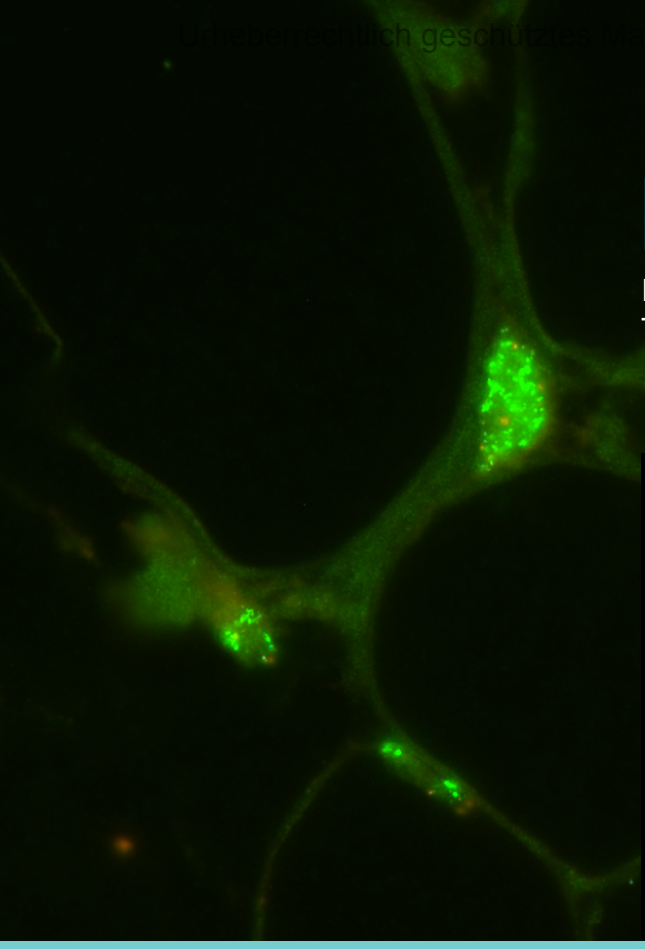
Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag



MANUAL

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Knochentumoren und Weichteilsarkome

6. Auflage 2017

TUMORZENTRUM MÜNCHEN | TZM

Tumorzentrum München
an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

in Zusammenarbeit mit dem

CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE CANCER CENTER

ZUCKSCHWERDT

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Knochentumoren und Weichteilsarkome

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Tumorzentrum München

an den Medizinischen Fakultäten
der Ludwig-Maximilians-Universität
und der Technischen Universität

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Weitere in dieser Reihe erschienene Manuale:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom

W. Zuckschwerdt Verlag
München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

MANUAL

Knochentumoren und Weichteilsakome

Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. L. Lindner
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

6. überarbeitete Auflage 2017

Herausgeber:

Tumorzentrum München
Geschäftsstelle
Pettenkoferstraße 8a
D-80336 München
Telefon (089) 44005-22 38
Telefax (089) 44005-47 87
E-Mail TZMuenchen@med.uni-muenchen.de
Internet http://www.tumorzentrum-muenchen.de

W. Zuckschwerdt Verlag
München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Im Internet sind auf der Seite
http://www.tumorzentrum-muenchen.de
folgende Manuale für die Mitglieder des Tumorzentrums abrufbar:

Endokrine Tumoren
Gastrointestinale Tumoren
Hirntumoren und spinale Tumoren
Knochentumoren und Weichteilsarkome
Kopf-Hals-Malignome
Leukämien, myelodysplastische Syndrome und myeloproliferative Neoplasien
Maligne Lymphome
Maligne Melanome
Maligne Ovarialtumoren
Malignome des Corpus uteri
Mammakarzinome
Multiples Myelom
Psychoonkologie
Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie
Tumoren der Lunge und des Mediastinums
Urogenitale Tumoren
Vulvakarzinom
Zervixkarzinom

Weitere Informationen auch bei:
http://www.krebsinfo.de

Wichtiger Hinweis für den Benutzer:
Die an diesem Buch beteiligten Autoren und Herausgeber haben sich große Mühe gegeben, dass die diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen dem aktuellen Stand des Wissens und den aktuellen Leitlinien entsprechen und die Auswahl der Medikamente und ihre Dosierung ohne Fehler angegeben sind. Dennoch entbindet diese Sorgfalt den Leser nicht von der Eigenverantwortung, die Indikation zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für jeden Patienten abzuwägen. Die Gabe von Medikamenten erfordert in jedem Fall die Beachtung der Herstellerinformationen und die Prüfung von Zweckmäßigkeit, Dosierung und Applikation.

Titelbild
Vordergrund: Retroperitoneales Sarkom
(Quelle: Dr. M. Albertsmeier, Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, LMU München)
Hintergrund: MDM2-Amplifikation
(Quelle: Prof. Dr. med. Th. Knösel, Pathologisches Institut der LMU München)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Alle Rechte, insbesondere das Recht zur Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Industriestraße 1, D-82110 Germering/München.
Printed in Germany by grafik + druck, München
ISBN 978-3-86371-242-6

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Vorwort

Die Behandlung von Patienten mit Knochen- und Weichteilsarkomen erfordert ein hohes Maß an interdisziplinärer Zusammenarbeit, da die Lokalisation dieser Tumoren nicht auf spezifische Körperregionen begrenzt ist und meist multidisziplinäre Therapieansätze verfolgt werden. So sind in die Therapie regelhaft sowohl die chirurgischen Fachdisziplinen wie Tumororthopädie, Viszeral- und Thoraxchirurgie – ergänzt ggf. durch plastische bzw. Gefäßchirurgie – als auch die Strahlentherapie, internistische und pädiatrische Onkologie involviert. Bei über 70 zu differenzierenden Subtypen kommt zudem der histopathologischen Bewertung unter Einbeziehung molekularpathologischer Methoden sowie der Ausbreitungsdiagnostik inklusive der funktionellen Bildgebung eine besondere Bedeutung zu. Die Behandlung dieser Patienten sollte daher ausschließlich den hierfür spezialisierten Zentren vorbehalten sein, wobei ambulante Therapien unter Einbindung der Zentren durchaus im niedergelassenen Bereich erfolgen können.

Innerhalb der Projektgruppe des Tumorzentrums München als Bestandteil des CCC München besteht ein reger Austausch zwischen den oben genannten Fachdisziplinen, um eigene Forschungsergebnisse zu diskutieren und den Wissensstand aktuell zu halten. Die 6. Neuauflage des Tumormanuals verfolgt in bewährter Form das Ziel einer komprimierten und praxisnahen Darstellung der Diagnose, Therapie und Nachsorge von Knochen- und Weichteilsarkomen. Neu hinzugekommen sind die Kapitel „Pathogenese“, „Orthopädische Rehabilitation“ und „Palliativmedizinische Aspekte in der Betreuung von Sarkompatienten“.

Mein Dank gilt allen Mitgliedern der Projektgruppe, die sich neben ihren vielfältigen klinischen Aufgaben für die Neuauflage des Tumormanuals engagiert und die fächerübergreifenden Kapitel in gemeinsamen Arbeitstreffen erstellt haben. Der Dank gilt auch den Sponsoren aus der Industrie, ohne die die Erstellung des neuen Manuals nicht möglich gewesen wäre. Wir hoffen, dass wir mit dem Manual einen Beitrag zur bestmöglichen Versorgung der Patienten leisten und freuen uns auf eine weitere intensive Kooperation mit den Mitgliedern der Projektgruppe.

München, im August 2017
Für die Mitglieder der Projektgruppe
Professor Dr. med. L. H. Lindner
Vorsitzender der Projektgruppe

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Inhalt

Epidemiologische Kenngrößen und Prognose
M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle, J. Engel 1

Häufigkeit 1
Knochentumoren 1
Rohe Inzidenz 1
Altersmedian 1
Rohe Mortalität 1
Prognose 4
Weichgewebssarkome 5
Rohe Inzidenz 5
Altersmedian 8
Rohe Mortalität 9
Prognose 10

Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren
A. Baur-Melnyk, M. D'Anastasi, W. Fendler 11

Knochentumoren 11
Röntgenuntersuchung 11
Computertomografie 11
Skelettszintigrafie 11
Ausbreitungsdiagnostik 11
Magnetresonanztomografie 11
Befundbericht 13
Beurteilung des Therapieansprechens 13
Target Lesions 13
Non-measurable Lesions 14
Angiografie 14
Beurteilung der Fernmetastasierung 14
Therapie-Monitoring 14
Positronen-Emissions-Tomografie (PET) 15
Weichteilsarkome 15
Nachweis und Ausbreitungsdiagnostik: MRT 15
Beurteilung der Fernmetastasierung 15
Therapie-Monitoring 15
Positronen-Emissions-Tomografie (PET) 15
PET/CT 16

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Pathogenese von Knochentumoren und Weichteilsarkomen
T. Grünewald, G. Richter, P. Sorensen, M. Nathrath, H. Wackerhage 18

Pathogenese des Osteosarkoms 19
Genetik 19
Signalübertragung 20
Pathogenese des Ewing-Sarkoms 20
Ursprungszelle 20
Genetik 20
Pathogenese von Rhabdomyosarkomen 21
Ursprungszelle 21
Genetik 22
Signalübertragung 22

Pathohistologische Bewertung
K. Specht, T. Kirchner, T. Knösel 26

Knochentumoren 26
Erstbiopsie 26
Makroskopische Beurteilung 27
Mikroskopische Befundung von Knochentumoren 27
Histopathologische Graduierung von Knochentumoren 29
Stadieneinteilung 30
Resektionsränder 31
Regressionsgraduierung nach Chemotherapie 32
Weichgewebstumoren 33
Makroskopische Beurteilung von Weichgewebstumoren 33
Mikroskopische Diagnostik/Befundung von Weichgewebstumoren 34
Häufigste histopathologische Subtypen 35
Histopathologisches Grading/Stadieneinteilung 40
Resektionsstatus 41

Operative Diagnostik und Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren
M. Albertsmeier, M. K. Angele, H. R. Dürr, E. Euler, R. von Eisenhart-Rothe, T. Engelhardt, R. Hatz, A. Klein, L. Kovacs, H.-G. Machens, H. Rechl, P. H. Thaller, J. Werner 42

Probeexzision von Knochen- und Weichteiltumoren 42
Biopsieverfahren 42
Resektionsverfahren und operationstechnische Gesichtspunkte 44
Chirurgisches Staging und Resektionsgrenzen 45
Resektionsverfahren 46
Operationstechnische Gesichtspunkte 47
Operative Methoden 47
Plastisch-chirurgische Rekonstruktionsmöglichkeiten 48
Einbindung der rekonstruktiven Maßnahmen in integrale Behandlungskonzepte 48
Ziele der rekonstruktiven plastischen Chirurgie 50
Techniken der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie 51
Resektionsverfahren bei Rezidivtumoren 58
Operative Besonderheiten einzelner Regionen 59
Schultergürtel und obere Extremität 59
Becken und untere Extremität 60
Wirbelsäule und Sakrum 62

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tumoren am Stamm: Abdominal- und Thoraxwand . . . 65
Abdominelle und retroperitoneale Tumoren . . . 65
Präoperatives Management . . . 66
Supportive Therapien . . . 67
Operation . . . 67
Chirurgie des retroperitonealen oder abdominellen Lokalrezidivs . . . 69
Metastasektomie bei Knochen- und Weichteilsarkomen . . . 70
Die Therapie von Skelettmetastasen . . . 72

Strahlentherapie
S.E. Combs, A. Glück, C. Heinrich, C. Belka, F. Roeder . . . 80
Indikationsstellung . . . 80
Neoadjuvante/adjuvante/additive Radiotherapie . . . 81
Definitive Radiotherapie . . . 81
Palliative Radiotherapie . . . 82
Kurativ intendierte Therapie in der oligometastasierten Situation . . . 82
Intraoperative Radiotherapie . . . 82
Strahlentherapie für die Primärtumorregion . . . 83
Weichteilsarkome der Extremität und des Körperstamms . . . 83
Retroperitoneales Weichteilsarkom . . . 85
Weichteilsarkom des Kopf-Hals-Bereichs . . . 86
Ewing-Sarkom . . . 86
Osteosarkom . . . 86
Chondrosarkom . . . 87
Chordome . . . 87
Benigne Weichteil- und Knochentumoren . . . 87
Strahlentherapie von Metastasen . . . 87
Knochenmetastasen . . . 87
Lungen- und Lebermetastasen . . . 88
Hirnmetastasen . . . 88
Physikalische Grundlagen verschiedener Strahlarten . . . 89
Standardtechniken der Strahlentherapie . . . 90
Lagerung . . . 90
Planungs-CT . . . 90
Zielvolumendefinition . . . 90
Physikalische Bestrahlungsplanung . . . 91
Techniken der perkutanen Therapie . . . 91
3D-konformale Therapie . . . 91
Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) . . . 91
Stereotaxie, GammaKnife, CyberKnife . . . 94
Alternative Boostverfahren (IORT, Brachytherapie) . . . 94
Nebenwirkungen der Strahlentherapie und supportive Therapie . . . 96

Chemotherapie
D. Di Gioia, R.D. Issels, L.H. Lindner . . . 101
Allgemeine Informationen . . . 101
Palliative Chemotherapie . . . 101
Perioperative Chemotherapie in der metastasierten Situation . . . 101
Medikamentöse Therapie von Weichteilsarkomen . . . 101

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Substanzen . . . 101
Therapieziele und Endpunkte . . . 102
Einzelne Wirkstoffe und Kombinationen . . . 103
Ausgewählte Chemotherapieregime . . . 106

Behandlungsstrategien für Weichteilsarkome im Kindes- und Jugendlichenalter (CWS-Guidance)
I. Teichert-von Lüttichau, F. Ferrari-von Klot, L. H. Lindner, S.E.G. Burdach, M. Dobrei, B. Pöllinger, M. Devecka, I. Schmid . . . 109

Rhabdomyosarkome . . . 109
Prognosefaktoren . . . 109
Multimodale Therapiestrategien . . . 109
Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) . . . 109
Das CWS-Protokoll . . . 110
Studienregister CWS-SoTiSaR . . . 110
Behandlungsprotokoll CWS-Guidance . . . 110
Laufende Studie: CWS-2007-HR . . . 110
Therapiefolge in CWS-Guidance . . . 110
Chemotherapie . . . 111
Therapiesequenz und Therapieintensität anhand definierter Risikogruppen . . . 111
Strahlentherapie (RT) . . . 111
Technische Aspekte und Bestrahlungsplanung . . . 112
Nachsorgeuntersuchungen . . . 113
Rezidivtherapie . . . 113
Kontaktadresse . . . 114

Neoadjuvante Chemotherapie und regionale Tiefenhyperthermie für die Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkom
L.H. Lindner, B. Ismann, S. Abdel-Rahman, G. Schuebbe, A. Alig, V. Bücklein, D. Di Gioia, R.D. Issels . . . 116

Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten Weichteilsarkom . . . 116
Adjuvante Chemotherapie . . . 117
Regionale (Tiefen-)Hyperthermie (RHT) . . . 117
Hyperthermie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom . . . 118
Neue Therapiestudie zu Trabectedin und Hyperthermie . . . 119

Multidisziplinäre Therapie des Osteosarkoms
H.R. Dürr, R. von Eisenhart-Rothe, T. Feuchtinger, L.H. Lindner, M. Nathrath, I. Schmid, I. Teichert-von Lüttichau . . . 122

Lokalisation, Metastasierung . . . 122
Klinische Präsentation . . . 122
Diagnostik . . . 123
Prognose . . . 123
Interdisziplinäre Diagnose und Behandlungsschritte . . . 123
Therapie . . . 124
Kontrolluntersuchungen . . . 126
Rezidivtherapie . . . 126
Kontaktadresse . . . 127

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Klinik und multidisziplinäre Therapie der Ewing-Sarkome
S.E.G. Burdach, S.E. Combs, H.R. Dürr, R. von Eisenhart-Rothe, L.H. Lindner 128

Grundlagen 128
Histologie 128
Genetik und Pathomechanismen 130
Diagnostik und Risikofaktoren 130
Behandlung und Prognose 132
Behandlung der Ersterkrankung 132
Hochdosistherapie bei lokalisiertem Hochrisiko-Ewing-Sarkom und beim Ewing-Sarkom mit isolierter Lungenmetastasierung 133
Behandlung des Rezidivs 134
Hochdosistherapie bei metastasierter und refraktärer Erkrankung 134
Gezielte Therapien 134
T-Zelltherapien 135
Perspektiven: Wie können klinische Studien in der pädiatrischen Onkologie wieder erfolgreich werden? 136

Multimodale Behandlung der Chondrosarkome
A. Alig, S.E. Combs, H.R. Dürr, L.H. Lindner, H. Rechl, F. Roeder 142

Konventionelle Chondrosarkome 143
Zentrale Chondrosarkome 143
Periphere Chondrosarkome 143
Periostale Chondrosarkome 143
Sonderformen der Chondrosarkome 143
Dedifferenzierte Chondrosarkome 143
Mesenchymale Chondrosarkome 144
Klarzell-Chondrosarkome 144
Myxoide Chondrosarkome 144
Diagnose und Staging 144
Staging 145
Operative Therapie 146
Peripheres Chondrosarkom 146
Lokalrezidive 146
Strahlentherapie 147
IMRT, IGRT, Photonentherapie und C12-Ionentherapie 147
Radiotherapie additiv zur Operation 147
Mesenchymale und myxoide Chondrosarkome 147
Palliative Radiotherapie 147
Systemische Behandlungsmöglichkeiten 148
Nachsorge 148

Chordome – multidisziplinäre Therapieoptionen
M. Albertsmeier, H.R. Dürr, L.H. Lindner, H. Rechl, F. Roeder 152

Strahlentherapie mit Protonen oder Kohlenstoffionen 152

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Neue experimentelle Therapieansätze bei hochmalignen Ewing-Sarkomen
T-Zellrezeptor-transgene T-Zellen als neue therapeutische Option 154
U. Thiel, S.E.G. Burdach 154
Das Meta-EICESS-Konzept 154
T-Zell-gestützte Immuntherapie 156
Zukunftsausblick der Immuntherapie beim Ewing-Sarkom 158

Gastrointestinale Stromatumoren
P.J. Jost, S. Jilg, B. Ismann, M. Albertsmeier, M.K. Angele, L.H. Lindner 161
Epidemiologie 161
Pathologie 161
Histopathologische Formen 161
KIT-Mutation 161
Chromosomale Veränderungen 161
Risikoeinteilung 162
Lokalisation und Klinik 162
Diagnostik 163
Therapie 163
Chirurgische Therapie 163
Radiotherapie 165
Medikamentöse Therapie 165
Nachsorge 167

Benigne aggressive Tumoren und tumorähnliche Läsionen des Knochens und der Weichteile
M. Albertsmeier, H.R. Dürr, L.H. Lindner, H. Rechl, F. Roeder, G. Schübbe 170
Osteoblastom 171
Chondroblastom 171
Chondromyxoidfibrom 171
Riesenzelltumor 171
Die aneurysmale Knochenzyste 172
Die pigmentierte villonoduläre Synovialitis 172
Adjuvante Therapieverfahren 173
Desmoidtumoren/Aggressive Fibromatose 175

Orthopädische und onkologische Rehabilitation
T. Licht, H. Rechl, M. Halle, M. Schmitt-Sody 178
Funktionsdefizite durch Operation, Strahlen- und Chemotherapie bedingen den Rehabilitationsbedarf 178
Operatives Vorgehen 178
Radiogene Therapiefolgen 180
Funktionseinschränkungen durch die Chemotherapie 181
Psychische Belastung 181
Voraussetzungen für die Rehabilitation und Begriffsbestimmungen 181
Begrifflichkeiten und Rehabilitationsinhalte 181
Ambulante und stationäre Rehabilitationsverfahren 182
Träger der Rehabilitationsverfahren 183
Ziele der Rehabilitation 183
Voraussetzungen für die Rehabilitation 183

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Behandlungsinhalte und -methoden . . . 184
Interdisziplinärität . . . 184
Manuelle Therapie/Krankengymnastik . . . 184
Medizinische Trainingstherapie . . . 184
Balneotherapie/physikalische Maßnahmen . . . 185
Psychoonkologische Betreuung . . . 185
Behandlungsplanung und -ablauf . . . 185
Verwendung der ICF-Systematik in der Behandlungsplanung . . . 185
Sozialmedizinische Betreuung . . . 186
Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit . . . 186
Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben . . . 186
Qualitätskontrolle und Rehabilitationserfolg . . . 186
Qualitätskontrollen . . . 186
Sport und Krebs . . . 186

Palliativmedizinische Aspekte in der Betreuung von Patienten mit Sarkomen
J. Anneser, C. Bausewein, F. Ferrari-von Klot, I. Teichert-von Lüttichau . . . 189

Palliativmedizin – Definition, Zielsetzung . . . 189
Ambulante Versorgung . . . 189
Allgemeine ambulante Palliativversorgung (AAPV)/Hausärztliche Versorgung . . . 190
Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) . . . 190
Stationäre Einrichtungen . . . 190
Palliativstationen . . . 190
Konsiliardienste . . . 190
Stationäre Hospize . . . 190
Kommunikation . . . 190
Symptomkontrolle . . . 191
Schmerzen . . . 191
Atemnot . . . 194
Übelkeit . . . 195
Symptome in der Sterbephase . . . 195
Ernährung und Flüssigkeit am Lebensende . . . 197
Vorausverfügungen . . . 198
Die Vorsorgevollmacht . . . 198
Die Patientenverfügung . . . 198
Palliativmedizinische Behandlung und zielgerichtete Therapien bei Kindern . . . 199

Nachsorge
L.H. Lindner, C. Salat, W. Sommer, H.R. Dürr . . . 201

Nachsorgeintervalle . . . 202

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe . . . 204

Stichwortverzeichnis . . . 209

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München . . . 214

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Epidemiologische Kenngrößen und Prognose

M. Schmidt, G. Schubert-Fritschle, J. Engel

Häufigkeit

Bei der Darstellung der Häufigkeit von Knochentumoren und Weichgewebssarkomen wird in Anlehnung an die Einteilung des Robert Koch-Instituts [1] die folgende ICD-10-GM-Klassifikation eingesetzt, um epidemiologisch vergleichbare Zahlen zu erhalten. Knochentumoren sind als bösartige Tumoren mit den Schlüsseln C40 (Knochen und Gelenkknorpel der Extremitäten) und C41 (Knochen und Gelenkknorpel sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen), die Weichgewebssarkome mit den Schlüsseln C46 (Kaposi-Sarkom), C47 (periphere Nerven und autonomes Nervensystem), C48.0 (bösartige Neubildung des Retroperitoneums) und C49 (sonstiges Bindegewebe und andere Weichteilgewebe) definiert. Die wichtigsten epidemiologischen Kennzahlen sind aus verschiedenen Quellen in Tabelle 1 zusammengestellt [1, 2, 3, 4].

Knochentumoren

Mit einer für Deutschland im Jahr 2012 geschätzten Zahl von 427 neu erkrankten Männern und 352 Frauen bzw. einem Anteil von m/w = 0,17/0,15 % aller Tumorneuerkrankungen sind die Knochentumoren insgesamt selten, wobei der Anteil bei Kindern und Jugendlichen (< 20 Jahre) auf m/w = 5,6/4,8 % ansteigt (Tabelle 1) [2]. Männer sind mit einem Geschlechtsverhältnis von m/w = 1,1 etwas häufiger betroffen als Frauen.

Rohe Inzidenz

Die geschätzte rohe Inzidenz in Deutschland beträgt m/w = 1,1/0,9 je 100 000 (Weltstandard: m/w = 0,9/0,7). Nach den Berechnungen des Tumorregisters München (TRM), das seit 1998 eine flächendeckende Erhebung von Tumorerkrankungen in Oberbayern einschl. Stadt und Landkreis Landshut mit einer Population von mittlerweile 4,8 Mio. Einwohnern durchführt, liegt die rohe Inzidenz von Knochentumoren als Durchschnitt der Jahre 2008–2012 bei m/w = 1,2/0,7 je 100 000 (Weltstandard: m/w = 1,1/0,6) [4]. Bezüglich weltweiter Erkrankungszahlen von Knochentumoren sind keine auffälligen Häufungen zu beobachten [5, 6], die leichte Geschlechtspräferenz der Männer ist ubiquitär.

Altersmedian

Der Altersmedian zum Diagnosezeitpunkt ist nach den Daten des TRM für alle Patienten mit Knochentumoren wegen des beachtlichen Anteils der kindlichen Tumoren mit m/w = 47,1/50,7 Jahren relativ niedrig [4]. Er beträgt für die Gruppe der kindlichen und jugendlichen Patienten mit einem Diagnosealter unter 20 Jahren m/w = 13,9/13,3 Jahre, für Erwachsene ab einem Alter von 20 Jahren m/w = 53,8/60,1 Jahre (Tabelle 1, Abbildung 1).

Rohe Mortalität

Mit einer rohen Mortalität von m/w = 0,6/0,5 je 100 000 (Weltstandard: m/w = 0,4/0,3) sind die Knochentumoren an der tumorbedingten Mortalität in Deutschland zwar nur wenig beteiligt. Dennoch sind im Jahr 2012 250 Männer und 215 Frauen tumorbedingt verstorben. Von allen an einem Tumor verstorbenen Kindern und Jugendlichen in Deutschland im Jahr 2012 waren m/w = 10,6/9,8 % mit einem Knochentumor betroffen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Epidemiologische Basisdaten von Knochentumoren nach verschiedenen Quellen mit Erhebungszeitraum.

Parameter	Quelle	Kennzahlen					
		Alter < 20 Jahre		Alter ≥ 20 Jahre		Gesamt	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen							
Geschätzte Neuerkrankungen n	Deutschland 2012[1]	73	52	354	300	427	352
Anteil an Krebsneuerkrankungen %	Deutschland 2012[1]	5,6	4,8	0,14	0,13	0,17	0,15
Rohe Inzidenz je 100 000	Deutschland 2012[1]	1,0	0,7	1,1	0,9	1,1	0,9
	TRM 2008–2012[2]	1,4	0,7	1,2	0,7	1,2	0,7
Inzidenz ASR (E) je 100 000	Deutschland 2012[1]	0,9	0,7	1,0	0,8	1,0	0,7
	TRM 2008–2012[2]	1,3	0,7	1,1	0,6	1,2	0,6
Inzidenz ASR (W) je 100 000	Deutschland 2012[1]	0,9	0,7	1,0	0,7	0,9	0,7
	TRM 2008–2012[2]	1,2	0,6	1,0	0,6	1,1	0,6
Alter							
Medianes Erkrankungsalter Jahre	TRM 2007–2014[2]	13,9	13,3	53,8	60,1	47,1	50,7
10 %-/90 %-Perzentil Jahre	TRM 2007–2014[2]	9,5/18,9	7,9/16,7	26,8/76,5	27,0/84,0	13,4/75,1	13,0/83,1
Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen, Median 5 Jahre	TRM 2007–2014[2]	18,2	22,1	63,3	70,0	58,6	67,5
Überleben							
Gesamtüberleben 5 Jahre %	TRM 1988–2014[2]	68,8	88,2	63,0	69,2	64,3	74,8
Relatives Überleben 5 Jahre %	TRM 1988–2014[2]	67,4	87,5	66,1	72,3	66,6	77,1
Sterbefälle							
Sterbefälle tumorbedingt n	Deutschland 2012[3]	23	14	227	201	250	215

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Fortsetzung.

Parameter	Quelle	Kennzahlen					
		Alter < 20 Jahre		Alter ≥ 20 Jahre		Gesamt	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Anteil an tumorbedingter Mortalität n	Deutschland 2012[3]	10,6	9,8	0,19	0,20	0,21	0,21
Rohe Mortalität je 100 000	Deutschland 2012[3]	0,3	0,2	0,7	0,6	0,6	0,5
	TRM 2008–2012[2]	0,2	0,1	0,6	0,4	0,5	0,3
Mortalität ASR (E) je 100 000	Deutschland 2012[3]	0,3	0,2	0,6	0,4	0,5	0,3
	TRM 2008–2012[2]	0,2	0,1	0,5	0,3	0,4	0,3
Mortalität ASR (W) je 100 000	Deutschland 2012[3]	0,3	0,2	0,5	0,4	0,4	0,3
	TRM 2008–2012[2]	0,2	0,1	0,5	0,3	0,4	0,2

[1] Krebs in Deutschland [1, 2], [2] Tumorregister München [4], [3] Mortalitätszahlen der Bundesrepublik Deutschland [2, 3]
ASR = Altersstandardisierte Rate nach dem alten Europastandard (E) bzw. Weltstandard (W)

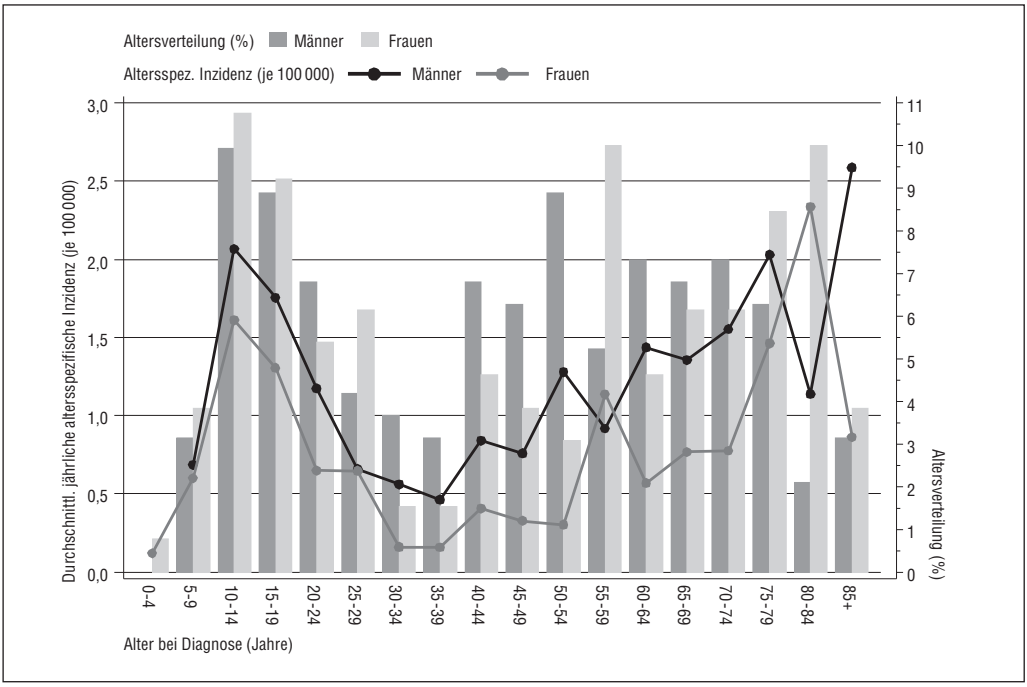


Abbildung 1. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Patienten mit Knochentumoren aus den Diagnosejahrgängen 2007 bis 2014 nach den Daten des Tumorregisters München (n = 321, Männer: 191, Frauen: 130) [4].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Insgesamt werden unter 10 % der Patienten mit positiven Lymphknoten diagnostiziert, dagegen liegt bereits bei jedem Vierten eine Fernmetastasierung vor (Tabelle 2). Bei der Verteilung der Histologien existieren große Altersunterschiede. Während bei Kindern und Jugendlichen < 20 Jahren jeweils zur Hälfte fast nur Osteo- und Ewing-Sarkome vorkommen, dominieren im Erwachsenenalter die Chondrosarkome mit 46,7 %, gefolgt von den Osteosarkomen mit 24,0 % (Tabelle 3).

Prognose

Die Prognose für alle Arten von Knochentumoren ist nach den Daten des TRM bei einem beobachteten 5-Jahres-Überleben von 68,9 % bei den Männern schlechter als bei den Frauen mit 75,9 % [4]. Das relative Survival (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) beträgt nach 5 Jahren 71,1 % bzw. 78,0 %. Demnach sind bei den Männern fast 30 % und bei den Frauen 22 % der Patienten nach 5 Jahren tumorbedingt verstorben bzw. über zwei Drittel der Betroffen überleben mindestens 5 Jahre oder mehr (Abbildung 2). Patienten mit Extremitätentumoren besitzen einen gewissen Vorteil mit einem relativen Überleben nach 5 Jahren von 76,3 % gegenüber 70,8 % bei Patienten mit Tumoren in Kopf oder Rumpf. Prognostisch entscheidend ist wie bei allen Tumoren die diagnostizierte Tumorausbreitung. Während von Patienten mit dis-

Tabelle 2. Altersmedian, Anteil Männer, N- und M-Kategorie nach T-Stadium bei Knochentumoren aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2014, stratifiziert nach Tumorlokalisation (n = 1080) [4].

T-Kategorie	%	Alter (Median) Jahre	Anteil Männer %	N0 %	N+ %	NX %	M0/MX %	M1 %
Extremitäten (n = 604)								
1	11,3	39,0	54,4	44,1	2,9	52,9	91,2	8,8
2	21,5	40,5	63,1	41,5	2,3	56,2	81,5	18,5
3	2,2	17,1	84,6	53,9	15,4	30,8	92,3	7,7
Gesamt[1]	34,9	39,1	61,6	43,1	3,3	53,6	85,3	14,7
Alle Pat.[2]	100,0	27,7	58,8	43,4	4,7	51,9	73,2	26,8
Kopf/Rumpf (n = 476)								
1	6,1	45,5	62,1	41,4	0,0	58,6	96,6	3,4
2	18,7	47,8	59,6	53,9	7,9	38,2	89,9	10,1
3	2,7	37,7	76,9	46,2	15,4	38,5	84,6	15,4
Gesamt	27,5	46,4	61,8	50,4	6,9	42,8	90,8	9,2
Alle Pat.	100,0	43,7	60,5	51,0	9,2	39,9	73,1	26,9

[1] Alter und prozentuale Angaben beziehen sich nur auf Patienten mit Angaben zur T-Kategorie.
[2] Alter und prozentuale Angaben beziehen sich auf Patienten unabhängig von der T-Kategorie

Tabelle 3. Ausgewählte histologische Subtypen bei Knochentumoren aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2014, stratifiziert nach Alter < 20 und ≥ 20 Jahren (n = 1124) [4].

Histologie	Alter		
	< 20 Jahre (n = 358) %	≥ 20 Jahre (n = 766) %	Gesamt (n = 1124) %
Osteosarkom	50,0	24,0	32,3
Chondrosarkom	3,6	46,7	33,0
Ewing-Sarkom/PNET	42,7	11,6	21,5
Chordom	1,1	9,0	6,5
Sonst. Histologie	2,5	8,6	6,7

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

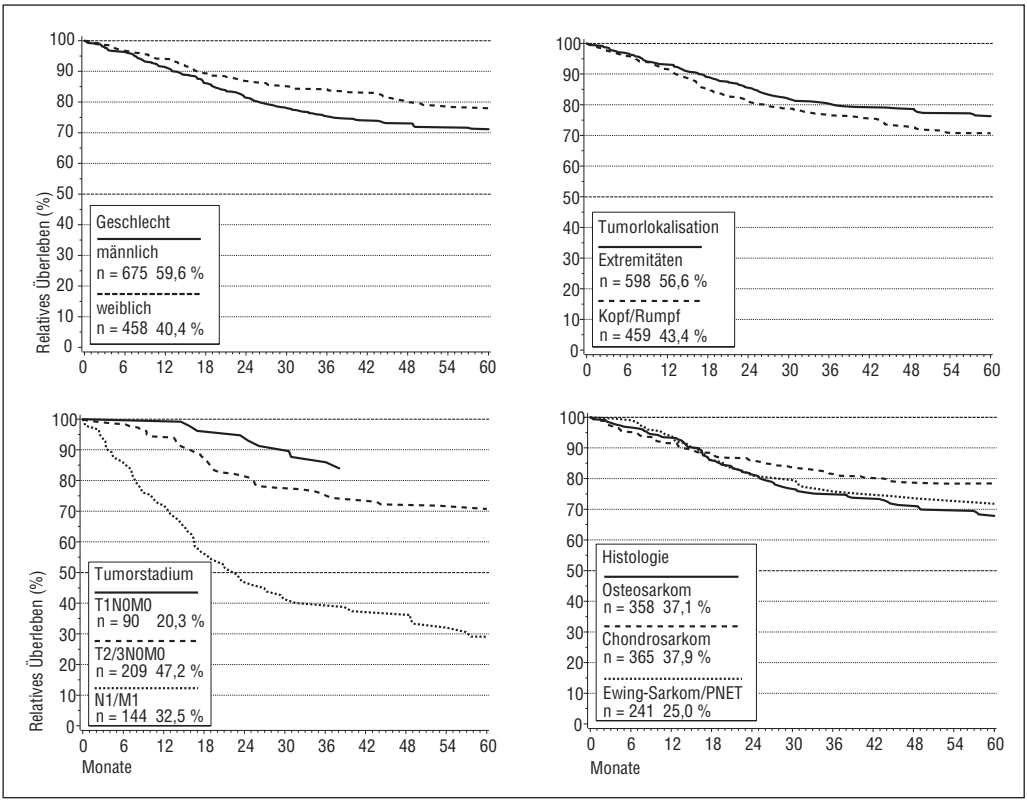


Abbildung 2. Relatives Überleben für Patienten mit Knochentumoren nach Geschlecht (n = 1133), Tumorlokalisation (n = 1057), Tumorstadium (n = 443) und Histologie (n = 964) aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2014 [4]. Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (relative survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

seminiertem Befall bereits nach 2 Jahren über die Hälfte tumorbedingt verstorben ist, sind dies im Stadium T1N0M0 nur 6 %. Bei den histologischen Subtypen verläuft das Chondrosarkom mit einem relativen Survival nach 5 Jahren mit 78 % etwas besser als Osteo- und Ewing-Sarkome mit ca. 70 %.

Weichgewebssarkome

Rohe Inzidenz

In Deutschland wird bei den Weichgewebssarkomen für das Jahr 2012 eine Anzahl von m/w = 1867/1813 Neuerkrankungen geschätzt, womit sich eine rohe Inzidenz von 4,7 bei den Männern und 4,4 bei den Frauen je 100 000 Einwohner (Weltstandard: m/w = 2,9/2,5 je 100 000) [2] mit einem Geschlechtsverhältnis von m/w = 1,1 ergibt (Tabelle 4). Dies entspricht einem Anteil von 0,7 % bzw. 0,8 % aller jährlichen Tumorneuerkrankungen. Bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren beträgt der Anteil der Sarkome allerdings ca. 7 % aller Tumoren in diesem Alter. In der Literatur wird bei Kindern der Anteil an Knochen- und Weichteilsarkomen zusammen mit über 20 % angegeben [7]. Nach der Erhebung des TRM liegt die rohe Inzidenz als Durchschnitt der Jahre 2008–2012 bei m/w = 4,5/3,9 je 100 000 Einwohner (Weltstandard: m/w = 3,0/2,3 je 100 000) [2]. Weltweit sind aufgrund der geringen Fallzahlen Differenzen schwie-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. Epidemiologische Basisdaten von Weichgewebssarkomen nach verschiedenen Quellen mit Erhebungszeitraum.

Parameter	Quelle	Kennzahlen					
		Alter < 20 Jahre		Alter ≥ 20 Jahre		Gesamt	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen							
Geschätzte Neuerkrankungen n	Deutschland 2012[1]	89	82	1778	1731	1867	1813
Anteil an Krebsneuerkrankungen %	Deutschland 2012[1]	6,8	7,5	0,7	0,8	0,7	0,8
Rohe Inzidenz je 100 000	Deutschland 2012[1]	1,2	1,1	5,6	5,1	4,7	4,4
	TRM 2008–2012[2]	1,3	0,8	5,3	4,6	4,5	3,9
Inzidenz ASR (E) je 100 000	Deutschland 2012[1]	1,3	1,2	4,6	3,8	3,7	3,0
	TRM 2008–2012[2]	1,4	0,8	4,7	3,7	3,8	2,9
Inzidenz ASR (W) je 100 000	Deutschland 2012[1]	1,3	1,3	4,0	3,3	2,9	2,5
	TRM 2008–2012[2]	1,4	0,9	4,0	3,3	3,0	2,3
Alter							
Medianes Erkrankungsalter Jahre	TRM 2007–2014[2]	3,6	8,0	64,8	66,5	62,8	65,2
10 %-/90 %-Perzentil Jahre	TRM 2007–2014[2]	0,2/17,1	0,4/17,8	36,5/82,8	39,4/84,7	29,6/82,5	31,5/84,4
Sterbealter der tumorbedingt Verstorbenen, Median 5 Jahre	TRM 2007–2014[2]	8,8	15,3	70,0	73,3	69,3	72,5
Überleben							
Gesamtüberleben 5 Jahre %	TRM 1988–2014[2]	76,3	74,8	57,7	55,8	59,0	56,9
Relatives Überleben 5 Jahre %	TRM 1988–2014[2]	76,3	74,0	64,8	60,7	65,7	61,6
Sterbefälle							
Sterbefälle tumorbedingt n	Deutschland 2012[3]	12	13	735	781	747	794

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. Fortsetzung.

Parameter	Quelle	Kennzahlen					
		Alter < 20 Jahre		Alter ≥ 20 Jahre		Gesamt	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Anteil an tumorbedingter Mortalität n	Deutschland 2012[3]	5,6	9,1	0,6	0,8	0,6	0,8
Rohe Mortalität je 100 000	Deutschland 2012[3]	0,2	0,2	2,3	2,3	1,9	1,9
	TRM 2008–2012[2]	0,2	0,2	2,6	2,2	2,1	1,8
Mortalität ASR (E) je 100 000	Deutschland 2012[3]	0,2	0,2	1,8	1,5	1,3	1,1
	TRM 2008–2012[2]	0,2	0,2	2,1	1,5	1,6	1,2
Mortalität ASR (W) je 100 000	Deutschland 2012[3]	0,2	0,2	1,5	1,2	0,9	0,8
	TRM 2008–2012[2]	0,2	0,2	1,7	1,2	1,1	0,8

[1] Krebs in Deutschland [1, 2], [2] Tumorregister München [4], [3] Mortalitätszahlen der Bundesrepublik Deutschland [2, 3]
ASR = Altersstandardisierte Rate nach dem alten Europastandard (E) bzw. Weltstandard (W)

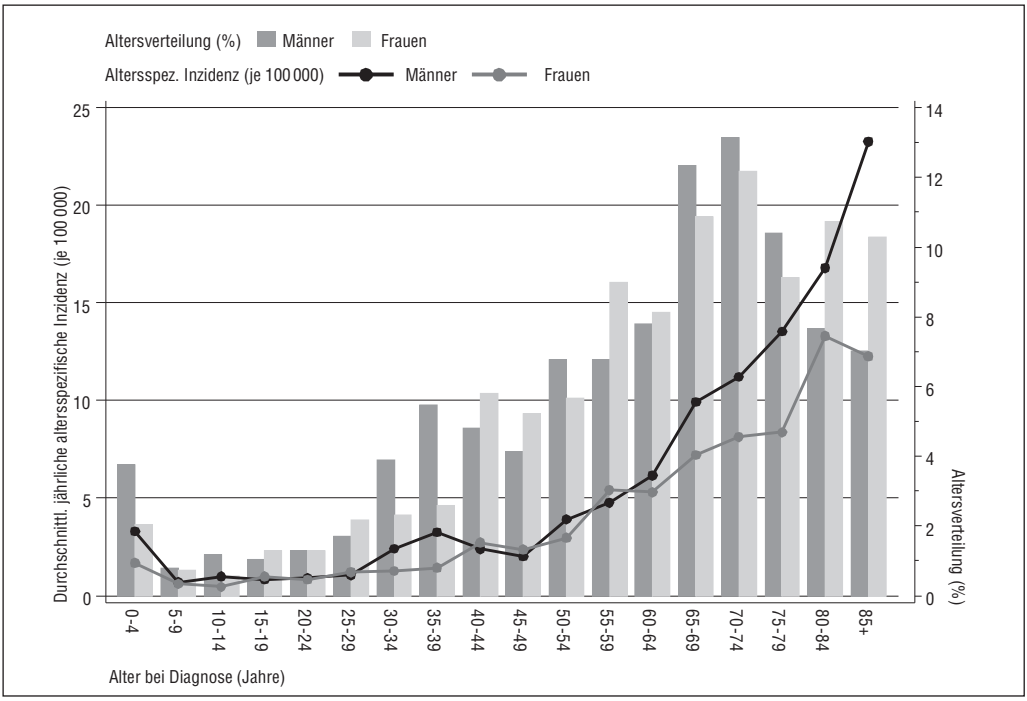


Abbildung 3. Altersverteilung und altersspezifische Inzidenz für Patienten mit Weichgewebssarkomen aus den Diagnosejahrgängen 2007 bis 2014 nach den Daten des Tumorregisters München (n = 1459, Männer: 769, Frauen: 690) [4].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

rig zu beurteilen. Allein beim Kaposi-Sarkom existieren große Inzidenzunterschiede, wobei bestimmte Regionen in Afrika mit einer endemischen, aggressiven Variante stark belastet sind. Das maximale Vorkommen wird aus Zimbabwe mit einer Weltstandard-Rate von m/w = 46,4/23,6 je 100 000 Einwohner berichtet [8].

Altersmedian

Der Altersmedian beträgt nach den Daten des TRM bei allen aufgetretenen Weichgewebssarkomen 62,8 Jahre bei den Männern und 65,2 Jahre bei den Frauen. Zu beachten ist das gehäufte Auftreten im Kindes- und Jugendalter (< 20 Jahre), wo das medi-

Tabelle 5. Altersmedian, Anteil Männer, N- und M-Kategorie nach T-Stadium bei Weichgewebssarkomen aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2014, stratifiziert nach Tumorlokalisation (n = 3830) [4].

T-Kategorie	%	Alter (Median) Jahre	Anteil Männer %	N0 %	N+ %	NX %	M0/MX %	M1 %
Extremitäten (n = 1743)								
1	13,5	57,1	48,7	56,8	1,7	41,5	97,0	3,0
2	36,4	57,8	51,7	49,8	5,2	45,0	89,0	11,1
Gesamt[1]	50,0	57,7	50,9	51,7	4,3	44,1	91,2	8,8
Alle Pat.[2]	100,0	58,0	53,5	52,0	4,8	43,3	85,1	14,9
Kopf/Rumpf (n = 2087)								
1	7,3	50,7	58,6	65,8	4,6	29,6	96,1	3,9
2	27,7	56,3	50,6	54,4	10,0	35,6	86,7	13,3
Gesamt[1]	35,0	55,9	52,3	56,8	8,9	34,3	88,7	11,3
Alle Pat.[2]	100,0	56,2	53,0	55,9	11,3	32,8	74,1	25,9

[1] Alter und prozentuale Angaben beziehen sich nur auf Patienten mit Angaben zur T-Kategorie.
[2] Alter und prozentuale Angaben beziehen sich auf Patienten unabhängig von der T-Kategorie.

Tabelle 6. Ausgewählte histologische Subtypen bei Weichgewebssarkomen aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2014, stratifiziert nach Alter < 20 und ≥ 20 Jahren (n = 4260) [4].

Histologie	Alter		
	< 20 Jahre (n = 330) %	≥ 20 Jahre (n = 3930) %	Gesamt (n = 4260) %
Ewing-Sarkom/PNET	4,8	0,9	1,2
Fibrosarkom	3,9	8,5	8,2
Liposarkom	1,5	22,2	20,6
Leiomyosarkom	1,2	13,5	12,5
Rhabdomyosarkom	24,2	1,5	3,3
Angiosarkom	1,2	3,4	3,2
Perivaskuläre Tumoren	0,6	0,8	0,8
Synoviale Tumoren	8,8	6,1	6,3
Neurale Tumoren	39,1	4,8	7,5
Kaposi-Sarkom	0,0	3,4	3,2
Undiff. Spindelzellsarkom	0,0	2,2	2,0
Undiff. pleomorphes Sarkom	0,9	16,2	15,0
Sonst. Histologie	13,6	16,5	16,3

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ane Erkrankungsalter bei m/w = 3,6/8,0 Jahren liegt, für Erwachsene ab einem Alter von 20 Jahren beträgt der Altersmedian m/w = 64,8/66,5 Jahre (Tabelle 4, Abbildung 3).

Rohe Mortalität

In Deutschland sind im Jahr 2012 insgesamt 747 Männer und 794 Frauen an einem Weichgewebssarkom verstorben. Dies entspricht einer rohen Mortalität von 1,9 je 100 000 bei beiden Geschlechtern (Weltstandard: m/w = 0,9/0,8) und einem Anteil von m/w = 0,62/0,8 % aller tumorbedingter Sterbefälle. Das TRM weist mit einer rohen Mortalität von m/w = 2,1/1,8 je 100 000 praktisch identische Zahlen aus. Analog zur Inzidenz ist der Anteil der sarkombedingten Mortalität bei Kindern und Jugendlichen mit m/w = 5,6/9,1 % deutlich höher. Tumoren in Kopf und Rumpf werden tendenziell später diagnostiziert als Tumoren in den Extremitäten. Daraus resultiert eine ungünstigere Stadienverteilung bei den Kopf-/Rumpf-Tumoren mit über 10 % N+-Stadien vs. ca. 5 % und 25 % an primär Metastasierten gegenüber 15 % bei Patienten mit Extremitätentumoren (Tabelle 5). Auch bei den Patienten mit Weichteilsarkomen gibt es einen erheblichen Alterseffekt bzgl. der histologischen Subtypen. Während bei Kindern und Jugendlichen Rhabdo-

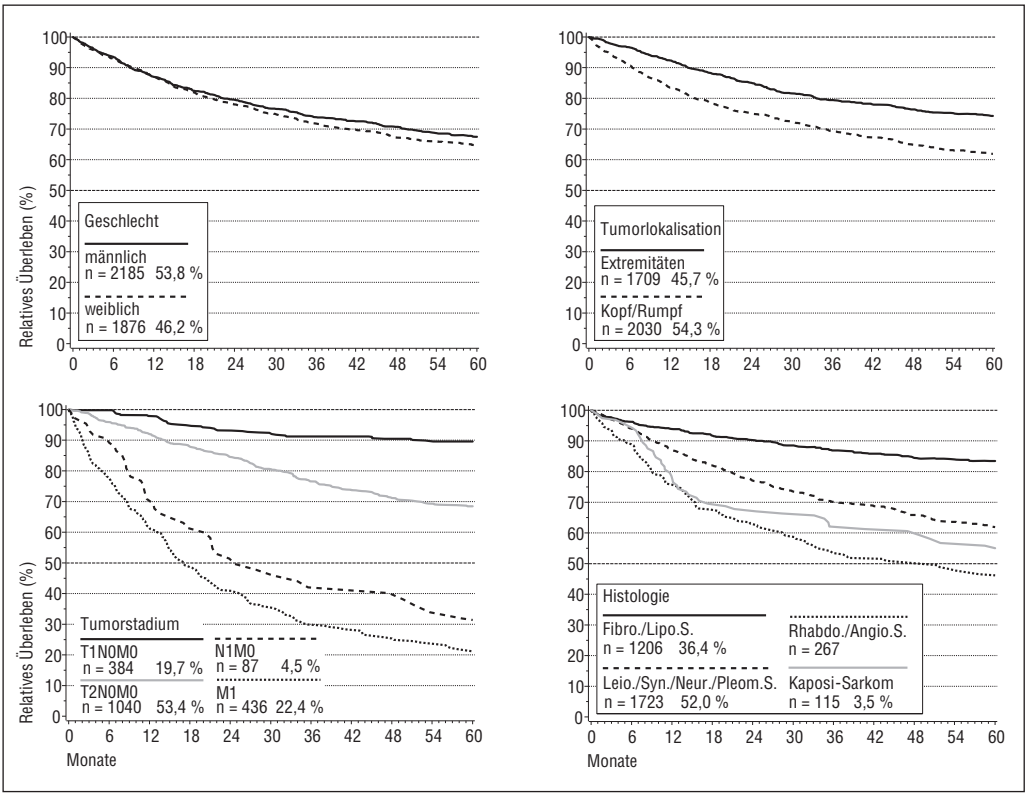


Abbildung 4. Relatives Überleben für Patienten mit Weichgewebssarkomen nach Geschlecht (n = 4061), Tumorlokalisation (n = 3739), Tumorstadium (n = 1947) und Histologie (n = 3311) aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2014 [4].

Im beobachteten bzw. Gesamtüberleben (overall survival) werden alle Sterbefälle berücksichtigt, das relative Überleben (relative survival) ist ein Schätzer für das tumorspezifische Überleben. Das relative Überleben berechnet sich aus dem Quotienten von beobachtetem (= Gesamtüberleben) und erwartetem Überleben als Schätzung für das tumorspezifische Überleben. Das erwartete Überleben beschreibt das Überleben in einer bzgl. Alter und Geschlecht identisch zusammengesetzten Kohorte der Normalbevölkerung.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

myosarkome (24,2 %) und neurale Tumoren (39,1 %) die häufigsten Erkrankungen darstellen, sind im Erwachsenenalter Liposarkome (22,2 %), pleomorphe Sarkome (16,2 %) und Leiomyosarkome (13,5 %) vorherrschend (Tabelle 6).

Prognose

Das über alle Subentitäten ermittelte beobachtete Überleben belegt mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von m/w = 61,2/60,4 % nach 5 Jahren [4] die allgemeine Prognose von Weichgewebssarkomen. Mehr als die Hälfte der Betroffenen überleben mindestens 5 Jahre oder mehr. Das relative Survival (als Schätzung für das tumorspezifische Überleben) zeigt nach 5 Jahren mit den Werten m/w = 67,5/64,7 % einen kleinen Überlebensvorteil bei den Männern. Dies bedeutet, dass nach 5 Jahren etwa ein Drittel aller Patienten tumorbedingt verstorben sind (Abbildung 4).

Die o. g. Stadienunterschiede bei der Tumorlokalisation führen zu einem besseren relativen Überleben nach 5 Jahren bei den Extremitätentumoren mit 74 % gegenüber 62 % bei den Kopf-/Rumpf-Sarkomen. Erwartungsgemäß besitzen M1-Patienten mit einem relativen Überleben nach 2 Jahren von 41 % die schlechteste Prognose im Vergleich zu Patienten im T1N0M0-Stadium mit 93 %. Große Prognoseunterschiede existieren auch bei den histologischen Subtypen. Sind nach 5 Jahren über die Hälfte der Patienten mit Rhabdomyo- oder Angiosarkomen tumorbedingt verstorben, sind es bei den Fibro- oder Liposarkomen unter 20 %. Eine Mittelstellung nehmen Patienten mit Leiomyo-, synovialen, neuralen oder pleomorphen Sarkomen ein, von denen im Durchschnitt 32 % nach 5 Jahren tumorbedingt verstorben sind. Etwas ungünstiger ist auch der Verlauf des Kaposi-Sarkoms mit einem relativen Überleben von 55 % nach 5 Jahren.

Literatur

1 Robert Koch-Institut (RKI) (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin

2 Robert Koch-Institut (RKI) (2017) Gesundheitsberichtserstattung und Epidemiologie. Dachdokumentation Krebs: Interaktive Datenbankabfragen [Internet]. http://www.krebsdaten.de. Letzter Zugriff 27.02.2017

3 Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2017) Statistisches Bundesamt (Destatis). http://www.gbe-bund.de. Letzter Zugriff 27.02.2017

4 Tumorregister München am Tumorzentrum München (TRM). http://www.tumorregister-muenchen.de.

5 Forman D, Bray F, Brewster DH et al (eds) (2014) Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer. http://ci5.iarc.fr

6 World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe (2016) Data and publications. European health for all database (HFA-DB). http://www.euro.who.int/hfadb. Letzter Zugriff 08.11.2016

7 Burningham Z, Hashibe M, Spector L et al (2012) The epidemiology of sarcoma. Clin Sarcoma Res 2(1): 14

8 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al (2013) Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. http://globocan.iarc.fr. Letzter Zugriff 08.11.2016

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Knochen- und Weichteiltumoren

A. Baur-Melnyk, M. D'Anastasi, W. Fendler

Knochentumoren

Röntgenuntersuchung

Das primäre bildgebende Verfahren für die Diagnostik eines Knochentumors ist die Röntgenuntersuchung des entsprechenden Skelettabschnittes in 2 Ebenen unter Einbeziehung des benachbarten Gelenks. Hierdurch können Ausdehnung und Muster der ossären Veränderungen beurteilt und Hinweise zur Dignität und engeren Differenzialdiagnose gewonnen werden. Dabei sollte das Muster der Knochendestruktion (geografisch – mottenfraßähnlich – permeativ) nach der Lodwick-Klassifikation (1980) beschrieben werden. Auch Periostreaktionen und Matrixverkalkungen geben wichtige diagnostische Hinweise.

Ist eine fokale Läsion erkennbar, ist zunächst sowohl ihre Lokalisation im Skelett als auch ihre Lokalisation im Knochen bzgl. der longitudinalen (epiphysär, metaphysär, diaphysär) und transversalen Orientierung (medullär/zentral, medullär/exzentrisch, kortikal, periostal, paraossal) zu beachten. Unter Berücksichtigung des Alters des Patienten ergeben sich hieraus bereits erste Hinweise zur Differenzialdiagnose, da viele Tumoren typische Altersgipfel und Prädilektionsstellen aufweisen. Durch die Verknüpfung dieser Informationen mit der anhand des Röntgenbefundes bewertbaren Aggressivität einer Läsion ist in der Mehrzahl der Fälle bereits eine spezifische Diagnose bzw. erhebliche Einengung der Differenzialdiagnose möglich.

Computertomografie

Mit der Computertomografie (CT) können ossäre Veränderungen, insbesondere in komplexen anatomischen Regionen (Wirbelsäule, Becken, Schultergürtel), detaillierter als mit konventionellen Röntgenaufnahmen dargestellt werden. Vorteile gegenüber der Röntgenaufnahme sind insbesondere in der exakten Darstellung kortikaler Veränderungen und der höheren Sensitivität beim Nachweis von Matrixmineralisationen und Verkalkungen zu sehen.

Skelettszintigrafie

Durch die Skelettszintigrafie in drei Phasen können differenzialdiagnostische Hinweise über die Art des Knochentumors gewonnen werden. Bei malignen Knochentumoren zeigen sich „Skip Lesions" und Metastasen durch eine gesteigerte Radiopharmakon-Aufnahme.

Ausbreitungsdiagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Knochentumors sollte die Ausbreitungsdiagnostik *vor* der Biopsie/Operation erfolgen (Gefahr der Fehlinterpretation durch biopsiebedingte Veränderungen!). Die Biopsie kann offen oder perkutan (CT- oder US-gesteuert) durchgeführt werden. Der Zugangsweg für eine perkutane Biopsie sollte grundsätzlich nach Rücksprache mit dem Operateur festgelegt werden. Der Stichkanal muss im operativen Zugangsweg liegen, sodass dieser anschließend mitreseziert werden kann. Eine biopsiebedingte Kontamination benachbarter Kompartimente muss vermieden werden.

Magnetresonanztomografie

Das Verfahren der Wahl für die Ausbreitungsdiagnostik ist die Magnetresonanztomografie (MRT),

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

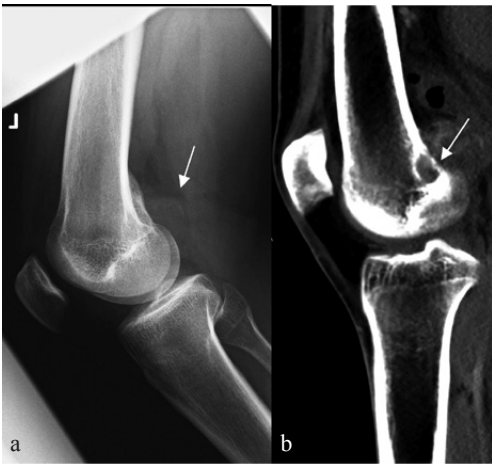


Abbildung 1a-b. Periostales Osteosarkom. a) Konventionelles Röntgenbild eines 37-jährigen Patienten mit zunehmenden Beschwerden im linken Kniegelenk, besonders bei Flexion. Im konventionellen Bild sieht man eine leichte rundliche Verschattung dorsal der Femurmetaphyse mit kleinen Verkalkungsstrukturen (Pfeil). b) Im CT zeigt sich gut die osteolytische Destruktion (Pfeil) im dorsalen Femurkondylus mit angrenzendem Weichteil. Die Lufteinschlüsse sind post Biopsie.

mit der die Ausdehnung und Lokalisation des Tumors exakt bestimmt werden kann (Abbildung 1a–e). Die MRT sollte in 3 Raumebenen durchgeführt werden. Insbesondere bei Osteosarkomen und Ewing-Sarkomen sollte bei der primären Staginguntersuchung zunächst der gesamte tumortragende Knochen mit einer koronaren T1-gewichteten SE-Sequenz abgebildet werden, um mögliche Skip-Läsionen zu erfassen. Anschließend sollte (falls die Tumorausdehnung dies zulässt) die eigentliche Darstellung des Tumors mit einer Oberflächenspule unter Einschluss des benachbarten Gelenks erfolgen. Die Untersuchung muss eine longitudinal (koronar oder sagittal) orientierte T1-gewichtete TSE-Sequenz sowie eine protononengewichtete oder STIR-Sequenz zur Beurteilung der muskulären sowie intraossären Tumorausdehnung und eine transversale T2-gewichtete TSE-Sequenz zur Darstellung der betroffenen Kompartimente und der Lagebeziehung zu Gefäßen und Nerven beinhalten. Die Orientierung in der Longitudinalebene (koronar oder sagittal) richtet sich nach der Anatomie des benachbarten Gelenks und der Lage des Tumors im Knochen. Zusätzlich sollten longitudinale T1-gewichtete TSE-Sequenzen nach i. v. Applikation eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels aufgenommen werden. Die Aufnahmeparameter der longitudinalen Sequenz sind hierbei gegenüber der Nativsequenz konstant zu halten. Die axiale Sequenz nach Kontrastmittelgabe sollte dann unter Einsatz einer spektralen Fettsättigung akquiriert werden, wodurch eine homogene signalintensive Gefäßdarstellung erreicht wird. Kontrastverstärkte Aufnahmen ermöglichen eine Differenzierung vitaler und nekrotischer bzw. minderperfundierter Tumoranteile und sind somit für die Biopsieplanung und Verlaufsbeurteilung bedeutsam [1, 2].

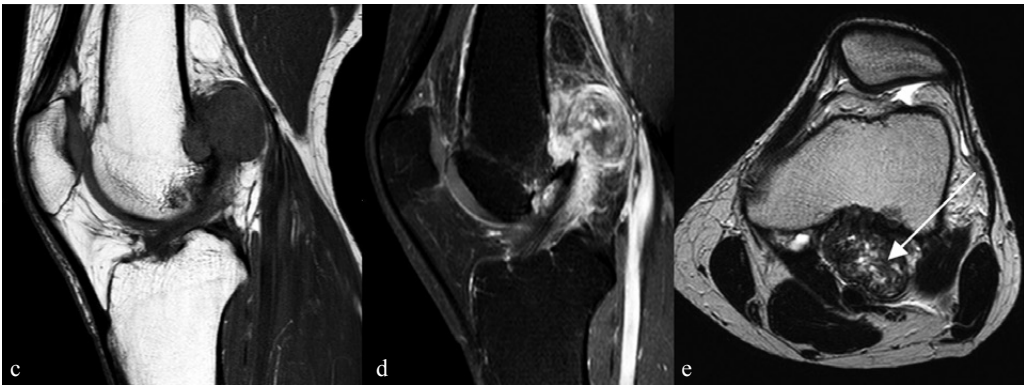


Abbildung 1c-e. T1-w TSE, SPIR, axiale T2-w TSE-Sequenz. In der MRT zeigt sich kontrastreich der Tumor, welcher von der Kortikalis des dorsalen Femurkondylus ausgeht und nach dorsal in die Kniekehle wächst. Auf den axialen T2-w SE-Aufnahmen kann gut eine Gefäßinvasion beurteilt werden. Hier zeigt sich eine Verdrängung der Arteria poplitea durch den Weichteilanteil (Pfeil). Es handelte sich hierbei histologisch um ein periosteales Osteosarkom.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tumorgewebe stellt sich, wie auch entzündliches Gewebe, zumeist hypointens auf nativen T1-gewichteten TSE-Aufnahmen und hyperintens auf T2-gewichteten TSE- oder fettgesättigten Sequenzen dar. Die Signalveränderungen sind also unspezifisch und lassen meist keine nähere histologische Klassifikation in der MRT zu [3]. Erschwerend kommt hinzu, dass oft um den Tumor herum im Knochenmark, aber auch im angrenzenden Muskelgewebe ein Ödem vorliegt. Dieses zeigt gleiches Signalverhalten auf T1- und T2-gewichteten Sequenzen und kann oft schwer vom eigentlichen Tumor abgegrenzt werden. Eine Studie von *Beltran* et al. [4] hat gezeigt, dass peritumorales Muskelödem häufiger bei malignen Tumoren vorkommt, was im Umkehrschluss jedoch keinesfalls bedeutet, dass ein perifokales Ödem ein sicheres Malignitätszeichen darstellt. Mit dynamischen Perfusionssequenzen ist es potenziell möglich, zwischen Tumor und peritumoralem Ödem zu unterscheiden. Die Anstiegsteilheit im Ödem ist signifikant niedriger als im Tumor selbst oder in tumorös infiltriertem Muskelgewebe [5]. Dieses Verfahren ist jedoch aufwendig und hat sich bisher in der Routine nicht durchgesetzt.

Befundbericht

Im Befundbericht von CT- und MRT-Untersuchungen muss die Tumorausdehnung in zumindest 2 (x, y), möglichst 3 Ebenen (x, y, z) mit jeweils genauer cm-Angabe erfolgen. Die Lagebeziehung des Tumors in Beziehung zu benachbarten Strukturen ist exakt zu beschreiben. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die interdisziplinäre Therapieplanung und die Verlaufsbeurteilung. Bei gelenknahen Tumoren muss zu einem möglichen Gelenkbefall Stellung genommen werden. Bei der Lagebeziehung des Tumors zu den Gefäßen und Nerven (N. ischiadicus!) muss zwischen einem engen Kontakt und dem seltenen Fall einer Infiltration bzw. Ummauerung unterschieden werden. Der radiologische Befund sollte diesbezüglich keinesfalls falsch positiv sein.

Beurteilung des Therapieansprechens

Eine der großen Herausforderungen der diagnostischen Bildgebung ist die Beurteilung des Therapieansprechens. Die im Bild sichtbaren Veränderungen stellen ein Surrogat der im Tumor stattfindenden Veränderungen dar, wobei von großer Bedeutung ist, mit welcher Modalität, in welcher Kontrastierungsphase und zu welchem Zeitpunkt des Therapiezyklus untersucht wird. Um die Beurteilung des Ansprechens („response imaging“) zu vereinheitlichen, wurden im Jahr 2000 die sogenannten **RECIST-Kriterien** („response evaluation in solid tumors“) eingeführt, welche im Jahr 2009 novelliert und überarbeitet wurden [6, 7]. Letztlich sind diese Kriterien auch für die Bildgebung von Sarkomen maßgeblich, wobei sie vor allem im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz kommen, aber auch als Leitlinie für die tägliche Routinearbeit hilfreich sein können. Nach diesen werden beim Ausgangsstaging (Baseline-Untersuchung) bis zu fünf Läsionen in der Untersuchung des Thorax und Abdomens/Beckens definiert (maximal zwei Läsionen pro Organ), die die Ausbreitung der Erkrankung möglichst gut repräsentieren. Eine kriterienkonforme Schnittbilduntersuchung (CT oder MRT, PET/CT) sollte hierbei mit intravenöser KM-Gabe durchgeführt werden und mit einer Schichtdicke nicht größer als 5 mm ohne Schichtabstand rekonstruiert werden.

Target Lesions

Als sog. „Target Lesions“ werden nur Läsionen definiert, die eine Ausdehnung von mindestens 10 mm aufweisen. Die Messung erfolgt hierbei in jeder beliebigen Orientierung in der axialen Schicht; die Orientierung des größten Durchmessers einer Läsion kann sich dabei von Zeitpunkt zu Zeitpunkt ändern. Insgesamt werden maximal 5 Läsionen vermessen und als Zielläsionen definiert, wobei die Auswahl dieser Läsionen neben der Repräsentation des Gesamtstatus auch berücksichtigen sollte, dass die Läsionen im Verlauf wieder aufgesucht werden müssen. Läsionen, die sich leicht auffinden lassen, werden daher bevorzugt als Zielläsion definiert. Die Summe des Durchmessers der bis zu 5 repräsentativen Läsionen (Primärtumor und/oder Metastasen) wird berechnet und dient als Ausgangsmaß für die Beurteilung des Therapieansprechens.

Im Verlauf werden die Target Lesions wieder aufgesucht und vermessen. Die Summe der Durchmesser („sum of lesions“) stellt hierbei den entscheidenden Parameter zur Beurteilung des Therapieanspre-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

chens dar: Nimmt diese Summe um 30 % oder mehr ab, handelt es sich um eine „partial response" (PR), nimmt sie um 20 % oder mehr zu, spricht man von „progressive disease" (PD). In allen anderen Fällen handelt es sich um eine „stable disease" (SD).

Non-measurable Lesions

Neben den Zielläsionen können auch weitere pathologische Veränderungen beschrieben werden, die aufgrund der fehlenden Messbarkeit („non-measurable lesions") nicht quantifiziert werden können oder die sich aufgrund der geringen Größe nicht als Target Lesions qualifizieren. Einmal beschrieben, müssen auch diese Veränderungen in den Verlaufskontrollen nachvollzogen werden. Ein eindeutiger Progress dieser „non-target lesions" (Beispiel: neue Peritonealkarzinose oder eindeutig maligne Pleuraergüsse bei Pleurakarzinose) definieren ebenfalls einen Progress. Für eine detaillierte Beschreibung der RECIST-Kriterien, die den Umfang dieses Manuals sprengen würde, sei auf die oben zitierte Arbeit von *Eisenhauer* [7] verwiesen.

Bei Patienten mit mesenchymalen Tumoren wird eine kriterienbasierte Bildbefundung angestrebt, wenn sie in klinischen Studien behandelt werden. Auch außerhalb von Studien können die RECIST-Kriterien helfen, das Therapieansprechen reproduzierbar zu dokumentieren. Die Verwendung von harten validierten Kriterien hilft dabei, ein tatsächliches und nachvollziehbares Ansprechen von geringen Änderungen der Tumor- und Metastasengröße zu unterscheiden. Besonders sei darauf hingewiesen, dass laut RECIST ein Progress bereits bei einer Durchmesserzunahme von 20 % erreicht wird, wohingegen ein Ansprechen erst bei 30 % Größenabnahme der Summe der Läsionsdurchmesser beschrieben werden darf.

Angiografie

Die Angiografie wird zur Tumorklassifikation nicht mehr eingesetzt. Eine Indikation für diese Untersuchung kann sich aber ergeben, wenn eine Einbeziehung großer Gefäße in den tumorösen Prozess angenommen und eine Gefäßrekonstruktion geplant wird. Gefäßreiche Tumoren und Metastasen, wie zum Beispiel bei den Nierenkarzinomen, sollten präoperativ embolisiert werden. Hierdurch wird der intraoperative Blutverlust reduziert und das chirurgische Vorgehen erleichtert.

Beurteilung der Fernmetastasierung

Zur Beurteilung einer Fernmetastasierung im Thorax und Abdomen bzw. Becken ist eine CT-Staging-Untersuchung (Standard: rekonstruierte Schichtdicke nicht größer als 5 mm) angezeigt. Knöcherne Metastasen im Untersuchungsbereich können durch eine Rekonstruktion der Bilddaten im Knochenkernel mit höherer Sensitivität nachgewiesen werden. Zur weiteren Diagnostik einer Fernmetastasierung im Knochen wird nach wie vor oft die Skelettszintigrafie eingesetzt. Die bessere und sensitivere Alternative ist die Ganzkörper-MRT (Knochenmarkscreening). Hierfür eignen sich schnelle T1-gewichtete TSE- und fettgesättigte STIR-Sequenzen [8].

Therapie-Monitoring

Für das Therapie-Monitoring gilt die MRT aufgrund ihres überlegenen Weichteilkontrastes und ihrer hohen Sensitivität für Lokalrezidive als das Verfahren der Wahl. Für die Durchführung der Untersuchung gelten prinzipiell die gleichen Empfehlungen wie für die primäre Ausbreitungsdiagnostik. Nach erfolgreicher Chemotherapie kann auf T2-gewichteten TSE-Aufnahmen teilweise eine Signalintensitätserhöhung im Tumorgewebe gesehen werden. Dies entspricht einer myxoiden Umwandlung des Tumorgewebes als Zeichen einer Tumoreradikation [9]. Weitere Zeichen für ein Ansprechen auf die Therapie sind ein Rückgang der Kontrastmittelaufnahme, des peritumoralen Ödems, eine Verkleinerung des Knochentumors und/oder der Weichteilkomponente bzw. eine Kalzifizierung. Die Kalzifizierung kann am besten mit der CT diagnostiziert werden. In der MRT zeigt sich in den sklerosierten Arealen ein niedriges Signal auf T2-gewichteten SE-Bildern. Perfusionsuntersuchungen mit Berechnung von Subtraktionsbildern erwiesen sich als geeignet, um vitales von posttherapeutisch nekrotischem Tumorgewebe zu unterscheiden [10, 11].

Liegen metallische Implantate oder Prothesen vor, so ist die Aussagekraft der MRT und der CT durch Artefakte eingeschränkt. Geräte mit niedrigerer Feldstärke und Turbo-SE-Sequenzen mit langen Echozügen können Auslöschungsartefakte durch Metall reduzieren.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Positronen-Emissions-Tomografie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mit F18-Fluordeoxyglukose (FDG) erlaubt die Darstellung malignen Gewebes. Der Mechanismus der Aufnahme von FDG in maligne Zellen ist gut dokumentiert und basiert auf der gesteigerten Glykolyse und der vermehrten Expression von Glukosetransportern im Vergleich zu normalem Gewebe. Dies ist insbesondere in der diagnostischen Abklärung von Weichteilmetastasen von Bedeutung. Die FDG-PET/CT mit gleichzeitiger Akquisition von PET und diagnostischer CT ist der alleinigen CT bzgl. diagnostischer Genauigkeit überlegen [12]. Die Änderung der FDG-Aufnahme unter der Therapie ist prädiktiv für das Therapieansprechen [13, 14]. Zur Bestimmung des Therapieansprechens können die sog. PET Response Criteria in Solid Tumors (**PERCIST**) herangezogen werden [15]. Ein metabolisches Therapieansprechen (metabolic response) ist definiert als Abnahme des peak Standardized Uptake Value (SUV_{peak}) um 30 % oder mehr, ein metabolischer Progress (metabolic progress) als Zunahme um mindestens 30 % oder Auftreten neuer Läsionen. Eine metabolisch stabile Erkrankung (metabolic stable disease) ist definiert als Änderungen des SUV um weniger als 30 %.

Darüber hinaus gelingt mit F18-Fluorid die hochauflösende, dreidimensionale Darstellung des Skelettsystems. Hierbei sind – analog zur Skelettszintigrafie – der Nachweis ossärer Metastasen sowie die Beurteilung der Vitalität eines ossären Primärtumors im Verlauf unter Therapie hochsensitiv möglich.

Weichteilsarkome

Nachweis und Ausbreitungsdiagnostik: MRT

Sowohl für den Nachweis als auch für die Ausbreitungsdiagnostik von Weichteiltumoren ist die MRT das bildgebende Verfahren der Wahl und den CT- und Ultraschalluntersuchungen überlegen [16]. Zum Ausschluss einer knöchernen Mitbeteiligung sowie zur Erkennung von Verkalkungen (Differenzialdiagnose!) muss eine Röntgenuntersuchung oder CT der benachbarten Knochenstrukturen in 2 Ebenen erfolgen. Die MRT-Untersuchung sollte beim Verdacht auf einen Weichteiltumor *vor* einer Biopsieentnahme entsprechend den für die bildgebende Diagnostik für Untersuchungen von Knochentumoren gegebenen Empfehlungen durchgeführt werden. Für die lokale Ausbreitungsdiagnostik können ggf. die CT-Untersuchung (z. B. Knochendestruktion) und die Angiografie ergänzende Informationen liefern.

Beurteilung der Fernmetastasierung

Die Beurteilung einer möglichen Fernmetastasierung durch bildgebende Verfahren (Röntgen-, CT-, Szintigrafie- und Sonografie-Untersuchung) orientiert sich an den für die Knochentumoren gegebenen Empfehlungen. Wichtig ist die Thorax-CT als *obligate* Untersuchung zum Ausschluss von Lungenmetastasen.

Therapie-Monitoring

Für das Therapie-Monitoring hat sich insbesondere auch bei den Weichteiltumoren die MRT als das Verfahren der Wahl etabliert. Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) eröffnet die Möglichkeit, Stoffwechselaktivitäten des Tumorgewebes zu erfassen.

Positronen-Emissions-Tomografie (PET)

Die PET wird zunehmend zur Erfassung rezidivierender Tumormanifestationen nach (neo-)adjuvanter Therapie (DD vitaler Tumor, Therapieansprechen) eingesetzt (Abbildung 2). Bei der Darstellung von Weichteilsarkomen ist zu beachten, dass die FDG-PET in Abweichung von typischen Protokollen bei anderen onkologischen Fragestellungen erst ca. 90 min nach Injektion des Radiopharmazeutikums durchgeführt werden sollte.

Bei Primärdiagnose korreliert die FDG-Aufnahme mit dem histopathologischen FNCLCC-Grad und gibt somit einen Hinweis auf die Differenzierung des Sarkoms [17, 18]. Daneben kann das Ausmaß der Steigerung des Glukosemetabolismus als Ausgangswert vor Therapiebeginn (semi)quantifiziert werden, was Aussagen über das Ansprechen auf die Therapie im weiteren Verlauf ermöglicht.

Zudem sind im Rahmen des Primärstagings zuverlässige Aussagen über den Metastasierungsstatus in unterschiedlichen Organsystemen (Leber, Lunge, Skelett, Satellitenherde, Lymphknoten) möglich [19].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

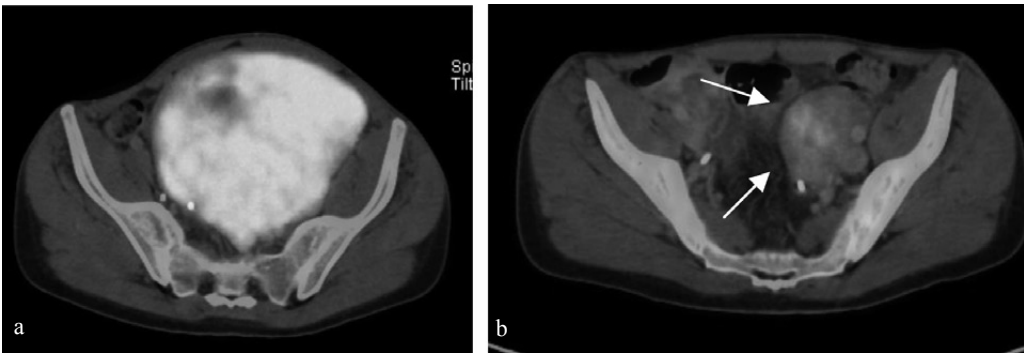


Abbildung 2. 35-jähriger Patient mit großem, gering differenziertem retroperitonealem Sarkom im Becken. a) Vor Therapie zeigt der Tumor eine hohe FDG-Stoffwechselaktivität mit einem SUV_{max} von 17,6. b) Nach neoadjuvanter Chemotherapie und Hyperthermiebehandlung zeigt sich ein sehr gutes lokales Ansprechen mit deutlichem Rückgang der Größe und Stoffwechselaktivität (SUV_{max} jetzt 5,1).

PET/CT

Die Beurteilung des metabolischen Therapieansprechens (mit der Ableitung prognostischer Faktoren), die Differenzierung von stoffwechselaktiven Arealen in sich unter der Therapie fibrotisch/nekrotisch umwandelnden Tumoren und die Unterscheidung zwischen Narbengewebe und Resttumoren bzw. Tumorrezidiven stellen Hauptindikationen für den Einsatz der PET/CT in der Verlaufskontrolle dar. Die morphologische Bildgebung kann bei Differenzierung vitaler und nekrotischer Tumoranteile Limitationen aufweisen. Die Änderungen der FDG-Aufnahme sowohl nach einem Zyklus als auch nach mehreren Zyklen sagen mit hoher Genauigkeit das histopathologische Ansprechen und das Überleben nach Chemotherapie voraus [20–23]. Zur Bestimmung des Therapieansprechens können die sog. PET Response Criteria in Solid Tumors (**PERCIST**) herangezogen werden (siehe oben) [15]. Voraussetzung ist jedoch eine PET-CT-Untersuchung vor Beginn der Therapie, um eine Ausgangsbasis für die FDG-Aufnahme zu besitzen.

Literatur

1 Saifuddin A (2002) The accuracy of imaging in the local staging of appendicular osteosarcoma. Skeletal Radiol 31: 191–201

2 Wörtler K, Vestring T (1997) Primäre und sekundäre Knochentumoren. In: Heuck (Hrsg.) Knochen- und Gelenkerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

3 Ma LD, Frassica FJ, Scott WW et al (1995) Differentiation of benign and malignant musculoskeletal tumors: Potential pitfalls with MR imaging. Radiographics 15: 349–366

4 Beltran J, Simon DC, Katz W et al (1987) Increased MR signal intensity in skeletal muscle adjacent to malignant tumors: pathologic correlation and clinical relevance. Radiology 162: 251–255

5 Lang P, Honda G, Roberts T et al (1995) Muskuloskeletal neoplasm: perineoplastic edema versus tumor on dynamic postcontrast MR images with spatial mapping of instantaneous enhancement rates. Radiology 197: 831–839

6 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 92: 205–216

7 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 45(2): 228–247

8 Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A (2009) Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis. Eur Radiol 70(3): 393–400

9 Lemmi MA, Fletcher BD, Marina NM et al (1990) Use of MR Imaging to assess results of chemotherapy for Ewing sarcoma. Am J Roentgenol 155: 343–346

10 De Baere T, Vanel D, Shapeero LG et al (1992) Osteosarcoma after chemotherapy: evaluation with contrast material enhanced subtraction MR Imaging. Radiology 185: 587–592

11 Erlemann R, Reiser MF, Peters PE et al (1989) Musculoskeletal neoplasms: static and dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging. Radiology 171: 767–773

12 Quartuccio N, Fox J, Kuk D et al (2015) Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of ^{18}F-FDG PET/CT

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

versus conventional imaging for initial staging and follow-up. AJR Am J Roentgenol 204(1): 153–160

13 Hawkins DS, Conrad EU 3rd, Butrynski JE et al (2009) [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. Cancer 115(15): 3519–3525

14 Koshkin VS, Bolejack V, Schwartz LH et al (2016) Assessment of imaging modalities and response metrics in Ewing sarcoma: correlation with survival. J Clin Oncol Aug 29 pii: JCO681858. [Epub ahead of print]

15 Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y et al (2009) From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med 50 (Suppl 1): 122S–150S

16 Crin JR, Seeger LL, Yao L et al (1992) Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: Can benign masses be differentiated from malignant ones? Radiology 185: 581–586

17 Benz MR, Dry SM, Eilber FC et al (2010) Correlation between glycolytic phenotype and tumor grade in soft-tissue sarcomas by 18F-FDG PET. J Nucl Med 51(8): 1174–1181

18 Fendler WP, Chalkidis RP, Ilhan H et al (2015) Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumour grade at primary diagnosis and recurrence. Eur Radiol 25(8): 2214–2221. doi: 10.1007/s00330-015-3654-y. Epub 2015 Feb 19

19 Tateishi U, Hosono A, Makimoto A et al (2009) Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. Ann Nucl Med 23: 155–161

20 Evilevitch V, Weber WA, Tap WD et al (2008) Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. Clin Cancer Res 14: 715–720

21 Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS et al (2009) FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. Clin Cancer Res 15: 2856–2863

22 Herrmann K, Benz MR, Czernin J et al (2012) 18F-FDG-PET/CT Imaging as an early survival predictor in patients with primary high-grade soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant therapy. Clin Cancer Res 18(7): 2024–2031. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-11-2139. Epub 2012 Feb 14

23 Fendler WP, Lehmann M, Todica A et al (2015) PET response criteria in solid tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. J Nucl Med 56(4): 530–537. doi: 10.2967/jnumed.114.152462. Epub 2015 Feb 26

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Pathogenese von Knochentumoren und Weichteilsarkomen

T. Grünewald, G. Richter, P. Sorensen, M. Nathrath, H. Wackerhage

Einführung

Bislang wurden über 100 histologische Subtypen von Knochentumoren und Weichteilsarkomen mit zum Teil ausgeprägten morphologischen Überschneidungen beschrieben [1, 2]. Obwohl die Ätiologie der meisten Sarkome nicht genau bekannt ist, entstehen manche Sarkome häufiger in bestimmten Patientenpopulationen und/oder in Assoziation mit bestimmten genetischen, infektiösen und/oder therapeutischen Faktoren.

So treten einige Sarkome häufiger bei Patienten mit Krebs-Prädispositionssyndromen wie dem Li-Fraumeni-Syndrom auf. Patienten mit autosomal dominanten Mutationen in *TP53* (Li-Fraumeni-Syndrom) haben beispielsweise ein erhöhtes Risiko, Osteosarkome und Rhabdomyosarkome zu entwickeln [3]. Ebenso haben Patienten mit Heterozygotieverlust im Retinoblastom-Gen (*RB1*) ein erhöhtes Risiko für Osteosarkome [4]. Patienten mit Gorlin-Syndrom (Mutationen im *PTCH1*-Gen) und Costello-Syndrom (Mutationen in *HRAS*) sind demgegenüber empfänglicher für Rhabdomyosarkome [5, 6].

Auch virale Infektionen können unter bestimmten Bedingungen Sarkome auslösen bzw. deren Entstehung begünstigen. So entsteht beispielsweise das Kaposi-Sarkom aus Endothelzellen oder deren Vorläuferzellen nach Infektion mit dem humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) in Patienten mit schwerer Immundefizienz [7].

Daneben treten Sarkome auch gehäuft als Sekundärmalignome nach vorhergehender genotoxischer Therapie eines Erstmalignoms auf. Tatsächlich sind circa 3 % aller Sarkome mit einer Bestrahlungstherapie assoziiert. Die mediane Latenz nach Strahlentherapie liegt dabei bei ungefähr 10 Jahren [8]. Das häufigste strahlenassoziierte Sarkom ist das undifferenzierte pleomorphe Sarkom. Gehäuft treten auch Angiosarkome, Leiomyosarkome und extraskeletale Osteosarkome auf [9].

Es wird angenommen, dass die meisten Sarkome von primitiven Stammzell-ähnlichen Vorläuferzellen ausgehen, die noch die Fähigkeit besitzen, in verschiedene Gewebe zu differenzieren (Multipotenz). Dies wird insbesondere durch differenzierte Sarkomsubtypen veranschaulicht, die in Geweben ohne Bezug zu ihrer eigenen Differenzierung entstehen (z. B. extraskeletale Osteosarkome und extramuskuläre Rhabdomyosarkome). Weitere Belege hierfür liefern verschiedene Tiermodelle, in denen unterschiedliche Sarkomsubtypen aus multipotenten Vorläuferzellen generiert werden können [10, 11].

Basierend auf den vorliegenden genetischen Alterationen können Sarkome grob in zwei Gruppen eingeteilt werden [12]: Die erste Gruppe umfasst circa zwei Drittel aller Sarkome, die durch einen komplexen Karyotyp, erhebliche Aneuploidie und eher unspezifische chromosomale Veränderungen (rearrangements) sowie durch chromosomale Gewinne und Verluste gekennzeichnet sind [13]. Typische Vertreter dieser Gruppe sind das Osteosarkom, das Myxofibrosarkom, das Leiomyosarkom, das embryonale Rhabdomyosarkom [72] sowie das Chondrosarkom [1, 13–15].

Die zweite Gruppe umfasst circa ein Drittel aller Sarkome, die durch erstaunlich einfache Karytoypen, ein nahezu diploides Genom, sehr wenige somatische Punktmutationen und/oder durch spezifische chromosomale Translokationen charakterisiert sind [13]. Typische Vertreter dieser Gruppe

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

sind das Synovialsarkom, das alveoläre Rhabdomyosarkom, das myxoide Liposarkom, der gastrointestinalen Stromatumor (GIST) und das Ewing-Sarkom [1, 13–15].

Im Folgenden werden das Osteosarkom als Vertreter der ersten Gruppe sowie das Ewing-Sarkom als Vertreter der zweiten Gruppe exemplarisch ausführlicher dargestellt. Ebenso wird auf das Rhabdomyosarkom eingegangen, dessen Hauptsubtypen je einer Gruppe zugeordnet werden können. Diesen genetisch sehr unterschiedlichen Sarkomen ist gemein, dass sie überwiegend bei Jugendlichen auftreten [16].

Pathogenese des Osteosarkoms

Das Osteosarkom ist ein meist hochaggressives knocheneigenes Sarkom, das von pluripotenten mesenchymalen Vorläuferzellen mit der Fähigkeit, das pathognomonische Tumorosteoid zu bilden, ausgeht. Die Seltenheit des Tumors (Inzidenz 2–3/1 000 000 pro Jahr) und die große genomische Komplexität wie auch die intra- und intertumorale Heterogenität waren und sind Herausforderungen für die molekulare Charakterisierung des Osteosarkoms.

Genetik

Konventionelle Osteosarkome, die mit etwa 80–90 % die Mehrheit der Osteosarkome darstellen, zeichnen sich zumeist durch eine hohe genomische Instabilität mit komplexem Karyotyp und zahlreichen numerischen und strukturellen Aberrationen aus [17]. Dieses genomische Chaos hat die Identifikationen von krankheitsverursachenden Genen (*driver genes*) insbesondere vor den Zeiten des *next generation sequencing* sehr erschwert.

Die ersten und wichtigsten Hinweise auf Gene mit Bedeutung für die Entstehung des Osteosarkoms kamen daher von Patienten mit familiären Tumorsyndromen durch Keimbahnmutationen in Genen, die auch mit einem erhöhten Risiko einer Osteosarkomentstehung einhergehen, so in *RB1* und in *TP53* [3, 4]. Somatische Mutationen oder andere genetische Alterationen in diesen Genen ließen sich dann auch in der Mehrzahl der Tumoren nachweisen und bestätigten ihre Bedeutung für die Entstehung des Osteosarkoms [18]. Neben den Veränderungen in *RB1* selbst werden auch Veränderungen in Genen beobachtet, die zur funktionellen Inaktivierung des RB1-Signalwegs führen, so die Amplifikation von chr12q13-15 (mit Amplifikation von *CDK4*) in 5–10 % der Osteosarkome oder die Deletion der INK4A-Region. Auch der p53-Signalweg ist betroffen, so durch MDM2-Amplifikation und COPS3-Amplifikation in etwa 10 % der Osteosarkome [19, 20].

Bei anderen Tumorprädispositionssyndromen, so bei Patienten mit Keimbahnmutation in RECQ-DNA-Helikasen wie beispielsweise dem Rothmund-Thompson-Syndrom (*RECQL4*) oder dem Werner-Syndrom (*RECQL3*) wird auch eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen beobachtet [21, 22]. Es ließen sich jedoch nur in einem geringen Prozentsatz der sporadischen Osteosarkome somatische Veränderungen in diesen Genen nachweisen [18].

Mit Hilfe von *next generation sequencing* ließen sich Veränderungen in *TP53* und in *RB1* als die häufigsten rekurrierenden Veränderungen bestätigen. Sie sind hierbei oft assoziiert mit komplexen gesamtgenomischen, für das Osteosarkom typischen Veränderungen wie *Kataegis* (einer lokalisierten Hypermutation einzelner chromosomaler Abschnitte) und *Chromothripsis* (einer massiven strukturellen chromosomalen Veränderung), die auf ein einzelnes katastrophales Ereignis im Genom zurückzuführen sind [23]. Es konnte jedoch gezeigt werde, dass diesem Chaos doch eine gewisse Ordnung im Sinne einer wiederkehrenden Signatur zugrunde liegt: Etwa 80 % der Osteosarkome weisen Veränderungen auf, die auch bei Krebserkrankungen mit Defekten im homologen Reparatursystem gefunden werden [18]. Diese Signatur ist typisch für Tumoren mit einer sogenannten *BRCAness*, was genomischen Veränderungen entspricht, die typischerweise bei Ovarialkarzinomen mit Keimbahnmutationen in den *BRCA1/2*-Genen gefunden werden und durch eine spezifische Kombination von Einzelbasensubstitution, Allelverlust und erheblicher genomischer Instabilität charakterisiert sind [24]. In einer Klonalitätsanalyse bei Osteosarkomen ließ sich zeigen, dass dieser genomischen Instabilität Treibermutationen zugrunde liegen, so in *RB1* und *TP53* in knapp 50 %, aber auch in anderen Genen, die funktionell in der DNA-Reparatur und der Erhaltung genomischer Integrität involviert sind [18].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Signalübertragung

Andere, möglicherweise auch therapeutisch nutzbare Mutationen betreffen den PI3K/mTOR-Signalweg [25] sowie die Neoangiogenese durch den VEGF-Signalweg. Epidemiologische Faktoren, wie das bevorzugte Auftreten dieser Tumoren zum Zeitpunkt des pubertären Wachstumsschubs, lassen zudem einen Einfluss von Wachstumsfaktoren vermuten. Hierbei macht die Redundanz der genetischen Veränderungen – z. B. die Überexpression von Wachtumsfaktorrezeptoren wie IGFR, VEGFR, EGFR1, EGFR2 (Her2/neu), EGFR4 (Erbb4) – es schwierig, die Bedeutung der einzelnen Ereignisse insbesondere auch in der zeitlichen Abfolge zu bewerten [26].

Pathogenese des Ewing-Sarkoms

Ewing-Sarkome wurden 1921 erstmalig von dem amerikanischen Pathologen *James Ewing* beschrieben [27]. Ewing-Sarkome sind maligne, meist vom Knochen ausgehende, solide Sarkome. Selten entstehen sie in anderen Weichgeweben wie in Binde-, Fett- oder Muskelgewebe oder in peripheren Nerven [28]. Trotz ihrer relativen Seltenheit (Inzidenz: 1,6/1 000 000 pro Jahr) sind Ewing-Sarkome nach Osteosarkomen die zweithäufigsten Sarkome des Knochens bei Kindern und jungen Erwachsenen [16]. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass Ewing-Sarkome häufiger bei Kaukasiern als in anderen Ethnien auftreten [29], was auf einen starken Beitrag der Keimbahngenetik bei der Pathogenese des Ewing-Sarkoms hinweist. Tatsächlich konnten genomweite Assoziationsstudien erste Suszeptibilitäts-Loci im Erbgut identifizieren, die die Entstehung des Ewing-Sarkoms begünstigen [30, 31].

Ursprungszelle

Histologisch gehören Ewing-Sarkome zu den klein-, rund-, blauzelligen Tumoren mit variierender neuroektodermaler Differenzierung. Die genaue Ursprungszelle des Ewing-Sarkoms ist jedoch bislang nicht bekannt. Es werden neben osteo-/chondrogenen Vorläuferzellen [32] auch mesenchymale Stammzellen, die entweder aus dem Mesoderm oder aus dem Neuroektoderm abstammen, diskutiert [33, 34]. Ewing-Sarkome bestehen aus primitiven Zellen mit runden bis ovalen Nuclei mit feinem Chromatin sowie zahlreichen Glykogenaggregaten im Zytoplasma. Die Tumorzellen zeigen ein spärliches, klares oder eosinophiles, PAS-positives Zytoplasma, und verschwommene Plasmamembranen (klassisches Ewing-Sarkom) [35]. In anderen Fällen sind die Tumorzellen größer, haben prominente Nucleoli und irreguläre Konturen (atypische Ewing-Sarkome) [36]. Immunhistologisch zeigen sie in gewissem Umfang Charakteristika einer neuronalen Differenzierung. Klassischen Ewing-Sarkomen fehlt jedoch eine solche Differenzierung. Sie zeigen in den meisten Fällen eine diffuse membranöse CD99-Färbung. Eine solche Färbung wird allerdings auch bei lymphoblastischen Leukämien, Lymphomen, und myeloiden Sarkomen beobachtet. Eine CD99-Färbung kann aber auch ungleichmäßig oder negativ sein und wird auch in sogenannten „Ewing-like“ Sarkomen beobachtet [37, 38].

Genetik

Trotz der unklaren Histogenese sind Ewing-Sarkome genetisch sehr gut charakterisiert: In den meisten Fällen können balancierte chromosomale Translokationen nachgewiesen werden, die zur Fusion des *EWSR1*-Gens auf Chromosom 22 mit einem Mitglied der ETS-Familie von Transkriptionsfaktoren führt. Die daraus resultierenden Fusionsonkogene tragen maßgeblich zur Pathogenese des Ewing-Sarkoms bei. Ungefähr 85 % der Ewing-Sarkome weisen eine t(11;22)(q4;q12) *EWSR1-FLI1*-Genfusion auf [39, 40]. EWSR1-FLI1 fungiert als aberrierender Transkriptionsfaktor, der hunderte Gene in ihrer Expression massiv deregulliert, was für den onkogenen Phänotyp von Ewing-Sarkomen notwendig erscheint [41, 42]. In seteneren Fällen fusioniert *EWSR1* mit anderen Mitgliedern der ETS-Familie, einschließlich t(21;22)(q22;q12) *EWSR1-ERG*, t(7;22)(p22;q12) *EWSR1-ETV1*, t(17;22)(q12;q12) *EWSR1-ETV4* oder t(2;22)(q35;q12) *EWSR1-FEV* [43–48]. Interessanterweise bindet EWSR1-FLI1 im Erbgut an repetitive GGAA-Sequenzen, sog. GGAA-Mikrosatelliten [49, 50]. Diese Bindung konvertiert die ansonsten funktionslosen GGAA-Mikrosatelliten in potente Enhancer, deren Enhancer-Aktivität mit der Anzahl an sich wiederholenden GGAA-Sequenzen positiv korreliert ist [49, 50]. Es wird angenommen, dass ca. 40 % der EWSR1-FLI1-Zielgene über sol-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

che De-novo-Enhancer dysreguliert werden [51, 52], die in ihrer Summe für die maligne Transformation der Ursprungszelle des Ewing-Sarkoms verantwortlich sein könnten. In der Tat konnte bislang kein genetisches Tiermodell für Ewing-Sarkome generiert werden [53]. Dies könnte an den humanspezifischen GGAA-Mikrosatelliten liegen, die im Tierreich nicht in vergleichbarer Weise vorkommen [53, 54].

In weiteren seltenen Fällen werden *FUS-ERG*-oder *FUS-FEV*-Fusionen nachgewiesen [55, 56]. Das FUS-Protein (TLS) ist in der Aminosäuresequenz ähnlich zu EWSR1 und wird selbst als Teil der FET-Proteinfamilie betrachtet (einschließlich FUS, EWSR1 und TAF15) [57]. In Ergänzung zu obigen Fusionen wurden in den letzten Jahren Fälle von Ewing-ähnlichen Sarkomen charakterisiert, die Fusionen zwischen EWSR1 und anderen, Non-ETS-Proteinen aufweisen, einschließlich NFATc2, SMARCA5, PATZ1, und SP3; wieder anderen fehlen Umlagerungen mit *EWSR1* oder anderen FET-Genen, enthalten aber solche mit t(4;19)(q35;q13) oder t(10;19)(q26;q13) und kodieren für eine *CIC-DUX4*-Fusion [46, 58–62]. Ob diese Fälle als Ewing-Sarkome oder als separate Tumorentität zu betrachten sind, ist derzeit unklar [46]. Viele Patienten mit solchen Tumoren werden aber vergleichbar behandelt. Bei einer Untergruppe Ewing-ähnlicher Sarkome mit charakteristischer *BCOR-CCNB3*-Genfusion, wird ein deutlich unterschiedliches Genexpressionsprofil und abweichendes Muster sekundärer Aberrationen beobachtet, die Tumoren mit diesen Translokationen als separate Entität erscheinen lassen [63]. Für Ewing-Sarkome wurde inzwischen der Nachweis zirkulierender genomischer Tumor-DNA im peripheren Blut, durch die PCR von *EWSR1-FLI1*-Translokationen, etabliert [64, 65]. Hiermit soll zukünftig nicht nur frühzeitig das Auftreten von Rezidiven, sondern auch ein sensitiveres Therapiemonitoring etabliert werden (*liquid biopsy*).

Die Diagnose eines Ewing-Sarkoms kann durch positive RT-PCR-Ergebnisse oder durch Nachweis eines Bruchpunkts im *EWSR1*-Gen mittels FISH-Analyse geführt werden (während die Diagnose noch andere Tumoren mit *EWSR1*-Umlagerungen, wie *desmoplastic round cell* Tumoren, extraskeletale myxoide Chondrosarkome, myxoide Liposarkome, oder *clear cell* Sarkome etc. ausschließt). Das Fehlen molekularer Nachweise sollte zu einer Revision der klinischen, histologischen und immunhistochemischen Daten führen, aber nicht die Diagnose eines Ewing-Sarkoms von vornherein ausschließen. Neben den *EWSR1-ETS*-Fusionsonkogenen kommen weitere rekurrierende somatische Mutationen nur in sehr niedriger Frequenz vor [66–69]. Jüngste Ergebnisse zeigen ferner, dass die EWSR1-ETS-Fusionsproteine mit spezifischen epigenetischen Veränderungen einhergehen [52, 70]. Zudem wurde beobachtet, dass das DNA-Methylom bei Patienten mit Metastasen bei Diagnose deutlich heterogener ist als bei Patienten mit lokaler Primärerkrankung [71]. Inwieweit diese Erkenntnisse zur Pathogenese des Ewing-Sarkoms beitragen und ob sie zu neuen Therapieansätzen führen, muss die Zukunft zeigen.

Pathogenese von Rhabdomyosarkomen

Das Rhabdomyosarkom ist ein seltenes Sarkom, das einen mesenchymalen Ursprung hat und bei dem die Tumorzellen nicht vollständig differenzierte Muskelzellen sind, die sich Myoblasten nennen. Beim Namen „Rhabdomyosarkom“ steht – aus dem Griechischen abgeleitet – „*myo*“ für Muskel, „*sar*“ für Fleisch und Weichteile und *-om* für Geschwulst. Das „Rhabdo“ am Anfang steht für „Stab“ und ist bezogen auf die Querstreifung der Skelettmuskulatur. Die zwei Hauptformen sind das alveoläre Rhabdomyosarkom (ARMS ≈ 20 % der Fälle) mit schlechter Prognose, das durch *PAX3*- oder *PAX7*-Fusionsgene gekennzeichnet ist [72, 73] und das embryonale Rhabdomyosarkom (ERMS ≈ 60 % der Fälle) mit besserer Prognose, bei dem typische Proto-Onkogene wie die *RAS*-Isoformen mutiert sind [72]. Zusätzlich existieren noch das pleomorphe Rhabdomyosarkom und spindelzellige Formen (beide je 10 % der Fälle). Rhabdomyosarkome treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen (ARMS: 10–25 Jahre, ERMS: < 10 Jahre) auf [74].

Ursprungszelle

Rhabdomyosarkome entwickeln sich aus Mesenchymzellen und können sich aus den „Satellitenzellen“ genannten Muskelstammzellen entwickeln [75, 76]. Die somatischen Mutationen bewirken unter anderem eine Differenzierung in sogenannte Myoblasten oder Rhabdomyoblasten, die für die Muskelentwicklung essenzielle Transkriptionsfak-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

toren wie *MYOD1*, *MYF5* oder *Myogenin* exprimieren [77]. In Gegensatz zur normalen Muskelentwicklung und normalen Muskelregeneration differenzieren Rhabdomyoblasten nicht in postmitotische Muskelfasern, sondern bleiben in einem präterminalen, aber hochproliferativen Differenzierungszustand. Interessanterweise entwickeln sich Rhabdomyosarkome auch oft in Geweben ohne Skelettmuskulatur (extramuskuläre Rhabdomyosarkome). Die Gründe hierfür sind nicht bekannt.

Genetik

ARMS und ERMS sind nicht nur histologisch, sondern auch klar über somatische Mutationen unterscheidbar. Dies wurde in großen DNA-Sequenzierungsstudien bestätigt [72, 78]. Das erste Unterscheidungsmerkmal ist, dass ARMS eine sehr niedrige Mutationsrate und einen meist normalen Karyotyp aufweisen, wohingegen bei ERMS die Mutationsrate höher ist und das Genom unstabiler, mit abnormalen Kopien von Chromosomenfragmenten und ganzen Chromosomen (Aneuploidie) [72, 78]. Das zweite Unterscheidungsmerkmal ist die Art der Mutation: Fast alle ARMS-Fälle weisen t(2;13)(q35;q14) *PAX3-FOXO1*- (schlechteste Prognose) oder t(1;13)(q36;q14) *PAX7-FOXO1*-Genfusionen auf, wohingegen beim ERMS typischerweise Mutationen in Proto-Onkogenen aus der RAS-Familie (*NRAS*, *KRAS* und *HRAS*) sowie *FBXW7*, *PIK3CA*, *FGFR4* gefunden werden [72]. Zudem gibt es einen Heterozygotieverlust am *IGF2*-Locus, der mit einer hohen Expression des Wachstumsfaktors IGF2 assoziiert ist, sowie eine Aneuploidie der Chromosomen 2, 8 und 13 [72].

Signalübertragung

Die wichtigen Charakteristika von Rhabdomyosarkomen sind die Myoblastendifferenzierung der Rhabdomyoblasten und deren abnorme Proliferationsrate. Die DNA-Bindungsdomänen von PAX3 und PAX7 bleiben in den *PAX3-FOXO1*- und *PAX7-FOXO1*-Fusionsgenen erhalten. Dies ist wahrscheinlich für die Myoblastendifferenzierung wichtig, denn beide Proteine sind in Vorläuferzellen von Myoblasten und/oder den Muskelstammzellen (Satellitenzellen) exprimiert und regulieren deren Identität [77]. Im Gegensatz dazu sind die Mechanismen, die zur Expression von *MYOD1*, *MYF5* oder *Myogenin* im ERMS führen, nicht vollständig bekannt. Für die Proliferation und den Differenzierungsblock in Rhabdomyosarkomen kommen verschiedene Signalübertragungsproteine in Frage. Hierfür scheinen sowohl im ARMS [79] als auch im ERMS [76] die Hippo-Proteine eine besondere Rolle einzunehmen, da sie in der Lage sind, gleichzeitig die Proliferation von Myoblasten zu stimulieren und deren Differenzierung zu blockieren.

