoll nach G. Rosen behandelt wurden, bestätigt überwiegend die Literaturaussagen bezüglich der prognostischen Bedeutung verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit bzw. die rezidivfreie Überlebenszeit.

Als Faktoren mit großer prognostischen Bedeutung haben sich in der vorliegenden Arbeit die Operation, die Chemotherapie, die histologische Klassifizierung und (bedingt) die Fraktionierung herauskristallisiert. Die meisten dieser Faktoren finden Akzeptanz in der gängigen Literatur und stehen in Übereinstimmung mit den Literaturstudien (Tab. 15).

Übersichtsarbeit	Faktoren mit prognostischer Bedeutung für die Überlebenszeit
Glaubiger et al. (1985)	Tumorlokalisation, Metastasen, Serum-LDH
Jürgens, Göbel et al (1985)	Chemotherapie, Tumorlokalisation, Operation, Histologie, Tumolvolumen
Jürgens, Bier et al (1988)	Chemotherapie, Operation, Histologie, Tumolvolumen
Craft, Cotterhill et al (1997)	Tumorlokalisation, Serum-LDH, Alter des Patienten
Ahrens, Hoffmann et al (1999)	Tumolvolumen
Düsseldorfer Ergebnisse	Operation, Chemotherapie, Histologie, Fraktionierung

Tab.15 : Wichtige Übersichtsarbeiten bezogen auf Prognosefaktoren

Letztendlich sollte die Schwierigkeit zu differentialdiagnostischer Unterscheidung zwischen Ewing-Sarkom und malignem peripherem neuroektodermalem Tumor erwähnt werden.

Ewing-Sarkom und MPNET sind histogenetisch verwandt, unterscheiden sich jedoch im Grad ihrer neuronaler Differenzierung. In jedem Fall ist die Immunhistochemie nützlich zur Entschlüsselung der zellulären Heterogenität, die konventionell-lichtmikroskopisch oft gar nicht zu erkennen ist.

Trotz immunhistochemischen Verfahren wird es jedoch auch in Zukunft bei einem Teil der Fälle nicht gelingen eine verlässliche Diagnose zu stellen.

6.1 Schlußfolgerung

Die Prognose des Ewing-Sarkoms hat sich durch den Einsatz von Kombinationschemotherapien in Ergänzung zu lokalen Maßnahmen mit der Zeit enorm verbessert. Metastasenbildung ist nach wie vor der hauptsächliche Grund für Therapiemißerfolg. Deswegen scheint die Kontrolle der lokalisierten Erkrankung bezüglich des Langzeitüberlebens enorm wichtig zu sein. Verbesserte Therapiekonzepte können auch bei Metastasenpatienten die Überlebenszeit erhöhen indem sie das Risiko einer Tumordissemination aus dem Primärherd verringern.

Die Chemotherapie trägt dazu bei die zum Zeitpunkt der Behandlung bereits vorhandenen Mikrometastasen auszumerzen und somit eine systemische Ausbreitung der Erkrankung zu verhindern. Andererseits wird durch eine Optimierung der lokalen Kontrolle die Lokalrezidivrate gesenkt. Wenn die Radiotherapie in Dosierung und Fraktionierung auf die Chemotherapie abgestimmt wird, kann ein therapeutischer Gewinn durch die simultane Kombination beider Therapiemodalitäten erreicht werden.

