

Ewing Sarkom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformation	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	3
2.4 Risikofaktoren	3
3 Vorbeugung und Früherkennung	3
4 Klinisches Bild	3
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik	4
5.4 Prognostische Faktoren	4
6 Therapie	5
6.1 Risiko-abhängige Therapie	5
6.1.1 Standard-Risiko	5
6.1.2 Hohes Risiko	6
6.1.3 Sehr hohes Risiko	6
6.2 Therapiemodalitäten	6
6.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie	6
6.2.2 Autologe Stammzelltransplantation	6
6.2.3 Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorthherapie	7
6.2.4 Bisphosphonate	7
6.2.5 Lokale Therapie des Primärtumors	7
6.2.5.1 Operation	7
6.2.5.2 Bestrahlung	7
6.2.6 Lokale Therapie von Metastasen	8
6.3 Besondere Situationen	8
6.3.1 Rezidiv	8
6.3.2 Extraossäre Manifestationen	9
7 Rehabilitation	9
8 Nachsorge	9
9 Literatur	9
10 Aktive Studien	12
14 Links	12
15 Anschriften der Verfasser	12
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	13

Ewing Sarkom

Stand: Februar 2020

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Uta Dirksen, Thomas Brodowicz, Jendrik Harges, Wolfgang Hartmann, Yvonne Hummel, Peter Reichardt, Beate Timmermann

Vorherige Autoren: Heribert Jürgens, Jochen Schütte

1 Zusammenfassung

Das Ewing Sarkom ist der zweithäufigste maligne Knochen-assoziierte Tumor des Kinders-, Jugend- und jungen Erwachsenenalters. Genetisches Charakteristikum sind balancierte Translokationen zwischen einem Gen der TET-Familie (*EWSR1*, *FUS*) mit einem Gen aus der für Transkriptionsfaktoren kodierenden ETS-Familie (*FLI1*, *ERG*, *ETV1*, *ETV4*, *FEV*). Die früher abgegrenzten Entitäten „Askin Tumor“ und „peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor“ sind inzwischen in die „Familie der Ewing Tumoren“ übergegangen. Auch andere, als „Ewing-ähnlich“ bezeichnete Tumoren werden aktuell wie Ewing Sarkome behandelt. Dies erscheint, wie auch der Einschluss in entsprechende Studien und Register, sinnvoll, auch um die Entitäten besser verstehen zu lernen.

Das Ewing Sarkom ist immer ein hochmaligner Tumor. Ohne systemische Therapie versterben >90% der Patienten an den Folgen der (sekundär) metastasierten Erkrankung. Unter risikoadaptierter, multimodaler Therapie liegen die 3-Jahres-Überlebensraten zwischen 50 und 80%.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Klassische Ewing Sarkome sind histologisch gekennzeichnet durch ein sog. klein-rund-blauzelliges Bild von Zellen mit schmalen Zytoplasmata und rundlichen Kernen mit gleichförmigem Chromatin. Immunhistochemisch zeigen nahezu sämtliche Ewing Sarkome eine kräftige Expression des CD99-Antigens, ferner wird häufig eine Expression neuraler Marker wie Synaptophysin nachgewiesen. Insbesondere bei jungen Erwachsenen werden nicht selten auch (partiell) CD99 positive rund-blauzellige Tumoren mit Translokationen von *CIC* oder *BCOR* oder aber ohne Nachweis einer spezifischen Translokation diagnostiziert [3].

Das Ewing Sarkom ist immer ein hochmaligner Tumor. Ohne systemische Therapie versterben >90% der Patienten an den Folgen der (sekundär) metastasierten Erkrankung [2, 4, 5].

2.2 Epidemiologie

Ewing Sarkome treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf, können aber auch Erwachsene betreffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 15 Jahren, Ewing Sarkome treten aber auch im höheren Erwachsenenalter auf. In ca. 20% der Fälle wird ein Ewing Sarkom mit ausschließlicher Lokalisation im Weichgewebe diagnostiziert; bei Erwachsenen über 30 Jahre kommt dies häufiger vor. Die Zahl der Neuerkrankungen liegt in Deutschland bei 3 / 1.000.000

Kinder < 15 Jahre, und bei 2,4 / 1.000.000 Heranwachsende und junge Erwachsene. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen in einem Verhältnis von 1,2 - 1,5:1 [2].