Literatur

1 Bovée JVM, Hogendoorn PCW (2010) Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. Virchows Arch Int J Pathol 456: 193–199
2 IARC (2013) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. IARC, Lyon
3 Malkin D, Li FP, Strong LC et al (1990) Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science 250 1233–1238
4 Hansen MF, Koufos A, Gallie BL et al (1985) Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. Proc Natl Acad Sci USA 82: 6216–6220
5 Gripp KW, Scott CI, Nicholson L et al (2002) Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. Am J Med Genet 108: 80–87
6 Hahn H, Wojnowski L, Zimmer AM et al (1998) Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome. Nat Med 4: 619–622
7 Stürzl M, Blasig C, Schreier A et al (1997) Expression of HHV-8 latency-associated T0.7 RNA in spindle cells and endothelial cells of AIDS-associated, classical and African Kaposi's sarcoma. Int J Cancer 72: 68–71
8 Patel SR (2000) Radiation-induced sarcoma. Curr Treat Options Oncol 1: 258–261
9 Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B et al (2005) Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. Cancer 104: 856–863
10 Hatley ME, Tang W, Garcia MR et al (2012) A mouse model of rhabdomyosarcoma originating from the adipocyte lineage. Cancer Cell 22: 536–546
11 Lin PP, Pandey MK, Jin F et al (2009) Targeted mutation of p53 and Rb in mesenchymal cells of the limb bud produces sarcomas in mice. Carcinogenesis 30: 1789–1795
12 Helman LJ, Meltzer P (2003) Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer 3: 685–694
13 Taylor BS, Barretina J, Maki RG et al (2011) Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. Nat Rev Cancer 11: 541–557

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

14 Clark MA, Fisher C, Judson I et al (2005) Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med 353: 701–711
15 Mertens F, Panagopoulos I, Mandahl N (2010) Genomic characteristics of soft tissue sarcomas. Virchows Arch Int J Pathol 456: 129–139
16 Burningham Z, Hashibe M, Spector L et al (2012) The epidemiology of sarcoma. Clin Sarcoma Res 2: 14
17 Smida J, Baumhoer D, Rosemann M et al (2010) Genomic alterations and allelic imbalances are strong prognostic predictors in osteosarcoma. Clin Cancer Res 16: 4256–4267
18 Kovac M, Blattmann C, Ribi S et al (2015) Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. Nat Commun 6: 8940
19 Henriksen J, Aagesen TH, Maelandsmo GM et al (2003) Amplification and overexpression of COPS3 in osteosarcomas potentially target TP53 for proteasome-mediated degradation. Oncogene 22: 5358–5361
20 Wunder JS, Eppert K, Burrow SR et al (1999) Co-amplification and overexpression of CDK4, SAS and MDM2 occurs frequently in human parosteal osteosarcomas. Oncogene 18: 783–788
21 Ng AJM, Walia MK, Smeets MF et al (2015) The DNA helicase recql4 is required for normal osteoblast expansion and osteosarcoma formation. PLoS Genet 11: e1005160
22 Zils K, Klingebiel T, Behnisch W et al (2015) Osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome. Pediatr Hematol Oncol 32: 32–40
23 Chen X, Bahrami A, Pappo A et al (2014) Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. Cell Rep 7: 104–112
24 Lord CJ, Ashworth A (2016) BRCAness revisited. Nat Rev Cancer 16: 110–120
25 Perry JA, Kiezun A, Tonzi P et al (2014) Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. Proc Natl Acad Sci USA 111: E5564-5573
26 Yang J, Zhang W (2013) New molecular insights into osteosarcoma targeted therapy. Curr Opin Oncol 25: 398–406
27 Ewing J (2006) The classic: diffuse endothelioma of bone. Proceedings of the New York Pathological Society 1921;12:17. Clin Orthop 450: 25–27
28 Balamuth NJ, Womer RB (2010) Ewing's sarcoma. Lancet Oncol 11: 184–192
29 Worch J, Cyrus J, Goldsby R et al (2011) Racial differences in the incidence of mesenchymal tumors associated with EWSR1 translocation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 20: 449–453
30 Grünewald TGP, Bernard V, Gilardi-Hebenstreit P et al (2015) Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. Nat Genet 47: 1073–1078
31 Postel-Vinay S, Véron AS, Tirode F et al (2012) Common variants near TARDBP and EGR2 are associated with susceptibility to Ewing sarcoma. Nat Genet 44: 323–327
32 Tanaka M, Yamazaki Y, Kanno Y et al (2014) Ewing's sarcoma precursors are highly enriched in embryonic osteochondrogenic progenitors. J Clin Invest 124: 3061–3074
33 von Levetzow C, Jiang X, Gwye Y et al (2011) Modeling initiation of Ewing sarcoma in human neural crest cells. PloS One 6: e19305
34 Tirode F, Laud-Duval K, Prieur A et al (2007) Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. Cancer Cell 11: 421–429
35 Llombart-Bosch A, Machado I, Navarro S et al (2009) Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. Virchows Arch 455: 397–411
36 Machado I, Noguera R, Mateos EA et al (2011) The many faces of atypical Ewing's sarcoma. A true entity mimicking sarcomas, carcinomas and lymphomas. Virchows Arch Int J Pathol 458: 281–290
37 Graham C, Chilton-MacNeill S, Zielenska M et al (2012) The CIC-DUX4 fusion transcript is present in a subgroup of pediatric primitive round cell sarcomas. Hum Pathol 43: 180–189
38 Italiano A, Sung YS, Zhang L et al (2012) High prevalence of CIC fusion with double-homeobox (DUX4) transcription factors in EWSR1-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. Genes Chromosomes Cancer 51: 207–218
39 Delattre O, Zucman J, Plougastel B et al (1992) Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. Nature 359: 162–165
40 Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F et al (1988) Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). Cancer Genet Cytogenet 32: 229–238
41 Prieur A, Tirode F, Cohen P et al (2004) EWS/FLI-1 silencing and gene profiling of Ewing cells reveal downstream oncogenic pathways and a crucial role for repression of insulin-like growth factor binding protein 3. Mol Cell Biol 24: 7275–7283
42 Smith R, Owen LA, Trem DJ et al (2006) Expression profiling of EWS/FLI identifies NKX2.2 as a critical target gene in Ewing's sarcoma. Cancer Cell 9: 405–416
43 Jeon IS, Davis JN, Braun BS et al (1995) A variant Ewing's sarcoma translocation (7;22) fuses the EWS gene to the ETS gene ETV1. Oncogene 10: 1229–1234
44 Kaneko Y, Yoshida K, Handa M et al (1996) Fusion of an ETS-family gene, EIAF, to EWS by t(17;22)(q12;q12) chromosome translocation in an undifferentiated sarcoma of infancy. Genes Chromosomes Cancer 15: 115–121
45 Peter M, Couturier J, Pacquement H et al (1997) A new member of the ETS family fused to EWS in Ewing tumors. Oncogene 14: 1159–1164
46 Sankar S, Lessnick SL (2011) Promiscuous partnerships in Ewing's sarcoma. Cancer Genet 204: 351–365

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

47 Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D et al (1994) A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. Nat Genet 6: 146–151
48 Urano F, Umezawa A, Hong W et al (1996) A novel chimera gene between EWS and E1A-F, encoding the adenovirus E1A enhancer-binding protein, in extraosseous Ewing's sarcoma. Biochem Biophys Res Commun 219: 608–612
49 Gangwal K, Sankar S, Hollenhorst PC et al (2008) Microsatellites as EWS/FLI response elements in Ewing's sarcoma. Proc Natl Acad Sci USA 105: 10149–10154
50 Guillon N, Tirode F, Boeva V et al (2009) The oncogenic EWS-FLI1 protein binds in vivo GGAA microsatellite sequences with potential transcriptional activation function. PloS One 4: e4932
51 Patel M, Simon JM, Iglesia MD et al (2012) Tumor-specific retargeting of an oncogenic transcription factor chimera results in dysregulation of chromatin and transcription. Genome Res 22: 259–270
52 Riggi N, Knoechel B, Gillespie SM et al (2014) EWS-FLI1 utilizes divergent chromatin remodeling mechanisms to directly activate or repress enhancer elements in Ewing sarcoma. Cancer Cell 26: 668–681
53 Minas TZ, Surdez D, Javaheri T et al (2017) Combined experience of six independent laboratories attempting to create an Ewing sarcoma mouse model. Oncotarget 8(21): 34141–34163
54 Gomez NC, Davis IJ (2015) Linking germline and somatic variation in Ewing sarcoma. Nat Genet 47: 964–965
55 Ng TL, O'Sullivan MJ, Pallen CJ et al (2007) Ewing sarcoma with novel translocation t(2;16) producing an in-frame fusion of FUS and FEV. J Mol Diagn JMD 9: 459–463
56 Shing DC, McMullan DJ, Roberts P et al (2003) FUS/ERG gene fusions in Ewing's tumors. Cancer Res 63: 4568–4576
57 Tan AY, Manley JL (2009) The TET family of proteins: functions and roles in disease. J Mol Cell Biol 1: 82–92
58 Kawamura-Saito M, Yamazaki Y, Kaneko K et al (2006) Fusion between CIC and DUX4 up-regulates PEA3 family genes in Ewing-like sarcomas with t(4;19)(q35;q13) translocation. Hum Mol Genet 15: 2125–2137
59 Mastrangelo T, Modena P, Tornielli S et al (2000) A novel zinc finger gene is fused to EWS in small round cell tumor. Oncogene 19: 3799–3804
60 Szuhai K, Ijszenga M, de Jong D et al (2009) The NFATc2 gene is involved in a novel cloned translocation in a Ewing sarcoma variant that couples its function in immunology to oncology. Clin Cancer Res 15: 2259–2268
61 Wang L, Bhargava R, Zheng T et al (2007) Undifferentiated small round cell sarcomas with rare EWS gene fusions: identification of a novel EWS-SP3 fusion and of additional cases with the EWS-ETV1 and EWS-FEV fusions. J Mol Diagn 9: 498–509
62 Yamaguchi S, Yamazaki Y, Ishikawa Y et al (2005) EWSR1 is fused to POU5F1 in a bone tumor with translocation t(6;22)(p21;q12). Genes Chromosomes Cancer 43: 217–222
63 Pierron G, Tirode F, Lucchesi C et al (2012) A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. Nat Genet 44: 461–466
64 Hayashi M, Chu D, Meyer CF et al (2016) Highly personalized detection of minimal Ewing sarcoma disease burden from plasma tumor DNA. Cancer 122: 3015–3023
65 Krumbholz M, Hellberg J, Steif B et al (2016) Genomic EWSR1 fusion sequence as highly sensitive and dynamic plasma tumor marker in Ewing sarcoma. Clin Cancer Res 22: 4356–4365
66 Agelopoulos K, Richter GH, Schmidt E et al (2015) Deep sequencing in conjunction with expression and functional analyses reveals activation of FGFR1 in Ewing sarcoma. Clin Cancer Res 21: 4935–4946
67 Brohl AS, Solomon DA, Chang W et al (2014) The genomic landscape of the Ewing sarcoma family of tumors reveals recurrent STAG2 mutation. PLoS Genet 10: e1004475
68 Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A et al (2014) The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. Cancer Discov 4: 1326–1341
69 Tirode F, Surdez D, Ma X et al (2014) Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. Cancer Discov 4: 1342–1353
70 Tomazou EM, Sheffield NC, Schmidl C et al (2015) Epigenome mapping reveals distinct modes of gene regulation and widespread enhancer reprogramming by the oncogenic fusion protein EWS-FLI1. Cell Rep 10: 1082–1095
71 Sheffield NC, Pierron G, Klughammer J et al (2017) DNA methylation heterogeneity defines a disease spectrum in Ewing sarcoma. Nat Med 23: 386–395
72 Shern JF, Chen L, Chmielecki J et al (2014) Comprehensive genomic analysis of rhabdomyosarcoma reveals a landscape of alterations affecting a common genetic axis in fusion-positive and fusion-negative tumors. Cancer Discov 4: 216–231
73 Williamson D, Missiaglia E, de Reyniès A et al (2010) Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 28: 2151–2158
74 Kashi VP, Hatley ME, Galindo RL (2015) Probing for a deeper understanding of rhabdomyosarcoma: insights from complementary model systems. Nat Rev Cancer 15: 426–439
75 Hettmer S, Wagers AJ (2010) Muscling in: uncovering the origins of rhabdomyosarcoma. Nat Med 16: 171–173

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

76 Tremblay AM, Missiaglia E, Galli GG et al (2014) The Hippo transducer YAP1 transforms activated satellite cells and is a potent effector of embryonal rhabdomyosarcoma formation. Cancer Cell 26: 273–287
77 Buckingham M, Rigby PWJ (2014) Gene regulatory networks and transcriptional mechanisms that control myogenesis. Dev Cell 28: 225–238
78 Chen X, Stewart E, Shelat AA et al (2013) Targeting oxidative stress in embryonal rhabdomyosarcoma. Cancer Cell 24: 710–724
79 Crose LES, Galindo KA, Kephart JG et al (2014) Alveolar rhabdomyosarcoma-associated PAX3-FOXO1 promotes tumorigenesis via Hippo pathway suppression. J Clin Invest 124: 285–296

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Pathohistologische Bewertung

K. Specht, T. Kirchner, T. Knösel

Knochentumoren

Knochentumoren sind selten. Die histologische Diagnose eines Knochentumors sollte nur unter Berücksichtigung von Alter des Patienten, Klinik, exakter Lokalisation und Topografie im Knochen und in Kenntnis des Röntgenbefundes bzw. bildgebender Untersuchungsverfahren gestellt werden. Die optimale Diagnose von Knochentumoren erfordert somit die multidisziplinäre Zusammenarbeit von Pathologen, Klinikern und Radiologen. Aufgrund der teilweise erheblichen morphologischen Komplexität der Befunde sowie der Seltenheit der Tumoren kann auch die Mitwirkung eines entsprechenden Referenzzentrums empfehlenswert sein.

Auf dem **Untersuchungsantrag für den Pathologen** sollten aus diesen Gründen folgende Angaben vermerkt sein:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Lokalisation des Tumors (mit Lagebeziehung und Wachstumsverhalten zur Umgebung und besonderen Strukturen wie Gefäß- und Nervenbahnen)
- Klinische Symptomatik (Schmerz, Funktionsausfall, Tumormasse, Dauer bzw. Geschwindigkeit des Tumorwachstums)
- Pathologische Laborbefunde
- Befunde bildgebender Untersuchungsverfahren (konventionelles Röntgenbild, CT, MRT)
- Angabe vorausgegangener histologischer Befunde
- Bei erfolgte Biopsie oder Resektion: Markierung des Präparates, ggf. mit Skizze und Übersendung des gesamten resezierten Gewebes bzw. Präparates, ohne vorherige Gewebsentnahme

Erstbiopsie

Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen an Knochenbiopsien mit sofortiger therapeutischer Konsequenz sind möglich, sollten aber vorab multidisziplinär (Operateur, Radiologe, Pathologe) besprochen werden. Häufiger wird eine Schnellschnittuntersuchung angefordert, um sicherzustellen, dass repräsentatives Material für die histologische Diagnosesicherung vorliegt. Frisches, unfixiertes Tumorgewebe kann auch für eine Imprintzytologie oder aber als Nativmaterial schockgefroren für molekulare Analysen verwendet werden.

Grundlage für die histologische Diagnose ist jedoch nach wie vor formalinfixiertes, in Paraffin eingebettetes Gewebe. Die Schnittqualität mit Erhaltung der morphologischen Details ist der Qualität des nativ gefrorenen Materials weit überlegen. Die konventionelle Hämatoxylin-Eosin(HE)-basierte histomorphologische Diagnostik sowie ergänzende immunhistochemische und molekularpathologische Zusatzuntersuchungen werden heutzutage standardmäßig am Paraffinmaterial durchgeführt. Bei der Aufbereitung von Knochenbiopsien ist darauf zu achten, dass der nicht mineralisierte, knochenfreie Anteil möglichst getrennt von den knöchernen Abschnitten eingebettet wird. Letztere müssen entkalkt werden, hier ist unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Verfahren die EDTA-Entkalkung (Chelatentkalkung) neben der Säureentkalkung am gebräuchlichsten. Die EDTA-Entkalkung ist zwar langwieriger, hat aber den Vorteil, dass das Gewebe weniger stark chemisch verändert wird und spezielle zusätzliche Untersuchungsmethoden wie Immunhistochemie oder molekularpathologische

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Verfahren ohne größere Modifikationen im Protokoll anwendbar sind.

Molekulargenetische Untersuchungen haben in den letzten Jahren wichtige Beiträge zur Pathogenese von Knochen- und Weichteilsarkomen geleistet. Im Gegensatz zur Weichteiltumordiagnostik spielen molekularpathologische Untersuchungen bei der Diagnosestellung von Knochentumoren allerdings – mit Ausnahme des Translokationsnachweises bei Ewing-Sarkomen und dem GNAS1-Mutationsnachweis bei der fibrösen Dysplasie – bisher eher eine untergeordnete Rolle.

Makroskopische Beurteilung

Für die makroskopische pathomorphologische Beschreibung von Knochentumoren sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- Angabe der **Größe des Resektats** in 3 Dimensionen
- **Form des resezierten Skelettanteils** (hemizylindrisch, diaphysär mit komplettem Röhrenknochensegment, partielle oder komplette Resektion flacher Röhrenknochen, intraartikuläre oder extraartikuläre Resektion)
- **Betroffener Knochen** (lange oder kurze Röhrenknochen, flache Knochen, Stammskelett)
- **Tumorgröße** in 3 Dimensionen
- **Lokalisation im Skelett**: zentrale (z. B. medulläre) oder periphere (z. B. periostale) Lokalisation
- **Topografie im Knochen**: bei langen Röhrenknochen epiphysär, metaphysär oder diaphysär
- **Wachstumsverhalten** und Bezug des Tumors zur Umgebung (expansives/infiltratives Wachstum; intakte Kortikalis, Kortikalisdurchbruch oder Infiltration des Weichgewebes)
- **Schnittfläche** (Farbe, Konsistenz, Vorhandensein und Ausmaß von Nekrosen)
- **Abstand des Tumors zu den Resektatflächen** (metrische Angabe in cm oder mm)

Operationspräparate von Knochentumoren sollten nach **Fotodokumentation** analog zu den bildgebenden Untersuchungsverfahren in koronarer, transversaler oder sagittaler Schnittführung aufgearbeitet werden. Bei komplexen Resektaten (Becken- und Iliosakralresektate, Schulterbereich) kann die Anfertigung eines **Präparateradiogramms** von Vorteil sein. Hilfreich für die Präparation ist weiterhin eine spezielle Säge mit Diamantbeschichtung des Sägeblattes, mit der auch größere, eventuell im Präparat enthaltene Metallkörper (Schrauben, Platten, Marknägel, Prothesen) sowie das angrenzende Weichgewebe glatt durchtrennt werden können.

Grundsätzlich gilt die Regel, dass eine ausreichende Anzahl von Paraffinblöcken des Tumors (in der Regel 1 Paraffinblock pro cm der maximalen Tumorausdehnung) entnommen wird.

Falls eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde, kommt einer umfangreichen pathologisch-anatomischen Aufarbeitung des Tumorpräparates eine besondere Bedeutung bei. Ziel der Untersuchung ist, den prozentualen vitalen Tumoranteil im Verhältnis zur Gesamtausdehnung des Tumors zu ermitteln. Da eine dreidimensionale Erfassung des Tumorvolumens nicht praktikabel ist, wird empfohlen, bei der makroskopischen Befundung des Resektats die größtmögliche Flächenausdehnung des Tumors auf zweidimensionalem Niveau zu erfassen. Eine Auftrennung in longitudinale Scheiben durch koronare Orientierung des Präparates wird bei der Aufarbeitung langer Röhrenknochen empfohlen. Falls ein extraossärer Tumoranteil in ventraler oder dorsaler Ausrichtung vorliegt, sollte eine sagittale Schnittführung gewählt werden. Bei komplexen Präparaten (z. B. Beckenresektaten) hat sich eine Orientierung der Schnittebenen entlang der größten Tumorausdehnung bewährt. Nach Auftrennung des Präparates wird eine komplette entkalkte Tumorscheibe vom größten Tumordurchmesser nach fotografischer Dokumentation in topografisch durchnummerierte Blöcke von 2 cm Kantenlänge zerlegt oder aber in Großflächenschnitttechnik bearbeitet. Anschließend wird am HE-gefärbten Schnittpräparat eines jeden Blockes der prozentuale vitale Tumoranteil ermittelt.

Mikroskopische Befundung von Knochentumoren

Typisierung

Die WHO-Klassifikation unterteilt die primären benignen und malignen Knochentumoren nach ihrer histogenetischen Abstammung. Unterschieden werden Tumoren, die sich von Geweben des Skelettsystems, also von Knorpel, Knochen, Bindegewebe, Nerven- bzw. neuroektodermalem Gewebe, Markraumgewebe, Gefäßen, Fettgewebe,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

glattmuskulärem Gewebe und Chordagewebe ableiten (Tabelle 1). Die histogenetische Zuordnung einiger Tumoren ist unklar, sie werden als nicht klassifizierbare Tumoren bezeichnet. Schließlich werden einige Entitäten, bei denen der neoplastische Charakter nicht eindeutig zu belegen ist, als tumorähnliche Läsionen bezeichnet. Im Folgenden wird lediglich auf die häufigsten Tumorentitäten kurz eingegangen.

Chondrogene Tumoren

Knorpeltumoren repräsentieren die Mehrzahl benigner Knochentumoren, während die malignen Knorpeltumoren nach den Osteosarkomen an zweiter Stelle der bösartigen Knochentumoren stehen. **Gutartige chondrogene Tumoren** umfassen die Osteochondrome und Chondrome (zentrale intramedulläre Enchondrome, periostale Chondrome und Enchondromatose), sowie die selteneren Chondroblastome, Chondromyxoidfibrome und synovialen Chondromatosen. Unter den **malignen Knorpeltumoren** sind die klassischen oder konventionellen Chondrosarkome (Grad 1–3) am häufigsten. Seltenere histologische Varianten umfassen die periostealen, dedifferenzierten, mesenchymalen und klarzelligen Chondrosarkome. Chondrosarkome treten bevorzugt im Bereich der proximalen Extremitäten sowie im Stammskelett auf. In der diagnostischen Praxis ist die Unterscheidung zwischen Enchondromen und G1-Chondrosarkomen aufgrund zytologischer Merkmale, Zellularität und Wachstumsverhalten häufig schwierig und erfordert die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Klinik und Radiologie.

Tabelle 1. WHO-Klassifikation der Knochentumoren (2013).

Knorpeltumoren	Osteochondrom, Chondrom, Chondroblastom, Chondromyxoidfibrom, synoviale Chondromatose, Chondrosarkom, dedifferenziertes Chondrosarkom, mesenchymales Chondrosarkom, Klarzellchondrosarkom
Osteogene Tumoren	Osteoidosteom, Osteoblastom, konventionelles Osteosarkom, teleangiektatisches Osteosarkom, kleinzelliges Osteosarkom, niedrigmalignes zentrales Osteosarkom, sekundäres Osteosarkom, paraossales Osteosarkom, periostales Osteosarkom, hochmalignes Oberflächenosteosarkom
Fibrogene Tumoren	Desmoplastisches Knochenfibrom, Fibrosarkom
Fibrohistiozytäre Tumoren	Benignes fibröses Histiozytom/nicht-ossifizierendes Fibrom
Ewing-Sarkom/primitiver neuroektodermaler Tumor	Ewing-Tumor, PNET
Hämatopoetische Tumoren	Plasmazellmyelom, solitäres Plasmozytom des Knochens, malignes Lymphom
Riesenzelltumor	Riesenzelltumor, maligner Riesenzelltumor
Notochordaler Tumor	Chordom
Vaskuläre Tumoren	Hämangiom, Hämangioendotheliom, Angiosarkom
Myogene und lipogene Tumoren sowie Tumoren unklaren Ursprungs	Leiomyom, Leiomyosarkom, Lipom, Liposarkom, Adamantinom, undifferenziertes hochmalignes Sarkom des Knochens (UPS)
Tumorähnliche Läsionen	Aneurysmatische Knochenzyste, einfache Knochenzyste, fibröse Dysplasie, osteofibröse Dysplasie, Langerhanszell-Histiozytose, Erdheim-Chester-Erkrankung, Brustwandhamartom
Kongenitale Tumorsyndrome	Familiäre adenomatöse Polyposis, Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Enchondromatose, McCune-Albright-Syndrom, multiple Osteochondrome, Retinoblastom-Syndrom, Rothmund-Thomsen-Syndrom, Werner-Syndrom

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Osteogene Tumoren

Zu den benignen osteogenen Tumoren zählen die häufigen Osteoidosteome und die Osteoblastome. Der häufigste maligne primäre osteogene Knochentumor ist das **Osteosarkom**. Osteosarkome sind eine genetisch und morphologisch heterogene Gruppe von Tumoren. Definitionsgemäß bilden die Tumorzellen Osteoid, in vielen Fällen wird zusätzlich aber auch eine chondroide Matrix gebildet, oder aber es dominiert eine spindelzellige, zellreiche Tumorkomponente. Bei den zentralen hochmalignen Osteosarkomen, die 75–80 % aller Osteosarkome ausmachen, werden das konventionelle Osteosarkom mit seinen unterschiedlichen **Subtypen** (je nach Art der überwiegend gebildeten Grundsubstanz osteoblastisches, chondroblastisches, fibroblastisches Osteosarkom sowie die seltenen histologischen Varianten sklerosierendes, Osteoblastom-ähnliches, Chondromyxoidfibrom-ähnliches, Chondroblastom-ähnliches, klarzelliges, riesenzellreiches und epitheloides Osteosarkom) von dem teleangiektatischen und dem kleinzelligen Osteosarkom abgegrenzt. Das teleangiektatische Osteosarkom kann aufgrund seines Blutgefäßreichtums morphologisch und radiologisch schwierig von einer aneurysmatischen Knochenzyste abzugrenzen sein. Die Kenntnis der verschiedenen Subtypen ist für die korrekte Diagnosestellung und rasche Einleitung einer neoadjuvanten Chemotherapie wichtig.

Bevorzugt befallen zentrale hochmaligne Osteosarkome die langen Röhrenknochen, insbesondere die Metaphysen um die Knieregion. Betroffen sind überwiegend junge Menschen, insbesondere Männer. Neben den hochmalignen zentralen Osteosarkomen unterscheidet man bei den intermediär oder schlecht differenzierten Osteosarkomen die sekundären Osteosarkome auf dem Boden eines Morbus Paget, radiogene Osteosarkome, das periosteale und das High-grade-surface-Osteosarkom.

Die zentralen niedrigmalignen Osteosarkome sind ebenfalls sehr heterogen, ihr Anteil macht 4–5 % aller zentralen Osteosarkome aus. Histologisch liegen meist fibroossäre Läsionen vor. Die Vielfalt der beobachteten morphologischen Muster, die meist anderen benignen Knochentumoren oder tumorähnlichen Läsionen ähnelt, hat zu einer Klassifikation in zahlreiche Untergruppen geführt, wobei sich die Nomenklatur nach der imitierten Läsion richtet. Der durchschnittliche Altersgipfel eines niedrigmalignen Osteosarkoms liegt in der 3. Lebensdekade und ist damit etwas höher als bei den hochmalignen konventionellen Osteosarkomen. Zentrale niedrigmaligne Osteosarkome wachsen langsam, und im Gegensatz zu den zentralen niedrigmalignen Osteosarkomen gehen die parostealen Osteosarkome von der Knochenoberfläche aus. Ihre Prognose ist sehr gut.

Sarkome der Ewing-/PNET-Gruppe

Ewing-Sarkome sind die zweithäufigsten malignen Knochentumoren im Kindes- und Jugendalter. Sie treten bevorzugt im Bereich der Metaphysen und Diaphysen der langen Röhrenknochen, aber auch in Rippen, Skapula, Becken sowie im Weichgewebe auf. Definitionsgemäß handelt es sich bei einem Tumor der Ewing-Gruppe (Ewing-Sarkom, primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET), Askin-Tumor der thorakopulmonalen Region) um einen hochmalignen Tumor neuroektodermaler Herkunft, der in unterschiedlichem Ausmaß neuronale Marker wie NSE und Synaptophysin exprimiert. Histologisch ist der Tumor zellreich, ohne tumoreigene Matrixbildung; er besteht aus kleinen lymphozytenähnlichen Zellen mit rundlichen Kernen, feingranulärer Chromatinstruktur und intrazytoplasmatischer Glykogenspeicherung. Das MIC-2-Genprodukt (CD99) ist in nahezu allen Ewing-Tumoren nachzuweisen. Differenzialdiagnostisch müssen morphologisch und – mittels immunhistochemischer Spezialfärbungen – andere hochmaligne klein-rund-blauzellige Neoplasien wie Rhabdomyosarkome, Neuroblastome und Lymphome abgegrenzt werden.

Beweisend für das Vorliegen eines Ewing-Sarkoms ist der molekulargenetische Nachweis der Translokation t(11;22)(q24;q12) (90 % der Fälle) sowie, sehr viel seltener, t(21;22)(q22;q12), t(2;22)(q33;q12), t(17;22)(q12;q12), t(7;22)(p22;q12) oder anderer, sehr seltener Translokationen und der daraus resultierenden spezifischen Genfusionstranskripte.

Histopathologische Graduierung von Knochentumoren

Es besteht zur Zeit kein einheitliches Graduierungssystem von malignen Knochentumoren. Für einzelne Entitäten wurde ein an den histologischen Typ angepasstes Graduierungssystem vorgeschlagen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Generell findet ein dreistufiges Graduierungssystem die häufigste Verwendung, alternativ gibt es das weniger verbreitete vierstufige Grading-System. Da die klinische Stadieneinteilung von Knochensarkomen auf einem zweistufigen Grading-System („niedriggradig“ und „hochgradig“) basiert, wird eine Übersetzung sowohl des drei- als auch vierstufigen Grading-Systems in das zweistufige Grading-System empfohlen: Bei dem dreistufigen System entspricht der Grad 1 „niedriggradig“ und Grad 2 und Grad 3 „hochgradig“. Bei dem vierstufigen System entsprechen die Grade 1 und 2 „niedriggradig“ und die Grade 3 und 4 „hochgradig“ (Tabelle 2).

Eine Ausnahme bilden Ewing-Sarkome des Knochens, sie werden stets als hochmaligne, G4, klassifiziert.

Die meisten Graduierungssysteme für Chondrosarkome basieren auf zytologischen Kriterien, wie Kerngröße und Kernhyperchromasie sowie Zellularität und Invasivität.

Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung der primären malignen Knochentumoren erfolgt auf Grundlage der aktuellen pTNM-Klassifikation (8. Auflage 2017).

Neben der Tumorgröße und einer eventuell diskontinuierlichen Tumorausbreitung (T) gehen das Vorhandensein von lymphogenen oder hämatogenen Metastasen (N, M) sowie als Einzelkriterium der Malignitätsgrad in die Stadieneinteilung ein (Tabelle 3 und Tabelle 4). Die TNM-Klassifikation gilt für alle primären malignen Knochentumoren mit Ausnahme der malignen Lymphome, der multiplen Myelome, der Oberflächen-/juxtakortikalen Osteosarkome und der juxtakortikalen Chondrosarkome.

Tabelle 2. Übersetzungstabelle für drei- oder vierstufige Grading-Systeme in ein zweistufiges Grading-System.

Zweistufiges Gradingsystem	Dreistufiges Gradingsystem	Vierstufiges Gradingsystem
Niedriggradig	Grad 1	Grad 1
		Grad 2
Hochgradig	Grad 2	Grad 3
	Grad 3	Grad 4

Tabelle 3. TNM-Klassifikation (8. Auflage 2017).

Stadium	Kriterium
T – Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
Extremitätenskelett, Rumpf, Wirbelsäule und Gesichtsknochen	
pT1	Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT2	Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung
pT3	Diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen
Wirbelsäule	
T1	Tumor begrenzt auf ein einzelnes Wirbelsegment oder zwei benachbarte Wirbelsegmente
T2	Tumor begrenzt auf drei benachbarte Wirbelsegmente
T3	Tumor begrenzt auf vier benachbarte Wirbelsegmente
T4a	Tumor infiltriert den Wirbelkanal
T4b	Tumor infiltriert die großen Gefäße oder Tumorthrombose innerhalb der großen Gefäße
Anmerkung: Die fünf Wirbelsäulensegmente sind: rechter Pedikel, rechter Wirbelkörper, linker Wirbelkörper, linker Pedikel, hinteres Element	

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 3. Fortsetzung.

Stadium	Kriterium
Becken	
T1a	Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment des Beckens, ohne extraossäre Ausbreitung
T1b	Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment des Beckens, ohne extraossäre Ausbreitung
T2a	Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment des Beckens mit extraossärer Ausbreitung oder zwei benachbarte Segmente des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung
T2b	Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf ein einzelnes Segment des Beckens mit extraossärer Ausbreitung oder zwei benachbarte Segmente des Beckens ohne extraossäre Ausbreitung
T3a	Tumor 8 cm oder weniger in größter Ausdehnung und begrenzt auf zwei Segmente des Beckens mit extraossärer Ausbreitung
T3b	Tumor mehr als 8 cm in größter Ausdehnung und begrenzt auf zwei Segmente des Beckens mit extraossärer Ausbreitung
T4a	Tumor mit Beteiligung von drei Segmenten des Beckens oder Überkreuzung des Sakroiliakalgelenks in das sakrale Neuroforamen
T4b	Tumor umschließt die äußeren Iliakalgefäße oder makroskopisch nachweisbare Tumorthrombose in großen Beckengefäßen
Anmerkung: Die vier Beckensegmente sind: Os sacrum, Beckenschaufel, Acetabulum/Periacetabulum und Beckenäste, Symphyse und Schambein	
N – regionäre Lymphknoten	
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Fälle, bei denen der Nodalstatus weder klinisch noch pathologisch bestimmt wird, können als N0 anstelle von NX oder pNX betrachtet werden.	
M – Fernmetastasen	
pM0	Keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen
M1a	Lunge
M1b	Andere Fernmetastasen

Resektionsränder

Die chirurgische Tumorresektion muss bezüglich der Vollständigkeit makroskopisch beschrieben und histologisch belegt werden. Folgende **Resektionsarten** werden hierbei unterschieden:

- **intraläsional**
- **marginal** (entsprechend einer kompletten Resektion z. B. mit Tumorpseudokapsel)
- **weit im Gesunden** (entsprechend einer kompletten Resektion mit breitem, zirkumferenten Saum gesunden Gewebes)
- **radikal** (d. h. Resektion des gesamten Skelettanteils in benachbarten Gelenken oder außerhalb davon)

Bei Osteosarkomen ist insbesondere auf die Resektion von eventuellen „Skip-Lesions“ zu achten.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. Stadiengruppierung maligner Knochentumoren.

Stadium	T	N	M	Graduierung
Stadium IA	T1	N0	M0	G1, GX
Stadium IB	T2, T3	N0	M0	G1, GX
Stadium IIA	T1	N0	M0	G2, G3
Stadium IIB	T2	N0	M0	G2, G3
Stadium III	T3	N0	M0	G2, G3
Stadium IVA	jedes T	N0	M1a	jedes G
Stadium IVB	jedes T	N1	jedes M	jedes G
	jedes T	jedes N	M1b	jedes G

Tabelle 5. Regressionsgraduierung maligner Knochentumoren nach Chemotherapie (nach Salzer-Kuntschik et al. 1983).

Grad 1	Keine vitalen Tumorzellen
Grad 2	Vereinzelt nachweisbare vitale Tumorzellen oder eine vitale Tumorzellinsel von weniger als 0,5 cm Durchmesser
Grad 3	Weniger als 10 % vitales Tumorgewebe
Grad 4	10–50 % vitales Tumorgewebe
Grad 5	Mehr als 50 % vitales Tumorgewebe
Grad 6	Kein Effekt der Chemotherapie erkennbar

Orientiert an den generellen Vorgaben der TNM-Klassifikation erfolgt für die Knochentumoren folgende Klassifikation des Resektionsstatus nach Behandlung:

- RX: Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden.
- R0: kein Residualtumor
- R1: mikroskopischer Residualtumor
- R2: makroskopischer Residualtumor

Zusätzlich sollte der minimale und maximale Abstand des Tumors zum Resektionsrand metrisch in cm oder mm angegeben werden.

Generell wird eine R0-Resektion als kurativ angesehen, falls keine Metastasen vorliegen oder aber Metastasen vollständig entfernt wurden.

Regressionsgraduierung nach Chemotherapie

Durch die Einführung der neoadjuvanten Chemotherapie als Therapieelement im Rahmen einer multimodalen interdisziplinären Therapie zur Behandlung maligner Knochentumoren, insbesondere des zentralen hochmalignen Osteosarkoms des Kindes- und Erwachsenenalters (Cooperative Osteosarkom Studie, COSS; European and American Osteosarcoma Study, EURAMOS-1; EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study, EURO-B.O.S.S.) wie auch des Ewing-Sarkoms (EWING 2008) konnten die Resektabilität und Prognose dieser Krankheitsentitäten entscheidend verbessert werden. So sind langfristige krankheitsfreie Überlebensraten von 50–70 % erreichbar. Das Tumoransprechen auf die Chemotherapie sowie der Resektionsstatus sind hierbei prognostisch relevante, therapieabhängige Faktoren.

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgt nach dem Vorschlag von *Salzer-Kuntschik* in Form von 6 Graden (Tabelle 5): Grad 1 bezeichnet eine vollständige Tumorregression, hier lassen sich morphologisch zwar noch extrazelluläre Matrixanteile, jedoch keine vitalen Tumorzellen nachweisen. Im Gegensatz dazu ist bei einem Grad 6 kein Effekt der Chemotherapie ersichtlich. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Fälle mit einer Regressionsgraduierung von 1–3 einen prognostisch günstigeren Verlauf nehmen als Fälle mit einem Regressionsgrad 4–6. Tumoren der Regressionsgrade 1–3 werden deshalb der „Responder-Gruppe“, Tumorfälle der Regressionsgrade 4–6 der „Nonresponder-Gruppe“ zugeordnet.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Weichgewebstumoren

Im Rahmen der Diagnostik von Weichgewebstumoren ist aufgrund der Komplexität des klinischen, radiologischen und nicht zuletzt des morphologischen Bildes *eine wöchentliche Konferenz* unter Einbeziehung der beteiligten therapeutischen und diagnostischen Disziplinen aus onkologischer Orthopädie, Chirurgie, Radiologie, internistischer Onkologie, Strahlentherapie und Pathologie anzustreben, da nur durch die Zusammenführung der wesentlichen Informationen eine suffiziente und qualitativ uneingeschränkte Diagnostik und Therapie mit einer Minimierung der Fehlerrate gewährleistet werden kann.

In der Diagnostik von Weichgewebstumoren ist es unerlässlich, dem diagnostizierenden Pathologen die entscheidenden bildgebenden Befunde in Form von Röntgenbildern, CT- und/oder MRT-Bildern zur Verfügung zu stellen. Dies gilt sowohl in Bezug auf die diagnostische Biopsie der jeweiligen Läsion als auch im Bezug auf die Aufarbeitung des Resektates.

Das Thema der „diagnostischen" **Schnellschnittuntersuchung** von Weichgewebstumoren stellt den Pathologen vor ein großes Problem: Aufgrund der teilweise großen Heterogenität des morphologischen Bildes der Tumoren und der Notwendigkeit von Zusatzuntersuchungen (z. B. Immunhistochemie bzw. Molekularpathologie) ist selbst die Dignitätsbeurteilung (maligner oder benigner Prozess) anhand eines Gefrierschnittes in der Schnellschnittuntersuchung äußerst schwierig bzw. kann aufgrund von falsch positiven/falsch negativen Ergebnissen zu großer Verwirrung führen. Daher ist eine diagnostische Schnellschnittuntersuchung in den meisten Fällen nicht indiziert.

Eine Indikation zur Schnellschnittuntersuchung dieser Art mesenchymaler Tumoren sollte nur in Ausnahmefällen gestellt werden und auch nur dann, *wenn im Einzelfall der jeweilige Tumor vorher intensiv diskutiert wurde.* So können Schnellschnittuntersuchungen z. B. bei ausgedehnt nekrotischen Tumoren indiziert sein, damit sichergestellt werden kann, dass ausreichend vitales Tumorgewebe in der nachfolgenden Paraffineinbettung bzw. zur Frischgewebsentnahme zur Verfügung steht.

Die abschließende *histologische Untersuchung* ist *nur am Paraffinmaterial* mit besserer Schnittqualität und besserer Übersicht an multiplen Gewebeblöcken möglich, wobei die besonders bei den mesenchymalen Tumoren ausgeprägte Heterogenität berücksichtigt werden kann.

Voraussetzungen für die pathomorphologische Begutachtung von Weichgewebesarkomen sind im Folgenden zusammengefasst.

Angaben auf dem **Untersuchungsantrag für den Pathologen**:

- Alter und Geschlecht des Patienten
- Lokalisation des Tumors (einschl. besonderer Beziehungen zur Umgebung bzw. zu besonderen Strukturen wie Gefäßen, Nerven etc.)
- Symptomatik: Tumormasse, Schmerz, Funktionsausfall, Dauer bzw. Geschwindigkeit des Tumorwachstums oder anderer Symptome
- Pathologische Laborbefunde
- Befunde bildgebender Verfahren (konventionelle Radiografie, CT, MRT)
- *Unbedingt:* Angabe vorausgegangener zytologischer oder histologischer Befunde (falls möglich Kopien)

Bei erfolgter **Biopsie oder Resektion** ist erforderlich:

- Übersendung des *gesamten* operativ entfernten Gewebematerials an den primär begutachtenden örtlichen Pathologen, ohne vorheriges Anschneiden bzw. Gewebsentnahmen des Präparates
- Orientierende *Markierung* der Präparate – im Idealfall durch den Operateur mit entsprechender *Skizze*; dies wird als *obligat* angesehen

Rücksprache des Operateurs mit dem Pathologen vor bzw. bei der makropathologischen Aufarbeitung des Gewebes. Hier ist jedoch zu bemerken, dass nach Entfernung des Tumors aus dem Situs die Orientierung im Allgemeinen schwierig nachzuvollziehen ist.

Makroskopische Beurteilung von Weichgewebstumoren

Grundsätzlich handelt es sich bei Weichgewebstumoren/-sarkomen um Geschwulste mit großer morphologischer Heterogenität, die auch noch zusätzlich durch die immer häufiger bereits stattgehabte neoadjuvante Therapie (Bestrahlung und/oder Chemotherapie) in Form von unterschiedlichs-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ten regressiven Veränderungen innerhalb des Tumors verstärkt wird.

Zusätzlich ist für die Einordnung der Entität des vorliegenden Tumors in der Mehrzahl der Fälle eine immunhistochemische und/oder molekularpathologische Zusatzuntersuchung notwendig, die heutzutage überwiegend am Paraffinmaterial möglich ist.

Als Konsequenz dieser beiden Punkte ist es notwendig, zum einen eine ausreichende Anzahl von Paraffinblöcken des vorliegenden Tumors zu entnehmen (in der Regel 1 Paraffinblock pro cm des maximalen Tumordurchmessers – Ausnahmen von dieser Regel ergeben sich bei sehr großen homogenen Tumoren) und zum anderen ausreichend fixiertes Material einzubetten, da dies eine Voraussetzung für eine qualitativ valide immunhistochemische und/oder molekularpathologische Zusatzuntersuchung darstellt.

In Einzelfällen kann nach Absprache auch Frischmaterial für bestimmte entitätsspezifische Fragestellungen entnommen werden. Diese sollte grundsätzlich durch den verantwortlichen Pathologen erfolgen.

Die nachfolgend genannten Punkte für die **Beschreibung von Resektaten des Weichgewebes** gelten als orientierende Leitpunkte, die sich in der makroskopischen Beurteilung durch den Pathologen wiederfinden sollten. Orientiert sind diese Vorgaben u. a. an den geforderten Kriterien der TNM-Klassifikation (UICC 2017) und dem Grading-System der Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

- **Lokalisation (tiefe oder oberflächliche Lage** des Tumors): Dieser Punkt gilt v. a. für Resektate im Bereich der Extremitäten – d. h.: tief (subfaszial oder intramuskulär) oder oberflächlich (subkutan) – und kann entweder anhand der vorliegenden Bildgebung oder durch die Angabe des Operateurs beantwortet werden.
- Angabe der **Größe des Resektates in 3 Dimensionen**
- **Tumorgröße in 3 Dimensionen**
- **Begrenzung des Tumors zur Umgebung**
- **Schnittfläche**: Farbe, Konsistenz, Blutung, Einschätzung des Nekroseanteils
- **Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern in cm**: Dieser Punkt ist für eine gegebenenfalls geplante adjuvante Therapie unerlässlich. Insbesondere sollten begrenzende Faszienstrukturen explizit in der abschließenden Beurteilung (z. B. ventral 0,3 cm (Faszie)) erwähnt werden, da diese kompartimentellen Begrenzungen für eine evtl. geplante adjuvante Strahlentherapie wichtig sind.
- **Maximaler Durchmesser des Tumors bestimmt Anzahl der tumorrepräsentierenden Paraffinblöcke**
  - *Faustregel: 1 Block pro cm Tumordurchmesser!*
    Nur so kann orientierend gewährleistet werden, dass
  - die Heterogenität des Tumors erfasst wurde und
  - bei vorliegender neoadjuvanter Therapie in Zusammenführung mit dem makroskopischen Aspekt Angaben zum Regressionsgrad bzw. über das vitale Tumorgewebe in der Beurteilung gemacht werden können. Für diese Angaben empfiehlt sich die Anfertigung einer **Skizze** bzw. Anfertigung eines **Fotos** einer repräsentativen Scheibe nach Lamellierung mit Markierung der entnommenen Areale zur **topografischen Zuordnung** und **semiquantitativer Angabe von vitalen Tumoranteilen und nekrotischen Tumoranteilen (in %)**.

Mikroskopische Diagnostik/Befundung von Weichgewebstumoren

Die Typisierung von Weichgewebs- und Knochentumoren hat in den letzten Jahren durch den Einzug der Molekularpathologie in den diagnostischen Alltag eine wertvolle Ergänzung erfahren. Nach wie vor stellen jedoch die konventionelle Morphologie des HE-gefärbten Schnittpräparates und die immunhistochemische Markeranalyse das Fundament in der Diagnostik dieser Tumoren dar.

War es noch vor einigen Jahren nicht möglich, Polymerase-Kettenreaktionen (PCR) oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) am gängigen formalinfixierten Paraffinmaterial durchzuführen, so ermöglicht der technologische Fortschritt heute den Einsatz dieser Methoden auch retrospektiv an diesem Material. Die tumorspezifischen molekularpathologischen Alterationen sind für den jeweiligen Tumortyp in der unten stehenden Beschreibung ausgewählter Tumorentitäten aufgeführt.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Von besonderem Interesse ist hierbei, dass einige Tumorentitäten typische – und somit potenziell diagnostische – reziproke Translokationen aufweisen, welche zu neuen Genfusionen führen. Die betroffenen Gene auf den jeweiligen Chromosomenabschnitten codieren in Anwesenheit einer erhaltenen DNA bindenden Domäne für Fusionsproteine, welche wiederum als Transkriptionsfaktoren genetische Programme aktivieren oder regulieren können. Diesen Genfusionen wird zum einen eine kausale Rolle in der pathogenetischen Entstehung der Tumoren zugeschrieben, zum anderen kann ihr Nachweis diagnostische und u. U. auch prognostische Relevanz haben.

Insbesondere die massive Zunahme der verfügbaren unterschiedlichen FISH-Sonden für spezifische genetische Alterationen bei einzelnen Tumoren rückte die morphologische Expertise der Pathologen wieder in den Vordergrund der molekularpathologischen Analyse, da bei dieser Methode die Analyse der Ergebnisse eine Kenntnis der jeweiligen Tumormorphologie voraussetzt.

Nachfolgend werden nun die wichtigsten Weichgewebstumoren aufgeführt. Weiterhin sollen diese Erläuterungen eine Informationsstütze in der Kommunikation mit dem Pathologen sein. Sie bieten somit einen straff zusammengefassten Überblick und stellen *kein allumfassendes Lehrbuch* dar.

Häufigste histopathologische Subtypen

Häufigste Sarkomtypen bei Kindern/Jugendlichen sind Rhabdomyosarkome und Synovialsarkome.

Die Inzidenzen der Weichteilsarkome waren in den letzten Jahren – mit Ausnahme des Kaposi-Sarkoms – recht stabil. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die häufigsten Weichteilsarkome des Erwachsenen.

Trotz der eingangs erwähnten umfangreichen neuen molekularpathologischen Erkenntnisse in Verbindung mit immunhistochemischen Methoden steht am Anfang einer Untersuchung immer das HE-Schnittpräparat bzw. ergänzende histochemische Färbungen (z. B. PAS-Färbung, Versilberung etc.) im Vordergrund. Es erfolgt zunächst eine Klassifikation des Tumorgewebes aufgrund der Ähnlichkeit zu differenzierten Zellen des normalen Weichgewebes.

Im Folgenden sollen einige der häufigsten Weichteiltumoren kurz dargestellt werden:

Leiomyosarkom

- Maligner Tumor mit glattmuskulärer Differenzierung mit faszikulärem Wuchsmuster, spindelzelligen Tumorzellen mit abgerundeten, tonnenförmigen Zellkernen und perinukleären Aufhellungen.
- Lokalisation in abnehmender Häufigkeit: retroperitoneal, Extremitäten. Ein Drittel der Fälle zeigt einen metastatischen Verlauf.
- Insbesondere in der Gruppe der retroperitonealen Leiomyosarkome versterben 80 % der Patienten an dem Tumor, meistens mit Metastasen.
- Immunhistochemische Expression von Desmin, Aktin, Calponin, Caldesmon (CAVE: einzelne Fälle zeigen eine Keratin-Expression).
- Keine charakteristische molekulare Alteration bekannt.

Tabelle 6. Häufigste Weichteilsarkome des Erwachsenen in Prozent (Wibmer et al. 2010).

Histotyp	Ross, USA	Toro, USA	Schuurman, Niederlande	Wibmer, Österreich
Leiomyosarkom	17,7	23,9	20,1	24
Kaposi-Sarkom	16,9	–	13,9	2
Undifferenziertes pleomorphes Sarkom[1]	10,0	17,1	16,2	9
Dermatofibrosarkom	6,2	9,5	8,9	–
Liposarkom	5,5	11,5	13,8	12
Sarkom NOS[1]	5,4	12,0	4,4	36
Fibrosarkom	3,8	3,3	5,7	5
Synovialsarkom	0,1	–	2	2

[1] früher MFH (malignes fibröses Histiozytom)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Kaposi-Sarkom

- Lokal aggressiver endothelialer Tumor mit Assoziation zu einer humanen Herpesvirus-8-Infektion (HHV8) mit schlitzartigem, gefäßartigem Wuchsmuster.
- Lokalisation überwiegend in der Haut, aber auch in Schleimhäuten, Lymphknoten und parenchymatösen Organen.
- Die HIV-assoziierten Formen weisen dabei die stärkste Aggressivität auf. Immunhistochemischer Nachweis des HHV8-Antigens.

Undifferenziertes pleomorphes Sarkom NOS (früher: malignes fibröses Histiozytom, MFH)

- Anaplastisches Sarkom mit pleomorphen bzw. polygonalen Zellen ohne Nachweis einer Liniendifferenzierung (mit Ausnahme einer fibro- bzw. myofibroblastären Differenzierung).
- Die Diagnose stellt eine Ausschlussdiagnose dar, sodass dieser Sammeltopf als Folge der immer umfangreicheren immunhistochemischen und molekularpathologischen Untersuchungen in den letzten Jahren an Umfang verloren hat. Dennoch stellt diese „Entität" heute immer noch eines der häufigsten Weichteilsarkome des Adulten im höheren Lebensalter dar.
- Lokalisation überwiegend im tiefen Weichgewebe der Extremitäten (untere Extremität > obere Extremität) und am Stamm.
- In einem Drittel der Fälle treten lokale Rezidive auf, pulmonale Metastasierung in ca. 50 % der Fälle.
- Ein immunhistochemisches Markerpanel wird zum Ausschluss einer Liniendifferenzierung benötigt.
- Es liegt bei diesen Tumoren ein komplexer Karyotyp ohne spezifische Translokation oder Amplifikation vor.

Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP)

- Oberflächlich (dermal) lokalisierte geringgradige (low-grade) fibroblastische Neoplasie. Es besteht die Möglichkeit des Übergangs in ein fibrosarkomatöses DFSP.
- Überwiegend junge Erwachsene mit Prädilektionsstellen am Stamm, proximale Extremitäten > distale Extremitäten, Kopf-Hals-Bereich.
- Immunhistochemisch CD34 diffus positiv.
- Charakteristische Translokation t(17;22)(q22;q13) mit COL1A-PDGFB-Fusionsprodukt.

Liposarkom

Bei den Liposarkomen ist die Unterscheidung von Subtypen aufgrund der unterschiedlichen Prognose sehr wichtig:

Atypischer lipomatöser Tumor/hochdifferenziertes Liposarkom

- Intermediäre (lokal aggressive, nicht metastasierende) lipogene Neoplasie, die sich aus größenunterschiedlichen adipozytären Zellen, Lipoblasten und atypischen Stromazellen unterschiedlicher Ausprägung zusammensetzt.
- Macht ca. 40–45 % aller Liposarkome aus.
- Überwiegend Adulte und Ältere (sehr selten bei Kindern).
- Lokalisation im Retroperitoneum, Abdomen, paratestikulär, mediastinal, Extremitäten.
- Die Bezeichnung atypischer lipomatöser Tumor (ALT) bzw. hochdifferenziertes Liposarkom (LS G1) hängt von der **Lokalisation des Tumors** und der damit verbundenen Prognose ab: In chirurgisch gut zugänglichen Lokalisationen (z. B. Extremitäten) wird der Tumor aufgrund der guten Prognose als ALT bezeichnet, wohingegen die übrigen Lokalisationen (LS G1) aufgrund der häufig unzureichenden Resektion zu Rezidiven neigen und das Risiko einer Entdifferenzierung in ein gering differenziertes Liposarkom bzw. pleomorphes Sarkom NOS besteht.
- Das Risiko der Dedifferenzierung beträgt z. B. im Bereich der Extremitäten lediglich 2 %, wohingegen retroperitoneal bereits ein Risiko von 20 % besteht.
- Es liegen charakteristische chromosomale Aberrationen in Form von Ringchromosomen und/oder Riesenchromosomen vor.
- Diagnostisch nutzbar ist die damit u. a. verbundene Amplifikation der 12q13-15-Region.
- In der In-situ-Hybridisierung (FISH-Technik) lassen sich eine MDM2- und CDK4-Amplifikation nachweisen.
- Dieses Expressionsmuster lässt sich auch immunhistochemisch mit Antikörpern gegen MDM2 und CDK4 mit nukleärer Expression (häufig nur fokal) nachweisen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- Das S100-Protein ist häufig, insbesondere in lipoblastären Zellen und in atypischen Stromazellen negativ und ist somit nur eingeschränkt als Marker zu verwenden.

Dedifferenziertes Liposarkom

- Maligne lipogene Neoplasie mit abrupter oder gradueller Transition eines ALT bzw. LS G1 in ein nichtlipogenes Sarkom mit variabler Histologie.
- Die Dedifferenzierung tritt in ca. 10 % der LS G1 auf, die übrigen 90 % entstehen de novo. Überwiegend Adulte und Ältere.
- Lokalisation häufiger im Retroperitoneum und Abdomen im Vergleich zu den Extremitäten, Samenstrang, Kopf- und Halsregion und Stamm. Es besteht in 40 % eine Rezidivneigung.
- Metastasen werden in 15–20 % der Fälle beobachtet.
- Molekularpathologisch liegt in Analogie zum Liposarkom G1 eine Amplifikation der 12q13-15-Region vor, zusätzlich in einigen Fällen eine p53-Mutation.
- In der In-situ-Hybridisierung (FISH-Technik) lassen sich eine MDM2- und CDK4-Amplifikation nachweisen.
- Dieses Expressionsmuster lässt sich auch immunhistochemisch mit Antiköpern gegen MDM2 und CDK4 mit nukleärer Expression nachweisen.

Myxoides Liposarkom

- Maligne lipogene Neoplasie, die sich aus primitiven, nicht lipogenen mesenchymalen Zellen und einem variablen Zellgehalt an Lipoblasten in einem myxoiden Stroma mit charakteristischen verzweigten Gefäßen zusammensetzt.
- Zweithäufigstes Liposarkom (ca. ein Drittel aller Liposarkome).
- Höchste Inzidenz in der 4. und 5. Lebensdekade, häufigstes Liposarkom bei Patienten unter 20 Jahren.
- Lokalisation im tiefen Weichgewebe der Extremitäten, zwei Drittel der Fälle treten in der Muskulatur des Oberschenkels auf.
- Lokal aggressives Wachstum mit lokalen Rezidiven und in 30–40 % der Fälle Metastasen.
- Ein Gehalt von mehr als 5 % Rundzellen, das Auftreten von Nekrosen bzw. eine Größe von mehr als 10 cm sind mit einer ungünstigen Prognose verknüpft.
- Häufig Translokation t(12;16)(q13;p11) (FUS-CHOP), seltener t(12;22)(q13;q12). Immunhistochemisch MDM2- und CDK4-negativ, S100 kann positiv sein.

Fibrosarkome

Auch bei den Fibrosarkomen ist die Unterscheidung der Subtypen für die Prognose sehr wichtig:

Fibrosarkom vom Erwachsenen-Typ

- Seltenes Weichgewebssarkom, das sich aus einer faszikulären Proliferation von Fibroblasten zusammensetzt. Die Diagnose stellt eine Ausschlussdiagnose – insbesondere der übrigen Subtypen – dar. Pleomorphe Varianten werden momentan als MFH klassifiziert. Die Mehrzahl der Tumoren entsteht in der Folge anderer Vorläufertumoren, z. B. Dermatofibrosarkom bzw. maligner solitärer fibröser Tumor, oder als Folge von Bestrahlungen.
- Lokalisation in den proximalen Gliedmaßen und im Kopf-Hals-Bereich.
- Prognostische Einschätzung unsicher, da die älteren Kollektive überwiegend Mischformen unterschiedlicher Tumorentitäten darstellen.
- Keine charakteristischen Translokationen, lediglich in einigen oberflächlichen Tumoren zeigt sich ein Fusionsprodukt COL1A-PDGFB wie beim Dermatofibrosarkom. Immunhistochemisch zeigt sich sehr selten eine Aktin-Expression, manchmal fokale/diffuse CD34-Expression.

Myxofibrosarkom

- Maligne fibroblastische Proliferation mit variablem myxoiden Stroma und charakteristischen kurvilinearen Gefäßen. Eines der häufigsten Sarkome bei älteren Patienten (6.–8. Lebensdekade).
- Lokalisation überwiegend in den Gliedmaßen (untere > obere Extremitäten), weniger häufig am Stamm und im Kopf-Hals-Bereich. In zwei Drittel der Fälle dermale/subkutane Lage. Sarkom mit breitem Malignitätsspektrum (G1/G2/G3) mit häufigen Rezidiven in ca. 50–60 % der Fälle (unabhängig vom Differenzierungsgrad).
- Es besteht die Möglichkeit der Progression mit Übergang in ein High-grade-Sarkom mit Metastasen in 30–35 % der Fälle.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- Zytogenetisch zeigt sich ein komplexer Karyotyp.
- Kein charakteristischer immunhistochemischer Phänotyp.

Niedriggradiges (low-grade) fibromyxoides Sarkom

- Maligne fibroblastische Neoplasie aus blanden Spindelzellen in einer kollagenen und myxoiden Matrix, z. T. mit prominenter kollagener Hyalinose. Der Tumor ist durch eine spezifische Translokation charakterisiert. Exakte Aussagen zur Inzidenz unbekannt, da der Tumor wahrscheinlich aufgrund der blanden Morphologie unterdiagnostiziert wird. Weite Altersverteilung (häufig in der 4. Lebensdekade). Lokalisation überwiegend im tiefen Weichgewebe der proximalen Extremitäten (insbesondere untere Extremität) sowie am Stamm. Trotz der blanden Morphologie Rezidive in bis zu 21 % sowie Metastasen in ca. 30 % der Fälle (> 80 % nach 9 Jahren).
- Balancierte Translokation t(7,16) (q32-34;p11) oder t(11,16) (p11;p11) mit charakteristischen Fusionsprodukten FUS-CREB3L2 oder FUS-CREB3L1.
- Immunhistochemisch Negativität für Desmin, Aktin, S-100 und Panzytokeratin. Selten CD34-, EMA- und Claudin-1-Positivität.

Synovialsarkom

- Spindeliger mesenchymaler Tumor mit variabler, teils biphasischer (epithelial/mesenchymal), teils monophasischer Differenzierung.
- Der Tumor ist durch eine charakteristische Translokation t(X;18) mit den häufigsten Fusionsprodukten SYT/SSX1 oder SYT/SSX2 gekennzeichnet.
- Der Name ist eine historische Fehlinterpretation, da der Tumor nicht von der Synovialis abstammt. Die Inzidenz beträgt ca. 10 % aller Weichgewebssarkome. In 90 % tritt der Tumor in den Extremitäten auf (sehr selten in Gelenken). Altersverteilung: überwiegend bei jungen Erwachsenen (15–35 Jahre), selten über 50 Jahre. Teilweise sehr lange Verläufe zwischen 2 und 20 Jahren.
- Häufige lokale Rezidive, insbesondere bei unzureichender Resektion. In ca. 45 % der Fälle treten Metastasen (Lunge 95 %) auf, z. T. auch sehr späte Metastasierung nach Jahren.
- Die charakteristische Translokation ist t(X;18) (p11.2;q11.2) in den meisten Fällen mit Fusionsprodukten SYT-SSX, welche in > 95 % der Fälle nachweisbar sind und zur Diagnosesicherung (FISH-Untersuchung) eingesetzt werden.
- Neuere Untersuchungen weisen auf eine prognostische Bedeutung dieser unterschiedlichen Fusionsprodukte hin.
- Immunhistochemisch Nachweis von TLE1 (nukleär) und BCL-2 (diffus) in den meisten Fällen. Daneben häufige Expression von EMA, Pan-Keratin, CD56 und CD99.

Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST)

- Der MPNST macht ca. 5–10 % der malignen Weichteiltumoren aus und zeigt in bis zu 25–50 % der Fälle eine Assoziation mit dem Krankheitsbild der Neurofibromatose (NF), insbesondere mit der NF Typ I.
- In diesen Fällen entsteht der Tumor häufiger auf dem Boden eines in den meisten Fällen plexiformen Neurofibroms.
- Betroffen sind Patienten im Alter zwischen 20 und 50 Jahren, wobei grundsätzlich ein früheres Erkrankungsalter mit einer NF-Assoziation einhergeht.
- Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 43–52 %.
- Der Tumor zeigt häufig ein fibrosarkomartiges Wachstumsmuster mit charakteristischen welligen, neurogenen, an Schwann-Zellen erinnernden Kernen.
- Nicht selten finden sich heterologe Elemente innerhalb des Tumors (Knochen, Knorpel etc.).
- Immunhistochemisch zeigt sich in 50–90 % ein häufig nur sehr schwacher und diffuser Nachweis von S100-Protein, sodass gelegentlich erst das morphologische Bild in der Zusammenschau mit sonstigen klinischen Befunden und anamnestischen Angaben (Assoziation zu einem Nerven, NF bekannt, etc.) zu einer endgültigen Diagnose führt, da die isolierte Betrachtung der Morphologie zu erheblichen differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten führen kann.
- Eine spezifische und für die molekularpathologische Diagnostik einsetzbare molekulare Alteration besteht nicht.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Ewing-Sarkom/Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET)

- Gruppe von kleinen rundzelligen Translokations-assoziierten Sarkomen mit Auftreten in Knochen und Weichgewebe. Seltener Tumor mit einem Auftreten überwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen (sehr selten Fälle in allen anderen Altersstufen).
- Weit gestreute Lokalisation in Lunge, Mediastinum, paravertebraler Region, Retroperitoneum, Abdomen, Extremitäten (Knochen und/oder Weichgewebe); selten in den inneren Organen.
- 5-Jahres-Überleben zwischen 65 % und 90 %, in 25 % der Fälle liegen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen vor (Lungen/Knochen).
- Charakteristische FISH-Untersuchung zum Nachweis des EWSR1-Gens (22q12-Translokation). Histochemischer Nachweis von Glykogen in der PAS-Färbung, kein interzelluläres Retikulin. Immunhistochemisch in nahezu allen Fällen membranständige Expression von CD99, in ca. 50 % der Fälle Positivität für Bcl-2/CD57.

Rhabdomyosarkom

- Maligne Neoplasie mit variabler skelettmuskulärer Differenzierung.
- Häufigstes Sarkom bei Kindern und jungen Erwachsenen. Auch hier werden wieder eine Reihe von Subtypen mit unterschiedlicher Morphologie, Klinik und Prognose unterschieden: Die häufigsten Subtypen sind der alveoläre Typ (ca. 20 %), der embryonale Typ (60 %) und der pleomorphe Typ. Die Überlebensraten schwanken von weniger als 25 % bis hin zu mehr als 95 %.
- Das alveoläre Rhabdomyosarkom zeigt eine charakteristische Translokation t(2;13)(q35;q14) mit dem Fusionsprodukt PAX3-FKHR in zwei Drittel der Fälle bzw. in einem Drittel der Fälle eine Translokation t(1;13)(p36;q14) mit dem Fusionsprodukt PAX7-FKHR.
- Sowohl das embryonale als auch das im Erwachsenenalter am häufigsten vorkommende hochmaligne pleomorphe Rhabdomyosarkom weisen komplexe Karyotypen auf, häufig liegt ein Verlust der Heterozygotie (LOH) vor.

Tabelle 7. Graduierung nach FNCLCC.

Parameter		Punktzahl
1. Grad der Differenzierung	a) Weitgehende Übereinstimmung mit dem mutmaßlichen Ursprungsgewebe: z. B. gut differenzierte Varianten von: Liposarkom, Leiomyosarkom, Fibrosarkom, MPNST, Chondrosarkom	1
	b) Zelltyp noch erkennbar: z. B Myxofibrosarkom, myxoides Liposarkom, extraskelettales myxoides Chondrosarkom; mäßig differenzierte Varianten von Fibrosarkom, Leiomyosarkom, MPNST	2
	c) Zelltyp unbestimmt: z. B. Synovialsarkom, Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom, mesenchymales Chondrosarkom, pleomorphes MFH	3
2. Tumornekrose	Fehlt	0
	≤ 50 %	1
	> 50 %	2
3. Mitose-Index (10 HPF bei einem Gesichtsfeld von 0,1734 mm^2)	0–9	1
	10–19	2
	> 20	3

Grad 1: Gesamtpunktzahl 2–3
Grad 2: Gesamtpunktzahl 4–5
Grad 3: Gesamtpunktzahl 6–8

Anmerkungen: Die folgenden Tumoren sind immer als Grad-3-Tumoren anzusehen: Ewing-Sarkom/PNET, Rhabdomyosarkom (mit Ausnahme der Spindelzell- bzw botryoiden Variante), Angiosarkom, pleomorphes Liposarkom, extraskelettales Osteosarkom, mesenchymales Chondrosarkom, desmoplastischer Rundzelltumor, extrarenaler maligner Rhabdoidtumor. – Die folgenden Tumoren werden formal nicht graduiert, aber klinisch als G3-Sarkome angesehen: alveoläres Weichteilsarkom, Klarzellsarkom, epitheloides Sarkom.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- Immunhistochemische Expression von Desmin, Aktin (variabel), WT1, Myogenin (nukleär), MyoD1.

Angiosarkom

- Maligne mesenchymale Neoplasie mit variablem Erscheinungsbild einer endothelialen Differenzierung. Sehr seltenes Sarkom (< 1 %), häufiger in oberflächlichen Lokalisationen, lediglich in einem Viertel aller Fälle im tiefen Weichgewebe.
- Auftreten in jedem Lebensalter, lediglich in der Kindheit sehr selten.
- Lokalisation tiefes Weichgewebe, untere Extremität > obere Extremität; Stamm > Kopf-Hals-Region.
- Insgesamt schlechte Prognose unabhängig vom Differenzierungsgrad, mit Rezidiven in 20–30 %, Fernmetastasen in ca. 50 % der Fälle.
- Beste Überlebensraten nach 5 Jahren zwischen 20 und 30 %.
- Die morphologische Differenzierung dieser Tumorentität zeigt keinen reproduzierbaren Zusammenhang im Hinblick auf das biologische Verhalten des Tumors und lässt somit keinen Rückschluss auf die Prognose zu. Daher werden Angiosarkome nicht graduiert.
- Immunhistochemische Expression von CD31.

Histopathologisches Grading/Stadieneinteilung

Das in Europa meist verwendete, reproduzierbare und im Hinblick auf die prognostische Information am besten validierte Grading-System ist das von

Tabelle 8. Histopathologische Grading-Systeme.

	Dreistufiges Grading-System (FNCLCC)	Vierstufiges Grading-System (UICC)
Niedriggradig	Grad 1	Grad 1
	–	Grad 2
Hochgradig	Grad 2	Grad 3
	Grad 3	Grad 4

Tabelle 9. Kurzgefasste TNM-Klassifikation der Extremitäten, des oberflächlichen Stamms und des Retroperitoneums (UICC/AJCC 2017).

Stadium	Kriterium
T – Primärtumor	
T1	Tumordurchmesser ≤ 5 cm
T2	Tumordurchmesser > 5 cm
T3	Tumor mehr als 10 cm, aber nicht mehr als 15 cm
T4	Tumordurchmesser > 15 cm
N – regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Anmerkung: Früher wurden die T1- und T2-Tumoren noch in oberflächlich und tief eingeteilt. Dies ist in der neuen WHO 2017 nicht mehr der Fall. Ein oberflächlicher Tumor war vollständig oberhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert und infiltriert diese nicht. Hat ein Tumor Kontakt zur Faszie, infiltriert diese oder liegt unterhalb, handelt es sich um eine tiefe Lokalisation. Neben mediastinalen, retroperitonealen und pelvinen Tumoren handelt es sich bei den folgenden Lokalisationen definitionsgemäß um tiefe Tumoren: Kopf, Nacken, Axilla, paraspinal, Leistenbeuge, Schenkeldreieck, Kniekehle, Ellenbeuge, Hand- und Fußwurzel, Ferse und Mittelfuß.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 10. Stadieneinteilung (UICC/AJCC 2017).

Stadium	UICC-/FNCLCC-Grad	T	N	M
Stadium IA	niedrigmaligne/G1	T1	N0	M0
Stadium IB	niedrigmaligne/G1	T2, T3	N0	M0
Stadium II	hochmaligne/G2, G3	T1	N0	M0
Stadium IIIA	hochmaligne/G2, G3	T2	N0	M0
Stadium IIIB	hochmaligne/G3	T3, T4	N0	M0
Stadium IIIC	jedes G	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes G	jedes T	jedes N	M1

Coindre et al. entwickelte 3-gradige Klassifikationsschema der Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), das auf 3 Parametern basiert (Tabelle 7).

Bei der Bestimmung der Mitosehäufigkeit ist – in Analogie zur Graduierung des Mammakarzinoms – unbedingt die Sehfeldzahl des Mikroskops zu berücksichtigen, da heutzutage in der Regel mit deutlich größeren Gesichtsfeldern als zum damaligen Zeitpunkt gearbeitet wird (Gefahr der Hochgraduierung).

Anpassung der Mitosegrenzwerte an übliche Gesichtsfelder:

- Sehfeldzahl 20: 0–10/11–22/≥ 23
- Sehfeldzahl 25: 0–16/17–34/≥ 35

Prognostisch sind neben dem histopathologischen Differenzierungsgrad (siehe Grading/Tabelle 8) die Tumorgröße und die Tumorlokalisation (oberflächliche vs. tief sitzende Tumoren) relevant; diese drei Prognosefaktoren bilden die Grundlage der Stadieneinteilung der UICC bzw. AJCC (2017) anhand der TNM-Klassifikation (Tabelle 9 und Tabelle 10).

Für die Stadieneinteilung von GIST gelten eigene Klassifikationen. Siehe hierzu Kapitel „GIST“.

Resektionsstatus

Der Resektionsstatus wird weiterhin am Resektat mit der sog. **Residualklassifikation** (R-Klassifikation) angegeben. Hierbei gilt die Einteilung:

- R0: kein residueller Tumor an den Resektionsrändern
- R1: mikroskopischer Tumornachweis an den Resektionsrändern
- R2: makroskopischer Tumornachweis am Resektionsrand

Wie bereits oben erwähnt, sollte der *minimale Abstand zum knappsten Resektionsrand in cm angegeben* werden, da dieser zur Planung einer weiteren adjuvanten, postoperativen Therapie (adjuvante Radiatio) benötigt wird.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Operative Diagnostik und Therapie von Knochen- und Weichteiltumoren

M. Albertsmeier, M. K. Angele, H. R. Dürr, E. Euler, R. von Eisenhart-Rothe, T. Engelhardt, R. Hatz, A. Klein, L. Kovacs, H.-G. Machens, H. Rechl, P. H. Thaller, J. Werner

Probeexzision von Knochen- und Weichteiltumoren

Biopsieverfahren

Ziel der **Biopsie** ist es, repräsentatives, vitales Tumorgewebe für eine sichere histologische Diagnose zu gewinnen. Vitales Tumorgewebe findet sich meist im Randbereich des Tumors. Weitere Hinweise ergibt die Kontrastmittelaufnahme des Gewebes in der MRT-Untersuchung.

Beim Verdacht auf einen primären Knochentumor muss neben dem Weichteilanteil auch knöchernes Gewebe gewonnen werden. Von entscheidender Bedeutung ist es dabei, durch die Biopsie möglichst wenig gesundes Gewebe mit dem Tumor zu kontaminieren und gleichzeitig die Biopsiestelle so zu legen, dass sie bei der späteren definitiven Operation *in toto* entfernt werden kann. Dies bedeutet, dass die **Biopsienarbe** im Bereich des Zugangsweges liegen sollte und so die möglichen operativen Alternativen vor Durchführung der Biopsie klar sein müssen. Grundsätzlich sollte der kürzeste, möglichst nur durch ein Kompartiment führende Weg zum Tumor gewählt werden, wobei Blutgefäße und Nerven nicht berührt werden sollten. Zur Vermeidung einer Hämatombildung ist auf sorgfältigste Blutstillung zu achten. Auch Stichkanäle für Katheter (Redondrainagen, Thermosonden) müssen bei der definitiven Operation *en bloc* mit dem Tumor entfernt werden können. Dies bedeutet, dass diese möglichst in Verlängerung der Operationswunde nach distal ausgeleitet werden sollten. Die Probeexzision steht am Schluss des diagnostischen Algorithmus, d. h. nach klinischer Untersuchung und bildgebenden Verfahren. Grundsätzlich bleibt jeder klinisch fassbare Knochen- oder Weichteiltumor bis zum Vorliegen der definitiven Histologie malignitätsverdächtig.

Es lassen sich folgende Biopsieverfahren unterscheiden:

Geschlossene Biopsie

Geschlossene Gewebsentnahmen werden durch Feinnadelaspiration (Nadel) oder Entnahme eines Stanzzylinders (Tru-Cut®) durchgeführt. Sie sind minimalinvasiv und beinhalten weniger perioperative Risiken als die offene Gewebsentnahme, bei der eine Inzision notwendig ist.

Für die **Feinnadelbiopsie** von Weichteiltumoren wird bezüglich der Bestimmung der Dignität eine hohe Treffsicherheit (90 %) angegeben, wenn sie von einem mit der Methode vertrauten Operateur ausgeführt wird und insbesondere die Zytologie durch einen erfahrenen Pathologen beurteilt wird. Die diagnostische Sicherheit bezüglich der Artdiagnose inklusive histologischem Grading liegt jedoch nur zwischen 70 und 80 %. Die Grenzen des Verfahrens ergeben sich einerseits durch die Gewebeheterogenität muskuloskelettaler Tumoren und andererseits daraus, dass die Feinnadelbiopsie nur eine zytologische Untersuchung eines Gewebsausstriches erlaubt. So basiert die Diagnose auf der Begutachtung einiger weniger Zellen und bleibt deshalb meist inkomplett. Führt diese Form der Biopsie nicht zum Tumornachweis, so schließt dies das Vorliegen eines Tumors dennoch nicht aus, da selbst in Kliniken mit großer Erfahrung in dieser Technik in circa 30 % der Fälle kein repräsentatives Gewebe gewonnen werden konnte und die diagnostische Sicherheit bezüglich der Artdiagnose auch mit ausreichendem Material bei etwa 80 % lag.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Bei der **Stanzbiopsie** ist die gewonnene Gewebemenge für die pathohistologische Befundung zwar ebenfalls gering (2–3 mm durchmessende Stanzzylinder), die Gewebsarchitektur wird jedoch besser erkennbar und die Auswertung so erleichtert. Bei Interpretation durch einen in dieser Technik erfahrenen Pathologen wird für dieses Verfahren eine hohe Treffsicherheit bezüglich Dignität bzw. Artdiagnose (> 90 %) angegeben. Mineralisiertes Gewebe und sehr zerfließliche Weichteiltumoren (Liposarkome) setzen der Methode technische Grenzen.

Als vorteilhaft kann die geringere Kontamination des umgebenden Gewebes mit Tumorzellen angesehen werden. Die notwendige Resektion des Biopsietraktes fällt wesentlich kleiner aus. Neuere Studien halten sogar eine Exzision des Biopsietraktes bei unkomplizierten Stanzbiopsien für nicht unbedingt erforderlich. Andererseits gibt es Fallberichte, die trotz adäquater Technik Implantationsmetastasen im Biopsietrakt beschreiben. Diese Technik sollte jedoch nicht zur Diagnosestellung herangezogen werden, wenn nicht sowohl beim Operateur als auch beim Pathologen eine besondere Expertise diesbezüglich vorliegt.

Offene Biopsie (Inzisionsbiopsie)

In allen prospektiv und retrospektiv vergleichenden Studien zur diagnostischen Sicherheit der Stanz- und Inzisionsbiopsie finden sich bezüglich der Artdiagnose deutlich höhere Treffsicherheiten bei der offenen Gewebsentnahme. Sie kann in Form der Exzisionsbiopsie oder Inzisionsbiopsie mit oder ohne intraoperativen Schnellschnitt durchgeführt werden. Es ist die am meisten verbreitete Methode bei malignitätsverdächtigen Befunden.

Der Vorteil gegenüber der geschlossenen Biopsie liegt in der Gewinnung von ausreichend viel und repräsentativem Gewebe. Durch die Möglichkeit, den Tumor im Verbund mit dem umgebenden, nicht infiltrierten Gewebe zu betrachten, gewinnt der Pathologe wertvolle Informationen. Deshalb sollte die Gewebeprobe aus Pseudokapsel und Tumorgewebe *en bloc* bestehen. Mindestens ein Präparat von etwa 1–2 cm Größe mit glatten Schnitträndern ist anzustreben (siehe auch Kapitel „Pathohistologische Bewertung“). Biopsien aus dem Tumorinneren sollten zusätzlich entnommen werden.

Bei nicht fachgerecht durchgeführter offener Biopsie können die Konsequenzen durch perioperative Komplikationen oder falsche Platzierung des Zugangs gravierend sein. Es besteht ein im Vergleich zur geschlossenen Biopsie höheres Risiko zur Entstehung eines postoperativen Hämatoms, einer Tumorzellkontamination oder einer pathologischen Fraktur. Strengste Asepsis ist Grundvoraussetzung für die Durchführung.

Bei benignen Knochenläsionen, über deren Dignität man sich anhand der klinischen und radiologischen Befunde bereits vor einer histologischen Untersuchung weitgehend sicher sein kann (zum Beispiel Osteochondrom oder Osteoidosteom; geringe Größe, günstige Lage, radiologische Struktur und Abgrenzung), wird die primäre **Exzisionsbiopsie** oder ein geeignetes therapeutisches Resektions- oder Ablationsverfahren gelegentlich sowohl diagnostisch als auch therapeutisch angezeigt sein.

Auch kleine, sicher oberflächlich gelegene Weichteiltumoren eignen sich gewöhnlich gut zur Exzision (allerdings nach Darstellung durch ein bildgebendes Verfahren), während große (über 3–5 cm Durchmesser) oder tief gelegene Weichteiltumoren mit höherer Wahrscheinlichkeit maligne sind und somit eine Biopsie erfordern. Aber auch hier sollte auf eine weite Resektion mit einer Manschette gesunden Gewebes geachtet werden.

Operative Technik

Die Inzision wird möglichst klein gehalten und so gelegt, dass die Narbe bei der definitiven Resektion *en bloc* mit dem Tumor entfernt werden kann. Dabei wird der Zugang so direkt wie möglich gewählt. Zur Vermeidung von Implantationsmetastasen sollte auf scharfe Haken verzichtet werden. Die sonst übliche breite Darstellung der einzelnen Gewebeschichten ist zu vermeiden, der direkte Zugang durch alle Schichten ohne Kontamination der Umgebung erleichtert die spätere Resektion der Biopsiestelle. Eine subtile Blutstillung ist Pflicht, tief greifende Umstechungen sind zu vermeiden. Die Drainage wird im Wundwinkel oder in Verlängerung der Inzisionslinie ausgeleitet. Ein Druckverband sollte erfolgen.

Um keine zusätzlichen Kompartimente zu kontaminieren, wird durch die infiltrierte oder die über dem Tumor liegende Muskulatur eingegangen. Neuro-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

vaskuläre Strukturen dürfen nicht tangiert, Gelenke nicht eröffnet werden; die Eröffnung intermuskulärer Septen muss vermieden werden. Beispielsweise sollte beim Zugang zum proximalen Humerus direkt durch den M. deltoideus, beim Zugang zum distalen Femur durch den M. quadriceps eingegangen werden. Der Sulcus deltoideo-pectoralis bzw. das mediale oder laterale Septum intermusculare des Femurs werden so nicht kontaminiert.

Die Biopsie ist so zu entnehmen, dass der zur Weichteildeckung notwendige Gewebelappen nicht kontaminiert wird. Wenn nötig, sollte aus Stabilitätsgründen die Kortikalis immer mit einer runden Fräse/Bohrer gefenstert werden. Ein postoperatives Hämatom muss durch exakte Blutstillung vermieden werden. Markraumeröffnungen werden deshalb mit blutstillenden Schwämmen, Knochenzement oder Knochenwachs abgedichtet, die Wunde sorgfältig und schichtweise verschlossen.

Drainagen werden im Wundwinkel oder im Schnittverlauf durch die Haut ausgeleitet. Ein ungünstig gelegter Drainagekanal kann die Extremitätenerhaltung bei der definitiven operativen Versorgung unmöglich machen. Die Verwendung einer Blutsperre ermöglicht eine bessere intraoperative Übersicht und geringeren Blutverlust. Es muss jedoch grundsätzlich darauf geachtet werden, eine Tumorzellaussaat durch geeignetes Anlegen der Kompressionsmanschetten zu vermeiden und vor Wundverschluss die Blutsperre zur exakten Blutstillung zu öffnen. Ein intraoperativer Schnellschnitt kann durchgeführt werden, da – selbst wenn keine sichere Diagnose möglich ist – sich zumindest feststellen lässt, ob genügend vitales oder repräsentatives Gewebe gewonnen wurde. Differenzialdiagnostisch sollte auch an eine Infektion gedacht werden und ggf. Abstriche zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen werden.

Komplikationen

In einer Studie zur Biopsie traten 15–20 % biopsiebezogene Komplikationen mit negativer Auswirkung auf Ergebnis/Prognose auf. Mehr als zwei Drittel dieser Biopsien waren in einem nichtonkologischen Zentrum durchgeführt worden. In einer 1996 (10 Jahre später) durchgeführten Wiederholung dieser Studie mit gleichem Design kam es zu einem nahezu identischen Ergebnis. Bei circa 600 konsekutiven Biopsien waren die diagnostischen Probleme bei offener Biopsie signifikant geringer als bei geschlossener Gewebsentnahme. Eine falsch platzierte Biopsie kann zur Folge haben, dass zur En-bloc-Resektion des Tumors mit Biopsienarbe ein atypischer Zugang oder evtl. sogar eine Amputation gewählt werden muss. Dies kann technisch erhebliche Schwierigkeiten bereiten und erhöht das Risiko postoperativer Haut- und Muskelnekrosen. Belässt man dagegen eine ungünstig liegende Biopsienarbe und wählt den für die geplante Rekonstruktion günstigsten Zugang, so verbleibt das Risiko des Lokalrezidivs.

Die **Knochenbiopsie** ist zur Vermeidung einer mechanischen Schwächung am besten mittels einer zirkulären Fräse/Bohrers geringen Durchmessers durch die Neutralachse des Knochens durchzuführen. Eine größere Kortikalisfensterung kann durch die Verbindung zweier separater Löcher erreicht werden. Die pathologische Fraktur nach Knochenbiopsie kann die Amputation einer Extremität notwendig machen, da der Ausdehnungsbereich eines Hämatoms als kontaminiert zu betrachten ist. Bei Gewebeproben aus dem Bereich von Periostabhebungen besteht aufgrund der dort ablaufenden reaktiven Knochenbildung die Gefahr einer histologischen Fehlinterpretation. Ist eine Infektion nicht ausgeschlossen, muss die Gabe der perioperativen Antibiotikaprophylaxe bis zur Abstrichentnahme verzögert werden.

Resektionsverfahren und operationstechnische Gesichtspunkte

Die Prognose der malignen Knochentumoren hat in den letzten Jahrzehnten einen entscheidenden Wandel erfahren. Während 1970 die 5-Jahres-Überlebensrate noch unter 20 % lag, überleben heute ca. 70 % der meist jugendlichen Patienten (Osteosarkom, Ewing-Sarkom). Eine sorgfältige Therapieplanung setzt sowohl die exakte Artdiagnose als auch die präzise anatomische Lokalisierung des Primärtumors und die Kenntnis des Metastasierungsstatus voraus. Bei der Diskussion über chirurgische Prinzipien muss die Entwicklung von der Amputation hin zu extremitätenerhaltenden Techniken aufgezeigt werden. Derzeit gelingt Letzteres bei ca. 90 % aller malignen primären Knochentumoren ohne Einschränkung des onkologischen Ergebnisses. Diese Erfolge sind der engen interdisziplinären Zusammenarbeit von Operateuren, Onkologen,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Strahlentherapeuten, Radiologen und Pathologen zu verdanken. Neuere Therapieansätze mit prä- oder postoperativer Chemotherapie bzw. Bestrahlung sowie die Erweiterung der diagnostischen und operativen Möglichkeiten führen zu einem nach Tumorausdehnung, Chemo- oder Strahlensensibilität und Grading differenzierten operativen Vorgehen, wobei sich in erster Linie zwei Faktoren, die das operative Handeln wesentlich beeinflussen, verändert haben.

Zum einen sind es die verbesserten, durch standardisierte Studien protokollierten und kontrollierten onkologischen Therapiekonzepte, die bereits vor der Tumorresektion die ersten Behandlungsschritte bestimmen und dann postoperativ je nach Regressionsgrad in differenzierter Form über mehrere Monate fortgesetzt werden. Hieraus resultieren die beachtlichen Verbesserungen der Prognose. Ein zweiter wesentlicher Gesichtspunkt ist die Magnetresonanztomografie (MRT), die die Tumorausbreitung sowohl im Markraum als auch im umgebenden Weichgewebe wesentlich besser abgrenzen lässt.

Operativ muss die signifikante Verbesserung in der Prognose zur verstärkten Berücksichtigung von Langzeitaspekten bei den meist jugendlichen Patienten führen. Damit gewinnen Behandlungskonzepte an Bedeutung, die früher aufgrund des hohen Aufwandes und angesichts der nur kurzen verbleibenden Lebensspanne für nicht zweckmäßig erachtet wurden. Aus der Etablierung der MRT resultiert die Chance, die **Tumorgrenzen** und damit das Resektionsausmaß wesentlich differenzierter zu definieren, als dies früher möglich und vertretbar war. Die kritische Abwägung und Therapie muss jedoch in Zentren erfolgen, die sich mit dieser Problematik intensiv auseinandersetzen, um die erzielten positiven Ergebnisse nicht zu gefährden.

Chirurgisches Staging und Resektionsgrenzen

Ziel der operativen Therapie ist, von Ausnahmen abgesehen, die vollständige Entfernung des Tumors. Erhebliche Bedeutung kommt dabei der präoperativen Planung des Eingriffes anhand der Ausdehnung des Tumors zu. In Abhängigkeit vom Stadium hat **Enneking** Richtlinien für die anzustrebenden **Resektionsgrenzen** (Tabelle 1) aufgestellt, die entsprechend definiert wurden.

Die heute gängige weite Resektion setzt dabei die Entfernung im Gesunden voraus, sodass der Tumor allseits von einer Manschette gesunden Gewebes umgeben ist. Dies beinhaltet die spindelförmige Umschneidung der Biopsienarbe mit Drainageöffnung. In der Tiefe muss der Tumor mit Abstand zum Gesunden reseziert werden. Auch hierbei ist das Verbleiben von Satellitenläsionen, die durch diskontinuierliche Ausbreitung des Tumors entstehen können, nicht ausgeschlossen. Die Diskussion der letzten Jahre über die dabei notwendigen Sicherheitsabstände berücksichtigt die zunehmende Erfahrung mit neoadjuvanten und adjuvanten Therapien. Generell gibt es über „einen Rand gesunden Gewebes hinaus“ keine gesicherte Empfehlung, im Speziellen wird man jedoch versuchen, hier ohne Funktionsverlust möglichst mehre Millimeter im axialen und mehrere Zentimeter im longitudinalen Bereich zu erreichen. Anatomische Begrenzungen, wie Faszien, sollten am Resektat verbleiben.

Eine radikale Resektion ist definitionsgemäß eine Kompartimentresektion und ist nur sehr selten indiziert. Es erfolgt dabei eine komplette Entfernung aller tumorbefallenen Muskelgruppen bzw. Kompartimentanteile. Hierbei wird ebenfalls die Biopsienarbe mit allen Drainagekanälen sowie Narben von etwaigen Voroperationen weit mit umschnitten.

Tabelle 1. Resektionsgrenzen nach Enneking.

	Resektionsebene	Pathologisches Ergebnis	R-Status
Intraläsional	im Tumor	Tumor randbildend oder Resttumor	R2, R1
Marginal	extrakapsulär, aber im begleitenden reaktiven Gewebe	Tumor randbildend	R1
Weit	im normalen Gewebe außerhalb des reaktiven Gewebes	tumorfreier Resektionsrand	R0
Radikal	extrakompartimental	tumorfreier Resektionsrand	R0

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Je nach Ausdehnung des Befundes muss ggf. sowohl bei der weiten wie auch bei der Kompartimentresektion zusätzlich die vollständige Resektion eines Gelenkes, eines Knochens oder von Nerven und Gefäßen durchgeführt werden.

Es ist bekannt, dass Knochen- und Weichteilsarkome sich innerhalb eines Kompartimentes longitudinal (z. B. entlang von Fasziengrenzen) oft rasch und weit ausbreiten, während die transversale Ausbreitung, speziell über Kompartimentgrenzen hinweg, im Allgemeinen nur langsam erfolgt. Die Sicherheit einer vollständigen Tumorentfernung ist daher in hohem Maße abhängig von der Ausdehnung und der Qualität des zwischen Tumor und Resektionsrand liegenden gesunden Gewebes. 1–2 mm Sicherheitsabstand transversal mit Einschluss einer Faszie sind günstiger zu werten als 5 mm longitudinal im Markraum des Knochens.

Einigkeit besteht darüber, dass bei Tumoreinbruch in den Gelenkinnenraum das gesamte Gelenk geschlossen reseziert werden sollte. Anerkannt ist ferner, dass bei fehlendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie oder bei primär nicht adjuvant oder neoadjuvant behandelbaren Tumoren besonders hohe Anforderungen an die operative Tumorentfernung gestellt werden müssen. Verbindliche Aussagen über den minimal einzuhaltenden Sicherheitsabstand bei weiten Resektionen existieren nicht.

In der Literatur weichen die Anforderungen oft erheblich vom praktisch Realisierbaren ab. Klassische **Kompartimentresektionen** werden nur noch selten durchgeführt, da sie keinen onkologischen Vorteil gegenüber der weiten Resektion bringen. Für einen Tumor im distalen Femur würde eine Kompartmentresektion die komplette Entfernung des Femurs bis zum Hüftgelenk bedeuten – für einen Tumor im distalen M. quadriceps femoris die Entfernung des Muskels mit Ansatz und Ursprung von der Patella bis zum Becken. Insofern sind bei diesen Tumorlokalisationen auch hohe Oberschenkelamputationen keine Kompartimentresektionen. Daneben liegen viele Tumoren bereits primär extrakompartimental (z. B. in der Fossa poplitea), sodass eine Kompartimentresektion schon definitionsgemäß nicht möglich ist.

Resektionsverfahren

Bei malignen Knochen- und Weichteilsarkomen muss grundsätzlich die weite oder radikale Resektion angestrebt werden. Eine Sonderstellung hat das Ewing-Sarkom, bei dem im Ausnahmefall bei gutem Ansprechen des Tumors auf Chemo- und Strahlentherapie und bei sonst funktionell belastendem Eingriff im Rahmen einer interdisziplinären Entscheidung auch eine marginale Resektion oder lediglich die konservativen Therapieverfahren vertretbar sind (siehe Kapitel „Klinik und multidisziplinäre Therapie der Ewing-Sarkome“. Auch beim gut differenzierten Chondrosarkom kann im Einzelfall eine **intraläsionale,** aber vollständige **Resektion** ggf. mit Adjuvanzien erfolgen. Ansonsten ist bei marginalen/intraläsionalen Resektionen von einer **Lokalrezidivrate** von 60–90 % auszugehen. Sie stellen daher kein adäquates Vorgehen dar und sollten, wenn primär unter der Verdachtsdiagnose eines benignen Tumors operiert wurde, immer die Diskussion einer Nachresektion nach sich ziehen.

Ein am MRT geplanter Sicherheitsabstand im Zentimeterbereich kann allerdings bei extremitätenerhaltenden Eingriffen im Bereich vitaler Strukturen wie Gefäßen und Nerven zum Teil nicht eingehalten werden. Da Grenzschichten wie die vasale Adventitia oder das Perineurium von den Tumoren erst spät infiltriert werden, sind knappe Resektionsränder an einer örtlich begrenzten Resektionsfläche akzeptabel (insofern diese weit bleiben) und ohne Beeinträchtigung der Prognose möglich. Generell gilt jedoch das Gesetz des kleinsten Sicherheitsabstandes. Lässt sich in einer Richtung nur eine marginale Resektion erzielen, macht in weiteren Richtungen eine radikale Resektion wenig Sinn. In diesen Fällen müssen jedoch Grenzschichten wie die vasale Adventitia, das Perineurium oder das Periost über möglichst weite Strecken entsprechend der longitudinalen Wachstumsrichtung der weichteiligen Tumoranteile mit entfernt werden. Ein solches Vorgehen muss bereits präoperativ klargestellt sein. Ansonsten endet der Kompromiss einer Tumorentfernung knapp im Gesunden, trotz adjuvanter Therapieformen, in hohen Lokalrezidivraten.

Kompartimentresektionen im kutanen und subkutanen Bereich sind nicht durchführbar. Sicherheitsabstände von mindestens einigen Zentimetern zur Seite sollten eingehalten werden. Auch bei Tumorinfiltration intermuskulärer Faszien ist die **weite**

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Resektion vorzunehmen, da eine kompartimentelle Abgrenzung in longitudinaler Richtung nicht möglich ist. Bei palliativem Therapieansatz sollte hingegen die postinterventionelle Funktion im Vordergrund stehen.

Da weite Resektionen aufgrund des meist entstehenden Funktionsverlustes nicht ohne gesicherte Diagnose erfolgen dürfen und sich die primär definitive Operation bei einer zum Teil präoperativ durchzuführenden Chemo- oder Strahlentherapie verbietet, muss immer bei Verdacht auf einen malignen Knochen- oder Weichteiltumor zunächst eine Biopsie durchgeführt werden. Aufgrund der hohen prognostischen Bedeutung der Biopsietechnik wurde ihr ein eigenes Kapitel gewidmet.

Operationstechnische Gesichtspunkte

Voraussetzung für die erfolgreiche operative Behandlung von Knochen- und Weichteilsarkomen ist die exakte **präoperative Planung**. Um die Tumorausdehnung in longitudinaler Richtung bestimmen zu können, müssen knöcherne Fixpunkte wie z. B. der Kniegelenkspalt oder der Trochanter minor auf CT- oder MRT-Aufnahmen mitabgebildet werden. Eine MRT-Abbildung des gesamten Kompartimentes ist zum Ausschluss von Satellitenläsionen notwendig. Es hat sich bewährt, die Tumorgrenzen auf CT- und MRT-Bildern zu skizzieren und danach über Resektion bzw. Erhalt relevanter Strukturen zu entscheiden. Ist dies geschehen, kann weiter entschieden werden, welche anatomischen Strukturen für eine Deckung des Resektionsdefektes zur Verfügung stehen bzw. ob bei einer extremitätenerhaltenden Operation eine ausreichende onkologische Radikalität eingehalten und die erhaltene Extremität anschließend auch noch sinnvoll genutzt werden kann.

Bei der operativen Therapie von Knochentumoren und Weichteilsarkomen werden neben allgemeiner Erfahrung in der Tumorchirurgie häufig auch Spezialkenntnisse auf den Gebieten der Wirbelsäulenchirurgie, plastischen Chirurgie, Gefäßchirurgie, Thorax- und Abdominalchirurgie, Endoprothetik usw. benötigt. Für viele Eingriffe ist somit eine Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen im Tumorzentrum notwendig. Intraoperativ ist die Markierung von Lokalisationen reduzierter Sicherheitsabstände (z. B. durch Titanclips) sinnvoll. Eine spätere Radiatio oder Nachresektion wird dadurch erleichtert. Die genaue Markierung des Resektates (z. B. durch Fäden oder Aufspannen auf Styropor) ist obligat; nur so lässt sich die pathologische Präparatebeschreibung zuordnen.

Kommt es trotz detaillierter Planung zur **Kontamination des Operationssitus** durch Tumorgewebe (z. B. ossäre Resektionsebene zu nahe am Tumor, akzidentelle Eröffnung des Tumors bei der Präparation), sollte die Wunde sorgfältig und ausgiebig gespült, der intraläsionale Defekt am Tumorpräparat verschlossen oder am Situs nachreseziert werden. Das Risiko eines Lokalrezidivs rechtfertigt in diesen Fällen die Amputation nicht. Sollte eine Nachresektion nicht möglich sein, muss die Amputation, aber auch die adjuvante Therapie (Strahlen-, Chemotherapie) in Abhängigkeit vom Befund diskutiert werden.

Aufgrund der bevorzugt hämatogenen Metastasierungswege wird eine systematische **Lymphknotendissektion** bei Knochen- und Weichteilsarkomen nur selten durchgeführt. Liegt der Tumor jedoch in direkter anatomischer Beziehung zum drainierenden Lymphabflussgebiet und handelt es sich um typischerweise Lymphknotenmetastasen setzende Sarkome, so erfolgt eine Monoblock-Lymphknotendissektion. Bei vergrößerten, klinisch verdächtigen Lymphknoten spezifischer Sarkomtypen kann aus diagnostischen und therapeutischen Gründen eine Lymphknotendissektion, ggf. des Sentinel-Lymphknotens, erfolgen.

Operative Methoden

Grundsätzlich zur Verfügung stehen an den Extremitäten verschiedene operative Methoden:

- Erhalt der Extremität in der ursprünglichen Form mit Überbrückung eines entstehenden knöchernen Defektes
- Segmentamputationen
- Amputationen

Die eingeschlagene Operationsmethode sagt dabei nichts über den erreichten Resektionsabstand zum Tumor aus. Obwohl durch die **Amputation** am leichtesten große Sicherheitsabstände zu erreichen sind, kann es bei insuffizienter Planung auch zur intraläsionalen Amputation kommen.

Für die Entscheidung, ob bzw. welches Rekonstruktionsverfahren verwendet wird, ist die zu erwar-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

tende Funktion und die Akzeptanz durch den Patienten entscheidend. Es ist belegt, dass extremitätenerhaltende Operationen nicht per se ein besseres funktionelles Ergebnis bieten als eine Amputation. So ist z. B. eine instabile, schmerzhafte untere Extremität ohne Sensibilität im Vergleich zur Amputation mit adäquater Prothesenversorgung kein Gewinn. Bei postoperativ geplanter Chemotherapie ist auf ein Verfahren mit gesicherter rascher Wundheilung Wert zu legen.

Operationen bei Knochen- und Weichteiltumoren stellen immer hochgradig individuelle Eingriffe dar. Die Funktion richtet sich nach den erhaltbaren Strukturen und den im Einzelfall zur Verfügung stehenden Rekonstruktionsmöglichkeiten. Voraussetzung für eine extremitätenerhaltende Operation ist eine ausreichende Nerven- und Blutversorgung sowie die suffiziente Muskelfunktion und Weichteildeckung nach der Tumorresektion. Berücksichtigt werden müssen zusätzliche rekonstruktive Maßnahmen wie der Gefäßersatz, Lappenplastiken an der Haut und Muskeltranspositionen. Auch **Arthrodesen** sollten bei schlechter Muskelfunktion in die Behandlungsplanung einbezogen werden. Probleme bereiten pathologische Frakturen wegen der schwer vorhersehbaren Tumorzellverschleppung im Frakturhämatom und Kleinkinder, bei denen sich durch das Wachstum der Extremitäten zusätzliche Probleme bieten. Neuere Operationsverfahren der autologen Rekonstruktion wie auch der **Wachstumsendoprothesen** können hier jedoch das Indikationsalter nach unten verschieben.

Unter Segmentamputation wird die Entfernung eines Segmentes einer Extremität und die Replantation des distalen Anteils der Extremität an die proximale Absetzungsstelle verstanden. Durchgängig erhalten bleibt nur die Nervenversorgung. Klassisches Beispiel ist die **Umkehrplastik** nach *Borggreve*. Hier werden Kniegelenk und distaler Femur entfernt. Der N. ischiadicus bleibt als einzige Struktur durchgehend erhalten. Der Unterschenkel wird nach Drehung um 180° auf den proximalen Oberschenkel replantiert, wodurch das Sprunggelenk zum Kniegelenk wird. Vorteile dieser Verfahren sind an der unteren Extremität der endbelastbare Stumpf und die im Vergleich zur Amputation viel bessere Funktion. An der oberen Extremität bleibt die Funktion der Hand erhalten. Hauptnachteil ist der ungünstige optische Eindruck.

Amputationen bzw. verwandte Verfahren wie die Exartikulation oder die externe **Hemipelvektomie** müssen durchgeführt werden bei zusätzlichem Befall der versorgenden nervalen Strukturen. Daneben können sie indiziert sein bei Rezidiven, speziell bei schweren Strahlenschäden der Weichteile und – noch immer – nach nicht adäquat durchgeführten Voroperationen.

Plastisch-chirurgische Rekonstruktionsmöglichkeiten

Die Entwicklung der rekonstruktiven Techniken, vor allem der mikrochirurgischen Operationstechniken, hat neue Möglichkeiten eröffnet, auch größere Weichteildefekte unter onkologischen, funktionellen und ästhetischen Aspekten rekonstruieren zu können.

Die größte Herausforderung für den plastischen Chirurgen stellt die Selektion der adäquaten, patientenspezifischen Rekonstruktionsmethoden dar, um möglichst optimale ästhetische und funktionelle Ergebnisse zu erzielen.

Nach onkologisch adäquater Resektion von Knochen- oder Weichteilsarkomen sind regelmäßig plastisch-chirurgische Maßnahmen zur Form- und Funktionswiederherstellung notwendig. In der rekonstruktiven Phase der Operation ist der plastische Chirurg bestrebt, die funktionelle und kosmetische Integrität der regionalen Anatomie wiederherzustellen. Jedes Resektions- und Rekonstruktionsverfahren muss für die Erkrankung des Patienten persönlich angepasst werden.

Durch eine enge Zusammenarbeit zwischen den onkologischen und den plastisch-rekonstruktiven Chirurgen werden die therapeutischen Möglichkeiten erweitert. Dies führt nachgewiesenermaßen zu einer signifikanten Abnahme der lokalen Rezidivrate. Eine enge Abstimmung des „Rekonstruktionsplanes“ im Rahmen eines integralen Behandlungskonzeptes versteht sich in diesem Zusammenhang von selbst.

Einbindung der rekonstruktiven Maßnahmen in integrale Behandlungskonzepte

Eine Grundvoraussetzung sowohl für die erfolgreiche Durchführung als auch für die Akzeptanz der rekonstruktiven Maßnahmen ist die Einbindung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

aller beteiligten Disziplinen in ein integrales onkologisches Behandlungskonzept. Dies setzt eine genaue interdisziplinäre Abstimmung des Rekonstruktionsplanes in allen Behandlungsphasen voraus.

Bereits bei einem grundsätzlichen Entschluss für eine neoadjuvante und adjuvante Chemo- oder Radiotherapie sollte man auch an den Einfluss dieser Maßnahmen auf die Rekonstruktionsmöglichkeiten denken. Eine komplexe rekonstruktive Maßnahme, die mit hoher Wahrscheinlichkeit lokale Komplikationen mit sich bringt, würde den Beginn der postoperativen Radio- bzw. Chemotherapie hinauszögern. Andererseits würde eine präoperative Strahlentherapie in den meisten Fällen die lokalen Rekonstruktionsmaßnahmen erschweren. Eine postoperative Bestrahlung könnte eine Gewebeschädigung im Bereich der rekonstruierten Areale bewirken. Als Beispiel sei hier die Implementierung der **Brachytherapie** in das interdisziplinäre Behandlungskonzept genannt: Vor allem im Falle der Defektdeckung mit einer freien mikrochirurgischen Gewebetransplantation könnte eine postoperative Entfernung der Brachytherapie-Stäbe zu Problemen führen. Aus plastisch-rekonstruktiver chirurgischer Sicht ist hier ein zweizeitiges Vorgehen zu bevorzugen, bei dem die mikrochirurgische Rekonstruktion erst nach der Tumorresektion und nach Abschluss einer mithilfe eines Vakuumverbandes durchgeführten Brachytherapie erfolgt. Durch die intraoperative Bestrahlung würde auch die noch postoperativ benötigte Strahlendosis geringer ausfallen, was die möglichen Schäden im Bereich der transplantierten Gewebeareale reduziert.

Zeitpunkt der Rekonstruktion

Prinzipiell ist festzuhalten, dass die nachgewiesene komplette Entfernung des Tumors Voraussetzung für den Beginn der rekonstruktiven Operationsschritte ist. Nicht umsetzbar ist dieses Konzept der „Sicherung der Tumorfreiheit“, wenn durch das Freiliegen wichtiger anatomischer Strukturen oder einer Implantatversorgung eine temporäre Wundversorgung nicht durchführbar ist.

Sofortige Rekonstruktion

Prinzipiell gilt für nahezu alle Defekte nach onkologischer Tumorchirurgie, dass eine einzeitige Rekonstruktion (z. B. von Nerven oder Sehnen) und Defektdeckung (z. B. freier Lappen) vorzuziehen ist. So können zusätzliche Narbenbildungen und Kontrakturen, Beteiligungen anderer Strukturen oder spätere korrigierende operative Eingriffe vermieden werden. Vor allem im Rahmen von Operationen an den Extremitäten ist die einzeitige Rekonstruktion sehr günstig für den frühzeitigen Beginn der Physiotherapie. Eine Sofortrekonstruktion erlaubt auch einen früheren Beginn der adjuvanten Radio- oder Chemotherapie.

Verspätet-primäre Rekonstruktion

Eine verspätet-primäre Rekonstruktion ist bei den Patienten indiziert, für die eine Sofortrekonstruktion prinzipiell sicherlich sinnvoll wäre, aber bei denen aus unterschiedlichen Gründen (Polymorbidität, extrem weite Tumorresektion, lange Operationsdauer, hoher Blutverlust, Unsicherheit über das Ausmaß des entstehenden Defektes bzw. Funktionsausfalls und die daraus resultierende Notwendigkeit der rekonstruktiven Maßnahmen etc.) ein weiterer aufwendiger und langer Eingriff nicht zumutbar wäre. In diesen Fällen ist es sicherlich sinnvoll, den Eingriff abzukürzen, die Wunden temporär zu versorgen und den rekonstruktiven Teil erst nach Stabilisierung des Patienten, aber möglichst zeitnah durchzuführen.

Eine kurzfristige Verzögerung des Rekonstruktionszeitpunktes ist auch in den Fällen indiziert, in denen noch Zweifel bezüglich der Radikalität der Tumorresektion bestehen und das Ergebnis der histopathologischen Untersuchungen abgewartet werden muss. In solchen Fällen sind der temporäre Wundverschluss, zum Beispiel mithilfe einer Vakuumversiegelung, und die verzögerte Durchführung der rekonstruktiven Maßnahmen einer eventuellen Nachresektion nach durchgeführter Rekonstruktion unbedingt vorzuziehen.

Sekundäre Rekonstruktion

In manchen Fällen ist auch eine Sekundärrekonstruktion durchaus sinnvoll. Gründe für die Notwendigkeit einer sekundären Rekonstruktion können Komplikationen basierend auf einer Fehleinschätzung des Defektes im Rahmen der Primäroperation sein. Ein primärer Wundverschluss unter Spannung, belassene Hohlräume nach Blutungen oder Sekretansammlungen, Eingriffe in vorbestrahlten Gewebsarealen etc. können zu schwerwiegenden Wundheilungsstörungen führen und sekundäre Rekonstruktionsmaßnahmen notwendig machen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Besonders wenn durch einen sekundären, z. B. infekt- oder nekrosebedingten weiteren Weichteilschaden Knochen oder Implantate freigelegt werden, sind ein rechtzeitiges aggressives Vorgehen und die Durchführung von Sekundärrekonstruktionen möglichst frühzeitig indiziert, um weitere Komplikationen und eine unnötige Verlängerung der stationären Aufenthaltsdauer betroffener Patienten zu vermeiden.

Die interdisziplinäre perioperative Planung

Die präoperative Planung

Eine wichtige Voraussetzung für die präoperative Diagnostik und Bildgebung ist, dass diese nicht nur an die Bedürfnisse der Tumordiagnostik und Therapie angepasst wird, sondern auch den rekonstruktiven Chirurgen mit allen notwendigen Informationen bezüglich der wiederherstellenden Maßnahmen ausstattet sowie möglichst auch Erkenntnisse über die Beschaffenheit der möglichen Spenderregionen liefert. Zusätzliche Untersuchungen, wie z. B. eine Angiografie der betroffenen Extremität, können dabei notwendig werden.

Eine enge Absprache zwischen den onkologischen und den plastisch-rekonstruktiven Chirurgen über die Ausmaße der Resektion und die zu erwartenden Weichteildefekte bzw. Funktionsausfälle sowie eine enge Absprache mit dem Patienten sind Voraussetzung für das Erstellen eines individualisierten Rekonstruktionsplanes.

Planung der intraoperativen Abläufe

Im Rahmen einer komplexen, interdisziplinären Kooperation ist die genaue Planung und Abstimmung der einzelnen operativen Abläufe Grundvoraussetzung für einen erfolgreichen Eingriff. Bereits einfache und für die einzelnen Disziplinen selbstverständliche Entscheidungen, wie zum Beispiel die Patientenlagerung, können zu Problemen führen. Besonders im Rahmen langwieriger mikrochirurgischer Rekonstruktionsverfahren sollte die Möglichkeit erörtert werden, unter Umständen mehrere Teams parallel einzusetzen. Voraussetzung dafür ist die Möglichkeit der Einhaltung onkologischer Richtlinien (Trennung der Operationsgebiete, gesondertes Instrumentarium).

Interdisziplinäre Abstimmung des postoperativen Managements

Genauso wie die intraoperativen Maßnahmen, müssen auch die unter Umständen sehr unterschiedlichen postoperativen Maßnahmen aufeinander abgestimmt werden. Vor allem im Bereich der Extremitätenchirurgie können einige der postoperativen Therapierichtlinien aus onkologisch-orthopädischer Sicht (Schienung, frühzeitige Mobilisierung) im Widerspruch zu den Therapierichtlinien z. B. nach einem mikrochirurgischen Gewebetransfer stehen (keine zirkulären Verbände, keine Kompression, lange Ruhigstellung, spezielle Anforderungen an das postoperative Monitoring beim freien Lappentransfer, rheologische Maßnahmen).

Ziele der rekonstruktiven plastischen Chirurgie

Grundsätzlich ist immer die Wiederherstellung der ursprünglichen Form und Funktion der betroffenen Körperareale anzustreben.

