

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. Andreas Hochhaus

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	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	4
4 Klinisches Bild	4
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik	4
5.4 Prognostische Faktoren	5
6 Therapie	6
6.1 Risiko-abhängige Therapie	6
6.1.1 Standard-Risiko	7
6.1.2 Hohes-Risiko	7
6.2 Therapiemodalitäten	7
6.2.1 Medikamentöse Tumorthherapie	7
6.2.2 Autologe Stammzelltransplantation	7
6.2.3 Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorthherapie	8
6.2.4 Bisphosphonate	8
6.2.5 Lokale Therapie des Primärtumors	8
6.2.5.1 Operation	8
6.2.5.2 Bestrahlung	8
6.2.6 Lokale Therapie von Metastasen	9
6.3 Besondere Situationen	9
6.3.1 Rezidiv	9
6.3.2 Extraossäre Manifestationen	10
7 Rehabilitation	10
8 Nachsorge	10
9 Literatur	11
10 Aktive Studien	13
14 Links	14
15 Anschriften der Verfasser	14
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	15

Ewing Sarkom

Stand: Juni 2023

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Uta Dirksen, Thomas Brodowicz, Wolfgang Hartmann, Yvonne Hummel, Josephine Kersting, Klaus Kraywinkel, Peter Reichardt, Beate Timmermann

Vorherige Autoren: Heribert Jürgens, Jochen Schütte

1 Zusammenfassung

Das Ewing Sarkom ist der zweithäufigste maligne Knochen-assoziierte Tumor des Kindes-, 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 viele andere, als „Ewing-ähnlich“ bezeichnete Tumoren werden aktuell wie Ewing Sarkome behandelt. Allerdings handelt es sich bei einigen der extrem seltenen rundzelligen Sarkome mit anderen Translokationen sicher nicht um eine Ewing Sarkom Erkrankung. 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 Patientinnen und Patienten (Pat.) 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.

Das Ewing Sarkom ist immer ein hochmaligner Tumor. Ohne systemische Therapie versterben >90% der Pat. an den Folgen der (sekundär) metastasierten Erkrankung.

2.2 Epidemiologie

Das Ewing-Sarkom ist ein seltener bösartiger Tumor mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 0,15/100.000 Personen (rohe Erkrankungsrate). In Deutschland wurden in den Landeskrebsregistern bzw. im Deutschen Kinderkrebsregister zwischen 2010 und 2019 bundesweit 1334 Fälle erfasst, davon 577 bei Frauen und Mädchen. Ein deutlicher Altersgipfel liegt im 2. Lebensjahr-

zent, Männer sind in allen Altersgruppen etwas häufiger betroffen (Abbildung 1). Das mediane Erkrankungsalter beträgt 20 Jahre.

Gut zwei Drittel der Tumore gehen vom Knochen aus, etwa ein Viertel vom Bindegewebe, Subkutan- und anderem Weichteilgewebe (Abbildung 2). Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten liegen für Betroffene unter 20 Jahren bei rund 62%, für 20-39-jährige bei 45% und für über 40-jährige bei 34%.

Abbildung 1: Jährliche Inzidenzraten des Ewing Sarkoms in Deutschland nach Alter und Geschlecht (je 100.000 Personen, 2010-2019)

