

## Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

*Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft.*

**AWMF-Leitlinien-Register**

**Nr. 025/006**

**Entwicklungsstufe:**

**1 + IDA**

# Ewing-Sarkome und PNET des Kindes- und Jugendalters

## 1. Grundlagen

### Definition und Basisinformationen

Als Ewing-Sarkome (ES) werden synonym Ewing Tumoren, Tumoren der Ewing Sarkom Familie, atypische Ewing-Sarkome und maligne periphere neuroektodermale Tumoren (PNET oder MPNET) bezeichnet. Diese Sarkomentitäten weisen zwar unterschiedliche immunhistochemische Merkmale auf, stellen aber nach aktuellem Kenntnisstand lediglich unterschiedliche Differenzierungsmerkmale derselben Tumorerkrankung dar (1). Die verschiedenen immunhistochemischen Merkmale haben keinerlei prognostische Bedeutung (2). Für alle Entitäten gemeinsam wird daher im Folgenden die Bezeichnung Ewing Sarkom verwendet. Ewing Sarkome sind die zweithäufigsten malignen Knochentumoren des Kindes- und Jugendalters. Prädilektionsalter ist das zweite Lebensjahrzehnt mit einem Median bei ca. 15 Jahren. Es besteht eine männlicher Prädisposition (1,5:1). Die häufigste Lokalisation ist das Becken, gefolgt von den Diaphysen langer Röhrenknochen, Femur, Tibia und Fibula. In nur 5% treten sie als reine Weichteilsarkome auf. Bei Anwendung gleicher Behandlungsstrategien ist die Prognose für Knochen- und Weichteil-Ewing-Sarkome vergleichbar. 20-30% der Patienten weisen bei Diagnosestellung Fernmetastasen meist in Lunge und/oder Skelettsystem auf (1; 2). Andere Metastasen sind seltener. Da ohne systemische Behandlung über 80% der Patienten Fernmetastasen entwickeln, ist davon auszugehen, dass eine occulte Dissemination bereits bei Diagnosestellung besteht. Das Ewing Sarkom ist somit als Systemerkrankung zu sehen.

### Klassifikation, Stadieneinteilung

Histologisch gehören die ES zu den klein-, blau- und rundzelligen Tumoren und müssen somit durch Immunhistochemie und Molekularpathologie von Lymphomen, Rhabdomyosarkomen, kleinzelligen Osteosarkomen, Neuroblastomen etc. abgegrenzt werden. Etwa zwei Drittel der Ewing Sarkome weisen keine Expression neuronaler Marker auf, sog. Klassische Ewing Sarkome. Eine großzellige Variante und/oder Ewing Sarkome mit Nachweis eines neuronalen Markers werden als atypisches ES charakterisiert. In einem PNET müssen per Definition Homer-Wright-Rosetten oder mindestens zwei neuronale Marker nachweisbar sein (siehe Abschnitt: Histopathologische Diagnostik). Der Nachweis einer Translokation  $t(11;22)(q24;q12)$  (1),  $t(21;22)(q22;q12)$  oder  $t(7;22)(p22;q12)$  im Tumorgewebe zusätzlich zu entsprechenden morphologischen und immunhistochemischen Befunden ist beweisend für die Diagnose eines ES. Den Translokationstypen kommt keine prognostische Bedeutung zu (2). Alle Ewing-Tumoren sind histopathologisch als hochmaligne (G3) klassifiziert.

In der Stadieneinteilung wird die lokoregionale Erkrankung abgegrenzt von einer primären Metastasierung in Lungen und/oder Knochen/Knochenmark, da Fernmetastasen eine signifikant schlechtere Prognose implizieren (3). Zudem wird bei lokoregionärer Erkrankung das initiale Tumolvolumen in die Stadieneinteilung einbezogen und als Kriterium für die Behandlungsintensität berücksichtigt (4). Eine im Prinzip gültige TNM-Klassifikation für Knochentumoren wird in praxi selten angewendet.

## 2. Leitsymptome

Klinische Symptome können bei Patienten 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. 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 Patienten, 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.

