



AWMF-Register Nr.	025/006	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Ewing-Sarkome des Kindes- und Jugendalters

1. Grundlagen

Definition und Basisinformationen Als Ewing-Sarkome (ES) werden Tumorentitäten zusammengefasst, die ursprünglich einmal als Ewing Tumoren, Tumoren der Ewing Sarkom Familie, atypische Ewing-Sarkome und maligne periphere neuroektodermale Tumoren (PNET oder MPNET) bezeichnet wurden. Die neue WHO Klassifikation sieht ausschließlich die Terminologie „Ewing Sarkom“ vor. Grundlage dieser Entscheidung war, dass die Sarkomentitäten zwar unterschiedliche immunhistochemische Merkmale aufweisen, die aber aufgrund gemeinsamer molekularer Signatur nach aktuellem Kenntnisstand lediglich unterschiedliche Differenzierungen derselben Tumorerkrankung darstellen (1, 2, 3). Ewing Sarkome sind die zweithäufigsten malignen Knochentumoren des Kindes- und Jugendalters. Prädilektionsalter ist das zweite Lebensjahrzehnt mit einem Median bei ca. 15 Jahren. Es besteht eine männlicher Prädisposition (1,5:1). Die häufigste Lokalisation ist das Becken, gefolgt von den Diaphysen langer Röhrenknochen des Femur, der Tibia und Fibula. In 15% treten sie als reine Weichteilsarkome auf. Der Anteil der Manifestation als Weichteilsarkom nimmt im höheren Erkrankungsalter zu (4). Bei der Anwendung gleicher Behandlungsstrategien ist die Prognose für Knochen- und Weichteil-Ewing-Sarkome identisch. 20 – 30% der Patienten weisen bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf; meist in Lunge und/oder Skelettsystem (1, 2, 3). Andere Metastasen sind seltener. Da ohne systemische Behandlung über 80% der Patienten Fernmetastasen entwickeln, ist davon auszugehen, dass eine okkulte Dissemination bereits bei Diagnosestellung häufiger besteht als diagnostisch nachweisbar ist. Das Ewing Sarkom ist somit als Systemerkrankung anzusehen.

Klassifikation, Stadieneinteilung

Histologisch gehören ES zu den mesenchymalen (5), klein-, blau- und rundzelligen Tumoren und müssen durch immunhistochemische Marker und eine adäquate Molekularpathologie unter anderem von Lymphomen, Rhabdomyosarkomen, kleinzelligen Osteosarkomen, Neuroblastomen oder desmoplastischen Rundzelltumoren abgegrenzt werden. Der Nachweis einer Translokation (die häufigsten Translokationstypen sind: t(11;22)(q24;q12) (1) t(21;22)(q22;q12) oder t(7;22)(p22;q12)) im Tumorgewebe zusätzlich zu entsprechenden morphologischen und immunhistochemischen Befunden ist beweisend für die Diagnose eines ES. Unterschiedlichen Translokationstypen kommt keine prognostische Bedeutung zu (2, 3). Alle Ewing-Tumoren sind histopathologisch als hochmaligne (G3) klassifiziert.

In der Stadieneinteilung wird die lokoregionale Erkrankung abgegrenzt von einer primären Metastasierung in Lungen und/oder Knochen/Knochenmark, da Fernmetastasen eine signifikant schlechtere Prognose implizieren (6, 7). Zudem wird bei lokoregionärer Erkrankung das initiale Tumolvolumen in die Stadieneinteilung einbezogen und als Kriterium für die notwendige Behandlungsstrategie mitberücksichtigt (8, 9, 10). Eine im Prinzip gültige TNM-Klassifikation für Knochentumoren wird in praxi selten angewendet, da die Europäischen Studiengruppen das beschriebene System verwenden.

2. Leitsymptome

Klinische Symptome sind bei Patienten mit Ewing Sarkomen oftmals unspezifisch. Klinisches Hauptsymptom ist meist der lokale Schmerz, gefolgt von Schwellung und Funktionsverlust. Besonders Beckentumoren bleiben wegen geringer Beschwerden oft lange inapparent. Verzögerungen in der Diagnosestellung treten häufig auf, da die Schmerzsymptomatik nicht selten erstmals nach einem banalen Trauma auftritt und in den ersten Wochen intermittierend und/oder belastungsabhängig imponiert. Laborchemisch sind bei manchen Patienten, insbesondere mit großen Tumoren, erhöhte Serumspiegel für LDH, Ferritin und CRP bzw. eine beschleunigte BSG festzustellen. B- Symptome sind selten und weisen dann auf eine disseminierte Erkrankung hin (8).

3. Initiale Diagnostik

Diagnostik des Primärtumors

Radiologische Diagnostik

Ewing Sarkome stellen sich an den langen Röhrenknochen meist als diaphysäre Läsionen dar. Charakteristisch sind die permeative Osteolyse mit maligner Periostreaktion (z.B. zwiebelschalenartige Abhebung) und die oft große extraossäre Tumorkomponente.

