

Cyclophosphamide Compared With Ifosfamide in Consolidation Treatment of Standard-Risk Ewing Sarcoma: Results of the Randomized Noninferiority Euro-EWING99-R1 Trial.

Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, Le Teuff G, Michon J, Ladenstein R, Marec-Bérard P, van den Berg H, Hjorth L, Wheatley K, Judson I, Juergens H, Craft A, Oberlin O, Dirksen U.

J Clin Oncol. 2014 Aug 10;32(23):2440-8. Epub 2014 Jun 30.

---

Seltene Erkrankungen sind selten – das ist bereits definitionsgemäß festgelegt und insofern keine Überraschung, stellt in der Erforschung dieser Krankheiten jedoch ein ernsthaftes Problem dar. Am offensichtlichsten ist dies in der klinischen Forschung. In Studien ist die Fallzahl oft zu gering, um differenzierte Fragestellungen beantworten zu können. Wesentliche Fragen in der Behandlung von seltenen Erkrankungen bleiben so auch in den kommenden Jahren ungelöst.

Diese Limitationen können nur mit gemeinsamen Anstrengungen umgangen werden. Kooperationen der entsprechenden Zentren sind erforderlich. Darüber hinaus ist zur Rekrutierung von ausreichend Patienten ein langer Atem vonnöten.

Vorbildlich ist dies in der pädiatrischen Hämato-Onkologie gelöst. Die überwiegende Mehrheit der Patienten wird im Rahmen von Studien behandelt. Vor allem bei seltenen Tumoren handelt es sich dabei um internationale Studien. Eine aktuelle Arbeit aus dem TranSaRNet zeigt dies exemplarisch.

Die Studie der Euro-EWING99-Gruppe stellte die Frage, ob man bei Ewing-Sarkom-Patienten nach der Induktionstherapie Ifosfamid durch Cyclophosphamid ersetzen könne. Untersucht wurde dies bei Patienten der Standard-Risikogruppe mit lokalisierter Erkrankung. Diese Fragestellung ist wichtiger als es initial vielleicht scheint. Im Kern geht es um die Verhinderung der in der Onkologie teils erheblichen Therapietoxizität. Ifosfamid ist gut wirksam, jedoch entwickelt ein relevanter Teil der Patienten langfristig eine renale Tubulopathie. Die Studie konnte zeigen, dass man in der untersuchten Gruppe Ifosfamid durch Cyclophosphamid ersetzen kann. Die abschließende Bewertung hängt jedoch noch von langfristigen Toxizitätsdaten ab.

Im Rahmen der Studie wurden 856 Patienten mit Ewing-Sarkom randomisiert. Dies ist eine wirklich beachtliche Anzahl, wenn man bedenkt, dass in Deutschland jährlich nur etwa 120 Neuerkrankungen auftreten. Darüber hinaus wurden für eine einheitliche Studienpopulation weniger als die Hälfte der eigentlich verfügbaren Patienten in der Studie eingeschlossen.

In der Summe ist die Arbeit ein schönes Beispiel für hochwertige klinische Studien bei einer seltenen Erkrankung. Vergleichbare Arbeiten sollten auch bei anderen seltenen Erkrankungen möglich sein. Möglichkeiten zur Kooperation der entsprechenden behandelnden Zentren gibt es viele, nicht zuletzt stellen auch die Forschungsverbünde des BMBF dafür ein gutes Forum dar.

---

Rare diseases are rare - this is determined by definition and thus no surprise. However, it is a serious problem in the study of these diseases, most obvious in clinical research. In most cases, the sample size is too small to answer sophisticated questions. In this way, key issues in the treatment of rare diseases will remain unresolved in the coming years.

These limitations can be overcome only with joint efforts. Cooperation of the respective centers is indispensable. Moreover, the recruitment of a sufficient number of patients requires perseverance. Most of these issues have been tackled in the pediatric hemato-oncology community in an exemplary manner. The vast majority of patients are treated within the framework of studies. In the case of rare tumors, these are usually international studies. A recent paper from the TranSaRNet illustrates this nicely.

The Euro-EWING99 study group addressed the following question: Can we replace ifosfamide by cyclophosphamide after induction therapy in standard risk Ewing sarcoma patients? This question is more important than it might initially seem. In essence, it is about the prevention of therapy toxicity and long-term side-effects. Ifosfamide is highly effective, but a relevant part of the patients develop renal tubulopathy. The study was able to show that one can indeed replace ifosfamide by cyclophosphamide in the investigated group. The final evaluation, however, still depends on long-term toxicity data.

For the study, 856 with Ewing sarcoma patients were randomized. This is a really impressive number considering that each year only about 120 new cases occur in Germany. In addition, less than half of the actually available patients were included in the study to reach a relatively uniform study population.

In summary, the work is a fine example of high-quality clinical trials in a rare disease. Similar work should also be possible in other rare diseases. There are many opportunities for cooperation between the corresponding centers - not least the BMBF-funded research networks on rare diseases should present a good forum for this purpose.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich