

H3 Ewing-Tumor (Ewing-Sarkom, PNET, Askin-Tumor)

H3.1 Definition (WHO)

Ewing-Sarkom und primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) sind definiert als Rundzellsarkome mit unterschiedlich ausgeprägter neuroektodermaler Differenzierung. Beim PNET ist lichtmikroskopisch, immunhistochemisch und/oder elektronenmikroskopisch eine neuroektodermale Differenzierung nachweisbar, beim Ewing-Sarkom dagegen nicht [12].

H3.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der Ewing-Tumoren beträgt zirka 0,6 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner und Jahr [8]. Das Ewing-Sarkom ist mit einem Gesamtanteil von zirka 11 % [11] bzw. 6 % [4] nach dem Osteosarkom und Chondrosarkom der dritthäufigste Vertreter der primären malignen Knochentumoren im engeren Sinne (bei Ausschluss des Myeloms). Bevorzugt manifestiert sich das Ewing-Sarkom in der zweiten Lebensdekade (Prädilektionsalter fünf bis 15 Jahre) am wachsenden Skelett [11]. Knaben (56 %) sind etwas häufiger betroffen als Mädchen (44 %) [11]. Im Kindesalter ist das Ewing-Sarkom das zweithäufigste primäre Knochenmalignom. Der Anteil der Knochensarkome bei Kindern beläuft sich auf zirka 3,4 % aller malignen Neoplasien, davon 60 % Osteosarkome und 25 % Ewing-Sarkome.

H3.3 Ätiologie, Pathogenese, Pathophysiologie

Die Ätiologie des Ewing-Sarkoms ist nicht vollständig geklärt. Bei 95 % der Patienten findet sich eine Mutation des Chromosoms 22, überwiegend eine 11/22-Translokation.

H3.4 Lokalisation

Ewing-Tumoren manifestieren sich vorwiegend im Bereich der Diaphysen langer Röhrenknochen sowie an platten Knochen. *Schajowicz* [11] fand in seinem Krankengut von 272 Patienten folgende Vorzugslokalisationen: 30 % Femur, 12 % Tibia, 10 % Humerus, 8,5 % Becken, 8 % Fibula.

H3.5 Maligne Potenz und Metastasierung

Das Ewing-Sarkom metastasiert frühzeitig hämatogen in erster Linie in die Lunge, in zweiter Linie in das Skelett. Bei Diagnosestellung sind in 20–25 % der Fälle Metastasen nachzuweisen. Die Rate okkult (Mikro-)Metastasen dürfte wesentlich höher liegen. Die deutliche Verbesserung der Prognose nach Einführung der neoadjuvanten Chemotherapie ist offenbar auf die erfolgreiche Behandlung dieser Mikro-metastasen zurückzuführen und bestätigt indirekt deren Existenz.

H3.6 Medizinische Schlüsselsysteme

- ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten Version 1.3)
- C40 Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten
 - C41 Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen (Hirn- und Gesichtsschädel, Unterkiefer, Wirbelsäule, Rippen, Sternum, Klavikula, Beckenknochen)

H3.7 Klassifikationen

Tumoren der Ewing-Sarkom-Gruppe [10]

- Ewing-Sarkom im engeren Sinne
- Atypisches Ewing-Sarkom
- Peripherer (primitiver) neuroektodermaler Tumor (PNET)
- Askin-Tumor der Brustwand
- Peripheres Neuroepitheliom

TNM-Klassifikation maligner Tumoren

Tabelle 1 zeigt die TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC [14].

Histopathologisches Grading

- GX Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
- G1 Gut differenziert
- G2 Mäßig differenziert
- G3 Schlecht differenziert
- G4 Undifferenziert

Das Ewing-Sarkom des Knochens wird stets als G4 klassifiziert.

Stadiengruppierung der malignen Knochentumoren (UICC)

Tabelle 2 zeigt die Stadiengruppierung der malignen Knochentumoren nach UICC.

Tabelle 1. TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach UICC.

T	Primärtumor
	TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0 Kein Anhalt für Primärtumor
	T1 Tumor überschreitet Kortikalis nicht
	T2 Tumor infiltriert jenseits der Kortikalis
N	Regionäre Lymphknoten
	NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
	MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	M0 Keine Fernmetastasen
	M1 Fernmetastasen

Tabelle 2. Stadiengruppierung der malignen Knochentumoren.