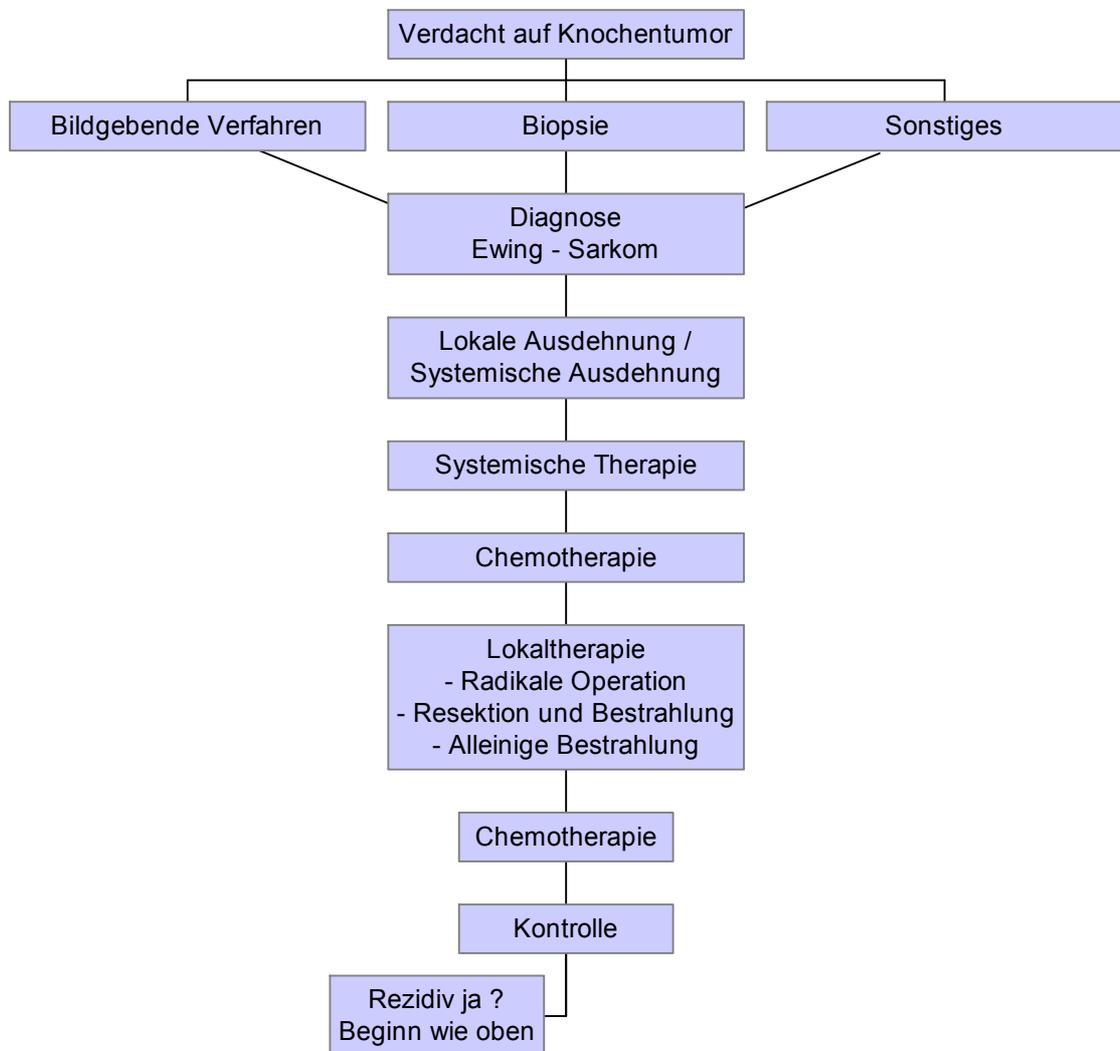
Die chirurgische Therapie spielt zweifelsohne eine wichtige Rolle zur Steigerung der lokalen Kontrollrate. Da die Erkrankungsfreiheit bei der Mehrzahl der Patienten von der Dauerhaftigkeit der lokalen Kontrolle bestimmt ist, bedeutet ein radikalchirurgischer Eingriff eine größere Sicherheit für den Patienten. Die besten Ergebnisse sind bei operierten und nachbestrahlten Patienten erzielt worden.

Als Faktoren mit großer prognostischer Bedeutung in Bezug auf die Überlebenszeit bei Ewing-Sarkom-Patienten haben sich in der vorliegenden Arbeit

-die Operation

- die Chemotherapie
- die Fraktionierung der Bestrahlung und
- die histologische Klassifizierung des Tumors herauskristallisiert.

Als Ergebnis dieser Studie wird gefolgert, daß die Lokalbehandlung individuell festgelegt werden sollte. Die Patienten müssen nach einem risikoadaptierten individuellen Konzept behandelt werden. Für die Planung dieses Konzeptes hat die frühzeitige Diagnose mit biopischer Sicherung oberste Priorität, da die Zuordnung der Diagnose- und Prognosefaktoren die Basis für die individuelle risikoadaptierte Therapie darstellt, die unmittelbar an die Diagnosestellung eingeleitet werden sollte (Tab. 16). Die eigenen Ergebnisse stimmen größtenteils mit den Ergebnissen der Multicenterstudien überein.



Tab. 16: Flussdiagramm für Diagnose und Therapie

7. Zusammenfassung

Das Ewing-Sarkom ist eine maligne Knochenerkrankung des Kindesalters. In der vorliegenden Studie wurde die prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren in Bezug auf die Überlebenszeit bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit unserer Ewing-Sarkom-Patienten überprüft und mit den Literaturergebnissen verglichen. Das Patientengut beinhaltete 53 Patienten, die in den Universitätskliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zwischen 1970 und 1992 registriert und behandelt worden waren.