2.3 Pathogenese

Genetisches Charakteristikum sind balancierte Translokationen zwischen einem Gen der TET-Familie (*EWSR1*, *FUS*) mit einem Gen aus der für Transkriptionsfaktoren kodierenden ETS-Familie (*FLI1*, *ERG*, *ETV1*, *ETV4*, *FEV*). Bei über 85% der Tumoren ist eine t(11;22)(q24;q12) mit Bildung des *EWSR1-FLI1* Fusionsgens vorliegend, 5-10% der Tumoren zeigen eine Translokation t(21;22)(q22;q12) mit Fusion von *EWSR1* und *ERG*; die übrigen Translokationstypen kommen seltener vor. Insbesondere bei jungen Erwachsenen werden nicht selten auch (partiell) CD99 positive rund-blauzellige Tumoren mit Translokationen von *CIC* oder *BCOR* oder aber ohne Nachweis einer spezifischen Translokation diagnostiziert [3].

2.4 Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entstehung eines Ewing Sarkoms sind nicht bekannt. Relevant scheint der ethnische Hintergrund zu sein, da das Ewing Sarkom am häufigsten bei Kaukasiern, entsteht, hier liegt die Inzidenz in der typischen Altersgruppe bei ca. 1-3/1.000.000 liegt, die für die asiatische Bevölkerung bei ca. 0,8/1.000.000 und das Ewing Sarkom ist in der afrikanischen Bevölkerungsgruppe nahezu unbekannt (Inzidenz ca. 0,2/1.000.000) [6]. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Bindung des EWSR-FLI1 Transkriptionsfaktors an bestimmte GGAA Motive in Promotorregionen. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei Ewing Sarkom Patienten ein zwischen-geschaltetes GGAT-Motiv durch eine bestimmte allelische SNP Variante in ein GGAA Motiv umgewandelt wird und damit eine Hochregulierung von *EGR2* mit nachfolgender Zellproliferation und -wachstum verbunden ist. Das Allel für das GGAA Motiv ist in der kaukasischen Bevölkerung häufiger vertreten als in der schwarzafrikanischen Bevölkerung [7, 8].

Durch verschiedene Studien wurde gezeigt, dass ca. 13% der Patienten mit Ewing Sarkom in DNA Reparatur Genen Mutationen bzw. genetischen Varianten tragen, die zu einer Inaktivierung des betroffenen Gens führen (Bsp: *BRCA1*) [9].

Selten tritt das Ewing Sarkom im Rahmen von Tumordispositionssyndromen auf, beispielsweise im Kontext von Mutationen in den Genen *TP53*, *RET* und *PMS2*.

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung. Eine Früherkennung ist nur möglich, wenn ein Malignom in die differentialdiagnostischen Überlegungen aufgenommen wird, bei langanhaltenden Schmerzen (> 4 Wochen), ohne B-Symptomatik und oft initial durch ein banales Trauma getriggert.

4 Klinisches Bild

Das typische Leitsymptom ist unspezifisch: Schmerz- zumeist ein zunächst an Intensität zunehmender Belastungsschmerz, später auch ein Ruheschmerz-, gelegentlich auch eine tastbare Schwellung im Knochenbereich. Bei zu später Diagnosestellung in seltenen Fällen Auftreten einer pathologischen Fraktur. Die häufigsten Lokalisationen sind Becken, Femur, Humerus, Rippen und Clavicula. Bei 20-25% der Patienten sind Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar [4]. Prädilektionsstellen für Metastasen, in absteigender Häufigkeit, sind die Lungen, andere Knochen und das Knochenmark. Patienten mit dem seltenen Befall der regionären Lymphknoten haben ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen [5].

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Neben ausführlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung sollten folgende Untersuchungen zur Verifizierung / Staging erfolgen. Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder bildgebenden Verdachtsdiagnose, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

- Röntgen des betroffenen Knochens und der benachbarten Gelenke in 2 Ebenen
- Magnetresonanztomographie (MRT) der betroffenen Region mit Kontrastmittel
- Biopsie
 - Histologie mit dem Bild eines klein-rund-blauzelligen Tumors
 - Immunhistochemie zum Ausschluss einer andersartigen (u.a. myogenen, lymphatischen, myeloischen, melanozytären oder epithelialen) Liniendifferenzierung, zum Nachweis von CD99 und ggf. einer Expression neuraler Marker
 - Molekularpathologie zum Nachweis einer spezifischen Translokation (FISH, RNA-Sequenzierung oder RT-PCR)
 - NGS- basierte Verfahren werden auch schon in einigen Schwerpunktzentren angewendet und ermöglichen, eventuell noch nicht bekannte oder erst kürzlich bekannte Fusionen zu detektieren.

