

Ewing-Sarkom des Kindes- und -Jugendalters

Zielsetzung

Die Leitlinie aktualisiert die 4. Fassung der S1-Leitlinie Ewing-Sarkom aus dem Jahr 2014 und dient als Leitfaden zur Optimierung von Diagnostik und Therapie von Patient*Innen mit der Diagnose eines Ewing-Sarkoms im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Die Leitlinie richtet sich an sämtliche Berufsgruppen, die an der Diagnostik und Behandlung dieser Erkrankung beteiligt sind.

Was gibt es Neues in der Version 5.0 der S1-Leitlinie Ewing-Sarkome?

Die aktualisierte Fassung fasst Erkenntnisse aus aktuell finalisierten randomisierten Phase III Studien zusammen.

- a) Für Patient*Innen mit lokalisiertem Ewing-Sarkom ist eine Therapie mit Zoledronsäure (Bisphosphonaten) nicht von Vorteil.
- b) Der neue internationale Standard für die Systemtherapie ist VDC/IE
- c) Eine Busulfan-haltige autologe Hochdosischemotherapie ist für Patient*Innen mit lokalisierter Erkrankung und ungünstigem histologischen Ansprechen und/oder großem initialen Tumolvolumen von Vorteil.
- d) Eine Busulfan-haltige autologe Hochdosischemotherapie ist für Patient*Innen mit pleuro-pulmonalen Metastasen gegenüber Standardchemotherapie plus Ganzlungenbestrahlung nicht von Vorteil.
- e) Eine Treosulfan-haltige autologe Hochdosischemotherapie ist für Patient*Innen mit disseminierter Erkrankung und anderen Metastasen als nur pleuro-pulmonalen, nicht von Vorteil. Eine Ausnahme bilden Kinder bis zum 14. Lebensjahr.

1. Grundlagen

Definition und Basisinformationen Als Ewing-Sarkome (EWS) wurden historisch Ewing-Tumoren, Tumoren der Ewing-Sarkom Familie, atypische Ewing-Sarkome und maligne periphere neuroektodermale Tumoren (PNET oder MPNET) bezeichnet. Die neue WHO Klassifikation sieht allein die Terminologie „Ewing-Sarkom“ vor. Grundlage dieser Entscheidung war die Tatsache, dass die genannten Sarkomentitäten zwar unterschiedliche morphologische und immunhistochemische Merkmale, jedoch ein gleichartiges molekulares Profil aufweisen und daher nach aktuellem Kenntnisstand lediglich

unterschiedliche Differenzierungsmerkmale 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 männliche Prädominanz (1,5:1). Die häufigste Lokalisation ist das Becken, gefolgt von den Diaphysen langer Röhrenknochen des Femurs, der Tibia und Fibula. In 15% treten sie als reine Weichgewebesarkome auf. Der Anteil der Weichgewebesarkome nimmt im höheren Erkrankungsalter zu. Bei Anwendung gleicher Behandlungsstrategien ist die Prognose für Knochen- und Weichteil-Ewing-Sarkome vergleichbar.

20–30% der Patient*Innen weisen bei Diagnosestellung Fernmetastasen meist in Lunge und/oder Skelettsystem auf^{1 2 4 5}, andere Metastasen sind seltener. Da ohne systemische Behandlung über 80% der Patienten Fernmetastasen entwickeln, ist davon auszugehen, dass eine okkulte Dissemination bereits bei Diagnosestellung besteht. Das Ewing-Sarkom ist somit als Systemerkrankung zu sehen. Risikofaktoren für die Entstehung eines Ewing-Sarkoms sind nicht bekannt. Hinsichtlich der Ätiologie scheint der ethnische Hintergrund eine Rolle zu spielen, da das Ewing-Sarkom am häufigsten bei Kaukasiern entsteht. Hier liegt die Inzidenz in der typischen Altersgruppe bei ca. 1-3/1.000.000. Für die asiatische Bevölkerung liegt die Inzidenz 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 [3]). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Bindung von EWSR-FLI1 Transkriptionsfaktor an bestimmte GGAA Motive in der Promotorregion. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei Ewing-Sarkom Patient*Innen ein zwischengeschaltetes GGAT-Motiv durch einen bestimmten allelischen Einzelnukleotid-Polymorphismus (single nucleotide polymorphism; SNP) 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 afrikanischen Bevölkerung⁶.

Ewing-Sarkome gehören zu den Malignomen mit sehr niedriger Mutationsfrequenz (0.15 Mutationen / Megabase)⁷. Durch verschiedene Studien wurde gezeigt, dass ca. 13% der Patient*Innen mit Ewing-Sarkom Mutationen bzw. genetischen Varianten in DNA-Reparatur-Genen tragen, die zu einer Inaktivierung des betroffenen Gens führen (Bsp: BRCA1;⁸). Sehr selten tritt das Ewing-Sarkom im Rahmen von Tumorprädispositionssyndromen auf, beispielsweise im Rahmen von Mutationen in den Genen *TP53*, *RET* und *PMS2*⁹.

Klassifikation, Stadieneinteilung

Histologisch gehören die Ewing-Sarkome zu den mesenchymalen klein-, blau- und rundzelligen Tumoren und müssen somit 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)¹⁰ oder t(7;22)(p22;q12)) im Tumorgewebe zusätzlich zu entsprechenden morphologischen und immunhistochemischen Befunden ist beweisend für die Diagnose eines Ewing-Sarkoms. Mutationen in anderen Genen, wie STAG2 und TP53, treten selten

auf können aber prognostisch bedeutsam sein^{8 11}. Den Translokationstypen kommt keine individuelle prognostische Bedeutung zu^{12 2}. Alle Ewing-Sarkome 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 mit einer signifikant schlechteren Prognose einhergehen^{5 4 13}. Zudem wird bei lokoregionärer Erkrankung das initiale Tumolvolumen in die Stadieneinteilung einbezogen und als Kriterium für die Behandlungsintensität berücksichtigt^{14 15 16}. Eine im Prinzip gültige TNM-Klassifikation für Knochentumoren wird in praxi selten angewendet, da für die Behandlungsentscheidung und Beratung von Patient*Innen die Risikogruppierungen der europäischen Studiengruppen verwendet werden.