Als nicht signifikant in Bezug auf die Überlebenszeit erwiesen sich das Geschlecht mit Remissionsraten von 57,69% für männliche und 48,15% für weibliche Patienten ($p=0,42$), die Tumorlokalisation ($p=0,09$), wobei Extremitätentumoren bessere Remissionsraten (68,18%) als Beckentumoren (25,0%) aufwiesen, die Präsenz eines Resttumors nach Lokalthherapie ($p=0,78$) mit Raten von 55,32% für ja und 33,33% für nein, die Art der Operation mit 75,0% für Amputation und 51,61% für lokale Resektion ($p=0,79$). Nicht signifikant war ebenfalls die Bestrahlungsdosis im Vergleich von Dosen von 40 bis 59 Gy und über 60 Gy ($p=0,21$).

Als Faktoren mit großer prognostischen Bedeutung in Bezug auf die Überlebenszeit bei Ewing-Sarkom-Patienten haben sich in der vorliegenden Arbeit die Operation ($p=0,019$), die Chemotherapie ($p=0,00$), die Fraktionierung der Bestrahlung ($p=0,046$) und die histologische Klassifizierung des Tumors ($p=0,001$) erwiesen.

In Bezug auf die rezidivfreien Überlebenszeit keiner der geprüften Faktoren erwies sich als statistisch signifikant: Geschlecht ($p=0,66$), Tumorlokalisation ($p=0,16$), Resttumor ($p=0,15$), Operation ($p=0,51$), Art der Operation ($p=0,54$), Chemotherapie ($p=0,99$), Bestrahlungsdosis ($p=0,89$) und Fraktionierung der Bestrahlung ($p=0,74$).

Für die Zukunft wird man danach streben, die Lokalbehandlung weiter zu individualisieren und die Patienten risikoadaptiert zu behandeln.

8. Literaturverzeichnis

1. Ahrens S., Hoffmann c., Jabar S., Braun-Munzinger G., Paulussen M., Dunst J., Rbe C., Winkelmann W., Heinecke A., Göbel U., Winkler K., Harms D., Treuner J., Jürgens H.: Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. Cooperative Ewing sarcoma Study. *Med. Ped. Onc.*, 32(3), Mar. 1999: 186-195
2. Bethge J.F.J: Die Ewingtumoren oder Omoblastome des Knochens. Differentialdiagnostische und kritische Errterungen. *Ergeb. Chir. Orth.* 39: (1995): 39-46
3. Bignold L.P.: So called "extrasceletal" Ewing's Sarcoma. *Am.J.C.P.* 73 (1980): 142-143
4. Boyer C.W., Brickner T.J., Perry R.H. : Ewing's Sarcoma- Case against Surgery. *Cancer* 20 (1967): 1602-1606
5. Brennan F. Murray: The James Ewing Lecture. *Arch Surg* 127 (1992): 1290-1293
6. Bullough P., Vigorita V.: Orthopdische Krankheitsbilder. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, N. York (1987): 256-258
7. Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, Pearson D.: Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party. *Eur J Cancer*, Jun 1997, 33: 1061-1069
8. Crisci K., Greenberg Br., Wolfson B. : Cardiopulmonary and thoracic tumors of childhood. *Rad. Cl. N.A.* Vol.35, Nr.6, Nov. 1997: 1341-1343
9. Dahlin D.C.: Bone Tumors, general aspects and data on 6221 cases. CC Thomas: Springfield (USA) 1978: 274-287
10. Delettre O., Zuckman J., Melot Th., Garau X.S., Zucker J.-M., Lenoir G., Ambros P., Sheer D., Turc-Carel Cl., Triche T., Aurias A., Thomas G.: The Ewing Family of Tumors. A subgroup of small-

round-cell tumors defined of specific chimeric transcripts. N.Eng. J. Med, Vol.331, Aug.1994: 294-299

11. Dockhorn-Dworniczak B., Schäfer K.L., Dantcheva R., Blasius S., van Valen F., Burdach S., Winkelmann W., Jürgens H., Böcker W. : Molekulargenetischer Nachweis der t(11;22) (q24;q12)- Translokation in Ewing-Sarkomen und peripheren neuroektodermalen Tumoren (MPNT). Pathologe 15 (1994): 103-112

12. Dunst J., Jabar S., Paulussen M., Jürgens A. : Lokalthherapie beim Ewing-Sarkom: Radiotherapeutische Aspekte. Klin. Pädiatrie 206 (1994): 277-281

13. Dunst J., Sauer R. : Therapie des Ewing-Sarkoms. Strahlentherapie und Onkologie 169 (1993): 695-708

14. Dunst J., Sauer R., Burgers M.V. Hawliczek R., Kürten R., Müller R.P., Wannenmacher M., Jürgens H.: Radiotherapie beim Ewing-Sarkom: Aktuelle Ergebnisse der GPO-Studien CESS 81 und CESS 86. Klin. Pädiatrie 200 (1988): 261-266

15. Dunst J., Sauer R., Burgers M.V. Hawliczek R., Kürten R., Winkelmann W., Salzer-Kuntschik M., Müschenich M., Jürgens H., and the Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group : Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Cancer June 1 (1991): 2818-2825