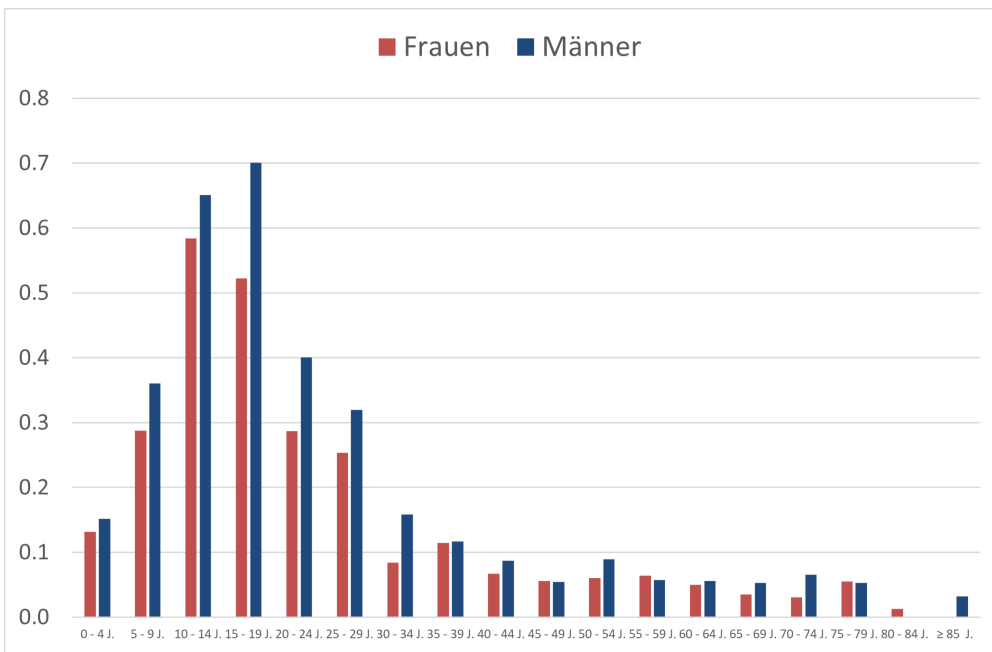
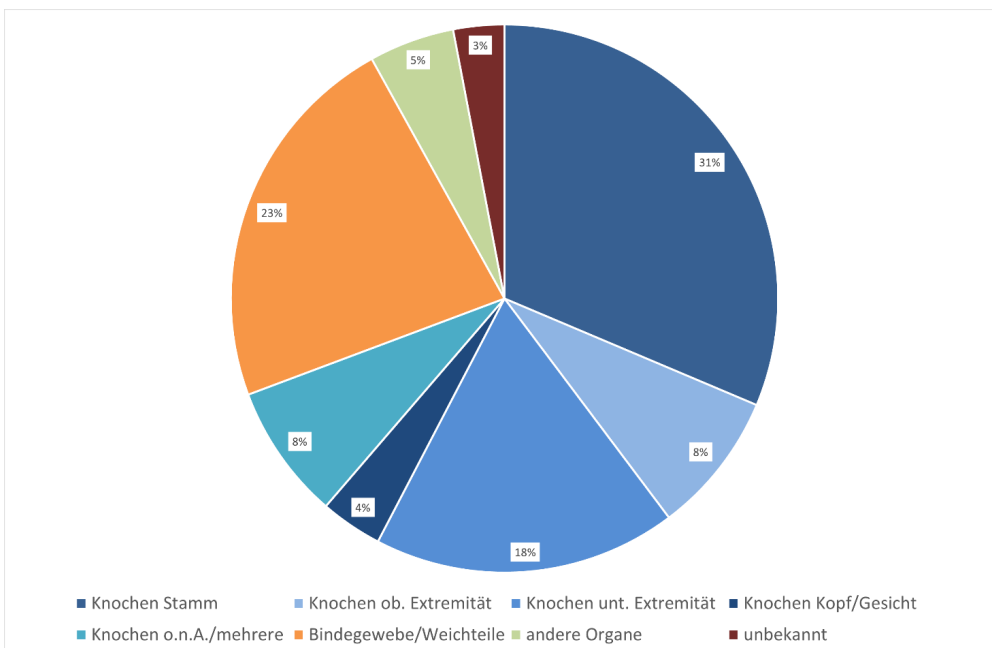


Abbildung 2: Lokalisation der Ewing Sarkome (relative Häufigkeiten), Deutschland, 2010-2019



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.

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). 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-Pat. ein zwischengeschaltetes 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.

Durch verschiedene Studien wurde gezeigt, dass ca. 13% der Pat. mit Ewing Sarkom in DNA-Reparaturgenen Mutationen bzw. genetischen Varianten tragen, die zu einer Inaktivierung des betroffenen Gens führen (Beispiel BRCA1).