Stadium IA	G1	T1	N0	M0
	G2	T1	N0	M0
Stadium IB	G1	T2	N0	M0
	G2	T2	N0	M0
Stadium IIA	G3	T1	N0	M0
	G4	T1	N0	M0
Stadium IIB	G3	T2	N0	M0
	G4	T2	N0	M0
Stadium III	Nicht definiert			
Stadium IVA	Jedes G	Jedes T	N1	M0
Stadium IVB	Jedes G	Jedes T	Jedes N	M1

Knochenmetastasen (hämatogene Metastasen) sind als Fernmetastasen zu werten. Unabhängig vom Typ des Primärtumors führt deren Vorhandensein stets zur Einordnung in Stadium IV. Skip lesions liegen im gleichen Kompartiment wie der Tumor und führen nicht zwangsläufig zur Einordnung in Stadium IV.

Stadieneinteilung der malignen muskuloskelettalen Tumoren

Tabelle 3 zeigt die Stadieneinteilung der malignen muskuloskelettalen Tumoren nach *Enneking* [12].

H3.8 Diagnostik

Vorbemerkung

Die Tumordiagnostik sollte standardisiert nach einem Algorithmus erfolgen (Abbildung 1). Da zum Zeitpunkt ihrer Durchführung die histologische Diagnose in der Regel noch aussteht, kann sie nicht nur auf eine spezielle Tumorentität oder -gruppe zugeschnitten sein, sondern muss allen möglichen Differenzialdiagnosen Rechnung tragen (siehe Kapitel H2 Diagnostik muskuloskelettaler Malignome).

Sollte der initiale Verdacht auf ein Ewing-Sarkom oder einen malignen Tumor durch eine oder mehrere diagnostische Maßnahmen mit hinreichender Sicherheit ausgeräumt werden

können, ist bei adäquater Verlaufskontrolle ein Verzicht auf die Weiterführung der Stufendiagnostik zulässig. Bei erneutem Auftreten von unklaren Symptomen ist die Diagnostik unverzüglich fortzusetzen.

Diagnostischer Algorithmus

Ziel aller diagnostischen Bemühungen bei hinreichendem Verdacht auf Vorliegen einer muskuloskelettalen Tumormanifestation ist die Feststellung des

- (Histologischen) Tumortyps (Typing)
- Differenzierungsgrades des Tumors (histopathologisches Grading)
- Stadiums der Tumorerkrankung (Staging) nach der TNM-Klassifikation der UICC.

Eine nach diesen Kriterien formulierte Diagnose würde beispielsweise lauten:

Ewing-Sarkom¹
G⁴ T₂ N₀ M₀³ Stadium II B⁴

- ¹ Histologischer Tumortyp
- ² Histopathologisches Grading
- ³ TNM-Klassifikation
- ⁴ Stadium der Tumorerkrankung

Tumorverdacht

Symptome eines Tumorleidens im Bereich des muskuloskelettalen Systems können sein:

- Schmerzen unklarer Genese

Tabelle 3. Stadieneinteilung der malignen muskuloskelettalen Tumoren [2].

Stadium	Grading	Lokale Tumorausbreitung	Metastasen
I A	G ₁	T ₁	M ₀
I B	G ₁	T ₂	M ₀
II A	G ₂	T ₁	M ₀
II B	G ₂	T ₂	M ₀
III A	G ₁ oder G ₂	T ₁	M ₁
III B	G ₁ oder G ₂	T ₂	M ₁

Lokale Tumorausbreitung: A intrakompartimental (T₁), B extrakompartimental (T₂)

Onkochirurgisches Grading (nicht identisch mit histopathologischem Grading)

G₀: Benigne Läsionen

G₁: Low grade (entspricht weitgehend dem histologischen Grading G₁)

G₂: High grade (entspricht den histologischen Differenzierungsgraden G₂-G₄)

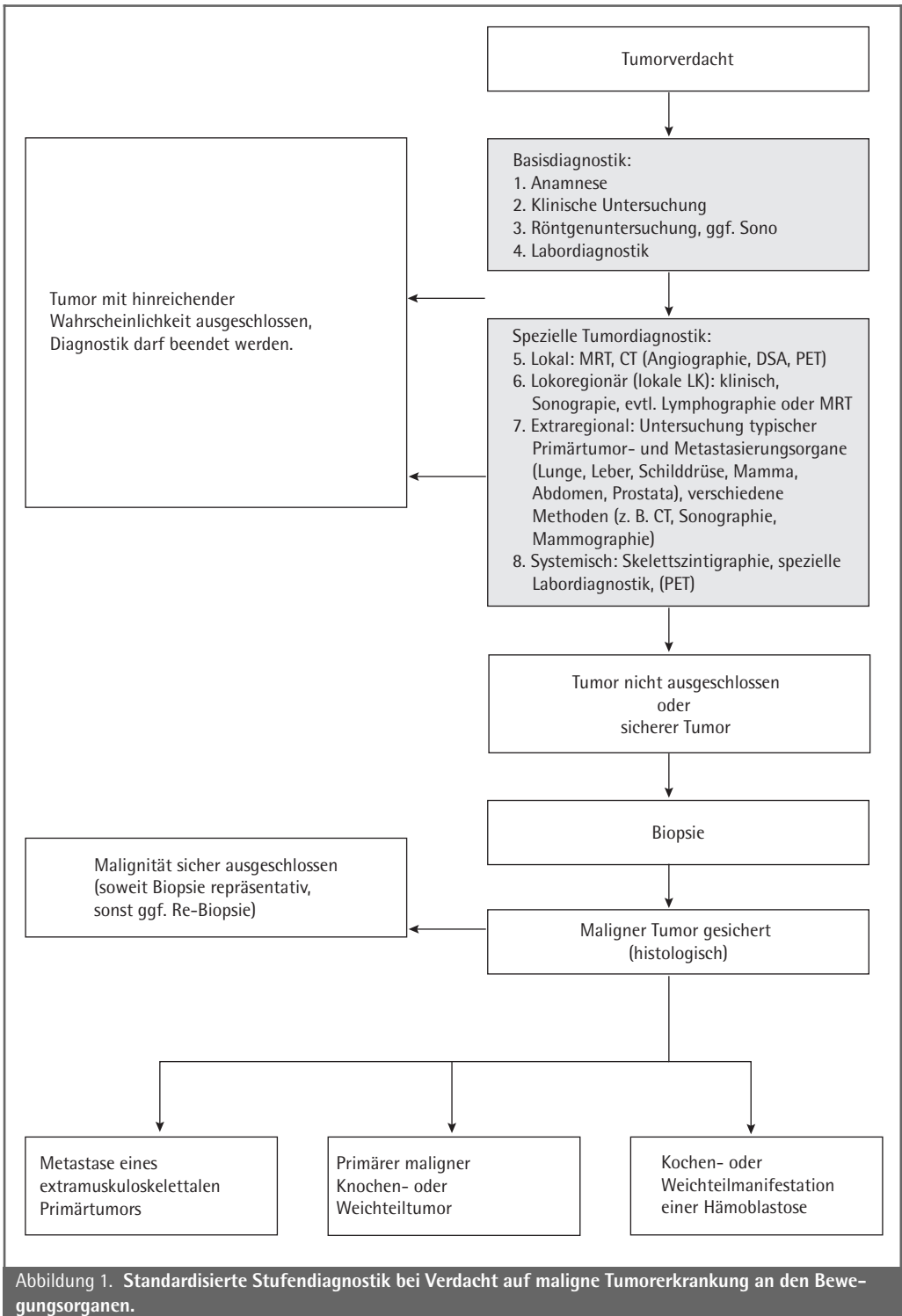


Abbildung 1. Standardisierte Stufendiagnostik bei Verdacht auf maligne Tumorerkrankung an den Bewegungsorganen.

- Schmerzhaft oder auch schmerzlose Schwellung, Lymphknotenschwellung
- Lokale Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Hyperthermie)
- Ungewollte Gewichtsabnahme bis zur Kachexie, reduzierter AZ
- Lähmungen
- Fraktur ohne adäquates Unfallereignis
- Nachtschweiß
- Blässe
- Leistungsknick

Ein Tumorauschluss ist mit hinreichender Wahrscheinlichkeit möglich, wenn nach klinischer, bildgebender und Labordiagnostik folgende Kriterien erfüllt sind:

- Keine Raumforderung nachweisbar oder
- Sichtbare Schwellung bzw. nachgewiesene Raumforderung oder unklare Beschwerden durch eine nicht-tumoröse Erkrankung erklärbar

Basisdiagnostik

■ Anamnese

- Allgemeine Anamnese
 - Vorliegen eines Morbus Paget
 - Risikofaktoren: chemische Noxen, frühere erhöhte Strahlenexposition, Immunsuppression
 - Allgemeines Leistungsvermögen
 - Zu- oder Abnahme des Körpergewichtes
 - Fieber, Schüttelfrost, Nachtschweiß

■ Spezielle Anamnese

- Lokalisation, Progredienz und zeitlicher Verlauf einer Schwellung
- Rötung, Überwärmung
- Subtile Schmerzanamnese (Wann treten im Tagesverlauf Schmerzen auf?)
- Funktionelle Beeinträchtigung