## 3. Initiale Diagnostik

### 3.1 Diagnostik des Primärtumors

#### *Radiologische Diagnostik*

Ewing Sarkome stellen sich an den langen Röhrenknochen meist als diaphysäre Läsionen dar. Charakteristisch ist die vermehrte Osteolyse, zwiebelschalenartige Abhebung des Periosts und Infiltration des umgebenden Weichgewebes

- Konventionelle Röntgenaufnahmen nativ in einer oder zwei Ebenen, je nach Lokalisation ergänzend Zielaufnahmen
- Darstellung der Primärtumorregion immer mit dem gesamten Kompartiment, zur Erfassung möglicher Skipmetastasen durch mindestens ein Schnittbildverfahren einschließlich Volumetrie.
  - CT besser geeignet zur Beurteilung kortikaler knöcherner Läsionen, Ausspielung in Knochen- und Weichteil-Fenster,
  - MRT zur Beurteilung von Knochenmark- und Weichgewebe sowie Lagebezug zu Gefäßen und Nerven sowie als Basis für Verlaufsbeobachtungen. Zur Planung späterer operativer Eingriffe immer notwendig!
  - Eventuell Sonographie/Dopplersonographie

#### *Biopsie*

Die biopsische Sicherung der Diagnose ist immer unbedingt notwendig. Die Biopsie sollte als offene Biopsie zur Gewinnung ausreichender und repräsentativer Gewebeanteile für die histologische Begutachtung und die molekularbiologische Untersuchung erfolgen (Histologische Beurteilung siehe Histopathologische Diagnostik). Bei der Planung der Biopsie muss berücksichtigt werden, dass der Biopsiekanal sowie die Biopsienarbe als kontaminiert gelten und bei der späteren Lokalthherapie mitreseziert bzw. bestrahlt werden müssen. Aus dem Gewebe sollte durch den lokalen Pathologen für die Routinemorphologie Material sowohl fixiert als auch für molekularbiologische Untersuchungen in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei minus 80°C gelagert werden, eine Mitbeurteilung der Präparate durch einen erfahrenen Referenzpathologen ist dringend empfohlen.

### 3.2 Staging

#### *Primärtumor*

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

#### **Fernmetastasen**

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

#### **Notwendige Untersuchungen**

- Röntgen-Thorax in zwei Ebenen und
- CT- Thorax
- 3-Phasen-Skelettszintigraphie (auch als Ausgangsbefund für die Verlaufsbeurteilung des Tumoransprechens), in jüngster Zeit immer häufiger ersetzt durch die sehr sensitive FDG-PET (5) (/CT) (6) Untersuchung.
- MRT aller klinisch oder nuklearmedizinisch verdächtigen Regionen,
- Knochenmark-Aspirationen und -Stanzbiopsien aus vom Primärtumor entfernten Regionen (Beurteilung siehe Abschnitt Histopathologische Diagnostik)

#### **Im Einzelfall nützlich**

- Ganzkörper-MRT, auch hier sind ergänzend gezielte MRT Aufnahmen verdächtiger Regionen
- Ganzkörper-Positronen-Emissions-Tomographie mit 18F-Fluordesoxyglukose (FDG-PET)

- (5) oder FDG-PET/CT) (6)
- Lumbalpunktion bei Verdacht auf intraspinalen Befall. (Niemals durch den Tumor punktieren - Dissemination!)

#### *Bildgebende Diagnostik zur Verlaufskontrolle*

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

### **Histopathologische Diagnostik (initial und als Verlaufsparemeter)**

#### *Primäre morphologische Begutachtung*

Eine Schnellschnittuntersuchung ist sinnvoll, um bei nicht ausreichendem bzw. repräsentativem Material die Biopsie erweitern zu können. Die Diagnose wird am fixierten und in Paraffin eingebetteten Material am HE-Schnitt und unter Einbeziehung immunhistochemischer Untersuchungen gestellt. Wesentlich ist die Bestimmung von Glykogen durch die PAS-Reaktion. Das MIC-2 Genprodukt (CD99) ist in nahezu allen Ewing-Tumoren nachzuweisen. Ergänzend ist die Bestimmung neuronaler Marker wie NSE, S-100, Synaptophysin notwendig. Zur Differenzialdiagnostik hilfreich sind Untersuchungen auf Chromogranin, Vimentin, Zytokeratin, Aktin und LCA. Ein molekularpathologischer Nachweis einer der Translokationen t(11;22)(q24;q12) (1), t(21;22)(q22;q12) oder t(7;22)(p22;q12) und ihrer spezifischen Genfusionstranskripte ist beweisend für das Vorliegen eines Ewing-Tumors, vor allem auch in der Abgrenzung zu anderen klein-, blau-, rundzelligen Tumoren (2). Die Mitbeurteilung durch eine Referenzpathologie sollte wegen der Seltenheit der Erkrankung zum Standard gehören und ist bei Behandlung im Rahmen kooperativer Therapiestudien vorgegeben.