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 Pat. sind Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar. Prädilektionsstellen für Metastasen, in absteigender Häufigkeit, sind die Lungen, andere Knochen und das Knochenmark. Pat. mit dem seltenen Befall der regionären Lymphknoten haben ein erhöhtes Risiko für Fernmetastasen.

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 in der Sarkomtherapie erfahrenen Chirurg(inn)en 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.

Eine Biopsie von Metastasen wird dringend empfohlen.

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 Pat. mit Ewing Sarkom.

Tabelle 2: Ausbreitungsdiagnostik

- Computertomographie (CT) Thorax-Abdomen
- Ganzkörper PET-CT oder PET-MRT
- Ggf. Skelettszintigraphie
- Knochenmarkpunktion 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 Leukozyten-Differenzierung
- 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 Tumorgröße (\geq / $<$ 200ml), die Lokalisation des Tumors, LDH-Level, Alter ($>$ / $<$ 15 Jahre), Allgemeinsymptome und das histologische Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (Anzahl der vitalen Zellen). Es gibt bisher keine international anerkannte Risikoklassifikation. Das erschwert die Vergleichbarkeit klinischer Studien.

Die Ergebnisse der internationalen Ewing2008-Studie haben die folgenden Erkenntnisse gebracht. Pat. mit einer lokalisierten Erkrankung, die jedoch ein ungünstiges histologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Induktionschemotherapie aufweisen, profitieren von einer adjuvanten Hochdosis-Chemotherapie mit Busulfan-Melphalan, verglichen mit der adjuvanten

Therapie mit einer Standardchemotherapie. Pat. mit pulmonalen Metastasen hingegen profitieren nicht von einer Busulfan-Melphalan Hochdosis-Chemotherapie, im Vergleich zu einer Standardtherapie mit VAI kombiniert mit einer Ganzlungenbestrahlung. Ergebnisse einer Phase-III-Studie zeigten auch keinen Vorteil einer Hochdosis-Therapie mit Treosulfan-Melphalan in disseminierten und somit Hochrisiko Erkrankungen, außer bei Pat. < 14 Jahren. Die Hochdosis-Chemotherapie ist somit bei lokalisierten, jedoch risikoreichen Erkrankungen zu einem festen Bestandteil des Behandlungsplans geworden.

Die EuroEwing 2012-Studie verglich randomisiert die systemische Behandlung zwischen VIDE und VDC/IE. Die Behandlung mit VDC/IE zeigte sich insgesamt von Vorteil ohne mehr Nebenwirkung, weshalb letzteres zum internationalen Standard geworden ist.

In der aktuellen, europäischen iEuroEwing-Studie werden Pat. nach klinischen Risikofaktoren in zwei Gruppen eingeteilt, siehe [Tabelle 4](#).

Tabelle 4: Risiko-Klassifikation nach iEuroEwing

Risikogruppe	Kriterien	3-Jahres-ÜLR (%)
SR	<ul style="list-style-type: none"> Lokalisierter Tumor SR Lokalisierter Tumor HR 	94,6% 78%
HR	<ul style="list-style-type: none"> Disseminierte Erkrankung 	30%-68%

6 Therapie

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die medikamentöse Tumorthherapie, Operation und/oder 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:

- Neoadjuvante Chemotherapie
- Lokaltherapie (Operation und/oder Bestrahlung)
- Adjuvante Chemotherapie

Eine Intensivierung der Therapie hat für Hochrisiko-Tumoren zu keinem besseren Überleben geführt. Das Konzept einer Intensivierung der Therapie wird in der aktuellen iEuroEwing-Studie daher verlassen. Die gesamte Behandlungsdauer beträgt mindestens 12 Monate. Alle Pat. erhalten nach abgeschlossenem Staging insgesamt 9 Zyklen Chemotherapie, alternierend 5 Kurse VDC (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) und 4 Kurse IE (Ifosfamid und Etoposid), nach dem iEuroEwing-Protokoll. In dieser Zeit werden Pat.- eigene hämatopoetische Stammzellen gesammelt. Die weitere Therapie erfolgt risikoangepasst in den zwei verschiedenen Therapiegruppen.