■ Klinische Untersuchung

- Inspektion
 - Inspektion des entkleideten Patienten
 - Lokalisation und Ausdehnung einer Schwellung, Beziehung zu anatomischen Nachbarstrukturen

- Entzündungszeichen, Hautverfärbung, Retraktionsphänomene (Apfelsinhaut)
- Muskelhypo- oder -atrophie

■ Palpation

- Tumorausdehnung und -konsistenz
- Beziehung zu Haut und tieferen Gewebeschichten (verschieblich oder fixiert)
- Druck- oder Bewegungsschmerz
- Palpation der Lymphknoten (submandibulär, supraclavikulär, axillär, inguinal, popliteal), subtile Untersuchung der lokoregionären Lymphknoten
- Palpation der Mammæ
- Palpation der Schilddrüse
- Palpation des Abdomens und der Nierenlager
- Rektal-digitale Untersuchung
- Untersuchung der Genitalien

■ Auskultation/Perkussion

- Perkussion und Auskultation der Lungen

■ Funktionsprüfung der betroffenen Extremität oder Region

- Gelenkbeweglichkeit nach Neutral-Null-Methode
- Sensomotorik und Durchblutung
- Umfangsmessung

■ Bildgebende Diagnostik

- Röntgenuntersuchung im Bereich der Tumorlokalisation (mindestens zwei Ebenen)
- Sonographie des Tumors (besonders bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf Weichteiltumor), im Einzelfall Dopplersonographie zur Darstellung der Tumor-Gefäß-Beziehung

■ Labordiagnostik

- Blutbild
- BSR
- CRP
- Elektrolyte (Ausschluss Hyperkalzämie)
- Alkalische Phosphatase (AP) sowie knochenspezifische AP: bei osteolytischen Prozessen

- Prostataspezifisches Antigen (PSA): erhöht bei Prostata-Ca
- Saure Phosphatase (SP): erhöht bei Prostata-Ca
- Harnsäure (HS): erhöht bei hohem Zellsatz, z. B. bei Hämoblastosen
- Eisen: bei Tumoren erniedrigt
- Gesamteiweiß: bei konsumierenden Prozessen erniedrigt
- Eiweißelektrophorese
- Urinstatus: Paraproteine, Hinweis auf Myelom (Plasmozytom)

Spezielle Tumordiagnostik

■ Lokale Diagnostik

(= apparative Untersuchung des lokalen Tumors)

- Magnetresonanztomographie (Untersuchungsgang mit T1- und T2-Wichtung sowie T1-Wichtung mit Gadolinium)
- Die Magnetresonanztomographie ist das Verfahren der Wahl in der lokalen Diagnostik der Ewing-Tumoren, die weiteren bildgebenden Verfahren sind gegebenenfalls im Einzelfall zu indizieren. Die MRT ermöglicht eine hervorragende Darstellung der Weichteile und somit die Abklärung der lokalen Tumorausdehnung einschließlich des Tumolvolumens sowie der Beziehung zu den Nachbarstrukturen (z. B. zu den Gefäßen und Nerven). Bei Verdacht auf einen malignen Knochentumor ist stets eine Bildgebung des gesamten tumortragenden Knochens zum Ausschluss von Skip-Metastasen erforderlich.
- Computertomographie (von Vorteil bei der Darstellung der kortikalen Knochenstrukturen)
- Positronenemissionstomographie (PET) (Wertigkeit noch nicht ausreichend validiert)
- Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) bzw. Angiographie zur Darstellung der Tumorgefäße (diagnostischer Stellenwert gering, von größerer Bedeutung sind diese Methoden im Rahmen der präoperativen

Tumorembolisation, beim Ewing-Sarkom nicht relevant)

■ Lokoregionäre Diagnostik

(Suche nach Lymphknotenmetastasen im Abstromgebiet – letztere treten bei muskuloskelettalen Primärtumoren selten auf)

- Sonographie
- Gegebenenfalls Computertomographie
- Gegebenenfalls Magnetresonanztomographie

■ Extraregionale Diagnostik

(= apparative Untersuchung tumorrelevanter Organe)

- Manifestationsorte von Metastasen: in erster Linie Lunge, Leber und Nebennieren
- Manifestationsorte von Primärtumoren: Mamma, Lunge, Schilddrüse, Prostata, Niere
- Röntgen-Thorax und Thorax-CT
- Abdomen- und Nephrosonographie, bei suspekten Befunden Abdominal-CT
- Mammographie
- Sonographie der Schilddrüse, gegebenenfalls Schilddrüsenzintigraphie
- Endoskopische Diagnostik (Gastro-, Kolo-, Rekto-, Zysto- oder Kolposkopie)