16. Erlemann R., Sciuk J., Bosse A., Kusnierz-Glaz CR, Peters P.E., Wuisman P. : Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR Imaging and skeletal scintigraphy. Radiol. 175(3), Jun 1990: 791-796

17. Ewing J.: Diffuse Endothelioma of Bone. Proc. N.Y. Path. Soc. 21 (1921): 17-24

18. Ewing J.: A Review of the Classification of Bone Tumors. Surg. Gyn. Obstet 68 (1939): 971-976

19. Foote F.W., Anderson H.R. : Histogenesis of Ewing's Tumor. Am. J. Path. 17 (1941): 497-501

20. Fletcher B.: Response of Osteosarcoma and Ewing Sarcoma to Chemotherapy: Imaging Evaluation. AJR 157, October 1991: 825-833
21. Gasparini M., Lombardi F., Gianni C., Fossati-Bellani F. : Localized Ewing's sarcoma: Results of intergrated therapy and analysis of failures. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. Vol. 17 (1981): 1205-1209
22. Neff J.: Nonmetastatic Ewing' Sarcoma of Bone. The role of Surgical Therapy. Clin. Orth.and Rel. Res. (1986): 111-118
23. Glaubiger D.L., Makuch R., Schwarz J., Lavine A.S., Johnson R.E.: Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. Cancer 45(1980): 2213-2219
24. Göbel U.: Supportive Maßnahmen bei der Chemotherapie des Ewing-Sarkoms nach dem Protokoll CESS 81. Klin.Pädiat. 193 (1981): 245-252
25. Göbel V., Jürgens H., Etspüler G., Kemperdick H., Jungblut H., Gögel U.: Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 113 (1987): 187-191
26. Grier H.:The Ewing Family of Tumors. Ped. Onc. Vol.44, Nr.4, Aug.1997: 991-1004
27. Haas F., Jungblut R.J., Heinzler F.: Die Strahlenbehandlung des Ewing-Sarkoms. Strahlentherapie 140 (1970): 133-142
28. Hayes FA , Thompson EI, Meyer WH., Kun L., Parham D., Rao B., Kumar M., Hancock M., Parvey L., Magill L.: Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. J. Clic. Onc. 7(2), Febr.1989: 208-213
29. Heller M., Heyer D., Spielmann R.P., Bücheler E. : Computertomographische Differentialdiagnose primär pelviner Osteo-, Chondro-, und Ewing-Sarkome. Fortschr. Röntgenstr. 153,2 (1990): 137-142
30. Herfahrt Ch.,Schlag P.: Richtlinien zur operativen Therapie maligner Tumoren. Demeter Verlag (1988): 87-92

31. Heydthausen M., Monser R.: Datenverarbeitung für Mediziner. Konzepte, Methoden und Werkzeuge für die Definition, Erfassung, Auswertung und Presentation Medizinischer Daten. Düsseldorf 1994
32. Horowitz M., Neff J.R., Kun L.E.: Ewing's Sarcoma. Radiotherapy Versus Surgery for Local Control. *Ped. Cl. N.A.* 38, Nr.2, Apr. 1991: 365-380
33. Hustu H.O., Holton C., James D. Pinkel D.: Treatment of Ewing's Sarcoma with Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy. *J. Ped.* 73 (1968): 249-251
34. Huvos A.G.: Ewing's sarcoma. Diagnosis, treatment and prognosis. WB Saunders, Philadelphia (USA) 1979: 322-344
35. Jaffe N., Traggis D., Salian S., Cassady J.R.: Improved outlook for Ewing's sarcoma with combination chemotherapy (Vincristine, Actinomycin D and Cyclophosphamide) and radiation therapy. *Cancer* 38 (1976): 1925-1930
36. Jenkin R.D.T.: Ewing's Sarcoma. A Study of Treatment Methods. *Cl. Rad.* 17 (1966): 97-106
37. Jenkin R.D.T. , Rider W.D., Souley M.J.: Ewing's Sarcoma. A Trial of Adjuvant Total-Body Irradiation. *Rad.*96 (1970): 151-155
38. Johnson R.E., Pommeroy T.C.: Intergrated Therapy for Ewing's Sarcoma. *Am.J. Rad.Th.Nucl.Med.* 114 (1972): 532-535
39. Jürgens H.: Ewing-Sarkome bei Kindern und Jugendlichen: Planung einer kooperativen Therapiestudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (CESS 81). *Klin. Pädiat.*193 (1981): 253-256
40. Jürgens H., Bier V., Dunst J., Harms D., Jobke A., Kotz R., Kühl J., St.Müller-Wehrich, Ritter J., Salzer-Kuntschik M., Sauer R., Sternschulte W., Treuner J., Voûte P.A., Weinel P., Winkelmann W., Winkler K., Göbel U. : Die GPO kooperativen Ewing-Sarkom Studien CESS 81/86: Bericht nach 61/2 Jahren. *Klin. Pädiatr.* 200 (1988): 243-252
41. Jürgens H., Craft A.. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-EICESS 92: A randomised study for the treatment of Ewing's Sarcoma of bone . MRC 01/1992

