



Alleanza Contro il Cancro



Italian Sarcoma Group

Linea Guida per il Trattamento del Sarcoma di Ewing

Dicembre 2010

The background of the page is composed of numerous thin, light green lines that curve and flow from the top left towards the bottom right, creating a sense of movement and depth. The lines are more densely packed in some areas, forming a grid-like pattern that tapers off towards the right side.

Linea Guida per il Trattamento del Sarcoma di Ewing

Abbiamo il piacere di presentare le linee guida per il trattamento del **Sarcoma di Ewing** nei vari stadi di malattia, elaborate dell'Italian Sarcoma Group nell'ambito del progetto strategico di Alleanza Contro il Cancro.

Il presente documento è stato redatto nel corso dell'evento di consenso tenutosi a Bologna presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli il 22 e 23 settembre 2010.

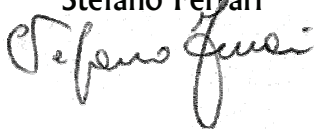
I livelli di evidenza (I-V) e il grado di raccomandazione (A-D) adottati dall'America Society of Clinical Oncology sono riportati fra parentesi (vedi Addendum).

Le affermazioni che non riportano livelli di evidenza e grado di raccomandazioni rappresentano uno standard di comportamento clinico condiviso dal panel di esperti.

Dicembre 2010

Il Responsabile
del Progetto

Stefano Ferrari



Il Presidente
dell'Italian Sarcoma Group

Piero Picci



COORDINATORE

Stefano Ferrari, *Bologna*

ESPERTI

Massimo Abate, *Bologna*
Massimo Aglietta, *Torino*
Marco Alberghini, *Bologna*
Sebastian Asaftei, *Torino*
Enza Barbieri, *Bologna*
Marco Beltrami, *Firenze*
Alexia Bertuzzi, *Milano*
Roberto Biagini, *Roma*
Stefano Boriani, *Bologna*
Adalberto Brach del Prever, *Torino*
Antonio Briccoli, *Bologna*
Rodolfo Capanna, *Firenze*
Modesto Carli, *Padova*
Paolo G. Casali, *Milano*
Alessandro Comandone, *Torino*
Raffaele Cozza, *Roma*
Palma Dileo, *Milano*
Franca Fagioli, *Torino*
Virginia Ferraresi, *Roma*
Lorenza Gandola, *Milano*
Alberto Garaventa, *Genova*
Franco Gherlinzoni, *Gorizia*
Giancarlo Gino, *Torino*
Enrico Grignani, *Torino*
Roberto Luksch, *Milano*
Sergio Mapelli, *Milano*
Marco Manfrini, *Bologna*
Maurizio Mascarin, *Aviano*
Mario Mercuri, *Bologna*
Piero Picci, *Bologna*
Arcangelo Prete, *Bologna*
Michele Rocca, *Bologna*
Angela Tamburini, *Firenze*
Amelia Tienghi, *Ravenna*

INDICE

INTRODUZIONE	9
DIAGNOSI	9
Clinica.....	9
Indagini strumentali/stadiazione	9
Biopsia	10
Diagnosi istologica.....	11
Criteri di stadiazione	12
TRATTAMENTO.....	13
Chirurgia.....	13
Radioterapia	14
Chemioterapia.....	15
Sarcoma di Ewing con metastasi sincrone.....	17
Sarcoma di Ewing in recidiva.....	18
FOLLOW-UP	19
LIVELLI DI EVIDENZA E GRADUAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

INTRODUZIONE

Il sarcoma di Ewing è un tumore raro che compare preferenzialmente in pazienti in età pediatrica e in giovani adulti. Presenta una elevata sensibilità ai trattamenti integrati chemioterapico e radioterapico e chirurgico per cui è indispensabile un approccio multidisciplinare qualificato.

DIAGNOSI

Clinica

Dolore, tumefazione, limitazione funzionale eventualmente associati a rialzo febbrile possono essere suggestivi di sarcoma di Ewing e richiedere un approfondimento diagnostico, specialmente in caso di insorgenza in età pediatrica o in giovani adulti.