- Konventionelle Röntgenaufnahmen nativ in einer oder zwei Ebenen; je nach Lokalisation ergänzende Zielaufnahmen. Ist der Tumor nicht frei projizierbar (z.B. Becken, Wirbelsäule) wird zur Erfassung der Matrix und Periostreaktion durch eine native CT Untersuchung ergänzt.
- Darstellung der Primärtumorregion (einschließlich Volumetrie) und zusätzlich des gesamten Kompartiments, zur Erfassung möglicher „Skipmetastasen“ im MRT. Die initiale MRT Diagnostik ist Grundlage der späteren operativen Planung und Basis für die Verlaufskontrollen unter Chemotherapie.

Biopsie

Die bioptische Sicherung der Diagnose ist immer unbedingt notwendig. Die Biopsie sollte als offene Biopsie zur Gewinnung ausreichender und repräsentativer Gewebeanteile für die histologische Begutachtung und die molekularbiologische Untersuchung erfolgen (siehe auch Abschnitt: „Histopathologische Diagnostik“). Bei der Planung der Biopsie muss berücksichtigt werden, dass der Biopsiekanal sowie die Biopsienarbe als kontaminiert gelten und bei der späteren Lokalthherapie

mitreseziert bzw. bestrahlt werden müssen; hier sollte man also die Wege wählen, wie sie vermutlich später in der OP und/oder Radiotherapie ebenfalls gewählt werden müssen und keine zusätzlichen Risikoregionen iatrogen induzieren. Aus dem Gewebe sollte durch den lokalen Pathologen für die Routinemorphologie Material sowohl fixiert als auch für molekularbiologische Untersuchungen in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei minus 80°C gelagert werden, eine Mitbeurteilung der Präparate durch einen erfahrenen Referenzpathologen ist dringend empfohlen.

3.2 Staging

Primärtumor

Eine Volumetrie des Primärtumors ist notwendig, da das Volumen des Primärtumors sowie dessen Regression unter Therapie prognostisch relevant sind (siehe Abschnitt Therapie).

Fernmetastasen

Fernmetastasen sind mit einer ungünstigeren Prognose verbunden und erfordern somit eine intensiviertere Therapie (1; 2). Ewing Sarkome metastasieren am häufigsten in Lunge, Knochen und Knochenmark.

Notwendige Untersuchungen

- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und
- CT- Thorax
- 3-Phasen-Skelettszintigraphie (auch als Ausgangsbefund für die Verlaufsbeurteilung des Tumoransprechens), in jüngster Zeit immer häufiger ersetzt durch die sehr sensitive FDG-PET- (5) (/CT-) Untersuchungen (6). Die Wertigkeit des PET ist auch Gegenstand aktueller Studien (Ewing 2008; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>)
- MRT aller klinisch oder nuklearmedizinisch verdächtigen Regionen,
- Knochenmark-Aspirationen und -Stanzbiopsien aus vom Primärtumor entfernten Regionen (Beurteilung siehe Abschnitt: „Histopathologische Diagnostik“)

Im Einzelfall nützlich

- Ganzkörper-MRT, auch hier sind ergänzend gezielte MRT Aufnahmen verdächtiger Regionen
- Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie mit ¹⁸F-Fluordesoxyglukose (FDG-PET (11) oder FDG-PET/CT) (12). Die Wertigkeit des PET ist auch Gegenstand aktueller Studien (Ewing 2008; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>)
- Lumbalpunktion bei Verdacht auf intrakraniellen bzw. parameningealen und intraspinalen Befall. (**Niemals** durch den Tumor punktieren - Dissemination!)

Bildgebende Diagnostik zur Verlaufskontrolle

Zur Verlaufskontrolle unter Chemotherapie und zur Planung der Lokalthherapie sollten Schnittbildverfahren wie CT bzw. MRT und gegebenenfalls funktionell/dynamische Verfahren (3-Phasen-Skelettszintigraphie, evtl. dynamisches MRT, FDG-PET oder FDG-PET/CT) individuell geplant zum Einsatz kommen.

Histopathologische Diagnostik (initial und als Verlaufsparemeter)

Primäre morphologische Begutachtung

Die Diagnose wird am fixierten und in Paraffin eingebetteten Material am HE-Schnitt und unter Einbeziehung immunhistochemischer Untersuchungen gestellt. Wesentlich ist die Bestimmung von Glykogen durch die PAS-Reaktion. Das MIC-2 Genprodukt CD99 ist in nahezu allen Ewing-Sarkomen nachzuweisen. Ergänzend kann die Bestimmung neuronaler Marker wie NSE, S-100, Synaptophysin hilfreich sein. Zur Differenzialdiagnostik hilfreich sind Untersuchungen auf Chromogranin, Vimentin, Zytokeratin, Aktin und LCA. Ein molekularpathologischer Nachweis der Ewing Sarkom- spezifischen Translokationen ist beweisend für das Vorliegen eines Ewing-Sarkom vor allem auch in der Abgrenzung zu anderen klein-, blau-, rundzelligen Tumoren. Die Mitbeurteilung durch eine Referenzpathologie gehört wegen der Seltenheit der Erkrankung zum Standard und ist bei Behandlung im Rahmen kooperativer Therapiestudien vorgegeben.