42. Jürgens H., Cserhati M., Göbel U., Gutjahr P., Jobke A., Kaatsch P., Kühl J., Sekera J., Winkler K. : Die kooperative Ewing-Sarkom Studie CESS 81 der GPO: Zwischenbericht. *Klin. Pädiat.* 196 (1983): 207-213
43. Jürgens H., Exner U., Gadner H., Harms D., Michaelis J., Sauer R., Treuner J., Voûte T., Winkelmann Q., Winkler K., Göbel U.: Multidisciplinary Treatment of Primary Ewing's Sarcoma of Bone. *Cancer*, January 1 1988: 23-32
44. Jürgens H., Göbel U.: Ewing-Sarkom. *Onkologie, Pädiatrie. Weiter- und Fortbildung.* Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio (1984): 150-168
45. Jürgens H., Göbel V., Michaelis J., Ramach W., Ritter J., Sauer R., Treuner J., Voûte P.A., Winkler K., Göbel U. : Die kooperative Ewing-Sarkom-Studie CESS 81 der GPO-Analyse nach 4 Jahren. *Klin. Pädiat.* 197 (1985): 225-232
46. Jürgens H., Remy R., Göbel U.: Maligne Knochentumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Dtsch. Ärztbl.* 77 (1980): 889-894
47. Kotz R., Kogelnik D., Salzer-Kuntschik M., Lechner G.: Problems of local recurrence in patients with Ewing's sarcoma. *Öster. Onkol.* 4 (1977): 7-12
48. Lehner K., Rechl H., Daschner H., Kutschker Ch. : MRT- Kriterien zur Differenzierung „pseudotumoröser“ Läsionen von Knochensarkomen der Extremitäten. *Fortschr. Röntgenstr.* 158,5 (1993): 416-422
49. Lemmi M., Fletcher B., Marina N., Slade W., Parham D., Jenkins J., Meyer W.: Use of MR Imaging to Assess Results of Chemotherapy for Ewing Sarcoma. *AJR* 155, August 1990: 343-346
50. Mahoney J.P., Bellinger W.E., Alexander R.W.: So-called Extraskeletal Ewing's sarcoma. Report of a Case With Ultrastructural Analysis. *Am. J.C.P.* 70 (1978): 926-931
51. Mendenhall Ch.M., Marcus R.B., Enneking W.F., Springfield D. S., Thar T.L., Million R.R.: The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing's sarcoma. *Cancer* 51 (1983): 913-917

52. Merchant T., Kushner Br., Sheldon J., La Quaglia M., Healey J.: Effect of Low-Dose Radiation Therapy When Combined with Surgical Resection for Ewing's sarcoma. *Med.Ped. Onc.* 33 (1999): 65-70
53. Meyer T., Herrmann C., Hiddemann W., Schauer A.: Pathologie und Klinik des peripheren neuroektodermalen Tumors. *DMW* 40 (1993): 1442-1446
54. Nesbit M.E.Jr., Perez CA, Tefft M., Burgert E.O., Vietti T., Kissane J., Pritchard DJ, Gehan E.A.: Multimodal Therapy for the Management of Primary Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of Bone: An Intergroup Study. *Nat.Cancer Inst. Mon.* 56 (1981): 255-262
55. Niethard Fr., Pfeil J.: *Ortopädie*. Hippokrates Verlag, Stuttgart (1989): 206-217
56. Oberlin O., Patte C., Demeocq F., Lacombe M.J., Brunat-Mentigny M., Demaille M.C., Tron P., Bin B.N., Lemerla J. : The response to initial chemotherapy as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma. *Eur. J. Cancer Clin. Onc.* 21 (1985): 463-467
57. O'Connor M., Pritchard D.: Ewing's Sarcoma. Prognostic Factors, Disease Control and the Reemerging Role of Surgical Treatment. *Cl. Orth. Rel.Res.* Nr.262, Jan 1991: 78-87
58. Ozaki T., Hillman A., Hoffmann Ch., Rube Ch., Blasius S., Dunst J., Jürgens H., Winkelmann W.: Significance of Surgical Margin of the Prognosis of Patients with Ewing's Sarcoma. A Report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. *Cancer* 78 (1996): 892-900
59. Paulussen M., Braun-Munzinger G., Burdach St., Dunst J., Fellingner E., Göbel U., Mittler U., Treuner J., Voûte P.A., Winkler K., Jürgens H. : Behandlungsergebnisse beim primär ausschließlich pulmonal metastasierten Ewing-Sarkom. Eine retrospektive Analyse von 41 Patienten. *Klin. Pädiatrie* 205 (1993): 210-216
60. Perez C.A., Razek A., Tefft M., Nesbit M., Burgert O., Kissane J., Vietti T., Gehan E.A.: Analysis of local tumor control in Ewing's sarcoma. Preliminary results of a Cooperative Intergroup Study. *Cancer* 40 (1977): 2864-2873