■ Systemische Diagnostik

(Ausbreitungsdiagnostik)

- Skelettszintigraphie (3-Phasen-Szintigraphie)
- Positronenemissionstomographie (PET) (Wertigkeit noch nicht ausreichend validiert)
- Spezielle Tumordagnostik:
 - Immunelektrophorese: bei Nachweis monoklonaler Antikörper Verdacht auf Myelom (Plasmozytom)
 - Hämoocult-Test
 - Tumormarker (z. B. NSE = Neuron-spezifische Enolase beim Ewing-Sarkom)

Tumormarker haben bei malignen Primärtumoren der Bewegungsorgane einen relativ geringen diagnostischen Wert. Ein Beitrag zur Artdiagnostik ist mangels spezifischer Tumor-

marker kaum möglich. Größere Bedeutung haben die Marker für die Verlaufsbeurteilung (z. B. NSE beim Ewing-Sarkom).

Biopsie

Besteht nach Abschluss der oben genannten nicht-invasiven Diagnostik weiterhin Tumorverdacht oder Unklarheit über Art und Dignität eines Tumors, ist die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe angezeigt. Das Ziel der Biopsie besteht darin, eine qualitativ und quantitativ ausreichende Menge repräsentativen Tumorgewebes zu gewinnen, ohne die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen. Empfehlenswert ist die Durchführung der Biopsie in der definitiv behandelnden Klinik.

■ Grundregeln der Biopsietechnik

- Entnahme der Probe bei Tumoren im Extremitätenbereich soweit distal wie möglich
- Wahl des Zugangs in der Schnittführung der wahrscheinlichen Definitiv-OP
- Direkter Zugang zum Tumor (kürzester Weg) ist zu bevorzugen, wobei die später notwendige Entfernung des Biopsiekanals *in toto* mit dem Tumorsektat berücksichtigt werden muss
- Keine Ausdehnung auf subtotale Tumorexstirpation
- Keine Eröffnung zusätzlicher Kompartimente oder Gelenke
- Keine Kontamination von Gefäß-Nerven-Strängen
- Drainageausleitung aus der Wunde oder in unmittelbarer Nähe des Wundwinkels
- Atraumatische Operationstechnik (z. B. Intrakutanannah) und subtile Blutstillung
- Ausreichende Gewebemenge (mindestens ein Kubikzentimeter)
- Meidung von Quetschung oder sonstiger Zerstörung des Gewebeverbandes
- Entnommene Gewebeprobe muss repräsentativ sein (vitales Gewebe aus der Tumorrandszone), im Zweifelsfall Schnellschnittuntersuchung zur Prüfung, ob Biopsiematerial vitale Tumoranteile enthält

■ Technik der Biopsie

- Geschlossene Verfahren
Nadelbiopsie und Feinnadelaspirationsbiopsie kommen bei Verdacht auf einen malignen soliden Knochentumor in der Regel nicht in Betracht.
- Offene Verfahren
 - Inzisionsbiopsie: partielle operative Freilegung des Tumors und Entnahme einer ausreichenden Gewebeprobe (wenn möglich Knochen- und Weichgewebe), makroskopische Beurteilung des Tumorgewebes möglich, bezüglich der Sicherheit der histologischen Diagnose den vorgenannten Methoden überlegen, daher noch immer Methode der Wahl (am Knochen gegebenenfalls Einsatz von Stanzen)
 - Exzisionsbiopsie (komplette Tumorentfernung): kommt ausnahmsweise bei Verdacht auf Malignisierung eines kleineren Osteochondroms in Betracht.

Bei der Einsendung der Präparate ist Folgendes zu beachten:

- Korrekte Beschriftung der Präparate
- Mitteilung wichtiger klinischer Angaben
- Übersendung bildgebender Befunde (Röntgen-, MRT- und/oder CT-Filme)
- In der Regel Fixierung der Präparate in 4 %igem Formaldehyd und/oder unverzügliche Einsendung unfixierter Präparate

Die histologische Beurteilung setzt spezielle Erfahrung auf dem Gebiet der relativ seltenen und gleichzeitig morphologisch stark differierenden Knochen- und Weichteiltumoren voraus. Eine Zweitbegutachtung durch einen Referenzpathologen ist häufig empfehlenswert und bei Behandlung im Rahmen der EURO-E.W.I.N.G.-99-Studie obligat.