Die Biopsie soll von einem in der Sarkomtherapie erfahrenen Chirurgen unter Berücksichtigung des späteren operativen Zugangswegs durchgeführt werden. Auch bei einer CT- oder MRT gezielten Biopsie muss der Operateur von Anfang an in die Diagnostik mit einbezogen werden.

Wenn sich die Verdachtsdiagnose eines Ewing Sarkoms in der Biopsie bestätigt hat, ist die Ausbreitungsdiagnostik (Staging) indiziert, siehe [Tabelle 2](#). Sie orientiert sich an den häufigsten Lokalisationen von Metastasen bei Patienten mit Ewing Sarkom.

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik

- Computertomographie (CT) Thorax-Abdomen
- Ganzkörper PET-CT oder PET-MRT
- Ggf. Skelettszintigraphie
- Knochenmarkspunktion mit Biopsie und Aspirat
- weitere bildgebende Verfahren in Abhängigkeit von klinischen Symptomen

Zur weiteren Diagnostik und zur Vorbereitung der Therapie sind weitere Untersuchungen erforderlich, siehe [Tabelle 3](#).

Tabelle 3: weitere Diagnostik

- Labor
- Großes Blutbild und Leukozytendifferenzierung
 - Serumchemie
 - Gerinnung
 - Urinstatus
 - Hormonstatus
 - Virologie (Hepatitis A-C, CMV, EBV, HIV)
- Funktionelle Diagnostik
- Echokardiographie, EKG
 - Lungenfunktionsdiagnostik bei pulmonalen Metastasen

Die molekularbiologische Analyse des Knochenmarks zum Nachweis von Tumorzellen steigert die Detektionsrate von Metastasen, ist aber kein unabhängiger prognostischer Parameter.

5.4 Prognostische Faktoren

Zahlreiche prognostische Faktoren wurden identifiziert. Wichtigster prognostischer Faktor sind Metastasen bei Erstdiagnose, die Tumorgöße, die Lokalisation des Tumors, LDH- Level, Alter (>/ < 15 Jahre), Allgemeinsymptome und das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie. Es

gibt bisher keine international anerkannte Risikoklassifikation. Das erschwert die Vergleichbarkeit klinischer Studien.

Aktuell werden die Ergebnisse der internationalen EWING 2008 Studie, in die bis zum 30.06.2019 Patienten eingeschlossen wurden, ausgewertet. Die Patienten wurden hier nach klinischen Risikofaktoren in drei Gruppen eingeteilt, siehe [Tabelle 3](#).

In der aktuellen, europäischen EWING 2008 Studie werden Patienten nach klinischen Risikofaktoren in drei Gruppen eingeteilt, siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Risiko-Klassifikation

Risikogruppe	Kriterien	3-Jahres-ÜLR (%)
Standard	<ul style="list-style-type: none"> • lokalisierter Tumor <u>und</u> • initiales Tumolvolumen ≤ 200 ml <u>und</u> • gutes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie (vitale Tumorzellen $< 10\%$) 	75 - 78
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> • lokalisierter Tumor <u>und</u> • initiales Tumolvolumen > 200 ml <u>oder</u> • schlechtes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie <u>oder</u> • Lungenmetastasen als einzige Lokalisation der Metastasierung 	53 - 67
Sehr hoch	<ul style="list-style-type: none"> • Disseminierte Erkrankung 	51 - 55

6 Therapie

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die medikamentöse Tumorthherapie, Operation und Bestrahlung. Diese sollten in spezialisierten Zentren und, wenn immer möglich, im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

Seit Anfang der 1990er Jahre hat sich folgende Sequenz durchgesetzt [4, 2]:

- neoadjuvante Chemotherapie
- Lokalthherapie (Operation, Bestrahlung)
- adjuvante Chemotherapie

Die Intensität der Therapie ist abhängig vom Rezidivrisiko. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt 8 - 12 Monate. Alle Patienten erhalten nach abgeschlossenem Staging 6 Kurse der VIDE Chemotherapie. In dieser Zeit werden Patienten- eigene hämatopoetische Stammzellen gesammelt. Die weitere Therapie erfolgt risikoangepasst in den drei verschiedenen Therapiegruppen.

6.1 Risiko-abhängige Therapie

Nach neoadjuvanter Chemotherapie mittels VIDE (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid) in allen Risikogruppen erfolgt die weitere medikamentöse Therapie nach der Lokalthherapie geschlechter-, bzw. risikoangepasst.