61. Philips T.L., Sheline G.E.: Radiation Therapy of Malignant Bone Tumors. *Rad.*92 (1969): 1537-1545
62. Pritchard D.J.: Indications for surgical treatment of lokalised Ewing's sarcoma of bone. *Clin. Orthop.* 153 (1980): 39-43
63. Pritchard D.J.: Surgical Experience in the Management of Ewing's Sarcoma of Bone. *Nat.Can.Inst.Mon.* 56 (1981): 169-171
64. Pritchard D.J., Dahlin DC, Danphine RT, Taylor WF, Beabout JW: A Clinicopathological and Statistical Analysis of Patients Surviving Five Years or Longer. *J.B.J.Surg.(Am)* 57 (1975): 10-16
65. Pommeroy T.C., Johnson R.E. : Combined modality therapy of Ewing's sarcoma. *Cancer* 35 (1975): 36-47
66. Razek A., Perez C.A., Tefft M., Nesbit M., Vietti T., Burgert O., Kissane J., Pritchard D.J., Gehan E.A: Intergroup Ewing's sarcoma Study. Local control related to radiation dose, volume and site of primary lesion in Ewing's sarcoma. *Cancer* 46 (1980): 516-521
67. Reinus W., Gilula L., Shirley S., Askin F., Siegal G.: Radiographic Appearance of Ewing Sarcoma of the hands and feet: Report from the Intergroup Ewing Sarcoma Study. *AJR* 144, February 1985, 331-336
68. Reinus W., Gilula L., Donaldson S., Shuster J., Glicksman A., Vietti T.J. : Prognostic features of Ewing's sarcoma on plain radiograph and computed tomography scan after initial treatment. A Pediatric Oncology Group Study(8346). *Cancer* Oct 15; 72(8) (1993): 2503-2510
69. Remagen W., Salzer-Kuntschik M.: Zur histopathologischen Problematik und Diagnose des Ewing-Sarkoms. *Klin. Pädiat.* 193 (1981): 251-253
70. Rosen G.: Management of malignant bone tumors in children and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* 23 (1976): 183-213
71. Rosen G.: Chemotherapy of Musculoskeletal Sarcomas. *Cancer: Achievements, Challenges and Prospects of the 1980's.* Buchenal JH, Oettgen HF (Eds). Greene and Stratton, New York 1980

72. Rosen G., Caparros B., Mosende C., McCormick B., Huvos A.G., Marcove R.C.: Curability of Ewing's sarcoma and considerations for future therapeutic trials. *Cancer* 41 (1978): 888-899
73. Rosen G., Caparros B., Nierenberg A., Marcove E., Huvos A.G., Kosloff C., Lane J., Murphy L.: Ewing's sarcoma: Ten years experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 47 (1981): 2204-2213
74. Rosen G., Wollner N., Tan C., Wu S.J., Hajdu S.J., Cham W., D'Angio G.J.D., Murphy M.: Disease-free survival in Children with Ewing's sarcoma treated with Radiation Therapy and Adjuvant Four-Drug Sequential Chemotherapy. *Cancer* 33 (1974): 384-393
75. Salzer-Kuntschik M., Wunderlich M.: Das Ewing-Sarkom in der Literatur: Kritische Studien zur histomorphologischen Definition und zur Prognose. *Arch. Orth. Unfall-Chir.* 71 (1971): 297-306
76. Salzer-Kuntschik M.: Zum Problem der histologischen Diagnose „Ewing-Sarkom“. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 56 (1972): 629
77. Samuels M.L., Howe C.D.: Cyclophosphamide in the management of Ewing's sarcoma. *Cancer* 20 (1967): 961-966
78. Sauer R., Jürgens H., Burgers M.V., Dunst J., Hawlicek R., Michaelis J.: Prognostic factors in treatment of Ewing's sarcoma. *Radiother. Oncol.* 10 (1987): 101-110
79. Schmidt D., Harms D. : CESS 81/86: Pathologisch-anatomische und immunhistochemische Befunde sowie Differentialdiagnose des Ewing-Sarkoms. *Klin. Pädiatr.* 200 (1988): 236-242
80. Schmidt D., Harms D. : The applicability of immunohistochemistry in the diagnosis and differential diagnosis of malignant soft tissue tumors. A reevaluation based on the material of the Kiel Pediatric Tumor Registry. *Klin. Pädiatr.* 202 (1990): 224-229
81. Schmidt D., Herrmann Chr., 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* November 15 1991, 2251-2259

82. Smith J., McLachlan D.L., Huvos A.G., Higinbotham N.L.: Primary Tumors of the Clavicle and Scapula. Am.J.Roent.Rad. Ther. Nucl. Med.124 (1975): 113-123
83. Seeber S., Siemers E., Höffken K., Schmidt C.G., Holfeld H., Schmitt G., Scherer E. : Kombinierte Chemo- und Radiotherapie des lokalisierten und metastasierten Ewing-Sarkoms. DMW 104 (1979): 804-807
84. Sutow W.W. : Vincristine (NSC-67547) therapy for malignant solid tumors in children (except Wilm's tumor). Cancer Chemoth. Rep. 52 (1968): 485-493
85. Tepper J., Glaubiger D., Lichter A., Wackenhut J., Glatstein E.: Local control of Ewing's sarcoma of bone with radiotherapy and combination chemotherapy. Cancer 46 (1980): 1969-1973
86. Thorner P., Squire J., Chilton-MacNeil S., Marrano P., Malkin D., Greenberg M.,Lorenzana A., Zielenska M. : Is the EWS/FLI-1 fusion transcript specific for Ewing sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor? A report of four cases showing this transcript in a wider range of tumor types. Am J Pathol, Apr. 1996, 148(4): 1125-1138
87. van Valen F., Prior R., Wechsler W., Jürgens H. Schäfer U., Keck E. : Immunzytochemische und biochemische Untersuchungen an einer Ewing-Sarkom-Zelllinie: Hinweise für eine neurale in-vitro Differenzierung. Klin. Pädiatr. 200 (1988): 267-270
88. Vlasak R., Sim Fr. : Ewing's Sarcoma. Orth. Cl. NA. Vol.27, Nr.3, July 1996: 591-603
89. Wessalowski R., Jürgens H., Bodenstein H., Brandeis W., Gutjahr P., Havers W., Huckels-Klasen M.L., Kotz R., Salzer-Kuntschik M., Tausch W., Voûte P.A., Weinel P., Winkler K., Göbel U. : Behandlungsergebnisse beim primär metastasierten Ewing-Sarkom. Eine retrospektive Analyse von 48 Patienten. Klin. Pädiatr. 200 (1988): 253-260
90. Winkelmann W. : Die chirurgische Behandlung des Ewing-Sarkoms. Klin. Pädiat. 193 (1981): 239-242

91. Winkler K., Landbeck G. : Die Chemotherapie des Ewing-Sarkoms und des Osteosarkoms. *Kinderchir.* 21 (1977): 1-19
92. Pritchard D. : Small Round Cell Tumors. *Orth. Clin. of NA.* Vol. 20, No3 (1989): 367-372
93. Pomeroy Th., Johnson R. : Prognostic Factors for Survival in Ewing's Sarcoma. *Am. J. Roentg. Radium Ther. Nucl. Med.* Vol. 123 (1975) : 598-606
94. Dunst J., Jürgens H., Sauer R., Pape H., Paulussen M., Winkelmann W., Rube Ch. : Radiation Therapy in Ewing's Sarcoma: An Update of the CESS 86 Trial. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* Vol. 32, No.4 (1995): 919-930
95. Kissane J., Askin Fr., Foulkes M., Stratton B., Faulkner Shirley S.: Ewing's Sarcoma of Bone: Clinopathologic Aspects of 303 Cases from the Intergroup Ewing's Sarcoma Study. *Hum. Path.* Vol. 14, No.9 (1983): 773-779
96. Marcus R., Cantor A., Heare T., Graham-Pole J., Mendenhall N., Million R. : Local Control and Function after Twice-A-Day Radiotherapy for Ewing's Sarcoma of Bone. *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* Vol. 21, No 11 (1991): 1509-1515
97. Nascimento A., Unni K., Pritchard D. : A Clinopathological Study of 20 Cases of Large-Cell (Atypical) Ewing's Sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* Vol. 4, No. 29 (1980): 29-36
98. Paulussen M., Ahrens S., Dunst J., Winkelmann W., Exner G.U., Kotz R., Amann G., Dockhorn- Dworniczak B., Harms D., Müller-Wehrich S., Welte K., Kornhuber B., Janka-Scheub G., Göbel U., Treuner J., Voûte P.A., Zoubek A., Gadner H., Jürgens H. : Localized Ewing Tumor of Bone: Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J. Clin. Onc.*, Vol. 19, No. 6 (2001): 1818-1829
99. Salzer-Kuntschik M., Delling G., Beron G.: Morphological Grades of Regression in Osteosarcoma After Polychemotherapy: Study CESS 80. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, Vol. 106 (1983): 21-24

DANKSAGUNG

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Thomas Schnabel bin ich zu Dank verpflichtet für seine freundliche Unterstützung und vor allem für seine Geduld.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. Heydthausen für seine Hilfsbereitschaft bei der statistischen Auswertung der Arbeit und bei Frau Dr. Wirtz für ihre Ratschläge und Korrekturen bedanken.