2. Leitsymptome

Klinische Symptome können bei Patient*Innen mit Ewing-Sarkomen uncharakteristisch sein. Klinisches Hauptsymptom ist der lokale Schmerz, gefolgt von Schwellung und Funktionsverlust. Besonders Beckentumoren bleiben wegen geringer Beschwerden oft lange inapparent¹⁷. Diagnoseverzögerungen sind häufig, 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 Patient*Innen, insbesondere mit großen Tumoren, erhöhte Serumspiegel für LDH, Ferritin und CRP bzw. eine beschleunigte BSG festzustellen. B-Symptome sind sehr selten und weisen dann auf eine disseminierte Erkrankung hin^{15 18}.

3. Initiale Diagnostik

Diagnostik des Primärtumors

Radiologische Diagnostik

Ewing-Sarkome stellen sich an den langen Röhrenknochen meist als diaphysäre Läsionen dar.

Charakteristisch sind die Osteolyse, die zwiebelschalenartige Abhebung des Periosts und die Infiltration des umgebenden Weichgewebes. Empfohlen werden:

- Projektionsradiographie des betroffenen Knochens mit den angrenzenden Gelenken in zwei Ebenen, je nach Lokalisation ergänzende Zielaufnahme
- Darstellung der Primärtumorregion immer mit dem gesamten Kompartiment, zur Erfassung möglicher Skipmetastasen durch mindestens ein Schnittbildverfahren mit der Möglichkeit der Volumetrie.
 - MRT mit Kontrastmittel zur Beurteilung der Tumorausdehnung im Knochenmark- und Weichgewebe, des Lagebezuges zu den Gefäßen und Nerven sowie als

Basis für die Verlaufsbeurteilung. Die Kenntnis der initialen Ausdehnung des Tumors ist zur Planung späterer operativer Eingriffe immer notwendig!

- CT (seltene Indikation) - besser geeignet zur Beurteilung kortikaler Läsionen, Osteolysen und der Matrixmineralisation. Rekonstruktion im Knochen- und Weichteil-Fenster.
- Eventuell Sonographie/Dopplersonographie

Biopsie

Die biopsische Sicherung der Diagnose ist obligat. Bei klinischem Verdacht auf ein Ewing-Sarkom sollte bereits die erste Gewebentnahme in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Der Standard der Biopsie ist entweder die offene Biopsie oder Stanzbiopsien (möglichst $\geq 16G$) mit Entnahme mehrerer Stanzzyylinder. Entscheidend für die Wahl des Verfahrens ist die Erfahrung bei der Durchführung sowie der Verarbeitung und Untersuchung des gewonnenen Gewebes. Der Entnahmeort der Biopsie sollte nach bildgebenden Kriterien am nicht nekrotischen Tumoranteil erfolgen. Der Zugangsweg ist so zu wählen, dass eine komplette Mitentfernung eines Inzisionsbiopsiekanals bei der sich anschließenden Resektion sicher zu gewährleisten ist.

Aus dem Gewebe sollte durch den lokalen Pathologen für die Routinemorphologie Material sowohl fixiert als auch, wenn möglich, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei minus 80°C gelagert werden, eine Mitbeurteilung der Präparate durch einen erfahrenen Referenzpathologen ist dringend empfohlen.

Obsolet

- Biopsie außerhalb eines in der Sarkomtherapie erfahrenen Zentrums,
- Biopsie ohne hinreichende lokale Bildgebung,
- Exzisionsbiopsie ohne zwingende Notwendigkeit.

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

- 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 oder /MRT) Untersuchung (6).

- 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
Lumbalpunktion bei Verdacht auf intraspinalen Befall. (**niemals** durch den Tumor punktieren - Dissemination!)

Unklare Staging-relevante bilddiagnostische Befunde müssen vor dem Beginn der Chemotherapie ggf. auch mit einer bioptischen Sicherung abgeklärt werden.

Bildgebende Diagnostik zur Verlaufskontrolle

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

Histopathologische Diagnostik (initial und als Verlaufsparemeter)

Primäre morphologische Begutachtung

Die Diagnose wird am fixierten und in Paraffin eingebetteten Material und unter Einbeziehung immunhistochemischer Untersuchungen gestellt. Wesentliches Kriterium ist das konventionelle Bild eines gleichförmigen rundzelligen Tumors mit zytoplasmatischer Positivität in der PAS-Reaktion. Das Oberflächenantigen CD99 ist in nahezu allen Ewing-Sarkomen kräftig und durchgängig membranär nachzuweisen. Da CD99 nicht spezifisch für Ewing-Sarkome ist, ist je nach Morphologie und klinischer Konstellation der immunhistochemische Ausschluss einer anderweitigen Liniendifferenzierung erforderlich (u.a. Färbungen gegen Zytokeratin, CD45 inklusive ggf. differenzierender lymphatischer Marker, Desmin, S-100, Synaptophysin). In der Abgrenzung zu anderen rundzelligen Sarkomen kann die Bestimmung von FLI1, ERG, NKX2-2, BCOR, Cyclin B3 und WT1 hilfreich sein. Der molekularpathologische Nachweis eines für Ewing-Sarkome spezifischen chromosomalen Rearrangements (FISH und/oder RNAseq) ist bei entsprechender Morphologie und Immunhistochemie beweisend für das Vorliegen eines Ewing-Sarkoms. 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 Resektats ist von größter Bedeutung, da Resektionsränder und histologisches Tumoransprechen die weitere Therapiestratifizierung für die Patient*Innen entscheidend beeinflussen. Die Beurteilung des Regressionsgrades eines Zytostatika-vorbehandelten Resektionspräparates nach einer in Protokollen definierten Anzahl von präoperativen Chemotherapie-Zyklen erfolgt lichtmikroskopisch durch Bestimmung des Anteils vitaler Tumorzellen nach der Methode von Salzer-Kuntschik et al. 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

Notwendig

Polychemotherapie (diese wird in der Regel prä- und postoperativ appliziert),

Planung der Lokalthherapie im multidisziplinären Tumorboard

Operation des Primärtumors mit adäquaten Resektionsgrenzen und Rekonstruktion zum möglichst optimalen Erhalt von Funktion und Ästhetik,

Bestrahlung oder operative Entfernung von Metastasen, sofern immer machbar

Ergänzende Strahlentherapie nach R1, R2 oder marginaler Resektion, bzw. wenn nicht alle initial befallene anatomische Strukturen reseziert werden.

In Einzelfälle nützlich

Prä- oder postoperative Bestrahlung bei spinalen EWS und EWS des Beckens,

Prä- oder postoperative Bestrahlung bei initial großen/diffusen Tumoren

Obsolet

Alleinige Chemotherapie

Alleinige Lokalthherapie

Lokalthherapie ohne multidisziplinäre Tumorkonferenz

Rationale

Standard der Behandlung ist eine systemische Kombinations-Chemotherapie in Verbindung mit einer Lokalthherapie. Heute wird in der Regel nach bioptischer Sicherung der Diagnose eine initiale Chemotherapie favorisiert. Das Gesamtkonzept der Therapie beinhaltet eine chemotherapeutische Induktionsphase gefolgt von operativer und/oder radiotherapeutischer Lokalthherapie und einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie^{19 20 21}.

Chemotherapie bei lokoregionärer Erkrankung

Als wichtigste Substanzgruppen gelten alkylierende Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid) und Anthrazykline (Adriamycin=Doxorubicin), gefolgt von Etoposid (VP16), Actinomycin D und Vincaalkaloiden (Vincristin)^{22 23 24}. Kombinations-Chemotherapie-Regime werden derzeit als Standard angesehen.^{19 20 24} Angesichts der Seltenheit der Erkrankung sollten die Patient*Innen im Rahmen kontrollierter Studien behandelt werden. In einer randomisierten europäischen Studie wurde ein Vorteil für die Therapie nach dem komprimierten Regime VDC/IE²³ gezeigt²⁵, hierbei ist die Einhaltung des verkürzten Abstandes zwischen den Therapiezyklen essentiell²³. Mit der Kombination aus Chemotherapie und Lokalbehandlung werden bei lokoregionärer Erkrankung 5-Jahres- und Langzeitüberlebensraten von mittlerweile über 80% (Daten aus der Ewing 2008 Studie) erreicht.²⁶

Lokalisierte Erkrankung

Für Patient*Innen mit Standardrisiko lokalisierter Erkrankung (lokalisierter Tumor; gutes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie (vitale Tumorzellen <10%) und/oder initiales Tumolvolumen < 200 ml) ist eine ergänzende Therapie mit Zoledronsäure nicht von Vorteil hinsichtlich des ereignisfreien oder Gesamtüberleben ²⁶.

Für Patient*Innen mit Hochrisiko lokalisierter Erkrankung (lokalisierter Tumor; schlechtes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie (vitale Tumorzellen \geq 10%) und/oder initiales Tumolvolumen \geq 200 ml), hat sich, sofern klinisch vertretbar (siehe Sektion „Strahlentherapie“), der Einsatz einer hochdosierten Chemotherapie mit Busulfan und Melphalan (Bu-Mel) in Verbindung mit einem Stammzell-Rescue in einer randomisierten Studie als Vorteilhaft erwiesen. ¹⁴ Vorsicht bei Bu-Mel ist aus Toxizitätsgründen bei Patient*Innen geboten, die eine Strahlentherapie des Körperstammes in der Nachbarschaft zu Risikoorganen wie Lunge, ZNS oder Gastrointestinaltrakt benötigen. ^{27 14}

Metastasierte Erkrankung

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass Patient*Innen mit einer alleinigen pleuro-pulmonalen Metastasierung keinen Benefit von einer Bu-Mel Hochdosistherapie plus Retransfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen gegenüber einer Standardchemotherapie plus Ganzlungenbestrahlung haben. Es wird daher eine Standardchemotherapie mit Ganzlungenbestrahlung empfohlen (siehe auch Sektion „Strahlentherapie“) ²⁸.

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass Patient*Innen mit einer disseminierten Erkrankung keinen Benefit von einer ergänzenden Hochdosistherapie mit Treosulfan und Melphalan (Treo-Mel) Hochdosistherapie plus Retransfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen gegenüber einer Standardchemotherapie haben. Ein Benefit konnte in einer Subgruppe von Kindern bis zum 14. Lebensjahr gezeigt werden ¹³. Patient*Innen mit disseminierter Erkrankung haben nach den Ergebnissen einer randomisierten klinischen Studie keinen Benefit von einer ergänzenden Therapie mit dem Anti-IGF Rezeptor Antikörper Ganitumab ²⁰.

Lokaltherapie

Die Lokaltherapie ist essenzieller Bestandteil der Behandlung von Ewing-Sarkomen. Lokaltherapeutisch gibt es chirurgische und radiotherapeutische Optionen. Die alleinige Radiotherapie beinhaltet wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Lokalisation und Größe der Tumoren ein höheres Risiko des Lokalrezidivs, daher wird heute meist die Kombination aus Operation und gegebenenfalls Bestrahlung des tumortragenden Kompartiments favorisiert ^{29 30}.