6.1 Risiko-abhängige Therapie

Nach neoadjuvanter Chemotherapie mittels VDC (Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid) und IE (Ifosfamid und Etoposid) in beiden Risikogruppen erfolgen die Lokaltherapie und die weitere medikamentöse Therapie nach der Lokaltherapie risikoangepasst.

6.1.1 Standard-Risiko

Nach Induktionstherapie mittels VDC/IE Schema erfolgt die Lokalthherapie mit Operation bzw. je nach Befund eine definitive oder zusätzliche Strahlentherapie. In der iEuroEwing-Studie werden aktuell die Auswirkungen unterschiedlicher Bestrahlungsdosen hinsichtlich Toxizität, das Überleben bzw. das Risiko eines Lokalrezidives ausgewertet, indem Pat. in vier Risikogruppen eingeteilt werden und innerhalb der Gruppen in eine niedrige und eine höhere Dosisstufe randomisiert werden. Im Anschluss an die Lokalthherapie erhalten die PatientInnen 5 weitere alternierende Zyklen IE und VC. Der Vorteil einer sechsmonatigen oralen Erhaltungstherapie mit VINO-Cyc (Vinorelbine und Cyclophosphamid) wird ebenfalls aktuell in der iEuroEwing-Studie ausgewertet. Ergebnisse der EURO-E.W.I.N.G 99 und Ewing2008-Studie haben zudem gezeigt, dass Pat. mit einem ungünstigen histologischen Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie von einer Hochdosis-Therapie mit Bulsulfan-Melphalan mit anschließender autologen Stammzelltransplantation profitieren.

6.1.2 Hohes-Risiko

Pat. mit einer bereits disseminierten Erkrankung bei Diagnose erhalten ebenfalls die alternierenden 9 Kurse VDC/IE. Im Anschluss erfolgt die Lokalthherapie (Operation und/oder Bestrahlung). Zeitgleich zu den ersten drei Zyklen der anschließenden Systemtherapie, bestehend aus fünf alternierenden Kursen IE und VC, erfolgt weiterhin die Bestrahlungstherapie. Die iEuroEwing-Studie wertet ebenfalls in dieser Pat.gruppe den Vorteil einer sechsmonatigen oralen Erhaltungstherapie mit VINO-Cyc aus. Ergebnisse der abgeschlossenen Ewing2008-Studie zeigten keine Vorteile einer Hochdosistherapie mit Treosulfan-Melphalan und anschließender autologer Stammzelltherapie gegenüber der Standard-Therapie mit VAC in dieser Pat.gruppe.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Medikamentöse Tumortherapie

Multizentrische, internationale Studien haben Kombinationen aus vier bzw. fünf Medikamenten als Standard etabliert. Sie werden jeweils im Abstand von zwei Wochen +/- 3 Tagen appliziert. Die wirksamsten Substanzen sind, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid und Vincristin. Für Etoposid konnte gezeigt werden, dass vor allem die die Prognose von PatientInnen mit primär nicht-metastasierter Erkrankung verbessert wird. Die orale Erhaltungstherapie mit VINO-Cyc erfolgt über einen Zeitraum von 6 Monate.

Alle Pat. erhalten nach abgeschlossenem Staging insgesamt 9 Zyklen Chemotherapie, alternierend 5 Kurse VDC (Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) und 4 Kurse IE (Ifosfamid und Etoposid), nach dem iEuroEwing-Protokoll. In dieser Zeit werden Pat.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.

6.2.2 Autologe Stammzelltransplantation

Eine 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 Pat. mit einem lokalisierten großen Tumor (> 200ml) schlechtem histologischen Ansprechen von einer Hochdosis-

Chemotherapie mit Busulfan-Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation profitieren.