Non vi sono indagini ematochimiche specifiche per la diagnosi, sebbene in circa il 30% dei casi si riscontrino elevati valori di LDH.

Indagini strumentali/stadiazione

In caso di sospetto clinico, la prima indagine da eseguire è una radiografia in due proiezioni che, nella maggioranza dei casi, suggerisce la diagnosi.

Qualora non si possa escludere una diagnosi di malignità sulla base della radiografia, il successivo accertamento radiografico è rappresentato dalla Risonanza Magnetica (RM).

Con la RM deve essere esplorato l'intero segmento osseo insieme alle adiacenti articolazioni.

L'uso della tomografia computerizzata (TC) non è sostitutivo della RM, ma può fornire informazioni aggiuntive in casi particolari quali le sedi assili.

L'angiografia o l'angioTC possono essere richiesti in particolari situazioni.

La stadiazione sistemica prevede l'esecuzione di TC torace spirale, scintigrafia scheletrica, biopsia osteomidollare e/o aspirato midollare. Ai fini della stadiazione, l'impatto di PET e RM total body è ad oggi ancora oggetto di valutazione.

Non esistono criteri di imaging definiti per stabilire la natura delle immagini polmonari. Si può affermare che singole lesioni polmonari < 0,5cm hanno una bassa probabilità di essere di natura metastatica. La probabilità che i noduli mostrati alla TC spirale siano di natura metastatica aumenta in relazione a numero e dimensione degli stessi [IV, B].

Modificazioni della densità o delle dimensioni dei noduli in corso di chemioterapia sono suggestive di natura metastatica.

Un accertamento biptico dei noduli deve essere considerato in caso di TC torace dubbia, qualora questo comporti un diverso approccio terapeutico. Analoga considerazione vale per sedi extrapolmonari di eventuali localizzazioni secondarie.

Biopsia

La stadiazione locale del tumore deve precedere l'esecuzione della biopsia. La biopsia deve confermare il sospetto diagnostico e obbligatoriamente precedere qualsiasi trattamento [III, B].

La sede biptica deve essere marcata e resa riconoscibile in quanto il tragitto biptico dovrà sempre essere asportato in sede di chirurgia definitiva, qualunque sia stata la procedura biptica.

La biopsia escissionale deve essere evitata [III, B].

La biopsia deve essere eseguita presso un centro di riferimento da un chirurgo o da un radiologo esperto e deve sempre tenere conto della procedura chirurgica definitiva.

Agobiopsia TC o eco guidata, biopsia incisionale, sono le tecniche utilizzate in relazione alla sede e alle caratteristiche morfologiche della lesione.

La diagnosi istologica richiede una competenza specifica da parte del patologo o la conferma da parte di un Centro di riferimento nazionale.

In caso di osteolisi e/o frattura patologica del rachide, specialmente in pazienti in giovane età e pertanto riconducibile a sospetto sarcoma di Ewing, la laminectomia decompressiva dovrebbe essere evitata privilegiando l'accertamento agobiottico in urgenza ed il trasferimento a un centro di riferimento specialistico.

Diagnosi istologica

Tutti i sarcomi di Ewing sono tumori ad alto grado.

La biopsia deve fornire materiale sufficiente per l'esecuzione delle tradizionali colorazioni istologiche, per le indagini di immunoistochimica e di biologia molecolare.

E' raccomandabile che materiale fresco sia congelato e conservato in specifiche banche dei tessuti.

La maggior parte delle diagnosi di sarcoma di Ewing può essere posta sulla base della colorazione con ematossilina e eosina e dell'analisi immunoistochimica che deve comprendere l'espressione di CD99, caveolina e FLI1. Ulteriori indagini immunoistochimiche debbono escludere la possibilità di linfomi.