#### *Histologisches Tumoransprechen*

Die sorgfältige Analyse des Resektates ist von größter Bedeutung, da Resektionsränder und histologisches Tumoransprechen die weitere Therapiestratifizierung für den Patienten entscheidend beeinflussen. Die Beurteilung des Remissionsgrades eines Zytostatikavorbehandelten Resektionspräparates 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 "good response", die Grade 4 - 6 (mehr als 10% vitale Tumorzellen) als ungünstiges Ansprechen "poor response".

## 4. Therapie

### **Rationale**

Standard der Behandlung ist eine systemische Kombinations-Chemotherapie in Verbindung mit 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. Bei primärer (und sekundärer) Metastasierung und schlechtem histologischem Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie ist die Hochdosischemotherapie in Verbindung mit einer Retransfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen Gegenstand laufender Studien (3).

### **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) (7, 8). Weniger wirksam sind Methotrexat, Carboplatin oder Cisplatin. Kombinations-Chemotherapie-Regime werden derzeit als Standard angesehen. Angesichts der Seltenheit der Erkrankung sollten die Patienten im Rahmen kontrollierter Studien behandelt werden. Mit der Kombination aus Chemotherapie und Lokalbehandlung werden bei lokoregionärer Erkrankung 5-Jahres- und Langzeitüberlebensraten von über 70% erreicht. Bei schlechtem histologischem Ansprechen auf die konventionell dosierte Chemotherapie wird zurzeit der Einsatz der Hochdosischemotherapie mit z. B. Busulfan und Melphalan (Bu-Mel) in Verbindung mit Stammzell-Rescue in einer randomisierten Studie erprobt. Bu-Mel darf aus Toxizitätsgründen nicht bei Patienten angewendet werden, die eine Strahlentherapie des Körperstammes benötigen. Bei primär disseminierter Erkrankung sind andere Hochdosisregime aktuell in Erprobung, so Treosulfan-Melphalan. In Rezidivsituationen sind auch Topotecan (9), Irinotecan und Temozolomid (10) erfolgreich eingesetzt worden.

### **Lokalthherapie**

Die Lokalthherapie ist essenzieller Bestandteil der Behandlung von Ewing Sarkomen. Lokaltheraeutisch gibt es chirurgische und radiotherapeutische Alternativen. Die alleinige

Radiotherapie beinhaltet 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. Alle bei der initialen Biopsie möglicherweise kontaminierten Gewebe (Narbe, Inzisionskanal) müssen in die Lokaltherapieplanung einbezogen werden. Die Ewing Sarkom Studienzentrale der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie bietet für Studienpatienten eine Referenzbegutachtung und konsiliarische Unterstützung bei der Planung der Lokaltherapie an ([euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de](http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de)) ([externer Link](#)).