6.2.3 Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie

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

Schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen sind vor allem Übelkeit/Erbrechen, Mukositis, Kardio-, Nephro- und Neurotoxizität. Ältere Pat. leiden oft deutlich mehr unter schweren Nebenwirkungen als Kinder. Sollte eine Ifosphamid-induzierte Enzephalopathie auftreten, sollte eine präventive intravenöse Gabe von Methylblau vor dem nächsten Zyklus erfolgen.

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

Pat. 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.

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. Die Ewing2008-Studie hat für Pat. mit lokalisierter Erkrankung überprüft, ob eine ergänzende Bisphosphonattherapie das Überleben verbessert. Es konnte keine Verbesserung durch zusätzliche Bisphosphonattherapie nachgewiesen werden.

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.

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, sollte sie nur von Operateur(inn)en durchgeführt werden, die eine große Erfahrung mit diesen Operationen haben. Eine Tumordebulking-Operation sollte, bis auf in wenigen Notfällen, nicht erfolgen. Eine Herausforderung besteht nach wie vor darin, nach welcher Bildgebung, der initialen- oder Verlaufs-Bildgebung, sich die Resektionsränder richten. Eine besondere interdisziplinäre Herausforderung ist die Primärlokalisierung im Becken.

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 Lokalthherapie. Eine präoperative Bestrahlung erfolgt bei zu erwartender knapper Resektion oder bei Tumorprogress unter Chemotherapie. Postoperativ wird die Bestrahlung oftmals nach R1- oder R2-Resektion eingesetzt. Eine postoperative Bestrahlung ist ebenfalls im Falle einer R0-Resektion indiziert, wenn >10% vitale Tumorzellen in dem Tumormaterial zu finden sind oder einem Tumolvolumen von >200ml zum Zeitpunkt der Diagnose bei initial großem Tumor. Andere Situationen, in denen Pat. von einer postoperativen Bestrahlung profitieren, sind die Operation des Tumors vor der Chemotherapie oder beim Vorliegen pathologischer Frakturen. Weiterhin erfolgt die postoperative Bestrahlung in primären Beckentumoren und häufig ebenfalls in speziellen Lokalisationen wie 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. Höhere Dosierungen scheinen eine verbesserte Tumorkontrolle zu zeigen, sind jedoch aktuell nicht Behandlungsstandard. Zusätzlich zu dem eigentlichen Tumorgebiet werden heute meist Sicherheitssäume von 1-2 cm zur Erfassung eventueller subklinischer Läsionen eingeplant. Während der Behandlungsserie erfolgen dann oftmals noch Feldverkleinerungen auf das Hochrisikogebiet wie Tumorbett bzw. Resttumor. Die aktuell laufende iEuroEwing-Studie wertet die Auswirkung unterschiedlicher Bestrahlungsdosen, bzw. einer Dosisescalation der Bestrahlung auf Toxizität, das Überleben bzw. das Risiko eines Lokalrezidives aus. Pat. werden in vier Risikogruppen eingeteilt und innerhalb der Gruppen in eine Standard- und eine höhere Dosisstufe randomisiert.

6.2.6 Lokale Therapie von Metastasen

Die Resektion von Lungenmetastasen ist mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Sie wird bei Pat. mit primär pulmonaler Metastasierung empfohlen sofern nach der Induktionschemotherapie noch Lungenmetastasen nachweisbar sind. Die Studien Euro E.W.I.N.G. 99 und Ewing2008 konnten bei pulmonalen Metastasen keinen Vorteil einer Hochdosischemotherapie mit Busulfan/Melphalan im Vergleich zur Standard VAI-Therapie mit Ganzlungenbestrahlung zeigen. Auch Patienten mit multiplen Knochenmetastasen profitieren von einer möglichst umfangreichen lokalthérapeutischen Behandlung.

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. Pat. mit einem Intervall < 2 Jahren haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 7%, bei einem Intervall > 2 Jahre von 29-30%. Positive prognostische Parameter sind ein ausschließlich lokales Rezidiv, ein 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.

Die randomisierte rEECur-Studie testete Chemotherapieansätze im Rezidiv. Entsprechend erster Zwischenanalysen der rEECur-Studie ist Hochdosis-Ifosfamid effektiver bezüglich des Überlebens, ohne eine erhöhte Toxizität zu verursachen. Die bereits geschlossenen Arme Irinotecan/

Temozolomid, Gemcitabine/Docetaxel, sowie Topotecan/Cyclophosphamid sind ebenfalls effektive Therapeutika, erstere sollten jedoch nicht als erste Wahl eingesetzt werden ([EudraCT-Nr. 2014-000259-99](#)). Molekular zielgerichtete Therapien, beispielweise eine Phase-I-Studie mit TK216, einem molekularen Inhibitor des Downstream-Effekts von EWS-FLI1, sind ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Gabe von Anti-GD2-Antikörpern, da GD2 teilweise bei Ewing Sarkomen exprimiert wird. Weitere Studien in Europa beschäftigen sich mit Metformin als Erhaltungstherapie (NCT04758000), der Gabe des Tyrosinkinase-Inhibitors Regorafenib (NCT05395741) oder Anti-GD2 CAR T-Zellen (NCT03373097) im Rezidiv.

Kinder und Jugendliche mit Rezidiven können für eine molekulare Aufarbeitung in das INFORM (INFORM - INdividualized Therapy FORe 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.

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. Dazu kommen die besonderen psychischen und sozialen Auswirkungen einer Krebserkrankung von Kindern und Jugendlichen bzw. Heranwachsenden und jungen Erwachsenen.

Die Pat. 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 Pat. 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-Pat. hat. Des Weiteren ist Erfahrung mit Patienten nach großen Tumoroperationen des Skelettsystems sinnvoll, um eine gezielte Physiotherapie zu gewährleisten.

8 Nachsorge

Die Nachsorge von Pat. 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, Kardiotoxizität, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, neurokognitive Defizite, Osteoporose, psychosoziale Probleme und Zweitneoplasien. 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. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:5. DOI:10.1038/s41572-018-0003-x
2. Cidre-Aranaz F, Watson S, Amatruda JF, et al. Small round cell sarcomas. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:66. DOI:10.1038/s41572-022-00393-3
3. Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Casali PG; ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:140-142. DOI:10.1093/annonc/mdp155
4. 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*. 2018;31:1246-1256. DOI:10.1038/s41379-018-0045-3
5. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33:3036-3046. DOI:10.1200/JCO.2014.59.5256
6. Pappo AS, Dirksen U. Rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, and other round cell sarcomas. *J Clin Oncol*. 2018;36:168-179. DOI:10.1200/JCO.2017.74.7402
7. Worch J, Cyrus J, Goldsby R, Matthay KK, Neuhaus J, DuBois SG. Racial differences in the incidence of mesenchymal tumors associated with EWSR1 translocation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:449-453. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-10-1170
8. 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*. 2015;47:1073-1078. DOI:10.1038/ng.3363
9. Musa J, Cidre-Aranaz F, Aynaud MM, et al. Cooperation of cancer drivers with regulatory germline variants shapes clinical outcomes. *Nat Commun*. 2019;10:4128. DOI:10.1038/s41467-019-12071-2
10. Brohl AS, Patidar R, Turner CE, et al. Frequent inactivating germline mutations in DNA repair genes in patients with Ewing sarcoma. *Genet Med*. 2017;19:955-958. DOI:10.1038/gim.2016.206
11. 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*. 2018;36:3110-3119. DOI:10.1200/JCO.2018.78.2516
12. 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*. 2019;37:3192-3202. DOI:10.1200/JCO.19.00915
13. Koch R, Gelderblom H, Haveman L, et al. High-dose treosulfan and melphalan as consolidation therapy versus standard therapy for high-risk (metastatic) Ewing sarcoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:2307-2320. DOI:10.1200/JCO.21.01942
14. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:1513-1521. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1.