L'esecuzione di indagini di biologia molecolare, per la valutazione delle traslocazioni caratteristiche, è auspicabile in tutti i casi qualora tecnicamente fattibile, mentre sono obbligatorie qualora sussista un dubbio diagnostico anche se questo dovesse richiedere l'esecuzione di un'ulteriore biopsia.

Un laboratorio di riferimento per la diagnosi di sarcoma di Ewing deve disporre di tecniche FISH e RT-PCR.

RT-PCR è la tecnica di scelta se è disponibile materiale fresco, mentre la FISH è una tecnica utilizzabile su materiale fissato in paraffina.

L'uso di RT-PCR sull'aspirato midollare è attualmente in fase di valutazione e comunque non sembra offrire vantaggi in termini di valutazione prognostica rispetto all'esame citologico del midollo osseo.

Criteri di stadiazione

Sono attualmente proposti due sistemi di stadiazione: la classificazione secondo Enneking e la classificazione UICC/AJCC. La seconda appare più informativa tenendo conto delle skip metastasi e del diverso pattern delle metastasi.

TRATTAMENTO

Il trattamento del sarcoma di Ewing richiede la centralizzazione dei pazienti in Centri dotati di elevata esperienza nel trattamento dei sarcomi ossei o in istituzioni che riferiscono a network specializzati nei sarcomi.

In relazione alla rarità della malattia, si raccomanda che ai pazienti vengano proposti trattamenti nell'ambito di studi clinici nazionali o internazionali.

La combinazione di terapia sistemica (chemioterapia) e locale (chirurgia e/o radioterapia) è lo standard di trattamento del sarcoma di Ewing [I, A].

Chirurgia

La chirurgia rappresenta, ovunque possibile, la prima scelta nel trattamento locale del sarcoma di Ewing. [III, A]. Scopo della chirurgia è quello di rimuovere il tumore con margini ampi e preservare al contempo il migliore recupero funzionale.

I margini chirurgici vengono definiti secondo la classificazione di Enneking in radicali, ampi, marginali, intralesionali e contaminati.

La determinazione dei margini chirurgici deve essere frutto della stretta collaborazione fra chirurgo e patologo.

Vi è una stretta relazione fra qualità dei margini chirurgici e rischio di recidiva locale.

Un intervento intralesionale deve sempre essere evitato anche in caso di lesioni del rachide con iniziale compromissione nervosa.

Una chirurgia intralesionale, anche se combinata con radioterapia postoperatoria, non offre vantaggi superiori alla sola radioterapia in termini di controllo locale e non deve pertanto essere pianificata [IV, B].

Nei casi chirurgici, la percentuale di pazienti candidata ad interventi conservativi è attualmente superiore al 90%.

Il giudizio di non resecabilità deve essere confermato da un

chirurgo dotato di una specifica esperienza nel trattamento di sarcomi ossei.

Le aree con margini a rischio evidenziate in corso di procedura chirurgica dovrebbero essere identificate con clips di titanio ai fini dell'eventuale trattamento radioterapico postoperatorio.

Le tecniche ricostruttive dovranno tenere in considerazione la possibile necessità di un trattamento radioterapico postoperatorio.

In pazienti trattati localmente con la sola radioterapia, in casi selezionati, previa valutazione multidisciplinare, la chirurgia potrà essere considerata a completamento del trattamento chemioterapico.

Radioterapia

Il sarcoma di Ewing è un tumore sensibile alla radioterapia.

La radioterapia offre una buona percentuale di controllo locale ed è indicata ove la chirurgia non venga giudicata fattibile o oncologicamente inadeguata.

Qualora, inaspettatamente, i margini chirurgici fossero interessati da malattia, deve essere somministrato un trattamento radioterapico postoperatorio.

Non vi è consenso sull'opportunità di somministrare radioterapia postoperatoria in caso di margini ampi e scarsa risposta istologica.

Non vi è indicazione al trattamento radioterapico postoperatorio in caso di margini ampi e buona risposta istologica.

Il volume di trattamento radioterapico fa riferimento all'estensione tumorale alla diagnosi.