6.1.1 Standard-Risiko

Nach Induktionstherapie mittels VIDE Schema erfolgt die Lokalthherapie mit Operation bzw. je nach Befund eine zusätzliche Strahlentherapie. Im Anschluss an die Lokalthherapie erhalten die Patienten 8 weitere Chemotherapie-Zyklen mit VAC bei weiblichen bzw. VAI bei den männlichen Patienten (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid bzw. Ifosfamid). Daten legen nahe, dass es eine geschlechterspezifische Tendenz für ein günstigeres Outcome für männliche Patienten

bei der Behandlung mit Ifosfamid, bei jedoch gleichzeitig höherer Toxizität, gibt. Da sich für Patientinnen sehr wahrscheinlich kein Vorteil ergibt, wird zugunsten der besseren Verträglichkeit Cyclophosphamid verabreicht [13, 14, 15].

6.1.2 Hohes Risiko

Patienten mit hohem Rezidivrisiko (siehe Kapitel 6.3 und Tabelle 4) erhalten ebenfalls zunächst 6 Zyklen Polychemotherapie nach dem VIDE Schema (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid). Sofern machbar, d. h. wenn keine Strahlentherapie kritischer Organe erfolgen muss, sollten die Patienten einen Zyklus VAI (Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erfolgen, siehe autologe Stammzelltransplantation [16]. Sofern kritische Organe im Strahlenfeld liegen, wird aus Toxizitätsgründen die Standardtherapie mit 8 Zyklen VAI empfohlen.

6.1.3 Sehr hohes Risiko

Patienten mit sehr hohem Rezidivrisiko erhalten im Anschluss an die Lokaltherapie 8 weitere Zyklen VAC (Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid). Aktuell wird in der abgeschlossenen Ewing 2008 Studie ausgewertet, ob diese Patientengruppe von einer Hochdosistherapie mit Treosulfan/Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation profitieren könnte.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie

Multizentrische, internationale Studien haben Kombinationen aus drei bzw. vier Medikamenten als Standard etabliert. Sie werden jeweils im Abstand von drei Wochen appliziert. Die wirksamsten Substanzen sind Actinomycin D, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid und Vincristin. Für Etoposid konnte gezeigt werden, dass vor allem die die Prognose von Patienten mit primär nicht-metastasierter Erkrankung verbessert wird [10].

Alle Patienten erhalten nach abgeschlossenem Staging 6 Kurse VIDE (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid) Chemotherapie. In dieser Zeit werden Patienten- eigene hämatopoetische Stammzellen für eine etwaige autologe Stammzelltransplantation gesammelt.

Eine weitere Verbesserung der Langzeitergebnisse kann möglicherweise durch Verkürzung der Behandlungsintervalle erreicht werden. Eine Intensivierung der Chemotherapie durch Dosiserhöhung von Alkylantien verbessert die Ergebnisse nicht [11, 12].

6.2.2 Autologe Stammzelltransplantation

Autologe Stammzelltransplantation ermöglicht Intensivierung myelosuppressiver Chemotherapie und kann zu einer Steigerung der Remissionsraten bei malignen Erkrankungen führen. Es konnte in einer randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass Patienten aus der Hochrisikogruppe mit einem an den Extremitäten lokalisierten großem Tumor (>200ml) und schlechtem histologischen Ansprechen von einer Hochdosis Chemotherapie mit Busulfan/Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation profitieren [16].

6.2.3 Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie

Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Folgen der Knochenmarkstoxizität mit Leukozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Zur Reduktion des Risikos von Infektionen in Neutropenie ist die prophylaktische Gabe von G-CSF effektiv.

Schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen sind vor allem Übelkeit / Erbrechen, Mukositis, Kardio-, Nephro- und Neurotoxizität. Ältere Patienten leiden oft deutlich mehr unter schweren Nebenwirkungen als Kinder.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind abhängig von Lokalisation und Größe des Bestrahlungsfeldes.

Patienten mit Ewing Sarkom haben ein erhöhtes Risiko für Zweitneoplasien, vor allem in Folge der antineoplastischen Therapie. Vermehrt beobachtet wurden Sarkome (nicht Ewing) und Karzinome im Bestrahlungsfeld, sowie myeloische Neoplasien (AML, MDS) nach hochdosierter Therapie mit Alkylantien und Topoisomerase Inhibitoren [17].