Vor jeder Lokaltherapie muss das Vorgehen interdisziplinär sorgfältig diskutiert werden. Die Studienzentrale für Ewing-Sarkome der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie bietet für Studienpatient*Innen eine Referenzbegutachtung und konsiliarische Unterstützung bei der Planung der

Lokaltherapie an, die sich im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung einen Benefit für die Therapieergebnisse gezeigt hat ³¹.

Chirurgische Lokaltherapie

Abhängig von der initialen Tumorausdehnung, Lokalisation und dem klinischen Therapieansprechen auf die präoperative Chemotherapie ist die chirurgische Tumorentfernung ein wesentlicher Bestandteil der EWS-Behandlung. Ziel der operativen Therapie in kurativer Therapieintention ist, bis auf wenige Ausnahmen, immer die vollständige Entfernung des Tumors im Gesunden. Der Tumor wird innerhalb des befallenen Kompartiments vollständig unverletzt und allseitig umhüllt von einer ausreichenden Schicht gesunden Gewebes einschließlich der Biopsienarbe entfernt. Dies entspricht der weiten Resektion nach Enneking ³².

Bei gutem Tumoransprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie kommt es zumeist zu einer signifikanten Reduktion des Tumolvolumens (intraossär/parossal). Davon unabhängig muss bei der Resektionsplanung und Durchführung immer die initiale prä-therapeutische Tumorausdehnung (MRT) berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für die intraossäre Ausdehnung. Diese determiniert das notwendige knöcherne Resektionsausmaß (Ausdehnung und Sicherheitsabstand). Unter Berücksichtigung dieses Vorgehens ist insbesondere auch bei Tumoren des Beckenskeletts oder der Wirbelsäule ein adäquater Resektionsrand zu erreichen mit lokalen Kontrollraten welche denen der Extremitäten entsprechen ^{33 30}.

Intraläsionale (R1/R2) Resektionen oder Debulking-Operationen sind wegen der Gefahr der lokalen und systemischen Tumordissemination, einhergehend mit einer erhöhten Rate an Lokalrezidiven und konsekutiver Prognoseverschlechterung, unbedingt zu vermeiden ¹⁶. Ist ein adäquater Resektionsrand technisch nicht zu erreichen, muss die Operationsindikation kritisch überdacht werden und die Option der definitiven alleinigen Radiatio sollte vorgezogen werden. ³⁴ Ausnahmen zu diesem Vorgehen sind selten und beschränken sich nahezu ausschließlich auf akute Krankheitsbilder wie z.B. eine Myelonkompression mit Querschnittssymptomatik bei spinalen EWS oder dringliche OP-Indikationen (z.B. akute Frakturen/Frakturgefährdung) in palliativen Therapieumständen.

Ablative Eingriffe sind selten und immer individuelle Therapieentscheidungen. Sie sollten an Stelle einer Extremitäten-erhaltenden Operation erwogen werden, wenn diese mit hoher Wahrscheinlichkeit intraläsional ausfallen würden. Zudem ist eine Amputation zu diskutieren, wenn funktionale Ergebnisse nach Resektion/Rekonstruktion und ggf. additiver Radiatio als schlechter eingeschätzt werden im Vergleich zur Amputation mit anschließender exoprothetischer Versorgung. Dies gilt z.B. für Tumoren des Fußes oder des distalen Unterschenkels im Besonderen bei sehr jungen Patient*Innen mit offenen Wachstumsfugen.

Hinsichtlich der Wahl des Rekonstruktionsverfahrens nach knöcherner Resektion muss bedacht werden, dass bei einem Großteil der Patient*Innen neben der lokalen Tumorsektion eine additive lokale Strahlentherapie indiziert ist. Verfahren deren mittel und langfristige Ergebnisse hinsichtlich des Rekonstruktionsüberlebens in besonderem Ausmaß negativ von einer Strahlentherapie betroffen sind

sollten hier möglichst kritisch eingesetzt werden, um die Anzahl an notwendigen Revisionseingriffen möglichst gering zu halten ^{35 36}.

Die Komplexität des lokaltherapeutischen Vorgehens seitens der Indikationsstellung und des operativen Vorgehens erfordert die Behandlung in einem erfahrenen spezialisierten Sarkomzentrum. Dieses wird vor allem auch vor dem Hintergrund empfohlen, dass eine zeitliche Verzögerung im Behandlungsablauf mit längeren Pausen zwischen Systemtherapie und Lokaltherapie einen signifikant ungünstigen Einfluss auf die Prognose hat ³⁷.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat in der Behandlung der Ewing-Sarkome einen festen Stellenwert. Sie kann grundsätzlich präoperativ, postoperativ oder definitiv als alleinige Lokaltherapie erfolgen. Eine alleinige Radiotherapie wird in der Regel nur bei inoperablen Tumoren eingesetzt oder wenn eine onkologisch vollständige Operation eine zu hohe Morbidität aufweist. Hier werden dann in der Regel Dosierungen von 54 bis 60 Gy in Einzelfractionen von 1,6–2,0 eingesetzt, wobei in einigen neueren Untersuchungen Dosisescalationen bis 70 Gy durchgeführt wurden ^{38 39 40}. Ob aber zum Beispiel bei großen Tumoren eine höhere Dosis bessere Lokalkontrollen erzielen kann, ist derzeit weiter Gegenstand aktueller Untersuchungen. Das Zielvolumen sollte die Primärtumorausdehnung, angepasst auf die aktuelle Geometrie mit einem Sicherheitsrand von 1- 2cm umfassen ³⁹. Bei ausreichender Entfernung von den Tumorrändern können unter Umständen tumorferne Wachstumsfugen ausgespart werden. Feldverkleinerungen in mehreren Stufen sind zur Reduzierung der Bestrahlungsvolumina seit längerem etabliert ⁴¹. In Fällen marginaler oder intraläsionaler Resektion sowie bei histologischem Nachweis ungünstigen Ansprechens ist in der Regel eine postoperative Radiotherapie indiziert. Bei Tumoren des Beckens ist nach retrospektiven Auswertungen die Indikation zur Nachbestrahlung großzügig zu stellen ²⁹. Die Strahlendosis beträgt postoperativ dann in Abhängigkeit von der Indikationsstellung zwischen 45 Gy und 60 Gy ^{42 29 40}. Bei Nachweis oder Verdacht auf einen malignen Pleuraerguss bei Tumoren der Thoraxwand wird als Teil der Lokaltherapie eine Hemithoraxbestrahlung (mit anschließend lokaler Aufsättigung) empfohlen ⁴³. Unter der Bestrahlung ist auf die Gabe von Anthrazyklinen und Actinomycin D zu verzichten, um Toxizitäten zu vermeiden.