Histologisches Tumoransprechen

Die sorgfältige Analyse des Resektates ist von größter Bedeutung, da Resektionsränder und histologisches Tumoransprechen die weitere Therapiestratifizierung für den Patienten entscheidend beeinflussen. Die Beurteilung des Remissionsgrades eines Zytostatika-vorbehandelten Resektionspräparates erfolgt lichtmikroskopisch durch Bestimmung des Anteils vitaler Tumorzellen. In Deutschland ist die Klassifikation nach Salzer-Kuntschik et al. geläufig (13). Die Grade 1 - 3 (weniger als 10% vitale Tumorzellen) gelten als günstiges Ansprechen, die Grade 4 – 6 (mehr als 10% vitale Tumorzellen) als ungünstiges Ansprechen.

4. Therapie

Rationale

Standard der Behandlung ist eine systemische Kombinations-Chemotherapie in Verbindung mit einer intensiven Lokalthherapie. Heute wird in der Regel nach bioptischer Sicherung der Diagnose eine initiale Chemotherapie favorisiert. Das Gesamtkonzept der Therapie beinhaltet dann eine chemotherapeutische Induktionsphase gefolgt von operativer und/oder radiotherapeutischer Lokalthherapie und einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie (14, 15). Bei primärer (und sekundärer) Metastasierung und schlechtem histologischen Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie ist die Hochdosischemotherapie in Verbindung mit einer Retransfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen Gegenstand laufender Studien (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>).

Chemotherapie bei lokoregionärer Erkrankung

Als wichtigste Substanzgruppen gelten alkylierende Substanzen (Ifosamid, Cyclophosphamid) und Anthrazykline (Adriamycin=Doxorubicin), gefolgt von Etoposid (VP16), Actinomycin D und Vincaalkaloiden (Vincristin) (14, 15, 16, 17). Kombinations-Chemotherapie-Regime sind seit Jahren international anerkannter Standard (4). Angesichts der Seltenheit der Erkrankung sollten die Patienten im Rahmen kontrollierter Studien behandelt werden. Mit der Kombination aus Chemotherapie und Lokalbehandlung werden bei lokoregionärer Erkrankung 5-Jahres- und Langzeitüberlebensraten von über 70% erreicht. Bei schlechtem histologischen Ansprechen auf die konventionell dosierte Chemotherapie wird zurzeit der Einsatz der Hochdosistherapie mit z. B. Busulfan und Melphalan (Bu-Mel) in Verbindung mit Stammzell-Rescue in einer randomisierten Studie erprobt. Bu-Mel darf aufgrund des Risikos schwerster Toxizität nicht bei Patienten angewendet werden, die eine Strahlentherapie von Kopf oder Körperstamm benötigen. Bei primär disseminierter Erkrankung sind andere Hochdosisregime aktuell in Erprobung, so Treosulfan- Melphalan (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>). In Rezidivsituationen sind auch Topotecan (18), Irinotecan und Temozolomid (19) erfolgreich eingesetzt worden (20).

Lokaltherapie

Die Lokaltherapie ist essenzieller Bestandteil der Behandlung von Ewing Sarkomen. Lokaltherapeutisch gibt es chirurgische und radiotherapeutische Alternativen. Bevorzugt wird eine vollständige Resektion des Tumors im Gesunden. Sollte dies nicht möglich sein, wird heute meist die Kombination aus Operation und gegebenenfalls Bestrahlung gegenüber einer alleinigen Radiotherapie bevorzugt, da die alleinige Radiotherapie in Abhängigkeit von der Lokalisation und Größe der Tumoren ein höheres Risiko für ein Lokalrezidiv beinhaltet. Alle bei der initialen Biopsie möglicherweise kontaminierten Gewebe (Narbe, Inzisionskanal) müssen in die Lokaltherapieplanung einbezogen werden. Die Ewing Sarkom Studienzentrale der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie bietet für Studienpatienten eine Referenzbegutachtung und konsiliarische Unterstützung bei der Planung der Lokaltherapie an (<http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de>).

Chirurgische Lokaltherapie

Die besten Ergebnisse werden mit einer Resektion weit im Gesunden gemäß Klassifikation nach Enneking erzielt. Dieses entspricht einer „Entfernung des Tumors innerhalb des befallenen Kompartiments, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe“ einschließlich der Biopsienarbe, von Biopsie- und Drainagekanal. Bei vielen Tumoren, z. B. im Becken, wird eine „Entfernung des Tumors, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe einschließlich der Biopsienarbe, von Biopsie- und Drainagekanal“ angestrebt. Intraläsionale Eingriffe in vitalen Tumor sind wegen der Gefahr der Tumordissemination unbedingt zu vermeiden. Daher muss ein ablativer/mutilierender Eingriff an Stelle einer extremitätenerhaltenden Operation erwogen werden, wenn diese mit hoher Wahrscheinlichkeit intraläsional ausfallen würde (21). Alternativ wird eine definitive Bestrahlung angestrebt, zum Beispiel bei Mittellinien- überschreitenden Tumoren des Os Sakrums, Tumoren der Wirbelsäule, etc. Bei intrakompartimentaler, insbesondere aber marginaler/intraläsionaler Resektion ist eine Nachbestrahlung erforderlich, wobei die Dosis in Abhängigkeit von den Tumorrändern und dem histologischen Ansprechen

meist 45 - 54 Gy betragen soll. Mit einer operativen Lokalthherapie, in bestimmten Lokalisationen in Verbindung mit Strahlentherapie, lässt sich im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie eine Verbesserung der Überlebenschancen um zusätzliche 15-20% erreichen (7). Die Komplexität des lokaltherapeutischen Vorgehens erfordert die Behandlung in einem darauf spezialisierten Zentrum.

Die Prinzipien der chirurgischen Therapie gelten auch für primäre Tumoren der Thoraxwand. Verglichen mit einer Bestrahlung kann eine chirurgische Resektion eine gleichwertige lokale Kontrolle erreichen (22). Eine komplette, weite Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand ist anzustreben. Ein befallenes Knochenkompartiment ist komplett zu reseziieren. Eine befallene Rippe sollte komplett von Sternum bis zu Wirbelsäule entfernt werden. In der Regel sind insbesondere bei ausgeprägter Weichteilkomponente aus Sicherheitsgründen auch abschnittsweise die jeweils benachbarte Rippe über und unter dem Tumor mit zu entfernen. Oft zeigt der Tumor nach primärer Chemotherapie eine deutliche Verkleinerung. Jedoch sollten alle primär befallenen Kompartimente in die Lokalthherapie miteinbezogen werden. Angrenzende oder mit dem Tumor verwachsene Strukturen wie Zwerchfell und Lunge oder Wirbelkörper werden nach Möglichkeit mitreseziert. Sollte initial bereits ein maligner Pleuraerguss vorgelegen haben, so sollten hier zusätzliche Therapiemodalitäten diskutiert werden. Z. Z. gibt es allerdings keine Daten, die einen positiven Effekt einer Dekortikation, Pleurektomie mit hyperthermer intraoperativer Chemotherapie der Pleurahöhle belegen, so dass für diese Situation Einzelfallentscheidungen getroffen werden. Der Wert einer postoperativen Strahlentherapie nach kompletter Resektion im Gesunden mit Sicherheitsabständen wird kontrovers diskutiert (22). Bei einer nicht ausreichend radikalen Resektion sollte eine Bestrahlung erfolgen. Bei inoperablen Befunden ist eine lokale Bestrahlung sinnvoller als ein Debulking mit Nachbestrahlung. Ob eine Bestrahlung vor oder nach chirurgischer Resektion erfolgen sollte, ist ebenfalls individuell zu entscheiden. Bei gegebener Operabilität scheinen mehr Argumente für eine adjuvante Strahlentherapie zu sprechen.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat in der Behandlung der Ewing Sarkome einen festen Stellenwert. Standard ist eine postoperative Radiotherapie nach onkologisch unvollständiger Resektion. Eine präoperative Radiotherapie wird eher selten z.B. bei Progress unter Induktionstherapie oder zum Erreichen einer operativen Option eingesetzt. Die Standarddosis im Fall einer präoperativen Radiotherapie beträgt 54 Gy in Einzeldosen von 1,8 Gy oder 2 Gy. Im Fall einer hyperfraktioniert akzelerierten Therapie wird 1,6 Gy zweimal täglich appliziert bis zum Erreichen einer Gesamtreferenzdosis von 54,4 Gy. Die Wahl der adäquaten Strahlendosis bei der postoperativen Bestrahlung erfolgt ggf. nach der Tumorsektion in Abhängigkeit des Resektionsstatus und des histologischen Ansprechens. Ist ein Tumor inoperabel, wird eine definitive Strahlentherapie als alleinige Lokalthherapie eingesetzt mit einer Tumordosis von ca. 60 Gy in Einzelfractionen von 1,8 – 2,0 Gy. Ob bei großen Tumoren eine höhere Dosis bessere Lokalkontrollen erzielen kann, ist derzeit Gegenstand aktueller Untersuchungen. Die Strahlentherapie sollte unter Nutzung moderner, konformaler Therapietechniken wie z.B. einer 3-D-geplanten Photonentherapie, einer Protonentherapie oder u.U. auch einer „Intensitätsmodulierte Bildgesteuerte Strahlentherapie“ (IMRT; durchgeführt werden kann (23). Liegt eine marginale Resektion vor, wird derzeit eine Gesamtreferenzdosis von 54 Gy empfohlen. Bei einem guten histologischen Ansprechen ($\leq 10\%$ vitalen