Prinzipiell sind die Ziele der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie wie folgt zusammenzufassen:

Haut-Weichteil-Rekonstruktionen

- Vereinfachung einer onkologisch adäquaten R0-Resektion
- Defektdeckung (insbesondere vor Radiatio oder sekundären Rekonstruktionsmaßnahmen)
- Auffüllung von Hohlräumen nach ausgedehnter Tumorresektion
- Prävention von Wundheilungsstörungen
- Bedeckung alloplastischer Implantate
- Vermeidung von Amputationen
- Hautweichteilrekonstruktionen nach Tumorresektion
- Berücksichtigung ästhetischer Aspekte bei der Defektwiederherstellung sowie im Bereich der Hebedefekte

Funktionswiederherstellende oder -verbessernde Maßnahmen

- **Nervenrekonstruktion** zur Wiederherstellung der motorischen oder sensiblen Funktionen
- **Motorische Ersatzplastiken** (Sehnen- oder Muskeltranspositionen, Sehnen- oder Muskeltransplantationen, Teno- oder Arthrodesen)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- **Stumpfdistalisation** im Rahmen von Amputationen
- **Segmentamputation** und -transplantation (z. B. Borggreve-Plastik)
- Freie Transplantation von **vaskularisierten Knochentransplantaten** mit und ohne Wachstumsfuge

Die plastisch-rekonstruktiven Eingriffe haben auch unter palliativen Aspekten ihre Berechtigung, z. B. größere, schwer zu pflegende exulzerierte und meistens superinfizierte Tumoren, freiliegende Gefäße mit Gefahr der Arrosionsblutung etc. Diese mit palliativer Zielsetzung durchgeführten rekonstruktiven Maßnahmen haben durchaus das Potenzial, die Lebensqualität der betroffenen Tumorpatienten zu verbessern, die soziale Integration zu fördern und die Pflege zu erleichtern.

Berücksichtigung ästhetischer Aspekte

Lange Zeit waren die Rekonstruktion einer destruierten Körperregion oder die Wiederherstellung einer Funktion die wichtigsten Aspekte der rekonstruktiven Chirurgie. Aber auch eine ästhetische Wiederherstellung nach ausgedehnter Tumorchirurgie führt zu einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität der Patienten; auch die soziale Wiedereingliederung kann dadurch verbessert werden. Die Verfeinerung der Operationstechnik, Entwicklung von zahlreichen, sehr dünnen fasziokutanen Perforatorlappen, eine deutliche Reduzierung der Hebedefekte und der Morbidität sind nur einige Beispiele, die die Bestrebungen der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie in dieser Hinsicht unterstreichen.

Techniken der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie

Die hochgradig individualisierten Eingriffe der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie müssen selbstverständlich neben den lokalen Faktoren auch allgemeine Kriterien berücksichtigen, wie z. B. das Lebensalter, die Lebenserwartung oder den Beruf des Patienten.

Möglichkeiten der Weichteilrekonstruktion

Hautweichteilrekonstruktionen nach Tumorresektionen werden gemäß bekannter Grundsätze der plastischen Chirurgie im Rahmen des Gesamtbehandlungskonzeptes indiziert und ausgeführt. Folgende Therapiemodalitäten, geordnet nach zunehmendem operationstechnischem Aufwand, stehen prinzipiell zur Verfügung:

Direkter Wundverschluss

Ein direkter Wundverschluss kommt nur für Situationen infrage, in denen noch ausreichendes lockeres Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft des Defektes vorhanden ist. Gelegentlich ist es leichter, einen direkten Verschluss zu erreichen, wenn die Wundränder mobilisiert werden können. Eine ausgiebige Mobilisierung der Wundränder ist sicherlich nur nach vollständiger Tumorresektion und in den Fällen zu vertreten, die eine sichere Wunddeckung noch erlauben. Eine Fehleinschätzung führt häufig zu Wundheilungsstörungen oder verzögerter Wundheilung, die schwerwiegende Folgen für das gesamte Behandlungskonzept nach sich ziehen kann.

Hauttransplantationen

Bleiben nach einer Tumorentfernung Defekte, die nicht direkt verschlossen werden können, ist die Möglichkeit einer Spalthauttransplantation zu überlegen. Allerdings ist die Spalthauttransplantation nur bei gut durchblutetem Wundgrund ohne freiliegende Knochen, Gefäße, Nerven oder andere wichtige Strukturen eine Option. Ist in dem Therapiekonzept eine postoperative Bestrahlung vorgesehen, sollte man eine Weichteildeckung mittels Hauttransplantat möglichst vermeiden.

Nahlappenplastiken

Die Defektdeckung mittels Nahlappenplastiken stellt bei sorgfältiger, individueller Indikationsstellung und bei genauer Kenntnis der Anatomie, vor allem im Gesicht und im Stammbereich, eine gute Möglichkeit dar, kleinere bis mittelgroße Defekte zu versorgen. Bei korrekter Indikationsstellung ermöglicht diese Methode, Defekte mit ähnlicher Gewebe- und Hautstruktur wiederherzustellen. Die Lappen neigen weniger als Spalthauttransplantate zu Schrumpfung oder Deformierungen. Da diese Lappenplastiken meistens mit einem überschaubaren operativen Aufwand durchführbar sind, können sie oft auch bei multimorbiden Patienten angewendet werden.

Prinzipiell wird zwischen Gewebelappen mit zufälligem Durchblutungsmuster und Lappen mit axialem Durchblutungsmuster unterschieden. Die Lap-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

pen, welche ein *zufälliges Durchblutungsmuster* vorweisen, werden vor allem nach unterschiedlichen geometrischen Regeln und unter Berücksichtigung der lokalen Hauteigenschaften gebildet. So definiert man „Z-“, „W-“ oder „V-Y-Plastiken“, **Rotationslappen**, **Verschiebeschwenklappen**, **Gleitlappen** etc.

Die *axial gestielten Lappen* werden unter Einbezug eines dominanten Gefäßstieles gebildet und meistens darauf zentriert. Durch das axiale Durchblutungsmuster können diese Lappen wesentlich größer dimensioniert werden; damit eignen sie sich für die Deckung ausgedehnter oder entfernterer Defekte. Durch den größeren Deckungsradius werden diese Lappen auch als **lokoregionale Lappen** bezeichnet. Wenn das Gefäßbündel longitudinal direkt in dem zugehörigem Haut-/Subkutisareal verläuft, spricht man von axialen Lappen. Verläuft das axiale Gefäß in dem Muskel, der sich unter dem betroffenen Hautareal befindet und wird die Durchblutung der Haut/Subkutis durch Perforatorgefäße gewährleistet, spricht man von einem **myokutanen Lappen**. Sind diese Gefäße zwischen den Blättern des intermuskulären Septums gelegen und ernähren das darüber gelegene Haut-/Subkutisgewebe, so spricht man von einem **septokutanen Lappen**.

Fernlappenplastiken

Nach der Definition versteht man unter Fernlappenplastik eine Lappenbildung von einem Körperteil, der durch geeignete Gelenkstellung sofort oder in mehreren Etappen an die Empfängerregion gebracht werden kann. Als Beispiel können hier die klassischen **Rundstiellappen** genannt werden. Mit der

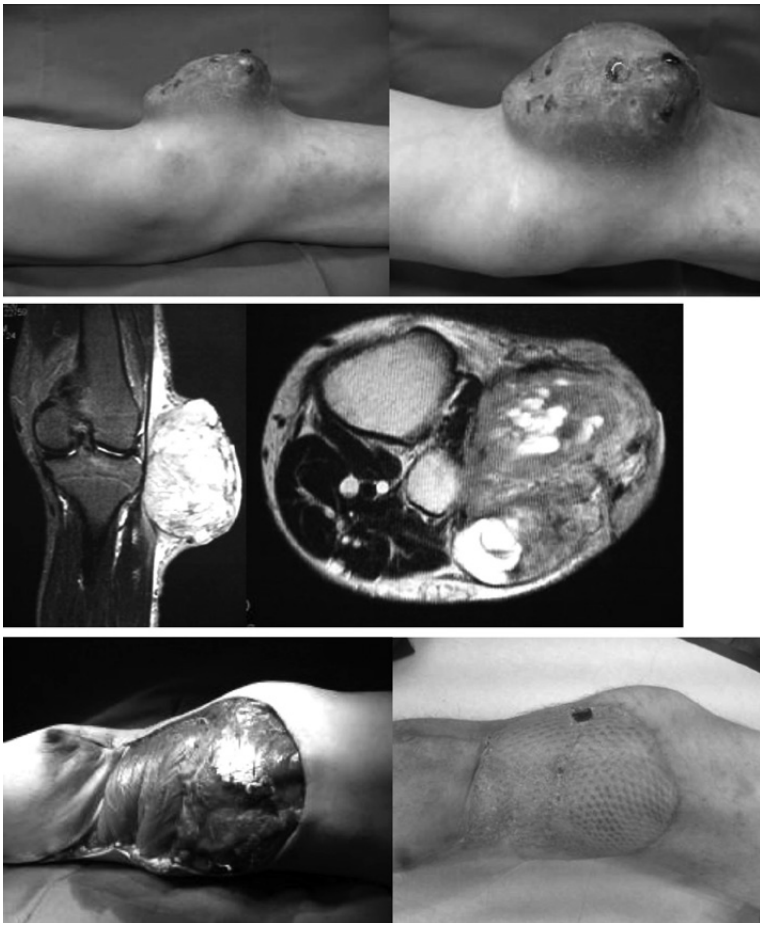


Abbildung 1. 38-jähriger Patient mit undifferenziertem Sarkom (G3) im Bereich des distalen Oberschenkels. Therapie: Operative Resektion; Chemotherapie in Kombination mit regionaler Tiefenhyperthermie; Strahlentherapie. Ergebnis: tumorfrei mit Nachbeobachtungszeitraum von 3½ Jahren.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Entwicklung der mikrovaskulären Operationstechniken hat die Bedeutung dieser Deckungsart rapide abgenommen. Fernlappen wurden inzwischen nahezu komplett durch den freien mikrovaskulären Gewebetransfer ersetzt.

Freie mikrovaskuläre Gewebetransplantationen

Es handelt sich hier um aufwendige Verfahren, mit welchen große und komplexe Gewebedefekte verschlossen werden können. Die freien mikrovaskulären Gewebetransplantationen sind, im weitesten Sinne, auch als Fernlappenplastiken zu betrachten. Allerdings wird bei diesem Lappentransfer – im Gegensatz zu den oben erwähnten „gefäßgestielten" Lappenplastiken – die Durchblutung an der Entnahmestelle komplett abgetrennt. Die Lappengefäße werden mit den Gefäßen im Empfängergebiet mittels mikrochirurgischer Techniken anastomosiert.

Die besonderen technischen und fachlichen Anforderungen dieser Operationstechnik (Operationsmikroskop, Mikroinstrumentarium, Beherrschung der mikrovaskulären Operationstechniken), das postoperative Monitoring und Besonderheiten in der postoperativen Behandlung machen eine genaue Planung unabdingbar.

Funktionelle Rekonstruktionsmöglichkeiten

Jeder rekonstruktive Schritt muss auch eine mögliche funktionelle Wiederherstellung als Ziel haben oder zumindest die Voraussetzungen für eine Rekonstruktion herstellen. Allerdings können zusätzliche Maßnahmen notwendig sein, die entweder in der gleichen Sitzung oder sekundär durchzuführen sind. Als einfaches Beispiel ist in diesem Zusammenhang ein zusätzlicher nervaler Anschluss im Rahmen eines freien mikrovaskulären Transplantates zu erwähnen, womit zeitgleich mit der Defektdeckung auch die Sensibilität oder Motorik wiederhergestellt werden kann. Motorische oder sensible Nervenrekonstruktionen, motorische Ersatzplastiken (Sehnen- oder Muskeltranspositionen), Teno- oder Arthrodesen sind nur einige der Möglichkeiten zur Wiederherstellung der Funktion der betroffenen Region.

Eine besondere Herausforderung stellt die Wiederherstellung nach ausgedehnten Knochen- und Weichteildefekten im Kindesalter dar. Es gibt zahlreiche Indikationen, bei denen diese Patienten von einem freien vaskularisierten Knochentransplantat unter Einschluss der Wachstumsfuge profitieren können.

Auch bei Amputationen müssen die funktionellen Auswirkungen berücksichtigt werden. In einigen Fällen können mit Segmentamputationen (z. B. Borggreve-Plastik) oder Stumpfdistalisation mit zusätzlicher Weichteildeckung wesentlich bessere funktionelle Ergebnisse erreicht werden.

Endoprothetik und Allografts

Hauptziel der extremitätenerhaltenden Therapie ist es, nach Tumorresektion durch rekonstruktive Maßnahmen so viel Funktion wie möglich zu erzielen.

In der Indikation zur chirurgisch palliativen Therapie z. B. von Knochenmetastasen, gilt es, den Patienten so schnell wie möglich wieder zu mobilisieren und ihm für die verbleibende Lebenszeit eine möglichst gute Lebensqualität zu sichern. Da hier aufgrund des weniger radikalen Eingriffes meist weniger gesundes Gewebe reseziert werden muss und Langzeitprobleme bezüglich des Materials im Hintergrund stehen, lässt sich für den Patienten häufig eine rasche und deutliche Verbesserung seiner Situation erreichen.

Bei den primären Knochentumoren dagegen müssen aufgrund des kurativen Ansatzes und der Prognoseverbesserung höhere Anforderungen an die Dauerfestigkeit und Beständigkeit des Prothesenmaterials sowie an das Implantatdesign gestellt werden.

Bei einer modularen **Tumorprothese** wird der gelenktragende Teil von dem Teil der Prothese unterschieden, mit dem der Defekt überbrückt wird und über den die Verankerung im Knochen erfolgt. Dies hat den Vorteil, dass bei Versagen nur eines Teils des Implantates nicht die gesamte Prothese gewechselt werden muss. Die Fixation im Knochen geschieht mithilfe eines intramedullären Stieles. Dabei ist auf eine ausreichende Dimensionierung des Verankerungsstieles großer Wert zu legen, um Ermüdungsbrüchen vorzubeugen. Die Modularität von Tumorprothesensystemen, welche nach dem Baukastenprinzip individuell angepasst werden, hat zur Reduktion der Problematik von speziell angefertigten Implantaten geführt.

Bei Palliativversorgungen sollte aufgrund der frühen Belastbarkeit der Extremität die Stielfixation

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

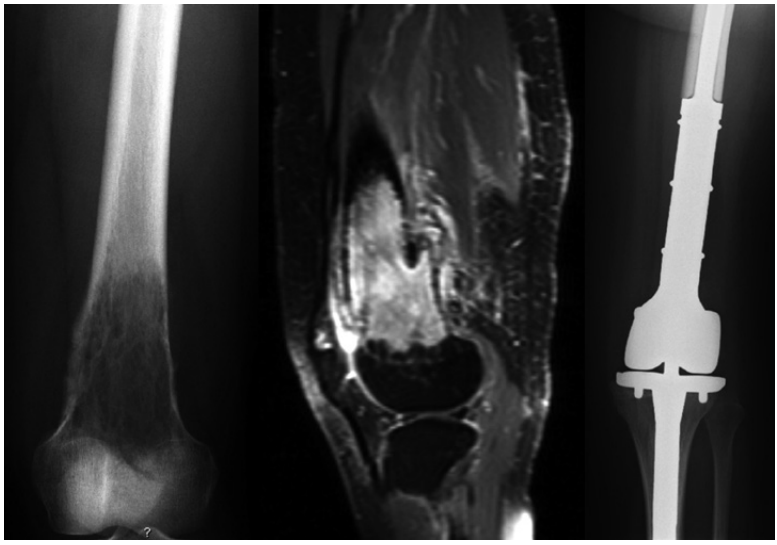


Abbildung 2. 22-jährige Patientin mit fibroblastischem zentralem Osteosarkom des distalen Femurs und pathologischer Fraktur. Therapie: Versorgung mit MUTARS-Prothese.

der Prothesen im Knochen mit Zement erfolgen, um die Rehabilitationszeit so kurz wie möglich zu halten. Dagegen wird bei jungen Patienten mit kurativem Therapieansatz wegen der vermutlich geringeren Spätlockerungsrate eher die zementlose Fixation bevorzugt.

Ansätze funktionell wichtiger Muskeln, welche im Rahmen von Tumorresektionen häufig durchtrennt werden müssen (z. B. M. quadriceps femoris, die Glutealmuskulatur oder die Rotatorenmanschette), können durch entsprechende Fixationsmöglichkeiten an der Prothese (z. B. Anbindungsschlauch) reinseriert werden.

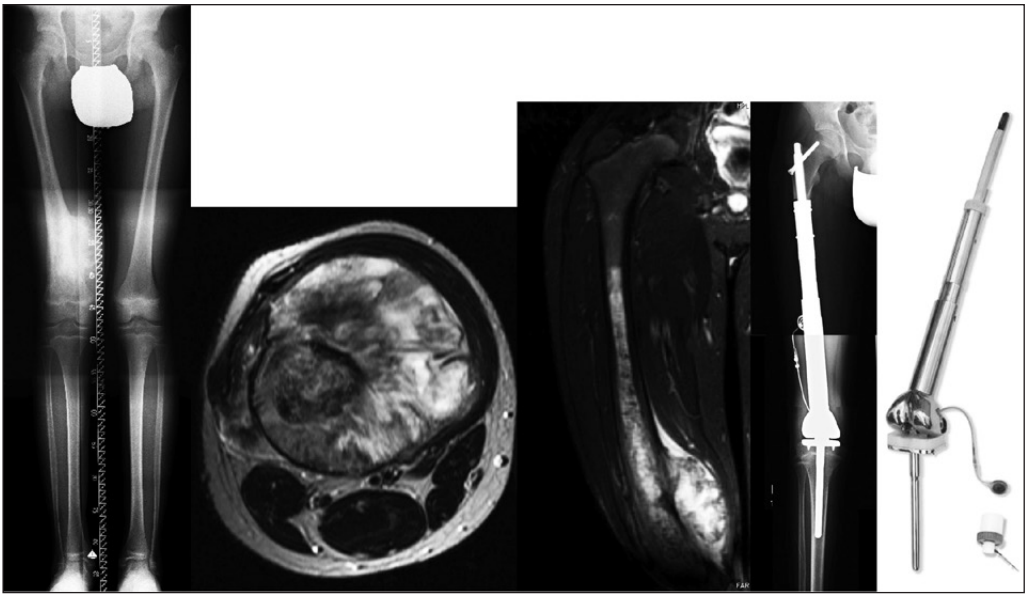


Abbildung 3. 12-jähriger Patient mit Osteosarkom im Bereich des Oberschenkels. Therapie: nur adjuvante Chemotherapie und operative Resektion mit Wachstumsprothese. Bildgebung: 3 Jahre postoperativ.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zu den Komplikationen zählen die Infektion, das Materialversagen und Implantatlockerungen. Aufgrund der Menge des eingebrachten Fremdmaterials, der ausgedehnten Präparation und des meist reduzierten Immunstatus der Patienten besteht bei Tumorprothesen ein erhöhtes Infektionsrisiko. Am häufigsten werden **Tumorspezialprothesen** im Bereich von Kniegelenk, Hüftgelenk, Schultergelenk und Becken eingesetzt, wo auch modulare Prothesensysteme zur Verfügung stehen. Die Ellenbogengelenkspezialprothese stellt eher eine seltene Indikation dar.

Auch langfristig sind bei Tumorspezialprothesen funktionell gute Ergebnisse zu erzielen. Es muss jedoch mit der Notwendigkeit von Wechseloperationen (Achsverschleiß, Ermüdungsbrüche, Gelenkteilverschleiß) gerechnet werden. Unabdingbar ist daher die genaue Dokumentation der einzelnen Teile einer Tumorprothese, um gegebenenfalls später notwendig werdende kompatible Ersatzteile einbringen bzw. herstellen zu können.

Ein spezielles Problem ist die Implantation von Sonderprothesen in den wachsenden Knochen. Grundsätzlich ist hier die Verwendung von Prothesen möglich, die über spezielle Verlängerungssysteme „mitwachsen" können, wobei eines der Probleme die später nach Wachstumsabschluss zu schwache Dimensionierung der Verankerungsteile der Prothese ist. Hier sind zum einen Eltern und gegebenenfalls auch die Kinder präoperativ über später notwendige Wechseloperationen und potenzielle Komplikationen aufzuklären, zum anderen ist auf **biologische Rekonstruktionsalternativen** hinzuweisen.

Nachbehandlung bei Endoprothetik

In der postoperativen Nachbehandlung ist auf intensives Training der verbliebenen Muskulatur und Erhaltung der Beweglichkeit zu achten. Lebenslang sind Kontrolluntersuchungen der Prothese bzw. der Gelenkfunktion zu empfehlen, um im Versagensfall frühzeitig notwendige therapeutische Schritte einzuleiten bzw. diesbezüglich gegensteuern zu können.

Allografts

Nach Resektion von Knochentumoren im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte können allogene Knochenimplantate als Ersatz für die diaphysären oder osteoartikulären Knochenabschnitte – auch als sog. Composite-Allografts, d. h. in Verbindung mit einer Endoprothese – eingebracht werden. Die Verankerung erfolgt über belastungsstabile Osteosynthesen, wobei intramedullären Kraftträgern nach Möglichkeit der Vorzug gegenüber Plattenosteosynthesen zu geben ist.

Abbildung 4. 52-jähriger Patient mit osteolytischem Chondrosarkom im Bereich der proximalen Tibia. Therapie: chirurgische Resektion und Allograft-Ersatz der medialen Tibia. Ergebnis: schmerzfreies, sehr gutes funktionelles Ergebnis fünf Jahre nach Operation.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Immunologische Fragen spielen bei allogenen, kryokonservierten Implantaten vergleichsweise kaum eine Rolle, der Infektproblematik kommt jedoch hohe Bedeutung zu. Prinzipiell ist durch allogenes Knochenmaterial die Übertragung von Viren oder Bakterien des Spenders möglich. Das Übertragungsrisiko einer Hepatitis B oder C oder des HI-Virus ist nicht null. Zur Erhöhung der Empfängersicherheit bezüglich derartiger Infektionen wird nach Implantatentnahme eine Quarantänezeit von einem halben Jahr bis zur Freigabe des Materials eingehalten. Nach Ablauf dieser Zeit können die Empfänger der anderen Organe des gleichen Multiorganspenders nochmals serologisch überprüft werden, wobei bei weiterhin vorliegender Seronegativität bei diesem Empfänger mit größtmöglicher Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass das eingelagerte Knochenbankmaterial frei von infektiösen Risiken ist. Im Gegensatz zu gefäßgestielten, vaskularisierten Allotransplantaten ist bei der freien Spenderknochentransplantation eine Immunsuppression nicht erforderlich.

Komplikationen sind bei der allogenen Knochentransplantation häufig, wobei im Verlauf von Jahren die Frakturrate bei den diaphysären Implantaten der unteren Extremität bei über 50 %, die Infektionsrate bei 10–30 % liegt. Bei Verwendung von osteoartikulären Allografts kommt es häufig zur Ausbildung einer sekundären Arthrose und zu gelenknahen Frakturen in > 30 % nach einer durchschnittlichen Implantationszeit von etwa 4–5 Jahren. In vielen Fällen sind dann aber konventionelle Endoprothesen zum Gelenkersatz einsetzbar.

Autologe Rekonstruktion, Kallusdistraktion

Zur autologen Rekonstruktion vor allem im Bereich der langen Röhrenknochen wird in der Regel entweder körpereigener Knochen verwendet oder im Falle der Kallusdistraktion neuer Knochen im Defekt, vor Ort „gezüchtet".

Es kommen nichtanatomische und anatomische Rekonstruktionsverfahren zur Anwendung. Bei der *nichtanatomischen* autologen Rekonstruktion sind vor allem Knochentransplantationen und Umkehrplastiken oder auch die Kallusdistraktion z. B. zur Stumpfverlängerung nach Amputation, zu nennen.

Für die *anatomische* autologe Rekonstruktion wird der Extremitäten- und Gelenkerhalt durch kompletten Ersatz des entstandenen knöchernen Defektes durch Transplantation und/oder Kallusdistraktion angestrebt.

Autologe Transplantation

Als *nichtanatomische* autologe Transplantation sind an der unteren Extremität vor allem die verschiedenen Techniken der Umkehrplastik zu nennen.

Für die *anatomische* autologe Transplantation langstreckiger Defekte der Röhrenknochen kommen in der Regel nichtvaskularisierte oder vaskularisierte Transplantate besonders von der Fibula in Frage. In seltenen Fällen werden zur Erhöhung der Stabilität z. B. auch beidseitig Fibulae entnommen und/oder gedoppelt z. B. in einen Femurdefekt eingebracht. Allen autologen Transplantationstechniken ist der Hebedefekt gemein. Die Morbidität bzw. der Funktionsverlust durch den Hebedefekt sollte das Ergebnis nicht überschatten.

Als Sonderform der autologen Transplantation ist die einzeitige oder in verschiedenen Eingriffen durchgeführte **Replantation** von extrakorporal (durch Bestrahlung, Kryobehandlung, Autoklavierung oder Pasteurisierung) behandelten, ehemals tumortragenden Resektaten zu nennen.

Die Ergebnisse der autologen Transplantation stehen und fallen mit der Stabilität bzw. der knöchernen Integration und dem Remodelling. Sie müssen an denen der allogenen Transplantation gemessen werden. Die o. g. autologen scheinen den allogenen Transplantationen gering überlegen. Beide Methoden gewährleisten jedoch mangels Vitalität besonders an der unteren, belasteten Extremität oft keinen zeitnahen ossären Anschluss an die Resektionsgrenzen, sodass ein Implantatversagen droht. Die besten Einheilungsraten, teilweise und besonders bei Kindern und Adoleszenten, selten sogar mit Remodelling im Durchmesser, können mit vaskularisierten, mikrochirurgisch angeschlossenen Transplantaten erreicht werden. Besonders an der unteren, belasteten Extremität sind die Dimensionen sämtlicher o. g. Transplantate nicht selten zu gering in Durchmesser und Stabilität, sodass trotz rechtzeitiger ossärer Integration ohne frühes Remodelling eine Fraktur durch Überlastung droht. Hier kann aber auch eine konservative Ausheilung resultieren.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Abbildung 5. 15-jährige Patientin mit Rezidiv eines Desmoidtumors im Bereich des rechten Oberarms. Therapie: Resektion. Ergebnis (Bildgebung): tumorfreier Zustand drei Jahre postoperativ.

Kallusdistraktion

Die Rekonstruktion auch von langstreckigen Defekten nach Tumorresektion besonders der langen Röhrenknochen kann durch Kallusdistraktion erfolgen. Nach schonender Durchtrennung des Knochens und einer **Ruhephase** von wenigen Tagen werden die Knochenfragmente langsam und linear voneinander entfernt. Im entstehenden Spalt bildet sich vollwertiger, neuer Knochen.

Bei normaler Knochenneubildungsfähigkeit kann der Knochen am Tag 1 mm distrahiert werden. Nach der **Distraktionsphase** beginnt die **Konsolidierungsphase**. Hier ist die Belastbarkeit abhängig von der Stabilisierungstechnik. Vollbelastbarkeit kann nach weiteren 1–3 Tagen pro distrahiertem Millimeter erreicht werden. Die Knochenneubildung wird durch diverse Faktoren, besonders auch durch eine Chemotherapie beeinträchtigt, sodass die Transportgeschwindigkeit unter Chemotherapie ggf. halbiert werden muss. Bei den meist langwierigen Verfahren zur Kallusdistraktion sind bei der Indikationsstellung ganz besonders die psychosozialen Faktoren (z. B. zu erwartende geringe Compliance oder schlechte Versorgungssituation) und die Prognose des Tumorleidens (z. B. schon stattgehabte Metastasierung) als einschränkende Faktoren zu beachten.

Für *nichtanatomische* Rekonstruktionen kommt die Kallusdistraktion gelegentlich zur Stumpfverlängerung und somit zur Optimierung der Prothesenversorgung infrage. Als vielversprechende nichtanatomische Rekonstruktionstechnik kann in diesem Zusammenhang die Implantation eines künstlichen Gelenkes mit gleichzeitiger Kallusdistraktion genannt werden. Dabei wird mittels in die Prothese implantiertem Distraktionsmarknagel durch Kallusdistraktion Knochen generiert, um das Längenverhältnis von Knochen und Prothesenschaft zu verbessern und damit die Integration und Standzeit der Prothese zu erhöhen.

Zur *anatomischen* autologen Rekonstruktion kommt die Kallusdistraktion besonders bei langstreckigen Defekten als **Segmenttransport** zur Anwendung. Beim Segmenttransport wird vom verbliebenen proximalen oder distalen Knochen ein Transportsegment schonend abgetrennt und dieses in den Defekt hinein bis zur sog. Dockingstelle am entgegengesetzten Knochenende transportiert. Bei weniger langen Defekten kann auch die initiale Verkürzung und nachfolgende Verlängerung sinnvoll sein. Auch Mischformen mit Teilverkürzung, Segmenttransport und abschließendem Längenangleich sind möglich.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

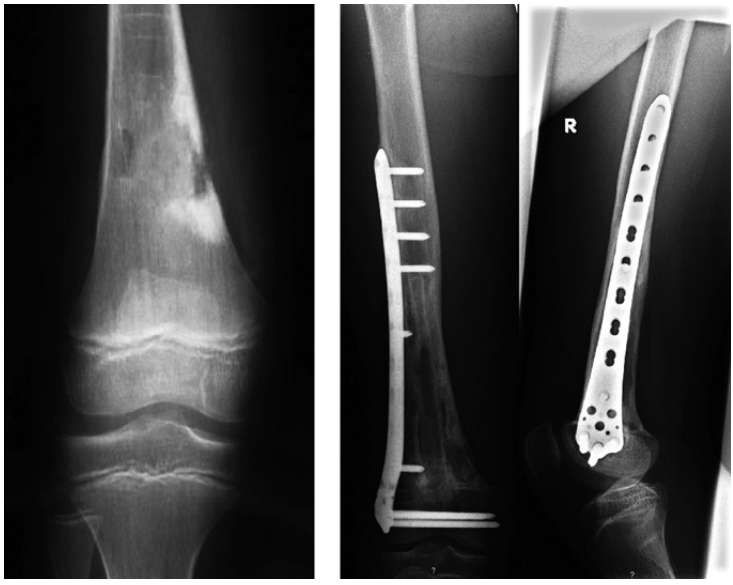


Abbildung 6. 11-jähriger Patient mit Osteosarkom im Bereich des Oberschenkels. Therapie: neoadjuvante Chemotherapie und chirurgische Resektion. Bildgebung: vier Jahre postoperativ.

Zur Stabilisierung des proximalen und distalen Knochenanteiles und zum Transport des abgetrennten Segmentes kommen externe Fixateure und kombinierte Systeme aus Marknägeln und externen Fixateuren zur Anwendung. Noch selten, aber besonders vorteilhaft an Femur und Tibia können vollimplantierbare Marknagelsysteme eingesetzt werden. Die kombinierten und ganz besonders die vollimplantierbaren Verfahren stellen hohe Anforderungen an die Planung und operative Umsetzung, da hier sämtliche Aspekte der knöchernen Geometrie antizipiert werden müssen und im Gegensatz zur Behandlung mittels Fixateur externe im späteren Verlauf Änderungen nicht mehr möglich sind.

Die Kallusdistraktion ist zeitaufwendig, erzeugt aber vitalen Knochen mit den besten Langzeitergebnissen. Bei guter Knochenneubildung und entsprechenden Weichteilen kann der neu gebildete Knochen die ursprüngliche Anatomie in voller Länge wiederherstellen. Der entstehende neue Knochen ist nach der Konsolidierung vollwertig und vital und zu weiterem Remodelling fähig.

Bei den externen Verfahren sind gelegentlich Weichteilprobleme oder – in der Regel nur oberflächliche, leicht beherrschbare – Infektionen durch die eindringenden K-Drähte oder Schanz-Schrauben oder Kabel zu verzeichnen. Diese Probleme stellen sich bei vollimplantierbaren Systemen nicht; darüber hinaus bieten diese zentral wirkenden Kraftträger eine höhere Stabilität und die Garantie für die besonders an der unteren Extremität sehr wichtige korrekte Beingeometrie.

Die Kallusdistraktion kann, wenn ein Gelenkerhalt möglich ist, eine komplette biologische Rekonstruktion durch eigenen Knochen ohne Entnahmedefekte bieten (Abbildung 7).

Resektionsverfahren bei Rezidivtumoren

Bei Auftreten von Rezidiven ist entscheidend, welcher Primärtumor vorlag (Weichteil- oder Knochensarkom, Tumorausdehnung und -dignität) und welche Resektion vorausgegangen ist (z. B. frühes Rezidiv bzw. Residualtumor nach R1- bzw. R2-Resektion, spätes Rezidiv nach R0-Resektion).

Die Ausdehnung des Tumors (im oder außerhalb des ehemaligen Tumorbettes) bestimmt maßgeblich das Ausmaß der Rezidivoperation. Eine R0-Resektion ist sinnvoll und möglich beim intrakompartimentellen Rezidiv eines Low-Grade-Tumors, wenn keine bzw. beherrschbare Metastasen vorhanden sind und von einer längeren Lebenserwartung ausgegangen werden kann. Bei extrakompartimentellem Rezidiv ist zunächst zu prüfen, ob eine R0-Resektion ohne wesentliche Funktionsverluste oder eine Amputation/Exartikulation möglich ist. Auch in der Rezidivsituation stehen die Möglichkeiten der präoperativen Therapie zur Vermeidung mutilierender Maßnahmen alternativ zur Verfügung und werden im Tumorboard abgeklärt.

Für die **Rezidivoperation** sind folgende operationstechnischen und -taktischen Gesichtspunkte entscheidend: Bestehende Narben des vorausgegangenen operativen Eingriffes müssen in den Schnitt einbezogen werden. Alle Möglichkeiten plastisch-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

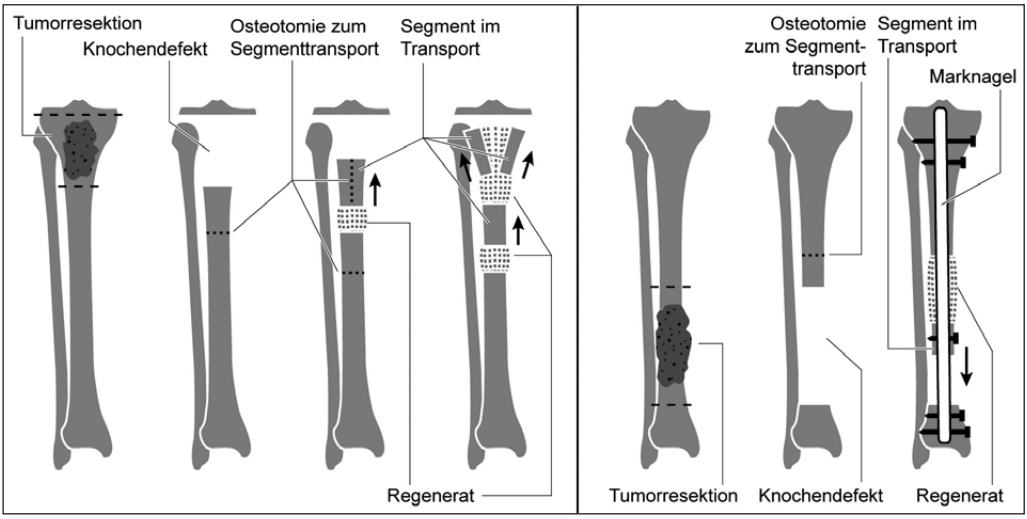


Abbildung 7. Anatomische Rekonstruktion durch Kallusdistraktion – dem Transportsegment folgt neugebildeter, vollwertiger Knochen. Beispiele am Unterschenkel: Externes Verfahren mit Rekonstruktion des Schienbein-Kopfes (rechte Serie). Voll-implantierbares System zur Rekonstruktion am Schienbein-Schaft (linke Serie).

rekonstruktiver Verfahren sind zu erwägen: Ersatz von Blutgefäßen, Nerven, Muskeln, Knochen und Gelenken.

Operative Besonderheiten einzelner Regionen

Schultergürtel und obere Extremität

Knochen- und Weichteiltumoren betreffen die obere Extremität nur etwa ein Drittel so häufig wie die untere Extremität. Hierbei überwiegt deutlich der Befall des Schultergürtels. Der proximale Humerus ist die dritthäufigste Lokalisation für ein Osteosarkom. Distal des Ellenbogengelenkes sind tumoröse Läsionen sehr selten.

Entscheidend für alle operativ-therapeutischen Überlegungen ist die im Vergleich zur unteren Extremität fehlende Gewichtsbelastung. Die Indikation zur Amputation an der oberen Extremität ist streng zu stellen, da selbst nach ausgedehnten Tumorresektionen noch gute Restfunktionen, insbesondere der Hand, erhalten bleiben können oder durch Ersatzoperationen eine gute Funktion wiederhergestellt werden kann.

Nach *Malawer* werden für den Schultergürtel sechs verschiedene Resektionstypen unterschieden. Je nach Lage und Ausdehnung des Tumors werden dabei drei das Glenohumeralgelenk resezierende Verfahren und drei partielle Resektionen unterschieden. Erstere werden auch unter dem Begriff der **Tikhoff-Linberg-Resektion** zusammengefasst. Allen Verfahren gemeinsam ist eine onkologisch adäquate Resektion des Tumors im Schultergürtelbereich unter Erhalt der distal angrenzenden oberen Extremität. Hierbei geht in der Regel der größte Teil der Schulterfunktion verloren; allerdings bleibt meist eine gute Ellenbogen- und vor allem Handfunktion erhalten. Die meist an Stelle des Tumors implantierte proximale **Humerusprothese** ist funktionell als Platzhalter zu verstehen. Problem ist die in den allermeisten Fällen notwendige Resektion oder Teilresektion des M. deltoideus oder seines versorgenden Nervs (N. axillaris). Können diese erhalten werden, bietet sich die inverse Tumorprothese als funktionell deutlich bessere Alternative an. Bei ausgedehntem Tumorbefall, d. h. bei kompletter Ummantelung sämtlicher neurovaskulärer Strukturen, ist die Indikation zur Amputation gegeben.

An rekonstruktiven Eingriffen ist bei Metastasen, palliativem Therapieansatz und geringer Lebenserwartung des Patienten bei nicht befallenen Gelenken die Verbundosteosynthese zu nennen. Hierbei kann auch in speziellen Fällen eine **Diaphysenprothese** sinnvoll zur Anwendung kommen. Speziell am proximalen Humerus ist bei höherer Lebenser-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

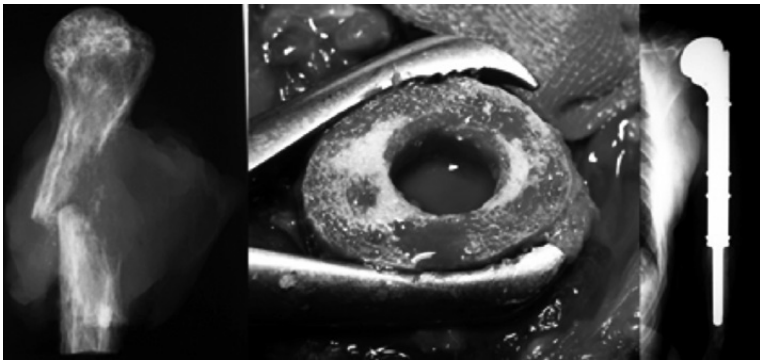


Abbildung 8. 74-jähriger Patient mit Morbus Paget (unbehandelt seit Jahrzehnten) und hier sekundärem Osteosarkom. Ausgedehnte Vaskularisation der Kortikalis durch den Morbus Paget. Bildgebung: Versorgung mit MUTARS-Prothese.

wartung des Patienten aufgrund der niedrigeren Zahl von Lokalrezidiven oftmals einer Tumorprothese der Vorzug zu geben.

Bei kurativem Therapieansatz stehen beim häufig befallenen Humerus mehrere extremitätenerhaltende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Neben der Defektüberbrückung durch eine Diaphysenprothese, stellt das Fibulatransplantat oder ein Allograft eine dauerhaftere biologische Lösung dar. Ein interessantes Verfahren in diesem Bereich ist der Ersatz des Humerus durch die Klavikula, welche im Akromioklavikulargelenk die Funktion des Schultergelenkes übernimmt. Dieses Verfahren wurde von *Winkelmann* propagiert und wurde vor allem bei Kindern am wachsenden Skelett empfohlen. Die Langfristergebnisse scheinen jedoch anderen Methoden nicht überlegen oder sogar nachrangig.

Für die primären Knochen- und Weichteiltumoren distal des Ellenbogengelenkes gibt es kaum standardisierte Operationsverfahren. Hier muss eine weite Resektion des Tumors im Gesunden erfolgen; individuelle Lösungen überwiegen. So kann z. B. am Handgelenk eine Resektionsarthrodese mit Muskeltransposition den Erhalt der Funktion garantieren.

Becken und untere Extremität

Die Indikation zur inneren **Hemipelvektomie** besteht bei primären Knochensarkomen mit kurativem Therapieansatz, falls auch durch die externe Hemipelvektomie keine onkologisch größere Radikalität erzielbar ist. Bei palliativem Therapieansatz ist eine marginale, in Einzelfällen auch intraläsionale Tumorresektion vertretbar, sofern zur lokalen Tumorkontrolle wirksame adjuvante Therapiemethoden zur Verfügung stehen. Das Hauptziel ist hier eine rasche und suffiziente Sanierung der Metastase bzw. pathologischen Fraktur, die dem Patienten für die verbleibende Lebenszeit ein möglichst hohes Maß an Lebensqualität sichert. Voraussetzung für die lokale Resektion und Rekonstruktion ist generell eine ausreichende Weichteildeckung und ein zu erwartendes funktionelles Ergebnis, das gleich gut oder besser ist als nach externer Hemipelvektomie.

Zur Rekonstruktion der z. T. erheblichen Resektionsdefekte mit Einschluss des Hüftgelenkes werden verschiedene Verfahren angegeben, welche alle mit verschiedenen Vor- und Nachteilen verbunden sind.

Der Vorteil der **Resektionsarthrodese** liegt in ihrer schmerzfreien Dauerbelastbarkeit, wobei jedoch wegen der meist geringen Kontaktflächen der Resektionsenden der knöcherne Durchbau schwer zu erzielen ist und das funktionelle Ergebnis bei Ausheilung als Pseudarthrose schlecht sein kann. Die damit verbundene Beinlängendifferenz und fehlende Beweglichkeit im Hüftgelenk sind als Nachteile anzuführen.

Auf die Bedeutung osteochondraler **Allografts** wurde im Abschnitt „Endoprothesen und Allografts“ bereits hingewiesen. Im Bereich des Beckens ergeben diese mit oder ohne totalen Hüftgelenkersatz zufriedenstellende funktionelle Frühergebnisse in Bezug auf Beweglichkeit und Beinlänge, allerdings mit dem Risiko der Infektion und der unsicheren Prognose bezüglich Integration bzw. Fraktur im längerfristigen Verlauf. Rekonstruktionen durch autoklavierte autogene Massivtransplantate bzw. extrakorporal bestrahlte Tumorautografts wurden als mögliche Therapiealternativen publiziert, und dies mit größtenteils als gut angegebenen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

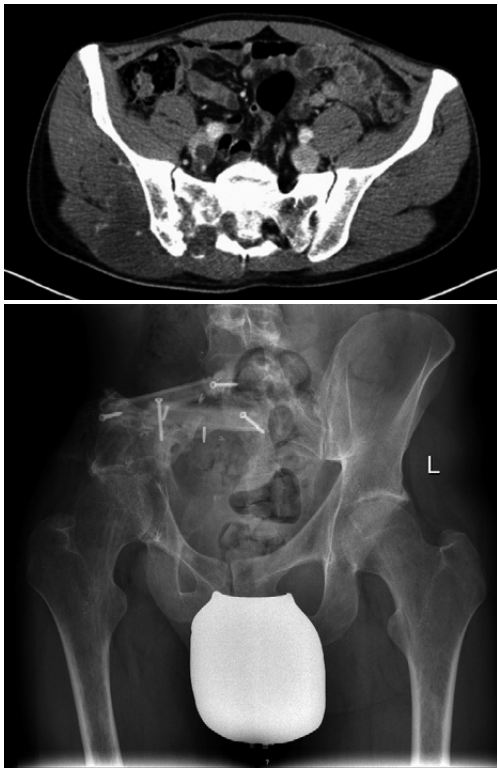


Abbildung 9. 18-jähriger Patient mit Osteosarkom im Bereich der Beckenschaufel. Therapie: nur adjuvante Chemotherapie und chirurgische Resektion sowie Strahlentherapie. Ergebnis: tumorfrei drei Jahre postoperativ.

funktionellen Resultaten nach Beobachtungszeiten bis zu sieben Jahren. Jedoch gelten z. T. auch hier die oben genannten bzw. im Abschnitt „Allografts" angeführten Nachteile dieser Rekonstruktionsart.

Die Rekonstruktion der Beckenresektionsdefekte durch eine Endoprothese ist eine weitere Option, wenn die Hüftgelenkpfanne mitreseziert werden muss. Hier kann unter Zuhilfenahme einer dreidimensionalen Rekonstruktion der Beckengeometrie eine physiologische Ausrichtung der künstlichen Pfanne und der Verankerung der Beckenprothese im Restknochen erzielt werden.

Resektionen im Bereich des Sitz- oder Schambeines oder Teilresektionen des Os ilium bedürfen keiner Rekonstruktion. Ausgedehnte Resektionen im dorsalen Os-ilium- und/oder Sakrumbereich können autolog durch Fibulainterponate rekonstruiert werden.

Bei Tumoren des proximalen Femurs ohne Gelenkbeteiligung ist nach Tumorresektion die Rekonstruktion mit Tumorendoprothese, Allograft oder Composite-Allograft möglich.

Die Problematik liegt hier im Wesentlichen – neben den allgemeinen Komplikationen der speziellen Rekonstruktionsverfahren – in der Wiederherstellung des Abduktionsmechanismus. Hierbei sollte, wenn unter Berücksichtigung onkologischer Gesichtspunkte möglich, eine Knochenscheibe des großen Trochanters mit dem Muskelansatz der kleinen Glutäen erhalten und an der Prothese befestigt werden, um die Funktion der abduzierenden Hüftmuskulatur zu erhalten. Andere Möglichkeiten sind die Verankerung der abgetrennten Endsehnen dieser Muskulatur an präformierten Ösen der Prothesenschulter mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial bzw. Herstellen einer Verbindung zwischen Glutealmuskulatur, Tractus und seitlicher Oberschenkelmuskulatur oder die Verwendung eines Trevira-Schlauches, mit dem die Prothese im jeweiligen Bereich überzogen werden kann und so als Verankerung dient. Das Ziel all dieser Methoden ist es, die sekundäre Ausbildung einer festen Muskel-/Narbenplatte zu erzielen, welche die Stabilität gewährleisten und den Abduktormechanismus möglichst gut wiederherstellen soll.

Bei nicht ausreichender Funktion der Restmuskulatur nach Resektion kniegelenksnaher primärer Tumoren oder bei diaphysärer Metastasenlokalisation besteht die Möglichkeit der Implantation eines endoprothetischen Platzhalters.

Die Resektion kniegelenkstabilisierender Band- und Muskelansätze ergibt für die **Kniegelenkregion** die Notwendigkeit von achs- oder teilachsgekoppelten Kniegelenkprothesen, welche intrinsisch stabil sind. Die damit verbundene Belastung macht den Materialverschleiß von Achse und Gelenkflächen hier zu einem besonderen Problem, was im Laufe der Zeit zur Notwendigkeit von Reoperationen führt, um Verschleißteile auszuwechseln. In letzter Zeit sind die Achsendesigns dieser Prothesen durch verschiedene Veränderungen deutlich verbessert worden.

Bei Tumoren der proximalen Tibia ist die Rekonstruktion des Streckmechanismus nach wie vor das Hauptproblem. Verschiedene Methoden wie der Transfer des M. gastrocnemius, die Transposition des Wadenbeines und der Ersatz des Ligamentum

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

patellae durch Kunstbänder werden angewendet. Die anfangs hohen Infektionsraten konnten durch Verbesserung der Weichteildeckung mit einem Gastrocnemius-Schwenklappen vor dem Tibiakopf deutlich reduziert werden. Bei Verwendung von **Allografts** werden bei dieser Lokalisation hohe Infektionsraten berichtet.

Als Komplikationen der genannten Rekonstruktionsarten an der unteren Extremität gelten, wie im speziellen Kapitel bereits erwähnt, für die Allografts die Infektionsübertragung, die Infektionsrate und die gehäuft auftretenden Transplantatfrakturen, während bei endoprothetischen Rekonstruktionen mit Gelenkverschleiß, Ermüdungsfrakturen sowie langfristig mit Lockerungen und den konsekutiv notwendig werdenden Revisionsoperationen zu rechnen ist.

Als weitere Optionen zur Rekonstruktion im Bereich der unteren Extremität sind noch das autologe Fibulatransplantat, frei oder gefäßgestielt (bei diaphysärer Lokalisation), sowie die Variationen der Umkehrplastik bei kniegelenk- und hüftgelenknahen Tumoren zu nennen. Fibulatransplantate zeigen eine hohe Frakturwahrscheinlichkeit, die gefäßgestielt transplantiert gesenkt werden kann. Eine stabile Osteosynthese ist in jedem Fall notwendig. Bezüglich der Umkehrplastiken ist in erster Linie das kosmetische Problem zu berücksichtigen, während sich bei guter Versorgung mit einer Exoprothese meist eine gut belastbare funktionelle Situation mit voller Reintegration der jungen Patienten erzielen lässt.

Wirbelsäule und Sakrum

Primäre Knochentumoren an der Wirbelsäule sind als Seltenheit zu betrachten. Nach *Dahlin*, *Huvos* und *Schajowicz* spielen an der Wirbelsäule zahlenmäßig lediglich Chordome, Ewing-Sarkome, Chondrosarkome oder Osteosarkome eine Rolle. Osteolytische Veränderungen und pathologische Wirbelfrakturen sind daher in erster Linie vorbestehenden Systemerkrankungen oder sekundären metastatischen Prozessen anzulasten. Patienten mit ossären Metastasen weisen in 50–80 % auch Wirbelsäulenmetastasen auf. Bei etwa 20 % der Wirbelsäulenmetastasen kommt es zu einem Einbruch in den Spinalkanal mit Einengung des Spinalkanals und drohender Beeinträchtigung der nervalen Strukturen.

Bedeutung erlangen diese Befunde durch die ausgeprägte **Schmerzsymptomatik** und Metastasierungsgefahr sowie die komplizierende Schädigung neuraler Strukturen. Anamnestisch ist das führende Symptom bei primären und sekundären Knochentumoren der Wirbelsäule der Schmerz, der typischerweise über der Läsion lokalisiert wird. Bei expansiv wachsenden Tumoren z. B. im Bereich der dorsalen Strukturen lässt sich gelegentlich eine tastbare Weichteilschwellung objektivieren. Ansonsten kann der klinische Befund bis auf paravertebrale Muskelverspannungen und segmentale Bewegungseinschränkungen unauffällig sein. Nur in seltenen Fällen besteht primär eine neurologische Ausfallsymptomatik im Sinne eines radikulären oder **Querschnittsyndroms**. Hier ist eine differenzierte neurologische Abklärung erforderlich.

Während das primäre Symptom der Wirbelsäulentumoren, der Schmerz, häufig über Wochen oder sogar Monate besteht, schreiten neurologische Ausfälle zum Teil innerhalb von 24 Stunden bis zum kompletten Querschnitt fort. Ein konsequentes und rasches Eingreifen ist daher bei progredienter Neurologie nötig. Die Prognose hängt wesentlich vom Ausmaß der präoperativen neurologischen Ausfälle ab. Hier zeigt sich jedoch auch bei Patienten mit **Rückenmarkskompression** ein deutlicher Vorteil einer operativen Dekompression hinsichtlich Mobilität und Schmerzmittelbedarf. Hat sich bereits eine komplette Querschnittsymptomatik entwickelt, so ist nur in Ausnahmefällen mit einer Besserung zu rechnen.

Das Ausmaß der präoperativen Diagnostik muss sich daher nach der aktuellen, individuellen Symptomatik richten. Hierbei spielt gelegentlich die zur Diagnostik verfügbare Zeit eine mitentscheidende Rolle. Bei progredienter Neurologie infolge einer Metastase wird man sich mit der Basisdiagnostik sowie zusätzlich einer Schnittbilddiagnostik zufrieden geben müssen.

Standarduntersuchung ist die Röntgenübersichtsaufnahme in zwei Ebenen, die vielfach in der Lage ist, den osteolytischen oder osteoblastischen Destruktionsherd aufzuzeigen. Entscheidende Bedeutung kommt als Schichtbildverfahren dem CT, zur Beurteilung der knöchernen Situation und damit der Stabilität der Wirbelsäule, und dem MRT, zur Darstellung der Weichteilausdehnung und des Tumorbefalls benachbarter Regionen, zu. Mit diesen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Untersuchungen können die Resektionslinien festgelegt und die Verankerungsmöglichkeiten von stabilisierenden Implantaten eruiert werden. Gelegentlich wird vor allem bei gefäßreichen Tumoren (Metastasen eines Schilddrüsen- oder Nierenzellkarzinoms) eine Angiografie zur Beurteilung der Tumorvaskularisierung mit Tumorembolisation erfolgen, die die Operation erleichtern kann und das Blutungsausmaß deutlich reduziert. Insgesamt sollte wegen der doch aufwendigen und vielfach nur operativ möglichen Therapie vor Beginn therapeutischer Maßnahmen eine subtile Abklärung des Lokalbefundes stehen.

Zur Unterstützung der Entscheidungsfindung bezüglich zu wählender Behandlungsoptionen gibt es eine Reihe von Scoring-Systemen (*Tokuhashi*, *Sioutos*, *Tomita*, *Van der Linden* und *Bauer*). Hierbei hat sich nach *Leithner* vor allem der Score nach *Bauer* als praktikabel und höchst prädiktiv erwiesen. Jedoch sollte sich die Entscheidung für oder gegen eine Operation niemals allein auf ein Scoring-System stützen, sondern immer auch die Symptome wie Schmerzen und neurologische Defizite, vor allem aber auch den Gewinn an Lebensqualität mit in Betracht ziehen. Ein operatives Vorgehen zeigt meist den größten Effekt bei der Schmerzreduktion, aber auch in anderen Kategorien der Lebensqualität.

Der Zeitpunkt einer Operation ist interdisziplinär zu planen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine Operation besser vor einer geplanten Bestrahlung durchgeführt werden sollte, da eine Operation nach durchgeführter Bestrahlung aufgrund der veränderten und komplizierteren Weichteilverhältnisse mit höheren Komplikationsraten vergesellschaftet ist.

Wie auch bei primären Knochentumoren der Extremitäten sollte vor der definitiven Therapie eine histologische Abklärung erfolgen. Dies kann an der Wirbelsäule typischerweise durch Stanzbiopsien, entweder unter Bildwandler- oder unter CT-Kontrolle, erfolgen. Diese kann im Interesse der Minimierung des Eingriffes auch bei ventral im Wirbelkörper gelegenen Prozessen von dorsal erfolgen. Es wird hierbei typischerweise eine transpedikuläre Probenentnahme vorgenommen. Die zur Biopsie erforderlichen Zugangswege sind wie in der Extremitätenchirurgie sorgfältig zu planen. Idealerweise werden über der dorsalen Wirbelsäule Längsschnitte über den Dornfortsätzen verwendet. Ventralseitig sollten sich Biopsienarben an den zur definitiven Therapie erforderlichen Zugangswegen orientieren. Dies bedeutet, dass im Thoraxbereich die Schnitte im Verlauf der Rippen geführt werden. Auch lumbal sollte die Schnittführung zur Biopsie im Verlauf der definitiven OP-Zugangswege liegen.

Im Zentrum der therapeutischen Maßnahmen wird bei primären Knochentumoren der Wirbelsäule die möglichst vollständige, ggf. auch weite Resektion des betroffenen Wirbelsäulenabschnittes stehen. Ziel der Behandlung von Metastasen ist es, Schmerzen zu reduzieren und neurologische Ausfälle zu verhindern; dazu müssen eine Dekompression des Spinalkanals, eine Entlastung der nervalen Strukturen sowie eine Stabilisierung der Wirbelsäule erfolgen. Ziel ist natürlich eine größtmögliche Tumorreduktion.

Vor allem aufgrund der spezifischen neuroanatomischen Bedingungen sind an der Wirbelsäule der Radikalität von Resektionsmaßnahmen eindeutige Grenzen gesetzt. Die onkologisch sinnvolle weite Resektion ist nur möglich bei resektablem Tumoreinbruch in den Spinalkanal und die angrenzenden Weichteile. Von *Fidler* wurde unter diesen Voraussetzungen ein sehr aufwendiges Resektionsverfahren beschrieben, bei dem beidseits die Pedikel osteotomiert werden und anschließend die dorsalen Wirbelanteile *en bloc* bei günstiger Tumorlokalisation im Sinne einer weiten Resektion entfernt werden können. Meistens handelt es sich jedoch bei der Resektion von primären Knochentumoren im Bereich der Wirbelsäule um marginale oder intraläsionale Verfahren.

Metastasen sind häufig in den Spinalkanal eingedrungen und können nur intraläsional entfernt werden. Es ist deshalb der notwendigen adjuvanten Therapie in Form der Radiatio oder Chemotherapie eine ausgesprochene Wichtigkeit zuzuschreiben. Eine relative Indikation stellt die drohende pathologische Fraktur dar. Als frakturgefährdet gelten Wirbelkörper, die zu mindestens 75 % knöchern destruiert sind, oder der gleichzeitige ventrale und dorsale Wirbelbefall.

Durch die komplexe Anatomie und den möglichen lokalen Befall eines Wirbelkörperabschnittes sowohl ventral als auch dorsal ist es von entscheidender Wichtigkeit, differenziert die möglichen Zugangswege zur Wirbelsäule zu verwenden. Häufig sind dabei auch kombinierte Eingriffe erforder-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Abbildung 10. 58-jährige Patientin mit Metastasen eines Mammakarzinoms im Bereich der Halswirbelkörper (HWK 3 und HWK 4). Therapie: ventrale Korporektomie, Implantation eines PEEK-Cage, winkelstabile Verplattung von HWK 2 auf HWK 5, dorsale Instrumentierung mit Schrauben-Stab-System.

lich. Konsequenterweise muss der durch die Knochenresektion entstandene Defekt operativ überbrückt und das betroffene Bewegungssegment der Wirbelsäule stabilisiert werden. Ventralseitig erfolgt die Tumorausräumung durch eine **Vertebrektomie** mit Resektion des gesamten Wirbelkörpers und der angrenzenden Bandscheiben. Der entstandene Defekt wird in der Regel durch einen Titankorb überbrückt. Vielfach ist hierzu ein ventral zu applizierendes Osteosyntheseverfahren notwendig. Die verwendeten Implantate sollten, wenn irgend möglich, aus Titan oder PEEK bestehen, um aussagefähige Nachkontrollen, sei es radiologisch oder schnittbildtechnisch, zu ermöglichen. Bei benignen aggressiven oder prognostisch günstigen primär malignen Tumoren kann auch eine biologische Rekonstruktion, z. B. mit Fibulaspänen, sinnvoll sein.

Der kombinierte dorsoventrale Eingriff gewährleistet zum einen die Resektion ventraler Tumoranteile, zum anderen ermöglicht er die additive dorsale Stabilisierung über die Wirbelbögen oder die Pedikel angrenzender Wirbelkörper. Der transpedikulären Fixationsart ist hierbei an der LWS und BWS aufgrund der verbesserten Stabilität der Vorzug zu geben. Ziel ist die möglichst vollständige Tumorresektion unter Erhalt der neurologischen Funktion und der Kontinuität des Duralsackes.

Bei Tumoren, die bereits in den Spinalkanal eingebrochen sind und eine **Myelon-** oder **Kaudakompression** erzeugen, ist die möglichst zirkumferente Dekompression der Dura notwendig. Kommt es jedoch zur Infiltration der Dura, so ist eine kurative Resektion nicht mehr möglich und die Bedeutung zusätzlicher Maßnahmen in Form von Chemotherapie oder Radiatio verstärkt sich noch deutlich.

Vom Grundprinzip der Erhaltung neurogener Funktionen kann lediglich im Sakrumbereich im Interesse einer Steigerung der lokalen Radikalität abgewichen werden. So ist z. B. bei Chordomen, die einen bevorzugt sakralen Befall aufweisen, die Resektion der distal von S1 gelegenen Sakralwurzeln möglich, wobei allerdings mit erheblichen funktionellen Verlusten wie der kompletten Inkontinenz und Impotenz zu rechnen ist.

Sakrumresektionen, die S1 beinhalten, können kombiniert osteosynthetisch und knöchern stabilisiert werden, da die sonst entstehende Defektsituation als instabil zu betrachten ist. Muss infolge Tumorbefalls das Sakrum nur distal S1 reseziert werden und bleiben Teile des Iliosakralgelenkes beiderseits in Kontinuität, kann auf eine stabilisierende Maßnahme verzichtet werden.

Als minimalinvasive Therapieform kann unter einem palliativen Ansatz bei rein osteolytischen Wirbelprozessen die **Kypho-** bzw. auch **Vertebroplastie** angewendet werden. Diese bleiben im Allgemeinen auf pathologische Frakturen mit Läsionen im Wirbelkörper beschränkt. Sobald die posterioren Elemente involviert sind, ist eine Zementierung allein meist nicht ausreichend.

Für frakturgefährdete Wirbel ist auch eine **Orthesenversorgung** zu erwägen, wenn keine Operation

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

durchgeführt werden soll oder kann. Welche Orthese verwendet wird, richtet sich nach der Höhe der Läsion und nach dem Ausmaß der angestrebten Stabilisierung. Bei Tumoren im LWS-Bereich wird man sich häufig zur Versorgung mit einem Stahlrahmenstützkorsett entschließen. Bis zu einer Höhe von Th 6–8 lässt sich noch eine Stabilisierung durch das Anbringen von zusätzlichen Achselstützen erreichen. Oberhalb von Th 6 ist vor allem bei multilokulärem Befall die Stabilisierung mittels zusätzlicher Kopf- oder Halsfixierung notwendig. Bei isoliertem Befall der HWS ist in vielen Fällen auch die alleinige Versorgung mit Zervikalstützen möglich. Diese stehen in unterschiedlich rigiden Ausführungen zur Verfügung. Gleichzeitig mit der Orthesenversorgung an der Wirbelsäule sollte der Patient über wirbelsäulenschonende Verhaltensweisen aufgeklärt werden.

Tumoren am Stamm: Abdominal- und Thoraxwand

Maligne Tumoren am Stamm (Thoraxwand, Bauchwand, Schulter- und Beckengürtel sowie im Bereich des Rückens) bedürfen einer Resektion weit im Gesunden, wobei benachbarte Strukturen mit entfernt werden sollten, z. B. komplette **Thoraxwandresektion**, Rippenbogenresektion etc. Unter der Maßgabe einer möglichst großen operativen Radikalität bei gleichzeitigem Funktionserhalt ist häufig die Kombination spezieller operativer Kenntnisse unterschiedlicher Fachdisziplinen zur chirurgischen Therapie erforderlich. Gerade im Schultergürtel- und Leistenbereich ist eine sorgfältige interdisziplinäre operative Planung für ein bestmögliches onkologisches und funktionelles Ergebnis entscheidend. Die Schnittführung muss Erweiterungsmöglichkeiten für eventuelle Nachresektionen im Fall eines Tumorrezidivs sowie die Möglichkeit zur Mobilisation entsprechender Muskellappen zur plastischen Deckung bieten. Im Schulterbereich kann die Tumorentfernung eine Schultergelenkresektion und Plexusteilresektion mit Nerveninterponat und Gefäßersatz oder auch eine interthorakoskapuläre Amputation erfordern. Dasselbe trifft auch auf Tumoren im Becken-Hüft-Bereich zu. Hier gilt es von konservativen Methoden über die innere Hemipelvektomie bis hin zur externen Hemipelvektomie alle Möglichkeiten auszuschöpfen. Dabei können neben einer Beckenresektion auch eine Zystektomie und/oder eine Rektumresektion oder Exenteration mit Stomaanlage sowie eine Adnexektomie und Hysterektomie erforderlich sein.

Im Bereich der Thoraxwand und der Bauchwand ist die komplette Wandresektion mit Rippen und Pleura bzw. Peritoneum und/oder Zwerchfell mit den heute verfügbaren alloplastischen Ersatzmaterialien funktionell ohne schwere Leistungseinschränkung möglich. Auch in diesem Fall sollte die Schnittführung einen möglichen Rezidiveingriff mitberücksichtigen.

Im Sternumbereich kann eine komplette **Sternumentfernung** angezeigt sein, die eine Stabilisierung zumindest des oberen Schultergürtels ratsam erscheinen lässt.

Abdominelle und retroperitoneale Tumoren

Retroperitoneale Sarkome werden typischerweise erst spät symptomatisch. Meist bestehen nur unspezifische Symptome wie Abdominal- und Rückenschmerzen, Gewichtsverlust, schnelles Sättigungsgefühl, Missempfindungen, Schwellungen an der unteren Extremität oder Dyspnoe durch tumorbedingte Verdrängungen. Häufig erfolgt daher die Diagnosestellung im Rahmen einer Bildgebung des Retroperitoneums aus anderer Indikation. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind mehr als die Hälfte aller Tumoren größer als 10 cm.

Die Chirurgie steht im Zentrum kurativer Therapieansätze und die lokale Tumorkontrolle ist entscheidend für das onkologische Ergebnis. Allerdings erschweren die anatomischen Begebenheiten, d. h. die Nachbarschaft zu vitalen Strukturen, regelmäßig das Erzielen weiter Resektionsränder. Lokalrezidive treten aus diesem Grund im Vergleich zu Extremitätentumoren wesentlich häufiger auf und stellen die führende Todesursache dar. Dies gilt insbesondere für Tumoren mit niedrigem bis intermediärem Grading, wie z. B. dem gut differenzierten Liposarkom.

Die Seltenheit der Erkrankungen bedingt, dass kaum evidenzbasierte Leitlinien für die Diagnose und Therapie retroperitonealer Sarkome vorliegen. Inzwischen hat aber die *Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group* Empfehlungen für primäre und rezidivierte retroperitoneale Sarkome abgegeben, auf denen die folgenden Ausführungen wesentlich beruhen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Aufgrund der geringen Fallzahlen und der Komplexität des Krankheitsbildes sollten Patienten mit retroperitonealen Sarkomen an spezialisierten Referenzzentren behandelt werden. Dies gilt insbesondere für die initiale Evaluation und Festlegung eines Therapiekonzeptes, wie auch für die Operation. Die Qualität des Primäreingriffs beeinflusst das langfristige Überleben der Patienten und die Zahl der an einem Zentrum durchgeführten Sarkomoperationen schlägt sich entsprechend im onkologischen Ergebnis der Patienten nieder.

Präoperatives Management

Bildgebung

Die präoperative Schnittbildgebung dient der Darstellung des lokalen Tumorausmaßes und dem Ausschluss einer potenziellen synchronen Metastasierung. Die Computertomografie von Thorax, Abdomen und Becken mit venösem Kontrastmittel ist die Standardmethode. Die CT ist auch sehr gut geeignet, um die beiden benignen Differenzialdiagnosen des retroperitonealen Liposarkoms, nämlich das Angiomyolipom und das adrenale Angiomyelolipom zu erkennen. Abgesehen von diesen beiden Entitäten ist jede große lipomatöse retroperitoneale Raumforderung verdächtig auf das Vorliegen eines Liposarkoms, insbesondere wenn diese bildgebend inhomogen zur Darstellung kommt.

Die MRT ist eine gute Alternative oder Ergänzung für Patienten mit Kontrastmittelallergie, Li-Fraumeni-Syndrom, Tumorlokalisation im kleinen Becken oder anderen Lokalisationen, die idealerweise mittels MRT beurteilt werden, wie z. B. die Neuroforamina. Eine PET-CT ist für die korrekte Diagnose und Festlegung eines Therapiekonzepts nicht notwendig. Die Methode eignet sich jedoch zur Beurteilung des Ansprechens auf eine mögliche neoadjuvante Therapie und hat hier einen gewissen Stellenwert, wenn z. B. das Vorziehen der Operation bei früher Progression diskutiert wird. Weitere Bildgebung wie z. B. ein MRT des Schädels oder eine Knochenszinitgrafie sind primär in der Regel nicht notwendig.

Die Schnittbildgebung sollte in einem mit Sarkomspezialisten besetzten interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden. Aus chirurgischer Sicht ist es in diesem Zusammenhang bei der Befundung der präoperativen Bildgebung entscheidend, die Heterogenität der Sarkome zu kennen und eine mögliche gut differenzierte Komponente nicht zu übersehen. Andernfalls können R2-Resektionen mit Zurücklassen der gut differenzierten Tumorkomponente und zu geringe Bestrahlungsfelder die Folge sein.

Beurteilung der Resektabilität

Von entscheidender Bedeutung ist die prätherapeutische Beurteilung der Resektabilität. Eine Ummauerung der A. oder V. mesenterica superior wird in der Regel zu einer Irresektabilität des Tumors führen. Problematisch ist auch eine Beteiligung der Lebervenen bei Tumoren des oberen rechten Retroperitoneums, obschon eine solche Situation nicht in jedem Fall eine Kontraindikation darstellen muss. Wenn eine Niere als Teil einer multiviszeralen En-bloc-Resektion entfernt werden muss, dann sollte die Funktion der kontralateralen Niere sichergestellt sein. Dies kann durch eine Messung der seitengetrennten Nierenclearance geschehen. Ist eine Kompartmentresektion geplant und die zentrale Gefäßversorgung der kontralateralen Niere betroffen, so kann eine Autotransplantation der Niere eine radikale Resektion noch ermöglichen.

Ein das Retroperitoneum überschreitendes Tumorwachstum (z. B. in den Leistenkanal, durch das Foramen obturatorius oder durch den Hiatus oesophagei) sollte präoperativ identifiziert werden, da sich hierdurch das operative Vorgehen ändert.

Die Beurteilung der Resektabilität und die Festlegung des späteren Resektionsausmaßes erfordert umfangreiche chirurgische Erfahrung im gesamten Spektrum der Viszeralchirurgie. Erfahrung in einem Teilbereich wie z. B. dem oberen GI-Trakt, wie auch immer geartet, reicht nicht aus. Ferner muss an dem behandelnden Zentrum bei entsprechender Tumorausdehnung die Möglichkeit bestehen, Chirurgen anderer Fachdisziplinen (Neurochirurgie, Herzchirurgie, Thoraxchirurgie, Urologie und Gynäkologie) zu integrieren.

Präoperative histologische Sicherung

Suspekte Befunde der Schnittbildgebung müssen einer histologischen Sicherung zugeführt werden. Deren Notwendigkeit ergibt sich zum einen aus den möglichen Differenzialdiagnosen wie z. B. Keimzelltumor, Lymphom oder Desmoid, welche jeweils eine komplett unterschiedliche Therapie nach sich

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ziehen. Zum anderen sollte für den Fall, dass ein Hochrisiko-Sarkom vorliegt (Größe > 5 cm, Grading G2/G3), eine multimodale Therapie in Betracht gezogen werden: Es liegen sehr gute Daten für eine neoadjuvante Chemotherapie dieser Tumoren vor und eine Strahlentherapie ist präoperativ in aller Regel leichter durchführbar. Auf die histologische Sicherung sollte somit nur dann verzichtet werden, wenn es sich um pathognomonische Befunde handelt und keine präoperative Therapie geplant ist.

Zur bestmöglichen Vermeidung von Implantationsmetastasen erfolgt eine präoperative Probenentnahme idealerweise mit einer 14 G oder 16 G Coaxialnadel über einen retroperitonealen Zugang unter bildgebender Kontrolle im CT. Bei heterogenen Tumoren sollten die Proben bevorzugt aus den im KM-CT gut perfundierten Anteilen entnommen werden. Wenn eine 18F-FDG-PET-CT vorliegt, dann sollten die Biopsien aus Bereichen mit dem höchsten Standard Uptake Value (SUV) entnommen werden. Es sollten immer mehrere Biopsien aus dem gleichen Tumor entnommen werden, um histologische und molekulare Subtypen bestimmen zu können. Bei nicht aussagekräftigem Biopsiematerial kann eine Wiederholung der Biopsie notwendig werden.

Aufgrund des hohen Kontaminationsrisikos und der fehlenden bildgebenden Kontrolle sollten offene Biopsien in diesem Bereich vermieden werden. Das gleiche gilt für die Durchführung laparoskopischer Probenentnahmen. Eine primäre Exzisionsbiopsie ist nur bei voraussichtlicher R0-Resektion von Sarkomen mit niedrigem Risiko (Größe < 5 cm) vertretbar.

Wird ein retroperitonealer oder inguinaler Tumor zufällig im Rahmen einer Laparotomie aus anderen Gründen entdeckt, so sollte zunächst keine Probenentnahme durchgeführt, sondern anstatt dessen der operative Eingriff ohne weitere Maßnahmen beendet und eine adäquate Schnittbildgebung durchgeführt werden.

Supportive Therapien

Die häufig fortgeschrittenen Tumoren können bei den Patienten zu verschiedenen Folgeerscheinungen führen wie z. B. Mangelernährung, Kurzatmigkeit oder reaktiven Anpassungsstörungen. Im Rahmen der präoperativen Planung sollte daher der Performance-Status des Patienten erfasst werden, ein Nutritional Risk Screening durchgeführt und psychischer Distress erkannt werden. Behandelbare Tumorfolgen sollten therapiert werden. Hierzu gehören beispielsweise die Anlage einer Pleuradrainage bei Ergüssen, eine enterale oder parenterale Zusatzernährung oder eine psychoonkologische Mitbetreuung.

Operation

Operativer Zugang und allgemeine Prinzipien

Als chirurgischer Zugang sollte eine mediane Laparotomie gewählt werden, da sie in der Regel die beste Übersicht gewährleistet. Im Einzelfall bietet sich zudem eine zusätzliche winkelförmige Zugangserweiterung in Richtung Flanke, eine Z-förmige Erweiterung in Richtung der Leiste, oder ein primär abdominothorakaler Zugang an.

Die Chirurgie retroperitonealer Sarkome muss sich an der hohen lokalen Rezidivneigung dieser Tumore orientieren. Bei der Operation sollte die Gewebedissektionsebene daher so gewählt werden, dass gesunde Grenzschichten mit entfernt werden. Es ist nicht sinnvoll, z. B. das Mesokolon, die Niere oder den Ureter von der den Tumor umgebenden Pseudokapsel abzulösen. In Anlehnung an das Vorgehen bei Sarkomen der Extremitäten wurde das Konzept der systematischen retroperitonealen Kompartmentresektion entwickelt (*Bonvalot*). Als Standard ist eine En-bloc-Resektion des Tumors unter Mitnahme benachbarter Organe im Sinne einer **multiviszeralen Resektion** anzusehen. Hierzu gehören typischerweise die ipsilaterale Niere einschließlich Nebenniere und Ureter, das entsprechende Hemikolon als ventrale Grenzschicht sowie Anteile des M. psoas als dorsale Begrenzung des Kompartiments. Leider wird häufig gerade beim Primäreingriff die Chance einer onkologisch radikalen Kompartmentresektion zugunsten eines vermeintlich möglichen Organerhaltes verspielt. Im Rahmen einer multivariaten Analyse retrospektiver Daten konnten *Bonvalot* et al. nachweisen, dass die systematische Kompartmentresektion mit einer signifikanten Reduktion des Lokalrezidivrisikos verbunden ist.

Allerdings lässt sich dieses Prinzip nicht auf alle Organe und Strukturen ausweiten, es ist auch nicht

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nötig. Die Resektion großer Gefäße, des Nervus femoralis, des Zwerchfells, des Duodenums, des Pankreaskopfes, des Processus uncinatus, der Leber und der Wirbelkörper bedingt jeweils ihre eigene spezifische Mortalität und wird in der Regel nur bei direkter Infiltration der genannten Strukturen durchgeführt. Eine sauber ausgeführte marginale Resektion im Bereich einer kritischen Struktur bei ansonsten weiten Resektionsrändern ist einer an zahlreichen Lokalisationen marginalen Resektion prognostisch nichtsdestotrotz überlegen.

In jedem konkreten Fall ist also das Resektionsausmaß der jeweiligen Ausdehnung des Tumors, aber auch dem histologischen Subtyp und der individuellen Belastbarkeit des Patienten anzupassen. Dies betrifft sowohl Begrenzungen als auch Erweiterungen der Operation. Dabei werden die nachfolgenden Prinzipien zugrunde gelegt.

Linker Oberbauch

Eine Tumorausdehnung in den linken Oberbauch kann eine Resektion des Pankreasschwanzes, eine Splenektomie, eine atypische Magenresektion oder eine partielle Resektion des Zwerchfells notwendig machen. Auf eine Gastrektomie sollte nach Möglichkeit verzichtet werden, weil die postoperative Morbidität durch diese Maßnahme signifikant erhöht wird. Nur wenn am Magen die Hauptlast des Tumors liegt und durch die Gastrektomie Tumorfreiheit zu erzielen ist, kann hier eine Indikation gesehen werden. Wenn nach Zwerchfell-Teilresektion ein Verschluss mittels direkter Naht nicht möglich ist, dann hat die Rekonstruktion unter Verwendung von alloplastischem Material zu erfolgen. Aufgrund des nicht unerheblichen Infektionsrisikos nach multiviszeralen Resektionen empfiehlt sich die Applikation von Rinderperikard.

Rechter Oberbauch

Bei Tumorlokalisation im rechten Oberbauch sollte versucht werden, das Duodenum und das Pankreas zu schonen. Dies ist in den meisten Fällen möglich, sodass eine Whipple'sche Operation als Teil der multiviszeralen Resektion vermieden werden kann. Bei Infiltration der Leber sollte eine atypische Resektion der befallenen Abschnitte erfolgen. Das Zwerchfell ist auf dieser Seite seltener befallen, es gelten aber die gleichen Prinzipien.

Becken

Die operative Therapie von Sarkomen im kleinen Becken und am Sakrum (z. B. Chordom) ist schwierig. Die Resektionsabstände zum Knochen oder zu Nervenstrukturen sind vielfach minimal und zumeist muss von einer marginalen Resektion ausgegangen werden. Häufig ist bei kurativer Intention eine Mitresektion von Genitale, Harntrakt und/oder Rektum unumgänglich. Sakrumteilresektionen bis hin zu kompletten Resektionen des Sakrums sollten interdisziplinär behandelt werden. Hier ist eine Kooperation von Viszeralchirurgen, Tumororthopäden und Neurochirurgen je nach Situation sinnvoll und notwendig.

Gefäße

Die Vena cava inferior, die Aorta und die Iliacalgefäße können im Allgemeinen unter der Adventitia aus dem Tumor disseziert werden. Bei Infiltration der Adventitia kann jedoch eine Rekonstruktion der genannten Gefäße erforderlich werden. Obschon die kurative Resektabilität retroperitonealer Weichgewebssarkome mit vorliegender Gefäßinvasion kritisch zu sehen ist, sollte die Möglichkeit eines Gefäßersatzes mitdiskutiert werden, wenn dadurch – insbesondere nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie (Radiatio und/oder Chemotherapie, ggf. mit regionaler Hyperthermie) – eine Resektion im Gesunden erzielbar erscheint. Bei Resektion der infrahepatischen Vena cava oder der Beckenvenen kann bei bestehendem Verschluss häufig auf eine Rekonstruktion verzichtet werden. Bei lediglich kurzstreckiger Resektion der infrahepatischen Vena cava ist auch ohne vorbestehendem Verschluss häufig eine Rekonstruktion mittels direkter Naht möglich.

Bauchwand

Wird die Bauchwand durch einen vom Retroperitoneum ausgehenden Tumor infiltriert, so hat hier eine Mitresektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand zu erfolgen. Einzelne Rippen können problemlos mitreseziert werden. Bei Lagebezug zu einer Nervenwurzel sollte die Operation unter Mitwirkung der Neurochirurgie durchgeführt werden. Eine primäre Bauchlagerung kann in diesem Fall sinnvoll sein.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sarkome, welche von der Muskulatur der Bauchwand selbst ausgehen, sind hingegen als echte kompartimentelle Tumoren zu betrachten.

Lymphknoten

Da bei retroperitonealen Sarkomen nahezu kein Risiko einer nodalen Metastasierung besteht, ist eine systematische Lymphadenektomie bei makroskopisch unauffälligen Lymphknoten nicht erforderlich.

Histologische Subtypen

Hochdifferenzierte Liposarkome sind intraoperativ kaum von normalem Fettgewebe zu unterscheiden. Auch Schnellschnittuntersuchungen können normales Fettgewebe in der Regel nicht von hochdifferenzierten Liposarkomen unterscheiden. Ein explorativ operatives Vorgehen verbietet sich daher. Die Festlegung des Resektionsausmaßes muss ausschließlich anhand der präoperativen Bildgebung und dem Wissen um die funktionelle Anatomie sowie die bevorzugten Orte lokaler Rezidive erfolgen. Bei den hochdifferenzierten Liposarkomen der Extremitäten (atypisches Lipom) ist hingegen eine marginale Resektion ausreichend.

Beim vaskulären Leiomyosarkom beispielsweise der Vena cava inferior hingegen können Schnellschnittuntersuchungen hilfreich sein, ebenso bei der Resektion mutmaßlich infiltrierter neurovaskulärer Strukturen.

Chirurgie des retroperitonealen oder abdominellen Lokalrezidivs

Bei retroperitonealen Sarkomen ist bei 70 % der tumorbedingten Todesfälle ein isoliertes Lokalrezidiv ohne Fernmetastasierung nachweisbar. Somit sind Lokalrezidive als der häufigste Grund für das krankheitsspezifische Versterben von Patienten mit retroperitonealen Sarkomen anzusehen. Grundsätzlich ist auch beim Lokalrezidiv die erneute operative Resektion indiziert. Die Patientenselektion hat jedoch äußerst sorgfältig zu erfolgen und muss eine große Zahl von Faktoren berücksichtigen.

Mittels geeigneter Schnittbildgebung (in der Regel CT) muss festgestellt werden, ob es sich um ein lokoregionäres/unifokales Rezidiv oder um ein kontralateral gelegenes oder gar multifokales Rezidiv handelt. Ferner ist eine Fernmetastasierung erneut auszuschließen.

Lokoregionäres Rezidiv

Im Falle eines isolierten lokoregionären Rezidivs, insbesondere nach inadäquater Erstoperation, sollte beim Zweiteingriff in kurativer Intention eine R0-Resektion angestrebt werden. Zur Erreichung dieses Ziels sollte auch im Rezidiv nach den Prinzipien einer systematischen Kompartmentresektion vorgegangen werden. Beim lokoregionären retroperitonealen Rezidiv eines gut differenzierten Liposarkoms kann allerdings für einige Zeit eine Größenzunahme abgewartet werden, um das therapiefreie Intervall für den Patienten auszuweiten. Auf diese Weise lassen sich auch besonders geeignete Kandidaten für eine Resektion identifizieren, da ein langsames Tumorwachstum (< 1 cm pro Monat) mit einer besseren langfristigen Tumorkontrolle assoziiert ist.

Multifokales Rezidiv

Multifokale abdominelle Rezidive können häufig nicht vollständig reseziert werden und haben eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten erneuter Rezidive. Das Ziel aller operativen Maßnahmen sollte daher sein, die Komplikationen eines Progresses zu vermeiden und physiologische Funktionen zu erhalten. Entsprechende Zurückhaltung ist bei der Indikationsstellung geboten. Eine Tumorruptur im Rahmen einer Voroperation birgt ein sehr hohes Risiko für das Auftreten multifokaler Rezidive, sodass auch in dieser Situation Komplikationsvermeidung und Funktionserhalt im Vordergrund stehen. Eine Ausnahmesituation kann Vorliegen, wenn bei der Voroperation ein retroperitonealer oder lumbaler Zugang verwendet wurde und das Risiko einer intraabdominalen Tumorkontamination aus diesem Grund gering ist.

Re-Rezidiv

Bei Re-Rezidiven ist in den meisten Fällen keine R0-Resektion mehr zu erzielen (Wahrscheinlichkeit einer R0-Resektion: primäres retroperitoneales Sarkom 80 %, 1. Rezidiv 57 %, 2. Rezidiv 33 %, 3. Rezidiv 14 %). Die Indikation zur Operation bedarf bei diesen Patienten einer sorgfältigen Abwägung der Operationsrisiken (Verwachsungs-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

bauch, Darmläsion mit Fisteln, Kurzdarm) im Vergleich zum erwarteten Gewinn an Lebensqualität und Prognoseverbesserung, gerade weil der Wert von Debulking-Operationen nach wie vor umstritten ist. Eine palliative Tumorresektion verlängert vermutlich das Überleben nur bei wenigen Patienten. Allerdings kann auch bei R2-Resektion bzw. palliativer Resektion bei etwa 75 % der Patienten zumindest kurzfristig eine Verbesserung der tumorbedingten Krankheitssymptome erreicht werden.

Histologischer Subtyp

Der histologische Subtyp des Rezidivs sollte bei der Indikationsstellung mitberücksichtigt werden, da die Prognose hiervon abhängt. Patienten mit gut differenzierten Liposarkomen werden eher von einer Resektion profitieren, während beim Leiomyosarkom das hohe Risiko eines systemischen Progresses zu beachten ist.

Metastasektomie bei Knochen- und Weichteilsarkomen

Etwa ein Viertel aller Patienten mit einem Weichteilsarkom entwickeln Fernmetastasen. Die Entstehung der Metastasen hängt u. a. von der Entdifferenzierung der Tumorzellen im Primärtumor ab, die bei 35 % der Patienten beobachtet wird. Das Ausbreitungsverhalten unterscheidet sich bei den verschiedenen Sarkomentitäten. Die Lunge ist der Hauptmetastasierungsort für die meisten Sarkome, die von den Extremitäten, der Brustwand oder dem Hals-Nase-Ohren-Bereich ihren Ursprung nehmen. Myxoid-rundzellige Liposarkome metastasieren häufig in den Retroperitonealraum, die Wirbelsäule oder das paraspinale Weichgewebe. Viszerale Sarkome und Sarkome des Retroperitoneums wachsen lokal verdrängend und können Gefäße und den retroperitonealen Nervenplexus infiltrieren. Sie metastasieren jedoch nur selten in die Leber oder die Lunge. Lymphknotenmetastasen finden sich bei ca. 5 % der Patienten. Entsprechend ist die Diagnostik bei Staging und Nachsorge zu planen. Auch wenn Sarkome im Rahmen der Erstmanifestation oder im Rahmen eines lokalen Tumorrezidivs zum Teil erhebliche Komplikationen verursachen können und eine hohe Mortalitätsrate aufweisen, geht die größte Gefahr für den Patienten von der hämatogenen Metastasierung des Tumors aus.

Für ausgewählte Patienten ist die chirurgische Entfernung von Sarkommetastasen mit einem deutlichen Überlebensvorteil assoziiert und kann bei einzelnen sogar zu einer Heilung führen. Eine wichtige Aufgabe des Tumorboards muss darin bestehen, die Patienten zu identifizieren, die von einer Metastasenresektion profitieren. Einer Operation sollten nur solche Patienten zugeführt werden, die keinen Hinweis auf ein fortgeschrittenes metastasiertes Grundleiden oder ein Lokalrezidiv aufweisen. Insbesondere Patienten mit einer stabilen oder regredienten Erkrankung unter systemischer Therapie erscheinen geeignet. Ausnahmen können aus palliativen Erwägungen heraus, z. B. bei Vorliegen einer Retentionspneumonie, bei tumorbedingter intrapulmonaler Blutung, bei einem tumorbedingten Ileus oder drohenden skelettalen Komplikationen, sinnvoll sein.

Standardverfahren für die Abklärung von Fernmetastasen ist die hochauflösende Dünnschicht-Computertomografie (CT) des Thorax, Abdomens und Beckens sowie ggf. der Extremitäten. Das FDG-PET/CT hat insbesondere im Rahmen des Stagings von Metastasen einen zunehmend hohen Stellenwert. Bei myxoiden Liposarkomen ist eine MRT des Körperstammes (Becken, Wirbelsäule, proximale Extremitäten) anzuraten.

Die anterolaterale Inzision im 4. oder 5. Interkostalraum ist der Standardzugang für eine **pulmonale Metastasektomie**. Er ermöglicht einen guten Zugang zur Lunge und den mediastinalen und hilären Lymphknoten. Im Falle einer bilateralen Metastasierung besteht die Notwendigkeit eines zweiten Eingriffes auf der kontralateralen Seite, da über die anterolaterale Thorakotomie ausschließlich eine Lungenseite exploriert werden kann. Die mediane Sternotomie und die Clamshell-Inzision erlauben einen Zugang zu beiden Lungenflügeln im Rahmen desselben Eingriffes. Sie haben aber den Nachteil, dass bei diesem Zugangsweg die posterioren und zentralen Abschnitte der Lunge und die Lymphknoten nur schwer zugänglich sind. Darüber hinaus müssen bei diesen Zugängen das Sternum und die Arteriae mammariae durchtrennt werden, was bei Patienten mit einer KHK und nach Anlage eines koronaren Gefäßbypasses problematisch sein kann. Die meisten Herde lassen sich mittels extraanatomischer, atypischer Resektion parenchymsparend und zuverlässig entfernen, entweder mithilfe von Klammernahtgeräten oder mit einem Elektrokauter,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

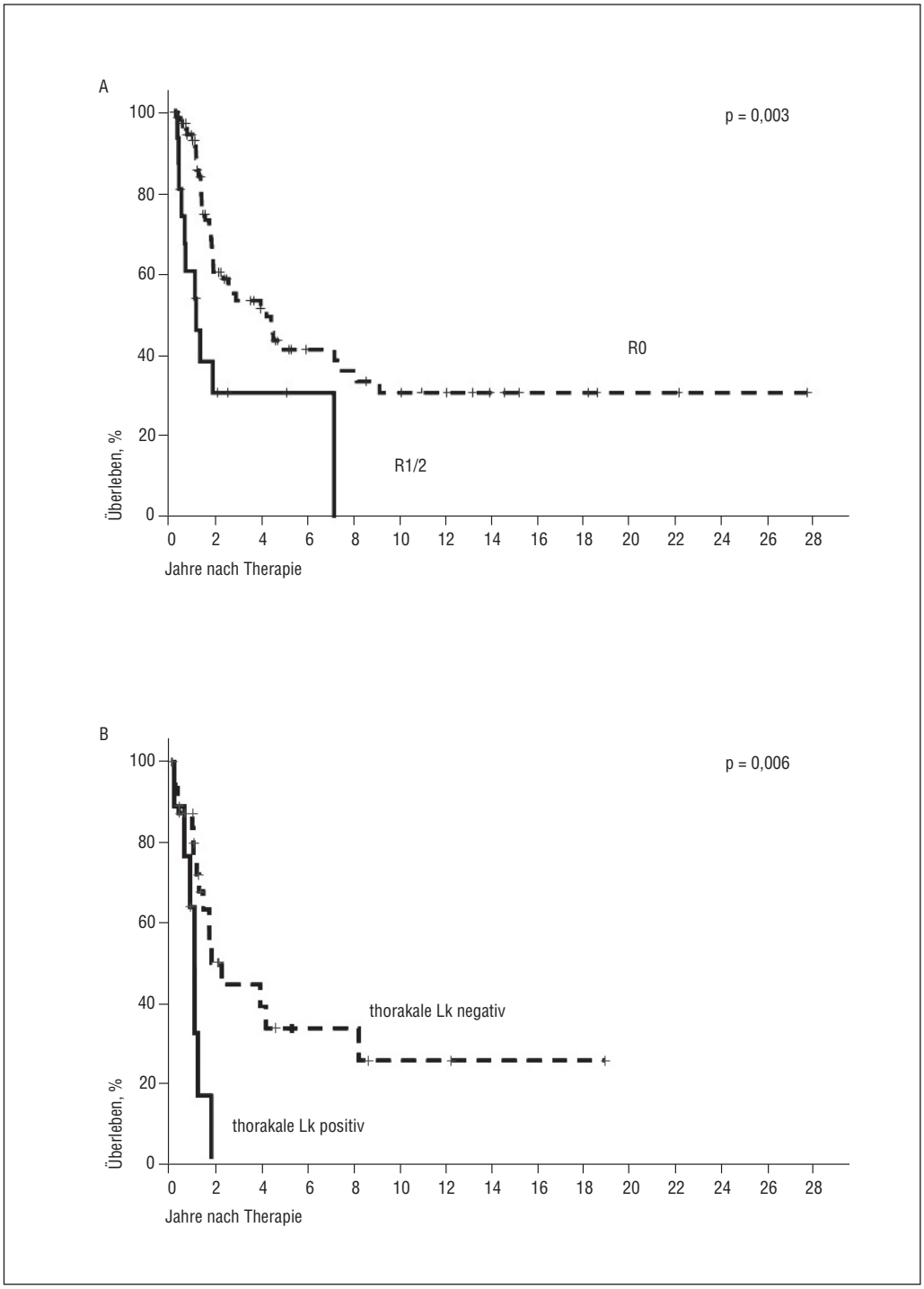


Abbildung 11. A) Überleben in Abhängigkeit vom R-Status nach pulmonaler Metastasektomie. B) Überleben in Abhängigkeit vom mediastinalen/hilären Lymphknotenbefall.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Argon- oder Neodym-Yag-Laser. In etwa 20 % der Fälle ist die anatomische Resektion von Segmenten oder Lappen erforderlich. Eine parenchymsparende Resektion sollte unbedingt angestrebt werden, da wiederholte Eingriffe an der Lunge durchaus mit einem guten Langzeitüberleben korrelieren.

Die videoassistierte Chirurgie (VATS) hat nur einen geringen Stellenwert im Rahmen der Metastasenchirurgie. Da das Lungengewebe bei diesem Verfahren nur sehr eingeschränkt einer Palpation zugänglich ist, sollten minimalinvasive Operationsverfahren nur zur diagnostischen Abklärung unklarer, peripher gelegener, solitärer Lungenherde eingesetzt werden, um das Vorliegen einer benignen Lungenerkrankung oder eines primären Bronchialkarzinoms auszuschließen. In fast allen Studien wird die Radikalität der Metastasektomie als einer der wichtigsten Prognosefaktoren für ein verlängertes Überleben dargestellt. Deshalb kann die videoassistierte minimalinvasive Operationstechnik unter dem Aspekt einer kurativen Resektion pulmonaler Metastasen nicht empfohlen werden.

Das mediane Überleben von Patienten mit Sarkommetastasen beträgt 15 Monate. Das Überleben der Patienten nach kompletter (R0-)Resektion von Metastasen liegt bei 33 Monaten, das 3-Jahres-Überleben zwischen 46 und 54 %, das 5-Jahres-Überleben zwischen 35 und 40 %. Im Vergleich dazu liegt von Patienten, die nicht operiert werden, das mediane Überleben bei 11 Monaten, das 3-Jahres-Überleben bei 17 %.

Faktoren, die die **Prognose** der Patienten nach chirurgischer Resektion von Sarkommetastasen beeinflussen, sind die Radikalität der Metastasektomie (R0), das Grading des Primärtumors, die Metastasengröße, die Anzahl der Metastasen (≤ 3) und das krankheitsfreie Intervall zwischen der Diagnose des Primärtumors und dem Auftreten der Metastasen ($\geq$ 12–18 Monate). Eine komplette Metastasenresektion (R0) ist bei ca. einem Drittel aller Patienten mit Sarkommetastasen möglich. In einer retrospektiven Studie (Klinikum der LMU), in welche 183 Patienten mit pulmonalen Sarkommetastasen eingeschlossen wurden, konnte nachgewiesen werden, dass mediastinale/hiläre Lymphknotenmetastasen neben dem postoperativen R-Status ein weiterer wichtiger unabhängiger Prognosefaktor sind (Abbildung 11). Die beste Prognose haben Patienten mit pulmonalen Leiomyosarkommetastasen, die schlechteste Prognose Patienten mit Metastasen eines pleomorphen Weichteilsarkoms, Fibro- und Rhabdomyosarkoms. Die Mehrzahl der Patienten, bei denen eine Resektion pulmonaler Metastasen vorgenommen wird, erleidet ein Rezidiv. Bei einem Teil dieser Patienten kann erneut eine operative Intervention angestrebt werden, soweit ein Lokalrezidiv des Primärtumors ausgeschlossen ist. Eine wiederholte Metastasektomie war weder in dieser Studie noch in anderen Studien mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Das mediane Überleben der Patienten nach wiederholter Metastasektomie liegt bei 25 Monaten im Vergleich zu 10 Monaten bei Patienten, die keiner operativen Therapie zugeführt wurden.

Auch bei Vorliegen von isolierten hepatischen Metastasen ist ein potenzieller kurativer Therapieansatz durch chirurgische Resektion möglich. Hierfür können sowohl atypische als auch anatomische Resektionen durchgeführt werden. Aufgrund der Lokalisation einer Metastase oder bei Vorliegen von Komorbiditäten kann ggf. eine interventionelle Therapie im Sinne einer Radiofrequenzablation oder stereotaktischen Bestrahlung für Metastasen mit einem maximalen Durchmesser von 4–5 cm in Erwägung gezogen werden. In einer retrospektiven Studie mit Patienten mit unterschiedlichen Weichteilsarkomen lag das 3- und 5-Jahres-Überleben nach Resektion, zum Teil in Kombination mit einer Radiofrequenzablation, bei 65 bzw. 27 %.

Die Therapie von Skelettmetastasen

Das Auftreten von Skelettmetastasen – oftmals das erste klinische Zeichen eines Tumors – kennzeichnet eine fortgeschrittene Tumorerkrankung. Das Behandlungsziel ist somit meist palliativ. Primärtumoren bei Skelettmetastasen, die in der Regel durch hämatogene Streuung entstehen, sind u. a. Mamma-Ca. (25 %), Nierenzell-Ca. (20 %) und Bronchial-Ca. (14 %). Die Inzidenz beträgt beim Mamma-Ca. 45–75 %, beim Prostata-Ca. 35–75 %, beim Schilddrüsen-Ca., 30–60 %, beim Bronchial-Ca. 30–55 %, beim Nieren-Ca. 20–40 % und beim Melanom 15–45 %. Die Skelettmetastasen finden sich in Reihenfolge abnehmender Häufigkeit in der Wirbelsäule, dem Becken, den proximalen Anteilen der großen Röhrenknochen, den Rippen sowie dem Sternum. Die klinische Symptomatik umfasst vor

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

allem das Leitsymptom Schmerz sowie neurologische Symptome (Wirbelsäulenbefall) und die pathologische Fraktur.

Die Prognose quoad vitam ist in hohem Maß von der Histologie des Primärtumors abhängig und wird durch zusätzliche viszerale Metastasen gravierend verschlechtert. Das lokal resezierende Vorgehen kann gerade bei Patienten mit schlechtem Ansprechen eventueller Tumorresiduen auf eine Strahlentherapie (z. B. Nierenzellkarzinom) die Rate von Rezidiven deutlich senken und die Prognose verbessern. Metastasen von Karzinomen mit schlechter Prognose (z. B. Bronchialkarzinome) sollten hingegen durch ein möglichst wenig invasives Vorgehen behandelt werden. Metastasen von Karzinomen mit gutem Ansprechen auf eine lokale Strahlentherapie (z. B. Mammakarzinom) sind ggf. konservativ oder intraläsional mit nachfolgender Radiatio zu behandeln. Ist die Diagnose nicht evident, ist die histologische Befundsicherung notwendig. Die intraläsionale Therapie solitärer Herde (auch offensichtlicher pathologischer Frakturen) ohne Histologiesicherung verbietet sich, außer im unaufschiebbaren (z. B. spinalen) Notfall.

Die wichtigsten **Ziele der operativen Therapie** sind:

- Beseitigung der Schmerzsymptomatik
- Erhaltung/Wiederherstellung der Stabilität
- Erhaltung/Wiederherstellung der Funktion
- Erleichterung der Pflege
- Verbesserung der Lebensqualität

Eine absolute Operationsindikation besteht bei den pathologischen Frakturen der langen Röhrenknochen, bei Beckenfraktur mit Beteiligung des Hüftgelenkes sowie bei Wirbelmetastasen mit Zusammenbruch des Wirbelkörpers oder/und mit spinaler bzw. radikulärer Nervenkompression. Eine relative diagnostische Indikation liegt bei unbekanntem Primärtumor (CUP) vor, da evtl. die offene Biopsie mit histologischer Artdiagnostik die weitere interdisziplinäre Therapieplanung modifiziert. Bei drohender pathologischer Fraktur ist ebenfalls eine relative OP-Indikation gegeben. Entscheidend für die Art des operativen Vorgehens ist die Prognose, deren wichtigster Parameter der Primärtumor ist. Die mediane Überlebenszeit liegt nach Erstdiagnose von z. B. Mamma- oder Prostatakarzinom-Metastasen bei 12–18 Monaten, bei Bronchialkarzinom-Metastasen wird sie mit etwa 3 Monaten angegeben. Zur Einschätzung der **Prognose** sind die Kriterien von *Bauer* und *Wedin* hilfreich.

Eher günstige prognostische Faktoren sind:

- Fehlen viszeraler Metastasen
- keine pathologische Fraktur
- singuläre Skelettmetastase
- kein Lungenkarzinom
- Primärtumor Mamma, Niere, Lymphom oder Myelom

Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt bei 4–5 erfüllten Kriterien 50 %, bei 2–3 erfüllten Kriterien 25 % und bei 0–1 erfüllten Kriterien < 6 Monate. Der zweitwichtigste Prognoseparameter ist die allgemeine Leistungsfähigkeit des Patienten, der z. B. mit dem Karnofsky-Index ermittelt wird.

Ziel der Operation ist es, sowohl die Lokalrezidiv- als auch die lokale Komplikationsrate so gering wie möglich zu halten. Für die Entscheidung zu einer Operation und die Auswahl des Verfahrens sind weiterhin die adjuvanten Möglichkeiten wie lokale Bestrahlung und Chemotherapie unbedingt zu beachten.

Spezielle Aspekte bei Metastasen der Wirbelsäule

Eine Operationsindikation liegt vor, wenn trotz Ausschöpfen sämtlicher konservativer Maßnahmen therapieresistente Schmerzen persistieren (relative Indikation) oder wenn eine Instabilität bzw. ein Wirbelkörperkollaps mit Gefährdung des Myelons droht (dringliche Indikation). Bei eingetretener Gefährdung des Myelons und entsprechender zunehmender neurologischer Symptomatik besteht eine absolute Operationsindikation. Bei der Indikationsstellung ist zu berücksichtigen, dass eine mehr als 6 Stunden bestehende komplette Querschnittslähmung auf dem Boden einer Metastasenerkrankung nicht mehr rückbildungsfähig ist.

Spezielle Aspekte bei Metastasen der Röhrenknochen

Knochenmetastasen sind erst ab einem Mineralsalzverlust von etwa 25 % in der konventionellen Bildgebung sichtbar. Daher ist zur Beurteilung der Stabilitätsgefährdung weitere Diagnostik, vorzugsweise die CT, erforderlich. Günstig ist die präventive Stabilisierung vor dem Frakturereignis, da sich nach pathologischer Fraktur die Prognose signifi-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kant verschlechtert. Es besteht eine relative OP-Indikation, die z. B. gegen eine lokale Bestrahlung abgewogen werden muss. Bei drohender Fraktur besteht eine dringliche OP-Indikation. Einen Anhaltspunkt für die Beurteilung der Frakturgefahr liefert der **Mirels-Score**, bei dem die Metastasenlokalisation, die Schmerzausprägung, die Art der Knochenläsion und die Größe der Läsion bezogen auf den kortikalen Schaftdurchmesser beurteilt werden. Spätestens ab einem Score von 7 Punkten wird die operative Stabilisierung empfohlen, ab 9 Punkten als dringend angesehen (Abbildung 12).

Die manifeste Fraktur eines langen Röhrenknochens stellt eine absolute OP-Indikation dar. In zwei Drittel der Fälle ist das koxale Femurende von einer pathologischen Fraktur betroffen (ein Drittel Schenkelhals, ein Drittel per- bis subtrochantäre Region, ein Viertel Schaft); am Humerus (ca. 33 % der Fälle) überwiegen pathologische Frakturen des Schaftes mit ca. 70 %. Die Anforderung an die Tumorentfernung ist eine zumindest marginale Resektion, da bei intraläsionaler Resektion die Rezidivrate mit 50 % hoch ist. Unter Berücksichtigung adjuvanter Maßnahmen, z. B. beim strahlensensiblen Mamma-Ca., oder unter Berücksichtigung der Prognose (z. B. beim Bronchial-Ca.) ist jedoch auch eine intraläsionale Resektion zu rechtfertigen. Das Verfahren der Wahl zur Stabilisierung ist bei diaphysärem Befall die Verbundosteosynthese oder die Defektüberbrückung mit einem Spacer, bei gelenknahem Befall die (Tumor-)Endoprothese. Eine Besonderheit beim Humerus ist der oft langstreckige Befall der Markhöhle, daher wird präoperativ eine geeignete Bildgebung (MRT) empfohlen. Allgemein und unter Berücksichtigung der Umstände (s. o.) gilt bei der diaphysären Manifestation: bei schlechter Prognose Kürettage und Verbundosteosynthese, bei günstiger Prognose Metastasenentfernung mit Sicherheitsabstand und Rekonstruktion.

Umstritten ist der Einsatz einer **Marknagelung**, da dadurch die Dissemination von Tumorzellen provoziert wird. Bei wenig strahlensensiblen Primärtumoren ist bei insgesamt günstiger Langzeitprognose (z. B. Nierenzell-Ca.) nach allgemeinen Empfehlungen die Marknagelung oder die intraläsionale Resektion aufgrund häufig auftretender Lokalrezidive zu vermeiden. Außerdem besteht bei der Marknagelung die Gefahr der Eröffnung neuer Kompartimente (Gelenk!). Bei fortgeschrittener Tumorerkrankung und ungünstiger Prognose besitzt die Marknagelung bei palliativer Intention einen hohen Stellenwert. Auch ist die Marknagelung beim strahlensensiblen Primärtumor gerechtfertigt, wenn durch die postoperative Bestrahlung eine Tumorkontrolle erreicht werden kann.

Bei Gelenkbefall gelingt in vielen Fällen die Gelenkrekonstruktion mit herkömmlichen Endoprothesen. Ist der Knochendefekt nach gelenknaher Tumorre-

Punkte	1	2	3
Lokalisation	obere Extremität	untere Extremität	pertrochantär
Schmerz	gering	mäßig	stark
Knochenläsion	osteoplastisch	gemischt	osteolytisch
Verhältnis Kortikalis/Schaftdurchmesser	< 1/3	1/3–2/3	> 2/3

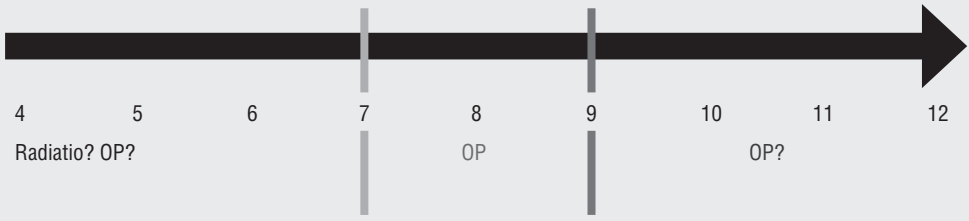


Abbildung 12. Klassifikation des Frakturrisikos metastasenbefallener Röhrenknochen nach *Mirels*.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Abbildung 13. 63-jähriger Patient mit neu aufgetretenen Knochenmetastasen eines Nierenzellkarzinoms. Nephrektomie 2 Jahre zuvor. Therapie: Resektion beidseitiger Lungenmetastasen, proximale Radiusresektion und Resektion einer Schädelmetastase innerhalb von 12 Monaten. Im Folgejahr Resektion einer proximalen Femurmetastase. Ergebnis: mehr als 10 Jahre tumorfrei. Der Patient verstarb im Verlauf an einer Peritonealkarzinose bei kolorektalem Karzinom.

sektion sehr ausgedehnt, können modulare **Tumorendoprothesen** zur Rekonstruktion verwendet werden. Die Indikationsstellung muss in diesen Fällen auch das zu erwartende funktionelle Ergebnis berücksichtigen, da oftmals die notwendige Resektion extraossärer (inkl. muskulärer und tendinöser) Anteile der Skelettmetastase die Funktion der nahegelegenen Gelenke nachhaltig negativ beeinträchtigt. So ist z. B. das funktionelle Ergebnis nach Humeruskopfresektion wegen der konsekutiven muskulären Insuffizienz schlechter als die Funktion nach Marknagelstabilisierung.

Falls ein Extremitätenerhalt aus onkologischer und/oder technischer Sicht weder möglich noch bezüglich des funktionellen Resultates sinnvoll ist – z. B. bei ausgedehntem Tumorbefall von Gefäß- und Nervensträngen und Weichteilverbänden, deren Verlust zur Gebrauchsunfähigkeit der Extremität führt – muss mit dem betroffenen Patienten die **Amputation** als Alternative besprochen werden. Zur Vermeidung intraoperativer Blutungen kann im Vorfeld einer geplanten intraläsionalen Operation ggf. eine **Embolisation** des Tumors stattfinden.

Spezielle Aspekte bei Metastasen des Beckens

Generell richtet sich die Behandlung nach dem Grad der Frakturgefährdung. Bei azetabulärem Defekt ist evtl. eine Endoprothese erforderlich. Aufwendige und risikobehaftete Resektionen haben bei der Beckenmetastasen-Chirurgie nur in Ausnahmefällen (kurativer Ansatz) einen Stellenwert. So beschränken sich die Verfahren meist auf intraläsionale Metastasenentfernungen als **Palliativmaßnahmen**. Die Knochendefekte können mit Knochenzement aufgefüllt und ggf. auch durch zusätzliche Maßnahmen wie Metallaugmentationen versorgt werden. Bei der Resektion von Sakrummetastasen ist die Gefahr der nervalen Läsion (Cauda equina) zu berücksichtigen.