Besonderheiten, spezielle Fälle

Lungenmetastasen

Sofern nach Induktionschemotherapie bildgebend noch residuale Metastasen nachweisbar sind, sollte in der Regel eine Resektion und Exploration des Thorax durchgeführt werden. In Ergänzung zur sonstigen Therapie ist eine Lungenparenchymbestrahlung auch bei vollständiger Remission unter Chemotherapie indiziert. Die Strahlendosis für eine Ganzlungenbestrahlung sollte 18 Gy bei Patient*Innen über 14 Jahren betragen, 15 Gy bei Patient*Innen bis zu 14 Jahren ^{44 28 45}. Die Ganzlungenbestrahlung darf nicht bei Patient*Innen mit Busulfan-haltiger Hochdosis-Chemotherapie durchgeführt werden. Unter der (Lungen-) Bestrahlung ist auf die Gabe von Anthrazyklinen (Adriamycin etc.) und Actinomycin D zu verzichten, um

ansonsten erhebliche pulmonale und kardiale Toxizitäten zu vermeiden. Der Einsatz von Anthrazyklinen darf nach Lungenbestrahlung nur unter echokardiographischer Kontrolle der linksventrikulären Verkürzungsfraktion vor jedem Kurs erfolgen (siehe Abschnitt Nebenwirkungen und Begleittherapie). Die Hochdosistherapie hat nach den Ergebnissen randomisiert-kontrollierter Studien keinen Stellenwert im Vergleich zur Lungenbestrahlung in Verbindung mit konventioneller Chemotherapie²⁸.

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 Lokalthherapie möglichst aller makroskopischen Tumormanifestationen verbessern. Die Strahlentherapie steht hier als lokaltherapeutische Methode oftmals im Vordergrund⁴. Eine Hochdosistherapie mit Re-Transfusion von peripheren Stammzellen oder Knochenmark hat, nach den Ergebnissen einer randomisierten Phase III Studie, für Patient*Innen über 14 Jahren keinen Benefit¹³.

Prognose

Ohne systemische Therapie konnten nur zirka 10% der Patient*Innen geheilt werden, mit modernen neoadjuvanten Therapieansätzen wird die 3 respektive 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit lokoregionaler Erkrankung über 80 % angegeben^{26 23}. Patient*Innen mit extrapulmonalen 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.^{5 13}

Nebenwirkungen und Begleittherapie

Der Einsatz einer Kombinationschemotherapie mit hämatotoxischen, kardiotoxischen, nephro- und neurotoxischen Substanzen erfordert ein engmaschiges Monitoring der Patient*Innen und die konsequente Durchführung einer Supportivtherapie einschließlich des Einsatzes hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wie G-CSF zur Verminderung des Risikos von infektiösen Komplikationen. Die Patient*Innen sollten auch wegen der Seltenheit der Erkrankung nur in erfahrenen Zentren betreut werden. Die Behandlung von Ewing-Sarkomen sollte in Deutschland in der Regel im Rahmen kontrollierter Studien oder Register erfolgen. 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 Lokalthherapie.

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 Patient*Innen zu adaptieren ^{46 47 48 49}.

Rezidivmonitoring

Die Rezidivrate ist in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung am höchsten und fällt im fünften Jahr ab. Ein Rezidiv wird nur selten klinisch erfasst ⁵⁰. Daher soll das Rezidivmonitoring an die, im Laufe der Zeit abnehmende, Rückfallwahrscheinlichkeit angepasst werden. Zu den regelmäßig durchzuführenden Nachsorgeuntersuchungen gehört die Suche nach pulmonalen Metastasen. Hier hat sich eine regelmäßige Schnittbildgebung als vorteilhaft erwiesen ^{51 52}. Des Weiteren müssen ossäre Metastasen erfasst werden, hier bietet sich eine Ganzkörperbildgebung mittels Skelettszintigraphie oder FDG-PET MRT/CT oder Ganzkörper-MRT an ^{52 53 54}. Des Weiteren müssen Lokalrezidive mit den für die Primärlokalisierung optimalen Verfahren ausgeschlossen werden. Es ist zu beachten, dass Lokalrezidive auch als Spätrezidive auftreten können ⁵⁵.

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 oder eine lokoregionale Funktionsbeeinträchtigung nach Lokalthherapie) ^{27 56}. Ein weiteres Problem stellen die in 1–2% der Patient*Innen auftretenden Sekundärmalignome (Leukämien, Sarkome, selten Karzinome) dar. Die diagnoseübergreifenden Empfehlungen der pädiatrisch-onkologischen Fachgesellschaft zur organbezogenen Nachsorge sind zu beachten. Es wird ergänzend auf die AWMF-Leitlinien: Registernummer 025–003 und Registernummer 025– 030; Registernummer 025 – 034; Registernummer 015 – 082; Registernummer 025 – 002 verwiesen.