#### *Chirurgische Lokaltherapie*

Bei gutem Ansprechen (siehe Abschnitt Histopathologische Diagnostik) auf die präoperative Chemotherapie können ablative und mutilierende Eingriffe angesichts der rekonstruktiv-chirurgischen Möglichkeiten meist vermieden werden. Die besten Ergebnisse werden mit einer Resektion weit im Gesunden nach Enneking erzielt, einer "Entfernung des Tumors innerhalb des befallenen Kompartiments, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe" einschließlich der Biopsienarbe, von Biopsie- und Drainagekanal. Bei vielen Tumoren (z. B. im Becken) wird jedoch eine Entfernung des tumortragenden Kompartiments nicht möglich sein, hier muss eine marginale Resektion, eine "Entfernung des Tumors, unverletzt und allseitig umhüllt von gesundem Gewebe einschließlich der Biopsienarbe, von Biopsie- und Drainagekanal" angestrebt werden. Intraläsionale Eingriffe in vitalen Tumor sind wegen der Gefahr der Tumordissemination unbedingt zu vermeiden. Daher muss ein ablativer/mutilierender Eingriff an Stelle einer Extremitätenerhaltenden Operation erwogen werden, wenn diese mit hoher Wahrscheinlichkeit intraläsional ausfallen würde (11). Bei marginaler/intraläsionaler Resektion ist eine Nachbestrahlung erforderlich, wobei die Dosis in Abhängigkeit von den Tumorrändern und dem histologischen Ansprechen 45 - 55 Gy betragen soll. Mit einer operativen Lokaltherapie, in der Regel in Verbindung mit Strahlentherapie, lässt sich im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie eine Verbesserung der Überlebenschancen um 15-20% erreichen (12). Die Komplexität des lokaltherapeutischen Vorgehens erfordert die Behandlung in einem darauf spezialisierten Zentrum.

*Strahlentherapie* Die Strahlentherapie hat in der Behandlung der Ewing Sarkome einen festen Stellenwert. Ist eine komplette Resektion nicht möglich, gilt eine Tumordosis von 55 Gy in Einzelfractionen von 1,6 - 2,0 Gy in Verbindung mit einer Kompartimentdosis von 45 Gy als Standard einer kurativen Strahlentherapie. Ob bei großen Tumoren eine höhere Dosis bessere Lokalkontrollen erzielen kann, ist derzeit Gegenstand aktueller Untersuchungen. Die Tumordosis sollte die Primärtumorausdehnung mit einem Sicherheitsrand von > 2cm umfassen. Bei ausreichender Entfernung von den Tumorrändern können unter Umständen tumorferne Wachstumsfugen ausgespart werden. Bei Tumoren in Körperhöhlen, z. B. Becken, ist lediglich das aktuelle Tumolvolumen zu bestrahlen (12). In Fällen marginaler oder intraläsionaler Resektion, sowie bei histologischem Nachweis ungünstigen Ansprechens ist in jedem Fall eine postoperative Radiotherapie indiziert. Bei Tumoren der Thoraxwand und des Beckens ist angesichts einer regelhaften initialen regionalen Verbreitung die Indikation zur Nachbestrahlung großzügig zu stellen (5). Die Strahlendosis beträgt in Abhängigkeit von der Indikationsstellung zwischen 45 Gy und 55 Gy.

### **Besonderheiten, spezielle Fälle**

#### *Lungenmetastasen*

Sofern nach Induktionschemotherapie bildgebend noch residuale Metastasen nachweisbar sind sollte 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 sollte 18 Gy bei Patienten über 14 Jahren betragen, 15 Gy bei Patienten bis zu 14 Jahren (13). Die Ganzlungenbestrahlung darf nicht bei Patienten mit busulfanhaltiger Hochdosis-Chemotherapie durchgeführt werden. Unter der Lungenbestrahlung ist auf die Gabe von Anthrazyklinen (Adriamycin etc.) und Actinomycin D zu verzichten, um ansonsten erhebliche pulmonale und kardiale Toxizitäten zu vermeiden. Der Einsatz von Anthrazyklinen darf nach Lungenbestrahlung nur unter echokardiographischer Kontrolle der linksventrikulären Verkürzungsfraktion vor jedem Kurs erfolgen (siehe Abschnitt Nebenwirkungen und Begleittherapie). Zurzeit wird im Rahmen kontrollierter klinischer Studien nach verkürzter konventioneller Chemotherapie und ggf. Resektion der Metastasen der Stellenwert der Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Rescue im Vergleich zur Lungenbestrahlung in Verbindung mit konventioneller Chemotherapie untersucht.

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

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

indiziert.