6.2.4 Bisphosphonate

Bei sekundärer ossärer Manifestation von Malignomen können Bisphosphonate oder RANKL Antikörper das Risiko ossärer Komplikationen reduzieren und den Progress der ossären Metastasierung verzögern. Für Patienten mit Ewing Sarkom liegen bisher keine Daten randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Bisphosphonaten vor. Dies wird im aktuellen EWING 2008 Protokoll geprüft.

6.2.5 Lokale Therapie des Primärtumors

Operation und Bestrahlung sind effektive Maßnahmen zur lokalen Kontrolle. Retrospektive Analysen zeigen einen Vorteil für die Operation oder für die Kombination von Operation und Bestrahlung [18, 19, 20].

6.2.5.1 Operation

Ziel der Operation ist die R0 Resektion. Technik und Umfang sind abhängig von der Lokalisation und der Größe des Primärtumors. Da die Operation einen sehr hohen Stellenwert in der Behandlung der Erkrankung hat soll sie nur von Operateuren durchgeführt werden, die eine große Erfahrung mit diesen Operationen haben. Bei R1 oder R2 Situationen und ungünstigem histologischen Ansprechen wird eine Bestrahlung angeschlossen. Eine besondere interdisziplinäre Herausforderung ist die Primärlokalisierung im Becken [20].

6.2.5.2 Bestrahlung

Das Ewing Sarkom ist ein strahlensensitiver Tumor. Die Indikation zur Strahlentherapie, mittels Photonen oder Protonen richtet sich nach der Radikalität der Operation und dem histologischen Ansprechen auf die Primärtherapie. Die Bestrahlung wird häufig im Rahmen eines trimodalen Behandlungsansatzes durchgeführt. Bei Inoperabilität ist die definitive Strahlentherapie eine Alternative in der Lokaltherapie. Eine präoperative Bestrahlung erfolgt bei zu erwartender R1 oder R2 Situation oder bei Tumorprogress unter Chemotherapie. Postoperativ wird die Bestrahlung oftmals nach R1 oder R2 Resektion eingesetzt, wenn das Ansprechen auf die Chemotherapie ungenügend ist, wenn Patienten vor Chemotherapie operiert wurden und die Möglichkeit der second-look-Operation nicht besteht oder beim Vorliegen pathologischer Frakturen. Weiter-

hin häufig in speziellen Lokalisationen wie Becken, Rippen und Pleura, sowie spinalen, paraspinalen, parameningealen und kraniofazialen Bereichen.

Besonders in komplexen Situationen kommen hochkonformale Bestrahlungstechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) oder die Protonentherapie (PT) zum Einsatz, da sie eine hohe Intensität und eine gute Normalgewebsschonung erlauben. Auch in lokalisierten Stadien wird die Strahlentherapie meist mit einer Chemotherapie kombiniert. Im Rahmen der Bestrahlung sind dabei kumulative Gesamtdosen von 45 Gray (Gy) bis etwa 60 Gy üblich. Zusätzlich zu dem eigentlichen Tumorgebiet werden heute meist Sicherheitssäume von 1-2 cm zur Erfassung eventueller subklinischer eingeplant. Während der Behandlungsserie erfolgen dann oftmals noch Feldverkleinerungen auf das Hochrisikogebiet wie Tumorbett bzw. Resttumor.

6.2.6 Lokale Therapie von Metastasen

Die Resektion von Lungenmetastasen ist mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Sie wird bei Patienten mit primär pulmonaler Metastasierung empfohlen sofern nach der Induktionschemotherapie noch Lungenmetastasen nachweisbar sind. Die Studien Euro E.W.I.N.G. 99 und Ewing 2008 konnten bei pulmonalen Metastasen keinen Vorteil einer Hochdosischemotherapie mit Busulfan/Melphalan im Vergleich zur Standard VAI-Therapie mit Ganzlungenbestrahlung zeigen [21]. Auch Patienten mit multiplen Knochenmetastasen profitieren von einer möglichst umfangreichen lokaltherapeutischen Behandlung [22].

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Rezidiv

Die Prognose im Rezidiv ist ungünstig. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen unter 20 %. Der wichtigste prognostische Faktor ist die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv. Patienten mit einem Intervall < 2 Jahren haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 7 %, bei einem Intervall > 2 Jahre von 29-30% [23]. Positive prognostischer Parameter ist ein ausschließlich lokales Rezidiv, isoliertes pulmonales Rezidiv, junges Lebensalter und niedriges LDH-Level.

Ein experimenteller kurativer Therapieansatz im Rezidiv ist die Intensivierung der Chemotherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation, ein Überlebensvorteil konnte bisher bei allogener Stammzelltransplantation jedoch nicht gezeigt werden [24].

In der rEEcur Studie werden aktuell neue Chemotherapieansätze im Rezidiv in 4 Armen randomisiert getestet (Topotecan/Cyclophosphamid, Irinotecan und Temozolomide, Gemcitabine/Docetaxel bzw. Ifosfamid). Gemcitabine/Docetaxel sollte entsprechend der ersten Zwischenanalyse nicht die erste Wahl sein (EudraCT number: 2014-000259-99). Molekular-gezielte Therapien, beispielweise eine Phase 1 Studie mit TK216, ein molekularer Inhibitor des Downstream Effekts von EWS-FLI1 sind ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung [25, 26].

Ein weiterer Therapieansatz ist die Gabe von Anti-GD2-Ak, da GD2 teilweise bei Ewing Sarkomen exprimiert wird. Weitere medikamentöse Therapieansätze im Rezidiv beschäftigen sich mit u.a. Anti IGF1-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren oder zelluläre Immuntherapien.

Kinder und Jugendliche mit Rezidiven können für eine molekulare Aufarbeitung in das INFORM (INFORM – INdividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood)-Programm aufgenommen werden. Dort werden Tumorproben nach heutigem Standard molekulargenetisch charakterisiert. Die behandelnden Ärzte können die gewonnenen Informationen möglicherweise für

eine gezielte Rezidivtherapie nutzen. Neben der INFORM Studie wird in Heidelberg das NCT Master Programm für Erwachsene angeboten [27, 28].

6.3.2 Extraossäre Manifestationen

Extraossäre Manifestationen sind seltener, machen aber bei Erwachsenen 20-25% der Ewing Sarkome aus. Charakteristisch ist eine schmerzlose Schwellung. Weitere Symptome entstehen durch Infiltration benachbarter Strukturen.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 20 Jahren. Häufigste Primärlokalisationen sind Thorax (Synonym: Askin Tumor), untere Extremitäten, paravertebrale Region und Retroperitoneum. Extraossäre Ewing Sarkome können fast in jedem Körperteil auftreten.

Bei Erstdiagnose liegen häufig bereits pulmonale und / oder ossäre Metastasen vor. Die Therapiekonzepte sind identisch mit denen des primär ossären Ewing Sarkoms.

7 Rehabilitation

Operation, Strahlentherapie und medikamentöse Tumorthherapie können zu Therapiefolgestörungen unterschiedlichen Schweregrades führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen erfordern. Dazukommen die besonderen psychischen und sozialen Auswirkungen einer Krebserkrankung von Kindern und Jugendlichen bzw. Heranwachsenden und jungen Erwachsenen.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Hinsichtlich der Rehabilitationsklinik sollen die Wünsche der Patienten berücksichtigt werden (§9 SGB IX). Dennoch sollte eine Empfehlung für eine Klinik mit onkologischem Schwerpunkt abgegeben werden, die besondere Erfahrung auch in der Altersgruppe der Ewing Sarkom Patienten hat. Des Weiteren ist Erfahrung mit Patienten nach großen Tumoroperationen des Skelettsystems sinnvoll, um eine gezielte Physiotherapie zu gewährleisten.

8 Nachsorge

Die Nachsorge von Patienten mit Ewing Sarkom erfolgt strukturiert. Ziele der Nachsorge sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Erhöhung der Heilungschance, die Erkennung von Nebenwirkungen der Therapie und Vorsorge. Zu den Langzeitnebenwirkungen der Tumorthherapie gehören u. a. Endokrinopathien einschl. Fertilität [29, 30], Kardiotoxizität [31], Nephrotoxizität, Neurotoxizität, neurokognitive Defizite, Osteoporose, psychosoziale Probleme [32] und Zweitneoplasien [17, 33]. Das individuelle Risiko für klinisch relevante Spätfolgen ist abhängig von Art und Intensität der durchgeführten Therapie, sowie von individuellen Risikofaktoren einschließlich Lebensstil.

