

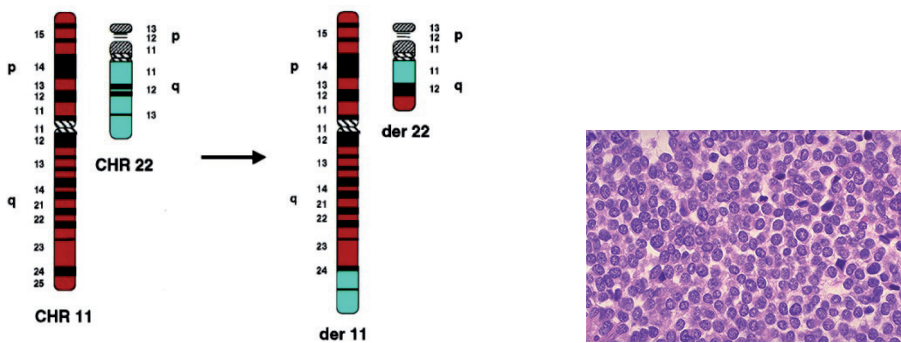
Ewing 2008

EudraCT number: 2008-003658-13

Trial Code: EWING2008

► Ewing Sarkome

Ewing Sarkome sind seltene, bösartige, meist vom Knochen ausgehende Tumoren. Die Tumorzellen sehen unter dem Mikroskop klein, blau und rund aus und lassen sich durch Oberflächenmarker und bestimmte, nur in Ewing Sarkom Zellen nachweisbare genetische Marker sicher identifizieren.

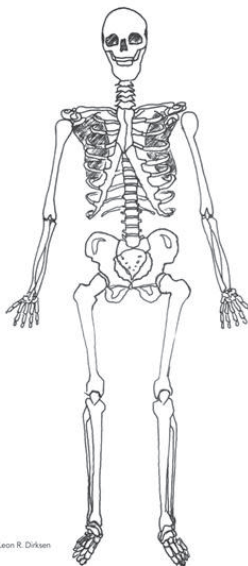


Genveränderung t11;22 (de Alava, JCO 2000).

Ewing Sarkom Zellen unter dem Mikroskop.

In Deutschland sind jährlich ca. 120 Neuerkrankungen zu verzeichnen. Die meisten der Patienten sind zwischen 10 und 25 Jahre alt. Selten trifft das Sarkom auch sehr kleine Kinder oder ältere Menschen. Am häufigsten sind das Becken und die Oberschenkelknochen betroffen, grundsätzlich kann das Ewing Sarkom aber in allen Knochen oder auch außerhalb des Skelettsystems entstehen.

Weichteil 15%



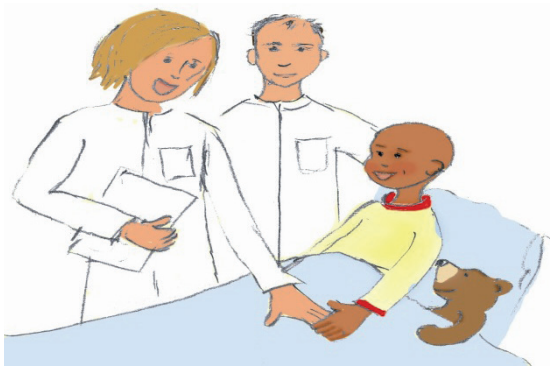
Knochen 85%

- Kopf und Hals 4.0 %
- Clavicula 1.0%
- Humerus 4.5 %
- Thoraxwand 23%
- Ulna/Radius 2.0 %
- Becken 23.0%
- Hand 0.5%
- Femur 11%
- Fibula /Tibia 15%
- Fuß 1.0%

Ausbreitungsmuster des Ewing-Sarkoms.

Das Ewing Sarkom hat die Tendenz, sich sehr schnell im Körper auszubreiten und die Lungen und weitere Knochen zu befallen. Ein ungebremstes Wachstum des Sarkoms und die metastatische Ausbreitung würden innerhalb von Monaten zum Tode führen. Mit einer Kombinations-Chemotherapie gelingt es, das weitere Wachstum des Tumors und dessen metastatische Ausbreitung zu unterbinden. Die Tumorherde müssen dann lokaltherapeutisch, das heißt mit einer Operation und/oder Strahlentherapie behandelt

werden. Die Heilungschancen sind für Patientinnen und Patienten, bei denen nur ein Tumorherd nachweisbar ist, sehr gut. Drei von vier Patientinnen und Patienten mit einer solchen lokalisierten Erkrankung können heute geheilt werden.



Die Heilungschancen sind sehr gut, wenn nur ein Tumorherd nachweisbar ist.

Die Behandlung erfolgt in Deutschland und vielen europäischen und außereuropäischen Ländern nach einem festgelegten Behandlungsprotokoll. Das aktuelle Protokoll heißt EWING 2008. Es gibt vier Vorläuferstudien, in denen mehr als 2000 Kinder und Jugendliche behandelt wurden und deren Ergebnisse die Grundlage für die Entwicklung dieser neuen Studie gebildet haben. Das Protokoll wurde von internationalen Spezialisten auf dem Gebiet der Ewing Sarkome entwickelt. Bei schwierigen Therapieentscheidungen kann ein Team erfahrener Spezialisten zu Rate gezogen werden. Zudem bietet die internationale Ewing Studienzentrale in Essen eine individuelle Beratung für Betroffene an. Die Patienten, die an der EWING 2008 Studie teilnehmen, helfen das Wissen über Ewing Sarkome und deren Behandlung weiter zu vertiefen. In allen beteiligten Ländern wurde das EWING 2008 Protokoll von den zuständigen Ethik-Kommissionen und Behörden überprüft und genehmigt.

► Ziel von EWING 2008

Ziel der EWING 2008 Studie ist eine Verbesserung der Heilungsaussichten für Patienten mit Ewing Sarkom. Es wird überprüft, ob der Einsatz bestimmter Medikamente eine Verbesserung der Heilungsaussichten bewirken kann.

Ergänzende Fragestellung betreffen

- Die Wertigkeit eines speziellen Untersuchungsverfahrens, der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).
- Eine Untersuchung, ob die Dauer vom Auftreten erster Anzeichen der Erkrankung bis zur Diagnosestellung eine Auswirkung auf die Ausbreitung der Erkrankung im Körper und die Überlebensaussichten hat.
- Die Lebensqualität der Patienten während und nach Ende der Behandlung. Diese wird durch Fragebögen erfaßt. Die Bögen werden den Familien, die an der Studie teilnehmen möchten, nach Hause geschickt.

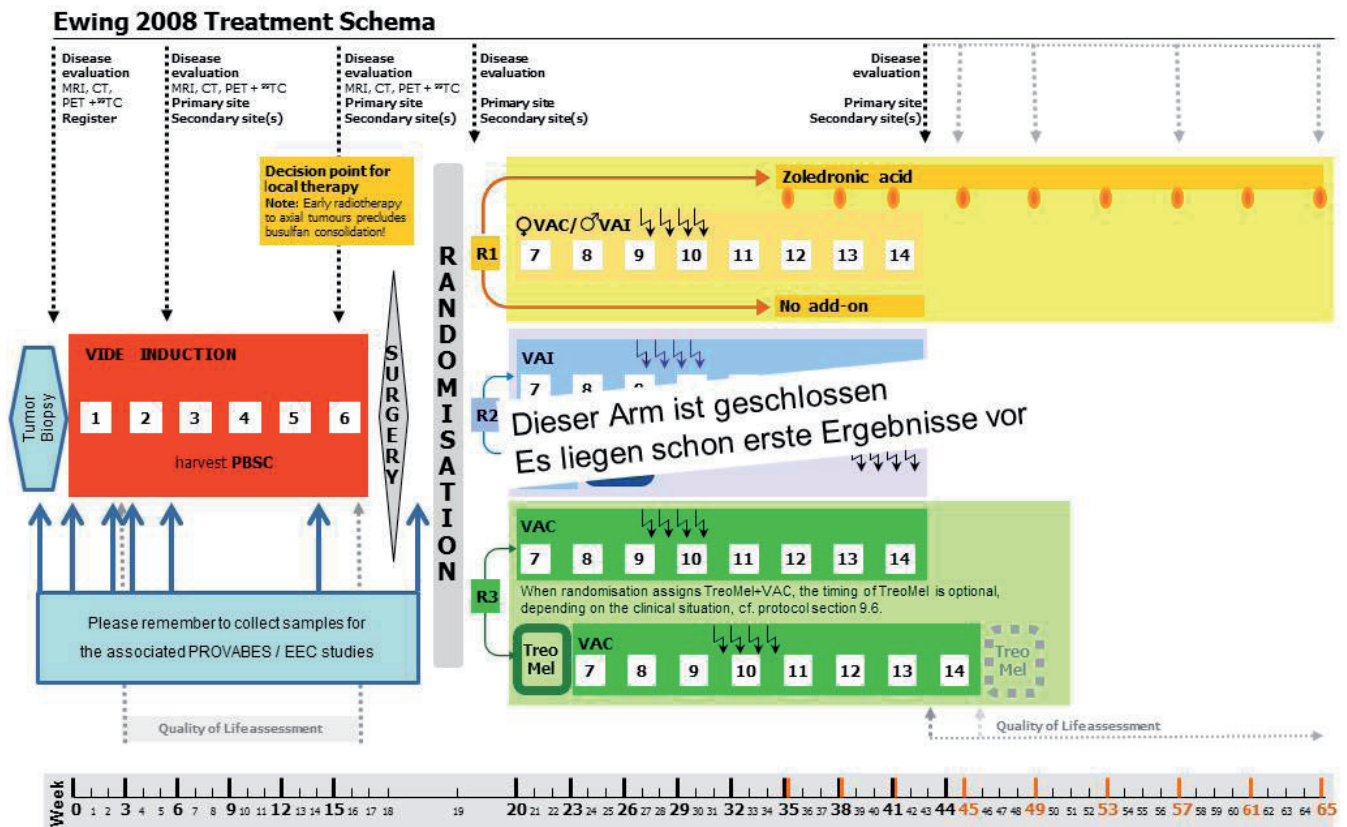
In begleitenden Laborstudien werden Ewing Sarkom Zellen erforscht.