Literatur

1 Adamietz I et al Leitlinien der Arbeitsgruppe „Palliative Radiotherapie“. http://pall-rad.de/leitlinien.htm
2 Adams SC, Potter BK, Pitcher DJ et al (2010) Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. Clin Orthop Relat Res 468(10): 2774–2780

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

3 Aebi M (2003) Spinal metastasis in the elderly. Eur Spine J 12 (Suppl 2): S202–S213
4 AWMF-Leitlinie Knochenmetastasen
5 Baker AR, Sugarbaker PH, Malawer MM (1992) Osteogenic sarcoma. In: Sugarbaker PH, Malawer MM (eds) Musculoskeletal surgery for cancer: principles and techniques. Thieme Medical Publishers, Inc., New York: 1.com
6 Bauer HC, Wedin R (1995) Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. Acta Orthop Scand 66: 143–146
7 Belthur MV, Grimer RJ, Suneja R et al (2003) Extensible endoprostheses for bone tumors of the proximal femur in children. J Pediatr Orthop 23(2):230–235
8 Beltran J, Simon DC, Katz W et al (1987) Increased MR-signal intensity in skeletal muscle adjacent to malignant tumors: pathologic correlation and clinical relevance. Radiology 162: 251–255
9 Billingsley KG, Burt ME, Jara E et al (1999) Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. Ann Surg 229:602–610
10 Blackmon SH, Shah N, Roth JA et al (2009) Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. Ann Thorac Surg 88: 877–884
11 Böhm P, Küsswetter W (1996) Tikhoff-Linberg-Resektion bei malignen Tumoren. Operat Orthop Traumatol 8(2): 81–95
12 Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M et al (2009) Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. J Clin Oncol 27(1): 31–37
13 Bovil EG, Silva JF, Subramanian N et al (1975) An epidemiologic study of osteogenic sarcoma in Malaysia. Incidence in urban as compared with rural environments and in each of separate racial groups. Clin Orthop 113:119–127
14 Campanacci M (1999) Bone and soft tissue tumors. Clinical features, imaging, pathology and treatment. 2nd ed. Piccin Nuova Libreria, Padua. Springer, Wien – New York
15 Capanna R et al (1987) Limb salvage in musculoskeletal oncology. In: Enneking WF (ed) Periacetabular pelvic resections. Churchill Livingstone, New York: 141–146
16 Capanna R, Sudanese A, Baldini N et al (1985) Phenol as an adjuvant in the control of local recurrence of benign neoplasms of bone treated by curettage. Ital J Orthop Traumatol 11: 381–388
17 Capanna R, Van Horn JR, Biagini R et al (1986) A humeral modular prostheses for bone tumor surgery: a study of 56 cases. Int Orthop (SICOT) 10: 231–238
18 Capanna R, Van Horn JR, Biagini R et al (1990) The Tikhoff-Linberg procedure for bone tumors of the proximal humerus: the classical „extensive“ technique versus a modified „transglenoid“ resection. Arch Orthop Trauma Surg 109: 63–67
19 Crim JR, Seeger LL, Yao L et al (1992) Diagnosis of soft tissue masses with MR imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones? Radiology 185: 581–586
20 Dahlin D (1981) Bone tumors. Charles C. Thomas, Springfield
21 Dahlin DC, Coventry MB (1967) Osteosarcoma. A study of 600 cases. J Bone Joint Surg Am 49: 101–110
22 Davies NM, Livesley PJ, Cannon SR (1993) Recurrence of an osteosarcoma in a needle biopsy track. J Bone Joint Surg Br 75: 977–978
23 De Baere T, Vanel D, Shapeero LG et al (1992) Osteosarcoma after chemotherapy: evaluation with contrast material-enhanced subtraction MR imaging. Radiology 185: 587–592
24 Donati D, Di Liddo M, Zavatta M et al (2000) Massive bone allograft reconstruction in high-grade osteosarcoma. Clin Orthop Relat Res (377): 186–194
25 Dürr HR, Kühne JH, Hagena FW et al (1997) Surgical treatment for myeloma of the bone. Arch Orth Trauma Surg 116: 463–469
26 Dürr HR, Maier M, Pfahler M et al (1999) Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. Clin Orthop Relat Res (367): 283–290
27 Dürr HR, Müller PE, Lenz T et al (2002) Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Orthop Relat Res 2002 (396): 191–196
28 Dürr HR, Refior HJ (1998) Die Prognose skelettärer Metastasen. Orthopäde 27(5): 294–300
29 Dürr HR, Schlemmer M, Wilkowski R et al (2007) Aktuelle Perspektiven in der Therapie primär maligner Knochentumoren. arthritis + rheuma 27(3): 141–150
30 Enneking WF, Campanacci DA (2001) Retrieved human allografts: a clinicopathological study. J Bone Joint Surg Am 83(7):971–986
31 Enneking WF, Dunham WK (1978) Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. J Bone Joint Surg Am 60: 731–746
32 Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Rel Res 153: 106–120
33 Erlemann R, Reiser MF, Peters PE et al (1989) Musculoskeletal neoplasms: static and dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging. Radiology 171: 767–773
34 Erlemann R, Sciuk J, Wuisman P et al (1992) Dynamische MR-Tomographie in der Diagnostik entzündlicher und tumoröser Raumforderungen des muskuloskelettalen Systems. Fortschr Röntgenstr 156: 353–359
35 Eward WC, Kontogeorgakos V, Levin LS et al (2010) Free vascularized fibular graft reconstruction of large skeletal defects after tumor resection. Clin Orthop Relat Res 468: 590–598
36 Fidler MW (1994) Radical resection of vertebral body tumours. A surgical technique used in ten cases. J Bone Joint Surg Br 76: 765–772
37 Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds) (2002) World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon: 227–232

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

38 Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L et al (2010) Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. BMC Musculoskelet Disord 11: 145

39 Fox EJ, Hau MA, Gebhardt MC et al (2002) Long-term followup of proximal femoral allografts. Clin Orthop Relat Res (397): 106–113

40 Francis KC, Worchester JN (1962) Radical resection for tumors of the shoulder with preservation of a functional extremity. J Bone Joint Surg Am 44: 1423–1430

41 Frassica FJ, Sim FH, Chao EYS (1987) Primary malignant bone tumors of the shoulder girdle: surgical technique of resection and reconstruction. Am Surg 53(5): 264–269

42 Freyschmidt J, Ostertag H, Jundt G (2003) Knochentumoren. Klinik, Radiologie, Pathologie. Springer: 375, 423–453, 754–776

43 Fritz W, Ullmann T (1996) Erste Erfahrungen mit der „Clavicula pro-humero"-Operation nach Winkelmann bei malignen Knochentumoren des proximalen Humerus im Kindesalter. Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongressbericht): 1102–1107

44 Galasko CSB (1991) The role of the orthopaedic surgeon in the treatment of skeletal metastases. In: Rubens RD, Fogelman I (eds) Bone Metastases. Springer: 207–222

45 Gebhardt MC, Mankin HJ, Schiller AL et al (1988) The diagnosis and management of tumors about the shoulder. In: The Shoulder. Churchill Livingstone, New York: 525–530

46 Geel AN, Pastorino U, Jauch KW et al (1996) Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer 77: 675–682

47 Gosheger G, Hillmann A, Lindner N et al (2001) Soft tissue reconstruction of megaprosthesis using a trevira tube. Clin Orthop Relat Res (393): 264–271

48 Gradinger R, Rechl H, Ascherl R et al (1993) Endoprothetischer Teilersatz des Beckens bei malignen Tumoren. Orthopäde 22: 167–173

49 Gradinger R, Rechl H, Hipp E (1991) Pelvic osteosarcoma. Resection, reconstruction, local control and survival statistics. Clin Orthop Relat Res 270: 149–158

50 Gruber G, Zacherl M, Leithner A et al (2009) Operative Versorgung von pathologischen Humerus- und Femurfrakturen. Orthopäde 38: 324–334

51 Ham SJ, Hoekstra HJ, Eisma WH et al (1993) The Tikhoff-Linberg procedure in the treatment of sarcomas of the shoulder girdle. J Surg Oncol 53: 71–77

52 Hanna SL, Fletcher BD, Parham DM et al (1991) Muscle edema in musculosceletal tumors: MR imaging. Characteristics and clinical significance. J Magn Reson Imaging 1: 441–449

53 Härle A, Wuisman P (1989) Die Kürettage von Riesenzelltumoren mit temporärer Implantation von Knochenzement. Z Orthop Ihre Grenzgeb 127: 382–386

54 Harrington KD, Johnston JO, Kaufer HN et al (1986) Limb salvage and prosthetic joint reconstruction for low-grade and selected high-grade sarcomas of bone after wide resection and replacement by autoclaved [corrected] autogeneic grafts. Clin Orthop Relat Res (211): 180–214

55 Hertlein H, Schürmann M, Mittlmeier T et al (1992) Erfahrungen mit der isoelastischen Prothese bei der Behandlung von Humerusmetastasen. Unfallchirurg 18(5): 285–290

56 Hidalgo DA, Zenn MR, Marcove RC (1993) Aesthetic reconstruction of Tikhoff-Linberg shoulder defects with a dual-pedicle TRAM free flap. Plast Reconstr Surg 91(7): 1340–1343

57 Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G et al (2003) Tumors of the pelvis: complications after reconstruction. Arch Orthop Trauma Surg 123(7): 340–344

58 Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD et al (1998) Allogeneic vascularized grafting of human knee joints under postoperative immunosuppression of the recipient. World J Surg 22: 818–823

59 Holscher HC, Bloem JL, Vanel D et al (1992) Osteosarcoma: chemotherapy-induced changes at MR imaging. Radiology 182: 839–844

60 Horn C, Gradinger R, Rechl H (2008) Das Management von Knochenmetastasen. Der Allgemeinarzt 12: 38–41

61 Huvos AG (1979) Bone tumors. Diagnosis, treatment and prognosis. W.B. Saunders, Philadelphia

62 Huvos GA (1991) Bone-forming tumors malignant. In: Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. 2nd ed. W. B. Saunders Baltimore: 85–95

63 Huvos GA (1991) Cartilage-forming tumors malignant. In: Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. 2nd ed. W. B. Saunders, Baltimore: 348–349

64 Issels R, Sauer H, Jauch KW (2000) Weichteilsarkome. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (eds) Internistische Onkologie. Thieme, Stuttgart: 726–738

65 Jauch KW, Przkora R, Vogel P (2002) Palliative onkologische Chirurgie – Stellenwert in Zeiten multimodaler Therapiekonzepte in der Weichteilchirurgie. Viszeralchirurgie 37: 345–349

66 Karakousis CP (1995) Die chirurgische Therapie der Weichteilsarkome. I. Allgemeine Prinzipien und Resektionen am Stamm. Chirurg 66(9): 905–913

67 Kilkenny JW, Bland KI, Copeland EM (1996) Retroperitoneal sarcoma: the University of Florida experience. J Am Coll Surg 182: 329–339

68 Klestil T, Kerber W, Sterzinger W et al (1993) Results with the isoelastic shoulder prosthesis in primary and secondary tumors of the proximal humerus. Onkologie 16: 106–110

69 Knothe Tate ML, Ritzman TF, Schneider E et al (2007) Testing of a new one-stage bone-transport surgical procedure exploiting the periosteum for the repair of long-bone defects. J Bone Joint Surg Am 89: 307–316

70 Kotz R (1983) Possibilities and limitations of limb-preserving therapy for bone tumors today. J Cancer Res Clin Oncol 106 (Suppl): 68–76

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

71 Kumar V, Satku SK, Mitra AK et al (1994) Function following limb salvage for primary tumors of the shoulder girdle. Acta Orthop Scand 65 (1): 55–61

72 Kunz P, Bernd L (2009) Methods of biological reconstruction for bone sarcoma: indications and limits. Recent Results Cancer Res 179: 113–140

73 Kurth AA, Eberhardt C, Habermann B et al (2006) Extremitätenerhaltende Operationen mit Tumorendoprothesen bei Knochentumoren. Frankfurter Erfahrungen mit dem Mutars System. Osteologie 15 (Suppl 1): 43

74 Lack W, Lang S, Brand G (1994) Necrotizing effect of phenol on normal tissues and on tumors. Acta Orthop Scand 65: 351–354

75 Lane JM, Hurson B, Boland PJ et al (1986) Osteogenic sarcoma. Clin Orthop 204: 92–110

76 Langlais F, Lambotte JC, Thomazeau H (2001) Long-term results of hemipelvis reconstruction with allografts. Clin Orthop Relat Res (388):178–186

77 Langlais F, Tomeno B (1991) Limb salvage: Major reconstructions in oncologic and nontumoral conditions. Springer, Heidelberg – London – Berlin: 388–394

78 Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N et al (1987) Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. Ann Surg 205: 349–359

79 Leithner A (2008) Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. Eur Spine J 17: 1488–1495

80 Levine EA, Warso MA, Miccoy DM et al (1994) Forequarter amputation for soft tissue tumors. Am Surg 60(5): 367–370

81 Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM et al (1998) Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Ann Surg 228(3): 355–365

82 Malawer MM, Dunham W (1991) Cryosurgery and acrylic cementation as surgical adjuncts in the treatment of aggressive (benign) bone tumors: Analysis of 25 patients below the age of 21. Clin Orthop Relat Res (262): 42–57

83 Malawer MM, Sugarbaker PH, Lampert M et al (1985) The Tikhoff-Linberg procedure: report of ten patients and presentation of a modified technique for tumors of the proximal humerus. Surgery 97(5): 518–528

84 Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA (1996) The hazards of the biopsy, revisited. J Bone Joint Surg Am 78: 656–663

85 Meller I, Bickels J, Kollender Y et al (1997) Malignant bone and soft tissue tumors of the shoulder girdle. Acta Orthop Scand 68(4): 374–380

86 Mirels H (1989) Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res (249): 256–264

87 Mittermayer F, Krepler P, Dominkus M et al (2001) Long-term follow-up of uncemented tumor endoprosthesis for the lower extremity. Clin Orthop Relat Res (388): 167–177

88 Mittermayer F, Windhager R, Dominkus M et al (2002) Revision of the Kotz type of tumor endoprosthesis for the lower limb. J Bone Joint Surg Br 84(3): 401–406

89 Mousavi M (2009) Tumororthopädie II: Pathologische Frakturen. CliniCum orthopädie 4/2009, http://www.clinicum.at/dynasite.cfm?dsmid=101215&dspaid=837449

90 Oetgen ME, Grosser DM, Friedlaender GE et al (2008) Core needle biopsies of musculoskeletal tumors: potential pitfalls. Orthopedics 31(12). http://www.orthosupersite.com/view.asp?rID=32927

91 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al (2005) Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 366: 643–648

92 Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al (2006) Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. Arch Surg 141: 537–544

93 Plötz W, Rechl H, Burgkart R et al (2002) Limb salvage with tumor endoprostheses for malignant tumors of the knee. Clin Orthop 405: 207–215

94 Poffyn B, Sys G, Van Maele G et al (2010) Radiographic analysis of extracorporeally irradiated autografts. Skeletal Radiol 39, 999–1008

95 Pogrebniak HW, Roth JA, Steinberg SM et al (1991) Reoperative pulmonary resection in patients with metastatic soft tissue sarcoma. Ann Thorac Surg 52: 197–203

96 Rechl H et al (1988) 1. Int. Symposium on Custom-made Prostheses; Düsseldorf: Improvement of pelvic tumor prostheses using 3D reconstruction based on CT-scanning.

97 Rechl H, Plötz W, Gradinger R et al (1993) Anwendung CT-gestützter 3D-Rekonstruktion in der Tumorendoprothetik und bei Hüftgelenksrevisionen. Orthop Praxis 6: 387–390

98 Rechl H, Reinisch M, Plötz W et al (1999) Soft tissue reconstruction about the proximal femur. Operative Techniques in Orthopaedics 9(2): 115–120

99 Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF et al (eds) (1999) SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD

100 Ristevski B, Jenkinson RJ, Stephen DJ et al (2009) Mortality and complications following stabilization of femoral metastatic lesions: a population-based study of regional variation and outcome. Can J Surg 52: 302–308

101 Rödl RW, Ozaki T, Hoffmann C et al (2000) Osteoarticular allograft in surgery for high-grade malignant tumors of bone. J Bone Joint Surg Br 82(7): 1006–1010

102 Rödl RW, Pohlmann U, Gosheger G et al (2002) Rotationplasty – quality of life after 10 years in 22 patients. Acta Orthop Scand 73(1): 85–88

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

103 Rosenberg SA, Suit FD, Baker LH (1985) Sarcomas of soft tissues. In: Devita VT, Hellmann S, Rosenberg S (eds) Cancer: principles and practice of oncology. 2nd ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia: 1243–1293

104 Rubens RD (1991) The nature of metastatic bone disease. In: Rubens RD, Fogelman I (eds) Bone metastases. Springer: 1–10

105 Russo P, Kim Y, Ravindran S et al (1997) Nephrectomy during operative management of retroperitoneal sarcoma. Ann Surg Oncol 4(5): 421–424

106 Saghieh S, Masrouha KZ, Musallam KM et al (2010) The risk of local recurrence along the core-needle biopsy tract in patients with bone sarcomas. Iowa Orthop J 30: 80–83

107 Schajowicz F (1994) Tumors and tumor-like lesions of bone and joints. 2nd ed. Springer, Berlin – Heidelberg – New York

108 Schindler OS, Cannon SR, Briggs TW et al (1998) Use of extendable total femoral replacements in children with malignant bone tumors. Clin Orthop Relat Res (357): 157–170

109 Schlag PM (2001) Weichgewebssarkome. In: Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM (eds) Chirurgische Onkologie. Thieme, Stuttgart: 522–545

110 Schlag PM, Tunn PU, Kettelhack C (1997) Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Weichgewebstumoren. Chirurg 68: 1309–1317

111 Schwameis E, Dominkus M, Krepler W et al (2002) Reconstruction of the pelvis after tumor resection in children and adolescents. Clin Orthop Relat Res (402): 220–235

112 Simon MA (1982) Current concepts review: Biopsy of musculoskeletal tumors. J Bone Joint Surg Am 64: 1253–1257

113 Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A et al (1996) Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculosceletal tumors. J Bone Joint Surg Am 78: 644–649

114 Spillane AJ, Fisher C, Thomas JM (1999) Myxoid liposarcoma - the frequency and the natural history of nonpulmonary soft tissue metastases. Ann Surg Oncol 6: 389–394

115 Sung KS, Seo SW, Shon MS (2009) The diagnostic value of needle biopsy for musculoskeletal lesions. Int Orthop 33(6): 1701–1706

116 Sys G, Uyttendaele D, Poffyn B et al (2002) Extracorporeally irradiated autografts in pelvic reconstruction after malignant tumor resection. Int Orthop 26: 174–178

117 Tsuchiya H, Tomita K, Minematsu K et al (1997) Limb salvage using distraction osteogenesis: a classification of the technique. J Bone Joint Surg Br 79(3): 403–411

118 Tunn PU, Kettelhack C, Dürr HR (2009) Standardized approach to the treatment of adult soft tissue sarcoma of the extremities. Recent Results Cancer Res 179: 211–228

119 Unni KK (1996) Dahlin's bone tumors. General aspects and data on 11.087 cases. Lippincott-Raven: 71–115

120 Utzschneider S, Weber P, Fottner A et al (2009) Prognoseadaptierte operative Behandlung von Knochenmetastasen. Orthopäde 38(4): 308, 310–312, 314–315

121 Utzschneider S, Wicherek E, Weber P et al (2011) Surgical treatment of bone metastases in patients with lung cancer. Int Orthop 35(5): 731–736

122 Volpe CM, Peterson St, Doerr RJ et al (1997) Forequarter amputation with fasciocutaneous deltoid flap reconstruction for malignant tumors of the upper extremity. Ann Surg Oncol 4(4): 298–302

123 Winkelmann WW (1992) Clavicula pro humero – eine neue OP-Methode für maligne Tumoren des proximalen Humerus. Z Orthop Ihre Grenzgeb 130: 197–201

124 Winkelmann WW (2000) Type-B-IIIa hip rotationplasty: an alternative operation for the treatment of malignant tumors of the femur in early childhood. J Bone Joint Surg Am 82(6): 814–828

125 Yeh JJ, Singer S, Brennan MF et al (2005) Effectiveness of palliative procedures for intra-abdominal sarcomas. Ann Surg Oncol 12(12): 1084–1089

126 Yoshida Y, Osaka S, Tokuhashi Y (2010) Analysis of limb function after various reconstruction methods according to tumor location following resection of pediatric malignant bone tumors. World J Surg Oncol 8: 39

127 Zhi-ye D, Jie Z, Xiao-Dong T et al (2010) Experts' agreement on therapy for bone metastases. Orthopaedic Surgery 2: 241–253

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Strahlentherapie

S.E. Combs, A. Glück, C. Heinrich, C. Belka, F. Roeder

Weichteil- bzw. Knochentumoren umfassen eine insgesamt seltene, jedoch sehr heterogene Gruppe. Neben dem grundsätzlichen Ziel der Tumorkontrolle haben der langfristige Erhalt der Funktion und der Lebensqualität einen zunehmenden Stellenwert in der Therapieplanung eingenommen. Deshalb kommen immer häufiger multimodale Therapiekonzepte in Abhängigkeit von Histologie, Resektabilität, zu erwartendem Funktionsverlust, Alter und Komorbidität zum Einsatz, die besondere Anforderungen sowohl an die Expertise des jeweiligen Behandlers (Chirurg, Radioonkologe, internistischer Onkologe, Radiologe, Pathologe) als auch an das Zusammenspiel der verschiedenen Fachrichtungen stellen.

Das Therapiekonzept sollte wenn immer möglich vor Einleitung der Therapie in einem auf Sarkome spezialisierte interdisziplinären Tumorboard diskutiert und gemeinsam festgelegt werden. Es erscheint daher sinnvoll, komplexe Erkrankungen wie Sarkome an spezialisierten Zentren zu behandeln, um sicherzustellen, dass alle Disziplinen verfügbar sind und über die notwendigen speziellen Kenntnisse und Erfahrungen verfügen. Für Sarkome als auch für andere seltene onkologische Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung in großen Zentren mit einer Verbesserung der Prognose einhergehen kann [1].

Die Strahlentherapie hat einen zentralen Stellenwert im multimodalen Behandlungskonzept von Knochen- und Weichteiltumoren; Zeitpunkt, Behandlungsvolumen sowie Dosis hängen jedoch von der zugrunde liegenden Tumorentität ab und können zwischen den einzelnen Tumorarten deutlich variieren. Bei Weichteilsarkomen der Extremitäten bzw. des Körperstamms und der Kopf-Hals-Region ist die Tumorresektion in Kombination mit der Strahlentherapie die Grundlage der extremitäten- bzw. funktionserhaltenden Therapie. Auch beim Ewing-Sarkom und bei kindlichen Weichteilsarkomen ist die Strahlenbehandlung fester Bestandteil aktueller Behandlungsprotokolle, während sie bei Osteo- und Chondrosarkomen lediglich in individuellen Situationen indiziert ist. Bei lokal aggressiven benignen Weichteil- und Knochentumoren mit großer Rezidivneigung wie z. B. Desmoiden, Chordomen oder PVNS wird die Strahlenbehandlung ebenfalls zur Verbesserung der lokalen Kontrolle eingesetzt. Einzelheiten zur Strahlentherapie der verschiedenen Tumorentitäten finden sich in den entsprechenden Unterkapiteln dieses Manuals. Wichtig ist in jedem individuellen Fall interdisziplinär das Behandlungskonzept zu besprechen und die Sinnhaftigkeit oder die individuelle Möglichkeit einer Strahlentherapie zu prüfen.

Auch in der palliativen Situation, bei lokaler Progredienz oder bei einer Metastasierung, steht die Strahlentherapie als hocheffektive und nebenwirkungsarme Therapiealternative zur Verfügung.

Indikationsstellung

Für die Indikationsstellung zur Strahlentherapie sind neben der Histologie des Tumors, seinem Differenzierungsgrad und dem Ergebnis der Ausbreitungsdiagnostik auch die Primärtumorlokalisation, die Nachbarstrukturen und die Wahrscheinlichkeit einer onkologisch-radikalen, aber funktionserhaltenden Resektion sowie der Allgemeinzustand und vorhandene Komorbiditäten des Patienten zu berücksichtigen. Grundsätzlich lassen sich verschiedene Formen der Strahlentherapie im multimodalen Behandlungskonzept unterscheiden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Neoadjuvante/adjuvante/additive Radiotherapie

Wurde durch eine radikale Tumorresektion ein R0-Status erzielt (Tumor im histopathologischen Präparat allseits von gesundem Gewebe umhüllt), sind alle weiteren therapeutischen Maßnahmen als adjuvant anzusehen. Bei präoperativem Einsatz vor einer erwarteten R0-Resektion kann diese entsprechend als neoadjuvant bezeichnet werden. Handelt es sich aber um eine R1-Resektion (Tumor ist schnittrandbildend), einen Rx-Status (z. B. bei intraoperativer Tumorruptur) oder eine R2-Situation (intraoperativ wurde makroskopischer Tumor belassen), ist die folgende Strahlentherapie eine additive Behandlung, durch die überhaupt erst eine Tumorfreiheit erzielt werden soll. Typischerweise wird das Dosiskonzept der erwarteten Tumorlast angepasst; beispielsweise werden bei Weichteilsarkomen neoadjuvant ca. 45–50 Gy appliziert, in der adjuvanten Situation 60–66 Gy, bei Rx/R1 ca. 64–68 Gy und bei R2 66–70 Gy. Die Kombination aus prä- bzw. postoperativer Radiotherapie und Operation bildet die häufigste Indikation für eine Strahlentherapie beim Knochen- und Weichteiltumor.

Bezüglich der zeitlichen Reihenfolge von Radiotherapie und Chirurgie bestehen grundsätzliche Vor- und Nachteile, welche im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden sollten:

Vorteile der präoperativen Strahlentherapie sind:

- Die Zielvolumendefinition wird für den Radioonkologen stark vereinfacht, dies ermöglicht in der Regel knappere Sicherheitssäume mit konsekutiv geringerer (Spät-)Toxizität [2].
- Das **Behandlungsvolumen** ist naturgemäß kleiner, weil nicht wie in der postoperativen Situation das ganze operativ manipulierte Gewebe inklusive Zugangswegen und Drainagenaustritten erfasst werden muss [3].
- Die **Gewebeoxygenierung** ist noch unbeeinträchtigt und es bestehen noch keine postoperativen Vernarbungen, sodass von einer höheren Strahlensensibilität, d. h. verbesserten Wirksamkeit auszugehen ist. Die erforderliche Dosis ist daher geringer [4].
- Der noch in situ befindliche Tumor verdrängt angrenzende Risikostrukturen aus dem Bestrahlungsfeld (insbesondere wichtig im retroperitonealen Raum) [5].
- Wegen des kleineren Volumens und der geringeren Dosis ist eine **Reduktion der Spättoxizität** zu erwarten. Dies kann insbesondere bei direkt angrenzenden Normalgewebsstrukturen niedriger Strahlentoleranz von entscheidender Bedeutung für die Durchführbarkeit an sich sein [6].
- Die reaktive Zone um den Tumor kann sterilisiert und damit die Resektabilität und **Rate an R0-Resektionen** erhöht werden [7]. Experimentell ist eine Verdickung der Tumorkapsel belegt.
- Bei einigen Histologien (z. B. myxoides Liposarkom) kann eine wesentliche Tumorschrumpfung erwartet werden, die das operative Vorgehen vereinfachen kann [2].
- Die Durchführung der additiven Radiotherapie wird nicht durch mögliche postoperative Komplikationen verhindert oder verzögert.

Nachteile der präoperativen Strahlentherapie:

- Es wurde zumindest im Bereich der Extremität eine erhöhte Rate an postoperativen **Wundheilungsstörungen** beobachtet [3]
- Die Indikationsstellung basiert auf der präoperativen Bildgebung und der hierfür erforderlichen histologischen Sicherung, welche anhand einer Biopsie im Vergleich zum Gesamtpräparat eine etwas eingeschränkte Aussagekraft aufweisen kann, ein definitiver Resektionsstatus liegt nicht vor.

Aufgrund der unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten ist der Vorteil einer neoadjuvanten Therapie auch von der Primärtumorlage abhängig und wird in den entsprechenden Unterkapiteln genauer beleuchtet.

Definitive Radiotherapie

Im Unterschied zur adjuvanten/additiven Strahlentherapie vor oder nach einer Operation bedeutet definitive Strahlentherapie, dass sie als entscheidende lokal kurative Behandlung eines makroskopischen Tumors angewendet wird. Beispiele sind technisch oder funktionell irresektable Sarkome im Kopf-Hals-Bereich, an der Schädelbasis, der Wirbelsäule oder im Becken. Auch in der Rezidivsituation und oder beim komorbiden Patienten kann eine definitve Bestrahlung in Frage kommen. Je nach Tumorgröße und Histologie sind jedoch hohe Strahlendosen erforderlich, um eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen. Um dennoch die Toleranz für Risi-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kostrukturen nicht zu überschreiten, werden auch unkonventionelle Strahlenarten und spezielle Techniken eingesetzt, wie weiter unten ausgeführt. Die angestrebte Gesamtdosis bei irresektablen Weichteilsarkomen des Erwachsenen, Osteo- und Chondrosarkomen sowie Chordomen liegt bei ca. 70 Gy. Zur Wirkungsverstärkung kann der simultane Einsatz einer Hyperthermie und/oder Chemotherapie im Einzelfall sinnvoll sein.

Palliative Radiotherapie

Eine palliative Radiotherapie kann sowohl bei unkontrolliertem Lokalbefund in der metastasierten oder rezidivierten Situation als auch zur Therapie bzw. Vorbeugung von Komplikationen durch die Metastasierung selbst zum Einsatz kommen, z. B. zur Schmerzlinderung oder Restabilisierung bei Knochenläsionen oder bei neurologischen Symptomen infolge von Hirnmetastasen. Hier werden üblicherweise verkürzte Schemata mit erhöhten Einzeldosen angewendet, wobei den Grundprinzipien palliativer Radiotherapie für die entsprechende Metastasenregion gefolgt werden sollte. Hiervon abzugrenzen ist die oligometastasierte Situation, in der komplexere ablative Radiotherapietechniken wie die stereotaktische Radiotherapie mit dem Ziel langfristiger Kontrolle auch beim Sarkom zunehmend Eingang in die klinische Routine finden (siehe unten).

Kurativ intendierte Therapie in der oligometastasierten Situation

Bei malignen Weichteil- und Knochentumoren kann auch im metastasierten Stadium unter bestimmten Bedingungen eine noch kurativ angehbare Situation bestehen. Dies trifft insbesondere zu, wenn eine limitierte Metastasierung in einem oder wenigen Organsystemen vorliegt (sog. Oligometastasierung) und alle Läsionen einem lokal-ablativen Verfahren (Chirurgie, hochdosierte Radiotherapie) zugänglich erscheinen. In diesen Fällen, insbesondere bei limitierter Lungen- oder Hirnmetastasierung, kann eine sogenannte stereotaktisch-ablative Radiotherapie oder Radiochirurgie eine effektive und nebenwirkungsarme Alternative zur Operation darstellen. Auch Kombinationen verschiedener Therapieoptionen sind je nach Resektabilität denkbar. Hierzu werden in Abhängigkeit von Größe und Lage der zu behandelnden Läsionen einmalige Bestrahlungen oder stark hypofraktionierte Konzepte mit hohen Einzeldosen verwendet (z. B. 1 x 18–20 Gy, 3 x 13,5–18 Gy, 5 x 5–10 Gy, etc.), die mit sehr geringen Sicherheitssäumen hochpräzise eingestrahlt werden. Diese Verfahren sind bereits seit Langem für eine umschriebene Anzahl von Hirn- und Lungenmetastasen etabliert und erscheinen hier der lokalen Resektion auf Basis retrospektiver Daten zumindest ebenbürtig. So fanden mehrere kürzlich publizierte Serien übereinstimmend 2-Jahres-Lokalkontrollraten von 86–100 % bei 2-Jahres-Überlebensraten von 43–66 % nach stereotaktischer Bestrahlung von Lungenmetastasen bei Patienten mit Sarkomen [8–10]. Kein Patient in diesen Serien entwickelte eine Grad-3-Toxizität. Zunehmend finden diese Verfahren auch Eingang in die Therapie von Leber-, Knochen- oder Nebennierenherden, wobei ihr Einsatz jedoch immer in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebettet und nach interdisziplinärer Indikationsstellung erfolgen sollte.

Intraoperative Radiotherapie

Bei der intraoperativen Radiotherapie handelt es sich um ein spezielles Verfahren, das in der Regel nicht alleine, sondern in Kombination mit einer neoadjuvanten oder postoperativen perkutanen Bestrahlung als sog. Boost zum Einsatz kommt. Dabei wird während des operativen Eingriffs nach erfolgter Resektion eine einmalige hochdosierte Bestrahlung des gesamten Tumorbettes, der Region mit dem höchsten Risiko für knappe oder positive Absetzungsränder oder des evtl. verbliebenen Resttumors durchgeführt. Prinzipiell kann diese Bestrahlung entweder mit Elektronen (IOERT) oder mittels der sog. Brachytherapie erfolgen. Ziel einer intraoperativen RT ist die Erhöhung der lokalen Kontrolle bei gleichzeitig maximaler Schonung angrenzender Risikostrukturen, welche hierzu aus dem Bestrahlungsfeld verlagert werden (siehe entsprechende Unterkapitel). Typischerweise werden intraoperative Einmaldosen von 10–20 Gy mit 45–50 Gy konventionell fraktionierter perkutaner Bestrahlung kombiniert. Eine Übersicht über die aktuelle Datenlage findet sich bei [11].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Strahlentherapie für die Primärtumorregion

Aufgrund der Unterschiede hinsichtlich Indikationsstellung, Timing, Dosiskonzept sowie zu erwartendem Ergebnis bei Weichteilsarkomen unterschiedlicher Lokalisation und Knochen- bzw. kindlichen Sarkomen werden diese im Folgenden getrennt betrachtet [2].

Weichteilsarkome der Extremität und des Körperstamms

Seit *Rosenberg* et al. 1982 [12] in einer randomisierten Studie zeigen konnten, dass die Kombination aus weiter Exzision und postoperativer Radiotherapie der Amputation beim höhergradigen Weichteilsarkom gleichwertig ist, hat sich dieser Ansatz als lokaltherapeutischer Standard etabliert.

In einer weiteren randomisierten Studie konnten *Yang* et al. 1998 [13] bestätigen, dass die Addition einer Radiotherapie die lokale Kontrolle sowohl für höhergradige (10-Jahres-Lokalkontrolle 78 % vs. 100 %) als auch niedriggradige (10-Jahres-Lokalkontrolle 62 % vs. 96 %) Weichteilsarkome gegenüber der alleinigen weiten Exzision signifikant erhöht. Allerdings fand sich kein signifikanter Überlebensvorteil und im Strahlentherapiearm wurde eine erhöhte Rate an Spätnebenwirkungen (eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, Ödeme) beobachtet. Diese Ergebnisse wurden zwischenzeitlich in einer Vielzahl von prospektiven und retrospektiven Analysen reproduziert [14]. Eine Verbesserung der lokalen Kontrolle durch eine additive Radiotherapie darf somit heute als unstrittig gelten, während ein Überlebensvorteil bisher nicht ausreichend gesichert werden konnte. Hinweise auf einen möglichen Überlebensvorteil ergeben sich jedoch aus einer großen Registerstudie, in der *Koshy* et al. nach Analyse von 6960 Patienten einen Überlebensvorteil (3-Jahres-Überleben 73 % vs. 63 %) zugunsten einer additiven Radiotherapie beim höhergradigen Weichteilsarkom fanden [15]. Allerdings kann aufgrund der Art der Analyse ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, sodass dieses Ergebnis mit Vorsicht bewertet werden muss.

Eine weitere Registerstudie lieferte wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich des Lokalkontrollvorteils durch eine zusätzliche Radiotherapie in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren. *Jebsen* et al. konnten [16] in einer Analyse des skandinavischen Sarkomregisters unter Einschluss von 1093 Patienten belegen, dass prinzipiell alle Subgruppen hinsichtlich der lokalen Kontrolle von einer zusätzlichen Radiotherapie profitieren, der absolute Vorteil jedoch klinisch nicht immer relevant sein muss. Mit steigender Risikokonstellation zeigt sich ein konti-

Tabelle 1. Lokalkontrollraten mit und ohne zusätzliche Strahlentherapie in verschiedenen Subgruppen des Extremitätensarkoms (aus Roeder et al. 2015 [2], modifiziert nach Jebsen et al. 2008 [16])

Weichteilsarkom	5-Jahres-Lokalkontrollrate (%)	
	keine RT (n = 622)	RT (n = 453)
Subkutan – niedriggradig		
Weite Resektion	97	99
Knappe Resektion	97	99
Intraläsionale Resektion	82	93
Tief – niedriggradig		
Weite Resektion	96	98
Knappe Resektion	89	96
Intraläsionale Resektion	75	90
Subkutan – **höhergradig**		
Weite Resektion	86	95
Knappe Resektion	67	87
Intraläsionale Resektion	38	71
Tief – **höhergradig**		
Weite Resektion	80	93
Knappe Resektion	57	82
Intraläsionale Resektion	26	62

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nuierlich zunehmender Vorteil, wobei insbesondere das Vorliegen eines höhergradigen Sarkoms, ein knapper/positiver Resektionsrand sowie ein tiefer Sitz von Bedeutung sind (siehe Tabelle 1).

Letztlich können auf Basis dieser und ähnlicher Arbeiten im Einklang mit internationalen Leitlinien [17, 18] folgende Empfehlungen zur Indikation bzgl. einer additiven Radiotherapie beim Weichteilsarkom der Extremitäten in Kombination mit einer weiten Exzision gegeben werden:

- höhergradiges Weichteilsarkom (G2/G3 nach FNCLCC)
- niedriggradiges Sarkom mit knappem/positivem Absetzungsrand (insbesondere bei einer Größe > 5 cm)
- Rezidivsituation (ohne vorangegangene Radiotherapie)

Dabei bleibt die Indikationsstellung an sich unabhängig vom intendierten Zeitpunkt der Strahlentherapie. Der Vergleich eine prä- und postoperativen Radiotherapie wurde ebenfalls in einer randomisierten Studie untersucht. Hier konnten *O'Sullivan* et al. [3] an 190 Patienten belegen, dass eine präoperative Radiotherapie mit 50 Gy (und ggf. einem postoperativen Boost bei positiven Rändern) verglichen mit einer postoperativen Radiotherapie mit 66–70 Gy in keinem onkologischen Endpunkt zu einem signifikant unterschiedlichen Ergebnis führt, jedoch mit einer deutlich erhöhten Rate an Wundkomplikationen bei gleichzeitig deutlich reduzierter Rate an Spätnebenwirkungen wie höhergradigen Fibrosen, Ödembildung oder Beweglichkeitseinschränkungen einhergeht [6]. Diese prinzipiellen Vor-und Nachteile der präoperativen Radiotherapie konnten inzwischen in einer Reihe weiterer Analysen im Wesentlichen bestätigt werden [14]. Damit sind beim Extremitätensarkom grundsätzlich beide Ansätze möglich und sollten im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden.

Hierbei sollten auch die Möglichkeiten zur Beherrschung von Wundheilungsstörungen bzw. die ggf. ohnehin bestehende Notwendigkeit zur plastischen Wunddeckung in Betracht gezogen werden. Zur Zielvolumendefinition und Dosisverschreibung bestehen mehrere Konsensusempfehlungen [19, 20]. Die Zielvolumendefinition (siehe Kapitel Zielvolumendefinition) sollte auf Basis eines MRT erfolgen. Für die präoperative Bestrahlung entspricht das GTV (gross tumor volume) der Ausdehnung der Läsion in der T1-Sequenz. Das CTV (clinical target volume) wird durch Addition eines meist 1,5 cm breiten axialen und eines 3–4 cm langen longitudinalen Saumes gebildet. An anatomischen Grenzen (z. B. Knochen, nichtinfiltrierte Faszie) kann und sollte das CTV eingeschränkt werden, aber evtl. vorhandenes Ödem (in T2-Wichtung) enthalten. Der anschließend zu addierende PTV-Saum (planning target volume) sollte institutionell in Abhängigkeit der Lagerung und Bildführung festgelegt werden; üblicherweise bewegt sich der PTV-Saum im Rahmen von 0,5–1 cm. Bei der postoperativen Bestrahlung werden zwei Phasen unterschieden. Zur Definition des CTVs für die erste Phase soll die Konturierung des chirurgischen Bettes erfolgen. Zu diesem wird die Addition eines axialen Saums von ca. 1,5 cm und eines longitudinalen Saums von ca. 4 cm empfohlen. Wiederum kann das CTV an anatomischen Grenzen eingeschränkt werden, sollte jedoch die Narbe und evtl. vorhandene Drainageaustrittstellen komplett enthalten. Die PTV-Erweiterung entspricht der präoperativen Therapie. Es schließt sich (falls kein alternatives Boostverfahren durchgeführt wurde) eine 2. Phase an, bei der die Expansion der Resektionshöhle in longitudinaler Richtung auf ca. 2 cm vermindert werden kann. Wenn immer möglich sollte die Aussparung von mindestens einem Drittel der Zirkumferenz zur Verringerung des Lymphödemrisikos angestrebt werden.

Die allgemein empfohlene Dosis bei präoperativer Durchführung der Radiotherapie beträgt 50 Gy in konventioneller Fraktionierung (1,8–2 Gy pro Tag). Sie kann (z. B. bei positiven Resesektionsgrenzen) durch einen intra- oder postoperativen Boost (mittels IOERT, Brachytherapie oder perkutan) mit etwa 10–20 Gy ergänzt werden. Allerdings wird der Wert einer solchen Boostaufsättigung, insbesondere wenn sie perkutan erfolgen soll, zunehmend in Frage gestellt [21]. Für die postoperative Durchführung der Radiotherapie wird für die 1. Phase ebenfalls eine Dosis von 50 Gy in konventioneller Fraktionierung empfohlen. Die Dosis der 2. Phase sollte sich nach dem Resektionsrand richten. Allgemein werden 10–16 Gy bei R0, 16–18 Gy bei R1 und 20–26 Gy bei R2-Situation empfohlen [17], sofern nicht ein intra- oder postoperativer Boost mittels IOERT oder Brachytherapie erfolgt ist. Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass eine Dosis-Wir-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kungsbeziehung im postoperativen Setting sowohl hinsichtlich der lokalen Kontrolle als auch der Spättoxizität besteht [22], sodass die Verordnung der Dosis im Einzelfall zwischen diesen Endpunkten abgewogen werden sollte.

Die Bestrahlungstechnik hat sich in den letzten Jahren stetig fortentwickelt. Neben dem langjährigen Standardverfahren, der sog. 3D-konformalen Radiotherapie mit Photonen, finden inzwischen zunehmend verbesserte Photonentechniken wie intensitätsmodulierte Verfahren (IMRT, VMAT, Tomotherapie) und bildgeführte Techniken (IGRT) Eingang in die klinische Routine. Bei Weichteilsarkomen der Extremitäten ermöglichen diese eine bessere Abdeckung des Zielvolumens bei gleichzeitig verbesserter Schonung insbesondere des Knochens und sollten deshalb bevorzugt angewendet werden. In einer großen kürzlich publizierten retrospektiven Arbeit konnte für intensitätsmodulierte Techniken sowohl ein signifikanter Vorteil in der lokalen Kontrolle als auch im Hinblick auf die Toxizität gegenüber der 3D-konformalen RT belegt werden [23].

Retroperitoneales Weichteilsarkom

Retroperitoneale Sarkome unterscheiden sich vielerlei Hinsicht von Extremitätensarkomen. Aufgrund ihrer oft erheblichen Größe, der vielfältigen Lagebeziehungen zu vitalen Strukturen sowie der eingeschränkten Abgrenzbarkeit anatomischer Kompartimente sind weite Resektionsränder nur selten zu erreichen. Dies geht mit einer deutlich erhöhten Lokalrezidivrate und einem verringerten Überleben im Vergleich zu Sarkomen anderer Lokalisationen einher [24]. Weiterhin stellen Lokalrezidive die häufigste Progressionsmanifestation dar und bilden eine wesentliche Ursache der krankheitsspezifischen Mortalität [25]. Daraus ergibt sich zumindest theoretisch eine klare Rationale für den Einsatz einer additiven Radiotherapie.

Ausgehend vom Extremitätensarkom, bei dem der absolute Lokalkontrollvorteil mit knapperen Resektionsgrenzen immer weiter ansteigt [16], sollte der Vorteil einer zusätzlichen Radiotherapie beim retroperitonealen Sarkom eigentlich noch ausgeprägter sein. Leider existieren jedoch keine abgeschlossenen randomisierten Studien, die zweifelsfrei eine Überlegenheit der additiven Radiotherapie belegen würden. Retrospektive Vergleiche deuten jedoch auf eine in der Regel deutlich verbesserte lokale Kontrolle und ein teilweise verbessertes Überleben hin [26–28]. Eine kürzlich veröffentlichte SEER-Analyse beschrieb ebenfalls einen Überlebensvorteil für eine additive Bestrahlung [29]. Allerdings ist die Einstrahlung adäquater Dosen (> 60 Gy) aufgrund der Größe der notwendigen Volumina und der Nähe strahlensensibler Strukturen im Retroperitoneum im Gegensatz zum Extremitätensarkom zumindest bei postoperativem Einsatz häufig limitiert. Deshalb nehmen neodjuvante Ansätze, moderne Bestrahlungsverfahren sowie alternative Boosttechniken beim retroperitonealen Sarkom einen noch größeren Stellenwert ein.

Vor allem die weitgehende Verdrängung angrenzender Risikoorgane (z. B. Dünndarm) und die niedrigere Gesamtdosis führen im neoadjuvanten Setting zu einer deutlich geringeren Dosisbelastung der Normalgewebsstrukturen und machen damit eine sinnvolle Bestrahlung in vielen Fällen überhaupt erst möglich. Moderne Bestrahlungstechniken (IMRT, IGRT) tragen ebenfalls zur homogenen Abdeckung und zur Senkung der Nebenwirkungsrate bei. Alternative Boostverfahren (z. B. IOERT) können zur weiteren Dosiseskalation eingesetzt werden, ohne die Nebenwirkungsrate wesentlich zu steigern. Eine Reihe von neueren prospektiven und retrospektiven Arbeiten bestätigt, dass durch die Kombination von neoadjuvanter Radiotherapie, erweiterter Chirurgie und ggf. zusätzlichem Einsatz alternativer Boostverfahren vergleichweise hohe Lokalkontrollraten (5-Jahres-Lokalkontrolle 60–72 %) mit nachfolgend guten Überlebensraten bei akzeptablem Nebenwirkungen selbst in prognostisch sehr ungünstigen Kollektiven erzielt werden können [30, 31]. Beispielsweise berichteten *Pawlik* et al. [30] von einer kombinierten Analyse zweier prospektiver Studien zur Evaluation einer neoadjuvanten Bestrahlung. Bei 54 von 57 anschließend operierten Patienten konnte eine makroskopisch komplette Resektion erreicht werden. 32 Patienten erhielten einen zusätzlichen Boost mittels IOERT oder Brachytherapie. Die 5-Jahres-Lokalkontrollrate lag bei 60 %, das 5-Jahres-Überleben bei 61 %. Diese Ergebnisse werden durch eine kürzlich berichtete Interimsanalyse einer Phase-II-Studie aus Heidelberg bestätigt, welche eine Kombination aus neoadjuvanter IMRT (50–56 Gy), Operation und IOERT (10–12 Gy) untersucht hat [31]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Monaten lagen die 5-Jahres-Lokalkontrollraten bei 72 % und das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 74 %. Akut- und Spätnebenwirkungen waren gering ausgeprägt bei akzeptabler postoperativer Komplikationsrate. Ohnehin konnten *Bartlett* et al. [32] belegen, dass eine präoperative Radiotherapie gegenüber einer alleinigen Resektion nicht mit einer vermehrten postoperativen Morbidität oder Mortalität einhergeht.

Obwohl mit einer weiteren Klärung des Stellenwertes einer neoadjuvanten Radiotherapie letztlich frühestens nach Abschluss der derzeit laufenden randomisierten EORTC 62092 Phase-III-Studie (STRASS-Studie) zu rechnen ist, hat dieses Konzept bereits Einzug in internationale Leitlinien gefunden [17]. Bei neoadjuvanter Therapie beinhaltet das Zielvolumen üblicherweise den makroskopisch sichtbaren Tumor mit einem Sicherheitssaum von etwa 2 cm in alle Richtungen. Dieser Saum kann in Bereichen nicht betroffener anatomischer Grenzen (z. B. Knochen) reduziert werden. Die übliche Dosis beträgt 45–50 Gy. Ggf. kann eine integrierte Boostaufsättigung in Randbereichen erfolgen, in denen mit einem positiven Ansetzungsrand während der Resektion zu rechnen ist [33].

Weichteilsarkom des Kopf-Hals-Bereichs

Die Behandlungsempfehlungen für Sarkome im Kopf-Hals-Bereich orientieren sich in Abwesenheit prospektiver oder lokalisationsspezifischer Studien weitgehend an den Extremitätensarkomen. Die wenigen publizierten Serien zeigen überwiegend eine Erhöhung der lokalen Kontrolle durch eine zusätzliche Bestrahlung gegenüber einer alleinigen Operation [34, 35], wobei diese in der Regel postoperativ durchgeführt wurde. Insgesamt werden gemäß der vorliegenden Literatur etwas geringere Lokalkontrollraten als beim Extremitätensarkom erreicht [36]. Dies könnte mit den im Vergleich etwas eingeschränkteren Möglichkeiten zur weiten Resektion zusammenhängen. In Anlehnung an die strahlentherapeutischen Ergebnisse bei typischen Kopf-Hals-Tumoren (z. B. Plattenepithelkarzinomen) sollten aufgrund der klaren dosimetrischen Vorteile möglichst bildgeführte intensitätsmodulierte Verfahren eingesetzt werden.

Ewing-Sarkom

Ewing-Sarkome gelten bereits seit Ihrer Erstbeschreibung als relativ strahlensensible Tumoren. Die Strahlentherapie hat einen festen Stellenwert im Rahmen der multimodalen Therapie des Ewing-Sarkoms. Sie kann dabei entweder additiv zur Operation oder als alleiniges lokaltherapeutisches Verfahren eingesetzt werden [37]. Grundsätzlich stellt die Operation bei gegebener Resektabilität und akzeptablem funktionellen Defizit die Methode der Wahl dar, da sie in den meisten vergleichenden Serien etwas höhere Lokalkontrollraten erzielte [37]. Bei den oft jungen Patienten bietet die definitive Strahlentherapie jedoch immer dann eine sinnvolle Alternative, wenn eine vollständige Resektion nicht oder nur mit unverhältnismäßig großen Funktionseinbußen zu erzielen wäre. Bei Risikokonstellationen, z. B. geringem histologischem Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie, mikroskopisch inkompletter Resektion oder Lage des Primärtumors im Becken, sollte eine adjuvante oder additive Radiotherapie erwogen werden [37]. Bei fraglicher Resektabilität kann auch eine präoperative Radiotherapie analog der Weichteilsarkome sinnvoll sein. In Fällen limitierter pulmonaler Metastasierung kann weiterhin eine Ganzlungenbestrahlung erwogen werden [37]. Die Strahlentherapie sollte dabei immer in ein therapeutisches Gesamtkonzept eingebettet sein, wobei auch besondere, teils überadditive Toxizitäten bei Einsatz bestimmter Chemotherapiesubstanzen berücksichtigt werden müssen. Alle genannten Optionen sind in den aktuell rekrutierenden Studienprotokollen (z. B. EWING 2008) abgebildet. Wenn immer möglich sollten Patienten mit Ewing-Sarkomen in diese Studien eingebracht oder zumindest analog behandelt werden. Näheres siehe entitätenspezifisches Kapitel.

Osteosarkom

Im Gegensatz zum Weichteilsarkom spielt hier die Strahlentherapie im üblicherweise multimodalen Therapiekonzept eine eher untergeordnete Rolle. Zum einen gelten Osteosarkome als wenig strahlensensibel, sodass hohe Dosen zur Erreichung sinnvoller Ergebnisse eingestrahlt werden müssen. Zum zweiten ist die Gesamtprognose wesentlich vom Auftreten bzw. der Vermeidung einer Fernmetastasierung abhängig, während durch die üblichen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Kombinationen von Resektion und Systemtherapie bereits hohe Lokalkontrollraten erzielt werden können. Die Strahlentherapie bleibt damit im Wesentlichen den Situationen vorbehalten, in denen operativ keine vollständige Resektion erzielt werden konnte, z. B. im Falle einer R1/R2-Resektion oder einer Rezidivsituation. Sollte eine Resektion überhaupt nicht möglich sein, kann eine definitive Radiotherapie als Lokaltherapie eingesetzt werden.

Aufgrund der dann häufig kritischen Lage im Hinblick auf zu erwartende Nebenwirkungen können solche Patienten von einer Partikelbestrahlung profitieren. Diese wird aktuell in mehreren Studien untersucht, beispielsweise im Rahmen des OSCAR-Protokolls am Heidelberger Ionenstrahlzentrum, in welches auch Münchener Patienten bereits eingebracht wurden. Weiterhin kann bei Metastasierung eine palliative Radiotherapie zum Einsatz kommen, wobei z. B. im Falle einer Oligometastasierung auch spezielle, sog. ablative Radiotherapietechniken eine Alternative zum operativen Vorgehen darstellen können. Im Rahmen der Resektion des Primärtumorbefundes kann weiterhin eine extrakorporale Radiotherapie vor einer autologen Retransplantation des befallenen Knochens zu Rekonstruktionszwecken erwogen werden, wenn eine Versorgung mittels Prothese, Allograft oder Umstellungsoperation unvorteilhaft wäre [38]. Für nähere Einzelheiten zur Indikationsstellung und Durchführung verweisen wir auf das entsprechende Entitätenkapitel.

Chondrosarkom

Ähnlich wie beim Osteosarkom spielt die Strahlentherapie auch beim Chondrosarkom eine untergeordnete Rolle. Auch hier bleibt sie bei prinzipiell resektablen Befunden Hochrisikokonstellationen, wie vorhandener oder antizipierter mikroskopischer Rest- oder Rezidivsituationen, vorbehalten [39]. Ähnlich dem Weichteilsarkom kann die Strahlentherapie dann prä- oder postoperativ eingesetzt werden [40]. Bei Befunden, die einer Resektion nicht oder nur mit massiven funktionellen Einbußen zugänglich wären (z. B. Chondrosarkome im Bereich der Schädelbasis, der Wirbelsäule oder des Sakrums) kann eine definitive Bestrahlung erwogen werden. Bei Einsatz kombinierter Photonen-Partikel-Techniken oder alleiniger Partikelbestrahlungen konnten dabei auch langfristig sehr hohe Lokalkontrollraten bei geringer Toxizität erzielt werden [41]. Besondere Kriterien gelten für mesenchymale und myxoide Chondrosarkome, welche als weniger strahlenresistent gelten [42, 43]. Ähnlich dem Osteosarkom spielt die Radiotherapie weiterhin eine Rolle in der palliativen und oligometastasierten Situation sowie im Rahmen möglicher Rekonstruktionen mittels Autografts. Für nähere Einzelheiten zur Indikationsstellung und Durchführung verweisen wir auf das entsprechende Entitätenkapitel.

Chordome

Bei gegebener Resektabilität ohne massive funktionelle Einschränkung ist die komplette Entfernung mit adjuvanter Bestrahlung die Therapie der Wahl [44]. Bei inkompletter Resektion, zu erwartendem relevantem Funktionsverlust oder Inoperabilität besteht die Indikation zur definitiven Radiotherapie. Diese sollte bevorzugt mit Partikeltechniken erfolgen, für die deutlich bessere Ergebnisse als für eine reine Photonentherapie vorliegen. Insbesondere im Bereich der Schädelbasis und sakral können damit hohe Lokalkontrollraten bei gutem funktionellem Ergebnis erzielt werden [45, 46]. Näheres siehe entitätenspezifisches Kapitel.

Benigne Weichteil- und Knochentumoren

Diese Erkrankungen stellen im Hinblick auf die Lokaltherapie vor allem eine Domäne der Chirurgie dar. Die Strahlentherapie bleibt im Wesentlichen der inoperablen oder palliativen Situation vorbehalten. Im Einzelfall sollte ihr Einsatz auch bei mehrfachen Rezidiven oder Hochrisikokonstellationen (z. B. inkomplette Resektion ohne sinnvolle Nachresektionsmöglichkeit) im interdisziplinären Setting zumindest geprüft werden. Näheres kann den entitätenspezifischen Kapiteln entnommen werden.

Strahlentherapie von Metastasen

Knochenmetastasen

Allgemeine Zielsetzung der Strahlentherapie von ossären Metastasen sind eine lang andauernde **Analgesie** sowie eine **Stabilisierung befallener Knochenpartien**, die jedoch bei Vorliegen von Osteolysen erst nach 2–3 Monaten zu erwarten ist und ggf. radiologisch kontrolliert werden sollte. Die

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

schmerzlindernde Wirkung setzt dagegen in der Regel bereits nach wenigen Sitzungen ein. Unabhängig von der Lage und der histologischen Typisierung sprechen schmerzende Knochenmetastasen in der Regel sehr gut auf eine Strahlentherapie an (70–90 % Schmerzreduktion bis Schmerzfreiheit).

Dosierung und Fraktionierung werden in Abhängigkeit von der Ausdehnung und Lage der Metastasen sowie der Lebenserwartung des Patienten sorgfältig abgewogen. Im Allgemeinen ist bei konventioneller Fraktionierung (5 x 2,0–3,0 Gy pro Woche) eine Gesamtdosis von 30–40 Gy erforderlich [47]. Randomisierte Studien zeigten keine Nachteile hypofraktionierter Behandlungsschemata bezüglich der Schmerzreduktion bei günstiger Reduktion der Therapiedauer (1 x 8 Gy oder 5 x 5 Gy). Dabei kann die Einzeitbestrahlung im Bedarfsfall auch wiederholt werden. Schemata mit niedriger Gesamtdosis sollten vor allem bei kurzer Lebenserwartung und immobilen Patienten eingesetzt werden. Kann in der Knochenszintigrafie eine deutliche Speicherung multipler Skelettfiliae dokumentiert werden, kann auch eine Behandlung mit Radionukliden vorgenommen werden (Rhenium, Strontium und Phosphor).

Bei Oligometastasierung und günstig eingeschätzter Lebenserwartung können individuell auch aggressivere Therapiestrategien unter lokal kurativem Aspekt sinnvoll sein. So liegen beispielsweise erste Erfahrungen zur Körperstereotaxie von Sarkommetastasen der Wirbelsäule vor mit 3 Fraktionen à 10 Gy [48].

Insbesondere für **Ewing-Sarkome** konnte der Wert einer Lokaltherapie aller Tumormanifestationen auch in der metastasierten Situation gezeigt werden: Nach Operation und/oder Strahlentherapie der Metastasen war das krankheitsfreie Überleben der Patienten mit Metastasen deutlich günstiger als bei fehlender Lokaltherapie [49]. Im Rahmen des EWING-2008-Protokolls ist eine Strahlenbehandlung aller Knochenherde mit einer Mindestdosis von 45 Gy vorgesehen.

Ein **operatives Vorgehen** ist dann gerechtfertigt, wenn die Prognose der Patienten günstiger erscheint (einzelne Filia) oder Komplikationen drohen (bei pathologischer Fraktur tragender Knochen, drohender oder bereits bestehender Lähmung und zur Besserung oder Beseitigung von Immobilität). Nach dem operativen Eingriff wird in der Regel eine Strahlentherapie angeschlossen.

Lungen- und Lebermetastasen

Treten bei einem Weichteilsarkom Lungenmetastasen auf, sollten neben einer systemischen Therapie auch lokale Therapien diskutiert werden, die möglicherweise den weiteren Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Als **Alternative zur Operation** können einzelne Lungenmetastasen auch mit einer Körperstereotaxie strahlenbehandelt werden; die lokale Kontrolle liegt bei ca. 80 % nach 2 Jahren, die Rate an höhergradigen Nebenwirkungen unter 5 %. Diese Methode eignet sich auch für Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion [50, 51]. Ähnliche Ergebnisse sind auch bei Lebermetastasen zu erzielen.

Für das Ewing-Sarkom konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Lungenmetastasen von einer **Ganzlungenbestrahlung** profitieren und Patienten mit Thoraxwandtumoren von einer Strahlentherapie des ipsilateralen Hemithorax. Die Dosisempfehlung variiert mit dem Patientenalter zwischen 15 und 20 Gy unter Verwendung niedriger Einzeldosen [52].

Hirnmetastasen

Unabhängig von der zugrunde liegenden Tumorentität richtet sich die Behandlung von Hirnmetastasen nach ihrer Anzahl, Größe und Lage, dem Allgemeinzustand des Patienten und der extrakraniellen Tumorkontrolle. Bei ≤ 3 Hirnmetastasen kommen eine Resektion oder eine einzeitige **stereotaktische Strahlentherapie** (Radiochirurgie) in Betracht. Dafür wird die in der Schnittbildgebung dargestellte Raumforderung mit 1 mm Sicherheitssaum aus einer Vielzahl von Einstrahlrichtungen behandelt; die Dosis in der Metastase addiert sich zu etwa 20 Gy, das umliegende Hirngewebe wird dagegen gut geschont. Die Verträglichkeit ist gut, die lokale Kontrollrate in der bestrahlten Region lag auch bei Sarkommetastasen bei > 80 %. Das mittlere Überleben betrug in einem Kollektiv von 21 Sarkompatienten mit 60 radiochirurgisch behandelten zerebralen Läsionen 16 Monate [53].

Liegen multiple Hirnmetastasen vor, besteht die Indikation zur **Ganzschädelbestrahlung**. Eine

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

häufig gewählte Dosierung ist 10 Fraktionen à 3 Gy mit der Option auf eine zusätzliche lokale Dosiserhöhung an einzelnen Herden, die in 3D-Technik fraktioniert oder einzeitig in stereotaktischer Technik realisiert werden kann.

Physikalische Grundlagen verschiedener Strahlarten

Aufgrund der weiten Verfügbarkeit werden derzeit in den meisten Kliniken und Praxen **Linearbeschleuniger** eingesetzt, die mit hochenergetischen **Photonen** (4–25 MV) eine große Eindringtiefe besitzen und gleichzeitig die Option einer **Elektronen**bestrahlung für oberflächliche Zielvolumina bieten (z. B. postoperative Narben und Drainagestellen). Die von ihnen erzeugte Dosisverteilung kann mithilfe moderner Planungssysteme dreidimensional berechnet und optimiert werden, sodass durch eine Schonung kritischer Organe und Gewebe die Rate an schweren Nebenwirkungen in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat. Der Einsatz einer solchen **3D-konformalen Strahlentherapie** ist heute in der Therapie der Sarkome das obligate Minimum. Moderne Strahlentherapietechniken wie die intensitätsmodulierte Radiotherapie in ihren verschiedenen Spielarten (VMAT, RapidArc, Tomotherapie, etc.) sowie stereotaktische Techniken setzen ebenfalls hochenergetische Photonen ein und werden überwiegend mittels Linearbeschleunigern verabreicht. Sie ermöglichen jedoch eine präzisere Einstrahlung mit homogener Abdeckung der Zielvolumina bei gleichzeitig verbesserter Schonung der angrenzenden Organe und Strukturen und sind deshalb in den meisten Fällen zu bevorzugen.

Im Gegensatz hierzu zeigen Partikel- oder bessere Ionenstrahlen eine grundlegend andere Dosisverteilung im Gewebe. Bei **Protonen** und **Schwerionen** handelt es sich um eine sogenannte invertierte Dosisverteilung. Während Photonen im Körper ein Dosismaximum bei wenigen Zentimetern unter der Hautoberfläche aufweisen, sind **Partikelstrahlen** durch eine geringere Eintrittsdosis gekennzeichnet und deponieren in Abhängigkeit von ihrer Energie die Dosis im sogenannten Bragg-Peak, einer Dosisspitze (Abbildung 1). Diese Dosisspitze kann zielgerichtet in den Tumorbereich gelenkt werden. Hierdurch ergibt sich eine Reduktion der Dosis im gesunden Gewebe, d. h. eine erniedrigte integrale Dosis. Vor allem werden hierbei Niedrigdosisbereiche reduziert. In manchen Fällen kann es hierdurch möglich sein, die Dosis am Tumor zu erhöhen und damit die lokale Kontrolle zu steigern. Partikelstrahlen umfassen eine Gruppe von verschiedenen Strahlenarten, die sich alle hinsichtlich dieser physikalischen Eigenschaften ähneln. Protonen haben eine vergleichbare biologische Wirkung zu Photonen, während Schwerionen, z. B. Kohlenstoffionen, eine höhere biologische Wirksamkeit aufweisen. Letzteres könnte bei speziellen Tumorgruppen sinnvoll sein und wird derzeit im Rahmen von klinischen Studien untersucht.

Insbesondere wenig strahlensensible Subentitäten wie Chordome, Chondrosarkome und Osteosarkome können von einer Partikeltherapie profitieren:

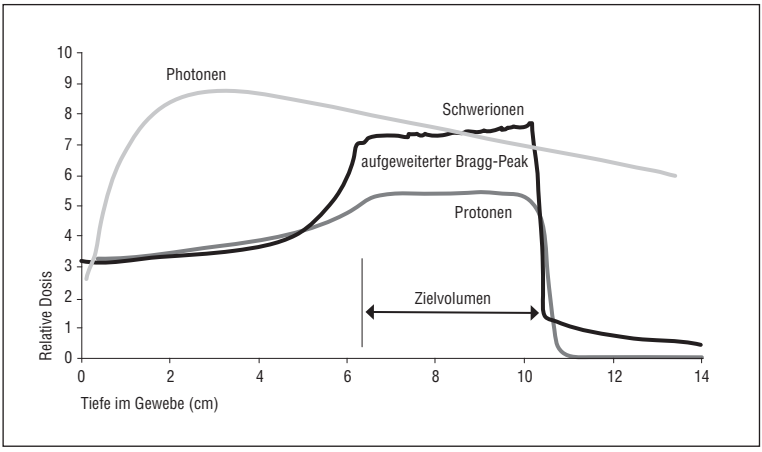


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Tiefendosiskurven verschiedener Strahlarten (aus Roeder et al. 2015) [2].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Gerade wenn sie im Bereich der **Schädelbasis** liegen, hat sich die Partikeltherapie sogar bereits zum Goldstandard entwickelt. Ein unlängst publiziertes interdisziplinäres Positionspapier hat alle Daten zur Strahlentherapie evaluiert und empfiehlt hier, immer die Möglichkeit der Partikeltherapie zu prüfen (*Stacchiotti* et al. 2017) [54].

Zusammenfassend ist die Verfügbarkeit der Partikeltherapie nur an einigen Behandlungszentren gegeben. Für Chordome und Chondrosarkome konnten gute Ergebnisse gezeigt werden, daher sollte insbesondere bei Tumoren an der Schädelbasis die Möglichkeit für eine Partikeltherapie geprüft werden. Wichtig ist zu wissen, dass moderne Techniken der Strahlentherapie, z. B. eine IMRT mit simultanem integriertem Boost, Stereotaxie, IORT oder Brachytherapie (s. u.) ebenfalls eine Dosiseskalation ermöglichen, die einer Protonentherapie gleichkommen kann. Daher kann heute in vielen Fällen eine vergleichbare Dosis auch mit Photonen verschrieben werden. Für eine generelle Überlegenheit der Protonen liegen bisher keine klinischen Daten vor. Eine Reihe von prospektiven Studien wird derzeit durchgeführt. Für die Schwerionentherapie werden derzeit ebenfalls verschiedene klinische Situationen in prospektiven Studien evaluiert.

Standardtechniken der Strahlentherapie

Lagerung

Voraussetzung für eine fraktionierte Strahlenbehandlung ist eine stabile, reproduzierbare Lagerung des Patienten, ggf. unter Einsatz von Lagerungshilfen wie thermoplastischen Masken, Vakuumkissen oder Vakuummatratzen. Diese werden im Rahmen der Planungsuntersuchung individuell für jeden Patienten nach den jeweiligen Bedürfnissen angefertigt.

Planungs-CT

Grundlage der weiteren Bestrahlungsplanung ist eine Computertomografie der Tumorlokalisation und -umgebung in der für die Strahlenbehandlung gewählten Lagerung (Planungs-CT). Die Bilddaten der individuellen Anatomie des Patienten werden in die entsprechende Planungssoftware überspielt und stehen zur weiteren Zielvolumendefinition und physikalischen Bestrahlungsplanung zur Verfügung. Dabei kann je nach Lage und Art der geplanten Strahlentherapie eine intravenöse KM-Gabe zur besseren Abgrenzbarkeit sinnvoll sein. Für Körperlokalisationen, die periodischen Bewegungen wie der Atmung ausgesetzt sind, können spezielle Techniken wie z. B. 4D-CTs zur Visualisierung der Bewegung eingesetzt werden. Durch geeignete Software kann auch andere Schnittbilddiagnostik wie eine diagnostische MRT oder ein PET-CT mit dem Planungs-CT zumindest in gewissen Grenzen fusioniert und visualisiert werden.

Zielvolumendefinition

Zur exakten Definition des anatomischen Volumens, das eine bestimmte Strahlendosis erhalten soll (Zielvolumen) muss dem Radioonkologen die relevante Schnittbilddiagnostik vorliegen, die den Tumor und seine Lagebeziehung zu anatomischen Strukturen darstellt (diagnostisches CT, MRT, PET-CT). Letztlich soll der Tumor (gross tumor volume, **GTV**) bzw. das Tumorbett mit einem Sicherheitssaum für mögliche mikroskopische Tumorausbreitung (clinical target volume, **CTV**) und einem weiteren Sicherheitssaum für die Variabilität der Patientenlagerung bei der täglichen Durchführung der Strahlentherapie (planning target volume, **PTV**) erfasst werden.

Diese Zielvolumina müssen durch den behandelnden Radioonkologen Schicht für Schicht im Planungs-CT eingezeichnet werden und bilden die Grundlage für die weitere physikalische Bestrahlungsplanung. Für eine *präoperative* Strahlentherapie wird das GTV typischerweise auf der Basis einer axialen, T1-gewichteten, kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenz konturiert. Eine T2-gewichtete Sequenz ist hilfreich zur Darstellung des Begleitödems, das als potenziell tumorkontaminiert anzusehen ist. Je nach Lage und Histologie werden anschließend Sicherheitssäume für einen potenziell bestehenden subklinischen Befall addiert (siehe oben), welche üblicherweise im Bereich von mehreren Zentimetern liegen. Hierzu bestehen für die meisten Histologien und Körperregionen Konsensusempfehlungen. In der *postoperativen* Situation müssen neben der präoperativen Diagnostik auch der Operationsbericht und der histopathologische Befund für die Festlegung des Bestrahlungsvolumens berücksichtigt werden. Durch Inkludierung des gesamten operativ manipulierten Gebiets ein-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

schließlich der Narben und Drainageaustritte ist das Planungsvolumen für eine postoperative Strahlenbehandlung in der Regel erheblich größer, als es bei präoperativer RT erforderlich wäre. Zudem ist postoperativ eine zusätzliche lokale Dosiserhöhung (Boost) indiziert, bei der die Bestrahlungsfelder auf die initiale Tumorausdehnung mit longitudinalen Sicherheitsabständen von etwa 2 cm verkleinert werden.

Physikalische Bestrahlungsplanung

An die Zielvolumendefinition schließt sich die physikalische Bestrahlungsplanung an. Hier wird unter Zuhilfenahme komplexer Softwaresysteme eine Dosisverteilung im Gewebe berechnet. Diese wird solange optimiert, bis sowohl eine akzeptable Abdeckung der zu bestrahlenden Zielvolumina als auch eine möglichst geringe Belastung der umliegenden Normalgewebsstrukturen erreicht ist. Je nach Verfahren können sich die angewandte Optimierungsstrategie sowie die erreichbare Dosisverteilung deutlich unterscheiden, siehe hierzu das folgende Kapitel.

Techniken der perkutanen Therapie

3D-konformale Therapie

Um eine optimale Schonung nichtinfiltrierter Strukturen zu erzielen (bei Extremitätensarkomen zur Vermeidung eines chronischen Ödems; bei retroperitonealen Sarkomen zur Schonung von Nieren, Leber, Darm, Rückenmark u. a.), ist bei einer perkutanen Radiotherapie der Einsatz einer CT-gestützten dreidimensionalen Planung obligat. Dabei werden günstige Einstrahlwinkel ausgewählt und die Strahlenfelder durch Multileafkollimatoren (MLC) individuell eingegrenzt. Die Dosisverteilung wird durch manuelle Anpassung der Zahl und Form der Felder, der Einstrahlrichtungen sowie der relativen Wichtung der Felder optimiert (sog. Vorwärtsplanung). Ziel ist es, die verschriebene Dosis im Planungsvolumen zu erreichen und gleichzeitig die Dosis im umliegenden Gewebe möglichst gering zu halten.

Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT = intensity modulated radiation therapy) beruht auf einer inhomogenen Dosisapplikation aus jeder der gewählten Einstrahlrichtungen. Vorgegeben werden die gewünschte Dosisverteilung im eingezeichneten Planungsvolumen sowie Grenzen für die maximal erlaubte Dosisbelastung an ausgesuchten Normalgeweben. Durch inverse Bestrahlungsplanung wird dann für jede kleinste Bestrahlungsuntereinheit innerhalb eines Einstrahlwinkels (*beamlet*) die erforderliche Dosisintensität optimiert.

Die praktische Umsetzung am Linearbeschleuniger kann entweder als **statische IMRT** erfolgen, indem für jede Einstrahlrichtung eine Vielzahl von Subfeldern mittels Multileafkollimator computergesteuert nacheinander eingestellt und bestrahlt werden (*step and shoot*), oder alternativ als **dynamische IMRT** mit einer kontinuierlichen Bewegung der Leafs unter laufender Bestrahlung (*sliding window*).

Der Vorteil der IMRT besteht darin, dass die **Konformalität** der Dosisverteilung erheblich verbessert werden kann, d. h. auch bei kompliziert geformten bzw. konkaven Planungsvolumina ist eine sehr gute Anpassung des Hochdosisbereichs an das PTV möglich. Die benachbarten Normalgewebe können besser geschont und unerwünschte Dosisspitzen vermieden werden (Abbildung 2). Für Extremitätensarkome konnte in Planvergleichen gezeigt werden, dass die IMRT im Vergleich zur 3D-konformalen RT sowohl eine verbesserte Dosisabdeckung im Zielvolumen als auch eine verbesserte Knochen- und Weichgewebeschonung außerhalb des Zielvolumens erlaubt [55, 56].

In den ersten klinischen Studien mit IMRT bei Weichteilsarkomen der Extremitäten konnten sehr günstige Ergebnisse erzielt werden. Von 41 Patienten mit prognostisch ungünstigen Tumoren (68 % > 10 cm, 83 % high grade, 51 % Resektionsrand ≤ 1 mm), die prä- oder postoperativ eine IMRT erhielten, entwickelten bei einer mittleren Nachbeobachtung von 35 Monaten lediglich 2 ein Lokalrezidiv (lokale Kontrollrate nach 5 Jahren 95 %) [57]. Auch bei kindlichen Rhabdomyosarkomen der Kopf-Hals-Region (n = 28, 75 % parameningealer Sitz) konnte mit IMRT eine exzellente lokale Kontrolle von 94 % nach 3 Jahren bei geringer Spättoxizität erzielt werden [58]. In einem großen retros-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

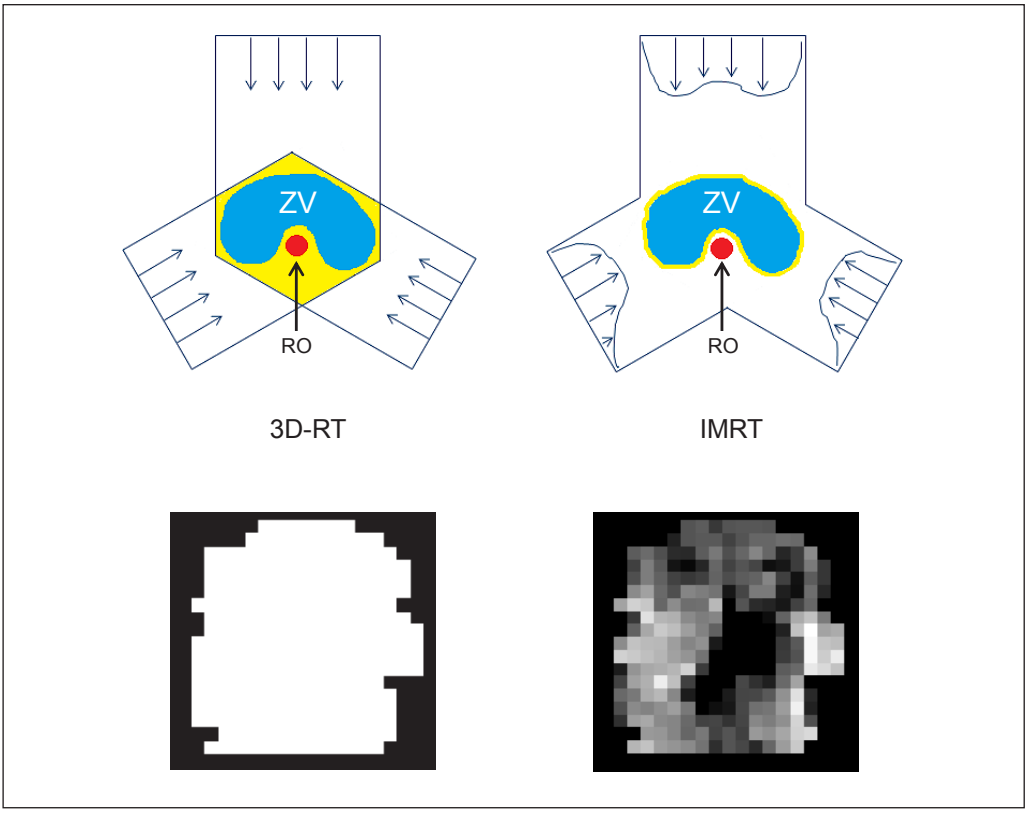


Abbildung 2. Schematische Darstellung einer IMRT (ZV: Zielvolumen, RO: Risikoorgan, gelb: Hochdosisareal, oben: schematische Bestrahlungsplanung (links 3D-CRT, rechts IMRT), unten: Feldformung mit Fluenzmuster (links 3D-CRT, rechts: IMRT); deutlich verbesserte Anpassung des Hochdosisareals an das Zielvolumen und verbesserte Schonung des Risikoorgans (aus Roeder et al. 2016) [83].

pektiven Vergleich konnten *Folkert* et al. [23] kürzlich die Überlegenheit der IMRT gegenüber einer 3D-konformalen Therapie sowohl hinsichtlich der Lokalrezidivrate als auch der Nebenwirkungen belegen.

VMAT- und/oder **RapidArc-Bestrahlungen** stellen Spezialfälle der dynamischen IMRT dar. Hierbei wird die Dosis im Rahmen einer kontinuierlichen Rotation des Bestrahlungskopfes um den Patienten appliziert. Dabei werden neben den dynamisch angepassten Multileafkollimatorstellungen zur Feldformung auch die Rotationsgeschwindigkeit und die Dosisleistung zur Modulation der Dosisverteilung kontinuierlich angepasst. Mit dieser Form der IMRT lassen sich noch etwas günstigere Dosisverteilungen (ähnlich der Tomotherapie) bei gleichzeitig deutlich reduzierter Bestrahlungszeit erzielen.

Einen weiteren Spezialfall einer IMRT stellt die **Tomotherapie** dar. Hierbei wird ein fächerartiger schmaler Strahl mittels binärem MLC moduliert und um den Patienten bei gleichzeitigem Tischvorschub rotiert (sog. helikale IMRT). Alle oben genannten Aspekte der IMRT gelten auch für die Tomotherapie [59], wobei sie sich ganz besonders eignet für die Behandlung von großen, komplexen oder multiplen Zielvolumina (Abbildung 3). Für retroperitoneale Sarkome konnte eine besonders gute Schonung von Dünndarm und Niere gezeigt werden [60].

Mithilfe der IMRT bzw. Tomotherapie ist auch eine **inhomogene Dosisverschreibung** möglich geworden. Innerhalb des Planungsvolumens kann ein Subvolumen definiert werden, das während der täglichen RT-Fraktion jeweils eine etwas höhere Dosis erhält (z. B. 2,2 Gy statt 1,8–2,0 Gy Einzeldosis);

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

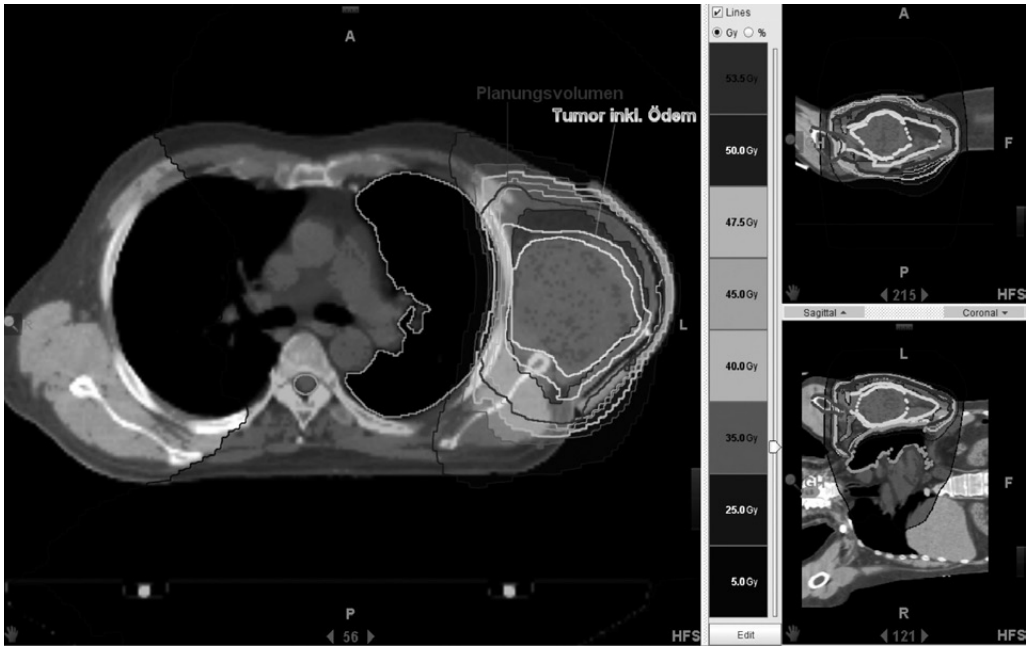


Abbildung 3. Bestrahlungsplanung für die helikale Tomotherapie (IMRT) eines Weichteilsarkoms der proximalen linken oberen Extremität mit Bezug zur Skapula. Darstellung in drei Ebenen (links axial, rechts oben sagittal und unten koronar). Präoperative Strahlenbehandlung mit 50 Gy Gesamtdosis in 25 Fraktionen, verschrieben auf den Primärtumor (innere weiße Kontur) inkl. Ödem (GTV, äußere weiße Kontur) plus Sicherheitssaum für mikroskopische Tumorausbreitung und Lagerungsunsicherheit (Planungsvolumen, graue Kontur). 95 % des GTV erhalten die verordnete Dosis von 50 Gy, 95 % des PTV erhalten > 45 Gy (nach medial Kompromisse der PTV-Abdeckung zur besseren Lungenschonung). Errechnete (gezackelte) Linien entsprechen Isodosenverläufen, wie in der Skala kodiert (z. B. wird der Primärtumor von der 50,0-Gy-Isodose umschlossen, das PTV größtenteils von der 47,5-Gy-Isodose).

dies wird als „simultaner integrierter Boost“ (SIB) bezeichnet. Damit wird die bisher sequenziell verabreichte lokale Dosiserhöhung von Anfang an in die Bestrahlungsserie integriert; die Gesamtbehandlungszeit verkürzt sich entsprechend [61]. Für die Behandlung von Sarkomen liegen hierzu erst wenige klinische Erfahrungen vor, ein mögliches Einsatzgebiet besteht in der Behandlung großer retroperitonealer Sarkome [33].

Mit Verwendung von hochkonformalen Bestrahlungstechniken wie IMRT und Tomotherapie kommt dem Problem der Lagerungsungenauigkeit eine erhöhte Bedeutung zu. Unter **bildgeführter Strahlentherapie** (image-guided radiation therapy; IGRT) sind die Bemühungen zu verstehen, durch tägliche Bildgebung in Bestrahlungsposition, Abgleich mit dem Planungs-CT und gegebenenfalls Lagekorrektur die Patientenpositionierung zu optimieren und das gewünschte PTV exakter zu treffen. Dies kann im einfachsten Fall anhand von Knochenstrukturen mittels MV/kV-Bildgebung in zwei Ebenen erfolgen, bei verschieblichem PTV in Relation zum Knochen ist dagegen eine Schnittbildgebung erforderlich. Alle Hersteller bieten inzwischen Linearbeschleuniger mit integrierten Röntgenröhren (kV-Bildgebung) an, die für Kontrollaufnahmen oder zur Durchführung eines sog. Cone-Beam-CT (CBCT) verwendet werden können. Im Tomotherapie HI-ART-System ist ein MV-CT integriert.

Durch die tägliche Bildgebung in Bestrahlungsposition kann der aktuelle Lagerungsfehler identifiziert und in 4–6 Raumrichtungen ausgeglichen werden, bevor die jeweilige Strahlungsfraktion appliziert wird. Dadurch wird eine millimetergenaue Umsetzung der gewünschten Dosisverteilung ermöglicht und der vorgesehene steile Dosisabfall zwischen Tumor und zu schonender Normalgewebestruktur über die gesamte Strahlentherapie-Serie

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

realisiert. Dies sollte theoretisch zur höheren lokalen Kontrolle und geringeren Toxizität beitragen. Die hohe Präzision erlaubt es, den Sicherheitssaum um das CTV zu reduzieren; damit verkleinert sich das zu bestrahlende PTV [62].

Stereotaxie, GammaKnife, CyberKnife

Stereotaktische Techniken in der Strahlentherapie zielen auf eine deutliche Verbesserung der Treffgenauigkeit bei der Durchführung der Strahlentherapie ab. Zunächst wurden spezielle Lagerungshilfen in Verbindung mit einem Koordinatensystem eingesetzt, inzwischen erfolgt auch die Stereotaxie zunehmend bildgesteuert, sodass die Grenzen zur IGRT fließend sind. In der Kopf-Hals-Region kann eine Lagerungsgenauigkeit von < 1 mm realisiert werden. In der Körperstereotaxie werden beispielsweise Vakuummatratzen in Kombination mit Folien-Unterdrucksystemen und Koordinatensystemen (body frame) eingesetzt, die Lagerungsgenauigkeit beträgt ca. 3–5 mm.

Die Stereotaxie ist besonders geeignet für die hochdosierte Behandlung kleiner Volumina. Ob sie an einem speziell ausgerüsteten Linearbeschleuniger mit **Mikromultileafkollimator** oder an einem ausschließlich für die Stereotaxie entwickelten System (**GammaKnife**: 201 feststehende Cobaltquellen, die aus verschiedenen Raumrichtungen auf das Hirn fokussiert werden können; **CyberKnife**: kompakter, durch einen Roboterarm präzise nachjustierbarer Linearbeschleuniger) stattfindet, spielt dabei eine untergeordnete Rolle.

In der interdisziplinären Betreuung von Sarkompatienten wird die stereotaktisch-fraktionierte Strahlentherapie nur selten in der Primärtumorregion eingesetzt, beispielsweise bei inoperablen Chondrosarkomen der Schädelbasis oder paraspinalen Tumoren, z. B. wenn eine Partikelbestrahlung nicht in Frage kommt. Durch die hohe Präzision kann ein steiler Dosisgradient zwischen dem Planungsvolumen im Hochdosisbereich und den benachbarten strahlensensiblen Nervenstrukturen realisiert werden [63, 64].

In der Behandlung von 1–3 Hirnmetastasen ist die **einzeitige hochdosierte stereotaktische Strahlenbehandlung** („Radiochirurgie“, z. B. 1 × 20 Gy) eine Alternative zur Operation. Bei Oligometastasierung kann für individuelle Patienten eine „lokal kurative“ Therapie wie die Anwendung von Körperstereotaxie mit wenigen hohen Einzeldosen an der jeweiligen Metastasenlokalisation in Leber, Lunge oder Knochen sinnvoll sein (z. B. 3 Fraktionen à 10 Gy) [65].

Alternative Boostverfahren (IORT, Brachytherapie)

Unter die sog. alternativen Boostverfahren fallen im Wesentlichen die intraoperative Radiotherapie mit Elektronen (IOERT) und die intra- oder perioperative Brachytherapie. Beide werden in der Regel nicht als alleiniges Verfahren, sondern zur Dosisaufsättigung in einer Hochrisikoregion in Kombination mit einer prä- oder postoperativen perkutanen Bestrahlung eingesetzt.

Intraoperative Radiotherapie mit Elektronen (IOERT)

Die intraoperative Radiotherapie mit Elektronen (IOERT) stellt eine Möglichkeit dar, in Körperbereichen eine Dosiseskalation zu erzielen, in denen die auf perkutanem Weg einstrahlbare Dosis aufgrund angrenzender Strukturen mit niedriger Strahlentoleranz nur eingeschränkt möglich ist [5].

Dazu wird eine hohe Dosis in einer einzelnen Fraktion während der Operation auf das Tumorbett bzw. den Resttumor eingestrahlt. Das Bestrahlungsfeld wird nach lateral durch einen Applikator begrenzt; die Eindringtiefe der Elektronenstrahlung kann über die Energie gesteuert werden. Angrenzende Risikoorgane können dabei aus dem Feld verlagert und somit wirkungsvoll geschützt werden. Weitere mögliche Vorteile bestehen in der Zielvolumendefinition unter Sicht, dem möglichen Verzicht auf größere Sicherheitssäume und der hohen biologischen Effektivität der verwendeten Einzeldosen [5, 31, 66–68]. Mit typischen Dosiskonzepten (10–15 Gy IOERT + 45–55 perkutane RT) können kumulative Dosen erreicht werden, die biologisch einer perkutanen Bestrahlung mit 70–90 Gy entsprechen würden, ohne eine wesentliche Steigerung der Toxizität in Kauf nehmen zu müssen [5, 31, 66–68].
Beim Extremitätensarkom bietet sich damit die Möglichkeit zur Dosiserhöhung im Bereich knapper/positiver Absetzungsränder mit dem Ziel der Verbesserung der lokalen Kontrolle in solchen Hochrisikokonstellationen. Dabei kann in der Regel ein wesentlich kleineres Boostareal als mit perkuta-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nen Techniken erzielt werden, was konsekutiv zu einer verringerten Spätnebenwirkungsrate und verbesserter Funktionalität führen kann [69]. In der größten publizierten Serie (n = 183) konnte für die Kombination aus IOERT und perkutaner Bestrahlung in einem Hochrisikokollektiv (32 % R+-Resektionen) eine 5-Jahres-Lokalkontrollrate von insgesamt 86 % (92 % nach R0, 77 % nach R1-Resektion) gezeigt werden [67]. Die Rate langfristigen Extremitätenerhalts betrug 90 %, davon erzielten 80 % eine gute Funktionalität [67]. Auch die Einbindung in komplexe multimodale Konzepte ist weitgehend problemlos möglich und vielversprechend: In einer prospektiven Phase-II-Studie zur Evaluation einer Kombination aus neoadjuvanter CHT + OP + IOERT + postoperativer RT + adjuvanter CHT konnte eine 5-Lahres-Lokalkontrollrate von 97 % in der Subgruppe der Extremitätensarkome erreicht werden [66].

Beim retroperitonealen Sarkom sind die Vorteile zumindest theoretisch noch größer. Hier wird durch den intraoperativen Einsatz die Verlagerung insbesondere von Darmanteilen ermöglicht, welche konsekutiv eine Dosiserhöhung im Tumorbett deutlich über die Möglichkeiten perkutaner Therapie hinaus erlaubt. Bereits in den 1990er-Jahren hat eine kleinere randomisierte Studie einen signifikanten Vorteil bzgl. der Lokalkontrolle (60 % vs. 20 % nach 8 Jahren) für eine Kombination aus moderat dosierter EBRT (35–40 Gy) und IOERT (20 Gy) gegenüber einer alleinigen hochdosierten perkutanen Radiotherapie (50–55 Gy) belegt [70]. Weitere retrospektive Vergleiche lieferten ähnliche Ergebnisse [69, 71]. Eine Interimsanalyse einer prospektiven Phase-II-Studie, welche die Kombination von präoperativer IMRT mit IOERT untersucht, zeigte kürzlich eine 5-Jahres-Lokalkontrollrate von 72 % bei einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 74 % [31].

Insgesamt finden sich für die Kombination von IOERT insbesondere mit neoadjuvanter Radiotherapie und/oder Systemtherapie hohe Lokallkontrollraten selbst in vergleichweise ungünstigen Patientenkollektiven, was die Effektivität dieser Kombination beim retroperitonealen Sarkom belegt und Anlass zu weiterer Evaluation möglichst innerhalb von Studien gibt.

Brachytherapie

Der Name Brachytherapie (BRT) leitet sich vom griechischen Wort brachys = kurz ab und bezeichnet eine Kurzdistanzbestrahlung, bei der die Strahlenquelle direkt an das zu bestrahlende Gewebe herangeführt wird, im Unterschied zur perkutanen Teletherapie, bei der sich die Strahlenquelle des Linearbeschleunigers in 60–100 cm Entfernung vom Körper befindet. Im Rahmen einer Operation wird eine beliebig wählbare Anzahl an Brachytherapie-Kathetern in einem Trägermaterial (z. B. Silikonkissen, „Flab“) oder frei in regelmäßigen räumlichen Abständen in die Tumorhöhle eingelegt. Über diese Sonden kann im Nachladeverfahren (Afterloading) ein Gammastrahler (z. B. Iridium) in die gewünschten Haltepositionen gefahren werden. Dies kann einmalig während der Operation (IOBRT) oder wiederholt innerhalb weniger Tage nach der Operation bei in situ belassenen Kathetern erfolgen. Die Sonden und etwaiges Trägermaterial werden in jedem Fall nach erfolgter Therapie wieder entfernt.

Im Rahmen einer einzeitigen intraoperativen Brachytherapie mit hoher Einzeldosis ist organisatorisch oft nur eine einfache Kathetergeometrie-basierte Bestrahlungsplanung möglich [72]. Dagegen ist für eine postoperative **interstitielle Brachytherapie** die Durchführung einer Planungs-CT und einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung zu fordern [73]. Typisch für diese Bestrahlungsform ist eine hohe Oberflächendosis mit einem steilen Dosisabfall zur Tiefe hin. Brachytherapeutische Verfahren können als Boost oder als alleiniges Bestrahlungsverfahren angewendet werden. Beim Extremitätensarkom basiert die alleinige Anwendung auf einer randomisierten Studie, die die postoperative Brachytherapie mit der alleinigen OP verglichen hat und bei höhergradigen Sarkomen für die zusätzliche Brachytherapie einen Vorteil in der lokalen Kontrolle gezeigt hatte [74].

Seit diese Anwendung jedoch in einer großen retrospektiven Vergleichsstudie einer IMRT unterlegen war [75], wird die alleinige Brachytherapie zunehmend zurückhaltend bewertet und meist nur noch als Boostverfahren eingesetzt. Für ihre intraoperative Anwendung in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung existieren ähnliche Ergebnisse wie für die IOERT. In der Regel werden hohe Lokalkontrollraten bei niedriger Nebenwirkungsrate sowohl beim Extremitäten- als auch beim retroperitonealen Sarkom [76, 77] beschrieben. Für die postoperative Anwendung werden die Katheter lediglich während der Operation platziert und erst mehrere Tage später

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

befahren [78]. Dies ermöglicht die Anpassung der Dosis an den finalen Resektionsstatus. Allerdings sind die Ergebnisse hierzu widersprüchlich. Neben retrospektiven Berichten über eine erhöhte lokale Kontrolle gegenüber alleiniger EBRT beim Extremitätensarkom [78] finden sich zunehmend auch prospektive Arbeiten, die keinen Vorteil [79], wohl aber eine erhöhte Toxizität beschreiben.

Zusammenfassend können brachytherapeutische Verfahren ebenfalls zur Erhöhung der lokalen Kontrolle insbesondere in Hochrisikokonstellationen beitragen, vor allem wenn sie intraoperativ und in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung eingesetzt werden. Sie sollten jedoch nur in erfahrenen Zentren nach entsprechender Patientenselektion vorgenommen werden.

Nebenwirkungen der Strahlentherapie und supportive Therapie

Das Auftreten akuter und später radiogener Organ- und Gewebseffekte hängt im Wesentlichen von der Höhe der applizierten **Strahlendosis**, der **Fraktionierung** der Therapie, der **Größe des bestrahlten Volumens** und seiner **Lage** ab. Kritisch ist vor allem die Bestrahlung von Regionen, in denen strahlenempfindliche Gewebe und Organe nahe an oder sogar innerhalb des Zielvolumens der Radiotherapie liegen. Dies betrifft vor allem das Retroperitoneum, den Thorax und die Kopf-Hals-Region.

Werden Tumoren im Bereich des oberen Retroperitoneums bestrahlt, sind die **Toleranzdosen** von Dünn- und Dickdarm (ca. 45–50 Gy), Nieren (zumindest 1 Niere sollte mit weniger als 15 Gy bestrahlt werden), Leber (großvolumig sollten 30–45 Gy nicht überschritten werden) zu beachten. Erfolgt eine Behandlung entlang der Wirbelsäule, so ist die Gesamtdosis im Bereich des Rückenmarks auf 45–50 Gy zu begrenzen.

Werden die genannten Toleranzdosen beachtet und eine 3-dimensional geplante konformale Strahlentherapie durchgeführt, sind wesentliche Nebenwirkungen vonseiten der Leber, der Nieren und des Myelons nicht zu erwarten. Hingegen sind unerwünschte Wirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes möglich, wobei Nausea und Emesis zu den häufigeren Nebenwirkungen zählen und innerhalb von 24 Stunden nach Therapie auftreten können. Die Auftretenswahrscheinlichkeit hängt jedoch sehr stark vom bestrahlten Volumen mit höheren Dosen ab, die dementsprechend begrenzt werden sollten.

Bei der Strahlentherapie thorakaler Tumormanifestationen ist anhand des Dosis-Volumen-Histogramms der Lunge das Risiko einer Pneumonitis in der frühen posttherapeutischen Phase bzw. einer späteren Lungenfibrose mit Einschränkung der Lungenfunktion abzuschätzen.

Nach Tumorresektion im Bereich der Extremitäten ist bei 15–20 % mit einer postoperativen Wundheilungsstörung zu rechnen. Geht der Operation eine neoadjuvante Strahlenbehandlung voraus, ist die Rate an Wundheilungsstörungen erhöht auf ca. 25–35 % [3]. Weitere Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen sind Tumorgröße und -lokalisation, wobei die Leiste und die untere Extremität, speziell das mediale Oberschenkelkompartiment, besonders häufig betroffen sind [80].

Radiogene Nebenwirkungen im Bereich der Weichteile manifestieren sich früh lediglich als Ödem und erst spät als Fibrose bzw. Atrophie, die zu einer Abnahme der Muskelkraft, Gelenkkontrakturen und Einschränkungen des Bewegungsumfanges sowie zu ausgeprägten Lymphödemen führen kann. Radiogene Nebenwirkungen im Bereich des Knochens manifestieren sich als Osteoradionekrose mit oder ohne Sequesterbildung, Schmerzen und Fraktur. Im Bereich der Extremitäten ist eine Schonung von Teilen der Zirkumferenz obligatorisch, um der Gefahr eines Lymphstaus und damit einer schweren, funktionseinschränkenden Nebenwirkung vorzubeugen. Gelenke sollten nach Möglichkeit aus dem Hochdosisbereich (> 50 Gy) herausgehalten werden, ebenso Teile der Knochenzirkumferenz zur Vermeidung von Gelenkkontrakturen und pathologischen Frakturen. Bei Kindern ist eine asymmetrische Bestrahlung von Wachstumsfugen möglichst zu vermeiden, da ein Wachstumsstillstand mit sekundärer Knochendeformation entstehen kann, der ggf. operativ ausgeglichen werden muss. Sind diese Empfehlungen aufgrund der Lage des Zielvolumens nicht umsetzbar, sollten zur Prophylaxe und Therapie des Lymphödems und der muskuloskelettalen Funktionsdefizite frühzeitig physikalisch-therapeutische Übungsbehandlungen begonnen werden. Diese sind auch indiziert, wenn bereits relevante Funktionsdefizite bestehen. Dazu gehören Lymphdrainagen, Kompressionsstrümpfe, Hilfs-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mittelberatungen, Prothesentraining, Gehtraining, Umschulung der Händigkeit und vieles mehr. In schwerwiegenden Fällen können auch operative Maßnahmen indiziert sein wie ein prothetischer Gelenkersatz.

Das Risiko einer **Zweittumorinduktion** nach Strahlenbehandlung im Erwachsenenalter ist mit <<1 % abzuschätzen. Für die Strahlenbehandlung von Kindern ist jedoch ein höheres Risiko belegt. In einer britischen epidemiologischen Studie an 16 541 Kindern, die noch mindestens 3 Jahre nach ihrer Tumorerkrankung lebten, betrug das kumulative Risiko für die Entwicklung eines Zweittumors 23 Jahre nach Ersttherapie 0,23 %. Nach Chemotherapie und Strahlenexposition war das Risiko für die Entwicklung eines Sarkoms 5-fach erhöht gegenüber Patienten ohne Exposition [81]. In einer retrospektiven Studie von 429 Patienten mit Strahlentherapie in der Kindheit entwickelten 14 (3 %) einen malignen Zweittumor nach einem medianen Zeitintervall von 10 Jahren. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23 Jahren waren 189 Patienten verstorben, davon 1,6 % am strahleninduzierten Zweittumor. Nach Diagnose eines Zweittumors lebten 69 % der Patienten noch länger als 10 Jahre [82].

Literatur

1 Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL et al (2007) Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. Ann Surg 245: 952–958
2 Roeder F (2015) Neoadjuvante/adjuvante Strahlentherapie beim Weichteilsarkom. Journal Onkologie 1: 41–-50
3 O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al (2002) Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. Lancet 359: 2235–2241
4 Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW et al (2003) Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 482–488
5 Roeder F, Schulz-Erter D, Nikoghosyan AV et al (2012) A clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma. BMC Cancer 12: 287
6 Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R et al (2005) Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. Radiother Oncol 75: 48–53
7 Robinson MH, Ball AB, Schofield J et al (1992) Preoperative radiotherapy for initially inoperable extremity soft tissue sarcomas. Clin Oncol (R Coll Radiol) 4: 36–43
8 Baumann BC, Nagda SN, Kolker JD et al (2016) Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: a potential alternative to resection. J Surg Oncol 114: 65–69
9 Frakulli R, Aalvi F, Balestrini D et al (2015) Stereotactic radiotherapy in the treatment of lung metastases from bone and soft-tissue sarcomas. Anticancer Res 35: 5581–5586
10 Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L et al (2015) Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. Eur J Cancer 51: 668–674
11 Roeder F, Krempien R (2017) Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma. Radiat Oncol 12: 20
12 Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E (1982) The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Ann Surg 196: 305–314
13 Yang JC, Chang AE, Baker AR et al (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 16: 197–203
14 Budach V (2011) Prä- und postoperative Strahlentherapie. In: Schlag, Hartmann, Budach (Hrsg): Weichgewebetumoren – Interdisziplinäres Management. Springer, Berlin – Heidelberg, S173–187
15 Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM (2010) Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77: 203–209
16 Jebsen NL, Trovik CS, Bauer HC et al (2008) Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71: 1196–1203
17 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Soft tissue sarcoma version 1.2017, www.Nccn.org
18 ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2015) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25(suppl 3): 102–112
19 Haas RL, Delaney TF, O´Sullivan B et al (2012) Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 84: 572–580
20 Wang D, Bosch W, Roberge D et al (2011) Int J Radiat Oncol Biol Phys 81: 525–528
21 Alamanda VK, Song Y, Shinohara E et al (2014) Postoperative radiation boost does not improve local recurrence rates in extremity soft tissue sarcomas. J Med Imaging Radiat Oncol 58: 633–640

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

22 Zagars GK, Ballo MT (2003) Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 56: 473–481
23 Folkert MR, Singer S, Brennan MF et al (2014) Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol 32: 3236–3241
24 Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE et al (2007) Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 158–163
25 Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM et al (1998) Retroperitoneal soft-tissue sarcoma – analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. Ann Surg 228: 355–365
26 Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M et al (2009) Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. J Clin Oncol 27: 31–37
27 Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S et al; French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (2001) Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: A multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. Cancer 92: 359–368
28 Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC et al (2010) Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. J Surg Oncol 101: 345–350
29 Bates JE, Dhakal S, Mazloom A et al (2015) The benefit of adjuvant radiotherapy in high-grade nonmetastatic retroperitoneal soft tissue sarcoma: a SEER analysis. Am J Clin Oncol Dec 22 epub ahead of print
30 Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L et al (2006) Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. Ann Surg Oncol 13: 508–517
31 Roeder F, Ulrich A, Habl G et al (2014) Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. BMC Cancer 14: 617
32 Bartlett EK, Roses RE, Meise C et al (2014) Preoperative radiation for retroperitoneal sarcoma is not associated with increased early postoperative morbidity. J Surg Oncol 109: 606–611
33 Tzeng CW, Fiveash JB, Popple RA et al (2006) Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. Cancer 107: 371–379
34 Bentz BG, Singh B, Woodruff J et al (2004) Head and neck soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of outcomes. Ann Surg Oncol 11: 619–628
35 Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP et al (1993) Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications for treatment. Br J Cancer 68: 201–207
36 Andrä C, Rauch J, Li M et al (2015) Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck. Radiat Oncol 10: 140
37 Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U et al (2015) Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. J Clin Oncol 33: 3036–3046
38 Saleh-Ebrahimi L, Klein A, Bakhshai Y et al (2016) Retransplantation of bony autografts sterilized by extracorporal high dose irradiation. Strahlenther Onkol 192(Suppl 1): 96 [abstract]
39 Goda JS, Ferguson PC, O´Sullivan B et al (2011) High risk extracranial chondrosarcoma – long-term results of surgery and radiation therapy, Cancer 117: 2513–2519
40 De Amorim Bernstein K, DeLaney T (2016) Chordomas and chondrosarcomas – the role of radiation therapy, J Surg Oncol 114: 564–569
41 Uhl M, Mattke M, Welzel T et al (2014) Cancer 120(10): 1579–1585
42 Kawaguchi S, Weiss I, Lin PP et al (2014) Radiation therapy is associated with fewer recurrences in mesechymal chondrosarcomas. Clin Orthop Relat Res 472: 856–864
43 Kemmerer EJ, Gleeson E, Poli J et al (2014) Benefit of radiotherapy in extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a propensity score weighted population-based analysis of the SEER database. Am J Clin Oncol epub ahead of print
44 Uhl et al (2014) Comparing the use of protons and carbon ions for treatment, Cancer J 20: 433–439
45 Uhl et al (2015) Carbon ion beam treament in patients with primary and recurrent saccrococygeal chordoma. Strahlenther Onkol 191: 597–603
46 Uhl et al (2014) Highly effective treatment of skull base chordoma with carbon ion irradiation using a raster scan technique in 155 patients: first long-term results. Cancer 120: 3410–3417
47 Soyfer V, Corn BW, Kollender Y et al (2010) Radiation therapy for palliation of sarcoma metastases: a unique and uniform hypofractionation experience. Sarcoma 2010: Epub Mar 8, 2010
48 Levine AM, Coleman C, Horasek S (2009) Stereotactic radiosurgery for the treatment of primary sarcomas and sarcoma metastases of the spine. Neurosurgery 64: A54–A59
49 Haeusler J, Ranft A, Boelling T et al (2010) The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). Cancer 116: 443–450
50 Thariat J, Marcy PY, Lagrange JL (2010) [Trends in radiation therapy for the treatment of metastatic and oligometastatic disease in 2010]. Bull Cancer 97: 1467–1476

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

51 Dhakal S, Corbin KS, Milano MT et al (2011) Stereotactic body radiotherapy for pulmonary metastases from soft-tissue sarcomas: excellent local lesion control and improved patient survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Epub 2011 Jan 27

52 Bolling T, Schuck A, Paulussen M et al (2008) Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of Ewing tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. Strahlenther Onkol 184: 193–197

53 Flannery T, Kano H, Niranjan A et al (2010) Gamma knife radiosurgery as a therapeutic strategy for intracranial sarcomatous metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76: 513–519

54 Stacchiotti S et al (2017) Best practices for the managemenet of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the chordoma global consensus group. Ann Oncol 28: 1230–1242

55 Hong L, Alektiar KM, Hunt M et al (2004) Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59: 752–759

56 Stewart AJ, Lee YK, Saran FH (2009) Comparison of conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for post-operative radiotherapy for primary extremity soft tissue sarcoma. Radiother Oncol 93: 125–130

57 Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH et al (2008) Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. J Clin Oncol 26: 3440–3444

58 Wolden SL, Wexler LH, Kraus DH et al (2005) Intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1432–1438

59 Whitelaw GL, Blasiak-Wal I, Cooke K et al (2008) A dosimetric comparison between two intensity-modulated radiotherapy techniques: tomotherapy vs dynamic linear accelerator. Br J Radiol 81: 333–340

60 Pezner RD, Liu A, Han C et al (2006) Dosimetric comparison of helical tomotherapy treatment and step-and-shoot intensity-modulated radiotherapy of retroperitoneal sarcoma. Radiother Oncol 81: 81–87

61 Dogan N, King S, Emami B et al (2003) Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 1480–1491

62 Dickie C, Parent AL, Chung PW et al (2010) Measuring interfractional and intrafractional motion with cone beam computed tomography and an optical localization system for lower extremity soft tissue sarcoma patients treated with preoperative intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78: 137–144

63 Castelli J, Thariat J, Benezery K et al (2010) Spinal and paraspinal tumors treated by CyberKnife: feasibility and efficacy. Cancer Radiother 14: 5–10

64 Levine AM, Coleman C, Horasek S (2009) Stereotactic radiosurgery for the treatment of primary sarcomas and sarcoma metastases of the spine. Neurosurgery 64: A54–A59

65 Thariat J, Marcy PY, Lagrange JL (2010) [Trends in radiation therapy for the treatment of metastatic and oligometastatic disease in 2010]. Bull Cancer 97: 1467–1476

66 Roeder F, Lehner B, Schmitt T et al (2014) Excellent local control with IOERT and postoperative EBRT in high grade extremity sarcoma: results from a subgroup analysis of a prospective trial. BMC Cancer 14: 350

67 Roeder F, Lehner B, Saleh-Ebrahimi L et al (2016) Intraoperative electron radiation therapy combined with external beam radiation therapy and limb sparing surgery in extremity soft tissue sarcoma: a retrospective single center analysis of 183 cases. Radiother Oncol 119: 22–29

68 Roeder F, Timke C, Oertel S et al (2010) Intraoperative electron radiotherapy for the management of aggressive fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76: 1154–1160

69 Roeder F, Leowardi C, Weitz J (2011) Intraoperative Strahlentherapie. In: Schlag, Hartmann, Budach (Hrsg) Weichgewebetumoren – Interdisziplinäres Management. Springer, Berlin – Heidelberg, S188–200

70 Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW et al (1993) Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized clinical trial. Arch Surg 128:75–480

71 Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD et al (2001) Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 127–131

72 Kretzler A, Molls M, Gradinger R et al (2004) Intraoperative radiotherapy of soft tissue sarcoma of the extremity. Strahlenther Onkol 180: 365–370

73 Rudert M, Winkler C, Holzapfel BM et al (2010) A new modification of combining vacuum therapy and brachytherapy in large subfascial soft-tissue sarcomas of the extremities. Strahlenther Onkol 186: 224–228

74 Pisters PW, Harrison LB, Leung DH et al (1996) Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 14: 859–868

75 Alektiar KM, Brennan MF, Singer S (2011) Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. Cancer 117: 3229–3234

76 Llacer C, Delannes M, Minsat M et al (2006) Low-dose intraoperative brachytherapy in soft tissue sarcomas involving neurovascular structure. Radiother Oncol 78: 10–16

77 Alektiar KM, Hu K, Anderson L et al (2000) High-dose rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 157–163

78 Andrews SF, Anderson PR, Eisenberg BL et al (2004) Soft tissue sarcomas treated with postoperative external beam radiotherapy with and without low-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59: 475–480

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

79 Smith MJ, Ridgway PF, Catton CN et al (2014) Combined management of retroperitoneal sarcoma with dose intensification radiotherapy and resection: long-term results of a prospective trial. Radiother Oncol 110: 165–171
80 Rimner A, Brennan MF, Zhang Z et al (2009) Influence of compartmental involvement on the patterns of morbidity in soft tissue sarcoma of the thigh. Cancer 115: 149–157
81 Jenkinson HC, Winter DL, Marsden HB et al (2007) A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain. Br J Cancer 97: 695–699
82 Paulino AC, Fowler BZ (2005) Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor. Pediatr Hematol Oncol 22: 89–101
83 Roeder F (2016) Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom. Ther Umsch 73: 515–522

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Chemotherapie

D. Di Gioia, R.D. Issels, L.H. Lindner

Allgemeine Informationen

Die Behandlungsrichtlinien und Therapieempfehlungen der Chemotherapie mit kurativer Intention für lokal begrenzte oder fortgeschrittene Tumoren im Rahmen multimodaler Therapieansätze (Weichteilsarkome, Osteosarkome, Ewing-Sarkome) sowie die medikamentöse Therapie der gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) werden getrennt in den jeweiligen Kapiteln zu den Tumorentitäten dargestellt.