Differenzialdiagnosen

- Entzündliche Prozesse (z. B. Osteomyelitis, Myositis ossificans)
- Gutartige Knochentumoren (z. B. Osteoidosteom)

- Andere primäre maligne Knochentumoren (Osteosarkom, Chondrosarkom etc.)
- Tumorsimulierende Weichteilveränderungen
- Knochenmetastasen
- Lymphome bzw. leukämische Infiltrate, Myelom (Plasmozytom)
- Eosinophiles Granulom

H3.9 Therapie

Die Behandlung der Ewing-Tumoren sollte in Zentren und im Rahmen kooperativer Studien erfolgen. Im deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz) und einigen europäischen Ländern (Großbritannien, Frankreich, Niederlande) ist die EURO-E.W.I.N.G.-99-Studie (EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups Ewing Tumour Studies 1999) etabliert:

Protokoll-Koordination:

Westfälische Wilhelms-Universität Münster
 Klinik für Kinderheilkunde
 Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 48149 Münster
 E-Mail: ewing@uni-muenster.de

Bezüglich des Erkrankungsstadiums und der Ausbreitungscharakteristika sind aus Sicht des Therapeuten zu unterscheiden:

- Lokalisiertes Ewing-Sarkom (ohne Nachweis von Metastasen)
- Ewing-Sarkom mit nachgewiesenen Lungen-/Pleurametastasen
- Ewing-Sarkom mit extrapulmonalen Metastasen
- Ewing-Sarkom-Rezidiv

Therapieziele

Ein kurativer Therapieansatz im engeren Sinne ist nur beim lokalisierten Ewing-Sarkom ohne Metastasennachweis gegeben. Aufgrund der Strahlensensibilität und der verfügbaren hochpotenten Chemotherapie wird aber auch bei Patienten mit Lungenmetastasen eine kurative Zielstellung aufrechterhalten.

Beim extrapulmonal metastasierenden Ewing-Sarkom besitzt die Therapie palliativen Charakter.

Therapiemodalitäten

- Lokal
 - Operative Therapie (weite oder radikale Resektion nach *Enneking*)
 - Strahlentherapie
- Systemisch
 - Antineoplastische Chemotherapie (Kombinationstherapie unter Einsatz folgender Medikamente: First-line: Doxorubicin, Methotrexat/Leukovorin, Ifosfamid, Cisplatin; Second-line: Carboplatin und Etoposid)

Therapieablauf

Kurative Therapie

Aufgrund der hohen Rate okkultter Metastasen (insbesondere pulmonal) beginnt die Behandlung mit einer induktiven (somit neoadjuvanten) aggressiven Polychemotherapie (protokollgerecht im Rahmen kooperativer Studien, z. B. nach dem Euro-E.W.I.N.G.-99-Protokoll). Im zeitlichen Abstand folgt die lokale Behandlung. Die operative Tumorresektion ist gegenüber einer alleinigen Bestrahlung vorzuziehen, wird aber gegebenenfalls durch Vorbestrahlung (inoperable Tumoren, Non-responder) oder Nachbestrahlung ergänzt. Extremitäten-erhaltende Eingriffe sind in vielen Fällen möglich, die onkologische Qualität (= Radikalität) des operativen Eingriffes besitzt jedoch Vorrang gegenüber dem Funktionserhalt. Anschließend wird die Chemotherapie fortgesetzt (Konsolidierung). Beim Vorliegen pulmonaler Metastasen erfolgt nach Möglichkeit eine bilaterale thorakale Exploration und Resektion.

Palliative Therapie

Bei generalisiertem Tumorleiden (extrapulmonale Metastasen), Primärtumorsitz am Körperstamm und/oder inoperablem Primärtumor ist meistens nur eine palliative Therapie angezeigt

bzw. möglich. Dabei steht die Wahrung der Lebensqualität (Schmerzlinderung, Funktionserhalt) im Vordergrund. Ablative operative Eingriffe sind in diesen Fällen nur selten indiziert.

Operative Therapie

Allgemeine Indikationskriterien

- Grundvoraussetzung ist die gesicherte Diagnose eines Ewing-Tumors
- Bei kurativem Therapieansatz (lokalisiertes Tumorleiden, auch bei Vorliegen von Lungenmetastasen) ist die Operationsindikation bei Operabilität des Tumors gegeben
- Bei palliativem Therapieansatz (generalisiertes Tumorleiden) ist die Operationsindikation abhängig von der Gesamtsituation des Patienten (gegebenenfalls Tumormassenreduktion, im Einzelfall Resektion von Metastasen, Therapie und Prophylaxe von Komplikationen)

Onkologische Qualität operativer Eingriffe [1]

- Intraläsionale Resektion: Tumor intraoperativ eröffnet und/oder makroskopischer Tumorrest verblieben (beim Ewing-Tumor nicht zulässig)
- Marginale Resektion: En-bloc-Resektion des nicht-eröffneten Tumors, jedoch tangiert die Resektionslinie die Pseudokapsel (beim Ewing-Tumor nicht zulässig)
- Weite Resektion: Tumor, Pseudokapsel, Biopsienarbe und -kanal werden mit ausreichendem Sicherheitsabstand (am Knochen beträgt dieser 5 cm) en bloc entfernt, jedoch nicht das tumortragende Kompartiment (Beispiel: transmedulläre Amputation)
- Radikale Resektion: Entfernung des Tumors mit tumortragendem Kompartiment, Biopsienarbe und -kanal (Beispiel: Exartikulation).