Ziele der Forschungsaktivitäten sind:

1. Einen Beitrag zur Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten zu leisten. Für dieses Projekt werden neue und bereits gut in der Therapie von Ewing Sarkomen etablierte Medikamente in Kombinationen zu testen, um herauszufinden welche Kombinationen eine bessere Wirksamkeit zeigen.
2. Zu testen, ob es bestimmte Marker auf den Tumorzellen gibt, die vorhersagen können, wie die Tumoren auf die Chemotherapie ansprechen werden
3. Mit einem neuen Verfahren zirkulierende Tumorzellen (DNA), also Tumorzellen oder deren Bestandteile, im Blut nachzuweisen. Hier wird erforscht, ob die Menge an Tumor DNA im Blut, über die Zeit gemessen, etwas über das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie aussagen kann.

► Ablauf der Behandlung nach EWING 2008

Der Behandlungsablauf ist schematisch in einem Therapieplan dargestellt.



► Diagnosephase

Eine sorgfältige Diagnostik zu Beginn der Erkrankung ist notwendig, um die Ausbreitung der Tumorerkrankung festzustellen, damit alle Orte an denen Tumoren nachweisbar sind, bei der Behandlung besonders berücksichtigt werden können. In der EWING 2008 Studie soll herausgefunden werden, welchen Stellenwert die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Diagnostik hat. Bei diesem Verfahren wird den Patienten schwach radioaktiv markierter Zucker (Glukose) gespritzt. Der Zucker reichert sich dort im Körper an, wo ein vermehrter Zellstoffwechsel oder ein vermehrtes Zellwachstum stattfindet. Dieses ist in bestimmten Organen wie etwa dem Gehirn normalerweise der Fall, ist aber auch ein Merkmal von bösartigen Tumorzellen. Diese können somit durch ihren vermehrten Glukoseverbrauch entdeckt werden. Es soll getestet werden, ob die PET-Untersuchung die bislang übliche Skelettszintigraphie ersetzen kann. Bei der Szintigraphie wird schwach radioaktiv markiertes Technetium gespritzt, welches sich in Knochen, die vermehrten Stoffwechsel haben, besonders anreichert. Die PET-Untersuchung ist optional. Da sich das Ewing Sarkom auch im Knochenmark ansiedeln kann wird im Rahmen der Diagnostik auch Knochenmark entnommen.

► Chemotherapiephase (Induktionschemotherapie)

Die Behandlung besteht aus einer Kombination verschiedener Medikamente von denen bekannt ist, daß diese die Sarkom Zellen angreifen; diese werden Zytostatika oder Chemotherapie genannt. Die Medikamente werden kombiniert, um ihre verschiedenartigen Wirkweisen auf die Tumorzellen auszunutzen. Man geht davon aus, dass die Medikamente so eine sich gegenseitig verstärkende Wirkung entfalten. Sie werden als Infusion oder in Form von Tabletten gegeben.

In der Induktionsphase werden vier Medikamente kombiniert: Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid. Diese Medikamente sind alle zur Krebsbehandlung zugelassen und werden seit vielen Jahren in der Behandlung des Ewing Sarkoms eingesetzt.

► Lokalthherapie: Operation und/oder Strahlentherapie

Durch Chemotherapie allein lässt sich das Ewing Sarkom nicht heilen. Daher werden zusätzlich zur Chemotherapie eine chirurgische Entfernung des Tumors und/oder eine Strahlentherapie durchgeführt.

Die Lokalthherapie sollte unbedingt an spezialisierten Zentren erfolgen. Die EWING 2008 Studienzentrale verfügt über ein Team von Referenz-Onkologen, -Chirurgen, -Orthopäden, -Strahlentherapeuten und -Radiologen, die gerne bereit sind, die sehr wichtige Planung der Lokalthherapie zu begleiten.