Tumorzellen) beträgt die Gesamtreferenzdosis 45 Gy. Bei einer weiten Resektion mit schlechtem histologischem Ansprechen sollte die Gesamtreferenzdosis ebenfalls 45 Gy betragen. Im Fall einer Resektion mit ausreichenden Resektionsrändern und gutem histologischen Ansprechen, wird auf die Strahlenbehandlung verzichtet. Bei großen Tumoren der Thoraxwand und des Beckens ist angesichts einer regelhaften initialen regionalen Ausbreitung die Indikation zur postoperativen Bestrahlung großzügig zu stellen (24). Die Definition des Zielvolumens wird durch Lokalisation des Primärtumors sowie durch den Resektionsstatus bestimmt. Die Tumordosis sollte die initiale Tumorausdehnung mit einem Sicherheitsrand unter Einschluss von Narben und Drainageaustrittsstellen umfassen. Bei anschließender Dosisescalation wird der Resttumor bzw. das Hochrisikogebiet mit wiederum einem Sicherheitsaum behandelt. Dabei kann im Bereich der Extremitäten individuell diskutiert werden, ob tumorferne Wachstumsfugen bei ausreichender Entfernung von den Tumorrändern ausgespart werden (12). Neben der homogenen Dosisverteilung des Zielvolumens ist die Berücksichtigung der Toleranzdosen für die Risikoorgane von großer Bedeutung (25).

Besonderheiten, spezielle Fälle

Lungenmetastasen

Sofern nach Induktionstherapie bildgebend noch residuale Metastasen nachweisbar sind, sollte eine Resektion und Exploration des Thorax durchgeführt werden. Sofern nach Induktionstherapie bildgebend noch residuale Metastasen nachweisbar sind, sollte eine Resektion und Exploration des Thorax durchgeführt werden. Resektable Lungenmetastasen sollen reseziert werden (26). Die Resektion von Lungenmetastasen war in einer kleinen Patientenserie erstmals mit einer verbesserten Prognose verbunden (27). Hier sollte mit Parenchym-sparenden Enukleationen und Keilresektionen gearbeitet werden. Beim Enukleieren liegt die Präparationsebene im Gesunden. Die Tumoroberfläche/Kapsel kommt nicht zur Darstellung. Bei beidseitigem Befall ist eine bilaterale ein-zeitige oder zwei-zeitige Thorakotomie einer Sternotomie vorzuziehen, weil gerade die dorsalen und caudalen Lungenabschnitte besser erreichbar sind. Es ist zu erwarten, dass mehr Herde durch das systematische Palpieren des Chirurgen gefunden werden, als sich in der präoperativen Computertomographie zu erkennen geben. Insbesondere kleine subpleural gelegene Herde können häufig übersehen werden. Die Thorakoskopie hat hier nur diagnostische Wertigkeit. Sie erlaubt die wenig invasive Sicherung von Befunden. Eine pulmonale Metastasektomie sollte offen-chirurgisch mit systematischer Palpation durchgeführt werden. Da das Ewing Sarkom nur selten lymphogen metastasiert, werden Lymphknoten-Kompartimente nur wenn sie pathologisch verändert sind, mit reseziert.

In Ergänzung zur sonstigen Therapie ist eine Lungenparenchymbestrahlung auch bei vollständiger Remission unter Chemotherapie und nach chirurgischer Entfernung residueller Herde indiziert. Die Strahlendosis erfolgt altersabhängig in der Regel mit Dosen zwischen 15 und 18 Gy (28, 29). Die Ganzlungenbestrahlung darf nicht bei Patienten mit busulfanhaltiger Hochdosis-Chemotherapie durchgeführt werden. Unter der Lungenbestrahlung ist auf die Gabe von Anthrazyklinen (Adriamycin etc.) und Actinomycin D zu verzichten, um ansonsten erhebliche pulmonale und kardiale Toxizitäten zu vermeiden. Zurzeit wird im Rahmen kontrollierter klinischer Studien nach verkürzter konventioneller

Chemotherapie und ggf. Resektion der Metastasen der Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Rescue im Vergleich zur Lungenbestrahlung in Verbindung mit konventioneller Chemotherapie untersucht.

Therapie bei ossärer/Knochenmark-Fernmetastasierung

Primär (und sekundär) ossär bzw. im Knochenmark disseminierte Tumoren zeigen schlechte Therapieergebnisse mit konventioneller Behandlung. Die Behandlungsergebnisse lassen sich durch eine konsequente Lokaltherapie verbessern (7). Zusätzlich wird nach initial konventioneller Therapie einschließlich lokaler Sanierung aller Herde eine Hochdosistherapie mit Re-Transfusion von peripheren Stammzellen oder Knochenmark angestrebt. Angesichts des experimentellen Charakters ist die Hochdosistherapie derzeit nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien indiziert (7; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>).