In caso di radioterapia esclusiva la dose cumulativa raccomandata è di 55-60 Gy.

In caso di radioterapia associata a chirurgia la dose raccomandata è di 40-45 Gy.

Il bifrazionamento quotidiano del trattamento radioterapico viene di norma utilizzato al fine di aumentare l'intensità del trattamento e di consentire una migliore integrazione con la chemioterapia con l'intento, inoltre, di limitare la tossicità tardiva

in virtù delle più basse dosi per ogni singola frazione.

In caso di localizzazione al rachide la dose somministrata al midollo spinale non deve superare i 45 Gy.

Recentemente sono divenute disponibili tecniche di radioterapia ad intensità modulata e per alcune sedi di malattia consentono una maggiore selettività di trattamento con risparmio dei tessuti circostanti. Allo stato non vi sono evidenze di un vantaggio prognostico da parte di queste tecniche rispetto a quelle tradizionali. Analoga considerazione vale per la terapia con adroni.

Chemioterapia

Il sarcoma di Ewing è un tumore che presenta un'elevata sensibilità alla chemioterapia. In relazione a ciò, è raccomandato un trattamento chemioterapico primario [III, B].

Dopo chemioterapia primaria, il trattamento locale sarà preceduto da ristadiatione della sede di malattia utilizzando le stesse tecniche di imaging della stadiazione iniziale.

Il significato prognostico della risposta alla chemioterapia valutato con RM dinamica e PET non è al momento conosciuto.

Vi sono segnalazioni che una completa scomparsa della componente tumorale a carico delle parti molli correli con una migliore sopravvivenza.

Anche nelle forme "localizzate" all'esordio, è indicata la ripetizione di TC torace dopo chemioterapia primaria per escludere la comparsa di metastasi polmonari.

La ripetizione della scintigrafia scheletrica è giustificata solo in caso di progressione locale o di sintomatologia specifica.

La risposta istologica alla chemioterapia primaria (valutata sulla mappa del pezzo chirurgico) è strettamente correlata alla probabilità di sopravvivenza [III, B].

La modalità di valutazione della risposta istologica adottata in Italia prevede, secondo la valutazione di Picci, tre gradi: il grado 1 definisce la persistenza di focolai "macroscopici" di cellule tumorali vitali, il grado 2 la persistenza di focolai "microscopici" vitali, il grado 3 l'assenza di cellule neoplastiche. La risposta

istologica viene definita buona nel caso di grado 2 o 3, scarsa in caso di grado 1.

E' raccomandata la centralizzazione della valutazione della necrosi indotta dalla chemioterapia.

Gli agenti chemioterapici correntemente utilizzati in prima linea nel trattamento del sarcoma di Ewing sono: adriamicina, ciclofosfamide, ifosfamide, etoposide, vincristina, dactinomina [I, A].

Gli studi clinici attualmente in attività utilizzano da tre a sei cicli (somministrati ogni 2-3 settimane) prima del trattamento locale e da sei a 10 cicli post trattamento locale, per una durata complessiva di 6-12 mesi.

Vi sono segnalazioni che un incremento dell'intensità di dose può consentire una riduzione della durata del trattamento, a parità di efficacia [II, B].

I protocolli più efficaci hanno previsto l'uso da 4 a sei farmaci diversamente combinati fra loro. Non esistono chiare evidenze circa la migliore combinazione possibile.

Nell'effettuazione del trattamento è necessario considerare che l'intensità di dose correla positivamente con la sopravvivenza.

Non vi è un consenso internazionale circa l'uso di terapie con alte dosi e supporto con cellule staminali emopoietiche. Vi è comunque un'evidenza che viene da studi non randomizzati, di una loro efficacia in pazienti con sarcoma di Ewing ad alto rischio (pazienti poco responsivi alla chemioterapia primaria, pazienti metastatici all'esordio) [III, B].

La chemioterapia primaria consente la valutazione della sensibilità del tumore ai farmaci utilizzati mediante lo studio istologico del pezzo chirurgico, tuttavia non vi è attualmente consenso circa l'efficacia di una chemioterapia adiuvante o post-chirurgica differenziata in relazione alla risposta istologica.

Non esistono evidenze che il trattamento chemioterapico debba essere differenziato in funzione dell'età, almeno fino ai 40 anni.

Il trattamento chemioterapico deve sempre essere raccomandato

a prescindere dall'età di insorgenza della malattia, tenendo conto delle condizioni generali del paziente.

Il trattamento chemioterapico dei pazienti con sarcoma di Ewing extrascheletrico segue gli stessi criteri delle forme dell'osso [III, B]. In relazione al rischio d'infertilità successivo al trattamento chemioterapico e radioterapico, si raccomanda che venga offerta la possibilità di preservazione degli ovociti e di conservazione dello sperma.

In relazione al rischio di cardiotoxicità da adriamicina, i pazienti debbono essere strettamente monitorati con ecocardiogrammi seriati.

Sarcoma di Ewing con metastasi sincrone

A parità di trattamento chemioterapico, i pazienti con metastasi all'esordio presentano una probabilità di sopravvivenza inferiore rispetto ai pazienti con malattia localizzata.

La strategia di trattamento dei pazienti con metastasi all'esordio prevede un trattamento di chemioterapia più intensificato rispetto a quello dei pazienti con malattia localizzata, associato a radioterapia possibilmente su tutte le sedi di malattia e chirurgia ove necessario [III, B].

L'intensificazione con terapia ad alte dosi (busulfano e melfalan) e supporto con cellule staminali ematopoietiche nei pazienti metastatici all'esordio e responsivi alla terapia a dosi convenzionali, ha riportato risultati interessanti in diversi studi non randomizzati e comunque superiori in termini di sopravvivenza a quelli storici. Nell'esperienza italiana i vantaggi maggiori sono stati ottenuti nei pazienti con metastasi solo polmonari e/o con una singola metastasi scheletrica, e responsivi [III, B]. In pazienti con metastasi polmonari l'uso di radioterapia polmonare conferisce un vantaggio in termini di sopravvivenza [III, B].

Il ruolo della chirurgia sulla malattia metastatica all'esordio è meno definito e deve essere valutato collegialmente.

Sarcoma di Ewing in recidiva

In caso di recidiva di malattia, sede di ricaduta ed intervallo libero sono i principali fattori prognostici.

In pazienti con intervallo libero > 36 mesi e che ricadono a livello polmonare si raccomanda trattamento chirurgico, ove fattibile, e radioterapia polmonare [IV, B].

Nelle altre situazioni si raccomanda sempre di associare trattamento chemioterapico.

Non vi è uno standard di trattamento chemioterapico alla recidiva.

Ifosfamide ad alte dosi, topotecan e ciclofosfamide, irinotecan e temozolamide sono regimi chemioterapici attivi nei pazienti in recidiva [III, B].

Non vi è un consenso circa l'efficacia, in pazienti ricaduti, di terapie con alte dosi e supporto con cellule staminali emopoietiche.

FOLLOW UP

Scopo del FU è quello di identificare tempestivamente la ripresa locale e/o sistemica della malattia, valutare lo stato e il risultato funzionale delle procedure terapeutiche adottate e valutare gli effetti tardivi del trattamento. Ulteriori specialisti debbono essere coinvolti in relazione a specifiche necessità.

Il FU del paziente con sarcoma di Ewing deve sempre prevedere la visita oncologica e quella chirurgica. La visita radioterapica è raccomandata nei pazienti che ricevono radioterapia.

La chemioterapia e la radioterapia sono gravati da effetti tardivi interessanti il cuore, i reni, l'apparato respiratorio, l'apparato riproduttivo, il sistema endocrino ed il metabolismo. E' inoltre noto il rischio di secondo tumore, sia neoplasie solide che ematologiche. Controlli in tal senso debbono essere parte integrante del FU dei pazienti con sarcoma di Ewing.

Non vi sono evidenze che supportino una particolare modalità di FU nei pazienti con sarcoma di Ewing.