9 Literatur

1. Sankar S, Lessnick SL. Promiscuous partnerships in Ewing's sarcoma. *Cancer Genet* 204:351-65, 2011. DOI:10.1016/j.cancergen.2011.07.008
2. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Alava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 4:5, 2018. DOI:10.1038/s41572-018-0003-x
3. Koelsche C, Hartmann W, Schimpf D et al.: Array-based DNA-methylation profiling in sarcomas with small blue round cell histology provides valuable diagnostic information. *Mod Pathol* 31:1246-1256, 2018. DOI:10.1038/s41379-018-0045-3

4. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol* 33:3036-3046, 2015. DOI:10.1200/JCO.2014.59.5256
5. Pappo AS, Dirksen U. Rhabdomyosarcoma, Ewing Sarcoma, and Other Round Cell Sarcomas. *J Clin Oncol* 36:168-179, 2018. DOI:10.1200/JCO.2017.74.7402
6. Worch J, Cyrus J, Goldsby R et al.: Racial differences in the incidence of mesenchymal tumors associated with EWSR1 translocation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:449-453, 2011. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-10-1170
7. Grünewald TG, Bernard V, Gilardi-Hebenstreit P et al.: Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. *Nat Genet* 47:1073-1078, 2015. DOI:10.1038/ng.3363
8. Musa J, Cidre-Aranaz F, Aynaud MM et al.: Cooperation of cancer drivers with regulatory germline variants shapes clinical outcomes. *Nat Commun* 10:4128, 2019. DOI:10.1038/s41467-019-12071-2
9. Brohl AS, Patidar R, Turner CE et al.: Frequent inactivating germline mutations in DNA repair genes in patients with Ewing sarcoma. *Genet Med* 19:955-958, 2017. DOI:10.1038/gim.2016.206
10. 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* 348:694-701, 2003. DOI:10.1056/NEJMoa020890
11. Womer RB, West DC, Krailo MD et al.: 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, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.41.5703
12. Marina N, Granowetter L, Grier HE et al.: Age, Tumor Characteristics, and Treatment Regimen as Event Predictors in Ewing: A Children's Oncology Group Report. *Sarcoma* 2015:927123, 2015. DOI:10.1155/2015/927123
13. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I: Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol* 32:2440-2448, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.4833
14. Fresneau B, Hackshaw A, Hawkins DS et al.: Investigating the heterogeneity of alkylating agents' efficacy and toxicity between sexes: A systematic review and meta-analysis of randomized trials comparing cyclophosphamide and ifosfamide (MAIAGE study). *Pediatr Blood Cancer* 64(8): 2017. DOI:10.1002/pbc.26457
15. van den Berg H, Paulussen M, Le Teuff G et al.: Impact of gender on efficacy and acute toxicity of alkylating agent -based chemotherapy in Ewing sarcoma: secondary analysis of the Euro-Ewing99-R1 trial. *Eur J Cancer* 51:2453-2464, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2015.06.123
16. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U et al.: High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol* 36(31):jco2018782516, 2018. DOI:10.1200/JCO.2018.78.2516
17. Schiffman JD, Wright J: Ewing's Sarcoma and Second Malignancies. *Sarcoma*. 2011:736841, 2011. DOI:10.1155/2011/736841
18. Whelan J, Hackshaw A, McTiernan A et al.: Survival is influenced by approaches to local treatment of Ewing sarcoma within an international randomised controlled trial: analysis of EICESS-92. *Clin Sarcoma Res* 8:6, 2018. DOI:10.1186/s13569-018-0093-y

19. Foulon S, Brennan B, Gaspar N et al.: Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer* 61:128-136, 2016. DOI:10.1016/j.ejca.2016.03.075
20. Andreou D, Ranft A, Gosheger G et al.: Which Factors Are Associated with Local Control and Survival of Patients with Localized Pelvic Ewing's Sarcoma? A Retrospective Analysis of Data from the Euro-EWING99 Trial. *Clinical orthopaedics and related research*. 2019 Sep 26 [Online ahead of print]. DOI:10.1097/CORR.0000000000000962
21. Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC et al.: High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol* 37:3192-3202, 2019. DOI:10.1200/JCO.19.00915
22. Haeusler J, Ranft A, Boelling T et al.: The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 116:443-450, 2010. DOI:10.1002/cncr.24740
23. Stahl M, Ranft A, Paulussen M et al.: Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 57:549-553, 2011. DOI:10.1002/pbc.23040
24. Thiel U, Wawer A, Wolf P et al.: No improvement of survival with reduced- versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients. *Ann Oncol* 22:1614-1621, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdq703
25. Spriano F, Chung EYL, Gaudio E et al.: The ETS Inhibitors YK-4-279 and TK-216 Are Novel Antilymphoma Agents. *Clin Cancer Res* 25:5167-5176, 2019. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2718
26. Zöllner SK, Selvanathan SP, Graham GT et al.: Inhibition of the oncogenic fusion protein EWS-FLI1 causes G2-M cell cycle arrest and enhanced vincristine sensitivity in Ewing's sarcoma. *Sci Signal* 10 (499), 2017. DOI:10.1126/scisignal.aam8429
27. Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP et al.: Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. *Eur J Cancer* 65:91-101, 2016. DOI:10.1016/j.ejca.2016.06.009
28. Horak P, Klink B, Heining C, Groschel S et al.: Precision oncology based on omics data: The NCT Heidelberg experience. *Int J Cancer* 141:877-886, 2017. DOI:10.1002/ijc.30828
29. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC et al.: Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol* 34:3440-3450, 2016. DOI:10.1200/JCO.2015.64.3288
30. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC et al.: Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol* 18:e75-e90, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30026-8
31. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL et al.: Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 16:e123-136, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70409-7
32. Ranft A, Seidel C, Hoffmann C et al.: Quality of Survivorship in a Rare Disease: Clinico-functional Outcome and Physical Activity in an Observational Cohort Study of 618 Long-Term Survivors of Ewing Sarcoma. *J Clin Oncol* 35:1704-1712, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.70.6226

33. Ishida Y, Maeda M, Adachi S et al.: Secondary cancer after a childhood cancer diagnosis: viewpoints considering primary cancer. Int J Clin Oncol 23:1178-1188, 2018. DOI:10.1007/s10147-018-1303-6

10 Aktive Studien

- F, S, UK, EORTC: EURO Ewing 2012: International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours- Randomisierung geschlossen seit Mai 2019
- Italien: ISG/AIEOP-EW2: Study with High Doses of Chemotherapy, Radiotherapy and consolidation therapy with Ciclofosfamide and Anticyclooxygenase 2, for the Metastatic Ewing Sarcoma
- USA: AEWS 1031: Ewing sarcoma: adding VTC to standard chemotherapy
- USA: AEWS1221: Randomized Phase 3 Trial Evaluating the Addition of IFG-1R Monoclonal Antibody Ganitumab to Multi-agent Chemotherapy for Patients with Newly Diagnosed Metastatic Ewing Sarcoma
- Brasilien: Collaborative study group for Ewing sarcoma family tumors-EWING1
- Register
- Aktuelle Phase I/II Rezidivstudien in Europa:
 - Study Evaluating the Safety and Efficacy of Eribulin Mesilate in Combination With Irinotecan Hydrochloride in Children With Refractory or Recurrent Solid Tumors ([NCT03245450](#))
 - A Study of INCB059872 in Relapsed or Refractory Ewing Sarcoma ([NCT03514407](#))
 - Protocol for the Treatment of Metastatic Ewing Sarcoma ([NCT02727387](#))
 - Trial of Nab-paclitaxel in Patients With Desmoid Tumors and Multiply Relapsed/Refractory Desmoplastic Small Round Cell Tumors and Ewing Sarcoma ([NCT03275818](#))

14 Links

Die Cooperative Ewing Sarkom Studienzentrale (CESS) bietet eine Beratung für Betroffene, Angehörige und behandelnde Ärztinnen und Ärzte an: <https://kinderklinik3.uk-essen.de/patienten-angehoerige/haemato-onkologie/studien/>

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Uta Dirksen

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Kinderheilkunde III
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Hufelandstr. 55
45122 Essen
uta.dirksen@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Thomas Brodowicz

Medizinische Universität Wien
Klinik f. Onkologie
Währinger Gürtel 18 - 20
A-1090 Wien
thomas.brodowicz@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Jendrik Hardes

Universitätsklinikum Essen
Abteilung für Tumororthopädie und Sarkomchirurgie
Hufelandstr. 55
45122 Essen
jendrik.hardes@uk-essen.de

Prof. Dr. Wolfgang Hartmann

Universitätsklinikum Münster
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
wolfgang.hartmann@ukmuenster.de

Dr. med. Yvonne Hummel

Stadtpital Triemli / Zürich
Klinik f. medizinische Onkologie
Birmensdorfer Str. 497
CH-8936 Zürich
hummely@bluewin.ch

PD Dr. med. Peter Reichardt

HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Klinik für Interdisziplinäre Onkologie
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin
peter.reichardt@helios-gesundheit.de

Prof. Dr. Beate Timmermann

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Protonentherapiezentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
beate.timmermann@uk-essen.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)