Herrn PD Dr. med. R. Wessalowski danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Für meine Eltern

LEBENS LAUF

Name, Vorname Pedonomou, Marios A.

Geburtsdatum: 16.07.1965

Geburtsort: Nicosia, Zypern

Schulischer und beruflicher Werdegang

1971-1974	Chrissi-Akti-Grundschule, Famagusta
1974-1977	Helenion-Grundschule, Nicosia
1977-1983	Kykkos-Gymnasium, Nicosia. Abitur
07/1983-09/1985	Militärdienst
10/1985-07/1986	Sprachkurs (Deutsch als Fremdsprache) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
10/1986-07/1993	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
10/1993-10/1994	Praktisches Jahr im Krankenhaus Benrath, akademisches Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
05/05/1995	Ärztliche Prüfung
06/1995-08/1995	AiP in der Arbeitsmedizin, Landesanstalt für Arbeitsschutz, Nordrhein-Westfalen
09/1995-11/1995	AiP in der Allgemeinen- und Unfallchirurgie, Paracelsus Klinik Neuss
02/1995-02/1996	AiP in der Allgemeinen- und Unfallchirurgie, Wilhelm-Anton-Hospital Goch
03/1997-09/1997	Pre-Registration in der Inneren Medizin zur Erlangung der zypriotischen Approbation, Nicosia General Hospital
01/1998-10/2000	Weiterbildung in der Allgemein Chirurgie, Larnaca General Hospital
10/2000-10/2002	Weiterbildung in der Allgemein Chirurgie, "G. Gennimatas" Athens General Hospital
16/12/2002	Facharzt für Chirurgie, Athener Universität

Zusammenfassung – Risikofaktoren bei der Therapie des Ewing-Sarkoms vorgelegt von Marios A. Pedonomou

Das Ewing-Sarkom ist eine maligne Knochenerkrankung des Kindesalters. In der vorliegenden Studie wurde die prognostische Bedeutung verschiedener Faktoren in Bezug auf die Überlebenszeit bzw. der rezidivfreien Überlebenszeit unserer Ewing-Sarkom-Patienten überprüft und mit den Literaturergebnissen verglichen. Das Patientengut beinhaltete 53 Patienten, die in den Universitätskliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zwischen 1970 und 1992 registriert und behandelt worden waren.

Als nicht signifikant in Bezug auf die Überlebenszeit erwiesen sich das Geschlecht mit Remissionsraten von 57,69% für männliche und 48,15% für weibliche Patienten ($p=0,42$), die Tumorlokalisation ($p=0,09$), wobei Extremitätentumoren bessere Remissionsraten (68,18%) als Beckentumoren (25,0%) aufwiesen, die Präsenz eines Resttumors nach Lokalthherapie ($p=0,78$) mit Raten von 55,32% für ja und 33,33% für nein, die Art der Operation mit 75,0% für Amputation und 51,61% für lokale Resektion ($p=0,79$). Nicht signifikant war ebenfalls die Bestrahlungsdosis im Vergleich von Dosen von 40 bis 59 Gy und über 60 Gy ($p=0,21$).

Als Faktoren mit großer prognostischen Bedeutung in Bezug auf die Überlebenszeit bei Ewing-Sarkom-Patienten haben sich in der vorliegenden Arbeit die Operation ($p=0,019$), die Chemotherapie ($p=0,00$), die Fraktionierung der Bestrahlung ($p=0,046$) und die histologische Klassifizierung des Tumors ($p=0,001$) erwiesen.

In Bezug auf die rezidivfreien Überlebenszeit keiner der geprüften Faktoren erwies sich als statistisch signifikant: Geschlecht ($p=0,66$), Tumorlokalisation ($p=0,16$), Resttumor ($p=0,15$), Operation ($p=0,51$), Art der Operation ($p=0,54$), Chemotherapie ($p=0,99$), Bestrahlungsdosis ($p=0,89$) und Fraktionierung der Bestrahlung ($p=0,74$).

Für die Zukunft wird man danach streben, die Lokalbehandlung weiter zu individualisieren und die Patienten risikoadaptiert zu behandeln.

Düsseldorf, den 31.03.2003

PD Dr.med. Thomas Schnabel