Operative Therapie unter Berücksichtigung von Tumorstadium und Ausbreitung

- Lokalisierter Ewing-Tumor ohne Metastasen: weite oder radikale Resektion des Tu-

mors nach *Enneking* [1] nach sechs Zyklen induktiver Chemotherapie

- Ewing-Tumor mit pulmonalen Metastasen:
 - Weite oder radikale Resektion des Tumors nach *Enneking* [1] nach sechs Zyklen induktiver Chemotherapie
 - Nach Möglichkeit bilaterale thorakale Exploration und Resektion der Lungenmetastasen [8]
- Ewing-Tumor mit extrapulmonalen Metastasen:
 - Einzelfallentscheidung:
 - Weite oder radikale Resektion des Tumors nach *Enneking*
 - Bestrahlung der Metastasen, selten operative Entfernung
- Ewing-Tumor-Rezidiv:
 - Weite oder radikale Resektion, wobei insbesondere ablative Therapieverfahren in Betracht kommen, soweit bezüglich der Tumorausbreitung noch vertretbar; gegebenenfalls Radiatio oder Chemotherapie, zum Teil auch hochdosiert (myeloablativ) mit Stammzelltransplantation

Häufige Operationsverfahren

Soweit realisierbar sind extremitätenerhaltende Eingriffe anzustreben:

- Weite Resektion
- Radikale Resektion

Die notwendige Defektrekonstruktion erfolgt zum Beispiel durch:

- Tumorendoprothesen (einschließlich Beckenteilersatz bei innerer Hemipelvektomie)
- Autologe Knochentransplantation (z. B. Fibula pro Humero)
- Homologe Knochentransplantation (Allograft, Composite-Graft)

Alternativ (besonders bei Rezidiven) kommen ablative Operationsverfahren in Betracht, welche in Abhängigkeit von den Kompartimentgrenzen als weite oder radikale Eingriffe zu werten sind:

- Amputation
- Exartikulation
- Hemipelvektomie
- Schultergürtelresektion

Umdrehplastik

Eine Mittelstellung zwischen extremitätenerhaltenden und ablativen Operationsverfahren nehmen die verschiedenen Techniken der Umdrehplastik ein [13]. Diese biologischen Rekonstruktionsverfahren stellen insbesondere bei den oft jugendlichen Patienten eine funktionell hochwertige Alternative dar. Neben den funktionellen Aspekten besteht ein Hauptvorteil darin, dass es sich um eine endgültige und kaum revisionsbedürftige Versorgung handelt, während endoprothetische Rekonstruktionsverfahren bei jungen Patienten vor Abschluss des Wachstums problematisch sind.

Planung und Vorbereitung

Voraussetzungen für die Durchführung der Operation sind:

- Abgeschlossene Tumordiagnostik einschließlich histologischer Sicherung der Diagnose
- OP-Fähigkeit des Patienten
- Operabilität des Primärtumors
- Onkochirurgische Erfahrung des Operateurs

Kontraindikationen

- Unvollständige Diagnostik
- Fehlende OP-Fähigkeit des Patienten

Allgemeine Komplikationen

- Wundheilungsstörung
- Infektion
- Gefäß-Nerven-Läsion
- Venenthrombose
- Lungenembolie

Spezielle Komplikationen

- Lokalrezidiv
- Implantatspezifische Komplikationen
- Pseudarthrosen und Frakturen

Spezielle Folgen

- Beinlängendifferenz

Postoperative Nachbehandlung

- Physiotherapie
- Gegebenenfalls Versorgung mit Orthesen, Prothesen

Nicht-operative (adjuvante) Therapie

Strahlentherapie

Ewing-Tumoren sind strahlensensibel. Vor Jahren hatte deshalb die Strahlentherapie als Lokalbehandlung den gleichen Stellenwert wie die Tumorsektion. Inzwischen wird die operative Entfernung des Tumors eindeutig favorisiert. Als prä- oder postoperative Bestrahlung oder bei inoperablen Tumoren besitzt die Radiotherapie jedoch weiterhin einen hohen Stellenwert.