Palliative Chemotherapie

Bei lokal fortgeschrittenen Stadien oder Metastasierung besteht die Indikation zur medikamentösen Tumortherapie, wenn eine Tumorprogression nachgewiesen ist. Die Auswahl der Substanzen richtet sich zuerst nach dem Allgemeinzustand des Patienten unter Berücksichtigung der Organfunktionen (v.a. Herz- und Nierenfunktion).

Perioperative Chemotherapie in der metastasierten Situation

Bei rasch progredienten multilokulären Tumoren oder synchroner Metastasierung eines hochmalignen Sarkoms, bei dem eine Metastasenresektion prinzipiell durchführbar erscheint, ist es sinnvoll, vor einer geplanten Metastasenresektion eine systemische Chemotherapie durchzuführen. Bei initialer Metastasektomie besteht die Gefahr einer postoperativ raschen Manifestation weiterer Herde, die durch die präoperative Chemotherapie reduziert werden kann.

Bei Patienten, die unter initialer Chemotherapie eine gute Tumorremission oder zumindest „stable disease“ erreichen, sollte nach chirurgischer Metastasenresektion eine postoperative Konsolidierungschemotherapie erwogen werden. Daten von Untersuchungen, in denen diese Therapiestrategie geprüft wurde, liegen jedoch nicht vor. Die einzige randomisierte Studie der EORTC (Metastasektomie mit präv s. postoperativer Chemotherapie) musste wegen schlechter Rekrutierung abgebrochen werden.

Die pulmonale Metastasierung stellt den häufigsten Metastasierungstyp dar. Im Falle einer Fernmetastasierung finden sich Lungenmetastasen vor allem bei Weichteilsarkomen mit Extremitätenlokalisation, Osteo- und Ewingsarkomen und nur selten bei retroperitonealen Weichteilsarkomen. Voraussetzungen für die operative Entfernung von pulmonalen Sarkommetastasen sind die kurative Behandlung des Primärtumors, der Ausschluss oder die Behandlung von weiteren extrapulmonalen Metastasen, der ausreichende kardiopulmonale Zustand des Patienten und ein interdisziplinäres onkologisches Konzept.

Die Lebermetastasierung stellt insbesondere für Weichteilsarkome einen ungünstigen Prognosefaktor dar. Die selektive Anwendung lokoregionaler, additiver Verfahren (Radiofrequenzablation [RFA], regionale Hyperthermie mit Chemotherapie, selektive interne Radiotherapie [SIRT], Embolisierung) kann interdisziplinär im Tumorboard entschieden werden.

Medikamentöse Therapie von Weichteilsarkomen

Substanzen

Zugelassene Substanzen:

- Doxorubicin/Epirubicin
- Ifosfamid
- Dacarbazin (DTIC)

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- Trabectedin (Zweitlinie)
- Pazopanib (Zweitlinie, nicht bei Liposarkomen)
- Eribulin (Zweitlinie, nur bei Liposarkomen)
- Olaratumab (Erstlinie, nur in Kombination mit Doxorubicin)

Substanzen oder Kombinationen mit dokumentierter Wirksamkeit:

- Doxorubicin/Ifosfamid-Kombination
- Gemcitabin/Docetaxel-Kombination
- Paclitaxel (Angiosarkome)
- Doxorubicin/DTIC-Kombination
- Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid-Kombination (Zweitlinientherapie)
- Trofosfamid (oral)
- Actinomycin D (kindliche Rhabdomyosarkome)
- Vincristin (kindliche Rhabdomyosarkome)

Therapieziele und Endpunkte

Remissionsinduktion

Bei Vorliegen von Oligometastasen und kurativer Therapieindikation mit geplanter vollständiger Metastasektomie sowie bei symptomatischer Erkrankung ist eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie aufgrund der höheren Remissionsrate (26 % vs. 13 %) und des längeren progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 4,6 Monate) zu bevorzugen. Das Gesamtüberleben wird durch eine Doxorubicin/Ifosfamid-Kombinationstherapie gegenüber einer sequenziellen Monotherapie jedoch nicht verbessert (2-Jahres-Überlebensrate 31 % vs. 28 %), sodass bei Patienten, bei denen eine Krankheitsstabilisierung im Vordergrund steht, die sequenzielle Monotherapie bevorzugt werden sollte [39]. Für die Behandlung des metastasierten Leiomyosarkoms scheint Ifosfamid gegenüber anderen histologischen Subtypen (z. B. Synovialsarkome, Liposarkome) eine geringere Effektivität zu haben [37], sodass hier vermehrt Dacarbazin als Kombinationspartner eingesetzt wird.

Für die präoperative bzw. neoadjuvante Behandlungsphase gilt die Kombination aus einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) und Ifosfamid als effektivste Therapie. Diese sollte bei lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkomen mit der regionalen Tiefenhyperthermie kombiniert werden (siehe Kapitel „Neoadjuvante Chemotherapie und regionale Tiefenhyperthermie für die Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkom“).

Sowohl in der präoperativen bzw. neoadjuvanten Behandlungsphase als auch in der Palliativsituation sollte das Therapieansprechen nach 2 Therapiezyklen durch eine entsprechende Bildgebung (CT oder MRT) überprüft werden.

Hinsichtlich der **Remissionsrate** gelten allgemein als signifikante, unabhängige Parameter:

- jüngeres Alter
- hoher Malignitätsgrad
- Fehlen von Lebermetastasen

Für Dacarbazin (DTIC) wurden in älteren Studien Ansprechraten von 8–17 % beschrieben. Trabectedin erzielt in der Zweit-/Drittlinientherapie nach Versagen von Doxorubicin/Ifosfamid nur Remissionsraten von 5–8 %, dafür aber teilweise lang anhaltende Tumorremissionen bzw. einen lang anhaltenden Progressionsarrest. Eine Ausnahme stellen myxoide Liposarkome dar. Hier sind für Trabectedin Remissionsraten von 24 % beschrieben worden [40]. Gemcitabin weist in der Monotherapie eine Remissionsrate von 8 % und in Kombination mit Docetaxel eine Remissionsrate von 16 % auf, wobei eine höhere Aktivität bei spezifischen histopathologischen Subtypen vorzuliegen scheint (z. B. uterine Leiomyosarkome) [13, 15]. Für den Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib betrug die Remissionsrate lediglich 6 % [41].

Progressionsstopp

Aufgrund der geringen Remissionsraten, die vor allem in neueren, multizentrischen Studien beschrieben sind, hat die EORTC-Soft Tissue Bone Sarcoma Group (STBSG) als Endpunkt für die Aktivitätsbeurteilung neuer Substanzen in der Zweit-/Drittlinientherapie den Parameter der **progressionsfreien Rate (PFR)** nach definierten Zeitpunkten (3 bzw. 6 Monate) gewählt [1].

Das Erreichen eines Progressionsstopps stellt bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Erkrankung einen prognostisch relevanten Endpunkt dar [42]. Im Vergleich zu dem Erreichen einer partiellen Remission ist es ein gleichwertiges Therapieziel, das in der palliativen Therapiesituation – unter Berücksichtigung der Substanzen Doxorubicin und Ifosfamid – ebenso mit einer Monotherapie

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lartruvo™ (OLARATUMAB)

BESCHLEUNIGTE ZULASSUNG
ERTEILT DURCH DIE EUROPÄISCHE ARZNEIMITTELAGENTUR (EMA)[1]

DAS BLATT WENDET SICH

Erstmals seit 40 Jahren wurde in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms das Gesamtüberleben (OS) von Patienten signifikant verlängert.[2]

GESAMTÜBERLEBEN (OS)[3]

LARTRUVO™ + DOXORUBICIN VERRINGERTE DAS STERBERISIKO UM 54 % IM VERGLEICH ZU DOXORUBICIN ALLEIN

26,5 MONATE OS (MEDIAN) LARTRUVO™ + DOXORUBICIN	- VS. -	**14,7** MONATE OS (MEDIAN) DOXORUBICIN ALLEIN

(HR = 0,463 [95 % KI: 0,301, 0,710], p = 0,0003)

PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN (PFS)[3]

BASIEREND AUF DER BEURTEILUNG DES PRÜFARZTES

6,6 MONATE PFS (MEDIAN) LARTRUVO™ + DOXORUBICIN	- VS. -	**4,1** MONATE PFS (MEDIAN) DOXORUBICIN ALLEIN

(HR = 0,672 [95 % KI: 0,442, 1,021], p = 0,0615)*

Verblindete, unabhängige, retrospektive Analyse des PFS[3]:

- LARTRUVO™ + Doxorubicin erreichte ein medianes PFS von 8,2 Monaten im Vergleich zu 4,4 Monaten mit Doxorubicin allein
- Nahezu identisches HR für das PFS im Vergleich zur Beurteilung durch den Prüfarzt (HR = 0,670 [95 % KI: 0,40, 1,12; p = 0,1208] vs. HR = 0,672 [95 % KI: 0,442, 1,021; p = 0,0615])

* Erreichte das im Protokoll des Phase-2-Teils der Studie festgelegte Signifikanzniveau von 0,19. KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio.

INDIKATION
LARTRUVO™ ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom indiziert, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden.

Zitate: **1.** Pressemitteilung der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/09/news_detail_002602.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) Letzter Zugriff: 12.12.2016. **2.** Ravi V, Patel S, Benjamin RS. Chemotherapy for soft-tissue sarcomas. Oncology (Williston Park). 2015;29(1):43-50. **3.** Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016;388:488-497.

Lartruvo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Olaratumab. **Zusammensetzung:** Ein ml des Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Olaratumab. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (E421), Glycin (E640), Natriumchlorid, L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, Polysorbat 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Lartruvo ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom indiziert, wenn diese Patienten nicht für eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) geeignet sind, und wenn sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Neutropenie, Lymphopenie, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Mukositis, Übelkeit, Erbrechen, muskuloskelettale Schmerzen, infusionsbedingte Reaktionen. **Warnhinweise:** Nicht schütteln, weitere Warnhinweise s. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer:** Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht; Niederlande. Vertrieb: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland. **Stand der Information:** Nov. 2016 DEOLA00014

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.LARTRUVO.de

Lilly

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

erreicht werden kann. Dieses Vorgehen ist nicht mit einer erkennbar schlechteren Prognose assoziiert als eine Kombinationstherapie. Im Falle einer rasch progredienten Erkrankung mit klinischer Symptomatik oder in einer Notfallindikation sollte eine Kombinationstherapie durchgeführt werden.
Hinsichtlich der **Überlebenszeit** erwiesen sich als unabhängige prognostisch günstige Variablen [2]:

- jüngeres Alter
- guter Allgemeinzustand
- Fehlen von Lebermetastasen
- geringer Malignitätsgrad
- lange Latenzzeit seit Erstdiagnose des Primärtumors

Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2011 zeigt, dass sich die Prognose in den vergangenen 20 Jahren verbessert hat. Während die mediane Überlebenszeit von Patienten im metastasierten Stadium früher 10 bis 14 Monate betrug, liegt sie in neuerer Zeit bei 15 bis 21 Monaten. Ebenso hat sich die 2-Jahres-Überlebensrate von 28 auf 39 % verbessert [3].

Einzelne Wirkstoffe und Kombinationen

Doxorubicin

Für Doxorubicin werden die besten Ergebnisse mit Einzeldosierungen von 75 mg/m^2 alle drei Wochen erreicht. Eine vergleichbare antitumorale Wirksamkeit wird für Epirubicin (120 mg/m^2) beschrieben (RR: 13 %). Für pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx® 50 mg/m^2 alle vier Wochen) ergibt sich nach Daten einer Phase-II-Studie eine vergleichbare Remissionsrate wie für Adriamycin (75 mg/m^2 alle 3 Wochen) (RR: 10 % vs. 9 %) [43]. Caelyx® ist zugelassen für die Therapie des AIDS-assoziierten Kaposi-Sarkoms (KS). Aufgrund der gegenüber freiem Doxorubicin deutlich verringerten Kardiotoxizität eignet es sich auch für die Therapie von Patienten mit erhöhtem kardialen Risikoprofil. Alternativ kann in dieser Situation auch Dexrazoxan gegeben werden, welches kardioprotektive Eigenschaften aufweist. Für beide genannten Optionen besteht allerdings bislang keine Zulassung, sodass ein Off-label-use-Antrag gestellt werden muss. Bei älteren Patienten hat sich die wöchentliche Gabe von Doxorubicin in einer Dosierung von 15–20 mg/m^2 bewährt.

Olaratumab

Mit Olaratumab ist im Dezember 2016 erstmals ein Antikörper in Kombination mit Doxorubicin für Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom ohne kurative Behandlungsoption zugelassen worden. Es handelt sich um einen rekombinanten humanen IgG1-Antikörper gegen platelet-derived growth factor alpha (PDGFRα). Die Zulassung erfolgte aufgrund einer randomisierten Phase-II-Studie, in der Olaratumab kombiniert mit Doxorubicin gegen Doxorubicin alleine getestet wurde. Bei nur geringfügig verbessertem progressionsfreiem Überleben (6,6 Monate vs. 4,1 Monate; Hazard Ratio 0,67, p = 0,06) zeigte sich nahezu eine Verdopplung des Gesamtüberlebens (26,5 Monate vs. 14,7 Monate; Hazard Ratio 0,46, p = 0,0003). Die Remissionsrate war mit 18,2 % vs. 11,9 % nicht signifikant erhöht [44].

Olaratumab wird an Tag 1 und 8 eines Doxorubicin-Zyklus gegeben. Die Zulassung beinhaltet auch die Fortführung als Monotherapie nach Abschluss der Doxorubicin-Therapie bei zumindest stabiler Erkrankung zu diesem Zeitpunkt. Als Besonderheit der Studie ist zu erwähnen, dass anders als in Europa üblich, 8 anstelle von 6 Zyklen Doxorubicin mit einer Dosis von 75 mg/m^2 verabreicht wurden. Dies war nur möglich, indem vom 5. bis 8. Therapiezyklus das kardioprotektive Dexrazoxan zusätzlich verabreicht wurde. Da in Deutschland Dexrazoxan für diese Indikation nicht zugelassen ist, besteht nur die Möglichkeit, die Anzahl der Zyklen auf 6 zu reduzieren und damit ein von der Studie abweichendes Vorgehen zu wählen oder besser einen Off-label-use-Antrag zum Einsatz von Dexrazoxan bei der Krankenkasse zu stellen.

Die Ergebnisse der im Anschluss an die Phase-II-Studie durchgeführten placebokontrollierten Phase-3-Studie (ANNOUNCE), die bereits vollständig rekrutiert hat, stehen noch aus.

Ifosfamid

Für Ifosfamid ist eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung beschrieben worden. In einer randomisierten Studie betrugen die Remissionsraten für die 24-stündige Dauerinfusion von 5 g/m^2 6 % und für die 4-stündigen Infusion von 3 g/m^2 pro Tag (Gesamtdosis: 9 g/m^2) 25 %. Darüber hinaus wurde mit Dosierungen von 12–14 g/m^2 eine mittlere

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Remissionsrate von 20–30 % auch nach Versagen einer Vorbehandlung unter Einschluss einer niedrigen Ifosfamid-Dosis oder von Cyclophosphamid ± Anthrazykline beobachtet [38]. Die Gabe von hochdosiertem Ifosfamid hat sich auch als Zweitlinientherapieoption bei Patienten mit Synovialsarkom bewährt [38a].

Trofosfamid

In Einzelfällen, in denen eine anthrazyklinhaltige oder eine Ifosfamid-Therapie aufgrund des Alters oder von Komorbiditäten nicht in Betracht kommt, kann Trofosfamid (oral) einen zufriedenstellenden, mehrmonatigen Progressionsstopp bewirken. Trofosfamid ist auch Bestandteil der oralen Erhaltungstherapie des CWS-Protokolls (O-TIE) bei Kindern und wird gelegentlich auch in dieser Intention bei Erwachsenen eingesetzt.

Dacarbazin (DTIC)

In der Zweit-/Drittlinientherapie sind Remissionen mit DTIC nur selten zu erzielen (0–8 %), jedoch wurde eine PFR von ca. 33–44 % nach 3 Monaten und von ca. 16–25 % nach 6 Monaten beschrieben. Diese Daten erscheinen vergleichbar mit denen von Ifosfamid und Anthrazyklinen in der Zweitlinientherapie, beruhen jedoch nur auf kleinen Fallzahlen [5, 6].

Trabectedin

Trabectedin ist eine ursprünglich aus der Seescheide Ecteinascidia turbinata isolierte Substanz (ET-743), die kovalent in der „minor groove“ der DNA bindet und spezifische, an der DNA-Reparatur beteiligte Nukleasen inaktiviert. Interessant ist, dass Trabectedin einen funktionell intakten NER(nucleotide excision repair)-Signalweg benötigt, um seine antiproliferative Wirkung zu entfalten [7]. Trabectedin hemmt auch die transkriptionelle Aktivierung induzierbarer Gene [8].

Die klinische Aktivität bei Sarkomen wurde in Phase-II-Studien bestätigt. Objektive Remissionen fanden sich bei Patienten mit Leiomyosarkom, Liposarkom, synovialem Sarkom, Fibrosarkom, malignem fibrösem Histiozytom (MFH), pleomorphem Sarkom NOS und Alveolarzellsarkom. Die Zulassungsstudie für die USA wurde ausschließlich bei Patienten mit Leiomyosarkom oder Liposarkom durchgeführt [45]. Insgesamt zeigen sich mit 6-Monats-PFR von ca. 20–35 % bessere Ergebnisse als in der EORTC-Datenbasis für aktive Substanzen (14 %) in der Zweit-/Drittlinientherapie. Dies betrifft auch die medianen Überlebenszeiten von 9,3–13,8 Monaten (EORTC: 6–9 Monate) und die 1-Jahres-Überlebensrate von 42–61 %, wobei allerdings auch G1-Sarkome eingeschlossen waren [9].

Die Korrelation des Ansprechens auf Chemotherapie mit molekularen Markern (DNA-Reparaturgene) konnte kürzlich retrospektiv bei metastasierten Weichteilsarkomen z. T. gezeigt werden [10].

Eine besondere Wirksamkeit besteht bei der Therapie von Patienten mit myxoidem Liposarkom. Hier konnte im Rahmen einer neoadjuvanten Phase-II-Studie eine Ansprechrate von 24 % gezeigt werden [40].

Taxane

Eine besondere Aktivität weisen Taxane – vorzugsweise Paclitaxel – bei Angiosarkomen auf. Die berichteten Remissionsraten schwanken zwischen 17 % in einer prospektiven französischen Studie und > 60 % in retrospektiven Analysen. Mit Ausnahme der Angiosarkome, vor allem der Kopfhaut und des Gesichts, hat eine Taxan-Monotherapie keinen gesicherten Stellenwert in der Therapie fortgeschrittener Weichgewebssarkome [11, 12].

Gemcitabin

Für Gemcitabin wurden Ansprechraten von 0–18 % beschrieben. Die höchsten Ansprechraten scheinen dabei für Leiomyosarkome, vor allem für uterine Leiomyosarkome, vorzuliegen. Auch Patienten mit Angiosarkom, Liposarkom und undifferenziert-pleomorphen Sarkomen (früher MFH) zeigten ein Ansprechen. Das beste Ansprechen scheint dabei möglicherweise mit einer „fixed-dose-application“ (10 mg/m^2/min) assoziiert zu sein.

Kombinationstherapie von Gemcitabin und Docetaxel

Die Kombination von Gemcitabin und Docetaxel wurde bei uterinen Leiomyosarkomen geprüft und hat sich bei dieser Entität mit Remissionsraten von 27–36 % als wirksame Therapie etabliert [13, 14]. In der US-amerikanischen SARC-002-Studie

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

wurde für die Kombination eine höhere Remissionsrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben beschrieben. Diese Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit der Kombination auch bei anderen Entitäten, unter anderem bei undifferenzierten pleomorphen Sarkomen [15]. Im Jahr 2015 wurden auf dem ASCO die Daten der GeDDiS-Studie präsentiert, in der sich im randomisierten Vergleich kein Vorteil für die Kombination Gemcitabin/Docetaxel gegenüber Doxorubicin in der Erstlinientherapie zeigte [15a].

Kombination von Gemcitabin und DTIC

In einer spanischen randomisierten Phase-II-Studie, in der die Kombination Gemcitabin + Dacarbazin mit DTIC allein verglichen wurde, zeigten sich signifikante Vorteile für die Kombination in Bezug auf PFR, progressionfreies Überleben sowie Gesamtüberleben, was die Wirksamkeit von Gemcitabin bei fortgeschrittenen, vorbehandelten Weichgewebesarkomen zusätzlich dokumentiert [16].

Eribulin

Eribulin ist ein Inhibitor der Mikrotubulin-Dynamik und stellt ein Analogon von Halichondrin B dar, welches ursprünglich aus dem Meeresschwamm Halichondria okadai isoliert wurde.

Es ist seit 2016 zugelassen bei Liposarkompatienten als Zweitlinientherapie nach Anthrazyklinen oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline. Die Zulassung basiert auf Daten einer Phase-III-Studie, die eine

Tabelle 1. Therapieschemata.

Zytostatika	Dosierungen/Intervalle
Doxorubicin	75 mg/m^2 als Kurzinfusion, Tag 1 alle 3 Wochen
Doxorubicin	75 mg/m^2 als Kurzinfusion, Tag 1 alle 3 Wochen
plus Olaratumab	15 mg/kg KG als 1-Std.-Infusion, Tag 1, 8 alle 3 Wochen
Epirubicin	120 mg/m^2 als Kurzinfusion, Tag 1 alle 3 Wochen
PEG-liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	50 mg/m^2 als Kurzinfusion, Tag 1 alle 4 Wochen
Hochdosis-Ifosfamid	2,5–3 g/m^2 als 4-Std.-Infusion, Tag 1–4 alle 3 Wochen
Trabectedin	1,5 mg/m^2 als 24-Std.-Infusion, alle 3 Wochen
Paclitaxel	80 mg/m^2, Tag 1, 8, 15, alle 4 Wochen oder 175 mg/m^2, Tag 1 alle 3 Wochen
Eribulin	1,23 mg/m^2 als Kurzinfusion jeweils an Tag 1, 8, Wdh. alle 3 Wochen
Dacarbazin (DTIC)	850–1200 mg/m^2, Tag 1, Wdh. alle 3 Wochen
Dacarbazin (DTIC)	400 mg/m^2, Tag 1–3 alle 3 Wochen oder 300 mg/m^2, Tag 1–3 alle 3 Wochen
plus Adriamycin	75 mg/m^2 als 30-Min.-Infusion jeweils an Tag 1, Wdh. alle 3 Wochen oder 60 mg/m^2 als 30-Min.-Infusion jeweils an Tag 1, Wdh. alle 3 Wochen
Ifosfamid	3 g/m^2 als 2- bis 4-Std.-Infusion jeweils an Tag 1–3 oder 1,5 g/m^2 als 2- bis 4-Std.-Infusion jeweils an Tag 1–4
plus Adriamycin	60 mg/m^2 als 30-Min.-Infusion jeweils an Tag 1, Wdh. alle 3 Wochen
Gemcitabin	900 mg/m^2 Tag 1 und Tag 8 als „fixed dose rate“ (10 mg/m^2/10 Min., entspricht 90-Min.-Infusion)
plus Docetaxel	100 mg/m^2 als 1-Std.-Infusion, Tag 8, Wdh. Tag 21
Ifosfamid plus Carboplatin plus Etoposid	1,5 g/m^2 als 1-Std.-Infusion, Tag 1–4 100 mg/m^2 als 1-Std.-Infusion, Tag 1–4 150 mg/m^2 als 30-Min.-Infusion, Tag 1–4, Wdh. alle 4 Wochen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom zeigte, die mit Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin behandelt wurden (13,5 Monate vs. 11,5 Monate, HR = 0,768, 95 %-CI 0,618–0,954; p = 0,017), wobei eine mediane 7,2-monatige Steigerung der Gesamtüberlebensrate nur für die Patienten-Subgruppe mit inoperablem fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom erzielt wurde (15,6 vs. 8,4 Monate, HR = 0,511; 95 %-CI 0,346–0,753; p = 0,0006). Die für diese Substanzgruppe typische Nebenwirkung der peripheren Neuropathie ist allgemein schwächer ausgeprägt als bei Taxanen [46].

Pazopanib

Pazopanib ist ein selektiver Multi-Tyrosinkinaseinhibitor (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-α/β und cKIT), der über verschiedene Signalwege das Zellwachstum und die Angiogenese hemmt. Die Phase-II-Studie EORTC 62043 ergab für Pazopanib in der Zweitlinientherapie eine PFR (3 Monate) von 44 % für Leiomyosarkome, 39 % für Synovialsarkome und 39 % für andere Weichteilsarkome. Für Liposarkome ergab sich keine Aktivität. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Bluthochdruck-Episoden, Hyperbilirubinämie und Müdigkeit [23].

Die Phase-III-Studie EORTC 62072 (PALETTE) mit Placebo-Vergleich ergab einen signifikanten Vorteil für Pazopanib (oral 800 mg täglich) nach anthrazyklinhaltiger Vorbehandlung beim primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS): 4,6 vs. 1,5 Monate (p = 0,0001) [24]. Der Vergleichsarm enthielt keinen aktiven Wirkstoff (non-active comparator trial). Da aufgrund der Ergebnisse der vorangegangenen Phase-II-Studie keine Patienten mit Liposarkomen eingeschlossen wurden, ist diese Indikation von der Zulassung ausgeschlossen.

Ausgewählte Chemotherapieregime

In Tabelle 1 sind einige Therapieschemata als Mono- oder Kombinationstherapie aufgelistet (**cave**: In jedem Fall sind die supportiven Maßnahmen für die jeweilige Chemotherapie entsprechend den allgemeinen Richtlinien zu beachten).

Literatur

1 Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhus JW et al (1999) Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimes – a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J Clin Oncol 17: 150–157

2 Van Glabbeke M, Verweij J, Judson et al (2002) Progression-free rate as the principle end-point for phase II trials in soft-tissue sarcoma. Eur J Cancer 38: 543–549

3 Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Cesne AL et al (2011) Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. Cancer 117(5): 1049–1054. doi: 10.1002/cncr.25538. Epub 2010 Oct 13

4 Schütte J, Hartmann JT (2009) Chemotherapieoptionen bei fortgeschrittenen, irresektablen Weichteilsarkomen des Erwachsenen. Onkologe 15: 404–414

5 Busea JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT et al (1991) High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Ann Oncol 2: 307–307

6 Zucali PA, Bertuzzi A, Parra HJ et al (2008) The "old drug" dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. Invest New Drugs 26: 175–181

7 Takebayashi Y, Pourquier P, Zimonjic DB et al (2001) Antiproliferative activity of ecteinascidin 743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair. Nat Med 7: 961–966

8 Minuzzo M, Marchini S, Broggini M et al (2000) Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. Proc Nat Acad Sci 97: 6780–6784

9 Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al (2009) Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol 27: 4188–4196

10 Schöffski P, Taron M, Jemeno J et al (2011) Predictive impact of DNA repair functionality of clinical outcome of advanced sarcoma patients treated with trabectedin: A retrospective multicentric study. Eur J Cancer 47: 1006–1012

11 Penel N, Bui BN, Bay JO et al (2008) Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol 26: 5269–5274

12 Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J et al (2008) Paclitaxel in patients with advanced angiosarcoma of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer 44: 2433–2436

13 Hensley ML, Blessing JA, Mannel R et al (2008) Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. Gynecol Oncol 109: 329–334

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

14 Hensley ML Blessing JA, Degesst K et al (2008) Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. Gynecol Oncol 1098: 323–328

15 Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al (2007) Randomized phase II study of gemcitabine and doxetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 (corrected). J Clin Oncol 25: 2755–2763

15a Seddon BM, Whelan J, Strauss SJ et al (2015) GeDDiS: A prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (EudraCT 2009-014907-29). ASCO Abstract 10500

16 Garcia del Muro X, Fra J, Lopez Pousa A et al (2009) Randomized phase II study of dacarbazine plus gemcitabine versus DTIC alone in patients with advanced soft tissue: A Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study. J Clin Oncol 27: 15s (Suppl; Abstract 10529)

17 Schlemmer M, Wendtner CM, Falk M et al (2006) Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemisensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas. Oncology 71: 32–39

18 Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I et al (2000) High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adult. J Clin Oncol 18: 3643–3650

19 Wan X and Helman LJ (2007) The biology behind mTOR inhibiton in sarcoma. Oncologist 12: 1007–1018

20 Chawla SP, Tolcher AW, Staddon AP et al (2007) Survival results with AP23573, a novel mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced soft tissue or bone sarcomas: Update of phase II trial. J Clin Oncol 25 (Suppl.; Abstract 10076)

21 Mita MM, Britten CD, Poplin E et al (2008) Deforolimus trial 106 – A phase I trial evaluating 7 regimens of oral Deforolismus (AP23573, MK-8669). J Clin Oncol 26 (Suppl; Abstract 3409)

22 Chawla PS, Blay JY, Ray-Coquard IL et al (2011) Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). J Clin Oncol 29: 2011 (Suppl; Abstract 10005)

23 Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z et al (2009) Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC study 62043). J Clin Oncol 27: 3126–3132

24 Quek RH, Morgan JA, Shapiro G et al (2010) Combination mTOR+IGF-IR inhibition: Phase I trial of everolimus and CP-751871 in patients (pts) with advanced sarcomas and other solid tumors. J Clin Oncol 28: 15s (Suppl; Abstract 10002)

25 Zoubek A, Kovar H, Gadner H (2010) Ewing-Familie von Tumoren. In: Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg) Die Onkologie, Springer-Verlag: 1379–1391

26 Jürgens H, Ranft A, Dirksen U et al (2007) Risks of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing tumor. J Clin Oncol 25: 18s (Suppl; Abstract 10012)

27 Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al (2006) Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer 47: 795–800

28 Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE et al (2007) Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 48: 132–139

29 Hartmann JT, Sturm I, Issels RD et al (2011) Topoisomerase-based chemotherapy in adults with relapsed or refractory pediatric-type sarcoma: A retrospective analysis of the German AIO Sarcoma Group/BMBF SAREZ registry. J Clin Oncol 29 (Suppl; Abstract 10084)

30 Wessalowski R, Schneider DT, Mils O et al (2003) An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. Klin Pädiatr 215: 303–309

31 Nickenig C, Buecklein V, Lindner LH et al (2009) Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) in combination with regional hyperthermia (RHT) in chemotherapy-pretreated nonresponders with locally advanced high-risk soft tissue sarcoma (HR-STS). J Clin Oncol 27: 15s (Suppl; Abstract 10581)

32 Fiegl M, Schlemmer M, Wendtner CM et al (2004) Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) as second-line regimen alone and in combination with regional hyperthermia is active in chemo-pre-treated advanced soft tissue sarcoma of adults. Int J Hyperthermia 20: 661–670

33 Blackmon SH, Sha N, Roth JFA et al (2009) Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. Ann Thorac Surg 88: 877–885

34 Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D et al (2009) Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive Cooperative Osteosarcoma Study Group patients. J Clin Oncol 27: 557–565

35 Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H et al (2005) Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). J Clin Oncol 23: 559–568

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

36 Goorin AM, Harris MB, Bernstein M et al (2002) Phase II/III trials of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group trial. J Clin Oncol 20: 426–433

37 Sleijfer S, Ouali M, Van Glabbeke M et al (2010) Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing therapy (IFM) in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS) treated in EORTC-STBSG studies. Eur J Cancer 46: 72–83

38 van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS et al (2002) Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. Eur J Cancer 38:2397–2406

38a Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q et al (2000) Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer 36: 61–67

39 Judson I, Verweij J, Gelderblom H et al (2014) Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 15: 415–423

40 Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S et al (2012) Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. Ann Oncol 23:771–776

41 van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al (2012) Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 379: 1879–1886

42 Grünwald V, Litière S, Young R et al (2016) Absence of progression, not extent of tumour shrinkage, defines prognosis in soft-tissue sarcoma – An analysis of the EORTC 62012 study of the EORTC STBSG. Eur J Cancer 64: 44–51

43 Judson I, Radford JA, Harris M et al (2001) Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer 37: 870–877

44 Tap WD, Jones RL, Van Tine BA et al (2016) Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet 388: 488–497

45 Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al (2016) Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. J Clin Oncol 34: 786–793

46 Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al (2016) Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 387: 1629–1637

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Behandlungsstrategien für Weichteilsarkome im Kindes- und Jugendlichenalter (CWS-Guidance)

I. Teichert-von Lüttichau, F. Ferrari-von Klot, L. H. Lindner, S. Burdach, M. Dobrei, B. Pöllinger, M. Devecka, I. Schmid

Weichteilsarkome treten bei Kindern mit einer Inzidenz von 1/100 000 pro Jahr auf und sind damit der fünfthäufigste Tumor im Kindesalter. In Europa wird eine jährliche Zunahme der Inzidenz von 1,8 % beobachtet [1]. Unter den vielfältigen Subtypen kommt das Rhabdomyosarkom mit einer jährlichen Inzidenz von 0,5/100 000 im Alter < 15 Jahre am häufigsten vor. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 5 Jahren. Mädchen und Jungen sind dabei gleich häufig betroffen (www.kinderkrebsregister.de).

Rhabdomyosarkome

Die Ätiologie der Erkrankung ist weitgehend unbekannt, wenngleich genetische Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen (z. B. Li-Fraumeni-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1). Bei den Rhabdomyosarkomen wird neben seltenen Varianten vor allem der embryonale (ca. 80 %) vom alveolären Subtyp (15–20 %) unterschieden. Das embryonale Rhabdomyosarkom ist dabei gegenüber dem alveolären Rhabdomyosarkom mit einer deutlich besseren Prognose verbunden [2]. Beide Formen können inzwischen auch molekularpathologisch voneinander unterschieden werden. So ist beim embryonalen Typ ein Verlust auf Chromosom 11p15.5 [3] und beim alveolären Typ eine reziproke chromosomale Translokation t(2;13)(q35;q14) oder t(1;13)(p36;q14) zu finden [4]. Der pleomorphe Subtyp, der im Erwachsenenalter häufig vorkommt, spielt im Kindesalter kaum eine Rolle.

Prognosefaktoren

Wesentliche prognostische Faktoren neben der Histologie sind Tumorlokalisation, Lymphknotenbefall, Tumorgröße (≤ 5 cm, > 5 cm), Alter des Patienten (< 10 Jahre, ≥ 10 Jahre) und das Operationsergebnis (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study [IRS] Group I = R0-Resektion, IRS Group II = R1-Resektion oder R0-Resektion plus Lymphknotenbefall, IRS Group III = R2-Resektion).

Multimodale Therapiestrategien

Durch multimodale Therapiestrategien unter Einbeziehung von Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie kann bei lokalisierten Stadien inzwischen eine Heilungsrate von 70 % erreicht werden. Für primär metastasierte Stadien liegt die 5-Jahres-Überlebensrate jedoch nur bei 20–30 %. Dabei spielen das Vorkommen von Knochen-/Knochenmarkmetastasen sowie das Alter eine entscheidende Rolle. Für Kinder < 10 Jahre ohne Knochen-/Knochenmarkmetastasen liegt die Heilungsrate bei 41 ± 7 % (CWS-Studienanalyse).

Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS)

In Deutschland wurde 1980 unter der Schirmherrschaft der *Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie* (GPOH), die *Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe* (CWS) gegründet. Seit Initiierung ihrer ersten Studie 1981 richtet sich in Deutschland die Therapie von jungen Menschen mit Weichteilsarkomen nach den CWS-Protokollen, die zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse geführt haben. Die Studien werden von Stuttgart aus koordiniert (s. u.) und haben europaweite Bedeutung. Im Laufe der Jahre haben sich Österreich, die Schweiz, Schweden und Polen der Studiengruppe angeschlossen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Zielgruppe sind Patienten < 21 Jahre mit einem histologisch gesicherten Weichteilsarkom – namentlich das Rhabdomyosarkom (RMS, mehr als 50 % aller Patienten), RMS-artige Sarkome wie das extraossäre Ewing-Sarkom, der periphere primitive neuroektodermale Tumor, das Synovialsarkom und viele andere, auch nicht-RMS-artige von den Weichgeweben entspringende und seltenere Tumorarten. Eingesetzt wird entsprechend einer Risikostratifizierung die individualisierte Kombination von Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation mit dem Ziel einer guten lokalen, lokoregionären und systemischen Kontrolle. Die 5-Jahres-Rate für das krankheitsfreie Überleben konnte in den letzten 30 Jahren von 20 % auf ca. 70–80 % gesteigert werden [5].

Um den seit 2004 geänderten gesetzlichen Studienbedingungen gerecht zu werden, ist das Nachfolgeprotokoll der CWS-2002-P in drei Untereinheiten definiert, CWS-SoTiSaR, CWS-Guidance und CWS-2007-HR.

Das CWS-Protokoll

Studienregister CWS-SoTiSaR

CWS-SoTiSaR steht für „Soft Tissue Sarcoma Registry“, ein Studienregister, in das alle Patienten mit Diagnostik, Therapie und Nachbeobachtung gemeldet werden sollten, um ein möglichst vollständiges Bild der Tumorbiologie, der tatsächlich verwendeten Therapien und der Behandlungsergebnisse zu erhalten. Diese Datenbank stellt die Grundlage dar, um prognostische Faktoren zu identifizieren, die Behandlungsqualität zu verbessern, Verträglichkeit und Langzeitfolgen zu beobachten und neue Studienhypothesen zu generieren. Sie dient auch als Plattform für spätere therapiebezogene und wissenschaftliche Studien.

Behandlungsprotokoll CWS-Guidance

Das aktuelle Behandlungsprotokoll ist nun nicht mehr als „Studienprotokoll“ definiert, sondern steht als nicht bindende „Best-Practice“-Therapieempfehlung allen am CWS-SoTiSaR teilnehmenden Zentren in Form der CWS-Guidance zur Verfügung. Somit ist weder ein Ethikvotum noch eine behördliche Genehmigung erforderlich, um Patienten mit Weichteilsarkomen zu behandeln. In Zusammenarbeit mit den anderen europäischen Weichteilsarkom-Expertengruppen (*European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group*, EpSSG, bestehend aus CWS, SIOP-MMT und AIEOP-STSC) wurde 2004 sowohl eine einheitliche Risikogruppierung als auch eine Standardtherapie für Patienten mit lokalisiertem RMS festgelegt. Dieses Therapiekonzept ist in der CWS-Guidance enthalten. Die individuelle Risikogruppierung berücksichtigt folgende Faktoren: Tumorart (RMS, RMS-like tumors, non-RMS-like tumors, andere Weichteiltumoren), Histologie, initiale Tumorgröße, Lokalisation, Einwachsen in benachbarte Strukturen, Lymphknotenbefall, Vorhandensein von Metastasen, Resttumor nach OP und Patientenalter. Einem komplexen Algorithmus folgend, werden so die RMS-Patienten in die Gruppen „niedriges Risiko“, „Standardrisiko“, „hohes Risiko“ und „sehr hohes Risiko“ eingeteilt. Für Patienten mit Tumoren anderer Histologien sind drei Risikogruppen vorgesehen. Patienten mit Metastasen werden gesondert betrachtet, ihre Prognose ist mit krankheitsfreien Überlebensraten nach 3 Jahren zwischen 5 % und 40 % je nach Vorliegen weiterer Risikofaktoren besonders ungünstig [6, 7].

Laufende Studie: CWS-2007-HR

Patienten mit lokalisiertem RMS der Hochrisikogruppe bzw. lokalisierten RMS-artigen Tumoren, die sich nach multimodaler Therapie in Remission befinden, können an der seit 2009 rekrutierenden, randomisierten, AMG-konformen Studie CWS-2007-HR teilnehmen. Diese soll nach erfolgreicher Primärtherapie den Nutzen einer weiteren medikamentösen Erhaltungstherapie mit Trofosfamid, Idarubicin und Etoposid über 6 Monate gegenüber keiner weiteren Behandlung klären.

Therapiefolge in CWS-Guidance

Nach Biopsie und Staging-Untersuchungen kommt eine sofortige Resektion des Primärtumors in der Regel nur in Betracht, wenn eine R0-Resektion ohne Mutilation und ohne wesentlichen Funktionsverlust wahrscheinlich erscheint. Grundsätzlich erhalten die Patienten risikoadaptiert 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Re-Evaluation nach den ersten 3 Zyklen und Planung der definitiven Lokaltherapie. Ist zu diesem Zeitpunkt eine onkologisch radi-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

kale, nichtmutilierende Tumorresektion wahrscheinlich, sollte diese nach dem 4. Zyklus stattfinden, je nach tatsächlichem Resektionsstatus gefolgt von einer postoperativen Strahlentherapie in Woche 13. Ist eine nichtmutilierende R0-Resektion nicht möglich, kommt eine Strahlentherapie in Woche 13–17 zum Einsatz, entweder als definitive Lokaltherapie oder als präoperative Strahlentherapie mit späterer Tumorresektion. Die gesamte Primärtherapie wird mit einem Re-Staging in Woche 26 abgeschlossen.

Chemotherapie

In den ersten deutschen multizentrischen pädiatrischen Weichteilsarkomstudien aus den Jahren 1981 (CWS-81) und 1986 (CWS-86) wurde eine Vierfach-Kombinationschemotherapie bestehend aus Vincristin, Doxorubicin, Aktinomycin-D und einem Alkylans verwendet. Als Alkylans wurde in der CWS-81-Studie Cyclophosphamid (VACA) und in der CWS-86-Studie Ifosfamid (VAIA) verwendet. In der Nachfolgestudie (CWS-91) wurde für Patienten mit günstiger Prognose wieder Cyclophosphamid anstelle von Ifosfamid eingeführt, da das Ifosfamid-haltige Schema mit einer erhöhten Nephrotoxizität verbunden war und keinen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien bzw. Gesamtüberlebens gezeigt hatte. Lediglich die Ansprechrate war unter VAIA gegenüber VACA erhöht gewesen. Für Patienten mit schlechter Prognose fand eine weitere Intensivierung der Chemotherapie durch die Hinzunahme von Etoposid (EVAIA) statt. Eine Verbesserung der Therapieergebnisse konnte aber auch hier nicht gezeigt werden.

Die Italienische Studiengruppe (AIEOP-STSC) war besonders an der Frage der Risikostratifizierung interessiert und konnte zeigen, dass für Patienten mit guter Prognose eine Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin D (VA) ausreichend ist. Für diese Patientengruppe können künftig Spättoxizitäten der Alkylanzien und Anthrazykline vermieden werden.

Für Hochrisikopatienten wurden 1996 in europäischen Studien (CWS/RMS-96 und MMT-95) die Chemotherapieregime VAIA (CWS/RMS-96) bzw. IVA (MMT-95) gegenüber einer Sechsfach-Kombinationschemotherapie CEVAIE (Carboplatin, Epirubicin, Vincristin, Aktinomycin D, Ifosfamid, Etoposid) randomisiert geprüft. Es konnte keine Überlegenheit für CEVAIE gezeigt werden und somit gilt die am wenigsten toxische Kombination IVA in Europa derzeit als Standardtherapie für Hochrisikopatienten. IVA und VAC gelten dabei als äquieffektiv. Nur für primär metastasierte Stadien ist CEVAIE vorgesehen (s. unten).

Therapiesequenz und Therapieintensität anhand definierter Risikogruppen

- Lokalisiertes Rhabdomyosarkom (niedriges Risiko, Standardrisiko, Hochrisiko, Höchstrisiko): Ausgehend vom Niedrigrisiko ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren, bei dem lediglich eine adjuvante Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin D empfohlen wird, erfolgt hier eine Therapieeskalation über IVA bis hin zur Chemotherapie mit VAIA im Höchstrisiko (z. B. alveoläres Rhabdomyosarkom; IRS II/III; N1).
- Synovialsarkome, extraossäres Ewing-Sarkom (EES), peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor (pPNET) und undifferenziertes Sarkom: In Analogie zu der Therapieempfehlung für das lokalisierte Rhabdomyosarkom mit Höchstrisiko wird ebenfalls eine Therapie mit VAIA empfohlen.
- Primär metastasierte Stadien (Stadium IV): Für diese Patienten ist eine intensivierte Chemotherapie nach dem CEVAIE-Schema vorgesehen, mit anschließender Erhaltungstherapie mit oralem Trofosfamid, Idarubicin und Etoposid.

Strahlentherapie (RT)

Erfahrungen aus den bisherigen Studien zeigen, dass die Strahlenbehandlung ein wichtiges therapeutisches Element ist, mit dem nicht nur die lokale Kontrolle und Rezidivfreiheit, sondern auch das Gesamtüberleben verbessert werden kann. So fand sich beispielsweise in den amerikanischen Intergroup-Studien für Patienten mit R0- oder R1-resezierten alveolären Rhabdomyosarkomen und postoperativer Strahlentherapie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82 % gegenüber lediglich 52 % für Patienten ohne Strahlentherapie. Nach R2-Resektion profitierten Patienten aller Histologien von einer Strahlentherapie mit höheren lokalen Kontrollraten und einem Trend zu verbessertem Gesamt-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

überleben (OS, 95 % mit RT gegenüber 86 % ohne RT) [8]. Insbesondere für initial nicht resezierbare nicht-RMS-artige Tumoren sind sekundäre Operation und Strahlentherapie von essenzieller Bedeutung [9]. Selbst bei Kindern < 3 Jahren kann bei bestimmten Lokalisationen nicht ohne Weiteres auf die Strahlentherapie verzichtet werden; beispielsweise beträgt bei parameningealem Tumorsitz die 5-Jahres-Überlebensrate nach multimodaler Therapie inklusive Strahlentherapie 59 %, dagegen ohne Strahlentherapie lediglich 28 % [10].

In den Studien CWS-81, -86, -91 und -96 führte die Strahlentherapie mit Dosen zwischen 32 und 54 Gy bei Patienten der IRS-Gruppe II (R1-Resektion oder R0 N1) in allen Subgruppen zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse: Die lokale Kontrollrate betrug insgesamt 83 % mit Strahlentherapie vs. 65 % ohne Strahlentherapie ($p < 0{,}004$), das ereignisfreie Überleben 76 % vs. 58 % ($p < 0{,}005$), obwohl ein erheblicher „selection bias" zuungunsten der strahlenbehandelten Patienten zugrunde lag. Auch für das Gesamtüberleben war in der Gesamtgruppe mit Strahlentherapie noch ein positiver Trend erkennbar (84 % vs. 77 %, n. s.), und für Patienten mit ungünstiger Histologie wurde eine hochsignifikante Verbesserung der 10-Jahres-Überlebensrate (80 % vs. 56 %) erzielt [11].

Im Vergleich zu CWS-86 mit 54,4 Gy Gesamtdosis für die ungünstige Risikogruppe konnte die Gesamtdosis in CWS-91 ohne erkennbaren Verlust an lokaler Kontrollrate auf 48 Gy (hyperfraktionierte, akzelerierte Strahlentherapie, HART) gesenkt werden. In der Auswertung von 441 Patienten mit RMS und RMS-artigen Tumoren aus CWS-91 betrug das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren über alle Subgruppen 63 %, das Gesamtüberleben 73 %. Für Rhabdomyosarkome lag die lokale Kontrollrate nach 5 Jahren bei 74 % mit Strahlentherapie im Vergleich zu 64 % ohne Strahlentherapie (keine RT überwiegend wegen Alter ≤ 3 Jahre oder günstigem Tumorsitz). Entsprechend günstiger war auch das ereignisfreie Überleben (66 % vs. 51 %) und das Gesamtüberleben war ähnlich (74 % vs. 64 %), obwohl bei den strahlenbehandelten Patienten wiederum wesentlich mehr Risikofaktoren akkumulierten. Bei den RMS-artigen Tumoren lagen nach 5 Jahren die lokale Kontrollrate, das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben für bestrahlte Patienten bei 78 %, 66 % bzw. 73 %. Für die Gruppe ohne Strahlenbehandlung mit wesentlich günstigerem Risikoprofil betrugen die Raten entsprechend 95 %, 81 % und 86 % [5].

Technische Aspekte und Bestrahlungsplanung

Für die Durchführung der Strahlentherapie wird eine Ausstattung mit einem Linearbeschleuniger (4–20 MeV) erwartet, mit der Verwendung von 4–6-MeV-Photonen für die Behandlung von Extremitätensarkomen bzw. 6–20-MeV-Photonen für Behandlungen am Körperstamm. Ein Teil der Dosis kann bei oberflächlichem Zielvolumen mit Elektronen appliziert werden. In Absprache mit der CWS-Zentrale ist auch die Brachytherapie [12–14] als alleinige Strahlenbehandlung oder zur lokalen Dosiserhöhung möglich.

Eine 3D-konformale Bestrahlungsplanung wird generell empfohlen, die Fraktionierung ist mit 5 Fraktionen à 1,8 Gy/Woche konventionell. Im Rahmen der europäischen Zusammenarbeit (EpSSG) konnte kein allgemeiner Konsens bezüglich einer Hyperfraktionierung (HART) gefunden werden, sodass die Therapieempfehlung für RMS nun europaweit „konventionelle Fraktionierung" lautet. Die CWS-Gruppe hat aber mit HART gute Ergebnisse erzielt und lässt diese Fraktionierung für alle anderen Histologien optional weiterhin zu.

Der Einsatz spezieller Techniken (s. a. Kapitel Strahlentherapie) wie intensitätsmodulierte Strahlentherapie [15], Tomotherapie [16], Radiochirurgie, stereotaktisch-fraktionierte Strahlentherapie, Protonentherapie [17–20] und image-guided radiotherapy kann individuell je nach Lage und Ausdehnung des Tumors hilfreich sein. Es sollte aber eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, bei der die u. U. erhöhten Risiken für Feldrandrezidive bei gesteigerter Dosiskonformalität, Spättoxizität aufgrund erhöhter Einzeldosen und Sekundärmalignominduktion durch verstärkte Streustrahlung zu berücksichtigen sind.

Zielvolumen ist die in der Schnittbildgebung (prätherapeutisches MRT: T1-gewichtete, kontrastmittelverstärkte Sequenz) dokumentierte Primärtumorregion mit einem Sicherheitssaum von 1–2 cm für die etwaige mikroskopische Tumorausdehnung und weitere 0,5–1 cm für die Lagerungsungenauigkeit [21]. Das peritumorale Ödem sollte im Zielvolumen erfasst werden, da sich auch hier vitale Tumorzellen befinden können. Eine Erweiterung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

des Zielvolumens kann bei besonderen topografischen Bedingungen erforderlich sein; so sollte postoperativ das gesamte potenziell mit Tumorzellen kontaminierte Gebiet miterfasst werden. Oberhalb von 41,4 Gy beschränkt sich das Zielvolumen auf den sichtbaren Tumor mit 5–10 mm Sicherheitssaum.

Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind abhängig von der Tumorlokalisation, dem bestrahlten Organvolumen benachbarter Organe sowie deren Strahlensensibilität (Risikoorgane wie Leber, Niere, Lunge). Besonders zu beachten ist eine mögliche Knochenmarkdepression, die besonders bei simultaner, aber auch bei sequenzieller Radiochemotherapie erheblich sein kann. Auf eine umfassende Supportivtherapie muss größter Wert gelegt werden, da die Strahlentherapie möglichst nicht unterbrochen werden sollte. Eine simultane Applikation von Strahlentherapie und einer Chemotherapie mit Adriamycin und Actinomycin D sollte generell vermieden, d. h. ein Mindestabstand von zwei Wochen eingehalten werden, um den Patienten nicht durch erhöhte kardiopulmonale bzw. kutane Toxizität zu gefährden.

Wie die Akuttoxizität ist auch die Spättoxizität der Strahlentherapie abhängig von der eingestrahlten Dosis sowie dem Volumen der mitbestrahlten Organe/Organabschnitte und spezifisch für die bestrahlte Region [22]. Nach Strahlenbehandlung im Kopf-Hals-Bereich muss häufig mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse gerechnet werden [23]. Das Risiko für die Entwicklung eines Zweitmalignoms ist nach Strahlentherapie in der Kindheit deutlich erhöht, insbesondere bei Kombination mit Chemotherapie [24, 25].

Nachsorgeuntersuchungen

Nach Beendigung der intensiven Chemotherapie sind regelmäßige Kontrollen abhängig von der Histologie des Tumors und dem Stadium empfohlen (s. CWS-Guidance). Zum Beispiel sollten für ein lokalisiertes Rhabdomyosarkom mit einer Ausdehnung von ≤ 5 cm folgende Routinekontrollen durchgeführt werden:

- Im 1. Jahr nach Ende der Therapie alle 4 Monate Sonografie alternierend mit MRT/CT mit Kontrastmittel der Primärtumorregion und mindestens alle 6 Monate Röntgen-Thorax oder CT-Thorax und Sonografie Abdomen/Becken
- Im 2. Jahr nach Ende der Therapie alle 6 Monate Sonografie alternierend mit MRT/CT mit Kontrastmittel der Primärtumorregion und alle 6 Monate Röntgen-Thorax und mindestens alle 6 Monate Sonografie Abdomen/Becken
- Im 3. bis 5. Jahr nach Ende der Therapie alle 6–12 Monate Sonografie alternierend mit MRT/CT mit Kontrastmittel der Primärtumorregion, alle 12 Monate Röntgen-Thorax und Sonografie Abdomen/Becken
- >5. Jahr nach Ende der Therapie: Kontrollabstände werden vom Zentrum festgelegt
- Empfohlene zusätzliche Untersuchungen sind u. a. Leber- und Nierenfunktion (Tubulopathieprofil), Echo/24-h-EKG, Hormonstatus, augenärztliche Untersuchung, Hörtest.

Rezidivtherapie

Die Rezidivtherapie richtet sich nach der Initialtherapie. Patienten, die sich in der Initialtherapie in der „Niedrig-Risiko-Gruppe“ befanden, also keine Anthrazykline bzw. Alkylanzien erhielten, sollten bei der Rezidivtherapie eine Chemotherapie entsprechend dem Hochrisikoarm in Verbindung mit Radiotherapie erhalten. Patienten, die initial der Risikogruppe „Standard“ oder „Hochrisiko“ zugeordnet wurden, werden in der Rezidivsituation gemäß dem Non-Responder-Arm der Initialtherapie behandelt. Wurde ein Patient initial der Gruppe „Standard“ bzw. „Hochrisiko“ zugeordnet und erhielt bislang keine Radiotherapie, sollte er diese in der Rezidivsituation bekommen. Auch bei vorbestrahlten Patienten kann in Einzelfällen erneut – unter Berücksichtigung des Strahlenfeldes und der Dosis – eine Radiotherapie durchgeführt werden (Protokoll der GPOH CWS-Guidance Version 1.6.1, 24.5.14).

Prognostisch ist eine Rezidivsituation sehr ungünstig. In Abhängigkeit von der Ausdehnung und den jeweiligen Therapiemöglichkeiten (Bestrahlung, Operation) wird maximal eine Gesamtüberlebensrate von 45 % erreicht. In Einzelfällen kann im Sinne eines individuellen Heilversuchs auch eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden, sofern keine Knochenmarkbeteiligung vorliegt.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Im Falle eines Rezidivs besteht die Möglichkeit, den Patienten im INFORM-Register (INdividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood) registrieren zu lassen. Das Prinzip des INFORM-Programms ist, bei Patienten mit Rückfall oder Progress der bösartigen Erkrankung, für die kein etabliertes Behandlungskonzept mehr zur Verfügung steht, durch Routinebiopsien gewonnene Tumorproben mit modernsten molekulargenetischen Methoden so genau wie möglich zu charakterisieren. Nach der molekulargenetischen Analyse des Tumors werden hierbei die gefundenen Veränderungen für jeden einzelnen Patienten nach ihrer klinischen Relevanz klassifiziert und die vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten diskutiert (http://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/ studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/inform/index_ger.html) [26].

Ebenfalls auf Basis der molekularen Grundlagen des Tumors zeigten *Herzog* et al [27], dass bei Patienten mit refraktären translokationspositiven Weichteilsarkomen mit der Kombination aus Trabectedin und Irinotecan mindestens ein stable disease erreicht werden kann. Die Möglichkeit dieser Therapie sollte im Sinne eines individuellen Heilversuchs für jeden Patienten individuell diskutiert werden.

Grundsätzlich ist bei nur geringer Aussicht auf einen kurativen Erfolg der Therapie die Erhaltung der Lebensqualität von vordringlicher Bedeutung.

Bei Vorliegen eines therapierefraktären Weichteilsarkoms wird eine enge Abstimmung mit der CWS-Studiengruppe in Stuttgart (Studienleitung: Frau Prof. Dr. E. Koscielniak, Prof. Dr. T. Klingebiel) zur Diskussion neuartiger Therapien empfohlen.

Kontaktadresse

Die Behandlungsstrategie für Weichteilsarkome im Kindes- und Jugendlichenalter sollte ausschließlich an Zentren durchgeführt werden, die mit der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung Erfahrung haben, um die größtmögliche Sicherheit für die Patienten zu gewährleisten.

CWS-Studienzentrale: Olgahospital – Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Postfach 103652, 70031 Stuttgart; Tel. 0711-278-73870, Fax 0711-278-72749

Ansprechpartner: Frau Prof. Dr. E. Koscielniak/ Stuttgart und Prof. Dr. T. Klingebiel/Frankfurt a. M.

Diese Kurzübersicht ersetzt nicht das Nachlesen des Protokolls oder die enge Absprache mit der Studienleitung im Falle der Behandlung eines Patienten!

- Meldung eines Patienten an das Register der Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe: CWS-SoTiSaR.
- Behandlung eines Patienten entsprechend Therapieempfehlung: CWS-Guidance.
- Offene Therapiestudie für High-Risk-Patienten in Vollremission nach Primärtherapie: CWS-2007-HR Studie.

Literatur

1 Kaatsch P (2010) Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev 36: 277–285
2 Weihkopf T, Blettner M, Dantonello T et al (2008) Incidence and time trends of soft tissue sarcomas in German children 1985–2004 – a report from the population-based German Childhood Cancer Registry. Eur J Cancer 44: 432–440
3 Scrable H, Witte D, Shimada H et al (1989) Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma. Genes Chromosomes Cancer 1: 23–35
4 Barr FG (1997) Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 19: 483–491
5 Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D et al (2009) Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. J Clin Oncol 27: 1446–1455
6 Oberlin O, Rey A, Lyden E et al (2008) Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. J Clin Oncol 26: 2384–2389
7 Dantonello TM, Winkler P, Boelling T et al (2010) Embryonal rhabdomyosarcoma with metastases confined to the lungs: Report from the CWS Study Group. Pediatr Blood Cancer 56: 725–732
8 Wolden SL, Anderson JR, Crist WM et al (1999) Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. J Clin Oncol 17: 3468–3475
9 Ferrari A, Miceli R, Rey A et al (2010) Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: Results of a pooled analysis from United States and European groups. Eur J Cancer 47: 724–731

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

10 Defachelles AS, Rey A, Oberlin O et al (2009) Treatment of nonmetastatic cranial parameningeal rhabdomyosarcoma in children younger than 3 years old: Results from international society of pediatric oncology studies MMT 89 and 95. J Clin Oncol 27: 1310–1315
11 Schuck A, Mattke AC, Schmidt B et al (2004) Group II rhabdomyosarcoma and rhabdomyosarcoma-like tumors: Is radiotherapy necessary? J Clin Oncol 22: 143–149
12 Laskar S, Bahl G, Ann MM et al (2007) Interstitial brachytherapy for childhood soft tissue sarcoma. Pediatr Blood Cancer 49: 649–655
13 Viani GA, Novaes PE, Jacinto AA et al (2008) High-dose-rate brachytherapy for soft tissue sarcoma in children: a single institution experience. Radiat Oncol 3: 9
14 Blank LE, Koedooder K, van der Grient HN et al (2010) Brachytherapy as part of the multidisciplinary treatment of childhood rhabdomyosarcomas of the orbit. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77: 1463–1469
15 Wolden SL, Wexler LH, Kraus DH et al (2005) Intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61: 1432–1438
16 Plowman PN, Cooke K, Walsh N (2008) Indications for tomotherapy/intensity-modulated radiation therapy in paediatric radiotherapy: extracranial disease. Br J Radiol 81: 872–880
17 Yock T, Schneider R, Friedmann A et al (2005) Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 1161–1168
18 Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM et al (2005) Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? Int J Radiat Oncol Biol Phys 63: 362–372
19 Timmermann B, Schuck A, Niggli F et al (2007) Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: First experiences at the Paul Scherrer Institute. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 497–504
20 Timmermann B (2010) Proton beam therapy for childhood malignancies: status report. Klin Padiatr 222: 127–133
21 Krasin MJ, Davidoff AM, Xiong X et al (2010) Preliminary results from a prospective study using limited margin radiotherapy in pediatric and young adult patients with high-grade non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76: 874–878
22 Paulino AC (2004) Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60: 265–274
23 Paulides M, Dorr HG, Stohr W et al (2007) Thyroid function in paediatric and young adult patients after sarcoma therapy: a report from the Late Effects Surveillance System. Clin Endocrinol (Oxf) 66: 727–731
24 Paulino AC, Fowler BZ (2005) Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor. Pediatr Hematol Oncol 22: 89–101
25 Jenkinson HC, Winter DL, Marsden HB et al (2007) A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain. Br J Cancer 97: 695–699
26 Worst BC et al (2016) Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients – The INFORM pilot study. Eur J Cancer 9: 91–101
27 Herzog J, von Klot-Heydenfeldt F et al (2016) Trabectedin followed by irinotecan can stabilize disease in advanced translocation-positive sarcomas with acceptable toxicity. Sarcoma 2016:7461783. Epub 2016 Oct 24

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Neoadjuvante Chemotherapie und regionale Tiefenhyperthermie für die Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkom

L.H. Lindner, B. Ismann, S. Abdel-Rahman, G. Schuebbe, A. Alig, V. Bücklein, D. Di Gioia, R.D. Issels

Die Prognose des Hochrisiko-Weichteilsarkoms (Grad 2–3, Tumordurchmesser > 5 cm, tiefe Lage im Bezug zur oberflächlichen Faszie) ist trotz multimodaler Therapiekonzepte schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen abhängig von der Lokalisation bei etwa 50–60 % (Extremitäten) und 10–40 % (Retroperitoneum). Auch nach neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie, Strahlentherapie und Resektion besteht ein erhebliches Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen. Die Anwendung der Oberflächen- und Tiefenhyperthermie, einer kontrollierten Temperaturerhöhung des Tumorgebietes auf 40–43 °C, als Ergänzung zur Chemotherapie hat sich in der Neoadjuvanz und der Adjuvanz auf Basis der Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie mit 341 Patienten als Standard etabliert [1]. Im Rahmen von neuen Studien wie z. B. und Hyper-TET, sollen nun neue Behandlungsansätze beim rezidivierten Weichteilsarkom evaluiert werden.

Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten Weichteilsarkom

Die neoadjuvante Chemotherapie beim Hochrisiko-STS (soft tissue sarcoma) verfolgt die Ziele, den Primärtumor zum Zwecke einer Verbesserung der Operabilität zu verkleinern, das operative Ergebnis zu verbessern und eventuell vorhandene radiologisch nicht erfasste Mikrometastasen zu behandeln. Aufgrund der vorliegenden Daten (Tabelle 1) ist die neoadjuvante Chemotherapie ein essenzieller Bestandteil der multimodalen Therapie.

Durch die neoadjuvante Anthrazyklin-basierte Chemotherapie lassen sich, abhängig vom verwendeten Schema, Ansprechraten zwischen 20 % und 34 % erreichen (siehe Tabelle 1). Während einer neoadjuvanten Chemotherapie zeigte sich in allen o. g. Studien ein relevantes Risiko einer Progression. Dieses lag je nach verwendetem Schema zwischen 6,8 % und 30 % und war für die Kombination von Chemotherapie mit regionaler Tiefenhyperthermie (RHT) am geringsten ausgeprägt [1].

Basierend auf den Daten einer randomisierten Phase-III-Studie, die verschiedene histologiespezifische Chemotherapien gegenüber der Kombination eines Anthrazyklins mit Ifosfamid in der neoadjuvanten Therapie von Hochrisiko-Weichteilsarkomen getestet hat, ist das Interesse an neoadjuvanter Chemotherapie deutlich gestiegen. Entgegen der Erwartung der Studieninitiatoren, die sich einen Vorteil für die Gabe von Trabectedin beim myxoiden Liposarkom, von Gemcitabin + DTIC beim Leiomyosarkom, von HD-Ifosfamid beim Synovialsarkom, von Etoposid + Ifosfamid beim malignen peripheren Nervenscheidentumor und Gemcitabin/Docetaxel beim undifferenzierten pleomorphen Weichteilsarkom versprachen, musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden aufgrund eines signifikanten Überlebensvorteils der Patienten im Kontrollarm, die Epirubicin und Ifosfamid erhalten hatten. So betrug das projizierte krankheitsfreie Überleben nach 46 Monaten 62 % (95 %-CI 48–77) für die Patienten mit Standardtherapie (Epirubicin und Ifosfamid) und 38 % (95 %-CI 22–55) für die Patienten mit histologiespezifischer Therapie ($p = 0{,}004$). Lediglich für den Subtyp des myxoiden Leiomyosarkoms unter Behandlung mit Trabectedin zeigte sich keine Unterlegenheit, sodass dieser Studienarm noch fortgeführt wird [7].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 1. Neoadjuvanz beim Weichteilsarkom.

Autor	Jahr	Design	Patienten	Regime	Fazit
Pister et al. [2]	1997	retrospektiv	76	Doxorubicin, Dacarbazin, ± Cyclophosphamid	Ansprechrate 27 %
Gortzak et al. [3]	2001	prospektiv, randomisiert	105	Doxorubicin, Ifosfamid vs. keine Neoadjuvanz	Ansprechrate 28 %
Meric et al. [4]	2002	retrospektiv	65	Doxorubicin, Ifosfamid oder Cyclophosphamid, Dacarbazin	Ansprechrate 34 %
Kraybill et al. [5]	2006	prospektiv, nicht randomisiert	64	Prä-OP Radiatio (44 Gy), Doxorubicin, Ifosfamid, Dacarbazin	Ansprechrate 22 %
Issels et al. [1]	2010	prospektiv, randomisiert	341	Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, ± RHT	Ansprechrate 28,8 % vs. 12,7 %
Chen et al. [6]	2013	retrospektiv	120	Doxorubicin, Ifosfamid, ± Dacarbazin	Ansprechrate 20 %
Gronchi et al. [7]	2017	prospektiv, randomisiert	287	Epirubicin + Ifosfamid vs. Trabectedin; Gemcitabin+DTIC; HD-Ifosfamid; Etoposid + Ifosfamid; Gemcitabin/Docetaxel	Ansprechrate 16 % vs. 11 %

Adjuvante Chemotherapie

Der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom bleibt ein kontrovers diskutiertes Thema. Im Rahmen einer großen Metaanalyse von 18 prospektiv randomisierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie mit insgesamt 1953 Patienten, zeigte sich für eine Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid ein statistisch signifikanter, jedoch nur geringer Vorteil von 11 % ($p = 0{,}03$) bezüglich des Gesamtüberlebens [8]. Eine weitere große Metaanalyse mit 1315 Patienten zeigte einen nicht signifikanten Anstieg des Gesamtüberlebens durch adjuvante Chemotherapie bei Sarkomen aller Lokalisationen um 4 % ($p = 0{,}12$) nach 10 Jahren, bei der Subgruppe der Extremitätensarkome ($n = 886$ entsprechend 67 %) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 7 % ($p = 0{,}029$) [9]. Im Rahmen einer dritten großen Metaanalyse mit insgesamt 1513 berücksichtigten Patienten, zeigte sich insbesondere bei Grad-3-Tumoren eine signifikante Verbesserung sowohl des metastasenfreien Überlebens (MFS) als auch des Gesamtüberlebens (OS) durch die adjuvante Chemotherapie (5-Jahres-MFS: 58 % vs. 49 % $p = 0{,}01$; 5-Jahres-OS: 58 % vs. 45 %, $p = 0{,}0002$). Diese Überlebensvorteile fanden sich nicht bei den Grad-2-Tumoren [10]. Die zuletzt zur adjuvanten Chemotherapie veröffentliche prospektiv randomisierte Studie von *Woll* et al. zeigte keinen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie, bestehend aus 5 Zyklen Doxorubicin und Ifosfamid, bezüglich der Endpunkte OS und rezidivfreies Überleben, jedoch ergaben sich Hinweise, dass Patienten mit Risikofaktoren (Grad 3, ≥ 10 cm, Extremitätenlokalisation) profitieren könnten [11]. Ein Überlebensvorteil nach adjuvanter Chemotherapie fand sich in einer retrospektiven Analyse der beiden größten adjuvanten EORTC-Studien für Patienten nach marginaler Tumorresektion [12]. Die adjuvante Chemotherapie wird derzeit im Rahmen der aktuellen Leitlinien nicht als Standard empfohlen. Sie bleibt aber nach ausführlicher Aufklärung und sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung auf Basis der oben genannten Analysen eine mögliche Therapieoption [13, 14].

Regionale (Tiefen-)Hyperthermie (RHT)

Klinische Hyperthermie bedeutet eine technische Energieankopplung an den Körper des Patienten zur möglichst selektiven Erwärmung von Tumorgewebe auf Temperaturen von 40–43 °C. Die klinisch angewandten Hyperthermieverfahren unterscheiden sich nach der Technik und dem Ausbreitungsmuster der Tumorerkrankung. Für die Behandlung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Abbildung 1. MRT/Tiefenhyperthermie-Hybridsystem. © Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH, mit freundlicher Genehmigung.

von Weichteilsarkomen hat sich die nichtinvasive Erwärmung durch Einstrahlung elektromagnetischer Wellen im Sinne einer Regionalen Hyperthermie (RHT) bewährt. Sie wird aufgrund von chemo- und radiosensibilisierenden Eigenschaften ergänzend zu Standardtherapieverfahren, aber niemals alleine eingesetzt [15].

Die RHT eignet sich für Tumoren des Beckens und Abdomens sowie für Stamm- oder Extremitätentumoren. Mit Hilfe von Antennen mit einem Frequenzbereich von 27 MHz bis etwa 120 MHz und ringförmiger Anordnung um den Patienten können selbst in der Tiefe des Körpers die gewünschten Temperaturen von 40–43 °C erreicht werden (radiative Systeme). Um einen möglichst verlustfreien Energieeintrag in den Körper zu gewährleisten, befindet sich zwischen den Antennen und der Körperoberfläche ein Wasserbolus. Die elektromagnetischen Wellen können durch getrennte Ansteuerung der einzelnen Antennen innerhalb des Zielgebiets fokussiert werden. Der Durchmesser des Fokus ist frequenzabhängig und beträgt bei 60 MHz ca. 10–15 cm, bei 100 MHz ca. 5–8 cm. Die RHT ist eine aufwendige Behandlungsform, die spezielle Kenntnisse und Ausbildung der ärztlichen und technischen Mitarbeiter voraussetzt. Insbesondere kommt der Temperaturüberwachung eine zentrale Rolle zu. So erfolgt die Temperaturmessung möglichst direkt durch in den Tumor eingebrachte Temperatursonden (CT- oder Sonografie-gesteuert) oder bei Beckentumoren näherungsweise über Sonden in Rektum, Blase oder Vagina. Durch die zusätzliche Kontrolle der Hauttemperatur im Bereich des Applikators und der Möglichkeit der Kühlung durch das Boluswasser werden oberflächliche Verbrennungen vermieden. Durch die Entwicklung von Hyperthermiesystemen mit integrierter MRT-Bildgebung (Hybridsystem) zur nichtinvasiven Temperaturmessung ist inzwischen eine MRT-basierte Thermografie in einigen Fällen möglich (Abbildung 1). Einschränkungen dieses Verfahrens bestehen aber noch vor allem durch Perfusions- und Bewegungsartefakte insbesondere im Abdominalbereich.

Neben den Lagerungsproblemen im Wasserbolus, der den Patienten umgibt, können vor allem lokale Missempfindungen durch die Einstrahlung der Radiowellen entstehen. Diese können durch eine sorgfältige Behandlungsplanung mit Positionsänderungen des Patienten sowie Änderung der Energieeinstrahlparameter meist verhindert werden. Bei adäquater Vorgehensweise ist die klinische Durchführung der regionalen Hyperthermie eine risikoarme und gut verträgliche Therapie.

Hyperthermie beim Hochrisiko-Weichteilsarkom

Bei der Therapie des lokalisierten Hochrisiko-Weichteilsarkoms hat sich, in Kombination mit einer Chemotherapie in Neoadjuvanz und Adjuvanz, basierend auf Anthrazyklinen und Ifosfamid, die Regionale Hyperthermie (RHT) als ergänzende Behandlungsstrategie bewährt und Einzug in die aktuellen ESMO-Leitlinien gefunden [13, 14]. Im

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Rahmen einer prospektiven EORTC-Phase-III-Studie mit 341 Patienten zeigte sich durch die Hinzunahme der RHT zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie mittels Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid eine signifikante Verbesserung von lokalem progressionsfreien Überleben, des krankheitsfreien Überlebens sowie eine Verdopplung des Therapieansprechens [1]. Nach einer Beobachtungszeit von 9 Jahren war auch das Gesamtüberleben für die mit zusätzlicher RHT behandelten Patienten signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,74; 95 %-CI 0,55–0,99, p = 0,047) [16]. Es handelt sich bei dieser Studie um die bisher einzige prospektiv randomisierte Studie, welche die neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie beim retroperitonealen STS prüfte. Die Studie untersuchte eine Chemotherapie bestehend aus vier präoperativen Zyklen Etoposid, Ifosfamid, Doxorubicin (EIA) in dreiwöchigem Abstand, entweder mit oder ohne RHT. Gefolgt war die neoadjuvante Therapie von einer Lokaltherapie in Form einer Operation und, falls möglich, Bestrahlung. Es schloss sich eine adjuvante Therapie bestehend aus vier Zyklen EIA mit oder ohne RHT an. Insgesamt wurden 341 Patienten entweder in den Hyperthermie-Arm oder den alleinigen Chemotherapie-Arm (1 : 1) randomisiert. Einschlusskriterium war das Vorliegen eines Hochrisiko-STS oder dessen Rezidivs. Beachtenswert ist die große Anzahl an Patienten mit retroperitonealen oder intraabdominellen STS (n = 192) in der Studie. Bezüglich des primären Endpunktes (lokales progressionsfreies Überleben), zeigte sich ein für den RHT-Arm signifikant (p = 0,003) besseres Ergebnis unabhängig von der Lokalisation. Bei Nicht-Extremitätensarkomen (intraabdominell, retroperitoneal) lag das lokale progressionsfreie Überleben bei 64 % nach 2 Jahren bzw. 53 % nach 4 Jahren.

Bemerkenswert ist, dass sich der positive Effekt der Thermochemotherape gleichermaßen bei Patienten mit G2- und G3-Histologie auswirkte, so wie in der Subgruppe von Patienten, die lediglich eine adjuvante Thermochemotherapie erhielten (142 von 341 Patienten).

In einer Subgruppenanalyse der Patienten mit retroperitonealen oder abdominellen Weichtelsarkomen, die eine makroskopisch vollständige Tumorresektion erhielten, bestätigte sich ebenfalls der Vorteil der Thermochemotherapie mit einer Verbesserung des lokalprogressionsfreien Überlebens nach 5 Jahren von 45 % auf 56 % (p = 0,044) [17].

Am Klinikum der Universität München wird die Therapie des Hochrisiko-STS derzeit analog der oben beschriebenen Studie durchgeführt. Lediglich die Chemotherapie wurde modifiziert. Auf die Anwendung von Etoposid wird aufgrund hoher hämatologischer Toxizität, dem fehlenden Stellenwert in der Therapie von STS außerhalb der Hyperthermie und aufgrund des Risikos einer therapieassoziierten AML verzichtet. Stattdessen wird auf eine Kombination aus Doxorubicin (60 mg/qm KOF) und Ifosfamid (9 g/qm KOF bzw. 6 g/qm KOF bei Patienten > 60 Jahre und in der Adjuvanz) eingesetzt. Eine retrospektive Analyse an insgesamt 65 Patienten zeigte keinen negativen Einfluss auf die Effizienz der Therapie durch das Weglassen von Etoposid [18] (Abbildung 2).

Neue Therapiestudie zu Trabectedin und Hyperthermie

Im Rahmen einer neuen prospektiven randomisierten Phase-II-Studie soll nun bei bekannter klinischer Wirksamkeit von Trabectedin die Kombina-

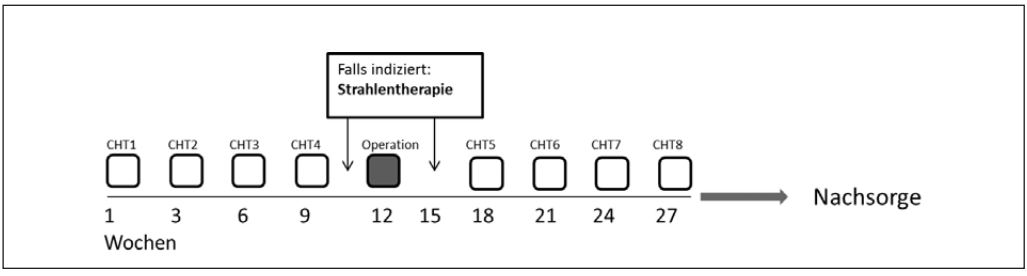


Abbildung 2. Multimodales Therapiekonzept des Sarkomzentrums München (SarKUM). CHT = Chemo-Hyperthermie-Therapie.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

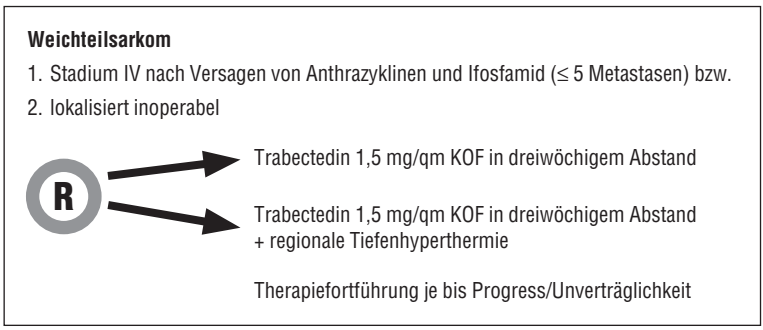


Abbildung 3. Hyper-TET (**Hyper-T**hermia **E**nhanced anti-tumor efficacy of **T**rabectedin): Studiendesign.

tion mit Hyperthermie erstmals klinisch evaluiert werden. Grundlage für diesen Ansatz sind vielversprechende in vitro erhobenen Daten, die eine Chemosensitisierung des Pharmakons durch eine Hyperthermie induzierte Inhibition wichtiger DNA-Reparaturvorgänge nahelegen [19].

Im Rahmen der Hyper-TET-Untersuchung (**Hyper-T**hermia **E**nhanced anti-tumor efficacy of **T**rabectedin) sollen Patienten mit einem progredienten Sarkom oder Rezidiv nach anthrazyklinbasierter Erstlinientherapie entsprechend der Zulassung mit Trabectedin als Standardtherapieoption in dieser Situation behandelt werden (Abbildung 3). Es wird zwischen zwei Armen randomisiert. In beiden Armen erfolgt die Applikation von Trabectedin entsprechend der Zulassung. Im experimentellen Arm erfolgt zusätzlich die Anwendung der RHT am Ende der insgesamt 24-stündigen Infusion von Trabectedin. Zugelassen in der Studie sind auch oligometastasierte (≤ 5 Metastasen) STS und lokale, nicht operable STS. Die Hyperthermiebehandlungen werden unter Beachtung der Leitlinien der *European Society for Hyperthermic Oncology* (ESHO) durchgeführt. Die Behandlung soll bis zum Progress der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) gewählt, als sekundäre Endpunkte das radiologische Ansprechen nach RECIST, das Gesamtüberleben (OS) und die Therapieverträglichkeit.

Kontakt: Prof. Dr. L.H. Lindner,
Klinikum der Universität München,
Sarkomzentrum München SarKUM;
Sekretariat Frau M. Lahm: 089-4400-74768,
sarkum@med.uni-muenchen.de

Literatur

1 Issels RD et al (2010) Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. Lancet Oncol 11(6): 561–570
2 Pisters PW et al (1997) Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution. J Clin Oncol 15(12): 3481–3487
3 Gortzak E et al (2001) A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for ‚high-risk' adult soft-tissue sarcoma. Eur J Cancer 37(9): 1096–1103
4 Meric F et al (2002) Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. Cancer 95(5): 1120–1126
5 Kraybill WG et al (2006) Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. J Clin Oncol 24(4): 619–625
6 Chen Y et al (2013) Radiographic response to neoadjuvant therapy and its impact on scope of surgery and prognosis in stage IIB/III soft tissue sarcomas. BMC Cancer 13: 591
7 Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V et al (2017) Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. Lancet Oncol 18: n812–822
8 Pervaiz N et al (2008) A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer 113(3): 573–581
9 NN (1997) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet 350(9092): 1647–1654
10 Italiano A et al (2010) Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. Ann Oncol 21(12): 2436–2441

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

11 Woll PJ et al (2012) Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 13(10): 1045–1054
12 Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al (2014) Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. Ann Oncol 25: 2425–2432
13 ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2014) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 (suppl 3): iii102–12
14 von Mehren M et al (2014) Soft tissue sarcoma, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw 12(4): 473–483
15 Issels RD (2008) Hyperthermia adds to chemotherapy. Eur J Cancer 44(17): 2546–2554
16 Issels RD, Lindner LH, Ghadjar P et al (2015) 13LBA Improved overall survival by adding regional hyperthermia to neo-adjuvant chemotherapy in patients with localized high-risk soft tissue sarcoma (HR-STS): Long-term outcomes of the EORTC 62961/ESHO randomized phase III study. Eur J Cancer 51(suppl 3): S716
17 Angele MK, Albertsmeier M, Prix NJ et al. (2014) Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study. Ann Surg 260(5):749–754
18 Schuebbe GE, Kampmann E, Aubele P et al (2016) Effect of regional hyperthermia (RHT) in combination with neo-adjuvant chemotherapy for treatment of locally advanced high-risk soft-tissue sarcoma (HR-STS) is not dependent on etoposide. Abstract ID 0414, Oncol Res Treat 39(suppl 1): VII–191
19 Harnicek D, Kampmann E, Lauber K et al (2016) Hyperthermia adds to trabectedin effectiveness and thermal enhancement is associated with BRCA2 degradation and impairment of DNA homologous recombination repair. Int J Cancer 139: 467–479

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Multidisziplinäre Therapie des Osteosarkoms

H.R. Dürr, R. von Eisenhart-Rothe, T. Feuchtinger, L.H. Lindner, M. Nathrath, I. Schmid, I. Teichert-von Lüttichau

Das konventionelle Osteosarkom ist ein primär intramedullär wachsender, hochmaligner Tumor und durch die Produktion von Osteoid charakterisiert. Er ist der häufigste maligne Tumor des Skelettsystems mit einer geschätzten Inzidenz von etwa drei Erkrankungen je 1 Million Einwohner/Jahr. Die Erkrankung hat einen Häufigkeitsgipfel im zweiten Lebensjahrzehnt, etwa 60 % aller Osteosarkomerkrankungen treten bei Patienten < 25 Jahren auf. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten beträgt 3 : 2. Gelegentlich liegen Prädispositionen wie eine Paget-Erkrankung, ein Li-Fraumeni-Syndrom (Keimbahnmutation des Tumorsuppressor-Gens *p53*) oder eine vorangegangene Bestrahlung vor.

Eine pathognomonische genetische Veränderung, wie sie für den Ewing-Tumor typisch ist, fehlt beim Osteosarkom, das vielmehr eine Vielzahl struktureller und numerischer chromosomaler Aberrationen aufweist. Die Bedeutung von Genen, die als Regulatoren im Zellzyklus wichtig sind – wie *RB1* und *p53* –, ist lange bekannt und wurde im Rahmen der Next-generation-sequencing-Untersuchungen bestätigt. Typischerweise weisen Osteosarkome daneben komplexe gesamtgenomische Veränderungen auf wie Kataegis, eine lokalisierte Hypermutation einzelner chromosomaler Abschnitte, und Chromotripsis, massive chromosomale Veränderungen, die auf ein einzelnes katastrophales Ereignis im Genom zurückzuführen sind [1]. Dass diesem Chaos doch eine gewisse Ordnung im Sinne einer wiederkehrenden Signatur zugrunde liegt, konnte kürzlich gezeigt werden: Etwa 80 % der Osteosarkome weisen eine sogenannte BRCAness auf, also Veränderungen, die typischerweise bei Mamma- und Ovarialkarzinomen mit Keimbahnmutationen in den *BRCA1/2*-Genen gefunden werden und durch eine spezifische Kombination von Einzelbasensubstitutionen, Allelverlust und erheblicher genomischer Instabilität charakterisiert sind [2].

Lokalisation, Metastasierung

Am häufigsten sind die langen Röhrenknochen betroffen, bevorzugt das distale Femur und die proximale Tibia, die zusammen in circa 60 % beteiligt sind, sowie der proximale Humerus. Hierbei sind üblicherweise die Metaphysen (> 90 %) und seltener die Diaphysen betroffen; eine primäre Beteiligung der Epiphysen tritt nur in Ausnahmefällen auf.

In 15–20 % der Fälle (bei Kindern und Jugendlichen < 10 %) sind die flachen Knochen des Achsenskeletts (Becken, Wirbelsäule) beteiligt. Osteosarkome des Gesichtsschädels sind mit < 10 % relativ selten, treten in höherem Alter auf und haben einen weniger aggressiven Verlauf als die Extremitätentumoren. Etwa 15–20 % der Patienten weisen initial bereits eine manifeste Metastasierung auf – meist in die Lunge, seltener in das Skelettsystem –, aber auch bei Patienten ohne sichtbare Metastasen muss man in etwa 80 % von einer bereits erfolgten Mikrometastasierung ausgehen.

Klinische Präsentation

Symptome entwickeln sich über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten. Schmerzen, insbesondere bei Belastung, sind das führende, wenngleich unspezifische und zunächst meist verharmloste Symptom und werden häufig als tief und bohrend beschrieben. Eine lokale Schwellung tritt meist erst im Abstand von Wochen nach Beginn der Schmerzsymptomatik auf. 5–10 % der Patienten präsentieren sich mit einer pathologischen Fraktur. Allgemeinsymptome fehlen meist.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Diagnostik

Die Diagnose wird durch die Biopsie gestellt. Nicht pathognomonisch, aber hinweisend ist die radiologische Diagnostik. Meist zeigt sich übersichtsradiologisch eine Mischung aus osteolytischen und osteoblastischen Läsionen, mit einer Destruktion der Kortikalis und Tumorausdehnung in das Weichgewebe. Verkalkungen im Weichgewebe und periostale Reaktionen mit Abhebung des Periosts (z. B. **Codman-Dreieck**) sind typische radiologische Befunde. Die exakte Bestimmung der Tumorausdehnung durch eine standardisierte MRT-Untersuchung, vor allem im Hinblick auf die Beziehung zu Gefäß-Nerven-Straßen, ist von entscheidender Bedeutung für die spätere Operationsplanung. Wichtig ist die Darstellung des gesamten tumortragenden Knochens mit beiden angrenzenden Gelenken zum Ausschluss sog. **Skip-Läsionen**. Die weitere Staging-Diagnostik umfassten bisher eine Computertomografie der Lunge (bevorzugt in Spiral-CT-Technik) zum Ausschluss von Lungenmetastasen und eine Skelettszintigrafie) zum Ausschluss anderer Skelettmanifestationen, bevorzugt in 3-Phasen-Technik, um das Ansprechen des Tumors im Verlauf beurteilen zu können. In den letzten Jahren hat sich auch hinsichtlich der Beurteilung der Fernmetastasierung und des Therapieansprechens die Positronen-Emissions-Tomografie mit 18F-Fluordeoxyglukose (FDG-PET) anstelle des konventionellen CTs und der Skelettszintigrafie bewährt.

Spezifische Tumormarker fehlen, bestimmte Serummarker (alkalische Phosphatase und LDH) können jedoch erhöht nachweisbar sein und gelten als prognostisch ungünstig. Verschiedene Blutuntersuchungen (wie Blutbild, Elektrolyte, LDH, Kreatinin-Clearance und Virustiter) sowie technische Untersuchungen (EKG, Herzecho, Tonaudiogramm und Lungenfunktion) gehören zum prätherapeutischen Basisprogramm.

Alle Untersuchungen sollten unbedingt in einem dafür spezialisierten Zentrum erfolgen, um die Zeitspanne von der Diagnosestellung bis zum Beginn der Chemotherapie bei diesem aggressiven Tumor so kurz wie möglich zu halten.

Nach der Diagnosesicherung durch die **Biopsie** erfolgt eine präoperative („neoadjuvante“) Chemotherapie, die der Verbesserung der systemischen Tumorkontrolle wie auch der lokalen Kontrolle dient.

Prognose

Die primäre Metastasierung hat neben der Tumorgröße und dem Ansprechen auf die Chemotherapie den größten Einfluss auf die Prognose der Erkrankung.

Nach initial großen Fortschritten in der Therapie – mit Einführung eines multimodalen Therapiekonzeptes Anfang der 1980er Jahre wurde die 5-Jahres-Überlebensrate auf 60–70 % angehoben – sind in den letzten drei Jahrzehnten keine wesentlichen Fortschritte für die Heilung dieser Tumorerkrankung mehr erzielt worden. Insbesondere ist die Überlebensprognose für primär metastasierte oder rezidivierte Tumorerkrankungen weiterhin schlecht und liegt deutlich unter 40 %, wobei primäre Lungenmetastasen im Vergleich zu Metastasen an anderen Organen eine bessere Prognose haben (40 % vs. < 20 % rezidivfreies 5-Jahres-Überleben).

Bei Patienten mit lokalisiertem Osteosarkom ist das histologische Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie, das vom Pathologen anhand des Operationspräparates beurteilt wird, als der wichtigste einzelne Prognosefaktor anerkannt. Im deutschsprachigen Raum wird das histologische Ansprechen auf eine Chemotherapie vom Pathologen am Operationspräparat mittels einer 6-Grad-Skala nach *Salzer-Kuntschik* klassifiziert. Bei Respondern weist das Tumorgewebe weniger als 10 % vitale Tumorzellen auf, bei Non-Respondern ≥ 10 % vitale Tumorzellen.

In Abhängigkeit vom Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie und von der Radikalität der Operation liegt die Lokalrezidivrate zwischen 1,1 und 13,5 %. Es sollte daher das anhand des klinischen Verlaufs und der Bildgebung verifizierte Therapieansprechen in die Operationsplanung mit einbezogen werden.

Interdisziplinäre Diagnose und Behandlungsschritte

Die Therapiestrategie bei Osteosarkom ist in Abbildung 1 gezeigt. Die Kombination aus systemischer (Chemotherapie) und lokaler Therapie ist entscheidend für die Behandlungsstrategie und Voraussetzung für den Therapieerfolg bei Osteosarkomen: Aufgrund der frühzeitig erfolgenden Mikrometastasierung führt eine alleinige Operation zentraler

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

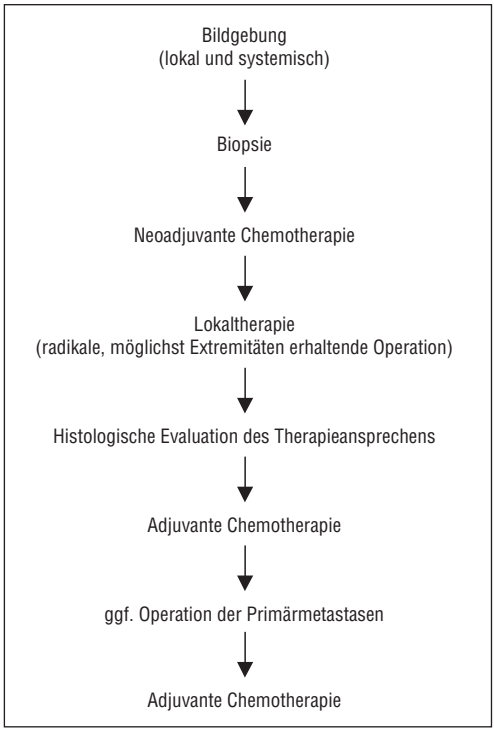


Abbildung 1. Schematischer Überblick über das therapeutische Vorgehen bei Osteosarkom.

Osteosarkome nur in 10–15 % der Fälle zu einer Langzeitheilung und ist als Therapiemaßnahme nicht ausreichend. Dennoch ist die vollständige operative Tumorentfernung für eine Heilung unabdingbar, insbesondere bei schlechtem Ansprechen des Tumors auf die präoperative Chemotherapie. Ohne eine nach onkologischen Gesichtspunkten weite Resektion verschlechtern sich die Heilungschancen eines Patienten aufgrund des erhöhten Risikos eines Lokalrezidivs mit nachfolgender Fernmetastasierung deutlich.

Therapie

Die Therapie des Osteosarkoms erfolgt multidisziplinär mittels Chemotherapie und Operation und bezieht so die systemischen und lokalen Manifestationen des Osteosarkoms ein. Ausnahmen sind seltene niedrigmaligne Subtypen, die eine Chemotherapie nicht notwendig machen. Seit die Ergebnisse der seit 2011 nicht mehr rekrutierenden internationalen Therapieoptimierungsstudie **EURAMOS 1** (**Eur**opean **Am**erican **O**steosarcoma **S**tudy) vorliegen, wird als Therapiestandard in der Interimsphase bis zur Öffnung der nächsten, derzeit in Vorbereitung befindlichen Therapiestudie in Abstimmung mit der *European Osteosarcoma Intergroup*, der *Scandinavian Sarcoma Group* und der *Children's Oncology Group* die Therapie nach dem Standardrisiko-Arm mit **MAP** (Methotrexat, Doxorubicin und Cisplatin) ohne postoperative Therapieanpassung empfohlen. Die Patienten sollten weiterhin in das COSS-Register (Cooperative OsteoSarkom Studiengruppe) in Stuttgart (Leitung Prof. S. Bielack) gemeldet werden.

Mit einem derartigen multimodalen Therapieansatz wird bei Patienten mit nicht metastasiertem Osteosarkom ein krankheitsfreies Langzeitüberleben in etwa 60–70 % der Fälle erreicht, der Prozentsatz extremitätenerhaltender Operationen liegt bei über 80 %.

Die präoperative, neoadjuvante Chemotherapie beinhaltet auch künftig die Therapieelemente Methotrexat, Doxorubicin und Cisplatin (siehe Therapieübersicht in Abbildung 2). Nur in Ausnahmefällen (bei Tumorwachstum unter Therapie oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen der Therapie) muss gegebenenfalls von diesem Vorgehen abgewichen und die Operation vorgezogen werden.

Die sich an die erste Phase der Therapie anschließende Operation muss unter onkologischen Gesichtspunkten durchgeführt werden; es ist eine weite Resektion anzustreben. Hierbei muss das klinische und durch die Bildgebung verifizierte Therapieansprechen in die Entscheidung des optimalen Operationsverfahrens mit einbezogen werden. Marginale oder intraläsionale Operationen sollten unbedingt vermieden werden, radikale Eingriffe (Kompartimentresektionen) sind selten notwendig.

Postoperativ wurde bisher die Therapie entsprechend dem histologisch verifizierten Tumoransprechen stratifiziert und in der Gruppe mit gutem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie die Medikamentenkombination Doxorubicin, Cisplatin und Methotrexat (MAP) verabreicht; dies ist in der aktuellen Therapieempfehlung nun das Standardvorgehen für alle Patienten. In der EURAMOS 1-Studie zeigte die randomisiert erfolgende Zugabe von Interferon im Anschluss an die intensive Chemotherapie bei den Patienten mit gutem histologischem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie keinen Vorteil [3]. Für die Patienten

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mit einem schlechten Ansprechen wurde in EURAMOS 1 randomisiert die konventionelle Chemotherapie (MAP) gegen MAP plus Ifosfamid und Etoposid geprüft (Abbildung 2); auch MAPIE zeigte kein verbessertes ereignisfreies Überleben, aber eine deutlich erhöhte Therapietoxizität. Das Ergebnis verdeutlicht, dass eine Intensivierung der Chemotherapie nach histologischem Ansprechen bei einem Osteosarkom mit den aktuell verwendeten gängigen Zytostatika für das Osteosarkom nicht zielführend ist [4].

Ein neues Medikament, der Immunmodulator **liposomales Muramyl-Tripeptid-Phosphatidyl-Ethanolamin** (**MTP**), ist seit Kurzem für Patienten < 30 Jahren mit lokalisiertem, komplett reseziertem Osteosarkom in Europa zugelassen, sollte aber nach Auffassung verschiedener europäischer und amerikanischer Osteosarkomgruppen aufgrund der aktuellen Datenlage vorerst nur in kontrollierten Studien eingesetzt werden. Der Einsatz von Medikamenten, die sich die molekularen Veränderungen des Tumors zunutze machen, wie PARP-Inhibitoren (Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase) bei BRCAness oder Checkpointinhibitoren als immuntherapeutischer Ansatz wird derzeit diskutiert.

Bei Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung sollten alle Metastasen operativ entfernt werden, um eine kurative Therapieoption zu wahren. Auch bei vermeintlich unilateralen Lungenmetastasen ist zu überlegen, ob bei der Thorakotomie eine bilaterale Exploration mit Palpation beider Lungen erfolgen sollte. Nicht selten finden sich auf der Gegenseite Metastasen, die in der Bildgebung nicht erkannt wurden.

Für Patienten über 40 Jahre gab es ein eigenes Protokoll, **EURO-B.O.S.S.**, das auch für „ähnliche" Knochensarkome (malignes fibröses Histiozytom (MFH), Leiomyosarkom, dedifferenziertes Chondrosarkom, Angiosarkom, Fibrosarkom) offen war. Seit dem Rekrutierungsende am 31.12.2014 werden die Patienten in das COSS-Register gemeldet. Die Strategie soll bis zur Eröffnung eines nächsten Protokolls wie bisher fortgeführt werden. Die Therapie umfasst die Medikamente Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin und Ifosfamid. Für die postoperative Stratifizierung ist wiederum das Therapieansprechen von Bedeutung, hier werden aber ≥ 50 % bzw. < 50 % vitale Tumorzellen als Entscheidungsgrundlage für die ggf. folgende Chemotherapie genommen (Abbildung 3). Bei älteren Patienten können in

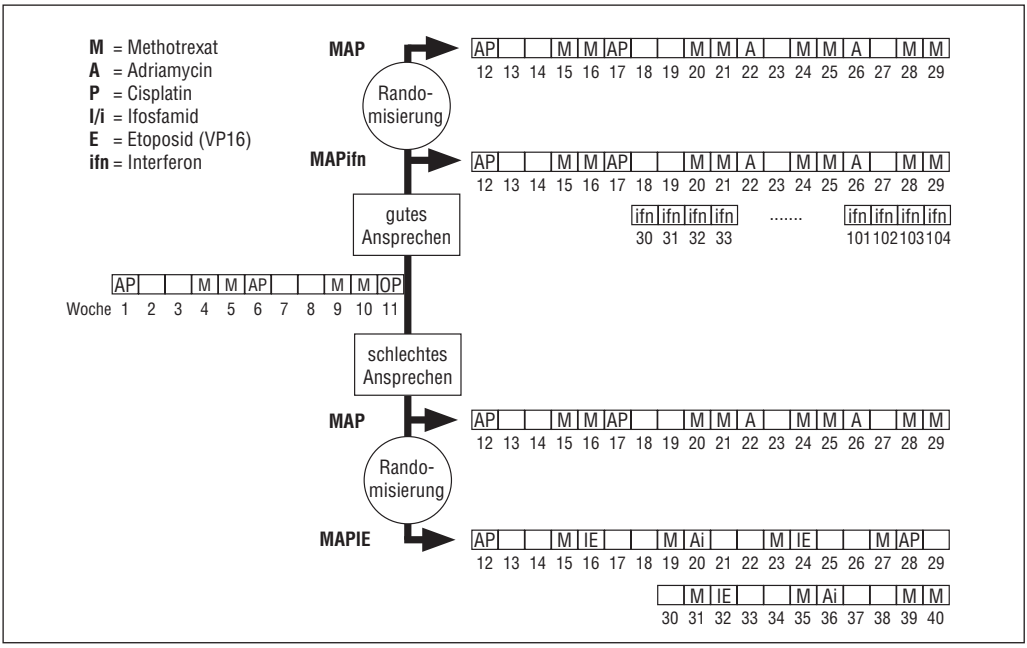


Abbildung 2. EURAMOS 1 – Therapieübersicht. Die Studie rekrutiert nicht mehr. Aktuell wird allen Patienten – unabhängig vom Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie – MAP empfohlen.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Abhängigkeit von Nieren- und Herzfunktion Modifikationen der Chemotherapie notwendig sein.

Die Behandlung eines Osteosarkoms im Rahmen eines derartigen Therapieprotokolls sollte ausschließlich in dafür spezialisierten Zentren erfolgen.

In der Routinebehandlung resektabler Osteosarkome hat die Strahlentherapie derzeit keinen Stellenwert. In Einzelfällen sind jedoch bei inoperablen Osteosarkomen mittels Strahlentherapie (immer in Verbindung mit effektiver Chemotherapie) Langzeitremissionen erzielt worden; ihre Indikation sollte jeweils kritisch interdisziplinär diskutiert werden.

Kraniofaziale Osteosarkome metastasieren – abgesehen von den Osteosarkomen der Schädelkalotte – selten. Die Indikation zur Chemotherapie ist daher individuell zu stellen. Auch niedrigmaligne Osteosarkome (die parostealen Osteosarkome und die niedrigmalignen zentralen Osteosarkome) sowie die intermediär malignen periostalen Osteosarkome werden zumeist nur operiert; auch hier ist die Indikation zur Chemotherapie im Einzelfall zu prüfen.

Kontrolluntersuchungen

Zu Therapieende sollte eine Untersuchung der Tumorregion mittels konventioneller Röntgenuntersuchung sowie Schnittbildgebung durchgeführt werden. Der Ausschluss von Fernmetastasen sollte mittels Röntgen-Thorax, fakultativ mittels Low-dose-Computertomografie des Thorax und in Ausnahmefällen mithilfe der FDG-PT/CT-Untersuchung erfolgen. Die weiteren Nachsorgeuntersuchungen sollten im ersten und zweiten Jahr nach Chemotherapie mindestens alle 12 Wochen einen Röntgen- oder CT-Thorax umfassen. Die lokale Kontrolle sollte alle 3 Monate mittels Röntgen (ggf. auch MRT oder Sonografie) durchgeführt werden. Im dritten und vierten Jahr nach Therapieende sollte der Ausschluss einer pulmonalen Metastasierung mittels Röntgen- oder CT-Thorax etwa vierteljährlich erfolgen, im Anschluss daran bis zum 10. Jahr nach Therapieende wird eine halbjährliche Kontrolle empfohlen. Die lokale Kontrolle sollte im 3. bis 5. Jahr halbjährlich vorgenommen werden, danach nur noch bei Verdacht auf ein Rezidiv oder aus Gründen der Implantatnachsorge.

Rezidivtherapie

Die meisten Rezidive treten in den ersten beiden Jahren auf, Spätrezidive nach mehr als fünf Jahren sind selten. Vom Krankheitsprozess sind in erster Linie die Lungen, seltener das Skelettsystem oder andere Lokalisationen betroffen. Patienten mit einem frühen Rezidiv (≤ 18 Monate nach Diagnosestellung) und multiplen Metastasen haben eine deutlich schlechtere Prognose (5-Jahres-Überleben

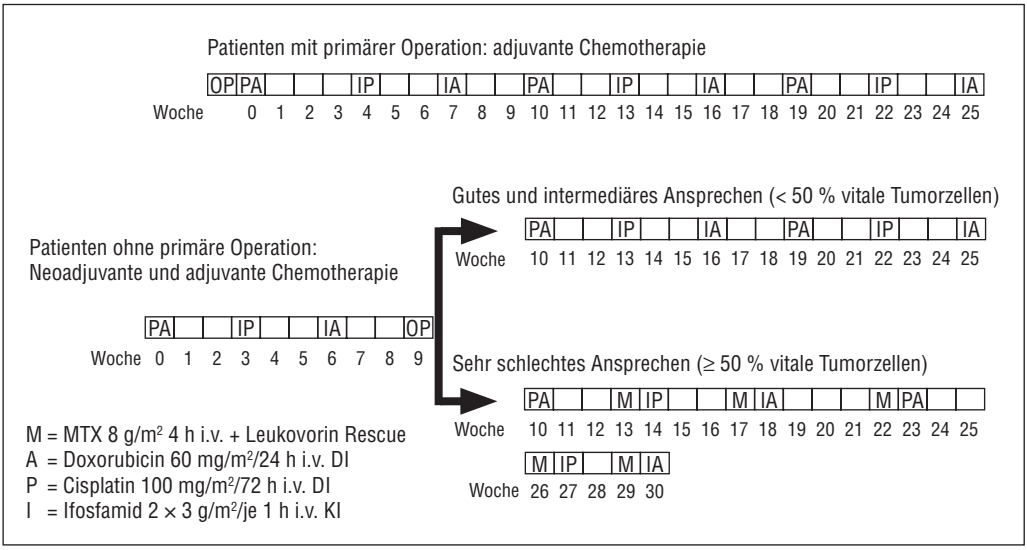


Abbildung 3. Therapieübersicht EURO-B.O.S.S. / COSS für Pat. > 40 Jahren (DI: Dauerinfusion; KI: Kurzinfusion).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

von etwa 10 %) als Patienten mit einem späten Rezidiv und solitären Metastasen (5-Jahres-Überleben von 30–40 %). Von entscheidender Bedeutung für eine kurative Chance ist die weite Resektion sämtlicher Rezidivherde; nur eine vollständige Tumorentfernung führt zu einem Langzeitüberleben. Der Stellenwert der Chemotherapie beim Rezidiv ist limitiert; in einzelnen retrospektiven Studien konnte ein Vorteil gezeigt werden. Ein standardisiertes Rezidivprotokoll gibt es bisher nicht. Verwendet werden üblicherweise **Carboplatin**, **Etoposid** und/oder hochdosiertes **Ifosfamid**. In Einzelfällen kann eine Strahlentherapie diskutiert werden. Auch in Folgerezidiven besteht bei kompletter chirurgischer Tumorentfernung eine Heilungschance.