15. Timmermann B, Andreou D, Dirksen U. Aktuelle Überlegungen zur System- und Lokaltherapie beim Ewing-Sarkom. *Onkologie* 2022;28:563-571. <https://doi.org/10.1007/s00761-022-01128-5>.
16. 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. doi: 10.1056/NEJMoa020890.
17. 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*. 2012;30:4148-4154. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703.
18. 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;2015:927123. doi: 10.1155/2015/927123.
19. Schiffman JD, Wright J. Ewing's sarcoma and second malignancies. *Sarcoma*. 2011;2011:736841. doi: 10.1155/2011/736841.
20. Dirksen U, Koch R, Bhadri V et al. Efficacy of maintenance therapy with zoledronic acid in patients with localized Ewing sarcoma: Report from the international Ewing 2008 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):11523-11523. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.11523
21. Whelan J, Hackshaw A, McTiernan A, et al. Survival is influenced by approaches to local treatment of Ewing sarcoma within an international randomized controlled trial: analysis of EICESS-92. *Clin Sarcoma Res*. 2018;8:6. DOI:10.1186/s13569-018-0093-y
22. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localized standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer*. 2016;61:128-136. DOI:10.1016/j.ejca.2016.03.075
23. 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. *Clin Orthop Relat Res*. 2020;478:290-302. DOI:10.1097/CORR.0000000000000962
24. Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, et al. Ewing sarcoma - Diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *J Clin Med*. 2021;10:1685. DOI:10.3390/jcm10081685
25. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer*. 2010;116:443-450. DOI:10.1002/cncr.24740
26. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:549-553. DOI:10.1002/pbc.23040
27. Thiel U, Wawer A, Wolf P, Badoglio M, et al. No improvement of survival with reduced-versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients. *Ann Oncol*. 2011;22:1614-1621. DOI:10.1093/annonc/mdq703
28. McCabe MG, Moroz V, Khan M et al. Results of the first interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):11007-11007. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11007
29. McCabe MG, Kirton L, Khan M, et al. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):11502-11502. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.11502
30. McCabe MG, Kirton L, Khan M, et al. Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: An international randomized controlled trial

- of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol.* 2022;40(17_suppl):LBA2-LBA2. DOI:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA2
31. Spriano F, Chung EYL, Gaudio E, et al. The ETS inhibitors YK-4-279 and TK-216 are novel antilymphoma agents. *Clin Cancer Res.* 2019;25:5167-5176. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-2718
 32. 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.* 2017;10:eaam8429. DOI:10.1126/scisignal.aam8429
 33. 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.* 2016;65:91-101. DOI:10.1016/j.ejca.2016.06.009
 34. Horak P, Klink B, Heining C, et al. Precision oncology based on omics data: The NCT Heidelberg experience. *Int J Cancer.* 2017;141:877-886. DOI:10.1002/ijc.30828
 35. 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.* 2016;34:3440-3450. DOI:10.1200/JCO.2015.64.3288
 36. 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.* 2017;18:e75-e90. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30026-8
 37. 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.* 2015;16:e123-136. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70409-7
 38. Ranft A, Seidel C, Hoffmann C, et al. Quality of survivorship in a rare disease: clinicofunctional outcome and physical activity in an observational cohort study of 618 long-term survivors of Ewing sarcoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:1704-1712. DOI:10.1200/JCO.2016.70.6226
 39. Ishida Y, Maeda M, Adachi S, et al. Secondary cancer after a childhood cancer diagnosis: viewpoints considering primary cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23:1178-1188. DOI:10.1007/s10147-018-1303-6

10 Aktive Studien

- iEuroEwing: International Randomised Controlled, Phase 3 Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing Sarcoma Family of Tumors (EudraCT number: 2019-004153-93)
- Italien: Observational Study on Skeletal Ewing's Sarcoma (EWOss) (NCT04845893)
- Frankreich: Long Term Brain Toxicity of Chemotherapy in Patients Treated for a Bone Tumor During Childhood or Adolescence (NCT05071001)
- Italien: Dietary Habits, Metabolome, Immune Profile and Microbiota in Patients With Bone Sarcoma (NCT04735289)
- Frankreich: Combination of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Advanced Sarcomas (PEMBROCABOSARC) (NCT05182164)
- Schweden: Use of GnRHa During Chemotherapy for Fertility Protection (NCT05328258)