Prognose

Ohne systemische Therapie konnten früher nur zirka 10% der Patienten geheilt werden. Mit modernen neoadjuvanten Therapieansätzen wird die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit lokoregionaler Erkrankung über 70 % angegeben. Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung, d. h. im Stadium IV der Erkrankung, sowie mit einem Rezidiv der Erkrankung, haben eine mit zirka 20% wesentlich schlechtere 5-Jahres-Prognose, insbesondere bei disseminiertem Befall von Knochen und/oder Knochenmark. Dieses Ergebnis konnte durch den Einsatz der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation nur in Subgruppen verbessert werden (7; 29).

Nebenwirkungen und Begleittherapie

Der Einsatz einer Kombinationschemotherapie mit hämatotoxischen, kardiotoxischen, nephro – und neurotoxischen Substanzen erfordert ein engmaschiges Monitoring der Patienten und die konsequente Durchführung einer Supportivtherapie einschließlich des Einsatzes hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wie G-CSF zur Verminderung des Risikos von infektiösen Komplikationen. Die Patienten sollten auch wegen der Seltenheit der Erkrankung nur in Zentren mit entsprechender Erfahrung betreut werden.

Die Behandlung von ES sollte in Deutschland in der Regel im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen (<http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=4810>; <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00987636>).

Eine genaue Dokumentation der Therapie sowie deren Nebenwirkungen und Spätfolgen ist Bestandteil dieses Vorgehens. Die Vorgaben in den entsprechenden Therapieanweisungen sind zu beachten. Die Behandlung innerhalb kontrollierter Studien bietet zudem den Vorteil der Möglichkeit von Referenzbegutachtung sowohl in der Diagnostik als auch der individuellen Planung der Lokaltherapie.

5. Nachsorge, Spätfolgen

Ziel der Nachsorge ist die Früherfassung von Rezidiven, so dass insbesondere die lokale Tumorkontrolle, die Lungen und das Skelettsystem regelmäßig untersucht werden müssen. Zudem sind Spätfolgen an besonders gefährdeten Organsystemen wie Nieren und Herz auszuschließen bzw. zu erfassen. Die

psychosoziale und chirurgisch/orthopädische (orthetische, prothetische etc.) Nachsorge und Reintegration ist an die individuelle Situation des Patienten zu adaptieren.

Rezidivmonitoring

Die Rezidivrate ist in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung am höchsten und fällt im fünften Jahr ab. Daher soll das Rezidivmonitoring an die im Laufe der Zeit abnehmenden Rückfallwahrscheinlichkeit angepasst werden. Zu den regelmäßig durchzuführenden Nachsorgeuntersuchungen gehören die Suche nach Lungen- (Röntgen, eventuell Schnittbildverfahren) und Knochenmetastasen (Skelettszintigraphie, eventuell FDG-PET(/CT)) (11; 12) sowie Lokalrezidiven (Skelettszintigraphie, Röntgen, eventuell Sonographie, Schnittbildverfahren, FDG-PET(/CT)) (11; 12).

Spätfolgenmonitoring

Die kritischen Organe für die Entwicklung von Spätfolgen sind Herz, Nieren und Gonaden; je nach Therapieumfang auch weitere Organsysteme, z. B. die Lunge nach Lungenradiatio, eine lokoregionale Funktionsbeeinträchtigung nach Lokalthherapie (29). Ein weiteres Problem stellen die in 1 – 2% der Patienten auftretenden Sekundärmalignome (Leukämien, Sarkome, selten Karzinome) dar. Die diagnoseübergreifenden Empfehlungen der pädiatrisch-onkologischen Fachgesellschaft zur organbezogenen Nachsorge sind zu beachten (30).

6. Rezidivtherapie

Es gibt aktuell keinen einheitlichen Standard für die Behandlung von Ewing Sarkom Rezidiven. In Deutschland wird seit 2009 erstmals eine systematische Erfassung von Sarkomrezidiven im Rahmen eines BMBF-Netzwerkprojekts (TranSaRNet) angeboten (<http://transarnet.uni-muenster.de>) (20; 31, 34). Die Heilungschance nach Rezidiv ist gering mit einem 2 Jahresüberleben von etwa 20%. Risikofaktoren sind der Zeitpunkt des Rezidives (Frührezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung sind ungünstig) und die Form des Rezidivs: kombinierte, systemische Rezidive mit Beteiligung von Knochen haben eine ungünstige Prognose; hingegen zeigen Spätrezidive, isolierte pulmonale und Lokalrezidive eine günstigere Heilungschance (31). Als Therapie kommen eine erneute zytostatische Therapie insbesondere mit Topoisomerase-Inhibitoren (Etoposid, Irinotecan, Topotecan) (18, 19, 20) und Alkylanzien (Ifosamid, Cyclophosphamid, Temozolomid) (18, 19) oder Gemcitabine und Doxorubicin (32) zum Einsatz, unter Umständen in Kombination mit myeloablativen Ansätzen (20; 33). Zusätzlich sind erneute lokaltheraeutische Maßnahmen in Erwägung zu ziehen. Des Weiteren qualifiziert diese Patientengruppe für die Teilnahme an Phase II Studien. Informationen zu aktuellen Studien sind über die Ewing Sarkom-Studienzentrale zu erhalten.