► Chemotherapiephase (Adjuvante Chemotherapie)

Die Chemotherapie nach der Operation wird risikoangepasst durchgeführt.

Gegenstand dieser Studie ist die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeit der Ewing Sarkom Erkrankung. Dazu werden in den einzelnen Risikogruppen in Ergänzung zur Standardtherapie zusätzliche Medikamente nach dem Zufallsprinzip unter kontrollierten Bedingungen eingesetzt. Diese Medikamente sind derzeit noch nicht für die Anwendung bei dieser Erkrankung zugelassen. Eine mögliche Erweiterung der bisherigen Zulassung hängt auch von dem Ergebnis dieser Studie ab.

Risikogruppe R1

Für eine Behandlung in R1 kommen folgende Patienten in Frage:

- Patienten deren Tumoren ein gutes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie zeigt. Das bedeutet, dass die Pathologen im Operationspräparat weniger als 10% lebende Tumorzellen finden.
- Patienten die entweder bei Diagnosestellung schon operiert werden, oder nicht operiert werden können und einen kleinen Tumor bei Diagnose hatten.

Die Patienten der Gruppe R1 erhalten nach der Operation 8 Kurse der Chemotherapie Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid (weiblich), oder Ifosfamid (männlich). Sie werden für eine Zusatztherapie mit Zolendronat – auch Zolendronsäure genannt – oder für keine Zusatztherapie randomisiert. Die Zusatztherapie beginnt parallel zu dem sechsten Kurs der Erhaltungskemotherapie und endet vier Monate nach Ende der Chemotherapie. Es soll überprüft werden, ob die Zusatztherapie die Heilungschancen verbessert.

Risikogruppe R2loc

Patienten mit schlechtem Ansprechen erhalten acht Kurse Vincristin, Actinomycin D und Ifosfamid oder einen Kurs Vincristin, Actinomycin D und Ifosfamid und eine Hochdosiskemotherapie mit den Medikamenten Busulfan und Melphalan mit nachfolgender Rückgabe von patienteneigenen Blutstammzellen. Welche von den beiden Therapien in Frage kommt wird von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, gemeinsam mit uns entschieden.

Risikogruppe R2pulm

Patienten, die bereits bei Diagnosestellung Lungenmetastasen hatten, erhalten acht Kurse Vincristin, Actinomycin D und Ifosfamid und eine Ganzlungenbestrahlung.

Risikogruppe R3

Patienten, die bereits bei Diagnosestellung andere Metastasen als Lungenmetastasen mit oder ohne zusätzliche Lungenmetastasen aufweisen, erhalten acht Kurse Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid oder acht Kurse Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid plus eine Hochdosiskemotherapie mit den Medikamenten Treosulfan und Melphalan und nachfolgender Rückgabe von patienteneigenen Blutstammzellen. Es soll überprüft werden, ob die zusätzliche Hochdosistherapie das Überleben der Patienten verbessert.

► Randomisation/Vergleich verschiedener Therapiestrategien

In den Risikoarmen R1 und R3 wird in der EWING 2008 Studie eine Randomisation angeboten. Eine Randomisation ist ein Vergleich von Therapiestrategien, von denen noch nicht bekannt ist, welche zu einem besseren Ergebnis führen. Um die Therapiestrategien zu vergleichen, muss eine Zufallsverteilung der Patienten in die verschiedenen Therapiegruppen stattfinden. Nur so kann sichergestellt werden, dass für die verschiedenen Therapiegruppen gleiche Ausgangsbedingungen herrschen, um eine möglichst hohe wissenschaftliche Aussagekraft zu haben. In der EWING 2008 Studie werden verschiedene Therapiemöglichkeiten randomisiert. Es wird eine offene Randomisation durchgeführt, so daß alle Beteiligten wissen welche Medikamente gegeben werden.

Wesentliche neue Erkenntnisse über die Behandelbarkeit der Ewing Sarkom Erkrankung, die aus dem EWING 2008 Protokoll resultieren, werden in die medizinische Fachliteratur Eingang finden und so der Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung zur Verfügung stehen. Selbstverständlich stehen diese Informationen auch Betroffenen zur Verfügung. Selbstverständlich fließen keine persönlichen Daten in die Datenbank ein, noch werden persönliche Daten veröffentlicht.

► Patientenaufklärung und Ethik

Alle Patienten erhalten vor Teilnahme an der EWING 2008 Studie eine ausführliche schriftliche und mündliche Aufklärung. Die Patienten und/oder Sorgeberechtigten unterzeichnen vor Beginn der Studienbehandlung eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde von nationalen und internationalen Ethikkommissionen geprüft und anerkannt.