Non sono stati condotti studi per verificare l'impatto sulla sopravvivenza rispetto all'uso di Rx Torace o TC torace senza mdc, peraltro è evidente la maggiore sensibilità della TC rispetto a Rx nell'identificare noduli polmonari. L'uso della TC viene dunque raccomandato per il FU del sarcoma di Ewing.

La TC torace deve di norma essere eseguita senza mezzo di contrasto. Il mezzo di contrasto è indicato solamente in caso di sospette metastasi mediastiniche.

La sede locale, in caso di Ewing scheletrico, può essere valutata con Rx, salvo diversa indicazione clinica. In caso di Ewing extrascheletrico sono indicate ecografia e/o RM.

Il rischio di metastasi scheletriche è elevato nel sarcoma di Ewing e giustifica l'uso della scintigrafia scheletrica nel FU. Si concorda nell'eseguire la scintigrafia scheletrica a cadenza annuale nei primi tre anni e successivamente in caso di richiesta clinica. La scintigrafia scheletrica deve essere prevista sempre in caso di

ricadute extrascheletriche e di recidiva locale.

Il ruolo della PET e della RM total body nel FU del paziente con sarcoma di Ewing è in corso di valutazione. E' possibile che possano dare informazioni aggiuntive in caso di pazienti sottoposti a trattamento esclusivamente radioterapico.

Non vi è indicazione all'uso della TC o ecografia addominale nel FU del paziente con sarcoma di Ewing localizzato, salvo diversa indicazione clinica.

Si consiglia una frequenza dei controlli trimestrale nel primo anno dallo stop terapia, quadrimestrale nel secondo e terzo anno. Successivamente la frequenza può essere semestrale e la TC torace può essere sostituita/alternata da Rx.

Protocolli di studio possono richiedere tempistiche e modalità differenti.

I pazienti debbono essere informati della possibilità di ricadute tardive (oltre i 10 anni) e di effetti tardivi dei trattamenti.

La possibilità di continuare i controlli di FU anche dopo il 10° anno deve essere offerta al paziente. La decisione di interrompere i controlli di FU oltre il 10° anno deve essere una decisione condivisa.

Note

I livelli di evidenza [I, V] e i gradi di raccomandazione [A, D] secondo i criteri dell'American Society of Clinical Oncology sono riportati fra parentesi. Le affermazioni non contrassegnate da livello di evidenza e raccomandazione sono state condivise dagli esperti partecipanti che hanno redatto il presente consenso e considerate come standard nella pratica clinica.

LIVELLI DI EVIDENZA E GRADUAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

<i>Level</i>	<i>Type of Evidence</i>
I	Evidence obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies. Randomized trials with low false-positive and low false-negative errors (high power).
II	Evidence obtained from at least one well-designed experimental study. Randomized trials with high false-positive and/or negative errors (low power).
III	Evidence obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as nonrandomized, controlled, single group, pre-post, cohort, and time or matched case-control series.
IV	Evidence from well-designed, nonexperimental studies such as comparative and correlational descriptive and case studies.
V	Evidence from case reports.

<i>Grade</i>	<i>Grade of Recommendation</i>
A	There is evidence of type I or consistent findings from multiple studies of type II, III, or IV.
B	There is evidence of type II, III, or IV and findings are generally consistent.
C	There is evidence of type II, III, or IV but findings are inconsistent.
D	There is little or no systematic empirical evidence.