Literatur

1. Delattre O, Zucman J, Melot T, Sastre Garau X, Zucker JM, Lenoir G, Ambros P, Sheer D, Turc-Carel C, Triche T, Aurias A, Thomas G. (1994) The Ewing-family of tumors – a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 331:294–299
2. Le Deley MC, Delattre O, Schäfer KL, Burchill SA, Köhler G, Hogendoorn PCW, Lion T, Poremba C, Marandet J, Ballet S, Pierron G, Brownhill SC, Nesslböck M, Ranft A, Dirksen U, Oberlin O, Lewis IJ, Craft AW, Jürgens H, Kovar H. (2010) Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma / peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G.99 trial *J Clin Oncol* 28:1982-1988.
3. van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, Shimada H, Wing MR, Krailo MD, Lessnick SL, Marina N, Triche TJ, Sposto R, Womer RB, Lawlor ER.(2010) Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma : a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin Oncol* 28:1989-1994.
4. Potratz J, Dirksen U, Jurgens H, Craft A. 2012. Ewing Sarcoma- Clinical state of the art. *Pediatric Hematology and Oncology* 29: 1-11
5. Tirode F, Laud-Duval K, Prieur A, Delorme B, Charbord P, Delattre O. (2007) Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. *Cancer Cell* 11421–11429
6. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, van den Berg H, Dirksen U, Hjorth L, Michon J, Lewis I, Craft A, Jürgens H. (2010) Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 28:3284-3291
7. Haeusler J, Ranft A, Bölling T, Gosheger G, Braun- Munzinger G, Vieth V, Burdach S, van den Berg MD H, Juergens H, Dirksen U. (2010) The value of local treatment in patients with primary, disseminated multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 116:443-450
8. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Versari M, Bertoni F. (2006) Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma tumor of bone: an analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. *Acta Oncol* 45:469-475.
9. Oberlin O, LeDeley MC, Bui BNG, J, Gentet C, Philip T, Terrier P, Carrie C, Mechinaud F, Schmitt C, Babin-Boilletot A, Michon J. (2001) Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the french society of paediatric oncology (EW88 study). *British Journal of Cancer* 85:1646–1654.
10. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, Schuck A, Winkelmann W, Köhler G, Poremba C, Zoubek A, Ladenstein R, van den Berg H, Hunold A, Cassoni A, Spooner D, Grimer R, Whelan J, McTiernan A, Jürgens H; European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. (2008) 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* 26:4385-4393.
11. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. (2005) [F-18]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol.* 23:8828-8834.
12. Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Schober O, Franzius C. 2007. Significant Benefit of Multimodal Imaging: PET/CT Compared with PET Alone in Staging and Follow-up of Patients with Ewing Tumors, *J Nucl Med* 48:1932-1939.
13. Salzer-Kuntschik M, Delling G, Beron G, Sigmund R. 1983. Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 106 Suppl:21-24.
14. Marie-Cecile Le Deley, Michael Paulussen, Ian Lewis, Bernadette Brennan, Andreas Ranft, Jeremy Whelan, Gwénaél Le Teuff, Jean Michon, Ruth Ladenstein, Perrine Marec-Bérard, Henk van den Berg, Lars Hjorth, Keith Wheatley, Ian Judson, Heribert Juergens, Alan Craft, Odile Oberlin, and Uta Dirksen. 2014. Cyclophosphamide compared to ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomised noninferiority Euro-E.W.I.N.G.99 R1 trial *Journal of clinical oncology* accepted 16 April 2014,