### **Prognose**

Ohne systemische Therapie konnten nur zirka 10% der Patienten geheilt werden, mit modernen neoadjuvanten Therapieansätzen wird die 5-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit lokoregionaler Erkrankung über 70 % angegeben. Patienten mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung, d. h. im Stadium IV der Erkrankung, sowie mit einem Rezidiv der Erkrankung, haben eine mit zirka 20% wesentlich schlechtere 5-Jahres-Prognose, insbesondere bei disseminiertem Befall von Knochen und/oder Knochenmark. Dieses Ergebnis konnte durch den Einsatz der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation nur in Subgruppen verbessert werden (3; 14).

### **Nebenwirkungen und Begleittherapie**

Der Einsatz einer Kombinationschemotherapie mit hämatotoxischen, kardiotoxischen, nephro- und neurotoxischen Substanzen erfordert ein engmaschiges Monitoring der Patienten und die konsequente Durchführung einer Supportivtherapie einschließlich des Einsatzes hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wie G-CSF zur Verminderung des Risikos von infektiösen Komplikationen. Die Patienten sollten auch wegen der Seltenheit der Erkrankung nur in erfahrenen Zentren betreut werden. Die Behandlung von ES sollte in Deutschland in der Regel im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen (<http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de>). 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.

### **Zukünftige Entwicklungen**

Der Wert tumorspezifischer Therapien wie etwa anti IGF Rezeptor Antikörper, antiangiogenetischer Substanzen oder der Einsatz von mTOR Antagonisten wird derzeit in Phase II Studien erprobt. Auch immuntherapeutische Ansätze werden evaluiert.

## **5. Nachsorge, Spätfolgen**

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

### **Rezidivmonitoring**

Die Rezidivrate ist in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung am höchsten und fällt im fünften Jahr ab. Daher soll das Rezidivmonitoring an die im Laufe der Zeit abnehmenden Rückfallwahrscheinlichkeit angepasst werden. Zu den regelmäßig durchzuführenden Nachsorgeuntersuchungen gehören die Suche nach Lungen- (Röntgen, eventuell Schnittbildverfahren) und Knochenmetastasen (Skelettszintigraphie, eventuell FDG-PET/(CT)) (5, 6) sowie Lokalrezidiven (Skelettszintigraphie, Röntgen, eventuell Sonographie, Schnittbildverfahren, FDG-PET/(CT)) (5, 6).

### **Spätfolgenmonitoring**

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

## **6. Rezidivtherapie**

Es gibt aktuell keinen einheitlichen Standard für die Behandlung von Ewing Sarkom Rezidiven. In Deutschland wird ab 2009 erstmals eine systematische Erfassung von Sarkomrezidiven im Rahmen eines BMBF Netzwerkprojekts (TranSaRNet) angeboten ([transarnet.uni-muenster.de](http://transarnet.uni-muenster.de), [externer Link](#)) Die Heilungschance im Rezidiv ist gering mit einem 2-Jahres-Überleben von etwa 20%. Risikofaktoren sind der Zeitpunkt des Rezidives Frührezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung sind ungünstig und die Form des Rezidivs: kombinierte, systemische Rezidive mit Beteiligung von Knochen habe eine ungünstige Prognose wogegen Spätrezidive, isolierte pulmonale und Lokalrezidive eine günstigere Heilungschance zeigen. Als Therapie kommen eine erneute cytostatische Therapie insbesondere mit Topoisomerase-Inhibitoren (Etoposid, Irinotecan, Topotecan) (9, 10) und Alkylanzien (Ifosfamid, Cyclophosphamid, Temozolomid) (9, 10) zum Einsatz,



unter Umständen in Kombination mit myeloablativen Ansätzen. Zusätzlich sind erneute lokaltherapeutische Maßnahmen in Erwägung zu ziehen. Des Weiteren qualifiziert diese Patientengruppe für die Teilnahme an Phase II Studien. Informationen zu aktuellen Studien sind über die Ewing Sarkom Studienzentrale zu erhalten.