Kontaktadresse

Die Therapie des Osteosarkoms sollte ausschließlich in Zentren durchgeführt werden, die mit der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung Erfahrung haben, um die größtmögliche Sicherheit für die Patienten zu gewährleisten.

Alle erforderlichen Maßnahmen und ggf. Therapieänderungen können in Rücksprache mit der Studienzentrale erfolgen. Osteosarkompatienten sollten weiterhin an die Studienleitung der ehemaligen EURAMOS-Studie in das COSS-Register gemeldet werden.

COSS-Studienleitung: Prof. Dr. S. Bielack, E-Mail: coss@klinikum-stuttgart.de

Wir danken der EURAMOS und der EURO-B.O.S.S.-Studiengruppe und insbesondere Herrn Prof. Dr. S. Bielack für die Möglichkeit, die uns freundlicherweise zur Verfügung gestellten Therapieübersichten hier abzudrucken.

Literatur

1 Chen X, Bahrami A, Pappo A et al; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project (2014) Recurrent somatic structural variations contribute to tumorigenesis in pediatric osteosarcoma. Cell Rep 7(1): 104–112

2 Kovac M, Blattmann C, Ribi S et al (2015) Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. Nat Commun 6: 8940

3 Bielack SS, Smeland S, Whelan JS; EURAMOS-1 investigators (2015) Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. J Clin Oncol 33(20): 2279–2287

4 Marina NM, Smeland S, Bielack SS et al (2016) Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. Lancet Oncol 17(10): 1396–1408

5 Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D et al (2003) Relapsed osteosarcoma: an analysis of 576 Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) patients. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 822

6 Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al (2002) Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol 20(3): 776–790

7 Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ (1994) Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. J Clin Oncol 12(2): 423–431

8 Nathrath MH, Kuosaite V, Rosemann M et al (2002) Two novel tumor suppressor gene loci on chromosome 6q and 15q in human osteosarcoma identified through comparative study of allelic imbalances in mouse and man. Oncogene 21(38): 5975–5980

9 Nellissery MJ, Padalecki SS, Brkanac Z et al (1998) Evidence for a novel osteosarcoma tumor-suppressor gene in the chromosome 18 region genetically linked with Paget disease of bone. Am J Hum Genet 63(3): 817–824

10 Rodriguez-Galindo C, Shah N, McCarville MB et al (2004) Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970–2000). Cancer 100(9): 1928–1935

11 Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G (1983) Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors. Pathologe 4(3): 135–141

12 Smida J, Baumhoer D, Rosemann M et al (2010) Genomic alterations and allelic imbalances are strong prognostic predictors in osteosarcoma. Clin Cancer Res 16(16):4256–4267

13 Whelan JS, Bielack SS, Marina N et al; EURAMOS collaborators (2015) EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from prerandomisation treatment. Ann Oncol 26(2): 407–414

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Klinik und multidisziplinäre Therapie der Ewing-Sarkome[1]

S.E.G. Burdach, S.E. Combs, H.R. Dürr, R. von Eisenhart-Rothe, L.H. Lindner

Grundlagen

Das Ewing-Sarkom ist definiert durch Expression chimärer EWS/ETS-Transkriptionsfaktoren, die zu Transaktivierung und Transformation führen und in einem klinischen Phänotyp resultieren, der sich in der Mehrzahl obligatorisch entweder mikrometastatisch oder bildgebend multifokal manifestiert. Das Ewing-Sarkom ist ein meistens ossär lokalisierter maligner Tumor, der aber auch außerhalb des Knochens auftreten kann. Er besteht histologisch aus kleinen, blauen, runden Zellen. Während der Tumor von *Ewing* 1921 als *Diffuse Endothelioma of the Bone* beschrieben wurde [1], konnte 1985 von uns und von anderen Untersuchern die Möglichkeit der neuralen Differenzierung charakterisiert werden [*2*]. Die Entdeckung der *ews/ets*-Fusion durch *Delattre* et al. 1992 [3] und alternativer *ets*-Fusionen durch *Sørensen* [4] führte zur Zusammenfassung der typischen Ewing-Sarkome, der malignen peripheren neuroektodermalen Tumoren (MPNT) und des Askin-Tumors der Thoraxwand zur **Ewing Family of Tumors (EFT).** Wegen der Möglichkeit der neuroepithelialen Differenzierung soll die Verwendung des Begriffs „Familie" die Festlegung auf eine mesenychymale Differenzierung durch den Begriff Sarkome vermeiden [5]. 2004 zeigten wir durch DNA-Microarray-Analyse die Beziehung der EFT sowohl zu endothelialer als auch neuroektodermaler Differenzierung [6]. Später wurde von uns und anderen auch eine chondro-/osteozytäre Histogenese beschrieben [7].

Das Ewing-Sarkom tritt selten auf und macht in Deutschland insgesamt ca. 2 % aller malignen Erkrankungen im Alter < 15 Jahre aus; am häufigsten kommt es zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr vor. Allerdings wird die Erkrankung mit wachsender Aufmerksamkeit und nach Etablierung der molekularen Diagnostik zunehmend auch im Erwachsenenalter diagnostiziert, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium [8]. Nur 2,6 % der Fälle werden im Alter unter 3 Jahren diagnostiziert [9]. Die Häufigkeit seines Auftretens liegt bei jährlich 2,6 pro Million Einwohner < 15 Jahren. Nach dem Osteosarkom ist das Ewing-Sarkom der am weitesten verbreitete maligne primäre Knochentumor bei Kindern und Jugendlichen. Wie beim Osteosarkom liegt die Verteilung bei Männern und Frauen in einem Verhältnis von 1,5 : 1. Epidemiologisch bemerkenswert ist das niedrige Vorkommen in Bevölkerungen afrikanischer oder asiatischer Abstammung. *Grünewald* zeigte, dass dies auf einem Keimbahn-Polymorphismus in einem GGAA-Mikrosatelliten beruht, der über den onkogenen EWS/ETS-Transkriptionsfaktor die Early Growth Response 2 (EGR2)-Expression reguliert (Abbildung 1) [10].

Die häufigsten Lokalisationen für einen EFT-Primärtumor sind Becken, Femur, Tibia und Fibula, die zusammen ungefähr 60 % aller Primärtumorlokalisationen ausmachen [11].

Im Vergleich zum Osteosarkom findet sich beim Ewing-Sarkom häufiger der chirurgisch ungünstige Befall des Stammskeletts (Abbildung 2).

Histologie

Der Tumor besteht mikroskopisch aus dicht gepackten kleinen, runden Tumorzellen blauer Färbung mit gleichförmiger Morphologie (Abbildung 3).

1 Mit Unterstützung der Wilhelm Sander-Stiftung und der Cura Placida-Stiftung für krebskranke Kinder.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

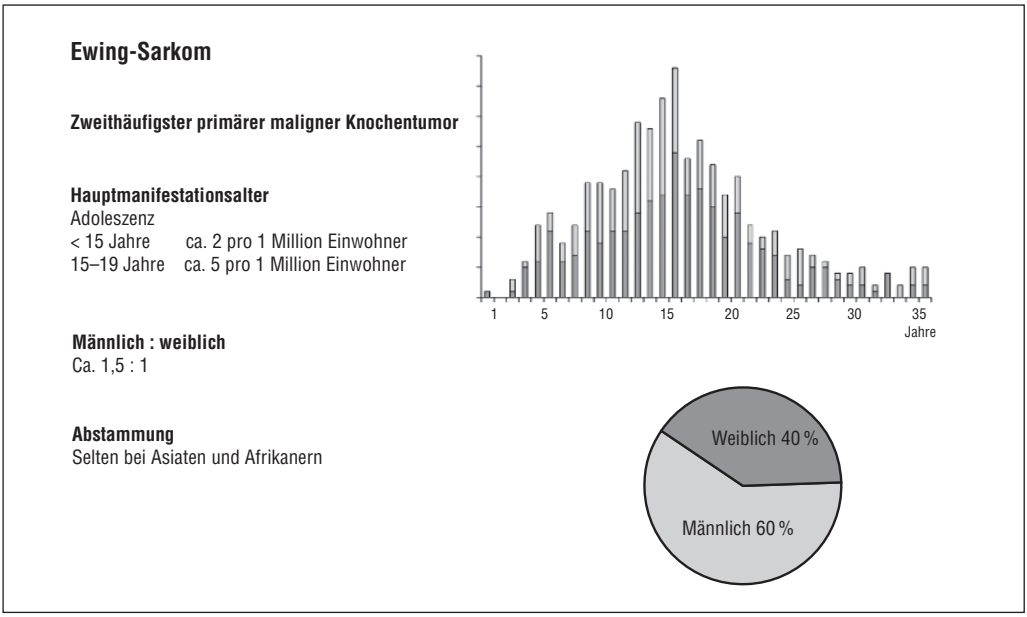


Abbildung 1. Epidemiologie des Ewing-Sarkoms.

Osteosarkom
Gliedmaßen : Stamm
ca. 9 : 1

Ewing-Sarkom
Gliedmaßen : Stamm
ca. 1 : 1

Abbildung 2. Lokalisationen Osteosarkom vs. Ewing-Sarkom.

Die Anzahl der Mitosen ist relativ gering. Ungefähr 80 % dieser Tumoren sind Glykogen-positiv. Glykogen-negative Tumoren wurden als atypische Ewing-Sarkome und neuronal differenzierte Tumoren als maligne periphere neuroektodermale Tumoren (MPNT) bezeichnet [12]. Aufgrund der Expression chimärer *ews/ets*-Gene werden diese Formen zur Ewing Family of Tumors (EFT) zusammengefasst.

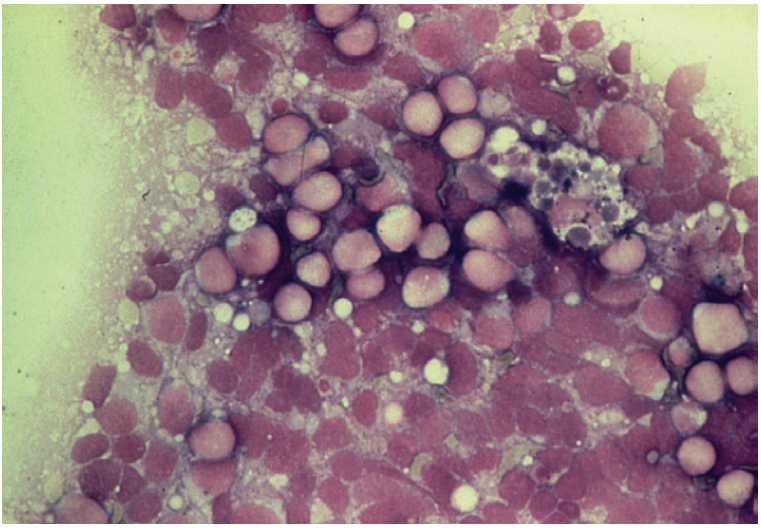


Abbildung 3. Zytologisch charakteristischer Befund eines Ewing-Sarkoms.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Genetik und Pathomechanismen

Die Translokation t(11;22) (q24;q12) findet sich bei mehr als 80 % aller Ewing-Sarkome (Abbildung 4) [13–17]. Die Klonierung der Bruchstelle t(11;22) führte zur Identifizierung der an dieser Translokation beteiligten Gene [3, 18]. Durch die Fusion des *fli-1*-Gens auf dem Chromosom 11q24 mit *ews* auf dem Chromosom 22q12 entstehen mehrere verschiedene *ews/fli-1*-Fusionstranskripte. Diese können insbesondere durch die RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion) [19] aufgespürt werden. Die t(11;22)-Bruchstelle ist variabel. Als zweiter Mechanismus, der die Heterogenität der t(11;22)-Produkte bedingen könnte, wird das *Splicing* der Messenger-RNA (mRNA) diskutiert, da beim *ews/fli-1*-Fusionstranskript Typ IV zwei unterschiedliche *ews/fli-1*-Chimäre koexprimiert werden [20, 21]. Darüber hinaus unterscheidet sich das Ewing-Sarkom wie andere Malignome des Kindesalters von den epithelialen Neoplasien der äußeren und inneren Körperoberflächen des Erwachsenen durch eine geringe Mutationslast. Außer *ews/ets* gibt es keine anderen obligatorischen Mutationen [22–25).

Bemerkenswerterweise konnte auch die klinische Biologie, insbesondere Resistenz und Metastasierung, bisher nicht auf unterschiedliche Fusionstranskripte zurückgeführt werden [26]. Vielmehr ist hier ein neues Paradigma imminent: die Dichotomie von Proliferation und Metastasierung [27]. Onkogene (*ews/fli* [28]), Differenzierungssignale (HOXD [29–31]) und mikroenvironmentale Stressantworten (z.B. YB1-induziertes HIF1α [32]) können differenzielle Effekte auf Primärtumor vs. Metastasen haben.

Diagnostik und Risikofaktoren

Als Erstsymptom sind bei Extremitätenbefall häufig lokale Schwellungen und/oder Schmerzen zu verzeichnen. Tumoren im Becken und Thorax wachsen länger unerkannt. Die Latenz zwischen Erstsymptom und Diagnose korreliert mit dem Alter. Es ist kontrovers, inwieweit das Intervall zwischen erstem Symptom und Therapiebeginn von prognostischer Bedeutung ist. Jedenfalls ist das Intervall zwischen Erstsymptom und Diagnose von allen pädiatrischen Tumoren beim Ewing-Sarkom eines der Längsten. In einer 1991 veröffentlichten US-amerikanischen Studie lag die mediane Verzögerung zwischen erstem Symptom und Diagnose bei Kindern mit Neuroblastom bei drei Wochen, während sie beim Ewing-Sarkom 2,4 Monate betrug [33]. Auch in einer 2017 veröffentlichten französischen Analyse von 436 Patienten mit Ewing-Sarkom lag die Latenz im Median bei 2,3 Monaten. Allerdings war die Dauer der Latenz weder mit Verdrängung von peripheren Nerven oder Rückenmark, Lokalisation, Metastasierungsstadium, chirurgischem Vorgehen, Mutilation, Resektionserfolg, oder Überleben assoziiert [34]. In

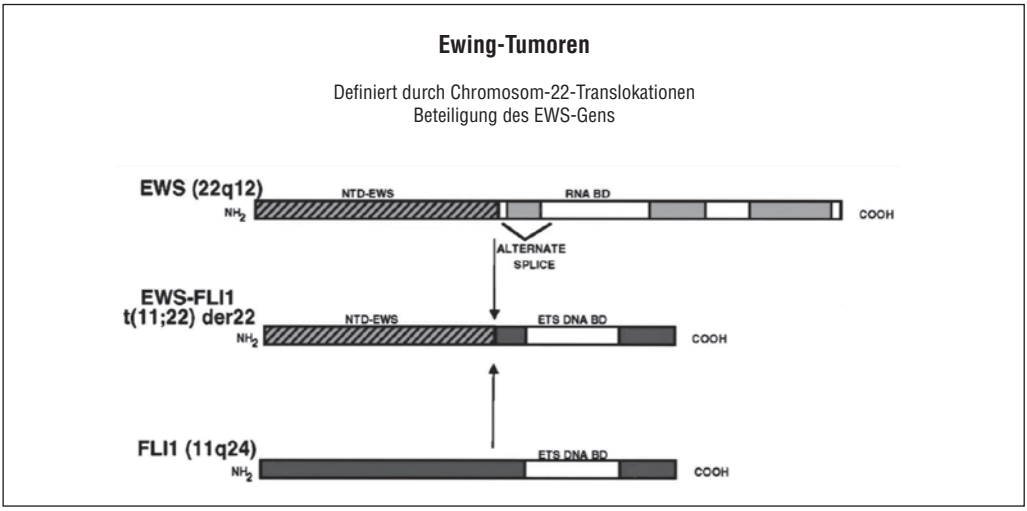


Abbildung 4. Die häufigste Translokation beim Ewing-Sarkom.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

einer 2004 veröffentlichten englischen Studie lag zwischen Erstsymptom und Diagnose bei Knochentumoren allgemein ein Intervall von median 3,8 Monaten (Varianz 1–46 Monate). Patienten über 12 Jahre hatten ein längeres Zeitintervall und mehr patientenbedingte Zuweisungsverzögerungen. Der Abstand war darüber hinaus länger, wenn der Patient zuerst einen Allgemeinarzt (GP) kontaktierte im Vergleich zur Notfallambulanz einer Klinik. Allerdings beeinflusste der zeitliche Verzug zwischen Erstsymptom und Diagnose auch in dieser Serie weder Gesamt- noch ereignisfreies Überleben [35]. Einige Autoren spekulieren, dass der niedrigere Altersdurchschnitt beim Neuroblastom zur häufigeren Zuweisung in ein pädiatrisch-onkologisches Zentrum und zur früheren Diagnose führen könnte [33]. Es bedarf der Klärung, inwieweit eine Früherkennung beim Ewing-Sarkom zur Vermeidung von Metastasierung führt. Es kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei lokalisierten und metastasierten Knochentumoren um unterschiedliche Erkrankungen handelt. Die frühe Diagnose bei Knochentumoren hat allerdings im Rezidiv Bedeutung für die Operabilität von Metastasen und die Vermeidung von Mutilationen.

Bei Verdacht auf Ewing-Sarkom ist nach der klinischen Untersuchung ein Röntgenbild der betroffenen Region in 2 Ebenen der erste diagnostische Schritt. Hier zeigt sich oft eine fleckförmige, mottenfraßartige Knochendestruktion (Abbildung 5). Als Ausdruck einer stark proliferierenden Knochenneubildung können sich zusätzlich zwiebelschalenartige Lamellen abzeichnen. Zur Abschätzung der tatsächlichen Ausbildung des Primärtumors sind morphologische (CT, MRT) und funktionelle (PET) Ganzkörperuntersuchungen in einem pädiatrisch-onkologischen Kompetenzzentrum anzuschließen. Mittels CT lassen sich Knochenläsionen besser abgrenzen und Lungenmetastasen diagnostizieren, wohingegen mit Hilfe der MRT Aussagen zur Ausdehnung in den Weichteilen, der Lage zu Gefäßnervenstraßen sowie der intramedullären Ausbildung getroffen werden können. Knochenmetastasen können von Knochemarkmetastasen anhand des umschriebenen vs. diffusen Ausbreitungsmusters unterschieden werden. Da ca. 20–25 % aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bildgebend detektierbare pulmonale oder ossäre Metastasen haben, sind Ganzkörperuntersuchungen zwingend. Bei Verdachtsdiagnose auf Basis der Bildgebung muss eine bioptische Sicherung im Kompetenzzentrum erfolgen; hierbei wird ausreichend Material für die o.g. histologischen, immunhistochemischen und molekulargenetischen Analysen gewonnen und beim Zugang wird zur Vermeidung unnötiger Verstümmelung die spätere definitive Operation berücksichtigt. Inadäquate bioptische Zugänge können eine Kontraindikation zur prothetischen Versorgung sein und die Amputation erzwingen.

Mit der zusätzlichen Durchführung einer *Nested PCR* nach der ersten PCR wurde eine sensible Methode etabliert, um sowohl Proben von Knochenmark, als auch von peripherem Blut auf eine

Abbildung 5. Typisches Röntgenbild eines Ewing-Sarkoms am Oberarm.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

okkulte Streuung durch Mikrometastasen zu untersuchen. Dieses Verfahren wurde im vergangenen Jahrzehnt als neues Staging-System für eine risikoangepasste Therapie untersucht [19, 36], ohne dass derzeit definitive Ergebnisse vorliegen.

Behandlung und Prognose

Behandlung der Ersterkrankung

Einen exzellenten Überblick über die internationale Entwicklung kurativer Therapien für Ewing-Sarkome durch interdisziplinäre Kooperationen gibt die Arbeit von *C. Rössig* et al. [37], die hier zusammengefasst und erweitert wird. Die Standardverfahren in der Behandlung von Patienten mit Ewing-Sarkom sind die Kombinationschemotherapie und die lokale Kontrolle durch Operation und/oder Bestrahlung. Damit werden inzwischen rezidivfreie 3-Jahres-Überlebensraten von 20–30 % in Patienten mit primär metastasierter und 75–80 % bei Patienten mit lokalisierten Tumoren und gutem Ansprechen auf die Chemotherapie erreicht [38–41].

Prognostisch relevant sind die Tumorgröße bei Diagnose, das histologische Ansprechen auf die Chemotherapie und der Metastasierungsort [42, 43]. Die Heilungsraten wurden durch multimodale Therapie unter Einsatz einer evidenzbasierten intensiven Kombinationschemotherapie erreicht; diese beinhaltete Actinomycin D, Cyclophosphamid und Vincristin, und wurde später erweitert durch Doxorubicin, Etoposid und Ifosfamid [39]. Die Auswirkung der Behandlungsintensität auf die Verlängerung des rezidivfreien Überlebens ist ebenfalls belegt [40]. Dies ist insbesondere für die Kooperation mit den chirurgischen Fächern von großer Bedeutung, da es postoperativ oft zu Verzögerungen der Chemotherapie kommt. Eine Kompression des Intervalls zwischen den Chemotherapiezyklen erhöht die Effektivität, ohne Erhöhung der Toxizität [44].

Seitens der operativen Therapie hat das Ewing-Sarkom eine Sonderstellung unter den Knochensarkomen. Im Ausnahmefall kann hier bei gutem Ansprechen des Tumors auf Chemo- und Strahlentherapie bei sonst funktionell belastendem Eingriff im Rahmen einer interdisziplinären Entscheidung auch eine marginale Resektion oder lediglich die lokale Strahlentherapie erfolgen.

Chirurgische Verfahren haben in den meisten Studien eine größere Sicherheit in der lokalen Kontrolle gezeigt als eine Strahlentherapie [42, 43]. Patienten mit hohem Risiko profitieren signifikant von einer intensiveren Therapie. Die Chirurgie hat im Vergleich zur Radiotherapie die Zahl der Patienten mit Lokalrezidiv verringert. Die Beobachtung, dass operierte Patienten zwar weniger Lokalrezidive aufweisen, jedoch häufiger systemische Erkrankungen entwickeln, hat die Frage aufgeworfen, ob eine Operation im Tumorgebiet bei Vorhandensein von vitalem Tumorgewebe im Operationsgebiet ein Risiko hinsichtlich der systemischen Streuung darstellt.

In der 2006 publizierten Studie einer italienischen Arbeitsgruppe an 512 Patienten, die alle eine Chemotherapie erhielten, zeigte sich ein tumorfreies 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit Extremitätentumoren und alleiniger Tumorresektion in 68 %, bei zusätzlicher Strahlentherapie in 62 % und bei alleiniger Strahlentherapie in 49 % (signifikant) [45]. Bei zentraler Tumorlokalisation fanden sich zwar ebenfalls Unterschiede (65 % vs. 53 % vs. 47 %), diese waren aber nicht signifikant. Die Lokalrezidivrate zeigte sich signifikant abhängig vom Resektionsrand (adäquat weit oder radikal 7 %; nicht adäquat, kontaminiert 19 %) und vom Vorgehen insgesamt (Resektion 9 %; Resektion und Radiatio 11 %; Radiatio allein 19 %). Das tumorfreie 5-Jahres-Überleben war auch in der multivariaten Analyse bei Patienten mit inadäquaten Resektionsrändern signifikant reduziert. Bei Patienten mit inadäquaten Resektionsrändern bewirkte eine adjuvante Strahlentherapie keine Prognoseverbesserung.

In der CESS- und der EICESS-Studie (2002) mit 1058 Patienten fanden sich Lokalrezidive oder lokale und systemische Rezidive bei radikaler Resektion in 1,6 % der Fälle unabhängig von einer zusätzlichen Strahlentherapie [46]; bei einer weiten Resektion betrug die Rezidivrate 4,1 % ohne zusätzliche und 7,5 % mit Strahlentherapie, bei einer marginalen Resektion 5,6 % vs. 5,8 % und bei einer intraläsionalen Resektion 28,6 % vs. 20,5 %. Bei alleiniger Radiatio lag die Rezidivrate bei 24,6 %. Zusammenfassend halten die Autoren beider Gruppen fest, dass adäquate Resektionsränder, wann immer möglich, angestrebt werden sollten. Im Fall einer zu erwartenden intraläsionalen Resektion bringt auch eine adjuvante Strahlentherapie keinen weiteren Therapievorteil, sodass hier eine alleinige

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Strahlentherapie zu rechtfertigen sei. Gerade bei den großen Beckentumoren mit einerseits marginalen Resektionsrändern und andererseits relevanten Funktionsverlusten ist dies von Bedeutung. Die Frage, ob eine Radiotherapie des gesamten Kompartiments vor statt nach der Operation die Dissemination der Krankheit reduzieren kann, konnte bisher nicht definitiv geklärt werden.

Zur Verbesserung der Prognose ist es insbesondere erforderlich, den Patienten bereits bei Verdacht auf ein Ewing-Sarkom in ein pädiatrisch-onkologisches Zentrum zu verlegen. Mit der Entwicklung der klinischen Studien wurden dort die erforderlichen diagnostischen Prozeduren etabliert, die für die Risikostratifkation erforderlich sind. Eine funktionelle Bildgebung durch PET als PET/CT oder PET/MR ist inzwischen grundlegend für die Stadienbestimmung und die Evaluation des Ansprechens auf Chemotherapie [47, 48]. Die sachkundige Anwendung von Behandlungsprotokollen und individuelle Entscheidungen beruhen auf dem *Tumor Board Review* eines interdisziplinären Teams von pädiatrischen Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten und anderen Disziplinen.

Wichtige Spätwirkungen der Therapie sind Sekundärmalignome [49], durch Anthrazykline verursachte Kardiomyopathien [50], tubuläre Nierenschäden [52] und Schäden der Keimdrüsen. Sie erfordern ein lebenslanges Monitoring.

Hochdosistherapie bei lokalisiertem Hochrisiko-Ewing-Sarkom und beim Ewing-Sarkom mit isolierter Lungenmetastasierung

Intensivierung der postoperativen Chemotherapie durch eine Hochdosistherapie mit Busulfan und Melphalan: Die vorzeitige Auswertung der randomisierten EURO-Ewing-99-Studie zeigte einen Überlebensvorteil der Hochdosistherapie für das lokalisierte Hochrisiko-Ewing-Sarkom (≥ 10 % vitale Tumorzellen nach 6 Zyklen VIDE oder Tumorvolumen ≥ 200 ml) gegenüber einer Therapie mit 7 Zyklen VAI [2], aber keinen Vorteil bei Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung, die nach der Konsolidierungstherapie mit VAI zusätzlich eine Ganzlungenbestrahlung erhielten [52].

Ewing-Sarkom-Patienten mit unzureichendem histologischen Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie mit 6 Zyklen VIDE (≥ 10 % vitale Tumorzellen) oder mit einem Tumorvolumen ≥ 200 ml haben eine deutlich schlechtere Prognose. Im Rahmen der randomisierten EURO-Ewing-99-Studie wurden diese Patienten im experimentellen Arm postoperativ im Anschluss an einen Zyklus VAI mit einer Hochdosistherapie, bestehend aus Busulfan und Melphalan (HD Bu-Mel), gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (PBSZT), behandelt. Im Standardarm erhielten die Patienten anstelle der Hochdosistherapie 7 weitere Zyklen VAI.

Die Auswertung der Studie erfolgte vorzeitig. Von 477 für die Hochdosistherapie potenziell in Frage kommenden Patienten wurden nur 216 (45 %) randomisiert. 87 Patienten (80 %) erhielten tatsächlich HD Bu-Mel. Primärer Studienendpunkt war das ereignisfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und die Toxizität. Gegenüber der ursprünglichen statistischen Planung konnten von den 330 erwarteten Patienten nur 65 % rekrutiert werden. Für die mit HD Bu-Mel behandelten Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil im ereignisfreien Überleben (HR 0,64; p = 0,024) sowie im Gesamtüberleben (HR 0,60; p = 0,019). Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug 78 % versus 70 % [53].

Ewing-Sarkom-Patienten mit isolierter Lungenmetastasierung haben eine bessere Prognose als Patienten mit Metastasen anderer Lokalisation. Im Rahmen derselben Studie [52] wurde für diese Patienten die Therapie mit HD Bu-Mel gegenüber einer Standardtherapie mit 7 Zyklen VAI, gefolgt von einer Ganzlungenbestrahlung verglichen. Von 480 für die Hochdosistherapie potenziell in Frage kommenden Patienten wurden 265 Patienten (55 %) für HD Bu-Mel randomisiert. Von diesen erhielten 77 % tatsächlich die Hochdosistherapie. Im Rahmen der statistischen Überlegungen waren ursprünglich 326 Patienten für diesen Studienteil geplant gewesen. Die Auswertung erfolgte bei einem Stand von 81 %. HD-Bu Mel zeigte für diese Patienten weder im ereignisfreien Überleben (HR 0,82; p = 0,24) noch im Gesamtüberleben (HR 0,96; p = 0,82) einen Vorteil [52].

Fazit: Für Patienten mit **lokalisiertem Hochrisiko-Ewing-Sarkom** und fehlenden Kontraindikationen für eine Hochdosistherapie mit Bu-Mel (z. B. Strahlentherapie bei körperachsennahem Tumor mit Belastung kritischer Organe) sollte die **HD Bu-Mel** als neuer Standard in der Therapie angesehen wer-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

den. Bei Patienten mit **isolierter Lungenmetastasierung** hingegen sollte die Therapie mit HD BuMel nicht mehr angewandt werden. Hier gilt die **Ganzlungenbestrahlung im Anschluss an die VAI-Therapie** als aktueller Standard. Beide Patientengruppen sollten im Rahmen der Euro-Ewing-2008-Studie als Registerpatienten gemeldet werden.

Behandlung des Rezidivs

Die meisten Ewing-Sarkome rezidivieren innerhalb von 2 Jahren (ca. 80 %), aber Rezidive können vereinzelt auch nach > 10 Jahren auftreten. Typischerweise sprechen auch fortgeschrittene Stadien zunächst gut auf die Chemotherapie an, rezidivieren aber meist systemisch in Lunge und/oder Knochen und Knochenmark [54]. Auch lokalisierte Ewing-Sarkome rezidivieren meist systemisch. Die Überlebenschancen nach einem Rückfall sind gering [55–57]. Chemotherapieprotokolle für Rezidive basieren auf begrenzten Phase-I/II-Studien und retrospektiven Studien einzelner Zentren mit z. B. Topotecan und Cyclophosphamid [58], Irinotecan und Temozolomid [59] sowie Gemcitabin und Docetaxel [60]. Patienten, die auf eine Second-line-Chemotherapie bei Rezidiven reagieren, können von einer anschließenden Hochdosistherapie profitieren [61].

Hochdosistherapie bei metastasierter und refraktärer Erkrankung

Während die Prognose für Patienten mit lokalem Ewing-Sarkom wesentlich verbessert wurde, sind Patienten mit extrapulmonalen Metastasen zum Diagnosezeitpunkt und Patienten mit einem frühen Rezidiv weiterhin eine therapeutische Herausforderung und Gegenstand der klinischen und experimentellen Forschung. Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose primäre Lungenmetastasen aufweisen, und Patienten, die später als zwei Jahre nach Erstdiagnose ein Rezidiv entwickeln [62–64], haben hingegen eine relativ gutes ereignisfreies 3-Jahres-Überleben von 51–55 % [52]. Die Prognose von Patienten mit primär multifokaler Knochenerkrankung oder mit frühem multiplem Rezidiv eines Ewing-Sarkoms ist unter einer konventionellen Behandlung schlecht. Weniger als 10 % dieser Patienten leben nach zwei Jahren noch.

Unsere Arbeitsgruppen haben mit der myeloablativen Kombination von Involved Compartment Radiation und Hochdosischemotherapie die Prognose dieser Patientengruppe verbessern können. Hochdosischemotherapie wurde auch von anderen Arbeitsgruppen mit Erfolg bei Subgruppen dieser Patienten angewandt [8, 65, 66]. Während die Hochdosistherapie bei pulmonaler Metastasierung gegenüber einer Konsolidierung mit Erhaltungschemotherapie in der EURO-E.W.I.N.G 99-Studie keinen Vorteil brachte [52], war sie bei lokalisierter Erkrankung mit großem Tumorvolumen und unbefriedigendem Ansprechen der Erhaltungstherapie überlegen, insbesondere bei jungen Patienten mit intermediärer Response (≤ 25 Jahre, 10–29 % vitale Tumorzellen) [53].

Gezielte Therapien

Aufgrund der nur moderaten Verbesserung der Prognose in den letzten beiden Jahrzehnten bei erheblicher Langzeittoxizität durch die Intensivierung zytotoxischer Therapien sind nunmehr verfügbare Substanzen, die gezielt molekulare Aberrationen adressieren, für pädiatrische Neoplasien von besonderer medizinischer Relevanz [67]. Inwieweit gezielte Therapien allerdings zur Resistenz disponieren, ist eine noch offene Frage [68]. Derzeit wird ein Designermedikament entwickelt, das die Interaktion des EWS-ETS-Proteins mit der RNA-Helikase A blockiert und dadurch das Tumorwachstum in präklinischen Modellen hemmt [69]. Hier ist jedoch das **Paradigma der Dichotomie von Proliferation und Metastasierung** [27] möglicherweise von Relevanz: Die Verminderung der *ews/ets*-Expression kann zur Zunahme der Metastasierung führen [28].

Daher werden auch Down-stream-Zielgene von EWS-ETS adressiert. Durch *small molecule screens* wurde der Kinaseinhibitor Midostaurin als Modulator der Expression von *ews/ets*-Zielgenen identifiziert [70]. Das bekannte Antibiotikum Mithramycin hemmt die EWS-abhängige Transkription [71] und das multifunktionale Seeigel-Derivat Trabectedin interferiert mit der EWS-FLI1-induzierten Aktivität der DNA reparierenden Werner-Helikase und sensibilisiert so Ewing-Sarkom-Zellen für Irinotecan-induzierte DNA-Schäden [72].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Experimentell ist die Bedeutung des IGF-1-Rezeptor-Signalwegs beim Ewing-Sarkom gut belegt [73–75]. Die Blockade dieses Signalwegs inhibiert Tumorwachstum und Metastasierung von Ewing-Sarkom-Zellen in vitro [75]. In Phase-II-Studien zeigten humanisierte Antikörper gegen IGF-1R eine *single agent activity* im Rezidiv [76–79]. Phase-III-Studien wurden aufgrund der geringen Wirksamkeit der IGF-R1-Inhibitoren bei erwachsenen Krebspatienten zunächst nicht durchgeführt. Industrielle Sponsoren unterstützen Studien bei seltenen Krankheiten selten. Andere konzeptionell neue Strategien modulieren das Mikroenvironment des Tumors [80]. Zoledronsäure inhibiert z.B. die Resorption von Knochen, außerdem in vivo das Ewing-Sarkom-Wachstum und verstärkt den Effekt der Chemotherapie [81]. Die laufende multizentrische Ewing-2008-Studie untersucht deshalb, ob die Zugabe von Zoledronsäure zur Chemotherapie das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit lokalisierten Tumoren verbessert.

Darüber hinaus sind derzeit zelluläre Therapien besonders gefragt, die Effektorfunktionen des Immunsystems nutzen (z.B. adoptiver Transfer von T-Zellen).

T-Zelltherapien

Der wichtigste Durchbruch in der zellulären Immuntherapie für die pädiatrische Onkologie war die Entwicklung der *Chimeric Antigen Receptor Transgenic T Cells* (CARs) gegen CD19. Antikörper binden mit hoher Affinität an ein Oberflächenmolekül auf der Zielzelle. T-Zellen verfügen über eine potente zytotoxische Maschinerie, binden aber mit niedriger Affinität und nur MHC-restringiert an ihre Zielstrukturen. Die Trennung von Antikörperbindung und Zytotoxizität ist ein evolutionärer Sicherheitsmechanismus, der durch CARs kurzgeschlossen wird. *Carl June* und andere entwickelten CAR-T-Zellen gegen CD19, ein B-Zell-Differenzierungsantigen, das auch auf B-Zell-abgeleiteten Leukämien exprimiert wird [82]. Da CD19 jedoch nicht für das Überleben der Leukämiezellen essenziell ist, können sie unter Selektionsdruck CD19-negativ werden; dann kommt es zu CD19-negativen Rezidiven.

T-Zellrezeptor(TCR)-basierte T-Zelltherapien können aufgrund ihres breiten Repertoires im Gegensatz zu den populären CAR-basierten T-Zelltherapien auch Moleküle adressieren, die für das Überleben der Krebszelle essenziell sind (**addiction oncogenes**). Für eine wirksame T-Zelltherapie müssen sowohl die Identifizierung von Proteinen, die für das Überleben von Krebszellen essenziell sind, als auch die Reaktivität von TCRs berücksichtigt werden. Die konventionelle TCR-Reaktivität ist aufgrund der Schulung im Thymus gegenüber nichtmutierten Peptiden des Tumors eher niedrig. Eine Möglichkeit, diese TCR-Reaktivität zu steigern, besteht in der Erhöhung der Affinität durch zufällige Mutagenese. Allerdings sind diese TCR-Mutanten auch anfällig für Kreuzreaktivität mit unvorhersehbaren und fatalen Nebenwirkungen.

85 % der T-Zellen im peripheren Blut haben keine Thymusschulung erfahren. Darunter sind auch T-Zellen aus dem Repertoire der Fremderkennung (alloreaktive T-Zellen). Dieses macht sie zu attraktiven Kandidaten in der Immuntherapie von Krebserkrankungen. Alloreaktive T-Zellen haben ein höheres Risiko für Kreuzreaktivität als normale T-Zellen, die aber in den meisten Fällen keine Tumoren mit wenigen Mutationen eliminieren können. Normalerweise sind T-Zellen mit einer MHC-Kreuzreaktivität das vorherrschende Ziel der negativen Selektion im Thymus.

Deshalb muss sich eine wirksame Immuntherapie gegen Zielproteine richten, die für das Überleben der Krebszelle essenziell sind. Chondromodulin-I (ChM1) ist ein direktes Ziel von EWS-FLI1 in Ewing-Sarkomen und erforderlich für die Ansiedlung von Metastasen.

TCRs aus dem allogenen Repertoire, die sich des evolutionär konservierten Mechanismus der Unterscheidung von Selbst und Fremd bedienen, könnten Affinitäts- und Aviditätserfordernisse erfüllen und die Anergie von T-Zellen auf eigene Tumorantigene umgehen. An der Kinderklinik München-Schwabing konnten Patienten mit transgenen T-Zellen aus dem Allorepertoire gegen die Ewing-Sarkom-assoziierten Peptide ChM1 und EZH2 – ohne unerwünschte Wirkungen – erfolgreich behandelt werden [83, 84, 85].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Perspektiven: Wie können klinische Studien in der pädiatrischen Onkologie wieder erfolgreich werden?

Ewing-Sarkome stellen eine bösartige Erkrankung mit früher systemischer Komponente dar. Lediglich die Kombination einer sicheren lokalen Kontrolle durch Operation und Bestrahlung mit einer effektiven systemischen Polychemotherapie kann die rezidivfreie Überlebensrate verbessern, die gegenwärtig bei 60–70 % liegt. Sekundäre maligne Neoplasien (z. B. Osteosarkom im Bestrahlungsfeld oder akute myeloische Leukämien) sind ein Risiko. Ihre Häufigkeit variiert zwischen 5 % und 20 % nach einem Beobachtungszeitraum von ungefähr 20 Jahren. Das Hauptrisiko scheint in der Verbindung von hohen Bestrahlungsdosen mit der Verabreichung hoher kumulativer Dosen von alkylierenden Substanzen zu bestehen [86]. Der zunehmende Einsatz von Etoposid könnte ein weiterer Risikofaktor sein und macht eine genaue Beobachtung und Follow-up notwendig [87].

Neue Entwicklungen und der Bedarf an klar definierten Richtlinien hinsichtlich Tumorgröße, -lokalisation und Alter des Patienten sowie das Abwägen von Risiko und Nutzen verschiedener Behandlungsmodalitäten machen die Notwendigkeit kontinuierlicher, umfassender klinischer Studien deutlich, um die Behandlung von Patienten zu optimieren.

Die Erfahrung vieler pädiatrisch-onkologischer Studien – z.B. die Randomisation der Hochdosistherapie in den beiden multinationalen kontrollierten Studien Euro-E.W.I.N.G.99 und EWING-2008 – zeigt jedoch, dass das Konzept der randomisierten Studien bei seltenen Erkrankungen an Grenzen stößt: Diese europäische Studie wurde nach 15 Jahren Laufzeit aufgrund schlechter Rekrutierung nach Erreichen von ca. 75 % des Zielvolumens der Randomisation vorzeitig geschlossen. Nur 33 % der qualifizierten Patienten wurden randomisiert.

Darüber hinaus haben aber auch die neuen Entwicklungen inklusive gezielter Therapien in der pädiatrischen Onkologie noch nicht den erwarteten Durchbruch gebracht.

Insgesamt sehen wir fünf Gründe für Rückgang und auch Versagen klinischer Studien in der pädiatrischen Onkologie [88]: (1) Mangel an epigenetischer, biochemischer und biologisch-funktioneller Stratifikation (2) Fragmentierung der Studienentitäten durch molekulare Stratifikation (3) regulatorischer Fundamentalismus (4) Präferenzen der Patienten (5) Präferenzen der beteiligten Ärzte aufgrund persönlicher Überzeugungen und Ausstattung der Einrichtungen.

Molekulare Signaturen sind grundlegend für das Design zukünftiger Studien, wie z. B. bei der derzeit in Planung befindlichen Euro-E.W.I.N.G.-Nachfolgestudie. Auch sind **Molecular Tumor Boards** in das Studiendesign mit einzubeziehen. Darüber hinaus hat die epigenetische, biochemische und funktionell-biologische *Companion-Diagnostik* großes innovatives Potenzial. Dies ist bei pädiatrischen Malignomen von besonderer Bedeutung, da sie generell eine niedrige Mutationslast aufweisen. Trotz der Grenzen der Expressionsprofilierung hilft diese Methodik, Epigenetik und *Environment Interactions* zu verstehen. Allerdings ergibt sich aus der Erhöhung der zellulären mRNA-Menge allein noch keine Zielstruktur. Zielstrukturen müssen auf der Proteinebene validiert werden. Wenn eine Zielstruktur auf Proteinebene identifiziert ist, müssen auch Pharmakogenetik, Pharmakologie, Pharmakokinetik verstanden und eine präklinische funktionelle In-vivo-Prüfung (z.B. *Synergy*) durchgeführt werden.

Die Fragmentation der Studienentitäten durch die molekulare Profilierung übersteigt derzeit logarithmisch die gegenwärtig bereits ausgeprägte Heterogenität der Sarkome und führt zu Verfeinerung und größerer Komplexität der Taxonomie. Neue Studienformate brauchen daher ein adaptives Design, wie z.B. in der EZH2-Inhibitor-Zulassungsstudie beim Rhabdoidtumor erfolgreich gezeigt wurde. Gegenwärtig bevorzugen die Zuwendungsgeber jedoch Formate, die von den häufigen Krebserkrankungen des Erwachsenen dominiert sind. Hier gibt es ein großes Entwicklungspotenzial im Verständnis der Bedürfnisse von Patienten mit seltenen Erkrankungen.

Ein wesentliches Hindernis ist dabei der regulatorische Fundamentalismus, der ausgehend von Deutschland nunmehr ganz Europa dominiert. Medizinische Fragen werden von den großen pharmazeutischen Konzernen diktiert und das Gleichgewicht zwischen Zugewinn an Sicherheit und regulatorischem Volumen geht verloren [89]. Die Allianz zwischen den regulatorischen Behörden, der regu-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

latorischen Industrie und den pharmazeutischen Konzernen befeuert den regulatorischen Fundamentalismus, während der Euphemismus therapeutischer Sensationen für häufige Krebserkrankungen des Erwachsenen, die oft keine wirklichen Innovationen sind, seine hohe finanzielle Toxizität entwickelt.

Unter diesen Rahmenbedingungen kommt es darauf an, junge Ärzte für den wissenschaftlichen Fortschritt zu motivieren und ihnen Perspektiven zu eröffnen. Arbeitsbedingungen sind zu gewährleisten, in denen junge *Physician Scientists* sich auf ihre Ideen konzentrieren können, auf Innovationen und darauf, wie sie die Grenzen in der Medizin versetzen können, und nicht daran gemessen werden, einen Stapel von Papier für die bürokratische Regulierung als Erste ausgefüllt zu haben.

Der pädiatrische Ethiker *Robert Nelson* hat dies 2010 so ausgedrückt: "Over the past 15 years, we have evolved from a view that we must protect children from research to a view that we must protect children through research. Clinicians have a professional obligation to ensure that there are adequate data to support the safe and effective use of drugs and biological products in infants, children and adolescents" [90].

Es geht also keineswegs darum, Kinder vor der Forschung zu schützen, sondern darum, Kinder durch die Forschung zu schützen. Die pädiatrischen Onkologen in Deutschland haben überzeugend gezeigt, wie das geht.

Um die bestehenden Innovationshemmnisse in der Heilung von krebskranken Kindern zu beseitigen, sind zwei Maßnahmen wesentlich: (1) Universitätskinderkliniken brauchen für *Investigator Initiated Trials* (IITs) ein regulierungsreduziertes Innovationsprivileg. (2) Die Kostenträger müssen einen Innovationsbeitrag finanzieren.

Resümee

Das rezidivfreie Überleben von Patienten mit Ewing-Sarkom wird durch eine Kombination intensiver Polychemotherapie mit lokaler Kontrolle durch Operation und Bestrahlung ermöglicht. Ziel der Resektion eines Ewing-Sarkoms ist die weite Resektion. Ultraradikale Resektionen unter Mitnahme von vitalen Strukturen zur Vergrößerung eines absehbar bereits im Gesunden (R0) verlaufenden Resektionsrandes zeigen keine belegbaren Vorteile. Kann eine Resektion oder Nachresektion nicht in sano (also R1) durchgeführt werden, sollten Patienten mit Ewing-Sarkomen unter dieser Bedingung gar nicht reseziert werden. Prognostisch relevant ist eine interdisziplinäre Therapieplanung zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose. Tumoren der Ewing-Familie manifestieren sich mit unspezifischer Morphologie, sind aber durch die *ews/ets*-Fusionsonkogene charakterisiert; sie weisen am häufigsten die Translokation t(11;22) (q24;q12) auf. Die Regionen der Bruchstellen wurden kloniert, wodurch die Tumorzellen molekular exakt identifiziert und mit hoher Sensitivität aufgespürt werden können. Neue Möglichkeiten der Diagnose und Stadieneinteilung wurden durch diese Fortschritte der molekularen Tumorgenetik eröffnet. Patienten mit hohem Risiko bei lokalisierter Erkrankung, einem frühen Rezidiv und möglicherweise auch Patienten mit Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose können von einer Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation profitieren. Die Wirksamkeit der Hochdosistherapie in ansonsten infausten Krankheitsstadien ist eine Besonderheit dieser molekular gut definierten Krankheit. Die Stammzelltransplantation ist beim Ewing-Sarkom jedoch immer noch Gegenstand der Forschung und erfordert die Etablierung klinischer Standards. Inwieweit Immuntherapien durch gentechnologische Optimierung einen Beitrag zur Kontrolle dieses nicht immunogenen Tumors leisten können, ist Gegenstand klinischer und experimenteller Forschung mehrerer Einrichtungen des Tumorzentrums München.

Wir danken Dr. rer. nat. Claudia Wollny für wertvolle und exzellente redaktionelle Unterstützung.

Literatur

1 Ewing J (1921) Diffuse endothelioma of bone. Proc NY Pathol Soc 21.
2 Schmidt D, Harms D, Burdach S (1985) Malignant peripheral neuroectodermal tumours of childhood and adolescence. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 406: 351–365
3 Delattre O, Zucman J, Plougastel B et al (1992) Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. Nature 359: 162–165

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

4 Sorensen PH, Lessnick SL, Lopez-Terrada D et al (1994) A second Ewing's sarcoma translocation, t(21;22), fuses the EWS gene to another ETS-family transcription factor, ERG. Nat Genet 6: 146–151

5 Delattre O, Zucman J, Melot T et al. (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

6 Staege MS, Hutter C, Neumann I et al (2004) DNA microarrays reveal relationship of Ewing family tumors to both endothelial and fetal neural crest-derived cells and define novel targets. Cancer Res 64: 8213–8221

7 von Heyking K, Calzada-Wack J, Gollner S et al (2017) The endochondral bone protein CHM1 sustains an undifferentiated, invasive phenotype, promoting lung metastasis in Ewing sarcoma. Mol Oncol Mar 20 Epub ahead of print. DOI: 10.1002/1878-0261.12057

8 Burdach S, Jurgens H (2002) High-dose chemoradiotherapy (HDC) in the Ewing family of tumors (EFT). Crit Rev Oncol Hematol 41: 169–189

9 Maygarden SJ, Askin FB, Siegal GP et al (1993) Ewing sarcoma of bone in infants and toddlers. A clinicopathologic report from the Intergroup Ewing's Study. Cancer 71: 2109–2118

10 Grunewald TG, Bernard V, Gilardi-Hebenstreit P et al (2015) Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. Nat Genet 47: 1073–1078

11 Arndt CA, Crist WM (1999) Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. N Engl J Med 341: 342-352

12 Schmidt D, Herrmann C, Jurgens H, Harms D (1991) Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma. A report from the Kiel Pediatric Tumor Registry. Cancer 68: 2251–2259

13 Turc-Carel C, Philip I, Berger MP et al (1984) Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). Cancer Genet Cytogenet 12: 1–19

14 Turc-Carel C, Aurias A, Mugneret F et al (1988) Chromosomes in Ewing's sarcoma. I. An evaluation of 85 cases of remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). Cancer Genet Cytogenet 32: 229–238

15 Donner LR (1991) Cytogenetics and molecular biology of small round-cell tumors and related neoplasms. Current status. Cancer Genet Cytogenet 54: 1-10

16 Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T et al (1984) Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. N Engl J Med 311: 584–585

17 Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T et al (1986) Cytogenetic characterization of selected small round cell tumors of childhood. Cancer Genet Cytogenet 21: 185–208

18 Zucman J, Delattre O, Desmaze C et al (1992) Cloning and characterization of the Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma t(11;22) translocation breakpoints. Genes Chromosomes Cancer 5: 271–277

19 Dockhorn-Dworniczak B, Schafer KL, Dantcheva R et al (1994) Diagnostic value of the molecular genetic detection of the t(11;22) translocation in Ewing's tumours. Virchows Arch 425: 107–112

20 May WA, Gishizky ML, Lessnick SL et al (1993) Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation. Proc Natl Acad Sci USA 90: 5752–5756

21 Bielack SS, Paulussen M, Kohler G (2004) A patient with two Ewing's sarcomas with distinct EWS fusion transcripts. N Engl J Med 350: 1364–1365

22 Tirode F, Surdez D, Ma X et al (2014) Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. Cancer Discov 4: 1342–1353

23 Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A et al (2014) The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. Cancer Discov 4: 1326–1341

24 Brohl AS, Solomon DA, Chang W et al (2014) The genomic landscape of the Ewing sarcoma family of tumors reveals recurrent STAG2 mutation. PLoS Genet 10: e1004475

25 Agelopoulos K, Richter GH, Schmidt E et al (2015) Deep Sequencing in conjunction with expression and functional analyses reveals activation of FGFR1 in Ewing sarcoma. Clin Cancer Res 21: 4935–4946

26 Zoubek A, Dockhorn-Dworniczak B, Delattre O et al (1996) Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients? J Clin Oncol 14: 1245–1251

27 Evdokimova V, Tognon C, Ng T et al (2009) Reduced proliferation and enhanced migration: two sides of the same coin? Molecular mechanisms of metastatic progression by YB-1. Cell Cycle 8: 2901–2906

28 Franzetti GA, Laud-Duval K, van der Ent W et al (2017) Cell-to-cell heterogeneity of EWSR1-FLI1 activity determines proliferation/migration choices in Ewing sarcoma cells. Oncogene 36 (25): 3505–3514

29 Hauer K, Calzada-Wack J, Steiger K et al (2013) DKK2 mediates osteolysis, invasiveness, and metastatic spread in Ewing sarcoma. Cancer Res 73, 967–977

30 Hensel T, Giorgi C, Schmidt O et al (2016) Targeting the EWS-ETS transcriptional program by BET bromodomain inhibition in Ewing sarcoma. Oncotarget 7: 1451–1463

31 Pedersen EA, Menon R, Bailey KM et al (2016) Activation of Wnt/beta-Catenin in Ewing sarcoma cells antagonizes EWS/ETS function and promotes phenotypic transition to more metastatic cell states. Cancer Res 76: 5040–5053

32 El-Naggar AM, Veinotte CJ, Cheng H et al (2015) Translational activation of HIF1alpha by YB-1 promotes sarcoma metastasis. Cancer Cell 27: 682–697

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

33 Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ (1991) Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. J Pediatr 119: 725–732

34 Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O et al (2014) Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. J Clin Oncol 32: 1935–1940

35 Goyal S, Roscoe J, Ryder WD et al (2004) Symptom interval in young people with bone cancer. Eur J Cancer 40: 2280–2286

36 Dockhorn-Dworniczak B, Schafer KL, Dantcheva R et al (1994) Molecular genetic detection of t(11;22)(q24;12) translocation in Ewing sarcoma and malignant peripheral neuroectodermal tumors. Pathologe 15: 103–112

37 Bolling T, Braun-Munzinger G, Burdach S et al (2015) Development of curative therapies for Ewing sarcomas by interdisciplinary cooperative groups in Europe. Klin Padiatr 227: 108–115

38 Jürgens WK, Göbel U (1992) Bone tumours. Paediatric oncology: Clinical practice and controversies 325–350

39 Nesbit ME Jr., Gehan EA, Burgert EO Jr. et al (1990) Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. J Clin Oncol 8: 1664–1674

40 Burgert EO Jr., Nesbit ME, Garnsey LA et al (1990) Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. J Clin Oncol 8: 1514–1524

41 Dunst J, Sauer R, Burgers JM et al (1991) Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. Cancer 67: 2818–2825

42 Gobel V, Jurgens H, Etspuler G et al (1987) Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. J Cancer Res Clin Oncol 113: 187–191

43 Jurgens H, Exner U, Gadner H et al (1988) Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. Cancer 61: 23–32

44 Womer RB, West DC, Krailo MD et al (2012) Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 30: 4148–4154

45 Bacci G, Longhi A, Briccoli A et al (2006) The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65: 766–772

46 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

47 Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM et al (2001) Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. AJR Am J Roentgenol 177: 229–236

48 Franzius C, Sciuk J, Brinkschmidt C et al (2000) Evaluation of chemotherapy response in primary bone tumors with F-18 FDG positron emission tomography compared with histologically assessed tumor necrosis. Clin Nucl Med 25, 874–881

49 Paulussen M, Ahrens S, Lehnert M et al (2001) Second malignancies after Ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. Ann Oncol 12: 1619–1630

50 Paulides M, Kremers A, Stohr W et al German Late Effects Working Group in the Society of Pediatric, Haematology (2006) Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: a report of the late effects surveillance system (LESS). Pediatr Blood Cancer 46: 489–495

51 Stohr W, Paulides M, Bielack S et al (2007) Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. Pediatr Blood Cancer 48: 447–452

52 Dirksen U et al (2016) Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in Ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2pulm randomized trial (EE99R2pul). J Clin Oncol 34(suppl): abstr 11001

53 Whelan J et al (2016) Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) in localized high-risk Ewing sarcoma (ES): Results of EURO-EWING 99-R2 randomized trial (EE99R-2Loc). J Clin Oncol 34(suppl): abstr 11000

54 Stahl M, Ranft A, Paulussen M et al (2011) Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 57: 549–553

55 Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al (2003) Therapy and survival after recurrence of Ewing's tumors: the Rizzoli experience in 195 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy from 1979 to 1997. Ann Oncol 14: 1654–1659

56 Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE et al (2005) Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. J Clin Oncol 23: 4354–4362

57 Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N et al (2008) Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 51: 334–338

58 Hunold A, Weddeling N, Paulussen M et al (2006) Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer 47: 795–800

59 Wagner LM,McAllister N, Goldsby RE et al (2007) Temozolomide and intravenous irinotecan for treat-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

ment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 48: 132–139
60 Navid F, Willert JR, McCarville MB et al (2008) Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. Cancer 113: 419–425
61 Rasper M, Jabar S, Ranft A et al (2014) The value of high-dose chemotherapy in patients with first relapsed Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 61: 1382–1386
62 Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al (1990) Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. Cancer 66: 887–893
63 Wessalowski R, Jurgens H, Bodenstein H et al (1988) [Results of treatment of primary metastatic Ewing sarcoma. A retrospective analysis of 48 patients]. Klin Padiatr 200: 253–260
64 Paulussen M, Braun-Munzinger G, Burdach S et al (1993) [Results of treatment of primary exclusively pulmonary metastatic Ewing sarcoma. A retrospective analysis of 41 patients]. Klin Padiatr 205: 210–216
65 Burdach S (2004) Treatment of advanced Ewing tumors by combined radiochemotherapy and engineered cellular transplants. Pediatr Transplant 8 (suppl 5): 67–82
66 Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ et al (2003) High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. J Clin Oncol 21: 3072–3078
67 Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP et al (2016) Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. Eur J Cancer 65; 91–101
68 Burdach S (2014) Molecular precision chemotherapy: overcoming resistance to targeted therapies? Clin Cancer Res 20: 1064–1066
69 Erkizan HV, Y. Kong Y, M. Merchant M et al (2009) A small molecule blocking oncogenic protein EWS-FLI1 interaction with RNA helicase A inhibits growth of Ewing's sarcoma. Nat Med 15: 750–756
70 Boro A, Pretre K, Rechfeld F et al (2012) Small-molecule screen identifies modulators of EWS/FLI1 target gene expression and cell survival in Ewing's sarcoma. Int J Cancer 131: 2153–2164
71 Grohar PJ, Woldemichael GM, Griffin LB et al (2011) Identification of an inhibitor of the EWS-FLI1 oncogenic transcription factor by high-throughput screening. J Natl Cancer Inst 103: 962–978
72 Grohar PJ, Segars LE, Yeung C et al (2014) Dual targeting of EWS-FLI1 activity and the associated DNA damage response with trabectedin and SN38 synergistically inhibits Ewing sarcoma cell growth. Clin Cancer Res 20: 1190–1203
73 Scotlandi K, Benini S, Sarti M et al (1996) Insulin-like growth factor I receptor-mediated circuit in Ewing's sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor: a possible therapeutic target. Cancer Res 56: 4570–4574
74 Toretsky JA, Kalebic T, Blakesley V et al (1997) The insulin-like growth factor-I receptor is required for EWS/FLI-1 transformation of fibroblasts. J Biol Chem 272: 30822–30827
75 van Valen F, Winkelmann W, Jurgens H et al (1992) Type I and type II insulin-like growth factor receptors and their function in human Ewing's sarcoma cells. J Cancer Res Clin Oncol 118: 269–275
76 Juergens H, Daw NC, Geoerger B et al (2011) Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. J Clin Oncol 29: 4534–4540
77 Malempati S, Weigel B, Ingle AM et al (2012) Phase I/II trial and pharmacokinetic study of cixutumumab in pediatric patients with refractory solid tumors and Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 30: 256–262
78 Pappo AS, Patel SR, Crowley J et al (2011) R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. J Clin Oncol 29: 4541–4547
79 Tap WD, Demetri G, Barnette P et al (2012) Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. J Clin Oncol 30: 1849–1856
80 Hamdan R, Zhou Z, Kleinerman ES (2014) Blocking SDF-1alpha/CXCR4 downregulates PDGF-B and inhibits bone marrow-derived pericyte differentiation and tumor vascular expansion in Ewing tumors. Mol Cancer Ther 13: 483–491
81 Zhou Z, Guan H, Duan X, Kleinerman ES (2005) Zoledronic acid inhibits primary bone tumor growth in Ewing sarcoma. Cancer 104: 1713–1720
82 Grupp SA, Kalos M, Barrett D et al (2013) Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med 368: 1509–1518
83 Thiel U, Schober SJ, Einspieler I et al (2017) Ewing sarcoma partial regression without GvHD by chondromodulin-I/HLA-A*02:01-specific allorestricted T cell receptor transgenic T cells. Oncoimmunology Apr 12;6(5):e1312239. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1312239
84 Burdach S (2016) Coping with T-cell promiscuity in genomics-based immunotherapy – allorestricted T-cell receptor transgenic T-cells (ATRs) vs. chimeric antigen receptor T-cells (CARs), Oncol Res Treat 39 (suppl 1) VII–191, abstr 0339
85 Debatin KM, Burdach S (2017) Personalisierte Medizin – Präzisionsmedizin in der pädiatrischen Onkologie, Chancen und Perspektiven. Organ des Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (in press)
86 Robison LL, Mertens A (1993) Second tumors after treatment of childhood malignancies. Hematol Oncol Clin North Am 7: 401–415
87 Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML et al (1991) Acute myeloid leukemia in children treated with epipodo-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

phyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 325: 1682–1687
88 Burdach S (2016) Overcoming recurrent failures in clinical trials for children with cancer. Proceedings Comm Sohn Conference: Pediatric cancer in a post-genomic world. New York, NY, USA
89 Stewart DJ, Whitney SN, Kurzrock R (2010), Equipoise lost: ethics, costs, and the regulation of cancer clinical research. J Clin Oncol 28: 2925–2935
90 Nelson RM (2010) The scientific and ethical path forward in pediatric product development. Workshop on Cell and Gene Therapy Trials in Pediatric Populations. North Bethesda, MD, USA

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Multimodale Behandlung der Chondrosarkome

A. Alig, S.E. Combs, H.R. Dürr, L.H. Lindner, H. Rechl, F. Roeder

Chondrosarkome sind eine heterogene Gruppe maligner Knochentumoren, deren gemeinsames Merkmal die Produktion chondroider Grundsubstanz ist [1]. Nach dem Osteosarkom machen sie mit einem Anteil von bis zu 27 % die zweithäufigste Entität maligner primärer Knochentumoren aus [2, 3].

Es handelt sich überwiegend (90 %) um G1- bis G2-Chondrosarkome. Das G1-Chondrosarkom wird nach der neuen Nomenklatur der WHO als „atypischer chondrogener Tumor" (ACT/CS1) bezeichnet. Diese Tumoren wachsen langsam, haben ein niedriges Metastasierungspotenzial und sind relativ resistent gegenüber Chemotherapie oder Strahlentherapie [4, 80]. Dagegen sind etwa 5–10 % der konventionellen Chondrosarkome High-grade-Sarkome mit einem hohen Metastasierungspotenzial und einer schlechten Prognose nach alleiniger Tumorresektion [4].

Bei der Einschätzung der Prognose und des klinischen Verlaufes ist das **Grading** der wichtigste Punkt [5–8].

Der atypische chondrogene Tumor wird deshalb eher als lokal aggressive Neoplasie, denn als Sarkom im eigentlichen Sinne angesehen und hat eine 10-Jahres-Überlebensrate von bis zu 95 % [4, 8, 9]. Jedoch besteht auch bei diesem Tumor ein Metastasierungspotenzial von bis zu 10 %.

Bei den G2-Tumoren besteht bei weniger chondrogener Grundsubstanz eine erhöhte Zellularität und Mitoserate mit einer Metastasierungswahrscheinlichkeit von über 15 % und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 64–86 % [4, 8, 9, 83].

Bei G3-Tumoren mit hoher Zellularität, Kernpolymorphismen und zahlreichen Mitosen tritt die chondrogene Grundsubstanz eher in den Hintergrund. Sie zeigen eine hohe Metastasierungsrate (30–70 %) und bei alleiniger Resektion eine schlechte Prognose. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 30–50 % [4, 9, 83].

Eine Besonderheit beim Chondrosarkom ist das sogenannte „*Upgrade*", das heißt das Grading kann bei einem Rezidiv höher sein als beim Primärtumor [9]. Dieser Progress tritt etwa bei 13 % der Rezidive auf. Da das histologische Grading hinsichtlich der Therapie weitreichende Auswirkungen hat, wird an molekularen Markern zur besseren Unterscheidung von ACT/CS1 und G2-Chondrosarkomen intensiv gearbeitet [10].

Sowohl Osteochondrome als auch Enchondrome können in seltenen Fällen zum Chondrosarkom entarten.

Bekanntermaßen können *Osteochondrome* solitär oder multipel vorkommen, letztere als autosomal dominant vererbte multiple kartilaginäre Exostosen oder „hereditäre Exostosenerkrankung". Bei etwa 5 % der Patienten mit multiplen Osteochondromen können maligne Entartungen zum sekundären peripheren Chondrosarkom auftreten, vor allem in zentraler Lage [11–16].

Warnsignale für eine Entartung sind die Größenzunahme nach Wachstumsabschluss und das plötzliche Auftreten von Symptomen bei bekanntem Vorliegen eines Osteochondroms [17]. Dabei ist davon auszugehen, dass Osteochondrome im Bereich des Beckens und der Hüften sowie des Schultergürtels häufiger entarten als distal davon.

Enchondrome sind gutartige, intramedulläre Knochentumoren, die solitär oder multipel (Enchondromatose oder Morbus Ollier) auftreten können [18]. Die Kombination multipler Enchondrome mit

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Weichteilhämangiomen bezeichnet man als Maffucci-Syndrom. Sowohl der Morbus Ollier als auch das Maffucci-Syndrom beruhen auf somatischen Mosaikmutationen in den *IDH1*- oder *IDH2*-Genen [19, 20].

Obwohl die weitaus größte Anzahl der Enchondrome asymptomatisch ist, können sie klinische Probleme, wie skelettale Deformitäten und Beinlängendifferenzen verursachen. Das Risiko der malignen Entartung eines solitären Enchondroms ist extrem gering (< 1 %), jedoch beschrieben [16]. Dagegen wird die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung beim Morbus Ollier oder Maffucci-Syndrom mit bis zu 50 % angegeben [18, 21–24]**.** Insbesondere Enchondrome im Beckenbereich haben ein hohes Risiko [25]. Das wichtige Warnsignal der malignen Entartung eines Enchondroms beim Erwachsenen ist der plötzliche Schmerz [16].

Die histologische und radiologische Unterscheidung zwischen einem Enchondrom und einem Low-grade-Chondrosarkom ist schwierig und stellt auch heute noch ein Problem dar.

Konventionelle Chondrosarkome

Hierunter fallen die Entitäten des zentralen, peripheren und periostalen Chondrosarkoms.

Zentrale Chondrosarkome

Diese gehen vom Markraum aus und machen etwa 75 % aller Chondrosarkome aus. Dabei geht man bei der Mehrzahl der Fälle von einer primären Entstehung aus. Die Tatsache, dass bei 40 % der zentralen Chondrosarkome Anteile vorbestehender Enchondrome gefunden werden und die Enchondrome klinisch meist stumm sind, legen den Verdacht nahe, dass einige der zentralen Chondrosarkome sekundär auf dem Boden eines vorbestehenden Enchondroms entstanden sein könnten [26]. Dabei hat die Mehrheit der Patienten das 50. Lebensjahr überschritten.

Etwa 75 % der Tumoren betreffen dabei das Becken, den proximalen Femur und den proximalen Humerus. Etwas weniger häufig betroffen sind der distale Femur, die Rippen, die Tibia sowie die Metacarpalia und Metatarsalia [3, 4, 27, 28]**.** Selten anzutreffende Lokalisationen sind die Wirbelsäule, die Schädelbasis und der Gesichtsschädel.

Klinisch häufige Symptome sind die lokale Tumorbildung und vor allem der neu auftretende und progrediente Schmerz, vor allem Nachtschmerzen. 3–17 % der Patienten erleiden eine pathologische Fraktur [3].

Periphere Chondrosarkome

Dies sind sekundäre Chondrosarkome, die in der Knorpelkappe von Osteochondromen entstehen. Die Patienten sind im Allgemeinen jünger als jene mit zentralem Chondrosarkom [17]. Die klinische Symptomatik ist gleich. Betroffen sind vor allem Becken, Schultergürtel und lange Röhrenknochen [16]. In der Unterscheidung von Osteochondromen und peripheren, „atypischen kartilaginären Tumoren“ (Grad I) spielt beim Erwachsenen die Dicke der Knorpelkappe eine wesentliche Rolle [29].

Periostale Chondrosarkome

Dies betrifft weniger als 1 % aller Chondrosarkome, welche auf der Knochenoberfläche entstehen (frühere Bezeichnung juxtakortikales Chondrosarkom). Die Patienten sind zwischen 20 und 40 Jahre alt. Am häufigsten betroffen sind die Metaphysen langer Röhrenknochen, insbesondere der distale Femur [26]. Nach adäquater operativer Therapie haben periostale Chondrosarkome für gewöhnlich eine gute Prognose trotz histologischer Merkmale einer High-grade-Läsion, was das histologische Grading bei dieser Entität nicht sinnvoll erscheinen lässt [6, 30–33]**.**

Sonderformen der Chondrosarkome

Neben den konventionellen Chondrosarkomen gibt es wenige (< 10 % aller Chondrosarkome) Sonderformen:

Dedifferenzierte Chondrosarkome

Die dedifferenzierten Chondrosarkome bestehen aus zwei Anteilen, einem gut differenzierten (Enchondrom oder ACT/CS1) und einem High-grade-Anteil (ohne knorpelige Matrix), welcher einem Osteosarkom, einem Fibrosarkom oder einem undifferenzierten, high-grade pleomorphen Sarkom entsprechen kann [23].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

In den beiden Anteilen scheinen gemeinsame genetische Veränderungen vorzuliegen. Ungefähr 50 % der dedifferenzierten Chondrosarkome zeigen Mutationen von *IDH1* oder *IDH2* in beiden Gewebsanteilen, was einen gemeinsamen Ursprung nahelegt [34–38].

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung ist höher (50–60 Jahre) als bei den anderen Chondrosarkomtypen. Die häufigsten Lokalisationen sind das Becken, der Femur und der Humerus – nicht selten führt die pathologische Fraktur nach schmerzhafter Schwellung zum ersten Patientenkontakt [39].

Die Prognose dieses sehr aggressiven Tumors ist schlecht [39–41]. Viele Patienten haben bereits bei Diagnosestellung Metastasen, das 5-Jahres-Überleben liegt bei 18 % [40]. Prognostisch ungünstig sind die pathologische Fraktur, das Becken als Lokalisation und ein hohes Patientenalter.

Mesenchymale Chondrosarkome

Es handelt sich um hochmaligne Tumoren, charakterisiert durch Anteile differenzierten Knorpelgewebes mit soliden, zellreichen Arealen, die sich aus undifferenzierten kleinen runden Zellen zusammensetzen [42].

Das Durchschnittsalter von 25–30 Jahren ist jünger als bei den anderen Chondrosarkomen [43]. Ein Drittel der Fälle betrifft das extraskelettale Weichgewebe, wobei die Meningen auffällig häufig betroffen sind. Ansonsten ist, ebenfalls im Gegensatz zum konventionellen Chondrosarkom, das axiale Skelett auffällig häufig betroffen (Gesichtsschädel, Rippen, Os ilium und Wirbelkörper), wobei ein multipler Knochenbefall möglich ist. Etwa 20 % der Patienten sind bei Diagnosestellung bereits metastasiert [44, 45]. Es besteht eine starke Tendenz zum Rezidiv, das auch noch spät, bis zu 20 Jahren nach der Erstdiagnose, auftreten kann [44]. Bezüglich der Prognose wird das 10-Jahres-Überleben mit 10–54 % angegeben [42, 43, 45–48]. Insgesamt ist das biologische Verhalten jenem von Weichteilsarkomen ähnlich.

Klarzell-Chondrosarkome

Das Klarzell–Chondrosarkom ist ein seltenes Low-grade-Chondrosarkom, das grundsätzlich in jedem Alter auftreten kann, gehäuft jedoch zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr [49, 50]. Zwei Drittel der Tumoren treten in den Epiphysen von Humerus oder Femur auf. Eine lange bestehende Schmerzsymptomatik ist das typische Beschwerdebild. Rezidive sind häufig und werden, obwohl low-grade, bei Curettage oder marginaler Exzision in bis zu 70 % der Fälle beschrieben [49, 50], während die weite, lokale Resektion als kurativ angesehen werden kann. Bei inkompletter Resektion können Lungenmetastasen auftreten. Das Gesamtüberleben liegt dabei bei 15 %. Rezidive sind auch noch nach vielen Jahren möglich [49, 50].

Myxoide Chondrosarkome

Ob das myxoide Chondrosarkom des Knochens eine eigene Entität darstellt oder ob es sich um ein high-grade konventionelles Chondrosarkom mit myxoiden Veränderungen handelt, ist Gegenstand der Diskussion.

Im Vergleich handelt es sich beim extraskelettalen myxoiden Chondrosarkom um ein Weichteilsarkom, das auch molekular eine völlig andere Entität darstellt. Die diagnostische Abgrenzung kann sehr schwierig sein [51, 52].

Myxoide Chondrosarkome des Knochens sollten als myxoide Variante von G2 beziehungsweise G3 konventionellen Chondrosarkome betrachtet werden.

Diagnose und Staging

Ziel der präoperativen Analyse sind die Diagnosestellung und Bestimmung der Krankheitsausdehnung, um einen individuellen Therapieplan festzulegen.

Die Lokalisation und Röntgenmorphologie der verschiedenen Chondrosarkomarten sind häufig charakteristisch. Zur Bestimmung der Tumorgröße und der lokalen Ausdehnung ist die Kernspintomografie der Goldstandard [53]. Dabei hilft die Computertomografie, auch minimale Matrixmineralisationen des Knorpelgewebes und Osteolysen zu identifizieren.

Der Tumor zeigt teils sklerotische, teils osteolytische Areale mit einer mineralisierten chondroiden Matrix, welche in der Kernspintomografie eine ring- und bogenförmige Struktur zeigt. Bei den höhergradigen Chondrosarkomen sind die minerali-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

sierten Anteile häufig weniger ausgeprägt. Die Corticalis ist häufig verdickt, eine Periostreaktion eher selten ausgeprägt. Es treten ferner endostale Arrosionen im Sinne des *Endosteal Scallopings* und Weichteilanteile auf.

Konventionelle Röntgenbilder lassen nicht verlässlich zwischen einem Enchondrom und einem ACT/CS1 unterscheiden [54–56]. Diskriminierend ist hier eine Größenprogredienz im Verlauf oder die Änderung der Radiomophologie (Abnahme von Kalzifikationen).

Beim *Osteochondrom* sollte die Dicke der Knorpelkappe 1,5–2 cm nicht überschreiten. Auch das Kontrastmittelverhalten der Läsionen ist ein wesentlicher Bestandteil der Dignitätseinschätzung. Eine dicke Knorpelkappe und eine unruhige Verteilung von Kalzifikationen im Gewebe mit KM-Aufnahme sind malignitätsverdächtig [55, 57–60].

Beim *periostalen Chondrosarkom* zeigt sich ein Weichgewebsplus an der Knochenoberfläche mit typischen Matrixkalzifikationen, Corticalisarrosion und Periostabhebung. Der Knochenmarkskanal ist typischerweise nicht involviert. Insgesamt kann die radiologische Abgrenzung zum periostalen und zum parostealen Osteosarkom schwierig sein.

Klarzellchondrosarkome zeigen eine Prädilektion für die Epiphysen des proximalen Femurs und Humerus. Die lytischen Befunde sind meist gut umschrieben und mitunter sklerotisch abgegrenzt, zeigen jedoch nicht immer die für chondroide Tumoren typische Matrixmineralisation.

Dagegen findet man bei aggressiven Chondrosarkomen, wie beim *dedifferenzierten Chondrosarkom*, oft Komponenten mit Kalzifikation wie bei Low-grade-Befunden. Daneben finden sich aggressive Osteolysen, die den High-grade-Anteil ausmachen und ohne jegliche Ähnlichkeit mit chondroidem Gewebe sind. Hier ist die Corticalis häufig durchbrochen, und es liegt ein mehr oder weniger großer Weichteilanteil vor.

Die zentrale diagnostische Rolle haben Röntgenbild, MRT und bei Bedarf die CT. Die Rolle des PET ist bisher nicht endgültig geklärt, denn weder können damit gutartige Enchondrome von ACT/CS1 noch Rezidive von postoperativen Veränderungen unterschieden werden [61–64]. Dagegen haben höhergradige Chondrosarkome ein höheres SUV (standardized uptake value) als ACT/CS1.

Aufgrund der ausgeprägten Gewebsheterogenität chondroiden Gewebes spielt die **Biopsie** bei der Diagnostik von Chondrosarkomen eine besondere Rolle (sampling error) [61]. Selbstverständlich ist die Biopsie an jener Stelle zu entnehmen, an der die höchste Aggressivität zu erwarten ist (Weichteilkomponenten oder Regionen mit diffuser Kontrastmittelaufnahme und/oder fehlender Matrixmineralisation). Kürzlich wurde zur Unterscheidung des chondroblastischen Osteosarkoms die Durchführung einer Mutationssanalyse für *IDH1* und *IDH2* empfohlen [65]. Eine Schwierigkeit scheint insbesondere die präoperative Biopsie von Chondrosarkomen im Bereich des Beckens darzustellen; in diesen Fällen wurde in einer großen Studie eine höhere diagnostische Unsicherheit hinsichtlich des präoperativ korrekten histopathologischen Gradings im Vergleich zum postoperativen Grading nach histopathologischer Gesamtaufarbeitung festgestellt [81, 82]. Eine histologische Differenzierung von ACT/CS1-Läsionen zur Abgrenzung von benignen chondroiden Tumoren ist in der Regel nicht möglich und die Biopsie entsprechend nicht indiziert.

Staging

Zum Staging des Chondrosarkoms wird auf das von *Enneking* [1, 66] entwickelte System verwiesen. Das System unterscheidet nach Low-grade- und High-grade-Tumoren, metastasiert oder nicht metastasiert sowie nach deren anatomischer Ausdehnung im Bereich der Kompartimente. Dagegen ist das häufig bei Weichteilsarkomen angewendete Staging nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) bei Knochentumoren nicht weit verbreitet.

Aufgrund der niedrigen Metastasierungsrate der Patienten mit ACT (< 10 %) wird das Staging der Lunge bei diesem Grading nicht generell empfohlen. Bei den intermediär und hochmalignen Chondrosarkomen (10–50 % vs. 50–70 % Metastasierung) ist das Staging der Lunge mittels CT-Thorax generell empfohlen [3, 8].

Wie bereits erwähnt hat der PET(CT)-Scan hier noch keinen Platz gefunden. Obwohl das PET bei der Metastasensuche von Grad-2- und Grad-3-Chondrosarkomen nützlich sein kann, ist bisher auch klar, dass die Sensitivität bei kleinen Lungenmetastasen geringer ist als jene der Computertomografie [62]. Entsprechende Ergebnisse zum PET/CT liegen noch nicht vor.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Operative Therapie

Goldstandard für alle Chondrosarkome ist nach wie vor die Resektion, deren Art der Durchführung vom histologischen Grading, der Lokalisation und der Tumorausdehnung abhängt.

Dabei ist die weite En-bloc-Resektion die Methode der Wahl für alle nicht metastasierten G2- und G3-Chondrosarkome [7, 86]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Rekonstruktion der Resektionsdefekte nach weiter Resektion – abhängig von der Lokalisation – meist eine mehr oder weniger große Herausforderung darstellt. Die durch die Resektion verursachte Funktionsbehinderung sollte auf einem Minimum gehalten werden, was für ACT/CS1 meist entsprechend gut umgesetzt werden kann. In diesen Fällen können bei derartigen Tumoren durch extensive intraläsionale Kürettage mit Phenolisierung und/oder Kryotherapie, durch Zementierung oder Spongiosaplombage zufriedenstellende Langzeitergebnisse erreicht werden [67–71]. Dabei erzielt man die besten Ergebnisse bei kleinen ACT.

Bei Patienten mit großen Tumoren, intraartikulärer Tumorausdehnung oder Weichgewebsanteil und bei periostalen, klarzelligen, mesenchymalen und dedifferenzierten Chondrosarkomen ist die intraläsionale Exzision inadäquat und führt zu einem hohen Prozentsatz von Lokalrezidiven, sodass auch hier die weite Resektion, wenn möglich, die operative Therapie der Wahl ist [3, 72]. Zur Größenausdehnung, ab welcher statt einer Kürettage die weite Resektion empfohlen wird, gibt es in der Literatur bisher keine Angaben. Eine größere Studie konnte keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens in Korrelation zu den chirurgischen Resektionsgrenzen zeigen, obwohl eine statistische Tendenz erkennbar war [78]. Dies steht in vermeintlichen Gegensatz zu anderen Studien, die jedoch keine multivariate Analyse dieser Parameter durchführten [7, 79]. Eine einheitliche Meinung besteht dazu, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden ist [78], sodass als klinische Konsequenz eine weite Resektion angestrebt, jedoch mutilierende Operationen vermieden werden sollten.

Es besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass im Bereich des Beckens und Achsenskeletts auch beim Low-grade-Chondrosarkom die weite, lokale Resektion die adäquate Therapieform ist [81]. Kürettage oder marginale Tumorresektion führen in diesen anatomischen Bereichen zu einer höheren Rezidiv- und Metastasierungsrate und somit zu einem schlechteren Gesamtüberleben [7, 73, 74]. Das Grading stellt bei Chondrosarkomen am Becken den wichtigsten Faktor für das Gesamtüberleben dar [84, 85]. Anteile von G2- oder G3-Differenzierung in einem präoperativ als ACT/CS1 angesehenen Tumor können sekundär eine Nachresektion erfordern. Um diese Problematik zu vermeiden, sollte größte Sorgfalt darauf verwendet werden, bei der Biopsieplanung die aggressivsten Anteile (Weichteilanteil oder Anteile ohne Kalzifikation bzw. diffuse Kontrastmittelaufnahme) eindeutig zu identifizieren.

Peripheres Chondrosarkom

Hier sind bei kompletter Entfernung der Knorpelkappe mit Pseudokapsel mit 16–18 % Lokalrezidiven und 95 % 10-Jahres-Überleben exzellente Langzeitergebnisse beschrieben [17]. Am Becken kann eine große Knorpelkappe Schwierigkeiten bei der Resektion bereiten. In einer Studie mit 61 Patienten mit ACT/CS1 oder sekundärem G2-Chondrosarkom wurden die Lokalrezidivraten nach weiter oder inkompletter Exzision mit 3 % bzw. 23 % angegeben [75].

Lokalrezidive

Das Lokalrezidiv eines ACT/CS1 langer Röhrenknochen kann Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, sodass ein aggressives Vorgehen erforderlich ist [76].

Wenn es sich um ein solitäres Lokalrezidiv ohne histologisches Upgrading in den langen Röhrenknochen handelt, so ist eine erneute, intraläsionale Resektion mit einem Adjuvans sinnvoll.

Dagegen ist das Lokalrezidiv eines G2- oder G3-Chondrosarkoms der langen Röhrenknochen oder ein Lokalrezidiv jeglichen Gradings in flachen Knochen eine Indikation zur weiten Resektion [73]. Hierdurch ist auch hier bei der Mehrzahl der Patienten ein Langzeitüberleben möglich [73].

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Strahlentherapie

IMRT, IGRT, Photonentherapie und C12-Ionentherapie

Aufgrund des langsamen Wachstums der meisten Chondrosarkome mit einem relativ gesehen geringen Anteil von Zellen, die sich in der Teilung befinden, sind Chondrosarkome als relativ, jedoch nicht absolut strahlenresistent anzusehen [61,77]. Um eine langfristige Tumorkontrolle zu erzielen, sollten hohe Strahlendosen appliziert werden. Auf Grund der häufigen anatomischen Nähe zu strahlensensiblen Risikoorganen, wie z. B. an der Schädelbasis, sind hierfür Spezialtechniken notwendig. Moderne Techniken der Photonentherapie, wie die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit guter Bildführung (bildgeführte Strahlentherapie, IGRT) können heute in vielen Fällen eine Behandlung mit ausreichend hoher Heilungswahrscheinlichkeit erzielen. Durch die charakteristische Dosisverteilung hat die Partikeltherapie, z.B. mit Protonen oder C12-Ionen, die Möglichkeit, gesundes Gewebe besser zu schonen und damit eine höhere Dosis im Tumor zu erzielen.

Insbesondere bei Befunden, die nicht oder nur mit hohen funktionellen Einschränkungen operabel wären (z. B. im Bereich der Schädelbasis, Wirbelsäule oder des Beckens), stellt eine alleinige definitive Radiotherapie eine sinnvolle Alternative dar, mit der sehr hohe 5-Jahres-Lokalkontrollraten erzielt werden können. Diese lagen für kombinierte Photonen-Protonentechniken bzw. alleinige Protonenbestrahlungen im Bereich der Schädelbasis bei 75–100 % [87–89].

Interessanterweise fand sich bei dieser Therapieform selbst zwischen Patienten, die eine vorherige Teilresektion oder lediglich eine Biopsie erhalten hatten, kein Unterschied mehr. Derzeit wird im Rahmen prospektiver Studien untersucht, ob es einen Unterschied zwischen Protonen und Schwerionen für die Behandlung von Chondrosarkomen gibt. Generell sollte also, insbesondere bei Lage an der Schädelbasis, die Verfügbarkeit einer Partikeltherapie geprüft werden. Diese sollte an Zentren mit ausreichender Expertise und Qualitätssicherung durchgeführt werden.

Radiotherapie additiv zur Operation

Bei resektablen Befunden kann eine Radiotherapie additiv zur Operation in Hochrisiko-Situationen (dedifferenziert, G3, R1) ebenfalls sinnvoll sein [90, 91]. Dies gilt inbesondere bei mikroskopischem Rest (R1) wenn eine Nachresektion nicht möglich erscheint und/oder in der Rezidivsituation [NCCN Clinical practice guideline in oncology – bone cancer version 2.2017]. Dabei kann die Radiotherapie ähnlich wie beim Weichteilsarkom entweder neoadjuvant (bei erwarteter oder hochwahrscheinlicher R1-Resektion) oder postoperativ erfolgen [90, 91].

Mesenchymale und myxoide Chondrosarkome

Besondere Kriterien gelten für mesenchymale und myxoide Chondrosarkome, welche als weniger strahlenresistent angesehen werden. Für mesenchymale Chondrosarkome, welche häufig analog der Ewing-Sarkome behandelt werden [NCCN Clinical practice guideline in oncology – bone cancer version 2.2017] konnte in retrospektiven Serien ein Vorteil im Sinne einer erhöhten lokalen Kontrolle für die Addition einer (Photonen-)Radiotherapie zur Resektion gezeigt werden [92, 93]. Für myxoide Chondrosarkome der Extremitäten bzw. des Körperstamms fand eine kürzlich publizierte SEER-Analyse sogar einen Vorteil im krankheitsspezifischen Überleben durch Addition einer Radiotherapie [94]. Deshalb sollte bei diesen Patienten auch bei resektablen Befunden eine additive Radiotherapie zumindest erwogen werden. Bezüglich der Zielvolumen und Dosiskonzepte verweisen wir auf das spezielle Strahlentherapiekapitel.

Palliative Radiotherapie

Die palliative Radiotherapie hat einen Stellenwert bei unkontrolliertem Lokalbefund oder zur Therapie bzw. Vorbeugung von Komplikationen durch die Metastasierung selbst, beispielweise bei symptomatischen Hirnmetastasen oder stabilitätsgefährdeten Knochenherden. Hierbei sollte den Grundprinzipien palliativer Radiotherapie gemäß der jeweiligen Metastasenregion gefolgt werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Systemische Behandlungsmöglichkeiten

Klassische Chondrosarkome gelten als Chemotherapie-refraktär. Bei high-grade mesenchymalen Chondrosarkomen, G3 und dedifferenzierten Chondrosarkomen wurde jedoch ein Ansprechen auf Chemotherapeutika gezeigt. Aufgrund der hohen Metastasierungsrate und der damit einhergehenden schlechten Prognose sollte bei Patienten mit diesen Entitäten daher eine Chemotherapie erwogen werden. So empfiehlt das *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) bei high-grade mesenchymalen Chondrosarkomen eine Kombinationschemotherapie analog der Ewing-Sarkome zu erwägen (Kategorie 2B). Die *European Society of Medical Oncology* (ESMO) empfiehlt in ihren Guidelines eine Kombinationschemotherapie analog der Ewing-Sarkome oder basierend auf Doxorubicin und Ifosfamid (Kategorie VB). In retrospektiven Analysen hatten mit einem von diesen beiden Therapieregimen behandelte Patienten eine Tendenz zu einem verlängerten 10-Jahres-Überleben gegenüber Patienten gezeigt, die keine Chemotherapie erhalten hatten (31 % vs. 19 % [45]). Eine statistische Signifikanz für ein verbessertes Gesamtüberleben konnte evtl. aufgrund der geringen Fallzahl nicht bewiesen werden [45, 48].

Für die Behandlung von dedifferenzierten Chondrosarkomen wird ein Vorgehen analog der Osteosarkome (analog EURO-B.O.S.S.-Protokoll) empfohlen (NCCN Kategorie 2B, ESMO: Kategorie VC). Wobei eine Ifosfamid-basierte Chemotherapie einen prognostisch günstigen unabhängigen Faktor in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben darzustellen scheint [95].

In der Zweitlinie haben folgende Chemotherapeutika ein objektives Ansprechen gezeigt: Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapien, Dacarbazin, orales Etoposid, Ifosfamid und Temozolomid-Irinotecan [96].

Eine Empfehlung für zielgerichtete Therapien bei Chondrosarkomen kann derzeit nicht ausgesprochen werden. Jedoch sind der SRC-Signalweg, der PI3K-Akt-mTOR-Signalweg sowie IDH-Inhibitoren, Histon-Deacetylase-Inhibitoren, Angiogenese-Inhibitoren und die PD1/PD-L1-Blockade derzeit Gegenstand der Forschung [97].

Nachsorge

Wie bei den anderen Sarkomen des Knochens gibt es auch hier bezüglich eines Zeitplanes bzw. hinsichtlich der Untersuchungsmethoden zur postoperativen Langzeitkontrolle nur wenige relevante prospektive Daten [98]. Wir verweisen hier auf das Kapitel Nachsorge.

Literatur

1 Enneking WF (1986) A system of staging musculoskeletal neoplasms. Clin Orthop Relat Res 204: 238–244
2 Dorfman HD, Czerniak B (1995) Bone cancers. Cancer 75: 203–210
3 Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ et al (2003) From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 23: 1245–1278
4 Angelini A, Guerra G, Mavrogenis AF et al (2012) Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. J Surg Oncol 106: 929–937
5 Pring ME, Weber KL, Unni KK et al (2001) Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. J Bone Joint Surg Am 83-A: 1630–1642
6 Giuffrida AY, Burgueno JE, Koniaris LG et al (2009) Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. J Bone Joint Surg Am 91: 1063–1072
7 Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ et al (2002) Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. J Bone Joint Surg Br 84: 93–99
8 Evans HL, Ayala AG, Romsdahl MM (1977) Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. Cancer 40: 818–831
9 Bjornsson J, McLeod RA, Unni KK et al (1998) Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. Cancer 83: 2105–2119
10 Bovee JV, Cleton-Jansen AM, Taminiau AH et al (2005) Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. Lancet Oncol 6: 599–607
11 Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D et al (1995) Natural history study of hereditary multiple exostoses. Am J Med Genet 55: 43–46
12 Schmale GA, Conrad EU, 3rd, Raskind WH (1994) The natural history of hereditary multiple exostoses. J Bone Joint Surg Am 76: 986–992
13 Bovee JV (2008) Multiple osteochondromas. Orphanet J Rare Dis 3: 3
14 Peterson HA (1989) Multiple hereditary osteochondromata. Clin Orthop Relat Res 239: 222–230
15 Pedrini E, Jennes I, Tremosini M et al (2011) Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of "pro-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

tective" and "risk" factors. J Bone Joint Surg Am 93: 2294–2302
16 Müller PE, Dürr HR, Nerlich A et al (2004) Malignant transformation of a benign enchondroma of the hand to secondary chondrosarcoma with isolated pulmonary metastasis. Acta Chir Belg 104(3): 341–344
17 Ahmed AR, Tan TS, Unni KK et al (2005) Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. Clin Orthop Relat Res 2003: 193–206, DOI: 10.1097/01.blo.0000069888.31220.2b
18 Silve C, Juppner H. Ollier disease (2006) Orphanet J Rare Dis 1: 37
19 Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P et al (2011) Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. Nat Genet 43: 1256–1261
20 Amary MF, Damato S, Halai D et al (2011) Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. Nat Genet 43: 1262–1265
21 Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA et al (1987) The malignant potential of enchondromatosis. J Bone Joint Surg Am 69: 269–274
22 Pannier S, Legeai-Mallet L (2008) Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 22: 45–54
23 Liu J, Hudkins PG, Swee RG et al (1987) Bone sarcomas associated with Ollier's disease. Cancer 59: 1376–1385
24 Albregts AE, Rapini RP (1995) Malignancy in Maffucci's syndrome. Dermatol Clin 13: 73–78
25 Verdegaal SH, Bovee JV, Pansuriya TC et al (2011) Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. Oncologist 16: 1771–1779
26 Brien EW, Mirra JM, Kerr R (1997) Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. I. The intramedullary cartilage tumors. Skeletal Radiol 26: 325–353
27 Young CL, Sim FH, Unni KK et al (1990). Chondrosarcoma of bone in children. Cancer 66: 1641–1648
28 Damron TA, Ward WG, Stewart A (2007) Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. Clin Orthop Relat Res 459: 40–47
29 de Andrea CE, Kroon HM, Wolterbeek R et al (2012) Interobserver reliability in the histopathological diagnosis of cartilaginous tumors in patients with multiple osteochondromas. Mod Pathol 25: 1275–1283
30 Vanel D, Picci P, De Paolis M et al (2001) Radiological study of 12 high-grade surface osteosarcomas. Skeletal Radiol 30: 667–671
31 Schajowicz F (1977) Juxtacortical chondrosarcoma. J Bone Joint Surg Br 59-B: 473–480
32 Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Mavrogenis AF et al (2006) Survivorship analysis in patients with periosteal chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res 448: 199–207
33 Cleven AH, Zwartkruis E, Hogendoorn PC et al (2015) Periosteal chondrosarcoma: a histopathological and molecular analysis of a rare chondrosarcoma subtype. Histopathology 67: 483–490
34 Ropke M, Boltze C, Neumann HW et al (2003) Genetic and epigenetic alterations in tumor progression in a dedifferentiated chondrosarcoma. Pathol Res Pract 199: 437–444
35 Meijer D, de Jong D, Pansuriya TC et al (2012) Genetic characterization of mesenchymal, clear cell, and dedifferentiated chondrosarcoma. Genes Chromosomes Cancer 51: 899–909
36 Grote HJ, Schneider-Stock R, Neumann W et al (2000) Mutation of p53 with loss of heterozygosity in the osteosarcomatous component of a dedifferentiated chondrosarcoma. Virchows Arch 436: 494–497
37 Coughlan B, Feliz A, Ishida T et al (1995) p53 expression and DNA ploidy of cartilage lesions. Hum Pathol 26: 620–624
38 Bovee JV, Cleton-Jansen AM, Rosenberg C et al (1999) Molecular genetic characterization of both components of a dedifferentiated chondrosarcoma, with implications for its histogenesis. J Pathol 189: 454–462
39 Staals EL, Bacchini P, Bertoni F (2006) Dedifferentiated central chondrosarcoma. Cancer 2006; 106: 2682–2691
40 Strotman PK, Reif TJ, Kliethermes SA et al (2017) Dedifferentiated chondrosarcoma: A survival analysis of 159 cases from the SEER database (2001-2011). J Surg Oncol 116 (2): 252–257. Epub ahead of print Apr 18
41 Dickey ID, Rose PS, Fuchs B et al (2004) Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. J Bone Joint Surg Am 86-A: 2412–2418
42 Nakashima Y, Unni KK, Shives TC et al (1986) Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. Cancer 57: 2444–2453
43 Frezza AM, Cesari M, Baumhoer D et al (2015) Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. Eur J Cancer 51: 374–381
44 Vencio EF, Reeve CM, Unni KK et al (1998) Mesenchymal chondrosarcoma of the jaw bones: clinicopathologic study of 19 cases. Cancer 82: 2350–2355
45 Cesari M, Bertoni F, Bacchini P et al (2007) Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. Tumori 93: 423–427
46 Xu J, Li D, Xie L et al (2015) Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue: a systematic review of 107 patients in the past 20 years. PLoS One 10: e0122216
47 Huvos AG, Rosen G, Dabska M et al (1983) Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. Cancer 51: 1230–1237

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

48 Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I et al (2008) Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. Cancer 112: 2424–2431

49 Itala A, Leerapun T, Inwards C et al (2005) An institutional review of clear cell chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res 2005; 440: 209-212

50 Donati D, Yin JQ, Colangeli M et al. Clear cell chondrosarcoma of bone: long time follow-up of 18 cases. Arch Orthop Trauma Surg 128: 137–142

51 Kawaguchi S, Wada T, Nagoya S et al (2003) Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a multi-institutional study of 42 cases in Japan. Cancer 97: 1285–1292

52 Drilon AD, Popat S, Bhuchar G et al (2008) Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy. Cancer 113: 3364–3371

53 Littrell LA, Wenger DE, Wold LE et al (2004) Radiographic, CT, and MR imaging features of dedifferentiated chondrosarcomas: a retrospective review of 174 de novo cases. Radiographics 24: 1397–1409

54 Schiller AL (1985) Diagnosis of borderline cartilage lesions of bone. Semin Diagn Pathol 2: 42–62

55 Geirnaerdt MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL et al (2000) Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. Radiology 214: 539–546

56 Flemming DJ, Murphey MD (2000) Enchondroma and chondrosarcoma. Semin Musculoskelet Radiol 4: 59–71

57 Shapeero LG, Vanel D, Couanet D et al (1993) Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma. Radiology 186: 819–826

58 Hudson TM, Manaster BJ, Springfield DS et al (1983) Radiology of medullary chondrosarcoma: preoperative treatment planning. Skeletal Radiol 10: 69–78

59 Geirnaerdt MJ, Hermans J, Bloem JL et al (1997) Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma. AJR Am J Roentgenol 169: 1097–1104

60 Dietlein M, Feaux de Lacroix W, Neufang KF et al (1990) Assessment of the grading of cartilaginous tumors of the long tubular bones from the radiologic and pathologic viewpoint. Rontgenblatter 43: 174–180

61 Normand AN, Cannon CP, Lewis VO et al (2007) Curettage of biopsy-diagnosed grade 1 periacetabular chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res 459: 146–149

62 Lee FY, Yu J, Chang SS et al (2004) Diagnostic value and limitations of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cartilaginous tumors of bone. J Bone Joint Surg Am 86-A: 2677–2685

63 Feldman F, Vanheertum R, Saxena C (2006) 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography evaluation of benign versus malignant osteochondromas: preliminary observations. J Comput Assist Tomogr 30: 858–864

64 Feldman F, Van Heertum R, Saxena C et al (2005) 18FDG-PET applications for cartilage neoplasms. Skeletal Radiol 34: 367–374

65 Kerr DA, Lopez HU, Deshpande V et al (2013) Molecular distinction of chondrosarcoma from chondroblastic osteosarcoma through IDH1/2 mutations. Am J Surg Pathol 37: 787–795

66 Wolf RE, Enneking WF (1996) The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. Orthop Clin North Am 27: 473–481

67 van der Geest IC, de Valk MH, de Rooy JW et al (2008) Oncological and functional results of cryosurgical therapy of enchondromas and chondrosarcomas grade 1. J Surg Oncol 98: 421–426

68 Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY et a (2007) Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. Clin Orthop Relat Res 463: 166–172

69 Hickey M, Farrokhyar F, Deheshi B et al (2011) A systematic review and meta-analysis of intralesional versus wide resection for intramedullary grade I chondrosarcoma of the extremities. Ann Surg Oncol 18: 1705–1709

70 Bauer HC, Brosjo O, Kreicbergs A et al (1995) Low risk of recurrence of enchondroma and low-grade chondrosarcoma in extremities. 80 patients followed for 2–25 years. Acta Orthop Scand 66: 283–288

71 Aarons C, Potter BK, Adams SC et al (2009) Extended intralesional treatment versus resection of low-grade chondrosarcomas. Clin Orthop Relat Res 467: 2105–2111

72 Streitburger A, Ahrens H, Balke M et al (2009) Grade I chondrosarcoma of bone: the Munster experience. J Cancer Res Clin Oncol 135: 543–550

73 Weber KL, Pring ME, Sim FH (2002) Treatment and outcome of recurrent pelvic chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res 397: 19–28

74 Donati D, Colangeli S, Colangeli M et al (2010) Surgical treatment of grade I central chondrosarcoma. Clin Orthop Relat Res 468: 581–589

75 Donati D, El Ghoneimy A, Bertoni F et al (2005) Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma. J Bone Joint Surg Br 87: 1527–1530

76 Schwab JH, Wenger D, Unni K et al (2007) Does local recurrence impact survival in low-grade chondrosarcoma of the long bones? Clin Orthop Relat Res 462: 175–180

77 Le A, Ball D, Pitman A et al (2003) Chondrosarcoma of bone complicating Ollier's disease: report of a favourable response to radiotherapy. Australas Radiol 47: 322–324

78 Andreou D, Ruppin S, Werner M et al (2011) Survival and prognostic factors in chondrosarcoma. Results in 115 patients with long-term follow-up. Acta Orthop 82(6): 749–755

79 Lee FY, Mankin HJ, Jennings LC et al (1999) Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. J Bone Joint Surg Am) 81:326–338

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

80 Andreou D, Gosheger G, Werner M et al (2016) Metastatic potential of grade I chondrosarcoma of Bone: Results of a Multi-institutional Study. Ann Surg Oncol 23: 120–125
81 Roitman P, Farfalli G, Aponte-Tinao LA et al (2016) Is needle biopsy clinically useful in preoperative grading of central chondrosarcoma of the pelvis und long bones? Clin Orthop Relat Res 16 (epub ahead of print)
82 Konishi E, Nakshima Y, Yanagisawa A et al (2015) Primary central chondrosarcoma of long bone, limb girdle and trunk: Analysis of 174 cases by numerical scoring on histology. Pathol Int 65: 468–475
83 Bindiganavile S, Yun JY, Kim H-S et al (2015) Long-term outcome of chondrosarcoma: A single institutional experience. Cancer Res Treat 47(4): 897–903
84 Mavrogenis AF, Angeline A, Ruggieri P et al (2013) Survical analysis of patients with chondrosarcoma of the pelvis. J Surg Oncol 108: 19–27
85 Gaston CLL, Sumathi VP, Grimer RJ (2014) Is it ever safe to discharge a chondrosarcoma of pelvis? Report of a local recurrence after 10 years. Musculoskelet Surg 98: 241–246
86 Dürr HR, Bakhshai Y, Rechl H et al (2014) Resection margins in bone tumors: what is adequate? Unfallchirurg 117(7): 593–599
87 Amichetti M, Amelio D, Cianchetti M et al (2010) Neurosug rev 33: 155–165
88 Combs SE et al (2017) Curr Treat Options Neurol 19(3): 12
89 Uhl M, Mattke M, Welzel T et al (2014) Cancer 120(10): 1579–1585
90 De Amorim Bernstein K, DeLaney T (2016) Chordomas and chondrosarcomas – the role of radiation therapy. J Surg Oncol 114: 564–569
91 Goda JS, Ferguson PC, O´Sullivan B et al (2011) High risk extracranial chondrosarcoma – long-term results of surgery and radiation therapy. Cancer 117: 2513–2519
92 Kawaguchi S, Weiss I, Lin PP et al (2014) Radiation therapy is associated with fewer recurrences in mesechymal chondrosarcomas. Clin Orthop Relat 472: 856–864
93 de Amorim Bernstein K, Liebsch N, Chen YL et al (2016) Clinical outcomes for patients after surgery and radiation therapy for mesenchymal chondrosarcomas. J Surg Oncol 114: 982–986
94 Kemmerer EJ, Gleeson E, Poli J et al (2016) Benefit of radiotherapy in extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a propensity score weighted population-based analysis of the SEER database. Am J Clin Oncol; Epub ahead of print Nov 4
95 Kawaguchi S, Sun T, Lin PP et al (2014) Does ifosfamid therapy improve survival of patients with dedifferentiated Chondrosarcoma? Clin Othop Relat Res 472: 983–989
96 Italiano A, Mir O, Cioffi A et al (2013) Advanced chondrosarcomas: role of chemtherapy and survival. Ann Oncol 24: 2916–2922
97 Polychronidou G, Karavasilis V, Pollack SM et al (2017) Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma. Future Oncol 13(7): 637–648
98 Dürr HR, Tunn PU, Bakhshai Y (2014) Surveillance in patients with bone sarcomas. When, how, and for how long? Unfallchirurg 117(6): 523–527

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Chordome – multidisziplinäre Therapieoptionen

M. Albertsmeier, H.R. Dürr, L.H. Lindner, H. Rechl, F. Roeder

Chordome sind langsam wachsende Tumoren, die an den Enden der Wirbelsäule entstehen können (aus den Resten der Chorda dorsalis) und zu den Knochentumoren gezählt werden. Hauptlokalisationen sind Schädelbasis und Os sacrum. In bis zu 20 % der Fälle ist das Auftreten insbesondere von pulmonalen Metastasen möglich. Ein aktueller Konsensusbericht der *Chordoma Global Consensus Group* gibt einen guten Überblick über die bestehenden Therapieempfehlungen [20]. Bei gegebener Resektabilität, ohne massive funktionelle Einschränkung, ist die weite Resektion mit ggf. adjuvanter Bestrahlung die Therapie der Wahl.

Strahlentherapie mit Protonen oder Kohlenstoffionen

Aufgrund der Lokalisation ist eine weite Resektion jedoch oft problematisch. Bei inkompletter Resektion, zu erwartendem relevantem Funktionsverlust oder Inoperabilität besteht eine Indikation zur Strahlenbehandlung. Für diese Tumorentität liegen besonders gute Ergebnisse für die Hadronentherapie vor, d. h. für eine Strahlenbehandlung mit Protonen oder Kohlenstoffionen (s. a. Kapitel Strahlentherapie –- Physikalische Grundlagen: Strahlenarten). Sollte darunter oder danach ein Progress auftreten, muss die Indikation zur Resektion erneut geprüft werden.

In einer Studie von *Uhl* et al. nach kombinierter oder alleiniger C12-Therapie bei 56 Patienten mit sakrokokzygealen Chordomen aus dem Heidelberger Behandlungszentrum in 2015, in die einige der Münchener Patienten eingeschlossen wurden, zeigte sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 25 Monaten eine 2- und 3-Jahres-lokale-Kontrollrate von 76 % bzw. 53 %. Das Gesamtüberleben lag bei 100 %. Patienten, die in der Primärsituation behandelt wurden, hatten eine fast doppelt so hohe 2-Jahres-lokale-Kontrollrate gegenüber Patienten in der Rezidivsituation (85 % vs. 47 %). Kein Patient entwickelte eine Grad-3-Toxizität. Ähnliche Ergebnisse konnten von der gleichen Arbeitsgruppe für Chordome der Schädelbasis gezeigt werden. 155 Patienten wurden mit einer alleinigen C12-Therapie (60 Gy in 20 Fraktionen) behandelt. Die 5- und 10-Jahres-lokalen-Kontrollraten lagen bei 72 % bzw. 54 %, ohne dass höhergradige Toxizitäten beobachtet wurden. Für die kombinierte bzw. alleinige Protonentherapie liegen ähnliche Ergebnisse vor. Aktuell werden die beiden Therapiemodalitäten im Rahmen mehrerer Phase-II- und –III-Studien miteinander verglichen, in die auch Patienten aus München eingebracht werden können.

Chirurgisch konnte bei 167 Patienten nach **Resektion** von sakralen Chordomen eine Lokalrezidivrate von 35 % (n = 57) und ein Versterben am Tumor in 30 % (n = 50) festgestellt werden, wie *Varga* et al. aus Budapest 2015 publizierten [18]. Das mediane Gesamtüberleben lag dabei bei 6 Jahren post operationem, das lokalrezidivfreie Überleben median bei 4 Jahren.

Eine zytotoxische **Chemotherapie** gilt bei Chordomen als ineffektiv. **Zielgerichtete Therapien** zeigen hingegen eine moderate Effektivität. Die besten Daten liegen für die Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib und Sorafenib vor [21–24]. Für Imatinib konnte in einer Phase-II-Studie mit 50 Patienten in 70 % eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 9 Monaten [21]. Für Sorafenib zeigte sich nach 9 Monaten eine PFS-Rate von 73 % (27 Pati-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

enten, [23]). Eine weitere Therapieoption bietet der Einsatz von EGFR-Inhibitoren (Cetuximab, Erlotinib, Gefitinib) [25–28].