- Frankreich: A Phase II Study Evaluating Efficacy and Safety of Regorafenib in Patients With Metastatic Bone Sarcomas (REGOBONE) (NCT02389244)
- Frankreich: Efficacy and Safety of Regorafenib as Maintenance Therapy After First-line Treatment in Patients With Bone Sarcomas (REGOSTA) (NCT04055220)
- Spanien: Multicohort, Phase II Trial of Trabectedin and Low-dose Radiation Therapy in Advanced/Metastatic Sarcomas (SYNERGIAS) (NCT05131386)
- Frankreich: A Post-treatment Program to Identify and Manage Complications Related to Oncology or Hematology Treatments in Cancer Survivors. (PASCA) (NCT04671693)
- Register
 - iEuroEwing: International Randomised Controlled, Phase 3 Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing Sarcoma Family of Tumors.
 - INFORM: INdividualized therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood
- Aktuelle Phase II/III Rezidivstudien in Deutschland:
 - rEECur: An international randomised controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (EudraCT Number: 2014-000259-99)
 - CAMPFIRE: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Ewing's Sarcoma NCT05440786)
 - Study Of Palbociclib Combined With Chemotherapy In Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors NCT03709680 *in Deutschland ab 2023*
- Aktuelle Phase I/II Rezidivstudien in Europa:
 - Italien: Anti-GD2 CAR T Cells in Pediatric Patients Affected by High Risk and/or Relapsed/Refractory Neuroblastoma or Other GD2-positive Solid Tumors (NCT03373097)
 - Italien: Metformin as Maintenance Therapy in Patients With Bone Sarcoma and High Risk of Relapse (Metform-Bone) (NCT04758000)
 - Polen: Regorafenib in Patients With Refractory Primary Bone Tumors (Regbone) (NCT05395741)

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. Thomas Brodowicz

Medizinische Universität Wien

Klinik f. Onkologie

Währinger Gürtel 18 - 20

A-1090 Wien

thomas.brodowicz@meduniwien.ac.at

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. Wolfgang Hartmann

Universitätsklinikum Münster
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie
Domagkstr. 17
48149 Münster
wolfgang.hartmann@ukmuenster.de

Dr. med. Yvonne Hummel

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

Josephine Kersting

Universitätsklinikum Essen (AöR)
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Kinderheilkunde III
Hufelandstraße 55
45147 Essen
josephine.kersting@uk-essen.de

Dr. med. Klaus Kraywinkel

Zentrum für Krebsregisterdaten
Robert Koch-Institut
General-Pape-Straße 62-66
12101 Berlin
k.kraywinkel@rki.de

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 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Brodowicz, Thomas	Medizinische Universität Wien	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dirksen, Uta	Universitätsklinikum Essen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hardes, Jendrik	Universitätsklinikum Essen	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Implantcast, Buxtehude	Ja Implantcast, Buxtehude, Vereinigung Kinderorthopädie, LMU München, Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik	Nein
Hartmann, Wolfgang	Universitätsklinikum Münster	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hummel, Yvonne	Kantonsärztlicher Dienst Kanton Solothurn Kantonsärztlicher Dienst Kanton Aargau	Ja Leiterin des Vertrauensärztlichen Dienstes der Krankenversicherung Sanitas, Schweiz, bis 12/2019	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kersting, Josephine	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Kraywinkel, Klaus	Robert Koch-Institut, Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reichardt, Peter	Helios Klinikum Berlin-Buch GmbH	Ja Bayer, Novartis, Roche, Deciphera, Mundibio-pharma, Pharma-Mar, Blueprint Medicines, GSK, Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Ja Clinigen, Deciphera, Pharma-Mar, Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein
Timmermann, Beate	Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory

Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - *Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft*

⁴ - *Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte*

⁵ - *Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

⁶ - *Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

⁷ - *Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat*

⁸ - *Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*