---

## Literatur:

1. Delattre O, Zucman J, Melot T, Sastre Garau X, Zucker JM, Lenoir G, Ambros P, Sheer D, Turc-Carel C, Triche T, Aurias A, Thomas G: (1994) The Ewing-family of tumors - a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med*; 331:294-299
  2. Le Deley MC, Delattre O, Schäfer KL, Burchill SA, Köhler G, Hogendoorn PCW, Lion T, Poremba C, Marandet J, Ballet S, Pierron G, Brownhill SC, Nesslböck M, Ranft A, Dirksen U, Oberlin O, Lewis IJ, Craft AW, Jürgens H, Kovar H. 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 JCO/2009/233585 accepted June 2009
  3. Haeusler J, Ranft A, Bölling T MD2, Gosheger G, Braun- Munzinger G, Vieth V, Burdach S, Berg H, Heribert Juergens H, Dirksen U (2009) The value of local treatment in patients with primary, disseminated multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer*, Accepted for publication May 2009
  4. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, Schuck A, Winkelmann W, Köhler G, Poremba C, Zoubek A, Ladenstein R, van den Berg H, Hunold A, Cassoni A, Spooner D, Grimer R, Whelan J, McTiernan A, Jürgens H; European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92.(2008) Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-- cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*, 26:4385-4393.
  5. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al. (2005) [F-18]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol*, 23:8828-8834.
  6. Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Shober O, Franzius C. 2007. Significant Benefit of Multimodal Imaging: PET/CT Compared with PET Alone in Staging and Follow-up of Patients with Ewing Tumors., *J Nucl Med*. 2007; 48:1932-1939.
  7. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. (2003) Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing`s sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N.Eng.J.Med*, 348:694-701.
  8. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, Michon J, Zoubek A, Juergens H, Craft A. (2006) Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* ., 47:22-29.
  9. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Caren Liebscher C, Herbert Juergens H. (2006) Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr. Blood Cancer* 47: 795-800
  10. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp R, McCarville MB, Albritton K. (2007) *Pediatr. Blood Cancer* 48: 132-139
  11. Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. (2008) .Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Jost L; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*. 19 Suppl 2:ii97-8.
  12. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. (2003) Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55:168-177
  13. Bölling T, Schüller P, Distelmaier B, Schuck A, Ernst I, Gosheger G, Winkelmann W, Dirksen U, Jürgens H, Kronholz HL, Willich N, Könemann S. (2008) Perioperative high-dose rate brachytherapy using a bendy applicator (flab): treatment results of 74 patients. *Anticancer Res*, 28:3885-3890.
  14. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. (2005) Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors.*J Clin Oncol*. 23:4354-62.
- 

## Verfahren zur Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

### Aktualisierung 2009

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

### Autoren

Uta Dirksen, Heribert Jürgens, Münster

**Expertengruppe:**

Uta Dirksen, Münster; Heribert Jürgens, Münster; Michael Paulussen, Basel; Stefan Bielack, Stuttgart, Stefan Burdach, München; Tobias Bölling, Münster, Jürgen Dunst, Lübeck; Christiane Franzius, Münster; Georg Gosheger, Münster

**Leitlinienkoordinatoren**

Prof. Dr. Ursula Creutzig  
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde  
Hämatologie/Onkologie  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
D-48129 Münster

Prof. Dr. T. Lehrnbecher  
Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik III  
Theodor-Stern-Kai 7  
D-60590 Frankfurt

**Die Aktualisierung 2006**

wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGIM, DGHO, DGPT, DGP (Pathologie), DGP (Palliativ), DEGRO, DRG, DGCh, DGKIC, DGKJ, DGNC, APRO, DGU (Urologie), GNP
- AEK-P, AIO, ARO, ARNS, CAO, ASO, APO
- ADT

**Erstellungsdatum:**

1999

**Letzte Überarbeitung:**

06/2009

**Nächste Überprüfung geplant:**

2013

Die Leitlinienkoordinatoren werden außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich sind, wird die aktualisierte Version der Leitlinie im Internet unter <http://www.krebsgesellschaft.de> ([externer Link](#)) bzw. hier unter <http://leitlinien.net/> veröffentlicht.

---

Zurück zum [Index Leitlinien der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie](#)

Zurück zum [Index Leitlinien Onkologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Besonders bei der kurativen Behandlung maligner Erkrankungen sollten Abweichungen von den Leitlinien im Einzelfall begründet sein.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für alle Inhalte - **insbesondere jedoch für Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 06/2009**

**©: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie**

**Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)**

**HTML-Code optimiert: 01.09.2009; 14:09:30**