Literatur

1 Amit M, Na'ara S, Binenbaum Y et al (2014) Treatment and outcome of patients with skull base chordoma: a meta-analysis. J Neurol Surg B Skull Base 75(6): 383–390
2 Chay WY, Teo M, Sittampalam K et al (2011) Effective use of thalidomide in the treatment of recurrent metastatic chordoma. J Clin Oncol 29: e477–480
3 Chen YL, Liebsch N, Kobayashi W et al (2013) Definitive high-dose photon/proton radiotherapy for unresected mobile spine and sacral chordomas. Spine 38(15): E930–936
4 Imai R, Kamada T, Araki N; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas (2016) Carbon ion radiation therapy for unresectable sacral chordoma: an analysis of 188 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 95(1): 322–327
5 Imai R, Kamada T, Sugahara S et al (2011) Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma. Br J Radiol 84 Spec No 1: S48–54
6 Imai R, Kamada T, Tsuji H et al; Working Group for Bone and Soft Tissue Sarcomas (2010) Effect of carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: results of phase I-II and phase II clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 77(5): 1470–1476
7 Ji T, Guo W, Yang R et al (2017) What are the conditional survival and functional outcomes after surgical treatment of 115 patients with sacral chordoma? Clin Orthop Relat Res 475(3): 620–630
8 Lorenzo C, Andrea P, Barbara V et al (2016) Surgical spacer placement prior carbon ion radiotherapy (CIRT): an effective feasible strategy to improve the treatment for sacral chordoma. World J Surg Oncol 9;14(1): 211
9 Mima M, Demizu Y, Jin D et al (2014) Particle therapy using carbon ions or protons as a definitive therapy for patients with primary sacral chordoma. Br J Radiol 87 (1033): 20130512
10 Munzenrider JE, Liebsch NJ (1999) Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 175 (Suppl 2): 57–63
11 Nikoghosyan AV, Karapanagiotou-Schenkel I, Münter MW et al (2010) Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with chordoma of the skull base, clinical phase III study HIT-1-Study. BMC Cancer 10: 607
12 Ruosi C, Colella G, Di Donato SL et al (2015) Surgical treatment of sacral chordoma: survival and prognostic factors. Eur Spine J 24 (suppl 7): 912–917
13 Stachiotti S, Casali PG (2011) Systemic therapy options for unresectable and metastatic chordomas. Curr Oncol Rep 13(4): 323–330
14 Uhl M, Mattke M, Welzel T et al (2014). Highly effective treatment of skull base chordoma with carbon ion irradiation using a raster scan technique in 155 patients: first long-term results. Cancer 120(21): 3410–3417
15 Uhl M, Welzel T, Jensen A et al (2015) Carbon ion beam treatment in patients with primary and recurrent sacrococcygeal chordoma. Strahlenther Onkol 191(7): 597–603
16 Uhl M, Herfarth K, Debus J (2014) Comparing the use of protons and carbon ions for treatment. Cancer J 20(6): 433–439
17 Uhl M, Edler L, Jensen AD et al (2014) Randomized phase II trial of hypofractionated proton versus carbon ion radiation therapy in patients with sacrococcygeal chordoma–the ISAC trial protocol. Radiat Oncol 9: 100
18 Varga PP, Szövérfi Z, Fisher CG et al (2015) Surgical treatment of sacral chordoma: prognostic variables for local recurrence and overall survival. Eur Spine J 24(5): 1092–1101
19 Yu E, Koffer PP, DiPetrillo TA et al (2016) Incidence, Treatment, and survival patterns for sacral chordoma in the United States, 1974–2011. Front Oncol 6: 203
20 Stacchiotti S et al (2017) Best practices for the management of local-regional recurrent chordoma: a position paper by the Chordoma Global Consensus Group. Ann Oncol 28: 1230–1242
21 Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V et al (2012) A phase II study on imatinib in advanced chordoma. J Clin Oncol 30: 914–920
22 Hindi N, Casali PG, Morosi C et al (2015) Imatinib in advanced chordoma: a retrospective case series analysis. Eur J Cancer 51: 2609–2614
23 Bompas E, Le Cesne A, Tresch-Bruneel E et al (2015) Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). Ann Oncol 26: 2168–2173
24 Lebellec L, Bertucci F, Tresch-Bruneel E et al (2016) Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) as predictive factor of progression-free survival in patients with advanced chordoma receiving sorafenib: an analysis from a phase II trial of the french sarcoma group (GSF/GETO). Oncotarget 7: 73984–73994
25 Hof H, Welzel T, Debus J (2006) Effectiveness of cetuximab/gefitinib in the therapy of a sacral chordoma. Onkologie 29: 572–7574
26 Singhal N, Kotasek D, Parnis FX (2009) Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. Anticancer Drugs 20: 953–955
27 Linden O, Stenberg L, Kjellen E (2009) Regression of cervical spinal cord compression in a patient with chordoma following treatment with cetuximab and gefitinib. Acta Oncol 48: 158–159
28 Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S et al (2013) Phase II study on lapatinib in advanced EGFR-positive chordoma. Ann Oncol 24: 1931–1936

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Neue experimentelle Therapieansätze bei hochmalignen Ewing-Sarkomen

T-Zellrezeptor-transgene T-Zellen als neue therapeutische Option

U. Thiel, S.E.G. Burdach

Das Ewing-Sarkom ist ein hochmaligner Knochen- und Weichteiltumor. Er betrifft vor allem Kinder und Jugendliche im Adoleszentenalter und macht 3 % aller Krebserkrankungen in dieser Altersgruppe aus [1, 2]. Das Ewing-Sarkom ist definiert durch die Expression chimärer EWS/ETS-Transkriptionsfaktoren (EWS/ETS) [3], die zu Transaktivierung und Transformation führen und in einem klinischen Phänotyp resultieren, der sich obligatorisch mikrometastatisch oder in der Bildgebung multifokal manifestiert. Epidemiologisch bemerkenswert ist das seltene Vorkommen in Bevölkerungen afrikanischer oder asiatischer Abstammung. Dies stellt einen Hinweis auf genetische Faktoren dar. *Grunewald* et al. zeigten in diesem Kontext, dass bestimmte Allelvarianten im *EGR*2-Gen (EGR2: Early Growth Response 2) eine Prädisposition für die Bindung des Translokationsproteins und somit für die ethnische Erkrankungsdisposition darstellen [4–6].

Das Gesamtüberleben von Patienten mit Ewing-Sarkom und lokalisiertem Primärtumor liegt derzeit bei etwa 70 %, allerdings haben Ewing-Sarkom-Patienten mit Knochenmetastasen oder frühem Rezidiv (innerhalb von ≤ 24 Monaten nach Diagnose) nach wie vor eine sehr schlechte Prognose [7, 8]. Für Patienten mit Knochenmarkmetastasen gibt es derzeit keine kurative Therapie [9]. Trotz des Einsatzes intensivierter multimodaler Therapieansätze sowie der Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik und in der Verlaufskontrolle [10–12] liegt das Gesamtüberleben dieser Patienten derzeit bei lediglich ≤ 15 % [13]. Die frühzeitige Identifizierung jener Patienten, welche nach Initialtherapie trotz kompletter Remission einen Rückfall erleiden und somit möglicherweise von einer frühen intensivierten Therapie profitieren können, ist unzureichend. Daher ist die Identifizierung von prognostischen Biomarkern neben der Verbesserung der Therapie Gegenstand der Forschung [14, 15]. Aufgrund der desolaten Überlebensrate von Patienten mit Ewing-Sarkom und Knochenmarkmetastasen mit den bisher angewandten Therapien ist es notwendig, neue spezifische Therapiestrategien zu entwickeln. Es gilt, das Plateau derzeitiger Heilungsraten bei Ewing-Sarkom-Patienten mittels neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze zu erhöhen [13, 16–19].

Das Meta-EICESS-Konzept

Im Rahmen der von *Heribert Jürgens* und *Alan Craft* et al. initiierten CESS/EICESS/EURO-Ewing-Studien haben wir verschiedene Ansätze zur Verbesserung der Prognose fortgeschrittener Ewing-Sarkome untersucht. Bereits 1993 konnten wir zeigen, dass eine myeloablative Radiochemotherapie mit Stammzelltransplantation die Prognose verbessern kann [20]. Mit der Anwendung der PCR für das Fusionstranskript haben wir die Sensitivität des Nachweises von Tumorzellen im Transplantat wesentlich verbessern können [21]. Aufgrund der mittels PCR nachgewiesenen Kontamination autologer Transplantate [22] führten wir allogene Transplantationen mit HLA-identischen und haplodisparaten Familienmitgliedern in die Therapie der fortgeschrittenen Ewing-Sarkome ein [23].

Um den Vergleich mit den Ergebnissen der autologen Transplantation zu ermöglichen, wendeten wir das gleiche myeloablative Konditionierungsregime an, das die Wiener Arbeitsgruppe um *Gadner* [24] in die autologe Transplantation eingeführt hatte [25]. Dieses Konditionierungsregime beinhaltete eine Ganzkörperbestrahlung, verbesserte aber auf-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

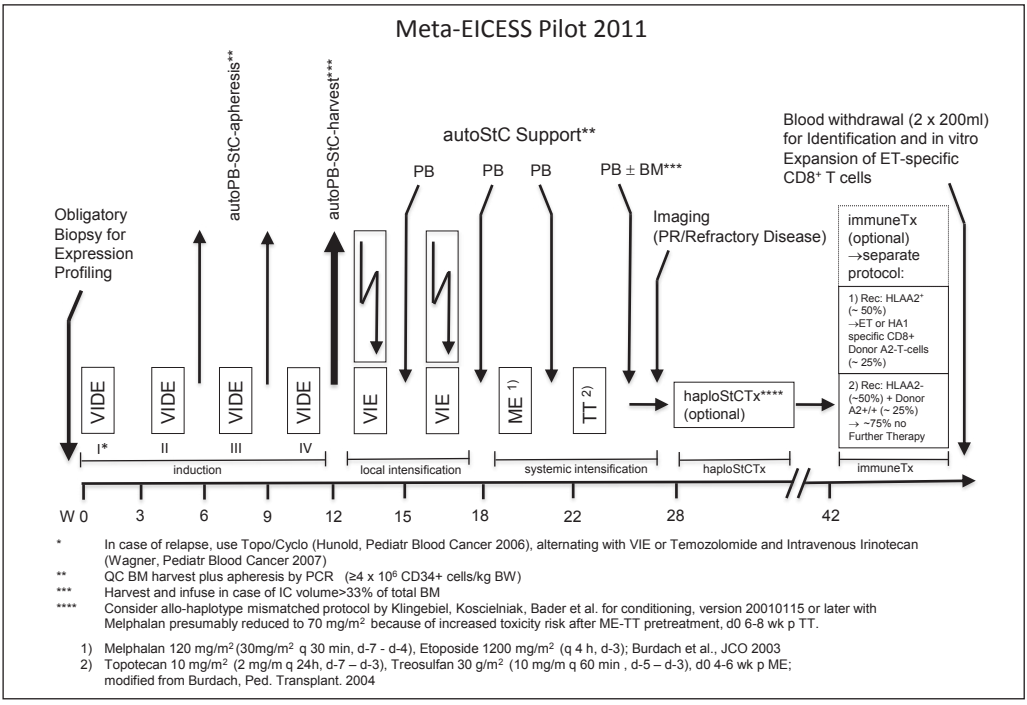
Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

grund hoher, therapiebedingter Toxizität die Prognose nicht [23]. Schließlich zeigte ein Update unserer Studien, dass die Ganzkörperbestrahlung beim Ewing-Sarkom nicht zu einer Verbesserung der Prognose beiträgt [26]. Eine schlechte Perfusion des Tumors hatte darüber hinaus einen negativen prognostischen Einfluss [27].

In der Therapie von elf Ewing-Sarkom-Patienten mit multifokaler Erkrankung kombinierten wir die Lokaltherapie (vergl. *Häusler* et al. 2010 [28]), insbesondere die durch die Ganzkörper-MRT (TB-MRI) dirigierte involved compartment irradiation mit der Tandem-Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und konnten zeigen, dass sich das Gesamtüberleben dieser Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe von 26 Ewing-Sarkom-Patienten mit gleichem Risikoprofil ohne diese Therapie deutlich verbesserte [16].

Des Weiteren zeigten wir in einer retrospektiven EBMT-basierten internationalen Multicenterstudie, dass bei Ewing-Sarkomen die Konditionierung mit reduzierter Intensität vor allogener Stammzelltransplantation keinen Überlebensvorteil gegenüber der Hochdosis-Konditionierung birgt [13]. Dies spricht für die Abwesenheit eines Graft-versus-Tumor-Effekts in den bisherigen Protokollen, in denen allerdings noch keine (spezifischen) Donor-Lymphozyten (donor lymphocytes, DLI) gegeben wurden. Diese Analyse bestätigte unsere frühen Ergebnisse der experimentellen allogenen Stammzelltransplantations-Ansätze bei Ewing-Sarkom-Patienten [23]. Wir haben demzufolge in unserem Meta-EICESS-Protokoll die optimierten diagnostischen und therapeutischen Ansätze der Hochdosis-Tandemchemotherapie mit autologem Stammzellrescue, TB-MRI mit Lokalbestrahlung, Operation und haploidentischer Stammzelltransplantation zusammengefasst und damit bereits die ersten Patienten mit fortgeschrittenen Ewing-Sarkomen therapiert [9] (Abbildung 1).

Es zeigte sich, dass unter den Patienten mit multiplen Knochenmetastasen und/oder Frührezidiv jene Patienten eine schlechte Überlebensrate aufwiesen, die bereits bei Diagnose zytologisch nachgewiesene Knochenmarkmetastasen hatten. Diese stellen somit eine Subgruppe mit besonders schlechter Prognose dar (Abbildung 2) (*Thiel* et al 2016 [9]).



* In case of relapse, use Topo/Cyclo (Hunold, Pediatr Blood Cancer 2006), alternating with VIE or Temozolomide and Intravenous Irinotecan (Wagner, Pediatr Blood Cancer 2007)
** QC BM harvest plus apheresis by PCR (≥4 x 10^6 CD34+ cells/kg BW)
*** Harvest and infuse in case of IC volume>33% of total BM
**** Consider allo-haplotype mismatched protocol by Klingebiel, Koscielniak, Bader et al. for conditioning, version 20010115 or later with Melphalan presumably reduced to 70 mg/m^2 because of increased toxicity risk after ME-TT pretreatment, d0 6-8 wk p TT.

1) Melphalan 120 mg/m^2 (30mg/m^2 q 30 min, d-7 - d-4), Etoposide 1200 mg/m^2 (q 4 h, d-3); Burdach et al., JCO 2003
2) Topotecan 10 mg/m^2 (2 mg/m q 24h, d-7 – d-3), Treosulfan 30 g/m^2 (10 mg/m q 60 min , d-5 – d-3), d0 4-6 wk p ME; modified from Burdach, Ped. Transplant. 2004

Abbildung 1. Das Meta-EICESS-Konzept.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

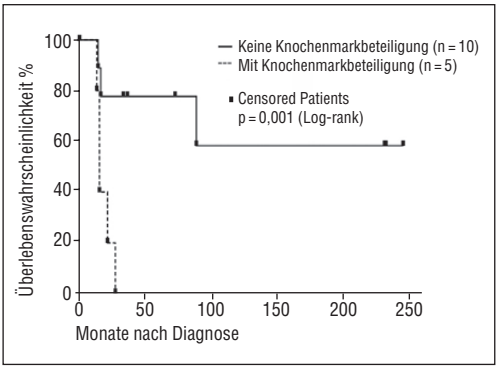


Abbildung 2. Ewing-Patienten mit Knochenmarkbefall (n = 5; gestrichelte Linie) und ≥ 2 Knochenmetastasen gegenüber Ewing-Sarkom-Patienten mit ≥ 2 Knochenmetastasen ohne Knochenmarkbefall (n = 10; durchgezogene Linie).

T-Zell-gestützte Immuntherapie

Die allogene Stammzelltransplantation wird in der Kinderhämatologie/-Onkologie in der Hoffnung auf einen Graft-versus-Tumor-Effekt bei gleichzeitig höherer Verträglichkeit häufiger angewendet als bei Erwachsenen [13, 23, 29–32]. Ein möglicher Graft-versus-Tumor-Effekt nach allogener Stammzelltranplantation mit oder ohne DLI-Gabe ist in diesem Therapieschema jedoch mit der Entwicklung einer vital bedrohlichen Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease, GvHD) assoziiert [13, 33, 34]. Der Einsatz adoptiv transferierter Lymphozyten führte jedoch nicht nur bei Leukämiepatienten [35], sondern auch bei einigen Patienten mit soliden Tumoren in Verbindung mit lympho-depletiven Chemotherapieregimen zu partiellen und kompletten Remissionen. Während der autologe Therapieansatz vor allem beim malignen Melanom auf der Verwendung in vivo gewonnener und in vitro expandierter tumorantigenspezifischer Tumor infiltrierender Lymphozyten (TILs) bzw. auf dem Einsatz von T-Zellrezeptor(TCR)-transgenen T-Zellen gegen definierte tumorassoziierte/tumorspezifische Antigene beruht, basiert der Antitumoreffekt allorestringierter T-Zellen auf einer starken Immunreaktion gegen Fremdgewebe, im Sinne einer Gewebeabstoßungsreaktion gegen den Tumor [36]. Da sich diese Antigene freilich nicht nur auf Tumorgewebe, sondern auch auf gesundem Gewebe befinden, können allogene T-Zellen aufgrund ihrer ausgeprägten Reagibilität eine lebensbedrohliche GvHD induzieren [13, 33, 34].

Der adoptive Transfer von TCR-transgenen $CD8^+$ Spender-T-Zellen gegen spezifische Zielstrukturen, die für das Überleben des Tumors essenziell sind, stellt einen vielversprechenden immuntherapeutischen Ansatz dar [37] und hat in der Behandlung krebskranker Patienten vielversprechende klinische Erfolge erzielt [38].

Bei zahlreichen Tumoren, unter anderem beim Bronchialkarzinom, lassen sich im peripheren Blut Wild-Typ $CD8^+$ T-Zellen nachweisen, die in der Lage sind, von tumorassoziierten Antigenen (TAA) abgeleitete, HLA-A*0201-restringierte Peptide zu

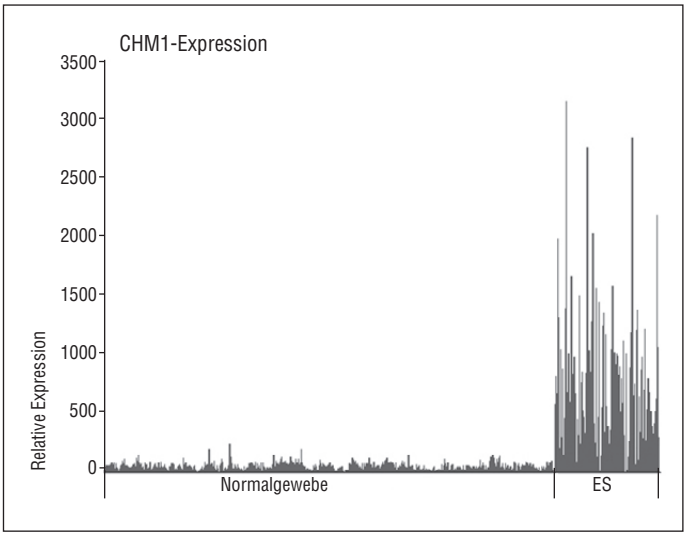


Abbildung 3. Überexpression von CHM1 bei Ewing-Sarkomen (ES) im Vergleich zum Normalgewebe (Normal Body Map) in der Microarray-Analyse (aus Blaeschke et al. 2016 [41]).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

erkennen und spezifische Immunantworten zu vermitteln [39].

Der Vorteil der allorestriktiven TCR-transduzierten T-Zellen z. B. gegenüber T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor, CAR) besteht u. a. darin, dass auch intrazellulär gelegene, für das Überleben der Tumorzelle essenzielle Zielstrukturen als TAA herangezogen werden können. Aufgrund der niedrigen Mutationsrate kindlicher Sarkome suchten wir mittels Transkriptomanalysen systematisch nach TAAs als Zielstrukturen für die T-Zell-vermittelte Immuntherapie. In unseren Vorarbeiten zum Ewing-Sarkom wurde das Peptid $CHM1^{319}$ als geeignete Zielstruktur für $CD8^+$ T-Zell-basierte Therapien identifiziert [40] (Abbildung 3).

Wir konnten im Blut gesunder HLA-A2-negativer Spender allorestringierte T-Zellen gegen HLA-A2 gebundene Antigene u. a. aus CHM1 isolieren und expandieren sowie spezifische Antitumorantworten in vitro und in vivo auslösen [42]. Diese T-Zellen zeigten im klinischen Einsatz eine sehr gute Verträglichkeit, gleichzeitig jedoch geringe Expansionszahlen und einen ausdifferenzierten Phänotyp. Die Herstellung TCR-transgener T-Zellen gegen tumorassoziierte Antigene beruht auf der Identifizierung, Klonierung und dem Transfer von tumorspezifischen TCR in Spenderlymphozyten zum adoptiven Transfer. Sie bietet die Möglichkeit, dass tumorspezifische T-Zellen in großen Mengen mit relativ geringem Aufwand hergestellt werden können. Wir haben den $CHM1^{319}$-spezifischen TCR identifiziert und kloniert und haben mittels retroviralem Gentransfer Donorlymphozyten erfolgreich transduziert und aufgereinigt (Abbildung 4).

Diese T-Zellen konnten in großen Mengen hergestellt werden, hatten größtenteils einen CD45RO/$CD62L^+$ *central memory* (Tcm) [41] bzw. $CCR7+CD45RA^+$ *stem cell memory like CD8+ T memory* (Tscm) [43] Phänotyp und waren nach Codon-Optimierung und Murinisierung der konstanten Ketten ebenfalls in der Lage, spezifisch Ewing-Sarkom-Zelllinien in vitro und im präklinischen Mausmodell zu lysieren [42]. Des Weiteren zeigten diese T-Zellen im Rahmen individueller Heilversuche im klinischen Einsatz eine sehr gute

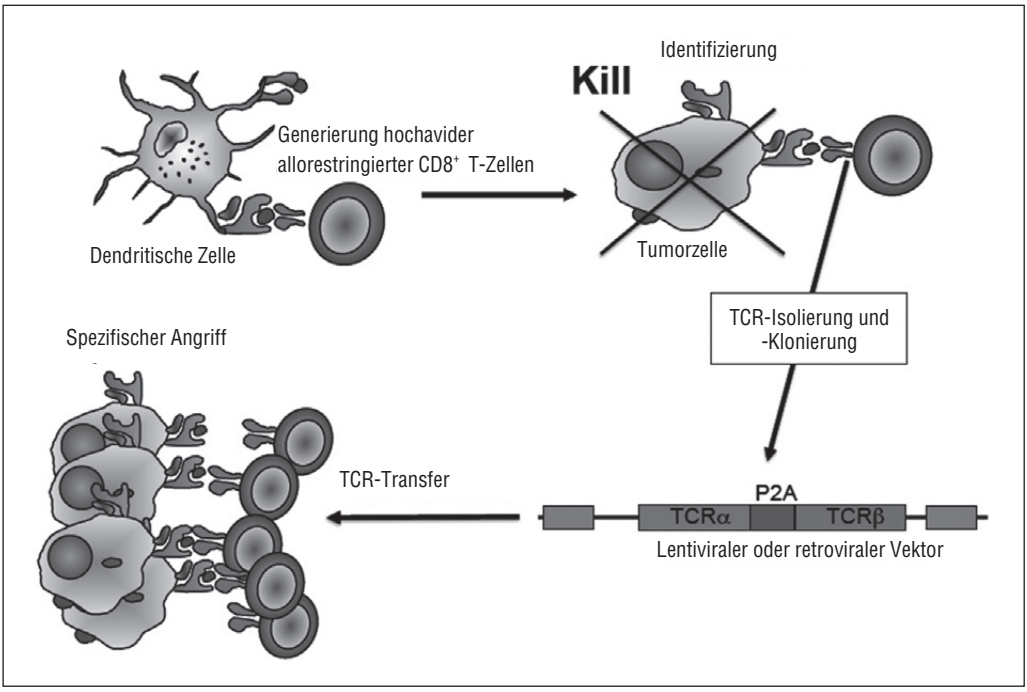


Abbildung 4. Generierung allorestringierter Ewing-Sarkom-spezifischer T-Zellen sowie Identifizierung, Klonierung und Transfer des TCR in Donorlymphozyten zum adoptiven Transfer.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Verträglichkeit und lösten in mindestens einem von drei behandelten Patienten unter der simultanen Therapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab eine partielle Tumorregression aus (*Thiel* et al. 2016, submitted).

Zukunftsausblick der Immuntherapie beim Ewing-Sarkom

Das Ziel führender Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der Herstellung tumorspezifischer TCR-transgener T-Zellen, ist die Optimierung und Translation des Immuntherapie-Moduls aus dem akademischen Kontext in multimodale klinische Phase-I/II-Studien. Der klinische Einsatz viral TCR-transduzierter $CD8^+$ T-Zellen ist jedoch aufwendig und wird vom Paul-Ehrlich-Institut und von behördlicher Seite mit restriktiven Auflagen belegt, weshalb sich die klinische Anwendung auf individuelle Heilversuche außerhalb von prospektiven Studien beschränkt. Retroviren (und Lentiviren) haben eine hohe Transduktionseffizienz. Eine Insertions-Mutagenese nach transgener TCR-Insertion in T-Zellen ist bisher nicht beobachtet worden [44].

Zur klinischen Translation im Rahmen von Phase-I/II-Studien forschen wir derzeit an der Etablierung einer non-viralen Ex-vivo-Herstellung $CHM1^{319}$ TCR-transgener $CD8^+$ T-Zellen mit dem Ziel der good manufacturing practice (GMP)-gerechten Produktion für den Einsatz bei Patienten mit fortgeschrittenen Ewing-Sarkomen.

Eine in primären T-Zellen etablierte elegante und einfache Möglichkeit des Gentransfers ist das auf DNA-Transposon/Transposase-Elektroporation basierende Sleeping-Beauty-Verfahren, welches bereits zur Herstellung von CARs unter stabilen Expressionsraten angewendet wird. Bei dieser Methode wird ein long terminal repeat (LTR)-flankiertes DNA-Transposon an TA-Dinukleotid-Wiederholungen durch das Sleeping-Beauty-Transposase-Enzym in das menschliche Genom integriert. Die transduzierten $CD8^+$ T-Zellen werden bezüglich Transduktionsrate und -stabilität, In-vitro-/In-vivo-Spezifität sowie In-vivo-Wirksamkeit und -Toxizität im präklinischen Mausmodell untersucht. Die mittels Elektroporation des TCR-Transposons/Transposase stabil transduzierten $CD8^+$ T-Zellen sollen bezüglich Phänotyp, Transduktionsrate und -Stabilität, In-vitro-Spezifität sowie In-vivo-Wirksamkeit im präklinischen Mausmodell getestet werden in Anlehnung an unsere Vorarbeiten [41, 43]. Im Gegensatz zur (retro)viralen bzw. piggyBac-basierten Transduktion beinhaltet Sleeping Beauty folgende Vorteile: (1) kostengünstige und relativ einfache Herstellung unter Verwendung (2) zellfreier Medien (z. B. keine Verpackungszellen) und (3) definierter Herstellungszusätze, sowie (4) Transduktion großer Inserts (bis zu 10 kb), (5) fehlende Insertionspräferenz in transcription start sites, transkribierter (proto-onkogener) DNA und CpG-Inseln und (6) geringem Rekombinations-/Deletionsrisiko an der Insertionsstelle. Ziel ist die Optimierung der Herstellungsprozedur unter Gesichtspunkten der GMP-gerechten Produktion (in Zusammenarbeit mit *Prof. Martin Hildebrandt*, TUMCells München).

Literatur

1 Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al (2000) Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J Clin Oncol 18: 3108–3114

2 Ludwig JA (2008) Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. Cur Opin Oncol 20: 412–418

3 Delattre O, Zucman J, Melot T et al (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

4 Zucman-Rossi J, Batzer MA, Stoneking M et al (1997) Interethnic polymorphism of EWS intron 6: genome plasticity mediated by Alu retroposition and recombination. Hum Genet 99: 357–363

5 DuBois SG, Goldsby R, Segal M et al (2012) Evaluation of polymorphisms in EWSR1 and risk of Ewing sarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer 59: 52–56

6 Grunewald TG, Bernard V, Gilardi-Hebenstreit P et al (2015) Chimeric EWSR1-FLI1 regulates the Ewing sarcoma susceptibility gene EGR2 via a GGAA microsatellite. Nat Genet 47: 1073–1078

7 Kovar H, Alonso J, Aman P et al (2012) The first European interdisciplinary Ewing sarcoma research summit. Front Oncol 2: 54

8 Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P et al (2008) Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 26: 406–413

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

9 Thiel U, Wawer A, von Luettichau I et al (2016) Bone marrow involvement identifies a subgroup of advanced Ewing sarcoma patients with fatal outcome irrespective of therapy in contrast to curable patients with multiple bone metastases but unaffected marrow. Oncotarget 7(43): 70959–70968. doi: 10.18632/oncotarget.10938

10 Franzius C, Hotfilder M, Poremba C et al (2006) Successful high-resolution animal positron emission tomography of human Ewing tumours and their metastases in a murine xenograft model. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 1432–1441

11 Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U et al (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 48: 1932–1939

12 Baum SH, Fruhwald M, Rahbar K et al (2011) Contribution of PET/CT to prediction of outcome in children and young adults with rhabdomyosarcoma. J Nucl Med 52: 1535–1540

13 Thiel U, Wawer A, Wolf P et al (2011) No improvement of survival with reduced- versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients. Ann Oncol 22: 1614–1621

14 Grunewald TG, Ranft A, Esposito I et al (2012) High STEAP1 expression is associated with improved outcome of Ewing's sarcoma patients. Ann Oncol 23(8): 2185-2190. doi: 10.1093/annonc/mdr605

15 Chisholm JC, Marandet J, Rey A et al (2011) Prognostic factors after relapse in nonmetastatic rhabdomyosarcoma: a nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. J Clin Oncol 29: 1319–1325

16 Burdach S, Thiel U, Schoniger M et al (2010) Total body MRI-governed involved compartment irradiation combined with high-dose chemotherapy and stem cell rescue improves long-term survival in Ewing tumor patients with multiple primary bone metastases. Bone Marrow Transplant 45: 483–489

17 Lissat A, Chao MM, Kontny U (2012) Targeted therapy in Ewing sarcoma. ISRN Oncol: 609439. doi: 10.5402/2012/609439

18 Fulda S (2012) Cell death pathways as therapeutic targets in rhabdomyosarcoma. Sarcoma: 326210. doi: 10.1155/2012/326210.

19 Wan X, Shen N, Mendoza A et al (2006) CCI-779 inhibits rhabdomyosarcoma xenograft growth by an antiangiogenic mechanism linked to the targeting of mTOR/Hif-1alpha/VEGF signaling. Neoplasia 8: 394–401

20 Burdach S, Jurgens H, Peters C et al (1993) Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. J Clin Oncol 11: 1482–1488

21 Dockhorn-Dworniczak B, Schafer KL, Dantcheva R et al (1994) Detection of EWS-/FLI-1 gene fusion transcripts by RT-PCR as a tool in the diagnosis of tumors of the Ewing sarcoma group. Verh Dtsch Ges Pathol 78: 214–219

22 Engel BC, Laws HJ, Dirksen U et al (1997) Circulating CD34+ cell counts as predictive parameter for the efficacy of peripheral stem cell apheresis in Ewing tumor patients. Klin Padiatr 209: 186–190

23 Burdach S, van Kaick B, Laws HJ et al (2000) Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Dusseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. Ann Oncol 11: 1451–1462

24 Emminger W, Emminger-Schmidmeier W, Ambros P et al (1991) Unusually long survival after autografting in second partial remission of translocation t(4;11) acute infant leukemia. Bone Marrow Transplant 8: 311–313

25 Burdach S, Peters C, Paulussen M et al (1991) Improved relapse free survival in patients with poor prognosis Ewing's sarcoma after consolidation with hyperfractionated total body irradiation and fractionated high dose melphalan followed by high dose etoposide and hematopoietic rescue. Bone Marrow Transplant 7 (Suppl 2): 95

26 Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ et al (2003) High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. J Clin Oncol 21: 3072–3078

27 Dunst J, Ahrens S, Paulussen M et al (2001) Prognostic impact of tumor perfusion in MR-imaging studies in Ewing tumors. Strahlenther Onkol 177: 153–159

28 Haeusler J, Ranft A, Boelling T et al (2010) The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). Cancer 116: 443–450

29 Koscielniak E, Gross-Wieltsch U, Treuner J et al (2005) Graft-versus-Ewing sarcoma effect and long-term remission induced by haploidentical stem-cell transplantation in a patient with relapse of metastatic disease. J Clin Oncol 23: 242–244

30 Lucas KG, Schwartz C, Kaplan J (2008) Allogeneic stem cell transplantation in a patient with relapsed Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 51: 142–144

31 Donker AE, Hoogerbrugge PM, Mavinkurve-Groothuis AM et al (2009) Metastatic rhabdomyosarcoma cured after chemotherapy and allogeneic SCT. Bone Marrow Transplant 43: 179–180

32 Ohta H, Hashii Y, Yoshida H et al (2011) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation against recurrent rhabdomyosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 33: e35–38

33 Tomblyn M, Lazarus HM (2008) Donor lymphocyte infusions: the long and winding road: how should it be traveled? Bone Marrow Transplant 42: 569–579

34 Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M (2012) Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. Nat Rev Immunol 12: 443–458

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

35 Kolb HJ (2008) Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. Blood 112: 4371–4383
36 Felix NJ, Allen PM (2007) Specificity of T-cell alloreactivity. Nat Rev Immunol 7: 942–953
37 Burdach S, Kolb HJ (2013) The vigor of defense against non-self: potential superiority of allorestricted T cells in immunotherapy of cancer? Front Oncol 3: 100
38 Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA et al (2011) Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. J Clin Oncol 29: 917–924
39 Babiak A, Steinhauser M, Gotz M et al (2014) Frequent T-cell responses against immunogenic targets in lung cancer patients for targeted immunotherapy. Oncology reports 31: 384–390
40 Staege MS, Hutter C, Neumann I et al (2004) DNA microarrays reveal relationship of Ewing family tumors to both endothelial and fetal neural crest-derived cells and define novel targets. Cancer Res 64: 8213–8221
41 Blaeschke F, Thiel U, Kirschner A et al (2016) Human HLA-A*02:01/CHM1+ allo-restricted T cell receptor transgenic CD8+ T cells specifically inhibit Ewing sarcoma growth in vitro and in vivo. Oncotarget 7(28): 43267–43280. doi: 10.18632/oncotarget.9218
42 Thiel U, Pirson S, Muller-Spahn C et al (2011) Specific recognition and inhibition of Ewing tumour growth by antigen-specific allo-restricted cytotoxic T cells. Br J Cancer 104: 948–956
43 Schirmer D, Grunewald TG, Klar R et al (2016) Transgenic antigen-specific, HLA-A*02:01-allo-restricted cytotoxic T cells recognize tumor-associated target antigen STEAP1 with high specificity. Oncoimmunology 5(6):e1175795. doi: 10.1080/2162402X.2016.1175795
44 Singh H, Figliola MJ, Dawson MJ et al (2013) Manufacture of clinical-grade CD19-specific T cells stably expressing chimeric antigen receptor using Sleeping Beauty system and artificial antigen presenting cells. PLoS One 8: e64138

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Gastrointestinale Stromatumoren

P.J. Jost, S. Jilg, B. Ismann, M. Albertsmeier, M.K. Angele, L.H. Lindner

Epidemiologie

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind mit ca. 3 % aller gastrointestinalen Neoplasien insgesamt seltene Tumoren, stellen aber die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar. Es wird eine jährliche Inzidenz von 1–2/100 000 Einwohner angenommen [7, 16, 19]. Für die Bundesrepublik Deutschland bedeutet dies, dass jedes Jahr circa 1200 Patienten neu an einem GIST erkranken. GIST kommen typischerweise bei Patienten vor, die älter als 40 Jahre sind. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 55 Jahre, die Geschlechterverteilung ist nahezu ausgeglichen. Eine Erkrankung bei Kindern unter 10 Jahren ist extrem selten.

Pathologie

Histopathologische Formen

Als Ursprungszellen von GIST werden Schrittmacherzellen des Magendarmtraktes beschrieben (sogenannte interstitielle Cajal-Zellen; ICC: interstitial cells of Cajal), welche die Motilität des Gastrointestinaltrakts regulieren. Histopathologisch werden GIST überwiegend als spindelzellige Tumoren beschrieben, wobei jedoch auch epitheloide und gemischte Formen auftreten. Immunhistochemisch wegweisend ist der Nachweis von KIT und dem neueren Marker DOG-1 (Discovered on GIST 1), welche in der überwiegenden Mehrzahl aller GIST nachweisbar sind.

KIT-Mutation

1998 beschrieb *Hirota* erstmalig den Zusammenhang von GIST mit einer Mutation im Exon 11 des *cKIT*-Onkogens, das für KIT codiert [10]. Die Mutationen befinden sich meist in der transmembranären Domäne (Exon 11; 70 %) und zu geringeren Anteilen in der extrazellulären Domäne (Exon 9; 10–15 %) von *cKIT*. Dies hat zur Folge, dass der normale Stammzellfaktor-vermittelte Wachstumsstimulus unabhängig von einem extrazellulären Wachstumssignal erfolgt. GIST-Zellen können so unkontrolliert proliferieren. Alternative Mutationen finden sich in *cKIT* Exon 13 oder Exon 17 [19]. Nur eine kleine Subgruppe der GIST weist keine Mutationen in KIT auf. Patienten mit Mutationen in den Exonen außerhalb von Exon 11 erleiden häufiger Rezidive als Patienten mit Exon-11-Mutation und weisen eine höhere Mortalität auf als Patienten ohne diese [21]. Patienten mit GIST, die keine Mutationen im *cKIT*- oder *PDGFRA*-Gen aufweisen, haben die schlechteste Prognose [8]. Mutationen im *Platelet-derived growth factor receptor-alpha* (*PDGFRA*) können ebenfalls zum klinischen Bild des GIST führen. *PDGFRA* ist in 35 % der KIT-negativen GIST mutiert und die Mutationen führen zu ähnlichen Veränderungen in der Signaltransduktion von GIST wie *KIT*-Mutationen [8].

Chromosomale Veränderungen

GIST zeigen weniger komplexe Karyotypveränderungen als andere Weichteilsarkome mit vergleichbarem histopathologischen Grading. Typisch für GIST ist, dass nicht alle Zellen eines Tumors chromosomale Veränderungen aufweisen. Verlust des Chromosoms 14 (Monosomie 14) oder des Chromosoms 22 (Monosomie 22) oder Monosomie 22 und Deletion 1p werden häufig bei GIST gefunden. Inwieweit aus chromosomalen Veränderungen Rückschlüsse auf die Prognose gezogen werden

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

können, ist noch nicht geklärt. Unbekannt ist bisher auch der Zusammenhang von KIT-Mutation und zytogenetischer Aberration [1, 9].

Risikoeinteilung

Die Abschätzung des Rezidivrisikos für Patienten mit vollständig reseziertem GIST ist von hoher klinischer Relevanz und sollte bei jedem Patienten erfolgen. Diese Einschätzung dient der Entscheidung über die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie. Die genauen Kriterien, die eine prognostische Aussage erlauben, sind aber nach wie vor nicht abschließend definiert, sodass weiterhin die Parameter maximale Tumorgröße, Mitoserate und Tumorlokalisation als prädiktiv für den Verlauf der Erkrankung gelten [3]. Hierbei ist zu beachten, dass Patienten mit GIST des Magens signifikant länger leben als Patienten mit GIST des Dünndarms [6]. Zusätzlich beeinflusst auch der Mutationsstatus als prognostischer Marker das krankheitsfreie Überleben [20]. In die Risikoabschätzung des postoperativen Rezidivrisikos jedoch fließt die Mutationsanalyse nicht mit ein. Es gilt, alle GIST als maligne anzusehen, da auch Läsionen < 1 cm, die z. B. bei endoskopischen Routineuntersuchungen entdeckt werden, das Potenzial aufweisen zu metastasieren. Zur Bestimmung des postoperativen Rezidivrisikos wird – neben anderen Klassifikationssystemen – mit Hilfe der Klassifikation von *Miettinen* eine Einteilung von sehr niedrigem bis hohem Risiko getroffen (Tabelle 1) [14].

Eine intraoperative Tumorruptur ist mit einem sehr hohen peritonealen Rezidivrisiko verknüpft [23]. Einige Autoren sehen dieses Ereignis daher sogar als eigenen, unabhängigen Risikofaktor an [24].

Lokalisation und Klinik

GIST können vom Rachen bis zum Rektum vorkommen. Die häufigste Lokalisation ist der Magen (50 %), gefolgt von Dünndarm (30 %) und Kolon (10 %). Extraluminale GIST (Omentum, Mesenterium) oder extraabdominelle GIST sind selten (< 5 %) (Tabelle 2). Da rund ein Drittel aller Patienten mit GIST bei Erstdiagnose asymptomatisch ist, werden kleine Tumoren meist zufällig bei endoskopischen Routineuntersuchungen gefunden. Abdominelles Druck- oder Völlegefühl können erste klinische Zeichen eines lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadiums sein. Begleitend imponiert bei großen

Tabelle 1. Risikoeinteilung nach *Miettinen* [14].

Risikostratifizierung bei GIST					
Tumorparameter		Risiko einer Krankheitsprogression (%)			
Mitose-index	Größe	Magen	Duodenum	Jejunum/ Ileum	Rektum
≤ 5/50 hpf[1]	≤ 2 cm	keines (0 %)	keines (0 %)	keine (0 %)	keines (0 %)
≤ 5/50 hpf	> 2 ≤ 5 cm	sehr niedrig (1,9 %)	niedrig (4,3 %)	niedrig (8,3 %)	niedrig (8,5 %)
≤ 5/50 hpf	> 5 ≤ 10 cm	niedrig (3,6 %)	moderat (24 %)	insuffiziente Daten	insuffiziente Daten
≤ 5/50 hpf	> 10 cm	moderat (10 %)	hoch (52 %)	hoch (34 %)	hoch (57 %)
> 5/50 hpf	≤ 2 cm	keines (kleine Fallzahl)	hoch (kleine Fallzahl)	insuffiziente Daten	hoch (54 %)
> 5/50 hpf	> 2 ≤ 5 cm	moderat (16 %)	hoch (73 %)	hoch (50 %)	hoch (52 %)
> 5/50 hpf	> 5 ≤ 10 cm	hoch (55 %)	hoch (85 %)	insuffiziente Daten	insuffiziente Daten
> 5/50 hpf	> 10 cm	hoch (86 %)	hoch (90 %)	hoch (86 %)	hoch (71 %)

[1] hpf: high powered field

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Lokalisation von GIST [5, 12].

Lokalisation	Häufigkeit (%)
Magen	50–60
Dünndarm	20–30
Kolon/Rektum	10
Ösophagus	< 5
Extraintestinal	< 5

Tumoren häufig eine Anämie. Gastrointestinale Blutungen sind bei circa 20 % der Patienten das erste Symptom. GIST metastasieren mit Abstand am häufigsten in die Leber sowie in das Peritoneum. Dagegen sind Lungen-, Knochen- und Lymphknotenmetastasen selten und treten meist erst bei weit fortgeschrittener Erkrankung auf [15, 18].

Diagnostik

Mittels Gastroskopie und Sonografie des Abdomens können Tumoren ab ca. 1 cm Durchmesser detektiert werden. Die Computertomografie des Abdomens ist die Standarduntersuchung zur Diagnose und Nachsorge und kann durch die typische Heterogenität von GIST, die durch zahlreiche nekrotische Areale gekennzeichnet ist, die Verdachtsdiagnose nahelegen [27]. Zur Diagnostik eines GIST ist eine Histologiegewinnung unumgänglich. Da GIST sehr stark vaskularisiert sind, kann eine Biopsie ein Blutungsrisiko für den Patienten bedeuten. Die Strategie zur Histologiegewinnung sollte in Abhängigkeit von Blutungsrisiko und Lage des Tumors festgelegt werden. Hier kann eine Endosonografie wichtige Hinweise liefern. Eine elektive Laparatomie ist einer Stanzbiopsie dann vorzuziehen, wenn eine Gefährdung des Patienten dadurch vermieden werden kann.

Ohne den immunhistochemischen Nachweis von CD117, DOG-1 bzw. der Überexpression von PDGFRA in KIT-negativen Tumoren in Zusammenhang mit der Histologie eines Stromatumors kann die Diagnose eines GIST nicht gestellt werden. Das Mutationsprofil muss als empfohlener diagnostischer Standard bereits bei Erstdiagnose bestimmt werden. Ein Staging mit Kontrastmittel-CT des Thorax/Abdomens erscheint sinnvoll, um eine Fernmetastasierung auch seltener Lokalisationen initial auszuschließen. Bei jungen Patienten (Strahlenbelastung) oder bei Lokalisation des GIST im Rektum ist die Kernspintomografie der CT überlegen. Bei Unsicherheit über eine mögliche Multilokalität kann eine Positronenemissionstomografie (PET bzw. PET-CT) hilfreich sein. Die PET ist auch ein valides Instrument, um im frühen Verlauf der Behandlung ein Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie zu kontrollieren [22]. Sie stellt aber keine Standardmethode zur Beurteilung von GIST dar, weil auch PET-negative GIST vorkommen können. Mit oben genannten Verfahren kann die Tumorausbreitung festgelegt und eine Operabilität geklärt werden.

Zur Verlaufsbeurteilung von Patienten unter Therapie mittels CT sind die RECIST-Kriterien nicht ausreichend, um den Erfolg der Therapie zu definieren. Das Ansprechen einer GIST-Läsion kann sich in der CT als Abnahme der Dichte (Hounsfield-Einheiten) darstellen, ohne dass eine Änderung der Größe der Läsion oder der Anzahl aller Läsionen nachweisbar wäre [25, 26]. Des Weiteren können resistente Klone als Läsion in einer sonst zystisch umgebauten Metastase nachweisbar sein (Lesion-in-lesion-Phänomen). Diese Veränderung muss – falls unter Therapie neu aufgetreten – für GIST-Patienten als Progress gewertet werden.

Therapie

Chirurgische Therapie

Im Behandlungskonzept der gastrointestinalen Stromatumoren kommt der chirurgischen Therapie nach wie vor die zentrale Rolle zu; die R0-Resektion bleibt das härteste positive prognostische Kriterium. Die Tumoren sollten daher immer chirurgisch entfernt werden, wenn eine komplette Resektion aufgrund der Befunde der Staging-Untersuchungen möglich erscheint [17]. Da GIST nicht über eine Kapsel verfügen, ist eine Enukleation kein adäquates Vorgehen. GIST sollten mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand reseziert werden, bei Befall von mehreren Organen ist eine En-bloc-Resektion anzustreben. Ob der Umfang der erforderlichen Resektion durch neoadjuvante Vortherapie reduziert bzw. lokal fortgeschrittene Tumoren sekundär resektabel gemacht werden können, wird gegenwärtig in Studien untersucht.

Die eher selten auftretenden gastrointestinalen Stromatumoren im *Ösophagus* werden je nach Größe der Tumoren durch subtotale bzw. totale

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Ösophagektomie mit Organersatz durch Magenhochzug behandelt. Da auf die systematische Lymphadenektomie, die prognostisch nicht von Bedeutung ist, verzichtet werden kann, empfiehlt sich – wann immer möglich – eine transhiatale Ösophagektomie. Bei Tumorlokalisation im Bereich des gastro-ösophagealen Übergangs ist die isolierte Kardiaresektion mit oralem und aboralem Sicherheitsabstand von 2–3 cm und Ersatz durch isoperistaltische Jejunuminterposition nach *Merendino* der ösophageal erweiterten Gastrektomie überlegen, da sich die isolierte Kardiaresektion als eine genügend radikale und auch funktionell akzeptable Maßnahme erwiesen hat.

Die Indikation zur Resektion eines *Magen-GIST* besteht – im Gegensatz zu GIST anderer Lokalisationen – erst ab einer Größe von 2 cm, bei kleineren Tumoren kann zunächst eine Größenverlaufskontrolle erfolgen. Erst bei einem Größenprogress solcher Tumoren ist eine Resektion definitiv indiziert. Die Tumorresektion erfolgt abhängig von Größe und Lokalisation als Magenteilresektion, subtotale oder totale Gastrektomie, welche in Einzelfällen über den Magen hinaus erweitert werden muss. Teilresektionen des Magens können bei an der großen Kurvatur gelegenen Tumoren bis ca. 7 cm Größe als sog. *Wedge*-Resektion laparoskopisch durchgeführt werden, ggf. im Rendezvous-Verfahren unter endoskopischer Assistenz [11]. Für größere Tumoren sind laparoskopische Verfahren kritisch zu sehen, da sie dann mit einem erhöhten Risiko prognostisch sehr ungünstiger Tumorresektionen einhergehen.

Bei organüberschreitendem Wachstum sind multiviszerale Resektionen gerechtfertigt, wenn dadurch eine R0-Situation erreicht werden kann. Ein lokaler Sicherheitsabstand von 2–3 cm wird für alle Resektionen empfohlen, während eine systematische Lymphadenektomie für die Prognose der Patienten wiederum nicht entscheidend ist [20, 33]. Bei ungeplanten R1-Resektionen kann eine Nachresektion erwogen werden.

Befinden sich gastrointestinale Stromatumoren im *Duodenum*, so bedingt die Nähe zum bilio-pankreatischen System unter der Zielsetzung einer R0-Resektion zumeist die Durchführung einer partiellen Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple oder in seltenen Fällen eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach *Traverso-Longmire*.

Dünndarm-GIST werden ebenfalls mit einem 2–3 cm oralen und aboralen luminalen Sicherheitsabstand als Dünndarmteilresektion mit lokaler Lymphadenektomie behandelt. Eine systematische Lymphadenektomie hat auch bei dieser topographischen Lage der Tumoren keine prognostische Auswirkung.

Bei *GIST im Dickdarm* ist die Prognose grundsätzlich schlechter als bei Lokalisation im Magen oder Dünndarm, unabhängig davon, ob der Tumor durch lokale Vollwandresektion oder Darmresektion entsprechend den Vorgaben der Tumorchirurgie mit oralem und aboralem luminalem Sicherheitsabstand von 2–3 cm reseziert wurde.

In Analogie zur Adenom- und Karzinomchirurgie des tiefen Rektums ist es aus onkologischer Sicht vertretbar, kleine Tumoren (< 2 cm) im Sinne einer Vollwandexzision zu entfernen. Für lokal ausgedehnte Prozesse wird jedoch die onkologische Resektion mit luminalem Sicherheitsabstand von 2–3 cm und bei tiefsitzenden Tumoren die abdomino-perineale Rektumexstirpation unumgänglich sein. Bei Stromatumoren, die vom Mesenterium oder Retroperitoneum ausgehen, sind multiviszerale Resektionen zum Erreichen der R0-Situation zumeist unvermeidbar.

In einer von *Lehnert* vorgenommenen Metaanalyse der Literatur konnte gezeigt werden, dass die Indikation zur systematischen Lymphadenektomie bei der chirurgisch-onkologischen Behandlung der GIST nicht gegeben ist, da gastrointestinale Stromatumoren in Abwesenheit von Fernmetastasen oder lokaler Infiltration äußerst selten Lymphknotenmetastasen aufweisen [13]. Bei Vorliegen von Lebermetastasen ist die radikale Metastasenentfernung in das Konzept der Entfernung des Primärtumors einzubeziehen, bei Tumorinfiltration *per continuitatem* gegebenenfalls auch eine multiviszerale Eingriffsausdehnung, sofern sich durch diese erweiterte Radikalität eine R0-Situation erreichen lässt. In diesen beiden Ausnahmefällen ist dann auch eine systematische Lymphadenektomie anzustreben, um dem kurativen Anspruch der Operation gerecht zu werden.

Eine Metastasektomie kann als Therapieoption erwogen werden, wenn eine vollständige Resektion aller Metastasen und des Primärtumors möglich erscheint und zusätzlich ein Therapieansprechen unter systemisch-medikamentöser Therapie vorliegt [37]. Sobald ein Progress der Erkrankung

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

unter TKI-Therapie nachweisbar ist, verschlechtert sich die Prognose der Patienten. Ausgedehnte Operationen sind dann nur noch in Ausnahmefällen sinnvoll und haben rein palliativen Charakter, z. B. zur Prophylaxe eines Ileus. Auch nach vollständiger Resektion von Metastasen ist eine lebenslange Therapie mit TKI notwendig, um das Rezidiv- und Progressionsrisiko zu senken.

Eine Debulking-Operation ohne Möglichkeit einer R0-Resektion ist bei GIST nur sinnvoll, wenn große, zentral nekrotische abdominelle Tumoren aufgrund des Blutungsrisikos eine Gefährdung für den Patienten darstellen. Gelingt nur eine marginale Resektion (R1) und kann diese durch eine Re-Laparatomie nicht behoben werden, sollten eine systemische Therapie und engmaschige Kontrollen erfolgen. Im Einzelfall diskutiert werden kann eine Resektion einzelner progredienter Metastasen (*lesion* in *lesion*) unter TKI-Therapie im Sinne einer Debulking-Operation TKI-insensitiver Zellklone. Dies muss aber immer kritisch in Zusammenschau der Metastasierung, des Mutationsprofils, der Vorbehandlung und des Allgemeinzustands des Patienten gesehen werden [37].

Durch zunehmend erfolgreichen Einsatz molekularer Therapiestrategien ist die chirurgische Resektion mehr und mehr als ein Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes für den individuellen Patienten zu verstehen. So werden beispielsweise heutzutage biologisch aktive Rezidiv-Lebermetastasen nach initial erfolgreicher Imatinibtherapie reseziert, soweit dies chirurgisch machbar ist, während biologisch inaktive Restbefunde in der Leber belassen werden können und die Imatinibtherapie fortgeführt wird.

Radiotherapie

Inoperable oder R1/R2-resezierte Tumoren sprechen auf eine Radiotherapie unzureichend an. Daher ist eine Radiotherapie bei GIST nicht etabliert. Es liegen Einzelfallberichte vor, dass unter einer systemischen Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor eine palliative Strahlentherapie effektiv sein kann.

Medikamentöse Therapie

Eine chemotherapeutische Behandlung von metastasierten GIST ist aufgrund der niedrigen Ansprechraten nicht indiziert [5]. Die Aktivität von Doxorubicin oder Ifosfamid betrug weniger als 5 % und das mittlere Überleben dieser Patienten bei systemischer Erkrankung ca. 53 Wochen. Die Zulassung von Imatinib (Glivec®) für Patienten mit GIST hat sowohl im (neo-)adjuvanten als auch im palliativen Setting deutlich verbesserte Behandlungsergebnisse erbracht.

Adjuvante Behandlung

Zur Zulassung von Imatinib (Glivec®) im adjuvanten Setting hat eine einarmigen Phase-II-Studie beigetragen. Hierbei wurden Patienten mit einer adjuvanten Imatinibtherapie nach kompletter Resektion von GIST > 3 cm eingeschlossen. Im Placebo-Vergleich zeigte Imatinib 400 mg pro Tag im rezidivfreien Überleben nach einer Beobachtungszeit von 14 Monaten einen signifikanten Vorteil [3]. Studiendaten der skandinavischen Sarkomgruppe haben in einem zweiten Schritt die Dauer einer adjuvanten Therapie von GIST mit signifikantem Risiko (mittleres und hohes Risiko) untersucht und hierbei 12 Monate versus 36 Monate Imatinib 400 mg pro Tag getestet. Die Studie zeigte sowohl einen Vorteil im progressionsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben für die verlängerte adjuvante Therapie (36 Monate) von Patienten mit einem hohen Risiko für ein Tumorrezidiv [36]. Standard ist daher heute die 3-jährige adjuvante Therapie für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko. Dies gilt jedoch nur bei einer Imatinib-sensitiven Mutation.

In der Glivec®-Zulassungsstudie sprachen Patienten mit nicht operablem oder metastasiertem Tumor in 53,7 % der Fälle auf die Therapie an [4]. Remissionen traten nach CT-morphologischen Kriterien oft sehr spät auf (bis zu 24 Wochen nach Therapiebeginn), sodass im klinischen Alltag die TKI-Behandlung nicht vorzeitig abgebrochen werden sollte.

Retrospektive Analysen einer internationalen Studie (TRIAL 62005) an 946 GIST-Patienten zeigten, dass bei Nachweis einer Exon-9-Mutation eine Dosis von 800 mg Imatinib pro Tag (400 mg-0-400 mg) das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert [2].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass zum aktuellen Zeitpunkt (02/17) eine Zulassung für Imatinib besteht für die

– adjuvante Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

eines GIST (mittleres und hohes Risiko nach *Miettinen)*.
Dauer: 36 Monate
Dosis: Imatinib 400 mg tgl., eine Erhöhung der Dosis auf 800 mg bei Exon-9-Mutation
Ruptur oder Blutung des Tumors stellt einen eigenen, unabhängigen Risikofaktor dar und ist mit einem sehr hohen Risiko eines peritonealen Rezidives verknüpft. Entsprechende Patienten sollten bei ausreichender Verträglichkeit Imatinib bis zum Progress einnehmen.

- Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen.
  Dauer: bei guter Verträglichkeit bis zum Progress
  Dosis: Imatinib 400 mg tgl. bzw. 800 mg tgl. bei Exon-9-Mutation

Neoadjuvante Behandlung

Im Einzelfall kann eine neoadjuvante Imatinibgabe in Erwägung gezogen werden. Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen und anatomisch ungünstig gelegenen Tumoren kann eine neoadjuvante Therapie durch ein *Downsizing* der Tumoren die Resektion erleichtern bzw. überhaupt erst möglich machen. Potenziell lassen sich so die kurzfristigen (perioperative Morbidität) und langfristigen (Verhinderung einer Tumorruptur) Ergebnisse verbessern. Eine Mutationsanalyse – v. a. zum Ausschluss eines *cKIT*-Wildtyps oder einer *PDGFRA-D842V*-Mutation – vor Einleitung der Therapie ist notwendig, um die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens beurteilen zu können. Bei letztgenannter Mutation ist Imatinib nicht wirksam. Der operative Eingriff wird nach maximalem Ansprechen des Tumors durchgeführt, in der Regel nach 6–12 Monaten.

Additive Behandlung

Die Notwendigkeit einer andauernden Therapie mit Imatinib bis zum Progress ist auch nach Resektion von Metastasen gegeben. Auch wenn eine R0-Resektion nach Metastasektomie erreicht wird, sollte aufgrund der hohen Rate an Rezidiven oder Tumorprogressionen keine Unterbrechung der Kinaseinhibition erfolgen.

Behandlung beim Vorliegen seltener Mutationen

Bei Nachweis einer *PDGFRA-D842V*-Mutation (3–5 % aller Patienten) ist weder die Gabe von Imatinib noch Sunitinib aufgrund fehlender Effektivität indiziert. Für Dasatinib wurde eine gewisse Wirksamkeit in einer kleinen Patientenkohorte (n = 50) nachgewiesen [28]. Der primäre Endpunkt, definiert als progressionsfreies Überleben von 30 % nach 6 Monaten, wurde jedoch nicht erreicht.

Rezidivbehandlung

Ca. 4 % der Patienten tolerieren eine Therapie mit Imatinib nicht, 10–15 % der GIST-Patienten sind primär resistent gegenüber Imatinib und 50 % entwickeln eine sekundäre Resistenz gegenüber Imatinib innerhalb der ersten 2 Jahre [29]. Primäre Resistenzen treten in Patienten mit einer *cKIT*-Mutation in Exon 11 seltener auf als in Patienten mit einer Exon-9-Mutation oder *KIT*-Wildtyp [30]. Sekundäre Resistenz ist definiert als das Auftreten eines Krankheitsprogresses nach 6 Monaten nach initialem Therapieansprechen. Sekundärresistenzen treten bei Patienten mit primärer *cKIT*-Exon-11-Mutation häufiger auf als bei Patienten mit Exon-9-Mutation [31].

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zeigte, dass Sunitinib bei Patienten mit Unverträglichkeit von Imatinib oder Progress unter Imatinibtherapie die mittlere Zeit bis zur Progression signifikant verlängern konnte [34].

Im Falle eines Rezidives bzw. Krankheitsprogresses unter Imatinib wird daher empfohlen:

- Lokalisierter Progress (unifokal oder oligofokal) bei stabilem Befund der anderen Tumormanifestationen: Resektion erwägen und Imatinib-Behandlung fortführen.
- Generalisierter Progress: Umstellung auf Sunitinib (Sutent®) 50 mg pro Tag für 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause.

Da Imatinib und Sunitinib ein unterschiedliches Wirkprofil in Abhängigkeit vom Mutationsstatus zeigen, muss eine gezielte Auswahl des TKI bei Vorliegen einer Mutationsanalyse erfolgen. Eine retrospektive Analyse mit 123 Patienten mit nachgewiesener *cKIT*-Exon-11-Mutation und Progress unter Imatinib 400 mg zeigte einen Vorteil von Sunitinib im Vergleich zu dosiseskaliertem Imatinib bezüglich der Zeit zum Progress. Unterschiede im Gesamtüberleben zeigten sich nicht. Während Sunitinib bei Mutationen in der ATP-Bindungsdomäne (*cKIT* Exon 13/14) wirksam ist, zeigt Imati-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

nib hier meist keine Wirksamkeit. Bei Sekundärmutationen in der Kinaseaktivierungsdomäne (Exon 17/18) zeigt Sunitinib jedoch in der Regel keine Wirksamkeit [32].

Für Patienten nach Progress unter Sunitinib bestehen keine klaren Empfehlungen. Zum einen kann der Multikinaseinhibitor Regorafenib (Stivarga®) bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem GIST bei Progress oder Unverträglichkeit von Imatinib und Sunitinib versucht werden. In Deutschland wurde der Vertrieb jedoch 2016 eingestellt, nachdem der Gemeinsame Bundesausschusses (G-BA) für Regorafenib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) keinen Zusatznutzen gesehen hatte. Der Bezug ist aktuell aber über internationale Apotheken möglich.

Alternativ besteht die Möglichkeit der Studienteilnahme an Zentren mit Fokus auf GIST oder Therapieversuche mit alternativen Kinaseinhibitoren wie Dasatinib (ggf. in Kombination mit CTLA-4-Blockade), Ponatinib oder Nilotinib, zu denen jeweils Daten in geringem Umfang vorliegen.

Nachsorge

Bezüglich der Nachsorgemethode und Nachsorgefrequenz gibt es bisher keine publizierten Daten, lediglich Empfehlungen der ESMO [35] und des NCCN.

Patienten mit R0-Resektion der Mittel- und Hochrisikogruppe:
Jahr 1–3 (unter TKI): 3-monatlich
Jahr 4 und 5 (TKI-Therapie gestoppt nach Jahr 3): 3-monatlich
Jahr 6–8: 6-monatlich
Jahr 9–13: jährlich

Alternativ (NCCN): alle 3–6 Monate für 3–5 Jahre, dann jährlich

Patienten mit R0-Resektion der Niedrigrisikogruppe:
Empfehlung: 6-monatlich für insgesamt 5 Jahre

Patienten mit R0-Resektion und sehr niedrigem Risiko:
Empfehlung: Trotz eines minimal bestehenden Restrisikos entfällt eine regelmäßige Nachsorge.

Die Standardbildgebung ist die CT. Bei jungen Patienten sollte die Kernspintomografie aufgrund der Strahlenbelastung ggf. in Erwägung gezogen werden. Die Kombination von CT und PET wird für spezielle Fragestellungen – z. B. vor Operation – als wertvolles diagnostisches Verfahren eingesetzt, ist aber keine Routineuntersuchung zur Verlaufskontrolle.

Fazit

- Bei Verdacht auf GIST erlaubt die inzwischen routinemäßig durchgeführte Immunhistochemie eine Abgrenzung zu Leiomyosarkomen, wenn eine Positivität für CD117 (KIT-Rezeptor) und DOG-1 vorliegt.
- Die Mutationsanalyse am Primärmaterial gilt als Standard bereits bei Diagnosestellung.
- Vor Therapieentscheidung muss ein ausführliches Staging durchgeführt werden, um interdisziplinär die beste Therapie für den Patienten festzulegen.
- Operable Tumoren sollten chirurgisch radikal entfernt werden.
- Bei Inoperabilität oder Metastasierung ist – eine sensitive Mutation voraussgesetzt – die orale Therapie mit Imatinib 400 mg pro Tag Standard.
- Nach radikaler Resektion eines GIST mit mittlerem oder hohem Risiko sollte eine adjuvante Therapie für 36 Monate durchgeführt werden.
- Patienten mit *PDGFRA-D842V*-Mutation profitieren nicht von einer adjuvanten Therapie mit Imatinib.
- Patienten mit Exon-9-Mutation sollten mit Imatinib 800 mg pro Tag behandelt werden.
- Nach Progression unter 400 mg pro Tag soll die Dosis auf 800 mg pro Tag erhöht werden.
- Bei systemischem Progress ist die Zweitlinientherapie der Wahl Sunitinib 50 mg pro Tag (4 Wochen on, 2 Wochen off).

Eine etablierte Drittlinientherapie gibt es bisher nicht, diese Patienten sollten in spezialisierten Zentren vorgestellt werden.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1 Andersson J, Sjogren H, Meis-Kindblom JM et al (2002) The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. Am J Pathol 160: 15–22

2 Debiec-Rychter M, Sciot R, LeCesne A et al (2006) KIT Mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. Eur J Cancer 42: 1093–1103

3 DeMatteo RP, Balman KV, Anonescu CR et al (2009) Adjuvant Imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 373: 1097–1104

4 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al (2002) Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347: 472–480

5 de Pas T, Casali PG, Toma S et al (2003) Gastrointestinal stromal tumors: should they be treated with the same systemic chemotherapy as other soft tissue sarcomas? Oncology 64: 186–188

6 Emory TS, Sobin LH, Lukes L et al (1999) Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol 23: 82–87

7 Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N et al (2005) Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. Eur J Cancer 41: 2868–2872

8 Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al (2003) Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 21: 4342–4349

9 Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ et al (2002) Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. Hum Pathol 33: 484–495

10 Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al (1998) Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279(5350): 577–580

11 Hüttl TP, Spelsberg FW, Lang RA et al (2002) Laparoskopie und intraoperative Endoskopie – kombiniertes Vorgehen zur Behandlung gastrointestinaler Tumoren. Viszeralchirurgie 37: 206–213

12 Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al (2001) Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 344: 1052–1056

13 Lehnert T (1998) Gastrointestinal sarcoma (GIST) – a review of surgical management. Ann Chir Gynaecol 87: 297

14 Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors. Arch Pathol Lab Med 130: 1466–1478

15 Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR et al (2003) Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. Am J Surg Pathol 27: 625–641

16 Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM et al (2005) Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib era. Cancer 103: 821–829

17 Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A et al (2001) The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. Arch Surg 136: 383–389

18 Roberts PJ, Eisenberg B (2002) Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. Eur J Cancer 38(suppl 5): 37–38

19 Rubin BP, Singer S, Tsao C et al (2001) KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 61: 8118–8121

20 Singer S, Rubin BP, Lux ML et al (2002) Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 20: 3898–3905

21 Taniguchi M, Nishida T, Hirota S et al (1999) Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 59: 4297–4300

22 Van den Abbeele AD, Badawi RD (2002) Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Eur J Cancer 38(suppl 5): 60–65

23 Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O et al (2010) Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. Br J Surg 97: 1854–1859

24 Joensuu H (2008) Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 39: 1411–1419

25 Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al (2007) Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol 25:1753–1759

26 Choi H (2008) Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. Oncologist 13(suppl 2): 4–7

27 Lasota J, Miettinen M (2008) Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. Histopathology 53(3): 245–266

28 Trent JC, Wathen K, von Mehren M et al (2011) A phase II study of dasatinib for patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). J Clin Oncol ASCO Abstract #10006

29 Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al (2005) Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Italian Sarcoma Group – Australasian Gastrointestinal Trials Group study. J Clin Oncol 23: 5795–5804

30 Poveda A, del Muro XG, López-Guerrero JA et al (2014) GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sar-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

comas (GIST). Cancer Chemother Pharmacol 74(5): 883–898
31 Heinrich MC, Owzar K, Corless CL (2008) Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 26(33): 5360–5367
32 Vincenzi B, Nannini M, Fumagalli E et al (2015) Imatinib dose escalation versus sunitinib as a second line treatment in KIT exon 11 mutated GIST: a retrospective analysis. Oncotarget 7(43): 69412–69419
33 Fendrich V, Bartsch DK (2016) Surgical approach of gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. Chirurg 87: 280–287
34 Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al (2013) Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381(9863): 295–302
35 Casali PG, Jost L, Reichardt P et al on behalf of the ESMO Guidelines Working Group (2009) Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 20(suppl 4): iv64–iv67
36 Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al (2012) One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. J Am Med Ass 307(12): 1265–1272
37 Ronellenfitsch U, Henzler T, Menge F et al (2016) Advanced gastrointestinal stromal tumors: What role does surgery currently play in multimodal concepts? Chirurg 87: 389–397

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Benigne aggressive Tumoren und tumorähnliche Läsionen des Knochens und der Weichteile

M. Albertsmeier, H.R. Dürr, L.H. Lindner, H. Rechl, F. Roeder, G. Schübbe

Die pathologische Differenzierung in benigne und maligne Tumorentitäten kann nur ungenügend die klinische Beobachtung einer Reihe von Läsionen berücksichtigen, die trotz histologisch benignen Aspektes als Borderline-Tumoren eingeschätzt werden müssen. Die Grenzen zwischen „echten" Tumoren und tumorähnlichen Läsionen sind dabei eher historisch gewachsen als definitiv gesichert. So sind die typischen solitären kartilaginären Exostosen vermutlich eher Resultate einer pathologischen Entwicklung von Teilen der Wachstumsfuge als originäre Tumoren, während die aneurysmale Knochenzyste umgekehrt aufgrund neuerer Untersuchungen eher den Tumoren zugerechnet werden muss. Viele Läsionen, wie die pigmentierte villonoduläre Synovitis, zeigen auch Kriterien beider Gruppen. Außerdem finden sich unter den benignen Tumoren Läsionen wie der Riesenzelltumor, die vergleichsweise maligne verlaufen können, inklusive Metastasierung.

Eine Stadieneinteilung der benignen Knochentumoren nach *Enneking* oder beim Riesenzelltumor auch nach *Campanacci* ist möglich, erfolgt jedoch aufgrund fehlender klinischer Relevanz eher selten.

Aktive benigne Läsionen (Stadium 2) oder in noch viel höherem Maße aggressive benigne Tumoren (Stadium 3) haben ein signifikantes Rezidivrisiko nach intraläsionaler Resektion, weniger häufig nach marginaler, so gut wie nie nach weiter Resektion. Intraläsionale Eingriffe, wie sie standardmäßig in dieser Tumorgruppe durchgeführt werden, setzen eine ausgedehnte Freilegung voraus. Lediglich die „einfache" Kürettage ist als inadäquat zu betrachten. Kürettagen sollten stets durch lokale mechanisch-aggressive Verfahren wie die Turbofräsung und -lavage ergänzt werden. Da extraläsionale Resektionen insbesondere bei den häufig gelenknahen Befunden (Riesenzelltumor, aneurysmale Knochenzyste, Chondroblastom, Chondromyxoidfibrom) zu inadäquaten Funktionsverlusten führen können, muss zusätzlich die lokale adjuvante Therapie zur Ausdehnung des Sicherheitsabstandes erfolgen.

Radiotherapeutische und systemische Optionen sind im Behandlungsalgorithmus in der Regel von untergeordneter Bedeutung und im Wesentlichen der inoperablen oder palliativen Situationen vorbehalten. Im Einzelfall sollten sie, z. B. auch bei mehrfachen Rezidiven oder bei Hochrisikokonstellationen (z. B. inkomplette Resektion ohne sinnvolle Nachresektionsmöglichkeit) im interdisziplinären Setting zumindest geprüft werden.

Gängige chemische und physikalische Methoden der **adjuvanten Lokaltherapie** wie

- Phenolisation, Alkoholanwendung,
- Methylmethacrylat (Knochenzement),
- kryochirurgische Verfahren,
- Kauterisierung und Lasertherapie

ersetzen nicht die subtile Präparation, finden in der Literatur jedoch eine weite Verbreitung und werden individuell unterschiedlich beurteilt. Zusammenfassend kann mit den zitierten Substanzen bei sorgfältiger operativer Technik eine Reduktion der Lokalrezidivrate auf circa 10 % erzielt werden.

Ein besonderes Augenmerk sollte bei den scheinbar „harmlosen" Läsionen (auch der Weichteile) der differenzierten Diagnostik gelten; die Biopsie und eine sorgfältige Bildgebung sind auch hier obligat. Die Unterschätzung der Aggressivität der Läsionen kann zum Lokalrezidiv mit erheblicher Kompro-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

mittierung des benachbarten Gelenks bis hin zum Gelenkverlust führen.

Insbesondere Riesenzelltumoren zeigen eine pulmonale Metastasierung (2–10 %). Die pulmonale Abklärung mittels Thorax-CT bei Erstdiagnose ist deshalb obligat.

Die Nachsorge ist der individuellen Besonderheit einzelner Läsionen anzupassen. Riesenzelltumoren zeigen auch noch nach mehr als fünf Jahren klinisch oft lange inapparente Lokalrezidive oder pulmonale Metastasen. Eine entsprechende Anpassung der Kontrollzeiträume (mindestens zehn Jahre) ist zwingend notwendig.

Osteoblastom

Das Osteoblastom findet sich vergleichsweise selten. Beschrieben wird es in etwa 3 % aller benignen Knochentumoren. Histologisch ist es vom Osteoidosteom nicht zu differenzieren. Klinisch befindet sich die Mehrzahl der Patienten in der zweiten Lebensdekade. Der Tumor ist zu etwa 25 % in der Wirbelsäule, zu 15 % im Schädel und zu je ca. 10 % in Femur und Tibia lokalisiert. Läsionen ab etwa 1,5 cm Größe werden eher als Osteoblastom, denn als Osteoidosteom eingeordnet. Generell ist das Osteoblastom destruktiver und schmerzärmer. Längere Verläufe sind bekannt. Im Gegensatz zum Osteoidosteom findet sich oft keine ausgeprägte Randsklerose; der Tumor kann aufgrund seiner Destruktivität in der Abgrenzung zum Osteosarkom problematisch sein. In der Nomenklatur findet dies in Bezeichnungen wie „aggressives Osteoblastom“ oder umgekehrt „osteoblastoma-like osteosarcoma“ Berücksichtigung. Anders als beim Osteoidosteom ist die histologische Klärung verpflichtend. Die Therapie besteht in der marginalen Resektion, soweit funktionserhaltend möglich, ansonsten in der aggressiven Kürettage und z. B. Zementplombage des Defektes. Rezidivraten im zweistelligen Prozentbereich sind beschrieben.

Chondroblastom

Das Chondroblastom gehört zur seltenen Gruppe jener Knochenläsionen, die eine epitheliale Differenzierung aufweisen können. Aufgrund seiner typischen Zellmorphologie von polygonalen, relativ gleichförmigen chondroblastenähnlichen Zellen wird es den Knorpeltumoren zugerechnet. Es bildet eine knorpelige Matrix mit Kalzifikationen. Weltweit sind einige Hundert Fälle beschrieben. Typischerweise finden sich 80 % der Läsionen im 2. Lebensjahrzehnt. Klassischerweise sind die Chrondroblastome in der Epiphyse der langen Röhrenknochen lokalisiert. Führende Symptomatik ist der Schmerz; die Diagnose wird durch eine Biopsie gestellt.

Therapeutisch wird wie bei vielen benignen, im Verlauf jedoch aggressiven Läsionen, die Kürettage und Auffüllung ggf. mit Knochenzement empfohlen. Lokale Adjuvanzien sind möglich und empfohlen, die Wirksamkeit von Alkohol oder Phenol ist jedoch umstritten. Die Rezidivrate wird dabei mit 10–20 % angegeben.

Diskutiert wird zusätzlich der Begriff des „malignen Chondroblastoms“, da sich in einigen Fällen trotz typischer Histologie ein maligner Verlauf mit Fernmetastasen (typischerweise pulmonal) finden kann.

Chondromyxoidfibrom

Noch seltener als das Chondroblastom ist dieser metaphysäre Tumor typischerweise bei Kindern zwischen 5 und 15 Jahren anzutreffen. Er zeigt, namensgebend, sowohl chondroide wie auch myxoide und fibroide Anteile. Klassischerweise findet man eine ovaläre Osteolyse, exzentrisch gelegen, manchmal lobuliert, mit oder ohne ausgeprägten Sklerosesaum. Matrixossifikationen sind möglich, aber selten. Die Therapie besteht, soweit machbar, in der marginalen Resektion oder aggressiven intraläsionalen Kürettage. Rezidive sind ebenfalls in 10–20 % beschrieben, eine Metastasierung kann möglich sein.

Riesenzelltumor

Namensgebend für den Riesenzelltumor (Osteoklastom) ist das histologische Bild, welches geprägt ist durch das Auftreten multipler osteoklastischer Riesenzellen. Diese sind jedoch nur die reaktive Komponente; der eigentliche Tumor ist die fibrozytäre Gerüstsubstanz. Der Riesenzelltumor findet sich im epimetaphysären Bereich, meist exzentrisch gelegen, vergleichsweise gut umschrieben, ausschließlich osteolytisch und ohne Randreaktion.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Das typische Erkrankungsalter liegt bei 10–30 Jahren. In einer Untersuchung an 87 Patienten lag das durchschnittliche Alter bei 28 Jahren. 40 % der Läsionen befanden sich im distalen Femur- und proximalen Tibiabereich, nächsthäufig gefolgt vom distalen Radius. In drei Fällen zeigten sich zusätzlich pulmonale Läsionen – ausschließlich bei jenen Patienten, bei denen es zum Lokalrezidiv kam. In der Literatur werden diese in bis zu 10 % beschrieben; eine entsprechende Untersuchung ist Pflicht. Der Spontanverlauf ist nicht absehbar, histologische Prognosefaktoren existieren ebenfalls nicht. Wichtig ist zudem in jedem Fall die Bestimmung des Parathormons, da histologisch eine Differenzierung gegenüber dem „braunen Tumor" bei Hyperparathyreoidismus nicht möglich ist.

Die klassische Therapie ist die intraläsionale aggressive Kürettage unter Anwendung zusätzlicher mechanischer (Hochgeschwindigkeitsfräse) und physikalisch/chemischer Adjuvanzien (Knochenzement, Alkohol, Phenol, Kryochirurgie, Kauterisierung). Das Rezidivrisiko beträgt nach marginaler Resektion – soweit diese machbar ist – nahezu 0 %, nach optimalem intraläsionalem Vorgehen liegt es bei etwa 10 %. Entscheidend ist hier die ausgedehnte Freilegung des Tumors mit kompletter Entdachung der Läsion und sorgfältigstem chirurgischem Vorgehen.

Im eigenen Krankengut bewährt hat sich die Methylmethacrylat-Auffüllung des Defektes. Die Knochenzementplombe bietet einen guten thermoablativen Effekt und gewährleistet die sofortige und dauerhafte Stabilität. Die Rezidivdiagnostik wird erheblich vereinfacht; eine nachteilige Wirkung auf das Gelenk, auch bei unmittelbar subchondraler Implantation, wurde nicht beobachtet.

Da die Tumoren jedoch typischerweise epimetaphysär vorliegen, ist der Gelenkerhalt nicht immer möglich. Aufgrund der Neigung der Riesenzelltumoren zu Spätrezidiven sollte die Nachsorge über längere Zeiträume (z. B. 10 Jahre) erfolgen. In letzter Zeit werden auch sehr gute Ergebnisse mit der Gabe von RANKL-Inhibitoren (Denosumab [XGEVA®]) diskutiert. Kritisch ist hier jedoch neben den Kosten und unerwünschten Wirkungen die Frage nach der Beendigung einer solchen Therapie. Zur Vorbereitung einer sonst nur ablativ möglichen Therapie oder bei fehlender operativer Option ist die Gabe von RANKL-Inhibitoren sinnvoll. In der inoperablen Situation kann auch der Versuch einer langfristigen Kontrolle mittels primärer Radiotherapie unternommen werden.

Die aneurysmale Knochenzyste

Aneurysmale Knochenzysten (AKZ) liegen prinzipiell in zwei Formen vor: der primären (d. h. tatsächlich einer primären Läsion entsprechenden) Form – nur diese zeigt die USP6-Translokation – und der sekundären Form, die als reaktive Begleitläsion bei einem sonstigen neoplastischen oder nichtneoplastischen Prozess des Knochens auftritt. Die Unterscheidung ist wesentlich, da die Primärläsion (z. B. ein Riesenzelltumor) einer sekundären AKZ durchaus maligne sein oder eine andere Therapie erfordern kann. Differenzialdiagnostisch muss vor allem ein teleangiektatisches Osteosarkom ausgeschlossen werden.

Histologisch zeigen sich in der AKZ unterschiedlich blutgefüllte Hohlräume, unterteilt durch Bindegewebssepten, welche Bälkchen aus Osteoid und osteoklastären Riesenzellen enthalten. Mit einer Inzidenz von etwa 3–4 % aller registrierten Knochentumoren ist die AKZ selten, sie findet sich vor allem im 2. Lebensjahrzehnt. Die Symptomatik ist unspezifisch; die Therapie besteht in der Kürettage, ggf. mit Adjuvanzien, und in der Auffüllung der Läsion. Marginale Resektionen sind selten möglich. Röntgenologisch zeigt sich die Läsion metaphysär, im Anfangsstadium als exzentrische Osteolyse, im späteren Verlauf mit Auftreibung des Knochens und schalenartiger Neokortikalis. Prognostisch zeigen insbesondere Kinder unter 10 Jahren eine erhebliche Neigung zu Lokalrezidiven. Die intraläsionale Applikation von entzündungsauslösenden Reagenzien oder sklerosierenden Substanzen und die vaskuläre Embolisation sind möglich und werden unterschiedlich diskutiert. Letztere kann insbesondere auch vor Kürettagen an schwierigen Lokalisationen (z. B. Becken) die intraoperative Übersicht und den Blutverlust erheblich verbessern.

Auch die Gabe von Denosumab kann eine konservative Therapiealternative sein.

Die pigmentierte villonoduläre Synovialitis

Die pigmentierte villonoduläre Synovialitis (PVS) ist eine seltene proliferative Erkrankung der Syno-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

vialis zumeist jüngerer Patienten. Haupterkrankungsalter ist das dritte und vierte Lebensjahrzehnt. Mögliche Lokalisationen sind, meist monolokulär, große und kleine Gelenke, Sehnenscheiden und Bursen. Die am häufigsten befallene Region ist dabei das Kniegelenk. Die Inzidenz wird in der Literatur mit ca. 1,8 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr angegeben; aufgrund einer beträchtlichen Anzahl nicht registrierter Fälle dürfte sie jedoch deutlich höher liegen. Aus nicht bekannter Ursache kommt es zu einer entzündlich imponierenden villösen Schwellung der Synovialis mit histologisch nachweisbaren und namensgebenden Hämosiderinablagerungen. Aufgrund der zusätzlich vorhandenen multinukleären Riesenzellen wird die Läsion unter dem Begriff „tenosynovialer Riesenzelltumor" geführt. Man unterscheidet eine oft vergleichsweise aggressiv verlaufende diffuse Form (circa zwei Drittel aller Fälle) von der manchmal jahrelang langsam progredienten nodulären Variante.

Im Bereich der einer Palpation und Inspektion gut zugänglichen Sehnen überwiegt die zumeist schmerzlose Schwellung, die im Hand- und Fußbereich über Monate und manchmal Jahre hinweg beobachtet wird und den Patienten letztlich zum Arztbesuch führt. Im Gelenkbereich werden zumeist Schmerzen über Monate hinweg geschildert; im typischerweise betroffenen Kniegelenk können diese bei der nodulären Variante durch Einklemmungserscheinungen eine Meniskusläsion vortäuschen. Da sich die nodulären Formen typischerweise im Hoffa-Fettkörper oder patellanah im oberen Recessus entwickeln, ist in vielen Fällen eine derbe, wenig bis gar nicht verschiebliche Resistenz palpabel. Rezidivierende Gelenkergüsse sind möglich. Diffuse Formen führen hingegen primär zu ausgedehnteren Gelenkschwellungen und teilweise blutigen Gelenkergüssen.

Bei Verdacht auf PVS sind konventionelle Röntgenaufnahmen durchzuführen, da in Analogie zum aggressiven Verlauf einer rheumatoiden Arthritis auch bei der PVS ein Einwachsen mit Destruktion des Knochens vorliegen kann. Wichtigstes diagnostisches Verfahren ist jedoch die MRT. Sie zeigt nicht nur die Ausdehnung der Läsion, sondern methodenspezifisch auch das Hämosiderin im Gewebe.

Die Standardtherapie der PVS ist die marginale Resektion der Läsion. Dies kann bei lokalisierten Formen vergleichsweise einfach durch eine Auslösung des präparatorisch gut begrenzten Tumors aus dem umgebenden Gewebe, gegebenenfalls verbunden mit einer Kürettage der zumeist kleineren Knochenläsionen, erreicht werden. Bei diffusen Formen ist eine komplette Synovialektomie der betroffenen Region notwendig – am Kniegelenk je nach Befund gegebenenfalls sowohl von ventral als auch von dorsal. Ob diese im Einzelfall arthroskopisch durch einen versierten Operateur oder konventionell offen erfolgt, ist abhängig von den Gegebenheiten. Generell zeigen arthroskopische Verfahren das etwas höhere Rezidivrisiko, wenngleich gerade am Kniegelenk bestimmte Regionen, zum Beispiel an den Meniskusbasen, besser arthroskopisch erreicht werden können. Hier kann sich die Kombination von arthroskopischem und offenem Vorgehen vorteilhaft auswirken. Wird die PVS als Zufallsbefund histologisch nach einem Eingriff (z. B. nach Implantation einer Endoprothese) festgestellt, so ist zu klären, ob während des Eingriffes eine vollständige Synovialektomie erfolgte; gegebenenfalls muss diese noch nachgeholt werden oder sich ein adjuvantes Vorgehen anschließen.

Adjuvante Therapieverfahren

Aufgrund einer hohen Rezidivneigung der diffusen Formen der PVS wurden zunehmend adjuvante nuklearmedizinische oder radioonkologische Verfahren erprobt. Erfolgreich zeigte sich dabei die Radiosynoviorthese, zum Beispiel mit Yttrium-90, wie sie aus der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bekannt ist. Voraussetzung hierfür ist allerdings ein umschlossenes Gebiet, wie es sich innerhalb der Gelenkkapsel, aber nicht entlang von Sehnen findet. Eine konventionelle perkutane Strahlentherapie ist ebenfalls möglich. Eine kürzlich publiziert Metaanalyse von 630 Patienten zeigte eine signifikant reduzierte Lokalrezidivrate durch die Addition einer perioperativen perkutanen Radiotherapie sowohl zur arthroskopisch durchgeführten Synovektomie als auch zur offen durchgeführten Synovektomie bei diffusen Formen der PVS des Knies. Eine deutsche multizentrische Analyse ergab ebenfalls exzellente Lokalkontrollraten mit geringen Nebenwirkungen beim Einsatz einer moderat dosierten perkutanen Radiotherapie nach inkompletter Resektion oder als Salvage-Option bei

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

inoperablem Rezidiv. Sie kann daher insbesondere bei schon makroskopisch inkompletten Resektionen (R2) oder in der nicht resektablen Rezidivsituation als additive bzw. als Salvage-Therapie erwogen werden.

Neu ergeben sich auch Behandlungsmöglichkeiten mit Tyrosinkinaseinhibitoren und weiteren Antikörpern. Isolierte noduläre Formen zeigen eine exzellente Prognose mit Rezidiven nur im Einzelfall, vor allem bei sehr ausgedehnten Befunden. Bei der wesentlich häufigeren diffusen Verlaufsform sind in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Synovialektomie Rezidive in bis zu 50 % der Fälle möglich; typische Rezidivquoten auch größerer Kliniken liegen bei circa 20 %. Durch adjuvante Verfahren lassen sich diese auf unter 10 % reduzieren. Wichtig ist dabei die engmaschige Nachsorge durch eine MRT, die im 1. Jahr 3-monatlich, dann 6-monatlich und ab dem 3. bis zum 5. Jahr jährlich empfohlen wird.

Literatur

Ballo MT, Zagars GK, Pollack A (1998) Radiation therapy in the management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 42(5): 1007–1014

Berger B, Ganswindt U, Bamberg M et al (2007) External beam radiotherapy as postoperative treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(4): 1130–1134

Capanna R, Fabbri N, Betelli G (1990) Curettage of giant cell tumor of bone. The effect of surgical technique and adjuvants on local recurrence rate. Chir Organi Mov 75 (suppl): 206

Capanna R, Sudanese A, Baldini N et al (1985) Phenol as an adjuvant in the control of local recurrence of benign neoplasms of bone treated by curettage. Ital J Orthop Traumatol 11: 381–388

Chugh R, Wathen JK, Patel SR et al (2010) Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. Clin Cancer Res 16: 4884–4891

de Bree E, Keus R, Melissas J et al (2009) Desmoid tumors: need for an individualized approach. Expert Rev Anticancer Ther 9(4): 525–535

Dürr HR (2007) Die pigmentierte villonoduläre Synovitis. Orthopädie Rheuma (1): 32–35

Dürr HR, Lienemann A, Nerlich A et al (2000) Chondromyxoid fibroma of bone. Arch Orth Trauma Surg 120: 42–47

Dürr HR, Maier M, Jansson V et al (1999) Phenol as an adjuvant for local control in the treatment of giant cell tumour of the bone. Eur J Surg Oncol 25(6): 610–618

Dürr HR, Stäbler A, Maier M et al (2001) Pigmented villonodular synovitis. Review of 20 cases. J Rheumatol 28(7): 1620–1630

Garbay D, Le Cesne A, Penel N et al (2012) Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). Ann Oncol 23(1): 182–186

George S, Merriam P, Maki RG et al (2009) Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. J Clin Oncol 27: 3154–3160

Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML et al (2011) Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. Clin Cancer Res 17: 4082–4090

Goy BW, Lee SP, Eilber F et al (1997) The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39(3): 659–665

Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT (2008) Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71(2): 441–447

Härle A, Wuisman P (1989) Die Kürettage von Riesenzelltumoren mit temporärer Implantation von Knochenzement. Z Orthop Ihre Grenzgeb 127: 382–386

Heyd R, Micke O, Berger B et al; German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (2010) Radiation therapy for treatment of pigmented villonodular synovitis: results of a national patterns of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78(1): 199–204

Horoschak M, Tran PT, Bachireddy P et al (2009) External beam radiation therapy enhances local control in pigmented villonodular synovitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 75(1): 183–187

Janinis J, Patriki M, Vini L et al (2003) The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. Ann Oncol 14: 181–190

Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S et al; Desmoid Working Group (2015) Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise – a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. Eur J Cancer 51(2): 127–136

Kirchhoff C, Buhmann S, Mussack T et al (2006) Aggressive scapular chondroblastoma with secondary metastasis-a case report and review of literature. Eur J Med Res 11: 128–134

Komiya S, Inoue A (1993) Cementation in the treatment of giant cell tumor of bone. Arch Orthop Trauma Surg 112: 51–55

Kyrgidis A, Toulis K (2010) Safety and efficacy of denosumab in giant-cell tumour of bone. Lancet Oncol 11(6): 513–514

Lack W, Lang S, Brand G (1994) Necrotizing effect of phenol on normal tissues and on tumors. Acta Orthop Scand 65: 351–354

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Lin PP, Thenappan A, Deavers MT et al (2005) Treatment and prognosis of chondroblastoma. Clin Orthop Relat Res (438): 103–109

Malawer MM, Bickels J, Meller I et al (1999) Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. Clin Orthop Relat Res (359): 176–188

Malawer MM, Dunham W (1991) Cryosurgery and acrylic cementation as surgical adjuncts in the treatment of aggressive (benign) bone tumors: analysis of 25 patients below the age of 21. Clin Orthop Relat Res (262): 42–57

Mendenhall WM, Mendenhall CM, Reith JD et al (2006) Pigmented villonodular synovitis. Am J Clin Oncol 29(6): 548–550

Mendenhall WM, Zlotecki RA, Gibbs CP et al (2006) Aneurysmal bone cyst. Am J Clin Oncol 29: 311–315

Micke O, Seegenschmiedt MH (2005) Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumors): results of a national Patterns of Care Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61(3): 882–891

Mollon B, Lee A, Busse JW et al (2015) The effect of surgical synovectomy and radiotherapy on the rate of recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee: an individual patient meta-analysis. Bone Joint J 97-B(4): 550–557

O'Sullivan B, Cummings B, Catton C et al (1995) Outcome following radiation treatment for high-risk pigmented villonodular synovitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32(3): 777–786

Pals SD, Wilkins RM (1992) Giant cell tumor of bone treated by curettage, cementation, and bone grafting. Orthopedics 15: 703–708

Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Sim FH et al (1999) Clinicopathologic features, diagnosis, and treatment of osteoblastoma. Orthopedics 22: 244–247

Pietschmann MF, Dietz RA, Utzschneider S et al (2010) The influence of adjuvants on local recurrence rate in giant cell tumour of the bone. Acta Chir Belg 110(6): 584–589

Reich S, Overberg-Schmidt US, Bührer C et al (1999) Low-dose chemotherapy with vinblastine and methotrexate in childhood desmoid tumors. J Clin Oncol 17: 1086

Roeder F, Timke C, Oertel S et al (2010) Intraoperative electron radiotherapy for the management of aggressive fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76(4): 1154–1160

Salas S, Dufresne A, Bui B et al (2011) Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. J Clin Oncol 29(26): 3553–3558

Schreuder HWB, Veth RPH, Pruszczynski M et al (1997) Aneurysmal bone cysts treated by curettage, cryotherapy and bone grafting. J Bone Joint Surg Br 79: 20–25

Thomas D, Henshaw R, Skubitz K et al (2010) Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 11(3): 275–280

Tsukada K, Church JM, Jagelman DG et al (1992) Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 35: 29–33

Tunn PU, Dürr HR (2007) Gutartige Tumoren und tumorähnliche Läsionen des Knochens. arthritis + rheuma 27(3): 129–140

Tunn PU, Schlag PM (2003) Der Riesenzelltumor des Knochens. Eine Analyse von 87 Patienten. Z Orthop ihre Grenzgeb 141: 690–698

Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG et al (2002) External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(1): 177–181

Desmoidtumoren/Aggressive Fibromatose

Desmoidtumoren (DT) sind gutartige, langsam wachsende heterogene fibroblastische Tumoren, die ein lokal aggressives Wachstum ohne Metastasierungstendenz zeigen. Eine Prädisposition zur Ausbildung von Desmoiden besteht bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), mit Trisomie 8. Desmoide der Bauchwand entwickeln sich meistens bei Frauen während oder kurz nach der Schwangerschaft. Das Patientenalter hat je nach untersuchter Kohorte einen deutlichen, aber nicht immer einheitlichen Einfluss auf die Prognose, was mit der Biologie dieses Tumors zusammenhängen mag.

Als Therapie ist nach aktuellem Stand eine „Wait and see"-Strategie mit Verlaufskontrollen in ca. 2- bis 3-monatigen Abständen möglich, da einerseits günstige Verläufe bis hin zu spontaner Rückbildung möglich sind, während andererseits nach knapper R0-Resektion regelmäßig Rezidive auftreten. Bei kleinen, gut resektablen Befunden ist jedoch auch – insbesondere außerhalb der Extremitäten – die primäre Operation mit weitem Sicherheitssaum möglich. Fortgeschrittene oder progrediente intraabdominelle Befunde können zur Vermeidung oder Behandlung lebensbedrohlicher Komplikationen (z. B. Ileus) ausgedehnte Resektionen notwendig machen. Die Indikation kann an entsprechenden Zentren bis hin zur vollständigen Dünndarmresektion mit anschließender Dünndarm- oder Cluster-Transplantation ausgeweitet werden.

Eine additive **Strahlentherapie** mit 50–56 Gy kann bei R1-resezierten Patienten und/oder in einer Rezidivsituation die Lokalrezidivrate signifikant senken [18]. Eine primäre Strahlentherapie sollte bei

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Inoperabilität bis zu einer Gesamtdosis von 50–60 Gy erfolgen. Hier kann eine langfristige Tumorkontrolle bei ca. 80 % der Patienten erreicht werden [19]. Für die Strahlentherapie sollten großzügige Sicherheitssäume gewählt werden. Der Wert einer Dosiseskalation über 56–60 Gy hinaus ist nicht hinreichend gesichert und sollte sorgfältig gegen die zu erwartende Toxizität abgewogen werden [20].

Für die **systemische Therapie** von DT ist kein eindeutiger Behandlungsstandard definiert [1]. Sie steht im Vordergrund bei fehlender Möglichkeit der Resektion bzw. Radiotherapie, dem wiederholten Lokalrezidiv trotz adäquater Lokaltherapie, bei symptomatischer Erkrankung und eingeschränkten Möglichkeiten der Lokaltherapie (z. B. Amputation erforderlich, chirurgischer Eingriff mit hoher Morbidität) sowie beim intraabdominellen/mesenterialen Desmoid bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) und sollte individualisiert im Rahmen einer multidisziplinären Entscheidungsfindung zum Einsatz kommen [1]. Die systemische Therapie lässt sich hierbei in a) eine antihormonelle Therapie, b) nichtsteroidale Antiphogistika (NSAIDs), c) konventionelle Chemotherapie, d) Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, Sorafenib) sowie e) neue Behandlungsstrategien unterteilen. Zu beachten ist, dass aufgrund der langsamen Wachstumskinetik von DT ein Ansprechen auf die systemische Therapie erst verspätet, z. T. erst nach 6–8 Monaten, bildgebend festgestellt werden kann [2, 3]. In einigen Fällen ist trotz eines späteren Ansprechens sogar eine initiale Tumorvergrößerung festzustellen [2].

Antihormonelle Substanzen wie Tamoxifen und Toremifen werden alleine oder in Verbindung mit NSAIDs wie Sulindac verabreicht [4]. Es wird eine „clinical benefit rate“ von 50 % beschrieben, wenngleich die Rate objektiver Remissionen mit 15–20 % wohl niedriger ist. Aufgrund der geringen zu erwartenden Toxizität und des günstigen Nebenwirkungsprofils finden diese Substanzen trotz begrenzter Ansprechraten und fehlender eindeutiger Rationale ihren Einsatz in der medikamentösen Erstlinientherapie [1].

Bei Therapieversagen von antihormonellen Substanzen, bei aggressiv wachsenden und/oder symptomatischen DT, wenn ein schnelles Ansprechen erforderlich ist, werden konventionelle **zytostatische Substanzen** in niedriger Dosierung eingesetzt [5]. Für die Chemotherapie wurden mediane Ansprechraten bis 50 % berichtet [6], in einer retrospektiven Analyse der French Sarcoma Group lag diese jedoch nur bei 21 % [5]. In einer aktuellen, großen retrospektiven Studie aus Italien wurden 75 Patienten mit Methotrexat plus Vinkaalkaloid mit akzeptabler Toxizität behandelt. Es wurden bei 1 % der Patienten Komplettremissionen, bei 47 % partielle Remissionen und bei 51 % Krankheitsstabilisierungen beobachtet, bei weiteren 1 % der Patienten kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung [7]. Eine weitere Option stellt die Behandlung mit Anthrazyklin-basierten Chemotherapieregimen dar. Daten unkontrollierter Serien einzelner Zentren zeigen, dass der Einsatz von pegyliertem liposomalen Doxorubicin die Kardiotoxizität reduzieren kann [8, 9]. Aufgrund weniger toxischer Therapiealternativen ist die Chemotherapie bei Desmoidtumoren jedoch zunehmend in den Hintergrund gedrängt worden.

In der Substanzklasse der **Tyrosinkinase-Inhibitoren** (TKI) liegen für Imatinib derzeit die meisten klinischen Daten vor. Es handelt sich dabei um Phase-II-Studien mit niedriger Fallzahl. Bei eher niedrigen Remissionsraten von 12–16 % sind 1-Jahres-Tumorstabilisierungsraten von 37–67 % beschrieben [10–12]. Das progressionsfreie Überleben in einer multizentrischen Phase-II-Studie mit 51 Patienten lag nach 3 Jahren bei 58 % [13]. Nilotinib konnte auch nach einem Progress unter Imatinib ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung aufhalten [11]. Ein höheres Ansprechen konnte an einer retrospektiven Kohorte mit 26 Patienten für Sorafenib mit einer Ansprechrate von 25 % gezeigt werden [14, 15]. Derzeit wird Sorafenib in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie geprüft (NCT02066181). Auch für Pazopanib, einen weiteren TKI, konnte an einer kleinen retrospektiven Serie eine Wirksamkeit bei Patienten mit DT gezeigt werden. Zwei Drittel der Patienten haben klinisch hinsichtlich Symptomkontrolle und Schmerzreduktion von der Behandlung profitiert [16].

Eine weitere neue, zielgerichtete Behandlungsoption ist die Inhibition der Gamma-Sekretase, welche zu einer Blockade der proteolytischen Aktivierung des Notch-Rezeptors führt. In einer Phase-II-Studie wurden 17 symptomatische, vortherapierte DT-Patienten mit dem oralen, reversiblen Gamma-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sekretase-Inhibitor PF-03084014 behandelt. Fünf Patienten (29 %) zeigten eine partielle Remission und 12 der 17 Patienten (71 %) wiesen eine Krankheitsstabilisierung auf. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten kam es bei keinem der mit PF-03084014 behandelten Patienten zu einer Tumorprogression [17].

Literatur

1 Kasper B (2015) Systemic treatment approaches for sporadic desmoid-type fibromatosis: scarce evidence and recommendations. Oncol Res Treat 38(5): 244–248
2 Tsukada K et al (1992) Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 35(1): 29–33
3 Reich S et al (1999) Low-dose chemotherapy with vinblastine and methotrexate in childhood desmoid tumors. J Clin Oncol 17(3): 1086
4 Quast DR et al (2016) Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. Fam Cancer 15(1): 31–40
5 Garbay D et al (2012) Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). Ann Oncol 23(1): 182–186
6 Janinis J et al (2003) The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. Ann Oncol 14(2): 181–190
7 Palassini E et al (2017) Long-term efficacy of methotrexate plus vinblastine/vinorelbine in a large series of patients affected by desmoid-type fibromatosis. Cancer J 23(2): 86–91
8 Constantinidou A et al (2009) Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. Eur J Cancer 45(17): 2930–2934
9 Pang A et al (2016) Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) as an active treatment option for desmoid tumor (DT) patients. J Clin Oncol 34(suppl): 11032–11032
10 Heinrich MC et al (2006) Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). J Clin Oncol 24(7): 1195–1203
11 Kasper B et al (2017) Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). Eur J Cancer 76: 60–67
12 Penel N et al (2011) Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. Ann Oncol 22(2): 452–457
13 Chugh R et al (2010) Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. Clin Cancer Res 16(19): 4884–4891
14 Gounder MM et al (2011) Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. Clin Cancer Res 17(12): 4082–4090
15 Munhoz RR et al (2016) Efficacy of sorafenib in patients with desmoid-type fibromatosis. J Clin Oncol 34(suppl): 11065–11065
16 Szucs Z et al (2017) Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis. Anticancer Drugs 28(4): 421–426
17 Kummar S et al (2017) Clinical activity of the gamma-secretase Inhibitor PF-03084014 in adults with desmoid tumors (aggressive fibromatosis). J Clin Oncol 35(14): 1561–1569
18 Janssen ML, van Broekhoven DL, Cates JM et al (2017). Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis. Br J Surg 104(4): 347–357
19 Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas Jr CR et al (2000) Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. Cancer 88(7): 1517–1523
20 Roeder F, Timke C, Zwicker F et al (2010) Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in benign giant cell tumors–a single institution case series and a short review of the literature. Radiat Oncol 26(5): 18

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Orthopädische und onkologische Rehabilitation

T. Licht, H. Rechl, M. Halle, M. Schmitt-Sody

Die multimodale Therapie von Sarkomen führt oft zu schweren Funktionseinschränkungen durch ausgedehnte Resektionen, Strahlentherapie oder intensive Chemotherapie. Es besteht die Gefahr, dass die Teilhabe (Partizipation) am Leben in der Gemeinschaft oder die Aktivitäten des Patienten anhaltend beeinträchtigt werden. Eine Krebskrankheit wird darüber hinaus als existenziell bedrohlicher Einschnitt wahrgenommen und stellt die Lebensgestaltung der betroffenen Patienten grundsätzlich in Frage. Zukunfts-, Progredienz- oder Rezidivangst wie auch Depressivität können die Folgen sein. Durch Rehabilitationsmaßnahmen soll nach Abschluss der akutmedizinischen Versorgung eine optimal erreichbare Lebensqualität wiederhergestellt werden. Die Rehabilitation sollte immer ganzheitlich ausgerichtet sein und einerseits medizinische, andererseits psychosoziale Aspekte mit einbeziehen. Sie sollte nach Möglichkeit die Reintegration ins Arbeitsleben fördern. Je nach Ausmaß und Schwerpunkt der funktionellen Einschränkungen kommen sowohl eine orthopädische als auch eine onkologische Rehabilitationsmaßnahme in Betracht. Die Auswahl des geeigneten Rehabilitationsverfahrens durch den zuweisenden Arzt sollte sich an den individuellen Beeinträchtigungen des jeweiligen Patienten orientieren.

Funktionsdefizite durch Operation, Strahlen- und Chemotherapie bedingen den Rehabilitationsbedarf

Operatives Vorgehen

Die chirurgische Behandlung eines Patienten mit Knochen-/Weichteilmalignom soll als primäres Ziel das rezidivfreie Überleben des Patienten sichern, während die meisten elektiven orthopädischen Operationen in erster Linie auf eine Funktionsverbesserung abzielen [1, 2]. Die Wiederherstellung der Funktion und auch kosmetische Aspekte sind bei einer bösartigen Erkrankung erst sekundär von Bedeutung, dabei jedoch kommt einer suffizienten, spezialisierten Rehabilitationseinrichtung eine entscheidende Bedeutung zu.

Die Gesamtprognose der Erkrankung spielt bei der Wahl des Operationsverfahrens mit dessen möglichen Komplikationen und der dabei zu erwartenden Dauer des Krankenhausaufenthaltes eine wichtige Rolle. Es ergibt sich daraus zwangsläufig, dass besonders belastende Eingriffe nur bei einem kurativen Ansatz sinnhaft sind. So kann im Vergleich zum palliativen Vorgehen, bei dem die Erhaltung der Lebensqualität mittels Funktionserhalt und Schmerzreduktion im Vordergrund steht, bei kurativer Intention ein bedeutend höheres Komplikationsrisiko eingegangen werden, worauf in einer Rehabilitationsklinik geachtet werden sollte.

Bereits in der operierenden Klinik sollte jedoch auch der Patient über potenzielle, verfahrenstypische, intra- und perioperative Risiken und die zu erwartende, angestrebte bzw. realistischerweise erreichbare Funktion inklusive der Rehabilitationsdauer aufgeklärt sein. Auch die Besonderheiten und potenziellen Komplikationsmöglichkeiten einer eventuell erforderlichen neoadjuvanten Therapie müssen bei der Eingriffsplanung bereits zur Sprache kommen.

Entscheidende Bedeutung kommt hinsichtlich des Infektionsrisikos auch der Qualität der Weichteildeckung nach Defektrekonstruktion zu. Bei neoadjuvanter Strahlentherapie ist auf potenziell mögliche,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

postoperative Wundheilungsstörungen beziehungsweise Infektionen möglichst frühzeitig zu achten und besondere Sorgfalt in der Wund- und Hautpflege erforderlich.

Die bei Tumorresektionen oftmals erforderliche, langstreckige Gefäß-/Nervendarstellung kann ungünstigen Falles zu Paresen der versorgten Muskulatur und zur Hämatombildung führen. Die erforderliche Präparation der Hauptgefäße kann zu Irritationen oder Gefäßschädigungen führen, die thromboembolische Ereignisse nach sich ziehen, wobei die Tumorerkrankung ohnehin eine erhöhte Thromboserate zur Folge haben kann. Insbesondere Thrombosen des Becken-/Beinvenenbereiches bergen dann ein hohes Risiko einer perioperativen Lungenembolie.

Bei ungünstigen, anatomischen Verhältnissen kann es erforderlich sein, dass mit dem Tumor zur Wahrung der Radikalität wichtige Nerven reseziert werden müssen. Dies kann zu Sensibilitätsdefiziten oder Sensibilitätsstörungen oder entsprechenden motorischen oder vegetativen Ausfällen führen. Dazu gehört nach aufwendigen Wirbelsäuleneingriffen auch die komplette Paraplegie als schwerste Form einer Nervenläsion.

Operationstypische Komplikationen nach der Versorgung von Knochentumoren

Das häufigste zur Extremitätenerhaltung angewendete Verfahren ist die Rekonstruktion mit einer Tumorendoprothese. Dabei treten jedoch nicht selten revisionspflichtige Komplikationen auf. Diese können sowohl mechanischer, prothesenbezogener Natur sein, als auch als Wundheilungsstörungen und Infektionen auftreten. Insgesamt sind Komplikationen häufiger an der unteren als an der oberen Extremität. Während aseptische Lockerungen eher zu den spät auftretenden Komplikationen gehören, können während des Rehaverlaufes, wenn auch selten, durchaus bereits kurzfristig Luxationen der künstlichen Gelenke auftreten. Dies betrifft insbesondere den proximalen Humerusersatz und den proximalen Femurersatz, da die Gelenkstabilität hier häufig durch ausgedehnte Weichteil- und Muskelresektionen reduziert ist. Die Schwäche der Hüftabduktion mit sichtbarem Trendelenburg-Hinken infolge Resektion des Trochanters und die Schwäche der Abduktion des Oberarms durch die notwendige Resektion des Deltamuskels bzw. der Rotatorenmanschette sind Ausdruck hierfür. Durch operationstechnische Fortschritte in den letzten Jahren konnten diese Risiken jedoch deutlich reduziert werden.