BIBLIOGRAFIA

1. *Stiller CA, Craft AW, Corazziari I.* Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 760–766.
2. *Bernstein M, Kovar H, Paulussen M et al.* Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist* 2006; 11: 503–519.
3. *Meyer JS, Nadel HR, Marina N et al.* Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 163–170.
4. *Picci P, Vanel D, Briccoli A et al.* Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol* 2001; 12: 1601–1604.
5. *Benz MR, Tchekmedyan N, Eilber FC et al.* Utilization of positron emission tomography in the management of patients with sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 345–351.
6. *Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H.* Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34): 5435-41.
7. *Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU 3rd, Eary JF.* [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34): 8828-34.
8. *Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F.* WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press 2002.
9. *Simon MA.* Biopsy of Musculoskeletal Tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1253–1257.
10. *Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS.* The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1121–1127.
11. *Altuntas AO, Slavin J, Smith PJ et al.* Accuracy of computed tomography guided core needle biopsy of musculoskeletal tumours. *ANZ J Surg* 2005; 75: 187–191.
12. *Abdul-Karim FW, Bauer TW, Kilpatrick SE et al.* Recommendations for the reporting of bone tumors. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 2004; 35: 1173–1178.

13. *Riggi N, Stamenkovic I.* The Biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett.* 2007 Aug 28;254(1):1-10.
14. *Aurias A, Rimbaut C, Buffe D et al.* Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma: a cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 12: 21–25.
15. *Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, Ambros PF, Sheer D, Turc-Carel C, Triche TJ, et al.* The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med.* 1994 Aug 4;331(5): 294-9.
16. *Machado I, Noguera R, Pellin A et al.* Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol* 2009; 18: 189–199.
17. *Fagnou C, Michon J, Peter M, Bernoux A, Oberlin O, Zucker JM, Magdelenat H, Delattre O.* Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *Société Française d'Oncologie P diatrique. J Clin Oncol.* 1998;16(5):1707-11.
18. *Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA.* A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 106–120.
19. *van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC.* Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 57–71.
20. *Shapeero LG, Vanel D.* Imaging evaluation of the response of high-grade osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy with emphasis on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000; 4: 137–146.
21. *Picci P, Bohling T, Bacci G et al.* Chemotherapy-induced tumour necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1553-1559.
22. *Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al.* Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168–177.
23. *Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al.* Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4–11.
24. *Bacci G, Forni C, Longhi A et al.* Long-term outcome for patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies: 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40: 73–83.

25. *Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al.* Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.
26. *Donaldson SS, Torrey M, Link MP, et al.* A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: End results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:125–135.
27. *Dunst J, Schuck A.* Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 May;42(5):465-70.
28. *Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C et al.* Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 631–640.
29. *Nesbit ME, Gehan EA, Burgert EO et al.* Multimodal therapy for the management of primary, non-metastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664-1674.
30. *Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al.* Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694–701.
31. *Paulussen M, Craft AW, Lewis I et al.* Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment–cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4385–4393.
32. *Granowetter L, Womer R, Devidas M et al.* Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27 (15): 2536-41.
33. *Ferrari S, Palmerini E, Alberghini et al.* Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, actinomycin D, ifosfamide, and etoposide in adult and pediatric patients with nonmetastatic Ewing sarcoma. Final results of a monoinstitutional study. *Tumori.* 2010;96(2): 213-8.
34. *Ferrari S, Sundby Hall K, Luksch R et al.* Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol.* 2010 Nov 8. [Epub ahead of print]
35. *Castex MP, Rubie H, Stevens MC et al.* Extrasosseous localized ewing tumors: improved outcome with anthracyclines--the French society of pediatric oncology and international society of pediatric oncology. *J Clin Oncol.* 2007;25(10): 1176-82.

36. *Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al.* Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887–893.
37. *Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS et al.* Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol.* 2006;24(24): 3997-4002.
38. *Paulussen M, Ahrens S, Craft AW et al.* Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3044–3052.
39. *Ladenstein R, Lasset C, Pinkerton R et al.* Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone Marrow Transpl* 1995; 15: 697-705.
40. *Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al.* Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 152–159.
41. *Bacci G, Briccoli A, Picci P, Ferrari S.* Metachronous pulmonary metastases resection in patients with Ewing's sarcoma initially treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 999-1001.
42. *Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC et al.* Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(20): 3284-91.
43. *Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al.* Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 795–800.
44. *Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE et al.* Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 132–139.
45. *Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, Staals E, Berta M, Balladelli A, Picci P, Fagioli F, Bacci G, Vanel D.* Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52 (5): 581-4.

