

# 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 lokalisertem 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 <sup>1 2 3</sup>. 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 <sup>1 2 4 5</sup>, 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 Bevölkerung <sup>6</sup>.

Ewing-Sarkome gehören zu den Malignomen mit sehr niedriger Mutationsfrequenz (0.15 Mutationen / Megabase) <sup>7</sup>. 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; <sup>8</sup>). Sehr selten tritt das Ewing-Sarkom im Rahmen von Tumorprädispositionssyndromen auf, beispielsweise im Rahmen von Mutationen in den Genen *TP53*, *RET* und *PMS2* <sup>9</sup>.

### **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) <sup>1</sup>, t(21;22)(q22;q12) <sup>10</sup> 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 <sup>8 11</sup>. Den Translokationstypen kommt keine individuelle prognostische Bedeutung zu <sup>12 2</sup>. 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 <sup>5 4 13</sup>. Zudem wird bei lokoregionärer Erkrankung das initiale Tumolvolumen in die Stadieneinteilung einbezogen und als Kriterium für die Behandlungsintensität berücksichtigt <sup>14 15 16</sup>. 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 inapparent <sup>17</sup>. 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 <sup>15 18</sup>.

## 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 Gewebsentnahme 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 Tumorsprechens), 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 biptischen 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 <sup>19 20 21</sup>.

### **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) <sup>22 23 24</sup>. Kombinations-Chemotherapie-Regime werden derzeit als Standard angesehen. <sup>19 20 24</sup> 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/IE <sup>23</sup> gezeigt <sup>25</sup>, hierbei ist die Einhaltung des verkürzten Abstandes zwischen den Therapiezyklen essentiell <sup>23</sup>. 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. <sup>26</sup>

### **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 <sup>26</sup>.

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. <sup>14</sup> 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. <sup>27 14</sup>

### **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“) <sup>28</sup>.

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 <sup>13</sup>. 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 <sup>20</sup>.

### **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 <sup>29 30</sup>.

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 <sup>31</sup>.

### *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 <sup>32</sup>.

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 <sup>33 30</sup>.

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 <sup>16</sup>. Ist ein adäquater Resektionsrand technisch nicht zu erreichen, muss die Operationsindikation kritisch überdacht werden und die Option der definitiven alleinigen Radiatio sollte vorgezogen werden. <sup>34</sup> 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/Frakturgefahr) 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 Tumoresektion 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 <sup>35 36</sup>.

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 <sup>37</sup>.

### *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 <sup>38 39 40</sup>. 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 <sup>39</sup>. 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 <sup>41</sup>. 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 <sup>29</sup>. Die Strahlendosis beträgt postoperativ dann in Abhängigkeit von der Indikationsstellung zwischen 45 Gy und 60 Gy <sup>42 29 40</sup>. Bei Nachweis oder Verdacht auf einen malignen Pleuraerguss bei Tumoren der Thoraxwand wird als Teil der Lokaltherapie eine Hemithoraxbestrahlung (mit anschließend lokaler Aufsättigung) empfohlen <sup>43</sup>. 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 Lungenparenchybestrahlung 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 <sup>44 28 45</sup>. 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 Chemotherapie<sup>28</sup>.

#### *Therapie bei ossärer/Knochenmark-Fernmetastasierung*

Primär (und sekundär) ossär bzw. im Knochenmark disseminierte Tumoren zeigen schlechte Therapieergebnisse mit konventioneller Behandlung. Die Behandlungsergebnisse lassen sich durch eine konsequente Lokaltherapie möglichst aller makroskopischen Tumormanifestationen verbessern. Die Strahlentherapie steht hier als lokaltherapeutische Methode oftmals im Vordergrund<sup>4</sup>. 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 Benefit<sup>13</sup>.

#### **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<sup>26 23</sup>. 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.<sup>5 13</sup>

#### **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 Lokaltherapie.

## 5. Nachsorge, Spätfolgen

Ziel der Nachsorge ist die Früherfassung von Rezidiven, so dass insbesondere die lokale Tumorkontrolle, die Lungen und das Skelettsystem regelmäßig untersucht werden müssen. Zudem sind Spätfolgen an besonders gefährdeten Organsystemen wie Nieren und Herz auszuschließen bzw. zu erfassen. Die psychosoziale und chirurgisch/orthopädische (orthetische, prothetische etc.) Nachsorge und Reintegration ist an die individuelle Situation des Patient\*Innen zu adaptieren <sup>46 47 48 49</sup>.

### 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 <sup>50</sup>. 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 <sup>51 52</sup>. Des Weiteren müssen ossäre Metastasen erfasst werden, hier bietet sich eine Ganzkörperbildgebung mittels Skelettszintigraphie oder FDG-PET MRT/CT oder Ganzkörper-MRT an <sup>52 53 54</sup>. Des Weiteren müssen Lokalrezidive mit den für die Primärlokalisation optimalen Verfahren ausgeschlossen werden. Es ist zu beachten, dass Lokalrezidive auch als Spätrezidive auftreten können <sup>55</sup>.

### 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 Lokaltherapie) <sup>27 56</sup>. 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 <sup>55 57</sup>. 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 haben eine ungünstige Prognose. Spätrezidive und isolierte pulmonale oder Lokalrezidive zeigen eine günstigere Heilungschance <sup>55</sup>. Als Therapie kommen eine erneute zytostatische Therapie insbesondere mit Topoisomerase-Inhibitoren (Etoposid, Irinotecan, Topotecan) <sup>58 59 60</sup> und Alkylanzien (Ifosfamid, Cyclophosphamid, Temozolomid) <sup>58 60</sup> oder Gemcitabine und Doxorubicin <sup>61</sup> 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 <sup>62</sup>. Die Kombination Carboplatin und Etoposid zeigt ebenfalls in retrospektiven Studien Wirksamkeit und wird aktuell randomisiert in der rEEur Studie geprüft <sup>63</sup>. Bei gutem Ansprechen auf die Zweitlinientherapie kann eine Kombination mit myeloablativen Ansätzen von Vorteil sein <sup>57 64</sup>. Klinische Studien mit neuen Substanzen haben für anti-IGF Antikörper <sup>65 66 67 68</sup> und PARP-Inhibitoren <sup>69 70 71</sup>, trotz vielversprechender präklinischer Daten <sup>72</sup> 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 <sup>73</sup>. YK-279 und Vincaalkaloide zeigen einen synergistischen Effekt in der zytotoxischen Wirkung auf Ewing-Sarkomzellen <sup>74</sup>. Eine Phase I Studie mit TK216 (modifiziertes YK-279) in Kombination mit Vincristin hat erste klinische Erfolge bei sehr guter Verträglichkeit gezeigt <sup>75</sup>. Phase II Studie mit dem Tyrosinkinase Inhibitor Cabozantinib hat ein Ansprechen in 26% der Patient\*Innen mit Ewing-Sarkom gezeigt <sup>76</sup>. Eine Studie mit LSD1-Inhibitoren wird derzeit durchgeführt, Ergebnisse sind nicht bekannt <sup>77</sup>. Eine Metaanalyse von unterschiedlichen Phase I/II Studien konnte zeigen, dass Monotherapien, auch mit neuen Substanzen und präklinischer Evidenz, einer Kombinationsbehandlung insgesamt unterlegen sind <sup>78</sup>. Zusätzlich sind auch im Rezidiv erneute lokaltherapeutische Maßnahmen in Erwägung zu ziehen. So hat sich nach Remission eine Ganzkörperbestrahlung bei Patient\*Innen mit pulmonalem Rezidiv als vorteilhaft gezeigt <sup>79</sup>. 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