6. Rezidivtherapie

Es gibt aktuell keinen einheitlichen Standard für die Behandlung von Ewing-Sarkom Rezidiven. In Deutschland wird seit 2009 eine systematische Erfassung von Sarkomrezidiven angeboten ^{55 57}. Die Heilungschance im Rezidiv ist gering mit einem 2-Jahresüberleben von etwa 20 %. Es wird daher an dieser Stelle auch auf die S3- Leitlinie zur Palliativversorgung verwiesen: Registernummer 025 – 035. Ein Risikofaktor ist der Zeitpunkt des Rezidives: Frührezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach

Diagnosestellung sind ungünstig. Auch Rezidive, die mehrere Organsysteme betreffen, wie kombinierte oder systemische Rezidive, insbesondere mit Beteiligung von Knochen habe eine ungünstige Prognose. Spätrezidive und isolierte pulmonale oder Lokalrezidive zeigen eine günstigere Heilungschance ⁵⁵. Als Therapie kommen eine erneute zytostatische Therapie insbesondere mit Topoisomerase-Inhibitoren (Etoposid, Irinotecan, Topotecan) ^{58 59 60} und Alkylanzien (Ifosfamid, Cyclophosphamid, Temozolomid) ^{58 60} oder Gemcitabine und Doxorubicin ⁶¹ zum Einsatz. Die aktuell aktive rEECur Studie hat in einem randomisierten Setting keinen Vorteil für die Kombination Irinotecan/ Temozolomid oder Gemcitabine/Docetaxel gegenüber der Kombination Topotecan/Cyclophosphamid oder Ifosfamid gezeigt ⁶². Die Kombination Carboplatin und Etoposid zeigt ebenfalls in retrospektiven Studien Wirksamkeit und wird aktuell randomisiert in der rEEur Studie geprüft ⁶³. Bei gutem Ansprechen auf die Zweitlinientherapie kann eine Kombination mit myeloablativen Ansätzen von Vorteil sein ^{57 64}. Klinische Studien mit neuen Substanzen haben für anti-IGF Antikörper ^{65 66 67 68} und PARP-Inhibitoren ^{69 70 71}, trotz vielversprechender präklinischer Daten ⁷² keine vielversprechenden Ergebnisse erbracht. YK-279 i inhibiert die Bindungen zwischen RNA Helicase A und EWS-FLI1 und hemmt so Funktionen von EWS-FLI1 und anderen ETS-vermittelten Translokationen ⁷³. YK-279 und Vincaalkaloide zeigen einen synergistischen Effekt in der zytotoxischen Wirkung auf Ewing-Sarkomzellen ⁷⁴. Eine Phase I Studie mit TK216 (modifiziertes YK-279) in Kombination mit Vincristin hat erste klinische Erfolge bei sehr guter Verträglichkeit gezeigt ⁷⁵. Phase II Studie mit dem Tyrosinkinase Inhibitor Cabozantinib hat ein Ansprechen in 26% der Patient*Innen mit Ewing-Sarkom gezeigt ⁷⁶. Eine Studie mit LSD1-Inhibitoren wird derzeit durchgeführt, Ergebnisse sind nicht bekannt ⁷⁷. Eine Metaanalyse von unterschiedlichen Phase I/II Studien konnte zeigen, dass Monotherapien, auch mit neuen Substanzen und präklinischer Evidenz, einer Kombinationsbehandlung insgesamt unterlegen sind ⁷⁸. Zusätzlich sind auch im Rezidiv erneute lokaltherapeutische Maßnahmen in Erwägung zu ziehen. So hat sich nach Remission eine Ganzlungenbestrahlung bei Patient*Innen mit pulmonalem Rezidiv als vorteilhaft gezeigt ⁷⁹. Die Patientengruppe qualifiziert insgesamt für die Teilnahme an Phase II Studien.

Literatur

1. Delattre O, Zucman J, Melot T, et al: The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 331:294-9, 1994
2. van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, et al: 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* 28:1989-94, 2010
3. Jo VY, Doyle LA: Refinements in Sarcoma Classification in the Current 2013 World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. *Surgical Oncology Clinics of North America* 25:621-643, 2016
4. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, et al: The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 116:443-50, 2010
5. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al: Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 28:3284-91, 2010
6. Grünwald TG, Bernard V, Gilardi-Hebenstreit P, et al: Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. *Nat Genet* 47:1073-8, 2015

7. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al: The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 555:321-327, 2018
8. 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
9. Randall RL, Lessnick SL, Jones KB, et al: Is There a Predisposition Gene for Ewing's Sarcoma? *Journal of Oncology* 2010:397632, 2010
10. Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D, et al: A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. *Nat Genet* 6:146-51, 1994
11. Tirode F, Surdez D, Ma X, et al: Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discov* 4:1342-53, 2014
12. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, et al: 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* 28:1982-8, 2010
13. Dirksen U: Efficacy of add-on treosulfan and melphalan high-dose therapy in patients with high-risk metastatic Ewing sarcoma: Report from the International Ewing 2008R3 trial, in Uta Dirksen VBB, xE, xE, et al (eds). ASCO Virtual Scientific Program, American Society of Clinical Oncology, 2020
14. 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:Jco2018782516, 2018
15. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, et al: 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* 45:469-75, 2006
16. Bosma SE, Rueten-Budde AJ, Lancia C, et al: Individual risk evaluation for local recurrence and distant metastasis in Ewing sarcoma: A multistate model: A multistate model for Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27943, 2019
17. Widhe B, Widhe T: Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 82:667-74, 2000
18. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al: Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 4:5, 2018
19. Gartrell J, Rodriguez-Galindo C: Ewing sarcoma: investigational mono- and combination therapies in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021
20. Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, et al: Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *J Clin Med* 10, 2021
21. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al: Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol* 33:3036-46, 2015
22. 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
23. 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* 30:4148-54, 2012
24. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, et al: Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol* 32:2440-8, 2014
25. Brennan B: Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012), in Bernadette Brennan LKPM-BJMBHGNGSJSASUJAVLJWKW, Royal Manchester C, x, et al (eds). ASCO Virtual Scientific Program, American Society of Clinical Oncology, 2020
26. Dirksen U: Efficacy of maintenance therapy with zoledronic acid in patients with localized Ewing sarcoma: Report from the international Ewing 2008 trial, in Uta Dirksen RKVBB, xE, xE, et al (eds). ASCO Virtual Scientific Program, American Society of Clinical Oncology, 2020
27. Bölling T, Dirksen U, Ranft A, et al: Radiation toxicity following busulfan/melphalan high-dose chemotherapy in the EURO-EWING-99-trial: review of GPOH data. *Strahlenther Onkol* 185 Suppl 2:21-2, 2009
28. 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