15. Womer RB, West DC, Krailo MD, et al (2012) Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30:4148–4154
16. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, Gebhardt MC, Dickman PS, Perlman EJ, Meyers PA, Donaldson SS, Moore S, Rausen AR, Vietti TJ, Miser JS (2003) Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348:694-701.
17. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, Michon J, Zoubek A, Juergens H, Craft A. (2006) Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 47:22-29.
18. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Herbert Juergens H. (2006) Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr. Blood Cancer* 47: 795-800
19. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp R, McCarville MB, Albritton K. (2007). Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer* 48: 132-139
20. Rasper M, Jabar S, Ranft A, Jürgens H, Amler S, Dirksen U. (2014) The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. doi: 10.1002/pbc.25042. [Epub ahead of print]
21. Blay JY, Blomqvist C, Bonvalot S, Boukovinas I, Casali PG, De Alava E, Dei Tos AP, Dirksen U, Duffaud F, Eriksson M, Fedenko A, Ferrari A, Ferrari S, del Muro XG, Gelderblom H, Grimer R, Gronchi A, Hall KS, Hassan B, Hogendoorn P, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jost L, Jurgens H, Kager L, Le Cesne A, Leyvraz S, Martin J, Merimsky O, Nishida T, Picci P, Reichardt P, Rutkowski P, Schlemmer M, Sleijfer S, Stacchiotti S, Taminiau A. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii100-9. PMID: 22997441
22. Indelicato DJ, Keole SR, Lagmay JP, Morris CG, Gibbs CP, Scarborough MT, Islam S, Marcus RB (2011) Chest Wall Ewing Sarcoma Family of Tumors: Long-Term Outcomes. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 81:158-166
23. Mounessi FS, Lehrich P, Haverkamp U, Willich N, Bölling T, Eich HT (2013) Pelvine Ewing-Sarkome. Dreidimensionale konformale vs. intensitätsmodulierte Strahlentherapie. *Strahlenther Onkol*.189:308–314
24. Indelicato DJ, Keole SR, Shahlaee AH, Shi W, Morris CG, Gibbs CP, Scarborough MT, and Marcus RB (2008) Impact of local management on long-term outcomes in Ewing tumors of the pelvis and sacral bones: the University of Florida experience. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 72:41–48
25. Emani B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 15 2:109-122.
26. Fuchs J, Seitz G, Handgretinger R, Schäfer J, Warmann SW. (2012) Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Seminars in Pediatric Surgery* 21:79-87
27. Letourneau PA, Shackett B, Xiao L, Trent J, Tsao KJ, Lally K, Hayes-Jordan A (2011) Resection of Pulmonary metastases in pediatric patients with Ewing sarcoma improves survival *J Pediatric Surg* 46: 332-335
28. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. (2003) 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* 55:168-177
29. Bölling T, Schuck A, Paulussen M, Dirksen U, Ranft A, Könemann S, Dunst J, Willich N, Jürgens H. (2008) Whole Lung Irradiation in Patients with Exclusively Pulmonary Metastases of Ewing Tumors: Toxicity Analysis and Treatment Results of the EICESS-92 Trial. *Strahlenther. Onkol* 184:193-197

30. Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, Ness KK, Meyers PA, Wolden SL, Smith SM, Stovall M, Hammond S, Robison LL, Oeffinger KC. (2010) Long-term survivors of childhood Ewing Sarcoma: report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 102:1272-1283.
31. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, Bölling T, Vieth V, Bielack S, Görtitz I, Braun-Munzinger G, Harges J, Jürgens H, Dirksen U. (2011) Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 57:549-553.
32. Fox E, Patel S, Wathen JK, Schuetze S, Chawla S, Harmon D, Reinke D, Chugh R, Benjamin RS, Helman LJ. (2012) Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist*. 17:321. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0265. Epub 2012 Feb 23
33. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. (2005) Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol*. 23:4354-62.

Verfahren zur Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Aktualisierung 2014

Die Leitlinie wurde von den Leitlinienkoordinatoren den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit den Leitlinienkoordinatoren eingearbeitet.

Autoren

Uta Dirksen (Münster)
Heribert Jürgens (Münster)

Expertengruppe

Uta Dirksen, Münster (GPOH; DGHO; DGKJ; GISG; EORTC, SIOP); Hans Theodor Eich (DEGRO), Münster, Jendrik Hardes (DGOC, EMSOS), Münster; Heribert Jürgens (GPOH, DGKJ, SIOP, EMSOS; DEGRO), Münster, Beate Timmermann, Essen (DEGRO, APRO, GPOH, DKG, SIOP, PROS), Volker Vieth, Münster (DRG); Matthias Weckesser (DGN), Münster; Karsten Wiebe (DGT), Münster

Leitlinienkoordinatoren

Ursula Creutzig (Hannover), T. Lehrnbecher (Frankfurt)

In der Aktualisierung 2014 waren folgende Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Kooperierende Institutionen involviert:
GPOH, DGHO, SIOP (-E), GISG, DGKJ, EORTC, DEGRO, APRO, EMSOS, DGK, DRG, PROS, DGN, DGT, DGOC

Erläuterung der Abkürzungen:

APRO: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrischer Radioonkologen
GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
DEGRO: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGKJ: Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin
DGN: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGOC: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie
DGT: Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
DKG: Deutsche Krebsgesellschaft
DRG: Deutsche Röntgengesellschaft
EMSOS: European Musculo-Skeletal Oncology Society
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GISG: German Interdisciplinary Sarcoma Group
PROS: Pediatric Radiooncology Society
SIOP: Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (E= Europe)

1. Fassung: 1999
2. Fassung: 2001
3. Fassung: 2006
Letzte Überarbeitung: Juni 2014
Überprüfung geplant: 2019

Erstellungsdatum:	01/1999
Überarbeitung von:	06/2014
Nächste Überprüfung geplant:	06/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online