Chemotherapie

Die hohe Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie ist sicher nachgewiesen und hat zu einer entscheidenden Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt (von weniger als 10 % vor auf 55–65 % 5-Jahres-Überlebensrate nach Einführung der Chemotherapie [6]).

H3.10 Tumornachsorge - Kontrolluntersuchungen

Empfehlungen

- Im Jahr 1 und 2: alle drei Monate klinische Untersuchung, lokale Röntgenkontrolle, Labor, Thorax-CT, Ganzkörper-Skelettszintigraphie; alle sechs Monate lokales MRT
- Im Jahr 3 bis 5: alle sechs Monate klinische Untersuchung, lokale Röntgenkontrolle,

Labor, Thorax-CT, Ganzkörper-Skelettszintigraphie; alle zwölf Monate lokales MRT

- Ab Jahr 6 alle zwölf Monate: lokale Röntgenkontrolle, Labor, Thorax-CT, Ganzkörper-Skelettszintigraphie, lokales MRT

H3.11 Aufklärung

- Aufklärung über Heilungschancen in Abhängigkeit vom Stadium
- Art und Dauer der Therapie, mögliche Komplikationen
- Aufklärung über mögliche Amputation bei Auftreten schwerwiegender Komplikationen

H3.12 Stufenschema Therapeutisches Vorgehen

- Stufe 1 (ambulant): nicht-invasive Tumordiagnostik, Nachsorge
- Stufe 2 (ambulant/stationär): invasive und nicht-invasive Tumordiagnostik
- Stufe 3 (stationär): operative Therapie

H3.13 Natürlicher Verlauf

Unbehandelt Tumorprogression und letaler Verlauf, keine Spontanheilung

H3.14 Prognose

Bei lokalisiertem Ewing-Tumor sind nach Chemotherapie (Induktion und Konsolidierung), operativer Tumorresektion und/oder Bestrahlung 5-Jahres-Überlebensraten von über 55–65 % möglich. Bei primären Metastasen überleben 35 % der Patienten [6].

H3.15 Prävention

- Meidung erhöhter Strahlenexposition

H3.16 Perspektiven

- Optimierung der Chemotherapie (Verbesserung der Wirksamkeit, Reduktion der Nebenwirkungen)
- Optimierung der Tumornachsorge (z. B. durch PET)

Literatur

- 1 Enneking WF (1983) *Musculoskeletal Tumor Surgery*. Churchill Livingstone, New York
- 2 Enneking WF (1986) A System of Staging Muskuloskeletal Neoplasms. *Clin Orthop Rel Res* 204: 9-24
- 3 Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ (1993) A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Rel Res* 286: 241–246
- 4 Dahlin DC, Unni KK (1986) Bone tumors. In: Thomas CC (ed) *General aspects and data on 8542 cases*. Springfield IL
- 5 Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G (1998) *Knochtumoren*. Springer, Heidelberg
- 6 Jürgens H, Exner U, Gadner H et al (1988) Multidisciplinary treatment of Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of an European Cooperative Trial. *Cancer* 61: 23
- 7 Meister M, Hölzel D (1999) *Knochtumoren – Weichteilsarkome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Tumorzentrum München
- 8 Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J, Fröhlich B, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H (1998) Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol* 9(3): 275–281
- 9 Price CH, Jeffree GM (1977) Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946–1974, in relation to age, sex, tumour site and histology. *Br J Cancer* 36: 511–522
- 10 Roessner A, Jürgens H (1993) *Neue Aspekte zur Pathologie des Ewing-Sarkoms. Osteoradiologie* 2: 57
- 11 Schajowicz F (1994) *Tumors and Tumorlike Lesions of Bone*. Springer, Heidelberg
- 12 Ushigome S, Machinami R, Sorensen PH (2002) *Ewing sarcoma/Primitive neuroectodermal tumour (PNET) Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone (WHO)*. IARC Press, Lyon, 298
- 13 Winkelmann W (1995) *Orthopädische Operationslehre: Knochen- und Weichteiltumoren*. Thieme, Stuttgart, pp 251–350

- 14 Wittekind Ch, Wagner G (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Heidelberg, 5. Auflage, 97–107

Verfahren der Konsensbildung

Erstellt durch die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie und dem Bundesverband der Ärzte für Orthopädie.

Autoren: Torsten Prietzel, Leipzig; Georg von Salis-Soglio, Leipzig

Leitlinienkoordinator: Georg von Salis-Soglio, Leipzig

Bei dieser Leitlinie fand keine interdisziplinäre Abstimmung statt.