29. 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* 478:290-302, 2020
30. Gerrand C, Bate J, Seddon B, et al: Seeking international consensus on approaches to primary tumour treatment in Ewing sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 10:21, 2020
31. Kreyer J, Ranft A, Timmermann B, et al: Impact of the Interdisciplinary Tumor Board of the Cooperative Ewing Sarcoma Study Group on local therapy and overall survival of Ewing sarcoma patients after induction therapy. *Pediatr Blood Cancer* 65:e27384, 2018
32. Enneking WF, Dunham WK: Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg Am* 60:731-46, 1978
33. Guder WK, Harges J, Nottrott M, et al: Pelvic Ewing sarcoma: a retrospective outcome analysis of 104 patients who underwent pelvic tumor resection at a single supra-regional center. *J Orthop Surg Res* 15:534, 2020
34. Miller BJ, Gao Y, Duchman KR: Does surgery or radiation provide the best overall survival in Ewing's sarcoma? A review of the National Cancer Data Base. *J Surg Oncol* 116:384-390, 2017
35. Streitbürger A, Gosheger G, Dieckmann R, et al: [Bone defect reconstruction in bone sarcoma surgery: tumour endoprosthesis versus biological reconstruction]. *Unfallchirurg* 117:600-6, 2014
36. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al: Local and systemic control in Ewing's sarcoma of the femur treated with chemotherapy, and locally by radiotherapy and/or surgery. *J Bone Joint Surg Br* 85:107-14, 2003
37. Dirksen U: Association of treatment delays with an unfavorable outcome in patients with localized Ewing sarcoma: A retrospective analysis of data from the GPOH Euro-E.W.I.N.G.99 trial, in Uta Dirksen ARDBHvdBB, x00E, x00E, et al (eds). *ASCO Annual Meeting, American Society of Clinical Oncology*, 2021
38. Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY, et al: Dose response and local control using radiotherapy in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatric Blood & Cancer* 49:145-148, 2007
39. Talleur AC, Navid F, Spunt SL, et al: Limited Margin Radiation Therapy for Children and Young Adults With Ewing Sarcoma Achieves High Rates of Local Tumor Control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96:119-26, 2016
40. Laskar S, Sinha S, Chatterjee A, et al: Radiotherapy Dose Escalation in Unresectable Ewing's Sarcoma/ PNET: Final Results of a Phase III Randomized Controlled Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 105:S62, 2019
41. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, et al: Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:168-77, 2003
42. Bedetti B, Wiebe K, Ranft A, et al: Local control in Ewing sarcoma of the chest wall: results of the EURO-EWING 99 trial. *Ann Surg Oncol* 22:2853-9, 2015
43. Dunst J, Schuck A: Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatric Blood & Cancer* 42:465-470, 2004
44. Elghazawy H, Nasr A, Zaky I, et al: Whole lung irradiation for completely responding pulmonary metastases in pediatric Ewing sarcoma. *Future Oncol* 16:1043-1051, 2020
45. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al: Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 16:3044-52, 1998
46. 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* 35:1704-1712, 2017
47. Taylor RM, Fern LA, Barber J, et al: Longitudinal cohort study of the impact of specialist cancer services for teenagers and young adults on quality of life: outcomes from the BRIGHTLIGHT study. *BMJ Open* 10:e038471, 2020
48. Longhi A, Ferrari S, Tamburini A, et al: Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing sarcoma patients: the Italian Sarcoma Group Experience (1983-2006). *Cancer* 118:5050-9, 2012
49. Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY: An analysis of primary site control and late effects according to local control modality in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 48:423-9, 2007
50. Heinemann M, Hoffmann C, Harges J, et al: Pain in survivors of Ewing sarcoma: Prevalence, associated factors and prediction of recurrence. *Pediatr Blood Cancer*:e28801, 2020
51. Heinemann M, Ranft A, Langer T, et al: Recurrence of Ewing sarcoma: Is detection by imaging follow-up protocol associated with survival advantage? *Pediatr Blood Cancer* 65:e27011, 2018

52. Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, et al: Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors. *J Nucl Med* 48:1932-9, 2007
53. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS: An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 60:1113-7, 2013
54. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al: [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 23:8828-34, 2005
55. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, et al: Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 57:549-53, 2011
56. Ronchi L, Buwenge M, Cortesi A, et al: Whole Lung Irradiation in Patients with Osteosarcoma and Ewing Sarcoma. *Anticancer Res* 38:4977-4985, 2018
57. Rasper M, Jabar S, Ranft A, et al: The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 61:1382-6, 2014
58. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, et al: Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 47:795-800, 2006
59. Saylor RL, 3rd, Stine KC, Sullivan J, et al: Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 19:3463-9, 2001
60. Palmerini E, Jones RL, Setola E, et al: Irinotecan and temozolomide in recurrent Ewing sarcoma: an analysis in 51 adult and pediatric patients. *Acta Oncol* 57:958-964, 2018
61. Fox E, Patel S, Wathen JK, et al: 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, 2012
62. McCabe MG: 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), in Martin G. McCabe LKMKNFUDNGJKTKALRLCMMPASSJS, University of Manchester MUK, University of Birmingham BUK, et al (eds). ASCO Virtual Scientific Program, American Society of Clinical Oncology, 2020
63. van Maldegem AM, Benson C, Rutkowski P, et al: Etoposide and carbo- or cisplatin combination therapy in refractory or relapsed Ewing sarcoma: a large retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 62:40-4, 2015
64. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, et al: Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 23:4354-62, 2005
65. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, et al: R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *J Clin Oncol* 29:4541-7, 2011
66. Schöffski P, Adkins D, Blay JY, et al: An open-label, phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the anti-IGF-1R antibody cixutumumab in patients with previously treated advanced or metastatic soft-tissue sarcoma or Ewing family of tumours. *Eur J Cancer* 49:3219-28, 2013
67. Anderson PM, Bielack SS, Gorlick RG, et al: A phase II study of clinical activity of SCH 717454 (robatumumab) in patients with relapsed osteosarcoma and Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 63:1761-70, 2016
68. Juergens H, Daw NC, Georger B, et al: Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol* 29:4534-40, 2011
69. Choy E, Butrynski JE, Harmon DC, et al: Phase II study of olaparib in patients with refractory Ewing sarcoma following failure of standard chemotherapy. *BMC Cancer* 14:813, 2014
70. Schafer ES, Rau RE, Berg SL, et al: Phase 1/2 trial of talazoparib in combination with temozolomide in children and adolescents with refractory/recurrent solid tumors including Ewing sarcoma: A Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1411). *Pediatr Blood Cancer* 67:e28073, 2020
71. Chugh R, Ballman KV, Helman LJ, et al: SARC025 arms 1 and 2: A phase 1 study of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib with temozolomide or irinotecan in patients with advanced Ewing sarcoma. *Cancer* 127:1301-1310, 2021
72. Smith MA, Hampton OA, Reynolds CP, et al: Initial testing (stage 1) of the PARP inhibitor BMN 673 by the pediatric preclinical testing program: PALB2 mutation predicts exceptional in vivo response to BMN 673. *Pediatr Blood Cancer* 62:91-8, 2015
73. Erkizan HV, Kong Y, Merchant M, et al: A small molecule blocking oncogenic protein EWS-FLI1 interaction with RNA helicase A inhibits growth of Ewing's sarcoma. *Nat Med* 15:750-6, 2009
74. Zöllner SK, Selvanathan SP, Graham GT, et al: Inhibition of the oncogenic fusion protein EWS-FLI1 causes G(2)-M cell cycle arrest and enhanced vincristine sensitivity in Ewing's sarcoma. *Sci Signal* 10, 2017
75. Ludwig JA, Meyers PA, Dirksen U: Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med* 384:1476, 2021

76. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al: Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21:446-455, 2020
77. Pishas KI, Drenberg CD, Taslim C, et al: Therapeutic Targeting of KDM1A/LSD1 in Ewing Sarcoma with SP-2509 Engages the Endoplasmic Reticulum Stress Response. *Mol Cancer Ther* 17:1902-1916, 2018
78. Felix A, Berlanga P, Toulmonde M, et al: Systematic review of phase-I/II trials enrolling refractory and recurrent Ewing sarcoma: Actual knowledge and future directions to optimize the research. *Cancer Med* 10:1589-1604, 2021
79. Scobioala S, Ranft A, Wolters H, et al: Impact of Whole Lung Irradiation on Survival Outcome in Patients With Lung Relapsed Ewing Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102:584-592, 2018

Verfahren zur Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen basierend auf Literaturrecherchen (nicht-systematisch) und Expertenmeinungen. Diese Leitlinie entspricht damit der Stufe „S1“.

Autorin

Uta Dirksen

- Expert*innengruppe

Clemens Aigner; DGT (Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie)
Sebastian Bauer; DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)
Uta Dirksen; GPOH (Gesellschaft für Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie); DGKJ, (Deutsche Gesellschaft für Kinder-und Jugendmedizin)
Hans Theodor Eich; DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)
Roland Dürr; AGKT (Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren), IAWS (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Weichgewebesarkome)
Langer, Thorsten, LESS (Late Effect Surveillance Study der GPOH)
Lars, Lindner; AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologen)
Wolfgang Hartmann; DGPath (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)
Bernd Schweiger; DPR (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie)

Arne Streitbürger; DGOOC/DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie/Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie)
Beate Timmermann; APRO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie) und DEGRO
Volker Vieth; DGR (Deutsche Gesellschaft für Radiologie)
Matthias Weckesser; DGN (Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Die Aktualisierung 2021 wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- APRO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie)
- AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologen)
- DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)

- DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)
- DGKJ (Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin)
- GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)
- DGN (Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin)
- DGOOC/DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie/Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie)
- DGPath (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)
- DGT (Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie)
- DGR (Deutsche Gesellschaft für Radiologie)
- DPR (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie)
- AGKT (Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren)

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

Erklärung zu Interessenskonflikten

Die Erklärung zu Interessen und der Umgang mit Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Die Interessen sind wie folgt definiert: Gering: Berater/Gutachter, Vortrags- und Schulungstätigkeit, Autorenschaft. Moderat: Advisory Board, Forschungsvorhaben, klinische Studien. Hoch: Eigentümerinteressen.

Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie liegen überwiegend keine oder nur geringe Interessenskonflikte vor, die keine Konsequenz hatten. Weitere Maßnahmen wurden abweichend vom AWMF Regelwerk bei der federführenden Autorin nicht ergriffen. Dies wird bei der Aktualisierung berücksichtigt. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Frau Prof. Dr. U. Creutzig vorgenommen.

Aktualisierung 2021

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

Leitlinienkoordinatoren

Prof. Dr. Ursula Creutzig Hannover; Stephan Lobitz, Koblenz

1. Fassung: 1999

2. Fassung: 2001

3. Fassung: 2006

4. Fassung: 2014

Letzte Überarbeitung: Dezember 2021

Überprüfung geplant: 2027

Versionsnummer:	8.0
Erstveröffentlichung:	01-1997
Überarbeitung von:	12-2021
Nächste Überprüfung geplant:	12-2026

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online