Wundheilungsstörungen

Oberflächliche Infektionen beziehungsweise Störungen der primären Wundheilung sind in der Tumorendoprothetik im Vergleich zur konventionellen Endoprothetik häufig. Risikofaktoren sind hier die lange Operationsdauer, der zum Teil hohe Blutverlust sowie eine schlechte Muskel- und Weichteildeckung kombiniert mit der Anwendung von Chemotherapie und Strahlentherapie. Zu den besonders infektionsgefährdeten Lokalisationen zählt der Ersatz des Tibiakopfes mit seiner schlechten Weichteildeckung, obwohl die operationstechnisch eingeführte Deckung mit einem Gastrocnemius-Schwenklappen hier deutliche Verbesserungen gebracht hat.

Essenziell ist es, oberflächliche Wundheilungsstörungen beziehungsweise Infektionen konsequent zur Ausheilung zu bringen, um der Entwicklung einer tiefen Infektion vorzubeugen und unter Umständen den weiteren Therapieverlauf dadurch nicht zu verzögern. Dazu muss die Bildung von Seromen bzw. von Hämatomen bereits während der Operation mit allen operationstechnischen Mitteln verhindert werden, zum einen durch Verschließen des sich durch die Resektion bildenden Hohlraums durch Verlagerung von Muskelgewebe bzw. durch Anlegen eines Kompressionsverbandes am Operationsgebiet.

Eine zusätzliche Maßnahme kann die vorübergehende Immobilisation des Patienten mit gleichzeitiger Antibioseprophylaxe bis zum Abschluss der Wundheilung sein.

Sind postoperative Komplikationen eingetreten, müssen sie unter Einbeziehung der operierenden Klinik konsequent behandelt werden, um weitergehende, erforderliche chemo- oder strahlentherapeutische Maßnahmen nicht zu verzögern.

Kleine oberflächliche Wundheilungsstörungen können durch feuchte Verbandstechniken ebenso therapiert werden wie Wundrandnekrosen. Wichtig ist das frühzeitige Erkennen bei Fehlschlagen der konservativen Therapie, sodass eine Revision erfolgen kann. Es ist allerdings zur Kenntnis zu nehmen,

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

dass bei einem bestrahlten, fibrosierten und somit minderperfundierten Gewebe auch dem Erfolg operativer Wundrevisionen Grenzen gesetzt sind, sodass konservative Methoden voll ausgeschöpft werden sollten. Ein postoperatives Serom bzw. Hämatom sollte beispielsweise nur bei klinischer Beschwerdesymptomatik entlastet werden, da zum einen die Gefahr einer Superinfektion besteht, zum anderen eine rezidivierende Serombildung nicht selten ist.

Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Revisionsoperation zu erkennen, z. B. bei Frühinfektion oder superinfiziertem Hämatom, ist eine wichtige Aufgabe für den betreuenden Arzt in der Tumorrehabilitation. Allerdings kann eine tiefe Infektion auch ohne Wundheilungsstörung und trotz perioperativer systemischer Antibiose auftreten.

Allografts haben in der Rekonstruktion große Vorteile, aber auch große Risiken. Das Hauptproblem ist die große Oberfläche von Fremdmaterial und die schwierige Integration im Patienten mit der Folge von septischen und mechanischen Komplikationen. Letztlich erfolgt eine Revaskularisierung nur für wenige Millimeter Tiefe beziehungsweise an der Fusionsstelle, sodass das Transplantat meist nur vorübergehend als mechanischer Kraftträger fungiert, der einer Materialermüdung unterliegt und zusätzlich durch Chemo- oder Strahlentherapie deutlich geschwächt werden kann.

Aufgrund seiner besonderen Materialeigenschaften besteht beim Allograft als biologisches Material nicht nur das Risiko einer oberflächlichen bakteriellen Besiedelung wie bei der Endoprothese, sondern einer permeablen, bakteriellen Besiedelung. Während die Verwendung von antibiotikabeladenem Knochenzement die Infektionsrate nicht wesentlich senken kann, sieht es diesbezüglich bei der Verwendung von Muskelschwenklappen günstiger aus; dennoch sind die Ergebnisse mäßig.

Im Gegensatz zum Allograft bietet die Rekonstruktion mit transplantiertem, gefäßversorgtem Gewebe deutlich bessere Voraussetzungen zur Integration. Es ist stabiler und über eine normale Durchblutung antibiotisch therapierbar. Dies gilt speziell für das besondere Rekonstruktionsverfahren der Umkehrplastik und den Fibulatransfer. Bei letzterem Verfahren ist das Aufbelastungsregime der operierenden Klinik akribisch zu beachten.

Funktionelle Aspekte

Nach Abschluss der Wundheilung liegt die Funktionsverbesserung im Fokus der Rehabilitation. Grundsätzlich hängt der Funktionsverlust von Umfang und Lokalisation der Resektion ab und ist dementsprechend höchst individuell zu adressieren, immer mit einem erreichbaren Ziel vor Augen.

Für die selbstständige Mobilisation ist es entscheidend, am Kniegelenk eine stabile Stand- bzw. Streckfunktion zu erreichen und an der Hüfte das Gleichgewicht des Beckens auszutarieren. Fußheberparesen sollten zunächst konsequent mit Schienen behandelt werden. Die Fußgelenke müssen ebenso wie alle anderen Gelenke konsequent durchbewegt werden. Keinesfalls sollte im Rahmen der vielleicht zunächst im Vordergrund stehenden onkologischen Therapie die muskuloskelettale Mobilisierung vernachlässigt werden. Dies könnte u. U. später sekundäre Stellungskorrekturen oder passive bzw. aktive Gelenkmobilisierungen erforderlich machen.

Radiogene Therapiefolgen

Das Nebenwirkungsspektrum einer Bestrahlung ist bei Knochen- und Weichteiltumoren ähnlich (vermehrte Rate an Wundheilungsstörungen). Zu den akuten Nebenwirkungen zählen vor allem die Hautreaktionen, welche durch gleichzeitige Gabe von Chemotherapie verstärkt werden können. Bei Tumoren des Körperstammes ist auf Nebenwirkungen an strahlensensiblen Organen (beispielsweise Blase, Darm und Lunge) zu achten, wobei diese Nebenerscheinungen meist passager sind.

Eine hochdosierte Strahlentherapie kann in Gesamtdosen von mehr als 60 Gy eine vermehrte Häufigkeit von Weichteilfibrosen und pathologischen Frakturen im Strahlenfeld zur Folge haben. Im Bereich von Gelenken kann sie durch Gelenkkapselschrumpfung und Arthroseentwicklung zur Funktionseinschränkung führen. Auch die Inzidenz von distalen Lymphödemen ist deutlich erhöht. Nicht zu vergessen ist auch die Wirkung auf den wachsenden Knochen, welche einen Stopp des Längenwachstums in den Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen bedeutet.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Funktionseinschränkungen durch die Chemotherapie

Zu den wichtigsten Chemotherapeutika, die zur Behandlung von Sarkomen eingesetzt werden, zählen Anthrazykline, Ifosfamid, Etoposid, Platinderivate und hochdosiertes Methotrexat. Sie bewirken eine Reihe von charakteristischen Nebenwirkungen, welche einen hohen Rehabilitationsbedarf begründen können. In der akuten Behandlungsphase leiden Patienten unter Leuko- bzw. Granulozytopenie mit der Gefahr septischer Komplikationen, welche in der Folge zu körperlicher Schwäche und geringer Belastbarkeit führen können, sowie unter Thrombozytopenie (Einblutungen). Im Verlauf der Chemotherapie tritt besonders bei Verwendung von Cis- oder Carboplatin bzw. Alkylanzien häufig eine Anämie auf, welche die Patienten durch Leistungsminderung, Asthenie und Belastungsdyspnoe beeinträchtigt. Häufig wird auch eine Mukositis beobachtet, welche durch Stomatitis oder Diarrhöen zu Ernährungsstörungen und, damit verbunden, zu Gewichtsverlust und Muskelschwund bzw. Sarkopenie führt. Das trifft insbesondere für hochdosiertes Methotrexat, Etoposid und Anthrazykline in hoher Dosierung zu. Bekannt sind außerdem die Kardiotoxizität der Anthrazykline, die Nephrotoxizität von Ifosfamid und Cyclophosphamid sowie die Teratogenität dieser Medikamente. Die Therapie der Polyneuropathie als Folge der Chemotherapie mit Vincaalkaloiden oder Taxanen stellt eine wichtige Aufgabe in der onkologischen Rehabilitation dar. Hinzu kommen zentralnervöse Beeinträchtigungen, die beispielsweise bei Ifosfamid als delirante Syndrome beobachtet werden können. Bei verschiedenen Chemotherapeutika werden mnestische Beeinträchtigungen oder Konzentrationsstörungen beschrieben (von Patienten manchmal auch als „Chemobrain“ bezeichnet).

Als besonders quälend und belastend wird von den Betroffenen die Fatigue beschrieben. Müdigkeit und Erschöpfung sind eine extrem beeinträchtigende Begleiterscheinung von Tumorerkrankungen. Die Fatigue kann als Folge von Chemo- oder Strahlentherapie, aber auch primär durch die Tumorerkrankung selbst auftreten und auch noch lange nach einer kurativen Behandlung anhalten.

Als lang anhaltende Therapiefolgen können darüber hinaus eine ovarielle Insuffizienz, eine Infertilität oder Hypogonadismus eintreten, die eine gynäkologische, andrologische bzw. endokrinologische Behandlung erforderlich machen können. Diese Beeinträchtigungen sollten bei entsprechendem klinischem Verdacht insbesondere bei Kindern und adoleszenten Patienten abgeklärt und therapiert werden.

Schließlich droht als Spätfolge einer Chemo- oder Radiotherapie auch die Gefahr von Sekundärmalignomen. Sowohl solide Tumoren als auch Leukämien können induziert werden. Ein besonders hohes Risiko besteht nach Einsatz von Alkylanzien oder Etoposid. Auch die Kombination von Chemo- und Strahlentherapie führt zu einem erhöhten Risiko späterer Krebserkrankungen.

Psychische Belastung

Neben den somatischen Beeinträchtigungen leiden Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren unter Störungen ihres Körperbildes, zum Beispiel durch eine Alopezie, sowie durch Veränderungen infolge Amputation, Umkehrplastik oder eingeschränkter Extremitätenbeweglichkeit. Diese Patienten leiden daher nicht selten unter Anpassungsstörungen, Progredienz- und Rezidivangst.

Nicht selten wird eine lange multimodale Therapie erst im zeitlichen und situativen Abstand aufgearbeitet. Patienten berichten mitunter, immer nur auf die jeweils nächsten Behandlungsschritte reagiert zu haben, und beginnen ihre Krankheitsverarbeitung erst während einer onkologischen Rehabilitationsmaßnahme. Zudem kann (anders als bei anderen Krankheiten des Binde- und Stützgewebes oder auch Erkrankungen aus dem kardiopulmonalen Formenkreis) eine inadäquate Fremd- und Selbstwahrnehmung von Krebskranken in Bezug auf ihre vermeintlich infauste Prognose zur sozialen Stigmatisierung führen. Daher stellt die psychoonkologische Begleitung eine der zentralen Aufgaben der onkologischen Rehabilitation dar.

Voraussetzungen für die Rehabilitation und Begriffsbestimmungen

Begrifflichkeiten und Rehabilitationsinhalte

Im Rahmen der Rehabilitation gibt es viele Begrifflichkeiten, die häufig synonym verwendet oder verwechselt werden. Bei der medizinischen Rehabilitation, dem sogenannten „Heilverfahren“, gilt der

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Grundsatz „Reha vor Rente“. Zur Abwendung einer drohenden Erwerbsminderung bei Berufstätigen beziehungsweise Verbesserung der bestehenden Einschränkung erfolgt nach entsprechender Beantragung beim zuständigen Kostenträger eine intensivierte Maßnahme, in der Regel über 3 Wochen. Ist der Patient bereits Rentenempfänger, ist es das Ziel der Rehabilitation, einen möglichst hohen Grad an Selbstständigkeit im Alltag zu erreichen („Reha vor Pflege“). Beide Ziele inkludieren eine Wiedereingliederung in die Gesellschaft [3]. Hier gibt es, bei der Deutschen Rentenversicherung, mit der medizinisch-beruflich orientierten Rehabilitation (MBOR) eine Unterform. Sie konzentriert sich, neben den orthopädischen Einschränkungen, auf die Arbeitsbedingungen des Patienten. Mit gezielten Maßnahmen und Therapien wird versucht, berufliche Probleme zu lösen und eine Reintegration zu beschleunigen [4].

Die Anschlussheilbehandlung (AHB) bzw. Anschlussrehabilitation (AR) wird im Anschluss an eine akute Krankenhausbehandlung durchgeführt. Diese Maßnahme beginnt im direkten Anschluss an die akutstationäre Behandlung und wird unmittelbar von der primär behandelnden Institution veranlasst. Der Abstand zwischen Entlassung aus dem Akutzentrum und Aufnahme zur AHB darf in der Regel nicht länger als 2 Wochen betragen [5]. Ist ein Beginn innerhalb von zwei Wochen nach Entlassung medizinisch nicht sinnvoll (zum Beispiel bei längerer Ruhigstellung bzw. Entlastung einer Extremität), muss dies im Einzelfall mit dem Kostenträger geklärt werden. Die einzelnen Indikationen mit Voraussetzung zur Anschlussheilbehandlung sind von den Trägern, wie z. B. der deutschen Rentenversicherung, über einen „Indikationskatalog“ definiert [6].

Bei der orthopädischen Rehabilitation liegt der Schwerpunkt der Therapie in der Verbesserung von Funktionen betroffener Knochen- und Weichteile, sodass der Patient wieder in sein möglichst normales Lebensumfeld, sowohl privat als auch beruflich, zurückkehren kann. Ist eine Rückkehr ohne Einschränkung nicht möglich, ist es Aufgabe der Rehabilitationseinheit, den Patienten bezüglich entsprechender Anpassungsmöglichkeiten (Hilfsmittel, Arbeitsplatzveränderungen, Umschulung, häusliche Versorgung, usw.) zu schulen und zu informieren.

Eine onkologische Rehabilitationsmaßnahme sollte durchgeführt werden, wenn durch eine Krebserkrankung Beeinträchtigungen der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft drohen, jedoch eine Kompensation dieser Störungen erwartet wird. Im Gegensatz zur orthopädischen Rehabilitation stehen neben den somatischen und beruflichen Therapiezielen die psychosoziale Betreuung sowie die edukativen Ziele, d. h., die Vermittlung von Informationen zum Leben mit der Krebskrankheit, gleichermaßen im Fokus (Patientenschulung). Dazu zählen beispielsweise Informationen zu Risikofaktoren für die Krebsentstehung, zu wissenschaftlich begründeten und alternativen Therapieverfahren, zum Umgang mit Angst, Schlafstörungen oder Fatigue.

Eine onkologische Akuttherapie (z. B. Strahlentherapie), sollte generell bereits abgeschlossen sein. In der onkologischen Rehabilitation kann jedoch im Gegensatz zur orthopädischen eine systemische Chemo- oder Immuntherapie fortgeführt werden. Wenn allerdings der Rehabilitationserfolg durch medikamentöse Tumortherapien wesentlich beeinträchtigt würde, sollte eine zeitliche Verschiebung in eine Therapiepause oder nach Ende der Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die Einleitung einer Chemotherapie ist nie Teil der onkologischen Rehabilitation, sondern sollte stets akutstationär erfolgen.

Ambulante und stationäre Rehabilitationsverfahren

Jede der genannten Rehabilitationsarten kann ambulant oder stationär durchgeführt werden. Dies muss bereits bei der Antragsstellung berücksichtigt werden. Welche Einrichtung in Frage kommt, entscheidet in der Regel der Kostenträger; dem Wunsch des Patienten kann aber entsprochen werden. Zudem werden von bestimmten Kostenträgern Kombinationsmodelle aus stationärer und ambulanter Behandlung zur Verfügung gestellt.

Bei der ambulanten Rehabilitation werden die Therapien ganztägig in der Rehabilitationseinheit durchgeführt. Der Patient schläft jedoch zuhause bzw. organisiert sich eine eigene Unterkunft. Die ambulante Rehabilitation eignet sich insbesondere für Patienten, die sich selbst im häuslichen Umfeld versorgen können, weitgehend selbstständig mobil sind und sich die Rehabilitationseinheit wohnortnah zum Patienten befindet.

Bei der stationären Rehabilitation werden hingegen sämtliche Therapien sowie Unterkunft und Versor-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

gung des Patienten in einer Rehabilitationseinheit durchgeführt. Vor allem ältere Patienten und Patienten, die sich aufgrund ihrer Diagnose nicht selbstständig versorgen können (Essen, Körperpflege, Mobilität, Medikamenteneinnahme usw.) beziehungsweise einer medizinisch intensiven Kontrolle bedürfen, profitieren von der stationären Rehabilitation.

Träger der Rehabilitationsverfahren

Die Kosten der medizinischen Rehabilitation werden in Deutschland bei Berufstätigen in der Regel von der Deutschen Rentenversicherung Bund bzw. den Länderstellen (DRV) oder bei Arbeits- und Wegeunfällen von der gesetzlichen Unfallversicherung (BG) getragen. Bei Rentnern ist für die orthopädischen Rehabilitationsverfahren zumeist die gesetzliche oder private Krankenkasse (GKV oder PKV) verantwortlich. Sind Patienten berufstätig und privatversichert und zahlen nicht in die Deutsche Rentenversicherung ein, ist hier die Privatversicherung zu belasten.

Eine Ausnahme stellen onkologische Patienten dar. Bei diesen Erkrankungen kann auch bei berenteten Patienten die DRV und nicht die GKV/PKV zuständig sein. Entscheidend ist hierbei der Beginn der Erkrankung. Leistungen der onkologischen Rehabilitation können nach § 15 SGB VI von den Versicherten der gesetzlichen Rentenversicherungen in Anspruch genommen werden. Auch Alters-, Hinterbliebenen- oder Erwerbsminderungsrentner können rehabilitiert werden (§ 31 Abs. 1 Nr. 3 SGB VI). Für onkologische Indikationen können zudem auch nichtversicherte Angehörige von Versicherten oder Rentnern die Leistungen der Rentenversicherung in Anspruch nehmen, um körperliche, seelische, soziale oder berufliche Behinderungen positiv zu beeinflussen. Privatversicherte Patienten können sich gegebenenfalls in Absprache mit ihrer Versicherung auch einen onkologischen Rehabilitationsaufenthalt im Ausland genehmigen lassen.

Grundsätzlich können onkologische Rehabilitationsmaßnahmen innerhalb eines Jahres nach einer Primärbehandlung in Anspruch genommen werden, bei besonderem Rehabilitationsbedarf in Einzelfällen auch weitere Leistungen bis zum Ablauf von zwei Jahren. Treten Rezidiv, Progress oder Metastasierung der Tumorerkrankung auf, wird wie bei einer Primärdiagnose verfahren.

Ziele der Rehabilitation

Das Ziel der Rehabilitation ist von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wie folgt definiert: „Rehabilitation umfasst alle Maßnahmen, die das Ziel haben, die negativen Wirkungen jener Bedingungen abzuschwächen, die zu Aktivitätsstörungen oder Partizipationsstörungen führen, und die somit hilfreich bzw. notwendig sind, um Personen mit Aktivitäts- und Partizipationsstörungen zu befähigen, soziale Integration zu erreichen. Rehabilitation zielt nicht nur darauf ab, Personen mit Aktivitäts- und Partizipationsstörungen die Anpassung ihres Lebens an die Umwelt zu ermöglichen, sondern auch auf Intervention und Vermittlung innerhalb ihrer unmittelbaren Umwelt sowie innerhalb der Gesellschaft insgesamt, um ihre soziale Integration zu erleichtern“ [7]. Speziell in der orthopädischen Rehabilitation bedeutet die Rehabilitation somit die bestmögliche Wiederherstellung der eingebüßten Funktion, z. B. an einem Gelenk, um den Patienten wieder möglichst komplett in sein vorheriges Leben zu integrieren. Hierzu gehört auch die Anpassung von Hilfsmitteln, verschiedene persönliche Unterstützungsmöglichkeiten (z. B. Haushaltshilfe) und ggf. Beratung der Angehörigen. Im Idealfall kann der Patient nach Abschluss seiner Rehabilitation wieder vollständig in sein ursprüngliches Privat- und ggf. Berufsleben zurückkehren.

Voraussetzungen für die Rehabilitation

Voraussetzungen seitens der Klinik

Eine orthopädische Rehabilitationsklinik muss fähig sein, komplexe orthopädisch-unfallchirurgische Patienten nach Abschluss ihrer Akutphase multimodal und interdisziplinär zu rehabilitieren. Die räumlichen Gegebenheiten sollten behindertengerecht sein. Die gängigsten Hilfsmittel (z. B. Gehwagen, Rollator, Unterarmgehstützen usw.) sollten vorhanden sein. Eine orthopädische Rehabilitationsklinik verfügt jedoch in der Regel nicht über eine akutstationäre Versorgungsmöglichkeit mit 24-h-Labor oder Bildgebung. Ebenso ist eine dauerhafte Überwachung der Patienten im Normalfall nicht möglich.

Eine onkologische Rehabiliationsklinik wird von einem Internisten mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie geleitet. Sie verfügt über ein klinisches Labor mit Notfall-Labor sowie diagnostische Ein-

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

richtungen (Sonografie, EKG, Ergo-EKG, Langzeit-Blutdruckmessung, Spirometrie; Röntgen ggf. in Kooperation). Sie muss über behinderten- und rollstuhlgerechte Zimmer verfügen. Da die behandelten Patienten jedoch häufig mobiler sind als in der orthopädischen Rehabilitation, sollte bei höhergradiger Einschränkung der Mobilität seitens der zuweisenden Klinik im Vorfeld Kontakt mit der Rehabilitationsklinik aufgenommen werden.

Voraussetzungen seitens des Patienten

Um eine orthopädische Rehabilitation anzutreten, sollte der Patient bereits sicher frühmobilisiert sein, ohne fremde Hilfe essen können, sich mit Hilfe waschen und sich in der Einrichtung bewegen (ca. 50–100 Meter) können. In der Regel entspricht dies einem Barthel-Index > 70 Punkten. Im Falle der onkologischen Rehabilitation wird ebenfalls vorausgesetzt, dass der Patient frühmobilisiert ist, er sollte sich waschen und auf Stationsebene bewegen können; für die Anreise sollten öffentliche Verkehrsmittel oder der eigene PKW ausreichend sein.

Des Weiteren sollte der Patient belastbar sein für effektive rehabilitative Maßnahmen, motiviert und aufgrund der geistigen Aufnahmefähigkeit und psychischen Verfassung in der Lage, aktiv bei der Rehabilitation mitzuarbeiten. Sind Patienten nicht sicher in der Lage, eine entsprechende Rehabilitationsmaßnahme anzutreten, sollte im Idealfall Rücksprache zwischen den akutmedizinisch versorgenden Ärzten und den Rehabilitationsärzten erfolgen, um dem Patienten eine bestmögliche Versorgung zu ermöglichen. Um eine Rehabilitationsleistung genehmigt zu bekommen, muss der Kostenträger eine positive Rehabilitationsprognose sehen. Bei der DRV bedeutet dies für die orthopädische Rehabilitation eine Vermeidung von Frühberentung bzw. Stabilisierung der beruflichen Leistungsfähigkeit [8]. Eine hohe Pflegebedürftigkeit, die bei weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen eine Palliativbehandlung erfordert, schließt eine onkologische Rehabilitationsmaßnahme aus.

Behandlungsinhalte und -methoden

Interdisziplinärität

Die Rehabilitationsbehandlung erfolgt immer in einem interdisziplinärem Team. Hierzu gehören neben Ärzten und Pflegekräften auch Psychologen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, ggf. Logopäden, Ernährungsberater und Sozialdienstmitarbeiter. So können die Einschränkungen und Funktionsstörungen des Patienten ganzheitlich erhoben und behandelt werden.

Manuelle Therapie/Krankengymnastik

Durch die Therapeuten werden mobilisierende und stabilisierende Übungen durchgeführt, um die individuellen Probleme der Patienten zu behandeln. Hierbei kommen auch spezielle Massage- und Faszientechniken zur Anwendung. Zu den aktiveren Therapieelementen gehört die Gangschule. Das Erlernen eines physiologischen Gangbildes und die Erweiterung der Gehstrecke sind essenziell, um eine möglichst schmerzarme Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu ermöglichen. Auch die Behandlung von Lymphödemen durch manuelle Lymphdrainage, bei schweren Fällen durch komplexe Entstauungstherapie, zählt zu den rehabilitativen Aufgaben.

Medizinische Trainingstherapie

Die medizinische Trainingstherapie, kurz MTT, ist ein muskuläres Aufbautraining an Geräten. Hier werden problemorientiert einzelne Muskelgruppen gekräftigt, aber auch die muskuläre und kardiopulmonale Ausdauer durch Ergometer- und Laufbandtraining verbessert. Die Widerstände der einzelnen Geräte werden im Verlauf der Rehabilitation angepasst, um neue Reize zu schaffen.

In der onkologischen Rehabilitation wird insbesondere auch die aerobe Trainingstherapie eingesetzt, um die allgemeine Leistungsfähigkeit zu verbessern und eine Belastungsdyspnoe zu reduzieren.

Ein wichtiges Ziel der onkologischen Rehabilitation beinhaltet die Motivationsförderung für Sport und körperliche Aktivität. Für häufige Tumorentitäten, insbesondere für Mamma- und Kolonkarzinom, wurde mittels epidemiologischer Daten und retrospektiven Behandlungsstudien belegt, dass Bewegungsmangel einen Risikofaktor für die Tumorentstehung darstellt und die Prognose durch regelmäßige körperliche Aktivität verbessert werden kann [9, 10]. Aufgrund der niedrigen Inzidenz und der histologischen und prognostischen Heterogenität der Sarkome sind entsprechend aussagekräftige Daten für diese Entitäten allerdings nicht zu erwarten.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Balneotherapie/physikalische Maßnahmen

Zu diesen Einheiten zählen Wärme- und Kälteanwendungen sowie die Elektrotherapie. Zusätzlich gibt es je nach Ausstattung der Häuser medizinische Vollbäder und Inhalationstherapie. Bei der Elektrotherapie werden, je nach Indikation, unterschiedliche Stromarten eingesetzt. Diese können schmerzlindernd, durchblutungsfördernd oder muskelkräftigend sein. Durch Wassergymnastik kann bei der Übungsbehandlung die durch die Schwerkraft bedingte Gelenkbelastung ausgeglichen werden.

Sollten nach operativen Eingriffen noch Paresen einzelner Areale bestehen, kann versucht werden, mittels eines speziellen Schwellstroms eine Verbesserung zu erreichen. Auch zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Polyneuropathie werden Reizstrombehandlungen in Verbindung mit funktioneller Ergotherapie mit Sensibilitätstraining eingesetzt.

Psychoonkologische Betreuung

Klinische Psychologen führen Einzel- und Gruppentherapien durch. Sie sollen in der Leitung von Gruppen erfahren sein, beispielsweise zur Schmerz- und Stressbewältigung, zum Nichtrauchertraining oder zur Krankheitsbewältigung. Zusätzliche Qualifikationen in Entspannungstechniken wie dem autogenem Training oder der progressiven Muskelrelaxation nach Jacobson müssen gegeben sein. Bei entsprechender Erfahrung sind besondere Qualifikationen hilfreich, z. B. in der Paar- und Familientherapie sowie der Sexualpsychologie. Ergänzt wird die psychoonkologische Betreuung durch kreative Ergotherapie, Kunst- oder Musiktherapie.

Behandlungsplanung und -ablauf

Die Behandlung beginnt mit einer eingehenden Aufnahmeuntersuchung. Bei dieser erfolgt die Erhebung eines Ganzkörperstatus mit orthopädischer, internistischer sowie neurologischer Befundung. Dabei werden auch die Rehabilitationsbedürftigkeit, -fähigkeit und -prognose überprüft. Im Anschluss werden die Rehabilitationsziele, gemeinsam mit dem Patienten festgelegt. Je nach Befund erfolgt dann die Behandlungsplanung. Bei dieser werden die individuellen Funktionsstörungen des Patienten sowie dessen Leistungsfähigkeit mit einbezogen. Der Therapieplan weist eine Mischung aus aktiven und passiven Therapiemaßnahmen auf und wird während des Aufenthaltes regelmäßig überprüft und angepasst.

Die Anzahl der Behandlungen kann über einzelne Tage schwanken. Ziel sind circa 3–4 Einheiten pro Tag. Bei den Visiten, in der Regel zweimal pro Woche, werden die Behandlungserfolge überprüft und der Therapieplan angepasst. Zum Ende hin sind weitere Absprachen über die häusliche Versorgung und über noch fehlende Hilfsmittel essenziell.

Der Aufenthalt endet mit einem ärztlichen Abschlussgespräch. Hierbei wird überprüft, ob die zu Beginn erarbeiteten Ziele erreicht wurden. Hierzu findet erneut eine körperliche Untersuchung statt. Abgeleitet vom erhobenen Befund erfolgt die Absprache über das weitere Procedere. Hierzu zählen eine Empfehlung für die weitere Therapie sowie bei berufstätigen Patienten gezielte Angebote der Deutschen Rentenversicherung wie z. B. Rehabilitationssport oder die intensive Rehabilitationsnachsorge (IRENA) [11].

Bei noch berufstätigen Patienten wird zum Abschluss eine sozialmedizinische Beurteilung erstellt.

Verwendung der ICF-Systematik in der Behandlungsplanung

Die Rehabilitationsziele und einzusetzenden Behandlungsverfahren werden mit Hilfe der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der WHO definiert [12]. Grundlage ist das biopsychosoziale Modell von Krankheit und Gesundheit. Es werden einerseits die Funktionsfähigkeit und Behinderung hinsichtlich der Körperfunktionen und -strukturen klassifiziert, andererseits die Aktivitäten und die Möglichkeiten des Patienten zur Partizipation beurteilt. Äußere Einflüsse, die die Funktionsfähigkeit und die Partizipation beeinflussen, werden als Kontextfaktoren charakterisiert. Die in der Akutbehandlung gebräuchlichen Krankheitsdefinitionen der ICD gehen nicht in die Systematik der ICF ein; insofern ist die Kommunikation zwischen Akut- und Rehabilitationsmedizinern manchmal erschwert.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Sozialmedizinische Betreuung

Das Ziel der sozialmedizinischen Betreuung ist es, den Patienten möglichst schnell wieder in seinen normalen Alltag zu integrieren. Hierzu gehört neben dem Beruf auch die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben. Verbleiben trotz Rehabilitation physische oder psychische Einschränkungen, werden diese erfasst und weitere Maßnahmen getroffen, um eine Teilhabe am Leben und Arbeitsleben zu ermöglichen.

Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit

Die Entlassung aus der medizinischen Rehabilitation erfolgt in der Regel arbeitsfähig, aus der AHB arbeitsunfähig. Die weitere Rekonvaleszenz entscheidet über die Länge der Arbeitsunfähigkeit. Zusätzlich erfolgt eine quantitative und qualitative Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit [8]. Hierzu wird anhand des Befundes beurteilt, in welchem zeitlichem Rahmen (Vollzeit, Teilzeit bzw. gar nicht) und unter welcher Belastung (leicht, mittelschwer, schwer) die letzte sozialversicherungspflichtige Tätigkeit noch durchgeführt werden kann. Auch muss beurteilt werden, welche Leistungsfähigkeit auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt vorliegt. Sollte durch diese Beurteilung deutlich werden, dass eine Rückkehr in das Arbeitsleben nur noch bedingt möglich ist, kann ein Antrag auf Leistung zur Teilhabe am Arbeitsleben gestellt werden.

Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben

Unter Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben (LTA) fallen sämtliche Maßnahmen der deutschen Rentenversicherung, um den Patienten wieder in das Arbeitsleben zu integrieren. Neben den bereits erwähnten Rehabilitationsmaßnahmen wie medizinische Rehabilitation und MBOR, gehört hierzu auch die berufliche Rehabilitation [13]. Sie beinhaltet gezielte technische und zum Teil personelle Hilfen, um den Arbeitsplatz an die bestehenden Beeinträchtigungen anzupassen. Neben kleineren Hilfsmitteln wie Bürostühlen oder Stehpulten können je nach Tätigkeit auch Umbaukosten für Autos oder personelle Assistenten gewährt werden. Auch Gründerzuschüsse zur Etablierung einer Selbstständigkeit werden ausgezahlt, wenn hierdurch eine dauerhafte Arbeitslosigkeit verhindert werden kann.

Qualitätskontrolle und Rehabilitationserfolg

Qualitätskontrollen

Rehabilitationseinrichtungen unterliegen einer internen und externen Qualitätskontrolle. Jede Rehabilitationsklinik verfügt über ein internes Qualitätsmanagement. Strukturelle Qualitätskriterien, beispielsweise der Personalstand, werden in regelmäßigen Intervallen von Kliniken, die von einem Rentenversicherungsträger belegt werden, an die DRV-Bund gemeldet. In Rehabilitationseinrichtungen werden regelmäßig u. a. Patientenzufriedenheit, Umfang der Leistungserbringung gemäß der Klassifikation therapeutischer Leistungen in der medizinischen Rehabilitation (KTL) überprüft. Durch Visitationen der DRV-Bund wird vor Ort die Umsetzung in den jeweiligen Rehabilitationseinrichtungen in einem standardisierten Verfahren begutachtet und der aktuelle Qualitätsstandard dokumentiert. Entlassungsberichte sind standardisiert zu erstellen und werden stichprobenartig im Peer-Review-Verfahren hinsichtlich der Erfüllung der Vorgaben überprüft.

Sport und Krebs

Körperliches Training und Physiotherapie haben sich innerhalb der letzten 5–10 Jahre in der Rehabilitation von Tumorerkrankungen etabliert und werden sowohl in Rehabilitationskliniken als auch in ambulanten Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Neue Konzepte integrieren eine gezielte Bewegungstherapie angepasst an Tumorerkrankung, Tumorstadium, physischen und psychischen Zustand des Patienten sowie an die aktuelle Tumortherapie. So wird bereits während der Akutphase in der Klinik mit einer Physiotherapie und Trainingstherapie begonnen, diese gleichzeitig mit Chemotherapie und Strahlentherapie durchgeführt und dann in Rehabilitationseinrichtungen fortgesetzt. Hierdurch wird das Ziel verfolgt, dass sowohl die körperliche Belastbarkeit als auch die Psyche stabilisiert werden.

Während der Akutphase in der Klinik inklusive Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie nimmt die körperliche Belastbarkeit dramatisch ab. Dies zeigt sich an subjektiven und objektiven Parametern wie der maximalen Ergometerleistung oder auch den Ergebnissen der Spiroergometrie. Die

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

häufig vorhandene depressive Stimmung und dadurch bedingte Inaktivität fördern dieses zusätzlich. Gerade auch das chronische Müdigkeitssyndrom, „chronic fatigue syndrome", fördert die Spirale von Inaktivität, reduzierter Belastbarkeit und weiterer körperlicher Eingeschränktheit. Deshalb ist es von herausragender Bedeutung, wenn bereits während der Akutphase ein körperliches Training zum Erhalt der Belastbarkeit und psychischen Stabilität durchgeführt wird. Ergänzend muss dann in der Rehabilitationsphase das verbliebene Defizit sukzessive beseitigt werden.

Dafür ist die Kombination aus Physiotherapie plus gezielter medizinischer Trainingstherapie von herausragender Bedeutung. Dabei darf der Fokus nicht allein auf eine defizitorientierte Physiotherapie gelegt werden, sondern sollte – der physischen Konstellation angepasst – auch einem Trainingskonzept folgen. Dieses muss individuell auf den Patienten zugeschnitten sein und die drei Komponenten Flexibilität/Koordination, Kraft und Ausdauer beinhalten. Eine detaillierte Diagnostik, die dann zu einem individuellen Trainingsplan führt, ist unabdingbar. Ein entsprechendes Monitoring muss die Verbesserungsschritte dokumentieren und im Trainingsplan laufend berücksichtigt werden. Eine Kooperation zwischen Sportwissenschaftlern, Physiotherapeuten und behandelnden Ärzten ist hierfür unabdingbar. Eine zusätzliche Kombination mit Ernährungsberatung ist gerade im Hinblick auf kritische Patienten wie auch als Unterstützung zum Muskelaufbau bei Muskeldefizit und Krafttraining sehr sinnvoll.

Ein körperliches Training während der Therapie- und Rehabilitationsphase hat zusätzlich eine positive psychische Komponente. Das Training fördert Eigenständigkeit ebenso wie Körpergefühl und ermöglicht eine aktive Teilnahme am Genesungsprozess, d. h. zentrale Faktoren für die Krankheitsbewältigung der Tumorpatienten. Darüber hinaus reduziert ein körperliches Training auch die Nebenwirkungsrate der Chemotherapie, sodass Standardtherapien besser umgesetzt und dadurch die Effektivität der Therapie optimiert werden kann.

Gerade bei Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren spielt die Rehabilitation eine entscheidende Rolle. Durch die orthopädisch-chirurgischen Defizite bei den häufig auch jüngeren Patienten ist die Rehabilitation klar auf die Physiotherapie fokussiert, muss aber auch um eine Trainingstherapie erweitert werden. Dies beinhaltet vor allem ein gezieltes Ausdauertraining gepaart mit Krafttraining, welches bei Knochentumoren der unteren Extremität auch einbeinig bzw. mittels Handkurbel-Ergometrie auch mit den oberen Extremitäten durchgeführt werden kann.

Tabelle 1. Einfluss einer Sporttherapie auf physische und psychische Faktoren.

Psychische Faktoren
Verbesserung der Körperwahrnehmung
Verbesserung des Erschöpfungs-/Müdigkeitssyndroms („Chronic Fatigue"-Symptomatik)
Verbesserung der Lebensqualität
Vermittlung von positivem Genesungsprozess, auch für das Umfeld
Physische Faktoren
Aktivierung der Muskulatur nach längerer Immobilisierung
Erhalt und Verbesserung der kardiopulmonalen und peripheren Belastbarkeit
Verbesserung der Mobilität im Alltag
Verbesserung der Belastbarkeit im Beruf
Verbesserung der Verträglichkeit von Chemotherapie und Anti-Hormon-Therapie
Prognose
Möglicherweise auch Beeinflussung des Krankheitsverlaufes und der tumorspezifischen Prognose (deutliche Hinweise bei Kolon- und Mamma-Ca.)

Ziel der Therapie nach Operation und anschließender Strahlen-/Chemotherapie ist der Erhalt der körperlichen Belastbarkeit im Vergleich zum Status vor der Diagnosestellung, eine gezielte Verbesserung der kardiopulmonalen Kapazität und der Kraftkomponente, die durchaus den Status vor der Therapie übertreffen kann, sowie eine Stabilisierung und weitere Steigerung in der Nach-Rehabilitationsphase (Tabelle 1). Die Physiotherapie versucht einerseits, gezielt orthopädische Defizite zu beheben, und andererseits, durch Haptik und Massagen das Körpergefühl zu verbessern; sie ist daher essenziell für Patienten mit Knochen-und Weichteiltumoren.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Quintessenz

- **Therapieziele:** Ausgedehnte operative Eingriffe, Radio- und Chemotherapie können zu bleibenden Funktionseinschränkungen führen, die die Aktivitäten der Patienten und die Partizipation am Leben in der Gemeinschaft beeinträchtigen. Zusätzlich leiden die Patienten auch unter einer hohen psychischen Belastung. Durch die orthopädische Rehabilitation sollen Funktionsdefizite des Bewegungsapparats wirksam behoben werden. Die onkologische Rehabilitation konzentriert sich neben den somatischen Therapiemaßnahmen auf die psychoonkologische Betreuung und die Informationsvermittlung zu Erkrankung, Therapieverfahren und Lebensgestaltung. Ziel der Behandlung ist in jedem Fall die Reintegration in das normale Leben und nach Möglichkeit in die Teilhabe am Arbeitsleben.
- **Therapiemaßnahmen:** Die Behandlung erfolgt in der Rehabilitation im multiprofessionellen Team von Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Psychologen, Sozialarbeitern, Pflege und Ärzten, ggf. auch Logopäden, Ernährungsberatern und Sozialdienstmitarbeitern.
- **Kostenträger:** Die Deutsche Rentenversicherung übernimmt die Behandlungskosten für Berufstätige („Reha vor Rente"), für die onkologische Rehabilitation auch bei Rentnern und Angehörigen („Reha vor Pflege"). Ist sie nicht zuständig, trägt die Krankenversicherung die Behandlungskosten. Wird ein Reha-Antrag bei einem nicht zuständigen Kostenträger gestellt, so leitet dieser ihn weiter.
- **Reha-Fähigkeit:** Frühmobilisierter Patient, soll ohne fremde Hilfe zum Essen gehen können, sich waschen und sich auf Stationsebene bewegen können; er muss aufgrund seiner psychischen Verfassung in der Lage sein, aktiv bei der Reha mitzuarbeiten.
- **Medikamentöse Tumortherapie während der Reha:** Strahlentherapie oder Operationen müssen beendet sein. Die Chemotherapie soll für die orthopädische Rehabilitation beendet sein, sie kann aber in der onkologischen Rehabilitation weitergeführt werden.
- **Sport und medizinische Trainingstherapie:** Verbesserung von kardiopulmonaler und peripherer Belastbarkeit, Fatigue, genereller Lebensqualität. Aktivierung der Muskulatur. Verbesserung der Mobilität und der Belastbarkeit im Beruf.

Literatur

1 Wirth CJ, Zichner L (2005) Orthopädie und Orthopädische Chirurgie. In: Tumoren, tumorähnliche Erkrankungen, W. Winkelmann (Hrsg) Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2 Simon MA, Springfield D (1998) Surgery for bone and soft-tissue tumors. Lippincott Raven, Philadelphia
3 DRV „Medizinische Rehabilitation – werden Sie wieder fit" Stand 21.02.2017 www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Navigation/2_Rente_Reha/02_Rehabilitation/02_leistungen/01_medizinisch/medizinische_reha_node.html
4 http://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Inhalt/3_Infos_fuer_Experten/01_sozialmedizin_forschung/downloads/konzepte_systemfragen/konzepte/mbor_datei.pdf?__blob=publicationFile&v=19
5 DRV „Anschlussrehabilitation (AHB) – nach stationärer Krankenhausbehandlung" Stand 21.02.2017 www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Inhalt/2_Rente_Reha/02_reha/02_leistungen/02_ahb.html
6 DRV „Indikationen für Leistungen zur medizinischen Rehabilitation" Stand 21.02.2017 http://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Inhalt/3_Infos_fuer_Experten/01_sozialmedizin_forschung/01_sozialmedizin/01_fachinfo_reha/01_indikationen.html
7 Schuntermann M (1999) Behinderung und Rehabilitation: Die Konzepte der WHO und des deutschen Sozialrechts. Die neue Sonderschule 44 5: 342–363
8 Deutsche Rentenversicherung Bund: Der ärztliche Reha-Entlassungsbericht. Dezember 2015
9 Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. J Am Med Ass 293: 2479–2486
10 Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D et al (2006) Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. J Clin Oncol 24: 3535–3542
11 DRV, IRENA – Nachsorge in Bayern. Stand 21.02.2017 http://www.deutsche-rentenversicherung.de/Bund/de/Inhalt/2_Rente_Reha/02_reha/05_fachinformationen/03_infos_fuer_reha_einrichtungen/6_nachsorge/irena_index.html?cms_submit=Los&cms_resultsPerPage=5&cms_templateQueryString=IRENA
12 http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icf/
13 DRV, Berufliche Rehabilitation. Stand 21.02.2017 http://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Navigation/2_Rente_Reha/02_Rehabilitation/02_leistungen/07_berufliche_reha/berufliche_reha_node.html

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Palliativmedizinische Aspekte in der Betreuung von Patienten mit Sarkomen

J. Anneser, C. Bausewein, F. Ferrari-von Klot, I. Teichert-von Lüttichau

Palliativmedizin – Definition, Zielsetzung

Die Weltgesundheitsorganisation fasst grundlegende Charakteristika der Palliativmedizin [1] in der folgenden kurzen Definition zusammen:

> „Palliativmedizin ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit den Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, gewissenhafte Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art."

Als wesentliche Ziele und Charakteristika palliativmedizinischer Betreuung lassen sich festhalten:

- Palliativmedizin zielt auf den Erhalt von Lebensqualität und schließt in die Behandlung – neben den physischen Beschwerden – auch psychosoziale und spirituelle Fragestellungen mit ein.
- Auch die Zugehörigen werden in die Behandlung miteingebunden; dies betrifft deren eigene psychische oder spirituelle Themen, aber besonders auch praktische Fragen der weiteren Versorgung und Betreuung des Kranken. Hierzu bedarf es häufig der Unterstützung durch ein multiprofessionelles Palliativteam.
- Palliativmedizinische Betreuung sollte frühzeitig – nicht erst in der Terminalphase – initiiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine frühe Einbindung der Palliativmedizin bei Patienten mit Lungentumoren die Lebensqualität verbessern und sogar das Überleben verlängern kann [2].
- Sterben wird als Teil des Lebens gesehen und als normaler Prozess betrachtet. Auch die Unterstützung der Zugehörigen in der Trauerphase ist eine Aufgabe palliativmedizinischer Betreuung.

Palliativmedizinische Betreuung ist in den vergangenen Jahren zum festen Bestandteil der Versorgung von Patienten mit Sarkomen geworden [3, 4]. In Deutschland bestärkte das 2015 in Kraft getretene Gesetz zur Verbesserung der Hospiz- und Palliativversorgung (HPG) den Anspruch auf Palliativversorgung und legte diese als ausdrücklichen Bestandteil der Regelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) fest [5].

Die Form und Intensität palliativmedizinischer Betreuung orientiert sich individuell an den Bedürfnissen der Kranken und ihren Zugehörigen. Ein tragfähiges Betreuungsnetz ist im stationären wie im ambulanten Bereich eine wichtige Voraussetzung für eine gelungene Begleitung in der letzten Lebensphase.

Adressen palliativmedizinischer Angebote in Bayern unter: http:// www.stmgp.de/gesundheitsversorgung/sterbebegleitung/palliativversorgung

Ambulante Versorgung

Die ambulanten palliativmedizinischen Angebote werden prinzipiell unterschieden in eine „allgemeine ambulante Palliativversorgung" (AAPV) und die „spezialisierte ambulante Palliativversorgung" (SAPV).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Allgemeine ambulante Palliativversorgung (AAPV)/Hausärztliche Versorgung

Die bei Weitem größte Anzahl der Palliativpatienten wird von ihrer Hausärztin oder ihrem Hausarzt und den niedergelassenen Fachärzten betreut. Eine Unterstützung durch Mitarbeiter eines ambulanten Hospizdienstes kann hier zusätzlich hilfreich sein. Ein kleinerer Anteil der Patienten benötigt die Betreuung durch ein Team der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) oder muss stationär palliativmedizinisch behandelt werden. Ziel der AAPV ist die Unterstützung der Patienten und seiner Familie im häuslichen Umfeld, Krankenhaus oder im Alters- oder Pflegeheim.

Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV)

Zunehmend, aber noch nicht flächendeckend, arbeiten die Teams der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV). Diese bieten ärztliche und (beratende) pflegerische Leistungen, insbesondere zur Schmerztherapie und Symptomkontrolle an. Zudem können viele Patienten eine 24h-Rufbereitschaft in Anspruch nehmen. Ziel ist es, die Betreuung von Schwerkranken innerhalb der vertrauten häuslichen Umgebung zu ermöglichen. Anspruch auf SAPV-Betreuung haben „Versicherte mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei einer zugleich begrenzten Lebenserwartung, die eine besonders aufwendige Versorgung benötigen“ (Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses der Krankenkassen). Verordnet werden kann wahlweise:

- Beratung
- Koordination
- Teil- oder Vollversorgung

Stationäre Einrichtungen

Palliativstationen und Hospize bieten ihre Unterstützung für Patienten an, wenn deren Versorgung zu Hause vorübergehend oder dauerhaft nicht möglich ist. Zunehmend sind in vielen Krankenhäusern auch palliativmedizinische Dienste tätig.

Palliativstationen

Palliativstationen sind an Akutkrankenhäuser angegliedert. Sie dienen kurzzeitigen Interventionen z. B. zur fokussierten Symptomkontrolle oder zur Krisenintervention. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer beträgt ca. 2 Wochen. Die Kosten für die Behandlung auf einer Palliativstation werden von der Krankenversicherung übernommen.

Konsiliardienste

An vielen Akuthäusern arbeiten palliativmedizinische Konsiliardienste – auch: „palliativmedizinische Dienste“. Dies sind multiprofessionelle Teams, die Patienten auf Anforderung in der jeweiligen Fachabteilung mitbetreuen. Hauptaufgabengebiete sind hier die Symptomkontrolle, psychosoziale Unterstützung sowie die Planung und Vorbereitung der Entlassung.

Stationäre Hospize

Hospize sind Pflegeeinrichtungen für schwerkranke Menschen mit begrenzter Lebenserwartung (max. 6 Monate). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer ist etwa ein Monat, wobei die überwiegende Mehrheit der aufgenommenen Patienten im Hospiz verstirbt. Die medizinische Betreuung wird durch niedergelassene Ärzte gewährleistet. Daher ist Voraussetzung für eine Aufnahme im Hospiz, dass eine weitgehend stabile Symptomkontrolle besteht. Angehörige können tageweise beim Patienten oder in einem eigenen Besucherzimmer übernachten. Die Finanzierung erfolgt als Mischfinanzierung durch die Krankenversicherung und Pflegeversicherung.

Kommunikation

Die Heterogenität der Art und des Krankheitsverlaufs von Sarkomen bedingt, dass unterschiedliche Themen im Verlauf der Erkrankung mit dem Patienten und seinen Zugehörigen besprochen werden müssen. Eine besondere Herausforderung ist hierbei das „Überbringen schlechter Nachrichten“. Dies beinhaltet nicht nur die Eröffnung der Diagnose einer lebensbedrohlichen Erkrankung, sondern auch beispielsweise die Mitteilung, dass eine Therapie nicht wie erwünscht angeschlagen hat, eine erneute Operation ansteht oder ein Tumor sich weiter ausgebreitet hat.

Es ist wichtig, schlechte Nachrichten „gut“ zu vermitteln, da:

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

- Patienten diese Gesprächssituation oft als ein einschneidendes Lebensereignis erinnern,
- negative Erfahrungen in dieser Extremsituation Ängste und Depressionen (mit-) verursachen können,
- positive Erfahrungen die Krankheitsverarbeitung erleichtern und ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis begründen können.

Es gibt verschiedene Leitlinien zur Planung und Durchführung eines solchen Gesprächs, z. B. „**SPIKES“** [6]. Dies ist ein Akronym für die wichtigsten Gesprächsregeln beim „Überbringen schlechter Nachrichten“, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden:

Setting up the interview

- Zunächst sollte eine ungestörte Umgebung geschaffen werden – Angehörige sollen miteinbezogen werden, wenn der Patient/die Patientin es wünscht. Dieses Angebot sollte ihm/ihr aber aktiv gemacht werden.
- Es sollte ausreichend Zeit eingeplant werden.
- Wesentliche Informationen über Prognose und Behandlungsmöglichkeiten und wichtige Befunde sollten bereitgehalten werde (z. B. Röntgenbilder, Laborbefunde).

Perception

- Bei Gesprächsbeginn sollte zunächst ein Überblick über den Wissensstand und die Krankheitswahrnehmung der Patienten gewonnen werden.

Invitation

- Es gibt Patienten, die möglichst viele Einzelheiten über ihre Erkrankung wissen möchten. Andere Patienten wünschen dies jedoch nicht. Die Einstellung des Patienten/der Patientin zu diesem Punkt sollte zu Gesprächsbeginn erfragt werden.

Knowledge and information

- Die Sprache soll dem Patienten angemessen sein. Medizinische Fachausdrücke müssen erklärt, Euphemismen vermieden werden.
- Die relevante Information muss schrittweise übermittelt werden.
- Nach jedem Schritt ist es notwendig, sich zu vergewissern, ob der Patient die Information auch verstanden hat.
- Nach jedem Schritt ist zu entscheiden, ob der Patient bereit und willens ist, weitere Informationen zu bekommen.
- Das Gespräch sollte nicht fortgesetzt werden, wenn der Patient für den Moment nicht mehr Information verkraften kann.

Emotions

- Es ist wichtig, Emotionen des Patienten wahrzunehmen und zu benennen.
- Der Arzt soll hierfür Verständnis und Respekt signalisieren.
- Es ist entlastend, auch hier Unterstützung anzubieten.

Summary and strategy

- Am Ende des Gesprächs sollte eine Zusammenfassung gegeben werden.
- Eine klare Verabredung, z. B. für einen nächsten Termin, sollte getroffen werden.
- Infomaterial bzgl. Selbsthilfegruppen o. Ä. sollte bereitgehalten werden.

Symptomkontrolle

Je nach Art, Lokalisation und Stadium des Sarkoms können unterschiedlichste Beschwerden und Symptome auftreten. Die von Sarkompatienten am häufigsten genannten Beschwerden unterscheiden sich wenig von denen anderer Tumorpatienten und beinhalten Schmerz und Atemnot, seltener auch Übelkeit [7]. Aufgrund der Heterogenität der Sarkomerkrankungen und der Vielzahl der daraus resultierenden Symptome werden im Folgenden nur diese drei häufigen Beschwerden sowie Symptome am Lebensende besprochen.

Schmerzen

Die wichtigsten Prinzipien zur Planung einer Schmerztherapie wurden 1996 von der WHO zusammengefasst. Bei deren Beachtung lassen sich ca. 80 % aller Schmerzpatienten zufriedenstellend behandeln:

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

„by the mouth“

Wann immer möglich, sollte die Gabe von oralen Analgetika anderen Darreichungsformen vorgezogen werden.

„by the clock“

Längeres Vorhandensein von Schmerzen kann zu deren Chronifizierung führen, die eine weitere Behandlung erschwert. Daher muss bei längerdauernden Schmerzen die Gabe der nächsten analgetischen Dosis nach einem festen Zeitplan erfolgen, nämlich bevor erneute Schmerzen auftreten.

„by the ladder“

Analgetika für einen bestimmten Patienten werden nach der Schmerzintensität und dem Schmerzcharakter ausgewählt. Die Medikamente der jeweiligen Stufe werden solange höher dosiert, bis der Schmerz zufriedenstellend behandelt ist. Reicht die analgetische Wirkung einer Stufe nicht (mehr) aus, so ist auf die nächst höhere überzugehen. Ausnahme sind sehr starke akute Schmerzen, hier kann die Stufe 2 (s. unten) übersprungen werden.

- Stufe 1: Nicht-Opioide haben einen Opiatrezeptor-unabhängigen Wirkungsmechanismus. Beispiele sind Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac oder Metamizol (Tabelle 1)
- Stufe 2: mittelstarke Opioide werden zusätzlich zu Nicht-Opioiden gegeben. Beispiele für mittelstarke Opiode sind Tramadol oder Tilidin (Tabelle 2)
- Stufe 3: starke Opiode ersetzen die mittelstarken Opioide. Beispiele für starke Opiate/Opioide sind Morphin, Hydromorphon, Fentanyl, Oxycodon, L-Methadon (Tabelle 3)

Wird ein Opiat/Opioid gegen ein anderes ausgetauscht, ist dessen relative analgetische Potenz zu beachten (vgl. Tabelle 4).

Die Medikation jeder Stufe kann ergänzt werden durch adjuvante Medikamente (Koanalgetika). Dies sind Medikamente, die primär nicht als Analgetika eingesetzt werden, aber die bei

Tabelle 1. Analgetika der WHO-Stufe 1 (Auswahl).

Substanz	Wirkdauer (ret.= retardiert)	Einzeldosis Tagesmaximaldosis (TMD)	Anmerkungen
Nichtsaure, antipyretische Analgetika			
Metamizol (z. B. Novalgin®)	4 h	500–1000 mg (TMD 6 g)	Spasmolytische Wirkung NW: Agranulozytose, Blutbildkontrollen!
Paracetamol (z. B. Ben-u-ron®)	4–6 h	500–1000 mg (TMD 4–6 g)	Keine antientzündliche Wirkung hepatotoxisch bei Überschreiten der TMD
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)			
Ibuprofen (z. B. Imbun®)	4–6 h (ret. 8–18 h)	200–800 mg (TMD 2,4 g)	Gastrointestinale NW: immer Magenschutz! Nierenfunktionsstörungen
Diclofenac (z. B. Voltaren®)	4–6 h (ret. 8–12 h)	25–100 mg (TMD 200–300 mg)	
Selektive COX-2-Hemmer			
Celecoxib (z. B. Celebrex®)	12 h	100–200 (TMD 400 mg)	Weniger ausgeprägte gastrointestinale NW als NSAIDs NW: Ödeme, Hypertonie, Kopfschmerzen, Übelkeit KI: thrombembolische Ereignisse Für die Tumorschmerztherapie bisher nicht zugelassen!
Etoricoxib (z. B. Arcoxia®)	24 h	60–120 (TMD 120 mg)	

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 2. Beispiele für mittelstark wirksame Opioide und ihre Dosierung (Auswahl).

Wirkstoff	Orale Dosis (Tagesmaximaldosis)	Dosierungsintervall
Codein (z. B. codi OPT®)	30–100 mg (300 mg)	4 h
Dihydrocodein (z. B. DHC 60/90/120®)	60–300 mg (700 mg)	8–12 h
Tramadol (z. B. Tramal®)	50–100 mg (unretardiert) 100–300 mg (retardiert) (900 mg)	2–4 h (unretardiert) 8–12 h (retardiert)
Tilidin/Naloxon (z. B. Valoron®)	50–100 mg (unretardiert) 100–300 mg (retardiert) (600 mg)	2–4 h (unretardiert) 8–12 h (retardiert)
Tapentadol (Palexia®)	50–250 mg (retardiert) (500 mg)	12 h (retardiert)

Tabelle 3. Beispiele für stark wirksame Opiate/Opioide (Auswahl) und ihre Dosierung.

Wirkstoff	Darreichungsformen	Analget. Äquivalenz im Vergleich zu Morphin (p.o.)	Applikationsintervall
Morphin	Morphin Tropfen 0,5%, 2%	1	4 h
	Morphin Tabletten (z. B. Sevredol®)	1	4 h
	Morphin Retard Kapseln (z. B. MST-Retard®)	1	12–24 h
	Morphin Granulat (z. B. MST-Retard-Granulat®)	1	8–12 h
	Morphin Suppositorien (z. B. MSR Mundipharma®)	1	4 h
	Morphin Injektionslösung (z. B. MSI Mundipharma®)	3	4 h
Hydromorphon	Unretardiertes Hypromorphon (z. B. Palladon®)	7,5	4 h
	Retardiertes Hydromorphon (z. B. Palladon ret.®, Jurnista®)	7,5	12–24 h
Oxycodon	Oxycodon (z. B. Oyxgesic®)	1,5–2	8–12 h
Fentanyl	Fentanyl TTS (z. B. Durogesic®)	60–150	72 h (Pflasterwechsel)
Buprenorphin	Buprenorphin TTS (z. B. Transtec®)	60–100	72–96 h (Pflasterwechsel)
	Buprenorphin sublingal (z. B. Temgesic®)	60–100	6–8 h

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 4. Ungefähre analgetische Potenz von Opioiden (Auswahl) im Vergleich zu Morphin.

Opioid	Potenz im Verhältnis zu Morphin
Mittelstark wirksame Opioide	
Codein	1/10
Dihydrocodein	1/10
Tramadol	1/5–1/10
Tilidin/Naloxon	1/10
Tapentadol	1/3–1/2
Stark wirksame Opioide	
Oxycodon	1,5–2
Levomethadon	2–4, Titration!
Hydromorphon	7,5
Buprenorphin	60–100
Fentanyl	100–150

bestimmten Schmerzarten eine schmerzlindernde Wirkung haben können, z. B.

- neuropathische Schmerzen: Antidepressiva, Antikonvulsiva
- bei Knochenschmerzen durch Metastasen: Bisphosphonate
- bei kolikartigen Schmerzen: z. B. Butylscopolamin

Konzept des „total pain"

Das Konzept des „total pain" geht auf die Begründerin der modernen Palliativmedizin, *Dame Cicely Saunders* zurück. Es besagt, dass Schmerz nicht allein Ausdruck eines definierten pathophysiologischen Geschehens ist. Das Schmerzerleben wird wesentlich beeinflusst durch zusätzliche psychische, soziale und spirituelle Faktoren. Eine effektive Schmerzbehandlung schließt eine optimale pharmakologische Behandlung ein, muss jedoch gleichzeitig Unterstützung im psychosozialen, emotionalen und ggf. spirituellen Bereich anbieten.

Atemnot

49 % der Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen leiden unter Atemnot [7]. Atemnot kann hier eine Reihe von Ursachen haben, z. B.:

- eine Mitbeteiligung der Lunge durch die Grunderkrankung (durch Primärtumor, Metastasen, malignen Pleuraerguss)
- zusätzliche Erkrankungen oder Komplikationen, die die Lunge betreffen (z. B. Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Pneumonie, Lungenfibrose als Behandlungsfolge)
- „extrapulmonale" Ursachen: Kachexie, abdominelle Raumforderung, Anämie
- psychosoziale Ursachen (z. B. „Angst vor dem Ersticken")

Wann immer es möglich ist, sollte die Atemnot **kausal** behandelt werden (z. B. Pleurapunktion).

Folgende **nichtpharmakologische** Maßnahmen können zu einer Linderung der Atemnot beitragen:

- Dem Patienten Raum und Luft verschaffen (geöffnetes Fenster, unangenehme Gerüche vermeiden).
- Ein Taschenventilator kann Linderung bewirken.
- Training von Entspannungstechniken oder kognitive Techniken zum Umgang mit Atemnot.
- **O_2-Gabe** ist abhängig von der Ursache der Atemnot und den Wünschen des Patienten:
  - Bei Patienten mit therapierefraktärer Dyspnoe und Dyspnoe in der Terminalphase wirkt die O_2-Gabe nicht besser als die Gabe von Raumluft [9, 10]. Die Linderung der Dyspnoe scheint eher durch den Luftzug als durch die O_2-Gabe selbst zustande zu kommen.
  - Nebenwirkungen einer O_2-Gabe sind Mundtrockenheit, eine ausbleibende Gewöhnung an einen niedrigen O_2-Partialdruck und psychische Abhängigkeit
  - O_2-Gabe kann aber auch gelegentlich als ein sinnvolles Placebo eingesetzt werden, sollte jedoch im Blick auf die Nebenwirkungen sorgfältig erwogen werden.

Medikamentöse Behandlung der Atemnot

- Die wichtigsten Medikamente zur Behandlung der Atemnot bei Palliativpatienten sind Opiate/Opioide. Startdosierungen bei opiatnaiven Patienten s. Tabelle 5. Bei Patienten, die bereits Opiate erhalten, wird die Dosis um 30–50 % gesteigert. Auch eine Opiatrotatation kann die Symptome einer Dyspnoe lindern.
- Zur Behandlung der Angstkomponente sind Benzodiazepine und sedierende Neuroleptika geeignet (Tabelle 5).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 5. Medikamente (Auswahl) zur symptomatischen Behandlung der Dyspnoe.

Substanzen	Applikationsform	Startdosierung
Opiate		
Morphin (z. B. Sevredol®)	Oral als Tropfen oder Tabletten	2,5–5 mg/4 h, Dosissteigerung nach Bedarf
Morphin	Subkutan oder in der Spritzenpumpe	10–30 mg/d
Hydromorphon (z. B. Jurnista®)	Retardtablette	4 mg/d
Benzodiazepine		
Lorazepam (z. B. Tavor®)	Tablette oder Bukkaltablette	1 mg/6–8 h
Midazolam (z. B. Dormicum®)	Spritzenpumpe s.c.	10–30 mg/24 h
Sedierendes Neuroleptikum		
Levomepromazin (z. B. Neurocil®)	Tabletten, Tropfen	5–20 mg 3 x tgl.

Übelkeit

Übelkeit und Erbrechen können bei Patienten mit Sarkomen die unterschiedlichsten Ursachen haben, z. B.:

- Primär gastrointenstinale Ursachen (Ileus/intestinale Obstruktion durch Raumforderung)
- Soor
- Medikamente (z. B. Opiate, Antibiotika, Digitalis)
- Metabolische Ursachen (z. B. Hyperkalzämie, Nierenversagen, Infektionen)
- Toxische Ursachen: durch Bestrahlung oder Chemotherapie
- Hirndruck
- In Verbindung mit Schwindel: Labyrinthaffektion oder Mitbeteiligung zentralnervöser vestibulärer Bahnen
- Schmerzen
- Husten
- Psychosozial: Angst, Depression

Die Auswahl des Medikaments zur Behandlung der Übelkeit sollte sich nach der wahrscheinlichsten Ursache richten (Tabelle 6). Bisweilen ist die Kombination von Antiemetika mit verschiedenen Wirkungsmechanismen notwendig. Die Antiemetika sollten hierbei nach einem festen Schema gegeben werden. Verhindert Erbrechen oder eine Passagestörung die orale Resorption, muss auf s.c. oder i.v. Gabe ausgewichen werden.

Symptome in der Sterbephase

Rasselatmung

Die terminale Rasselatmung („death rattle“) tritt bei 60–90 % der Sterbenden auf. Es handelt sich um eine geräuschvolle Atmung durch Sekretansammlungen in Oropharynx, Tr achea oder Bronchien, die nicht mehr abgehustet werden können. Für Angehörige kann dieses Symptom eine große Belastung darstellen, da es häufig als Zeichen einer Atemnot interpretiert wird. Inwieweit der Patient selbst durch die Rasselatmung beeinträchtigt wird und diese ihn belastet, ist ungeklärt. Linderung kann erreicht werden durch Halbseitenlagerung oder Lagerung in halbaufrechter Position zum leichteren Abfluss des Sekrets und medikamentöse Reduktion des Bronchialsekrets. Infusionen sollten spätestens zu diesem Zeitpunkt beendet oder reduziert werden. Eine oropharyngeale Absaugung ist kritisch zu sehen, da diese für nicht bewusstseinsklare Patienten sehr unangenehm sein kann und einen Reiz für eine erneute, verstärkte Sekretion darstellt. Medikamentös kann zur Sekretreduktion eingesetzt werden:

- Scopolamin (Scopoderm TTS®): 0,33 mg/d
- Butylscopolamin (Buscopan®): Dosis: 20–80 mg/d s.c. als Dauerinfusion
- Glycopyrronium (Robinul®): Dosis: 0,2 mg 6-stündlich s.c. oder 0,6–1,2 mg/d s.c.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Tabelle 6. Die häufigsten Medikamente zur Behandlung der Übelkeit und deren Nebenwirkungen.

Präparat	Substanzgruppe	Dosierung bei Übelkeit	Häufige Nebenwirkungen/ Besonderheiten
Haloperidol (Haldol®)	Neuroleptikum	p.o.: 0,5–1,5 mg 3 x tgl. s.c.: 3–20 mg/24 h	Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) (bei Dosis > 5 mg/d), kardiale NW
Levomepromazin (Neurocil®)	Neuroleptikum	p.o.: 1–5 mg 2 x tgl s.c.: 5–10 mg/24 h	Sedierung, EPS, anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, kardiale NW)
Metoclopramid (Paspertin®)	Motilitätsverändernde prokinetisch wirkende Substanz/prokinetisch	p.o.: 10–20 mg 4–6 x tgl. s.c.: 40–100 mg/24 h	EPS, Vorsicht bei Subileus, V.a. Ileus
Domperidon (Motilium®)	Motilitätsverändernde Substanz	p.o.: 10–20 mg 3–4 x tgl.	Vorsicht bei Subileus, V.a. Ileus
Ondansetron (Zofran®)	5-HT3-Antagonist	p.o.: 8 mg 2–3 x tgl.	Einsatz vorwiegend bei Chemo- und Radiotherapie induzierter Übelkeit NW: Obstipation
Dimenhydrinat (Vomex®)	Antihistaminikum	p.o.: 50–100 mg 3–4 x tgl. s.c.: 100–300 mg/24 h rektal: 150 mg 3 x tgl.	Sedierung, anticholinerge NW
Dexamethason (Fortecortin®)	Steroid	4 mg morgens p.o. oder s.c.	Steroidtypische NW: Myopathie, neuropsychiatrische, gastrointestinale NW
Scopolamin (Scopoderm TTS®)	Anticholinergikum	transdermal: 1 mg/3 d	Sedierung, anticholinerge NW

Delir (terminale Agitation)

Bis zu 85 % der onkologischen Patienten entwickeln in der Terminalphase ein delirantes Syndrom, das oft auch als „terminale Agitation“ bezeichnet wird. Es kann sich durch Unruhe, nicht zusammenhängendes Sprechen, Desorientiertheit, Angst, Halluzinationen oder paranoide Wahnvorstellungen bemerkbar machen. Typisch ist eine deutliche tageszeitliche Fluktuation der Symptome mit Verschlechterung während der Nacht.

Es gibt es eine Vielzahl von möglichen Ursachen für das Auftreten eines Delirs in der Terminalphase, z. B.:

- Metabolische Ursachen wie Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes (Dehydrierung, Hyperkalzämie, Hypo- und Hyperglykämie, etc.).
- Nebenwirkungen von Medikamenten bzw. deren Entzug.
- Physische Beeinträchtigungen wie Schmerzen und Müdigkeit können bei der Entstehung ebenso eine Rolle spielen wie psychosoziale Ursachen z. B. Umgebungswechsel, Depression oder (Todes-)Ängste.
- Schließlich kann auch das Fortschreiten der Grunderkrankung durch Organversagen oder die Ausweitung des Krankheitsprozesses auf das Zentralnervensystem ursächlich für ein Delir sein.

Wann immer möglich und sinnvoll, sollte eine **kausale** Therapie des Delirs erfolgen, z. B. Korrektur

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

einer Hyperkalzämie, Therapie eines Harnwegsinfektes etc. Der Medikamentenplan des Patienten sollte kritisch überprüft werden. Einzelne Medikamente müssen bei Verdacht abgesetzt oder umgesetzt werden. Insbesondere ist bei Patienten, die Opioide erhalten, eine Opoidrotation zu erwägen.

Die wichtigsten Maßnahmen zur Therapie des Delirs bei Patienten in der Terminalphase sind **nichtmedikamentös**:

- Es ist darauf zu achten, die Umgebung ruhig und sicher zu gestalten. Die Betreuung durch möglichst eine bestimmte Pflegekraft pro Schicht sollte gewährleistet werden.
- Alle Maßnahmen, die den unruhigen Patienten beeinträchtigen (z. B. Blutdruck- und Fiebermessen, i.v.-Zugänge, Blasenkatheter) sollten auf das unbedingt notwendige Maß reduziert werden.
- Es ist wichtig, dem Patienten die Reorientierung möglichst zu erleichtern und seine Ängste dadurch zu reduzieren (bekannte Personen und vertraute Gegenstände).

Medikamentös sind Neuroleptika die Therapie der Wahl beim Delir auch in der palliativen Situation:

- Der Goldstandard ist hier das hochpotente Neuroleptikum Haloperidol (Haldol®) Dosis: Start mit 0,5–1 mg, 4stdl. bis Wirkungseintritt
- Alternativ kommen auch atypische Neuroleptika wie Risperidon (Risperdal®) Startdosis: 0,5 mg 2 x tgl. oder Quetiapin (Seroquel®) Startdosis: 12,5–25 mg 2 x tgl. in Frage.
- Benzodiazepine werden aufgrund der häufigen paradoxen Wirkung in der Regel nur in Kombination mit Neuroleptika eingesetzt.

Ernährung und Flüssigkeit am Lebensende

> „Die Hilfe besteht in palliativmedizinischer Versorgung und damit auch in Beistand und Sorge für die Basisbetreuung. Dazu gehören nicht immer Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, da sie für Sterbende eine schwere Belastung darstellen können. Jedoch müssen Hunger und Durst als subjektive Empfindungen gestillt werden.“ [11]

Nicht selten werden Patienten – oft bis in die Sterbephase hinein – große Mengen intravenöser Flüssigkeit verabreicht. Hinter dieser Maßnahme steht meist die Sorge, dass der Patient „verdursten“ könnte. Da es im Verlauf der Sterbephase relativ früh zu einer Einschränkung der Nierenfunktion mit verminderter Flüssigkeitsausscheidung kommt, führt dies häufig zu einer Bildung von Ödemen in Weichteilen und Lunge, die zu einer erheblichen Zunahme der Symptomlast führen. Das Durstgefühl bei Palliativpatienten ist jedoch im Wesentlichen abhängig von der Trockenheit der Mundschleimhäute, nicht jedoch von der Menge der zugeführten Flüssigkeit.

- Flüssigkeitsnormen für junge, gesunde Menschen sind daher auf sterbende Menschen in reduziertem Allgemeinzustand nicht anzuwenden: 500 ml in 24 h sind meist völlig ausreichend.
- Insgesamt ist der Zustand einer mäßigen Dehydrierung in der Sterbephase offensichtlich für eine optimale Symptomkontrolle vorteilhaft. Es findet sich bei diesen Patienten:
  - weniger Erbrechen
  - weniger Verschleimung und Husten
  - weniger Ödeme in Gewebe, Lunge und Abdomen
  - eine erhöhte Endorphinausschüttung und in der Folge:
  - weniger Schmerzen

Analog hierzu wird auch eine parenterale Ernährung häufig bis in die letzten Lebensstunden fortgesetzt.

- Einzig sinnvoller Grund für eine parenterale Ernährung in der Terminalphase kann nur die Vermeidung eines Hungergefühls sein. Dieses ist jedoch meist lange vor dem Einsetzen der eigentlichen Sterbephase sehr reduziert. Größere Nahrungsmengen können in der Terminalphase nicht mehr verstoffwechselt werden und können im Gegenteil eine zusätzliche Belastung für den Organismus darstellen.
- Der Grund für die Fortsetzung der Ernährung ist häufig, dass das Eintreten des Sterbeprozesses verkannt wird oder dass (mehr oder weniger) unbewusst vom Personal signalisiert werden soll, dass „alles für den Patienten getan wird“.

Es ist hilfreich, die aktuelle Situation des Patienten mit dem Pflegepersonal und den Angehörigen zu besprechen. Es können hier Alternativen aufgezeigt werden, wie diese dem Kranken Fürsorge zeigen können (z. B. Mundpflege, Massagen).

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Vorausverfügungen

Grundsätzlich benötigt nach deutschem Recht jeder Mensch, der nicht in der Lage ist, seine Angelegenheiten ganz oder teilweise zu regeln, einen gesetzlichen Vertreter. Ein Verwandtschaftsverhältnis (Ehegatte, Kind, Eltern beim volljährigen Kind) berechtigt hierzu nicht automatisch. Es wird in diesem Fall vom Betreuungsgericht ein gesetzlicher Betreuer bestellt, außer es wurde vom Betroffenen vorausschauend eine Vorsorgevollmacht erstellt.

Die Vorsorgevollmacht

In einer Vorsorgevollmacht wird vom Vollmachtgeber im Voraus bestimmt, wer für ihn Entscheidungen treffen soll, wenn er hierzu nicht mehr in der Lage ist. Der Bevollmächtigte muss in diesem Fall nicht zusätzlich vom Betreuungsgericht bestellt werden.

Der Bevollmächtigte muss sich hierbei jedoch an den (mutmaßlichen) Willen des Vollmachtgebers halten, z. B. muss er eine Patientenverfügung (s. u.) berücksichtigen. Hier wird deutlich, wie wichtig es ist, dass der Bevollmächtigte den Willen des Betroffenen auch tatsächlich gut kennt. Bei einer ärztlichen Beratung zur Vorsorgeplanung ist es daher wesentlich, beide Seiten (Vollmachtgeber und -nehmer) miteinzubeziehen.

Die Patientenverfügung

Die Patientenverfügung ist eine schriftliche Vorausverfügung eines Volljährigen für den Fall der Einwilligungsunfähigkeit, ob bestimmte Untersuchungen, Eingriffe oder Heilbehandlungen untersagt oder gestattet werden.

Für Patientenverfügungen in Deutschland gilt folgendes:

- Patientenverfügungen sind verbindlich. Es gibt keine „Reichweitenbegrenzung“, d. h. sie gelten unabhängig von Art und Stadium der Erkrankung oder des Unfalls.
- Eine Patientenverfügung muss schriftlich sein, kann aber jederzeit mündlich widerrufen werden. Ähnlich wie bei der Vorsorgevollmacht ist keine Bezeugung oder Beglaubigung erforderlich.
- Wird eine Entscheidung notwendig, treten behandelnder Arzt und Patient in einen Dialog: „Der behandelnde Arzt prüft, welche ärztliche Maßnahme im Hinblick auf den Gesamtzustand und die Prognose des Patienten indiziert ist. Er und der Betreuer erörtern diese Maßnahme unter Berücksichtigung des Patientenwillens als Grundlage für die nach § 1901a zu treffende Entscheidung“ (BGB § 1901b). Das Betreuungsgericht wird nur in Konfliktfällen angerufen.
- Eine sorgfältige ärztliche Beratung ist besonders für Menschen, die bereits an einer bestimmten Erkrankung leiden, notwendig, da wahrscheinliche Krankheitsverläufe und Komplikationen mit dem Patienten besprochen werden können und nicht selten (unnötige) Ängste ausgeräumt werden können. Wird dieses ärztliche Beratungsgespräch durch die Unterschrift des Arztes dokumentiert, kann dies später die Umsetzung des Patientenwillens erleichtern. So kann z. B. durch den später behandelnden Arzt auch Rücksprache genommen werden.
- Eine Nichtbeachtung der Patientenverfügung durch den Arzt entspricht juristisch dem Tatbestand einer (strafbaren) Körperverletzung.

Ausblick

Die bei fortgeschrittenen Sarkomen auftretenden Beschwerden und palliativmedizinischen Problemstellungen sind entsprechend der Heterogenität der Erkrankung ausgesprochen vielgestaltig und erfordern in vielen Fällen eine multidisziplinäre und multiprofessionelle Mitbetreuung. Das Angebot palliativmedizinischer Unterstützung beschränkt sich hier nicht allein auf die Terminalphase, sondern kann – insbesondere auch durch die Angebote im ambulanten Bereich – dazu beitragen, dass die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien so gut wie möglich erhalten bleibt.

Literatur

1 Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T et al (2002) Palliative Care: The World Health‘s Organization global perspective. J Pain Symptom Manage 24: 91–96
2 Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al (2010) Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 363(8): 733–742

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

3 Andritsch E. Beishon M, Bielack S et al (2017) ECCO essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. Crit Rev Oncol Haematol 10: 94–105
4 Dangoor A, Seddon B, Gerrand C et al (2016) UK guidelines for the management of soft tissue saromas. Clin Saroma Res 15 (6): 20 eCollection
5 http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/hospiz-und-palliativversorgung/hpg.html
6 Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al (2000) SPIKES-A six step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist 5(4): 302–311
7 Gough N, Koffmann J, Ross JR et al (2017) Symptom burden in advanced soft-tissue sarcoma. J Pain Symptom Manage 53(3): 588–597
8 Gough NJ, Smith C, Ross JR et al (2011) Symptom burden, survival and palliative care in advanced soft tissue sarcoma. Sarcom: 325189
9 Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA et al (2010) Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnea: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 376(9743): 784–793
10 Campbell ML, Yarandi H, Dove-Medows E (2013) Oxygen is nonbeneficial for most patients who are near death. J Pain Symptom Manage 45(3): 517–523
11 Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung (2010) Dtsch Ärztebl 2011: 108(7): A346–A348

Palliativmedizinische Behandlung und zielgerichtete Therapien bei Kindern

„Die Palliativversorgung von Kindern umfasst die aktive Betreuung der körperlichen, geistigen und spirituellen Bedürfnisse des Kindes vom Zeitpunkt der Diagnose einer lebensverkürzenden Erkrankung bis zum Tod und schließt die Unterstützung der Familie ein […].“ (WHO (EAPC, European Association for Palliative Care, 2007)

Unter Palliativversorgung von Kindern und Jugendlichen versteht man die aktive und umfassende Versorgung, die Körper, Seele und Geist des Kindes gleichermaßen berücksichtigt und die Unterstützung der betroffenen Familien gewährleistet. Sie beginnt mit Diagnosestellung und ist unabhängig davon, ob das Kind eine Therapie mit kurativer Zielsetzung erfährt. Es ist Aufgabe der professionellen Helfer, das Ausmaß der physischen, psychischen wie sozialen Belastung des Kindes zu erkennen und zu minimieren. Wirkungsvolle pädiatrische Palliativversorgung ist nur mithilfe eines breiten multidisziplinären Ansatzes möglich, der die Familien und öffentlichen Ressourcen miteinbezieht. Sie kann auch bei nur geringen Ressourcen erfolgreich implementiert werden. Pädiatrische Palliativversorgung kann in Krankenhäusern der höchsten Versorgungsstufe, auf kommunaler Ebene und zu Hause beim Patienten erbracht werden (SAPPV) [1].

In Deutschland sterben jährlich 4500–5000 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene unter 20 Jahren. 2300 davon sterben vor Erreichen des 1. Lebensjahres. Hierbei ereignen sich die meisten Todesfälle unmittelbar postnatal.

Jenseits des 1. Lebensjahres ist die häufigste Todesursache Krebs. Besonders bei refraktären Knochen- und Weichteilsarkomen ist die Prognose nach wie vor schlecht. Beim Knochensarkom, z. B. dem primär metastasierten Osteosarkom beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit ca. 33 % (COSS EURAMOS Studie, Prognose). Bei diesen Patienten wird nach Therapiezieländerung eine frühe Anbindung an ein Palliativteam empfohlen. Dies sollte idealerweise ab Diagnosestellung geschehen, denn so ist eine kontinuierliche Betreuung des Patienten durch alle oben genannten Disziplinen gewährleistet.

Im Rahmen der medizinischen Betreuung steht die Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzfreiheit an erster Stelle. Dies kann durch eine medikamentöse Therapie erreicht werden. Berücksichtigt werden müssen hierbei die verschiedenen Schmerzqualitäten und Lokalitäten. Zur Messung des Schmerzes kann ab dem 4. Lebensjahr eine Gesichter-Skala eingesetzt werden. Anhand dieser wird die Schmerztherapie eingestellt, dokumentiert und modifiziert.

Keinesfalls bedeutet Palliativmedizin, dass keine kurativen Medikamente mehr eingesetzt werden können.

Im Falle einer Erkrankung, für die es kein etabliertes Therapiekonzept mehr gibt, besteht die Möglichkeit der Registrierung des Patienten im *INFORM Register* (INdividualized Therapy For Relapsed Malignancies in Childhood). Das Prinzip des INFORM-Programms ist, bei Patienten mit Rückfall oder Progress der bösartigen Erkrankung, für die kein etabliertes Behandlungskonzept mehr zur Verfügung steht, durch Routinebiopsien gewonnene Tumorproben mit modernsten molekulargenetischen Methoden so genau wie heute möglich zu charakterisieren. Nach der molekulargenetischen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Analyse des Tumors werden hierbei für jeden einzelnen Patienten die gefundenen Veränderungen nach klinischer Relevanz klassifiziert und die vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten diskutiert (http://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/inform/index_ger.html) [2].

Die Möglichkeit einer solchen Therapie sollte im Sinne eines individuellen Heilversuches für jeden Patienten individuell diskutiert werden.

Grundsätzlich ist die Erhaltung der Lebensqualität bei nur geringer Aussicht auf kurativen Erfolg der Therapie von vordringlicher Wichtigkeit.

Bei Vorliegen eines therapierefraktären Weichteilsarkoms wird die enge Abstimmung mit der *CWS-Studiengruppe* in Stuttgart (Studienleitung: Frau Prof. Koscielniak) zur Diskussion neuartiger Therapien empfohlen.

Ein ebenso wichtiger Aspekt wie die Schmerztherapie sowie die Behandlung des Tumors bei onkologisch erkrankten Patienten ist die psychosoziale Versorgung und die spirituelle Unterstützung des Patienten durch Psychologen und Seelsorger. Die Versorgung muss bei Kindern und Jugendlichen die ganze Familie umfassen.

Besonders Geschwisterkinder sind oft sehr belastet und müssen zwingend mitbetreut werden. Hierfür gibt es speziell ausgebildete Psychologen und Familienhelfer, welche sich ab Diagnosestellung um die Familien kümmern, gegebenenfalls auch Bürokratisches organisieren und bis über den Tod des Patienten hinaus für die Familie Ansprechpartner bleiben.

Diese Unterstützung kann im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, aber selbstredend auch im ambulanten Setting erfolgen. Hierzu gibt es sogenannte SAPPV-Teams (spezielle ambulante palliative Betreuung). Diese Teams bestehen aus einem Arzt, einer Krankenschwester, einem Psychologen und einem Seelsorger. Anhand eines Bereitschaftsdienstes rund um die Uhr kann eine umfassende Versorgung des Patienten in seinem häuslichen Umfeld gewährleistet werden.

Literatur

1 Zernikow B (2013) Palliativversorgung, S 5
2 Worst BC et al (2016) Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients – The INFORM pilot study. Eur J Cancer 9: 91–101
3 Kim A, Widemann BC, Krailo M et al (2015) Phase 2 trial of sorafenib in children and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group.Pediatr Blood Cancer 62(9): 1562–1566
4 Merchant MS et al (2016) Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 22(6): 1364–1370
5 Dantonello TM et al (2013) Survival following disease recurrence of primary localized alveolar rhabdomyosarcoma, Pediatr Blood Cancer 60(8): 1267–1273
6 Herzog J, von Klot-Heydenfeldt et al (2016) Trabectedin followed by irinotecan can stabilize disease in advanced translocation-positive sarcomas with acceptable toxicity. sarcoma 2016: 7461783. Epub 2016 Oct 24
7 Grohar PJ, Segars LE, Yeung C et al (2014) Dual targeting of EWS-FLI1 activity and the associated DNA damage response with trabectedin and SN38 synergistically inhibits Ewing sarcoma cell growth. Clin Cancer Res 20(5): 1190–1203
8 Bowles DW (2009) Hospice and cancer therapy: must we choose only one? ASCO connecting org

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Nachsorge

L.H. Lindner, C. Salat, W. Sommer, H.R. Dürr

Die Nachsorge von Patienten mit Sarkomen richtet sich nach der **Tumorbiologie**. Für Patienten mit High-grade-Sarkomen sollte aufgrund des höheren Risikos für das Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen eine engmaschigere Nachsorge erfolgen als für Patienten mit Low-grade-Sarkomen [1]. Da es keine wissenschaftlichen Daten zur optimalen Nachsorgesequenz gibt, orientieren sich die hier zusammengefassten Empfehlungen an **internationalen Richtlinien** [2–5, 10].

Die Metastasierung bei Knochen- und Weichteilsarkomen erfolgt in der Regel *hämatogen*. Die Lunge ist dabei das Organ mit den häufigsten Metastasenmanifestationen (ca. 70 %). Weitere Metastasierungsorte sind das Skelett (ca. 10–20 %), die Lymphknoten (ca. 5 %) sowie mit einer Häufigkeit von weniger als 5 % Leber, ZNS und andere Organe oder Weichgewebe. *Ausnahmen* stellen die kindlichen Rhabdomyosarkome, epitheloiden Sarkome, Klarzellsarkome und Synovialsarkome dar, bei denen eine lymphogene Metastasierung mit einer Häufigkeit von ca. 15–30 % auftritt. Auch myxoide Liposarkome mit ihrer Neigung zu im CT nur spät erkennbaren ossären und weichteiligen Metastasierung bedürfen gesonderter Nachsorgeprotokolle. Im Rahmen der Nachsorge steht das frühzeitige Erkennen von Lokalrezidiven und Fernmetastasen im Vordergrund, um möglichst die Chance auf eine erneute Tumorresektion zu wahren. Die Metastasektomie vor allem von Lungenmetastasen ist dabei mit einem Überlebensvorteil verbunden [6, 7].

Die **CT-Untersuchung der Lunge** ist dem konventionellen Röntgen hinsichtlich der Sensitivität in der Erkennung von meist asymptomatischen Lungenmetastasen weit überlegen. Der Nachweis eines Überlebensvorteils oder auch der Kosteneffektivität der CT-Untersuchung steht allerdings noch aus. Speziell bei Low-grade-Sarkomen ist die routinemäßige CT des Thorax jedoch fraglich [8]. Generell gilt auch, dass bei guter Zugänglichkeit für eine manuelle Untersuchung ggf. auf eine lokale Bildgebung verzichtet werden kann. Bei Weichteilsarkomen treten zwei Drittel der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre auf und ca. 90 % innerhalb der ersten 5 Jahre nach Primärtherapie [9]. Aus diesem Grund sind die Nachsorgeintervalle innerhalb der ersten 5 Jahre risikoadaptiert zwischen 3 und 6 Monaten zu wählen, wohingegen nach 5 Jahren üblicherweise eine 1-mal jährliche Nachsorge ausreichend ist. Nach 10 Jahren erfolgt eine individualisierte Nachsorge, da das Risiko für das Auftreten von Rezidiven nach dieser Zeitspanne sehr niedrig ist. Für High-grade-Knochensarkome wird eine noch engmaschigere Nachsorge empfohlen, die auch über die 10 Jahre hinausgeht (s. u.).

Als bildgebendes Verfahren der Wahl für die lokale Nachsorge von Sarkomen der Extremitäten, des Kopf-Hals-Bereichs oder des Körperstamms gilt die **MRT-Untersuchung**. Bei retroperitonealen, intraabdominalen oder Becken-Lokalisationen hingegen ist die **CT-Untersuchung** zu bevorzugen. Die **Skelettszintigrafie** dient der Detektion von Knochenmetastasen und hat einen Stellenwert z. B. in der Nachsorge von Patienten mit Ewing-Sarkom, da es hier gehäuft zu Knochenmetastasen kommt. Sie ist allerdings bei der Detektion dieser Metastasen der **PET/CT-Untersuchung** unterlegen. Diese erreicht bei den meisten High-grade-Sarkomen insgesamt die höchste Sensitivität in der Erkennung von Fernmetastasen sowie in der Beurteilung des Therapieansprechens des Lokalbefundes. Es ist von großer Bedeutung, die PET/CT bereits vor Beginn

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

einer neoadjuvanten oder adjuvanten systemischen Therapie durchzuführen, um den Stoffwechsel des jeweiligen Tumors zum Ausgangszeitpunkt, also der sog. „Baseline"-Untersuchung, zu kennen, da nur so Lokalrezidive und Fernmetastasen in der posttherapeutischen Situation zuverlässig als solche erkannt und von posttherapeutischen Veränderungen unterschieden werden können. Die PET/CT-Untersuchung kann jedoch nicht als Standarduntersuchung für die Nachsorge empfohlen werden und ist speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Neben der Früherkennung von Lokalrezidiven und Fernmetastasen dient die Nachsorge auch der Erkennung und Behandlung von **Therapienebenwirkungen** sowie der Beurteilung der posttherapeutischen **Funktion und Lebensqualität**. Bei Patienten, die im Rahmen der Primärtherapie eine Strahlentherapie oder Chemotherapie erhalten haben, dient die Nachsorge auch der Feststellung von Sekundärtumoren.

Nachsorgeintervalle

Als allgemein anerkannte Nachsorgeintervalle gelten:

1. **Weichteilsarkome**

- Intermediate und high-grade:
  - alle 3 Monate für 1.–2. Jahr
  - alle 6 Monate im 3.–5. Jahr
  - ab dem 6. Jahr 1-mal jährlich
- Low-grade:
  - alle 6 Monate für 1.–3. Jahr
  - ab dem 4. Jahr 1-mal jährlich

2. **Knochensarkome**

- High-grade:
  - alle 2–3 Monate für 1.–2. Jahr
  - alle 3–6 Monate im 3.–5. Jahr
  - alle 6–12 Monate ab 6. Jahr
- Low-grade:
  - alle 4–6 Monate für 1.–2. Jahr
  - nach 2. Jahr 1-mal jährlich

Idealerweise erfolgt die Nachsorge bei Patienten nach multidisziplinärer Therapie im Rahmen einer interdisziplinären Sprechstunde, die eine zeitgleiche Vorstellung des Patienten beim internistischen Onkologen, Strahlentherapeuten, Chirurgen bzw. Tumororthopäden ermöglicht.

Zur Überprüfung der **Spättoxizität** werden nachfolgende *Untersuchungen* vier Wochen sowie ein, drei und fünf Jahre nach Therapieende empfohlen:

- Kardiotoxizität: EKG, ggf. Echokardiografie
- Nephrotoxizität: Kreatinin im Serum, ggf. Kreatinin-Clearance
- Hämatologische Toxizität: kleines Blutbild, Differenzialblutbild
- Endokrinologische Toxizität: Bestimmung der Schilddrüsen- und Geschlechtshormone
- HNO-Toxizität: klinische Untersuchung, ggf. Audiogramm

Die *Anamnese* muss gezielt fragen nach:

- Änderung von subjektivem Befinden, Leistungsfähigkeit, Appetit, Körpergewicht seit den letzten Nachsorgeterminen
- Auftreten neuer Beschwerden in Muskulatur und Skelett
- Husten, Atemnot bei Belastung, Kopfschmerzen, Völlegefühl, Müdigkeit, Schwäche
- Gefühlsstörungen in Armen, Beinen und anderen Körperregionen
- Änderung von Intensität, Häufigkeit und Charakter bekannter Beschwerden

Die *klinische Untersuchung* betrifft neben dem Ganzkörperstatus den Karnofsky-Index, das Körpergewicht, die lokoregionären Lymphknoten, den Lokalbefund mit Beurteilung der Narben sowie der lokalen Funktionen. Aussagekräftige laborchemische Tumormarker gibt es nicht (Ausnahme: NSE bei malignen peripheren neuroektodermalen Tumoren).

Vor jeder chirurgischen Resektion eines Lokalrezidivs muss zum Ausschluss von simultanen Metastasen ein komplettes Staging mit CT des Thorax/Abdomens/Beckens vorliegen. Nach kurativer Rezidivtherapie beginnt das Nachsorgeprotokoll von Neuem.

Im Einzelfall können Abweichungen von den hier gemachten Nachsorgeempfehlungen in Eigenverantwortung des betreuenden Arztes notwendig und sinnvoll sein.

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Literatur

1 Kane 3rd JM (2004) Surveillance strategies for patients following surgical resection of soft tissue sarcomas. Curr Opin Oncol 16(4): 328–332

2 ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2014) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 (suppl 3): iii102–112

3 ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2014) Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 (suppl 3): iii21–26

4 ESMO/European Sarcoma Network Working Group (2014) Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 25 (suppl 3): iii113–123

5 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1 (2017) Guidelines for treatment of cancer by site, www.nccn.org

6 Pfannschmidt J, Hoffmann H, Schneider T et al (2009) Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified? Recent Results Cancer Res 179: 321–336

7 Predina JD, Puc MM, Bergey MR et al (2011) Improved survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. J Thorac Oncol 6(5): 913–919

8 Miller BJ, Carmody Soni EE, Reith JD et al (2012) CT scans for pulmonary surveillance may be overused in lower-grade sarcoma. Iowa Orthop J 32: 28–34

9 Stojadinovic A, Leung DH, Allen P et al (2002) Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. J Clin Oncol 20(21): 4344–4352

10 Dürr HR, Tunn PU, Bakhshai Y (2014) Nachsorge von Patienten mit Knochensarkomen. Wann, wie und wie lange? Unfallchirurg 117(6): 523–527

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Autoren und Mitglieder der Projektgruppe

S. Abdel-Rahman
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M. Albertsmeier
Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

A. Alig
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Angele
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. J. Anneser
Klinik für Psychosomatische Medizin
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. R. Baumgart
Zentrum für korrigierende & rekonstruktive Extremitätenchirurgie München
Nymphenburger Straße 1, 80335 München

Prof. Dr. med. A. Baur-Melnyk
Institut für Klinische Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. C. Belka
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81366 München

Prof. Dr. med. C. Bender-Götze
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Campus Innenstadt, LMU München
Lindwurmstraße 4, 80337 München

PD Dr. med. F. Berger
Institut für Klinische Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. V. Bücklein
Medizinische Klinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. S. Burdach
Kinderklinik München Schwabing
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Technischen Universität München
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. C. Clemm
Tumortherapiezentrum im Klinikum
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. S.E. Combs
Direktor der Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. M. D'Anastasi
Institut für Klinische Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

MUDr. Ing. M. Devečka
Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Dr. med. D. Di Gioia
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. M.-A. Dobrei-Vacarciuc
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radiologische Onkologie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaniger Straße 22,81675 München

Prof. Dr. med. H.R. Dürr
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. J. Engel
Tumorregister/IBE
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. T. Engelhardt
Chirurgische Klinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. E. Euler
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Campus Innenstadt, LMU München
Nußbaumstraße 20, 80337 München

Dr. med. W. Fahn
Theatinerstraße 36, 80333 München

Dr. med. W. Fendler
Klinik für Nuklearmedizin
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

F. Ferrari-von Klot
Kinderklinik München Schwabing
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Technischen Universität München
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. T. Feuchtinger
Dr. von Haunersches Kinderspital
Kinderklinik und Kinderpoliklinik der LMU
Lindwurmstraße 4, 80337 München

Dr. med. W. Flögel
Senftenauerstraße 52, 80689 München

Prof. Dr. med. A. Frick
Chirurgische Klinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. U. Ganswindt
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchinoninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. R. Giunta
Handchirurgie, Plastische Chirurgie
und Ästhetische Chirurgie
Campus Innenstadt, LMU München
Pettenkoferstraße 8a, 80336 München

A. Glück
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie und
Radioonkologie am Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. T. Grieser
Radiologie
Klinikum Augsburg
Stenglinstrasse 2, 86156 Augsburg

T. Grünewald, MD PhD
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. M. Hadjamu
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie
Bogenhausen-Harlaching
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Prof. Dr. med. M. Halle
Zentrum für Prävention und Sportmedizin
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. R. Hatz
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

C. Heinrich
Klinik und Poliklinik für
RadioOnkologie und Strahlentherapie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. H. W. Hertlein
Orthopädische Chirurgie München,
OCM Gemeinschaftspraxis GbR, OCM Klinik GmbH
Steinerstraße 6, 81369 München

Prof. Dr. med. A. Heuck
Radiologisches Zentrum München-Pasing
Pippinger Straße 25, 81245 München

Prof. Dr. med. W. Hiddemann
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. E. F. G. Höcherl
Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie
Städtisches Klinikum München GmbH –
Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. H. Höfler
Institut für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. D. Hölzel
Tumorregister/IBE
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. B. Ismann
Medizinische Klinik III
Klinikum der LMU – Campus Großhadern
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. R. D. Issels
Medizinische Klinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. V. Jansson
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. S. Jilg
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Hämatologie und Onkologie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

PD Dr. med. P. Jost
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. J. Kanbach
Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie
und Wiederherstellungschirurgie
Klinikum Harlaching
Städt. Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. med. R. Kierse
Klinikum Neuperlach
Städtisches Klinikum München GmbH
Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München

Prof. Dr. med. T. Kirchner
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

Dr. med. A. Klein
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. C. Knebel
OA Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Strasse 22, 81675 München

Prof. Dr. med. T. Knösel
Pathologisches Institut der LMU
Thalkirchner Straße 36, 80337 München

PD Dr. med. L. Kovacs
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

M. Lahm
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninstraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. T. Licht
Ärztliche Leitung
Onkologische Rehabilitation St. Veit im Pongau
St. Veiter-Straße 48, A-5621 St. Veit im Pongau

Prof. Dr. med. L. Lindner
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Dr. med. S. Lorenzen
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. H.-G. Machens
Klinik für Plastische und Handchirurgie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. S. Mahner
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. A. Nerlich
Institut für Pathologie, Klinikum Bogenhausen
Städtisches Klinikum München GmbH
Englschalkingerstraße 77, 81925 München

PD Dr. med. M. Nathrath
Institut für Pathologie
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

Prof. Dr. med. C. Peschel
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. B. Pöllinger
Strahlentherapie Nymphenburg
Franz-Schrank-Straße 2, 80638 München

Dr. med. J. Rauch
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Dr. med. H. Rechl
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. M. Reiser
Institut für Klinische Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81366 München

Dr. rer. nat. G. Richter
Kinderklinik der TUM
Labor für Funktionelle Genomik & Transplations-
biologie
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. F. Roeder
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Radioonkologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. B. Röper
Gemeinschaftspraxis für Strahlentherapie
Englschalkinger Straße 77, 81925 München

Prof. Dr. med. C. Salat
Hämato-onkologische Gemeinschaftspraxis
und Tagesklinik
Winthirstraße 7, 80639 München

Prof. Dr. med. A. Schalhorn
Lena-Christ-Straße 17, 82152 Planegg

PD Dr. med. I. Schmid
Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Campus Innenstadt, LMU München
Lindwurmstraße 4, 80337 München

M. Schmidt
Tumorregister/IBE
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. M. Schmitt-Sody
Medical Park Chiemsee
Birkenallee 41, 83233 Bernau-Felden

Prof. Dr. med. F. Schneller
III. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Dr. med. M. Schrödel
Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie
und Wiederherstellungschirurgie
Klinikum Harlaching
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2, 81545 München

Dr. rer. biol. hum. G. Schubert-Fritschle
Tumorregister/IBE
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

G. Schuebbe
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Prof. Dr. med. W. Sommer
Institut für Klinische Radiologie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. Dr. P. Sorensen
Kinderklinik München Schwabing
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Technischen Universität München
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. K. Specht
Institut für Allgemeine Pathologie
und Pathologische Anatomie der TU München
Ismaningerstraße 22, 81675 München

PD Dr. med. T. Südhoff
II. Medizinische Klinik
Klinikum Passau
Bischof-Pilgrim-Straße 1, 94032 Passau

PD Dr. med. I. Teichert-von Lüttichau
Kinderklinik
Städtisches Klinikum München GmbH –
Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Dr. med. P. H. Thaller
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Campus Innenstadt, LMU München
Nussbaumstraße 20, 80337 München

Dr. med. U. Thiel
Kinderklinik München Schwabing
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Technischen Universität München
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. R. Tiling
Institut für Nuklearmedizin
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. E. van de Flierdt
Gemeinschaftspraxis für Radiologie
und Nuklearmedizin
Burgstraße 7, 80331 München

Prof. Dr. med. R. von Eisenhart-Rothe
Direktor der Klinik für Orthopädie
und Sportorthopädie
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Prof. Dr. med. D. von Schweinitz
Kinderchirurgische Klinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Campus Innenstadt, LMU München
Lindwurmstraße 4, 80336 München

Prof. Dr. H. Wackerhage
TUM, Uptown München-Campus D
Georg-Brauchle-Ring 60/62, 80992 München

Prof. Dr. med. H. Waldner
Klinik für Viszeralmedizin
Städtisches Klinikum München GmbH
Kölner Platz 1, 80804 München

PD Dr. med. T. Weißenbacher
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe
Campus Innenstadt, LMU München
Maistraße 11, 80337 München

Prof. Dr. med. C. Wendtner
I. Medizinische Klinik
Städtisches Klinikum München GmbH –
Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1, 80804 München

Prof. Dr. med. J. Werner
Direktor der Klinik für Allgemeine, Viszeral-,
Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

PD Dr. med. R. Wilkowski
Strahlentherapie
Norbert-Kerkel-Platz , 83734 Hausham

Prof. Dr. med. H. Winter
Chirurgische Klinik und Poliklinik
Campus Großhadern, LMU München
Marchioninistraße 15, 81377 München

Prof. Dr. med. K. Wörtler
Institut für Röntgendiagnostik
Klinikum rechts der Isar, TU München
Ismaninger Straße 22, 81675 München

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Stichwortverzeichnis

A
AAPV, Allgemeine ambulante Palliativversorgung 190
Abdominelle Tumoren 65
Actinomycin D 102
Adjuvante Therapie 173
Aggressive Fibromatose 175
Allograft 55, 60, 62
– osteoartikulär 56
Amputation 47, 48
Analgetika 192
Aneurysmale Knochenzyste 172
Angiografie 14, 15
Angiosarkome 40, 104
Anschlussheilbehandlung (AHB) 182
Anschlussrehabilitation (AR) 182
Arthrodese 48
Askin-Tumor 29
Atemnot
– medikamentöse Behandlung 194, 195
Atypischer chondrogener Tumor (ACT/CS1) 142, 143, 145, 146
Atypischer lipomatöser Tumor (ALT) 36
Ausbreitungsdiagnostik 11

B
Behandlungsvolumen 81
Benigne aggressive Tumoren 170
Bestrahlungsplanung 90, 93, 112
– physikalische 90
Bildgebende Verfahren 11
Biopsie 11, 42
– geschlossene 42
– offene 43
Biopsienarbe 42, 44, 45
Boost
– simultaner integrierter 93
Borderline-Tumoren 170
Brachytherapie 49, 95
Bragg-Peak 89
BRCAness 19

C
CAR-T-Zellen 135
CEVAIE 111
Chemotherapie 111, 181
– charakteristische Nebenwirkungen 181
– Desmoidtumoren 176
– palliative 101
– perioperative 101
– Remissionsrate 102
– Therapieschemata 105
Chondroblastom 171
Chondrogene Tumoren 28
Chondromyxoidfibrom 171
Chondrosarkome 80, 142, 147
– C12-Ionentherapie 147
– dedifferenzierte 143
– Ennekin-System 145
– Grading 142
– Klarzell 144
– konventionelle 143
– mesenchymale 144
– multimodale Behandlung 142
– Myxoide 144
– periostale 143
– periphere 143
– Photonentherapie 147
– Sonderformen 143
– Staging 145
– Strahlentherapie 147
– zentrale 143
Chordome 80, 152
Codman-Dreieck 123
Cone-Beam-CT 93
Costello-Syndrom 18
CWS-2007-HR 110
CWS-Guidance 110
CWS-Studienzentrale 114
CyberKnife 94

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

D
Dacarbazin 101, 104
Dekompression des Spinalkanals 63
Delir 197
– medikamentöse Behandlung 197
– nichtmedikamentöse Behandlung 197
– terminale Agitation 196
Dermatofibrosarkom protuberans 36
Desmoidtumoren 80, 175
Diaphysenprothese 59
Dyspnoe 194, 195

E
Elektronenbestrahlung 89
Enchondrome 142
Endoprothetik 53
– am wachsenden Knochen 55
– Nachbehandlung 55
Enneking-Kriterien 45, 145, 170
EORTC 62043 106
EORTC 62072 106
Epirubicin 103
EURAMOS 124, 125
EURO-B.O.S.S. 125, 126
EVAIA 111
EWING 2008 88
Ewing Family of Tumors (EFT) 128
Ewing-Sarkom 20, 29, 39, 80, 88, 128, 135, 154
– Alter 128
– Diagnostik 131
– EWSR1-Gen 20
– Faktoren, genetische 154
– Fusionstranskripte 130
– Genetik 20
– Häufigkeit 128
– Histologie 128
– Hochdosistherapie 133
– Involved Compartment Radiation 134
– Lokalisationen 128
– Strahlentherapie 88
– Therapie 132
– Translokation 29, 130
– Transplantation, allogene 154
– Transplantation, autologe 154
– T-Zellen, transgene 135
– T-Zell-gestützte Immuntherapie 156
Extremitätenerhalt 47, 48
Exzisionsbiopsie 43

F
FDG-PET 15
Feinnadelbiopsie 42
Fernlappenplastik 52
Fernmetastasen 70
Fibrosarkom 37

G
GammaKnife 94
Ganzschädelbestrahlung 88
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) 161
– chirurgische Therapie 163
– Diagnostik 163
– Epidemiologie 161
– KIT-Mutation 161
– Lokalisation und Klinik 162
– Molekularpathologie 161
– Radiotherapie 165
– Risikoeinteilung 162
Gemcitabin 104
Gemcitabin/Docetaxel 102, 104
Gewebetransplantation, freie mikrovaskuläre 53
Gleitlappen 52
Gorlin-Syndrom 18

H
Hadronentherapie 152
Hauttransplantation 51
Haut-Weichteil-Rekonstruktionen 50
Hemipelvektomie 48, 65
– interne/externe 60
Hirnmetastasen 88
Hochrisiko-Weichteilsarkom 116, 117
– adjuvante Chemotherapie 117
– neoadjuvante Chemotherapie 116
– regionale Tiefenhyperthermie 116
Hospize 190
Humerusprothese 59
Hyperthermie 119
– Trabectedin, Therapiestudie 119

I
ICF-Systematik 185
Ifosfamid 101, 103
Ifosfamid/Carboplatin/VP16 102
Imatinib 165
IMRT 93
INFORM Register (INdividualized Therapy For Relapsed Malignancies in Childhood) 199
Inzisionsbiopsie 43
Isodosenverläufe 93
IVA 111

K
Kallusdistraktion 56, 57, 58
Kaposi-Sarkom 18, 36
Kaudakompression 64
Knochenbiopsie 44
Knochenmetastasen 87
Knochentransplantation
– allogene 55
Knochentumoren 1
– Altersmedian 1

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

– Bildgebung 11
– Biopsie 26
– Computertomografie 11
– Grading 29, 40
– Histopathologie 26, 27
– Inzidenz 1
– Klassifikation 28
– Magnetresonanztomografie 11
– Pathologie 27
– Prognose 4
– Röntgen 11
– Skelettszintigrafie 11
– tumorbedingte Mortalität 1
Knorpeltumoren 28
Kompartimentresektion 45, 46
Kontamination des Operationssitus 47
Körperstereotaxie 88
Krankengymnastik 184
Kryotherapie 146
Kürettage 146
Kyphoplastie 64

L
Lappen 51
– Durchblutungsmuster 51
– gestielter 52
– lokoregionaler 52
– myokutaner 52
– septokutaner 52
Leiomyosarkom 35
– myxoides 116
Li-Fraumeni-Syndrom 18
Linearbeschleuniger 89
Liposarkom 36
Liposomales Muramy-Tripeptid-Phosphatidyl-Ethanolamin 125
Lodwick-Klassifikation 11
Lokalrezidiv
– abdominell 69
Lokalrezidivrate 46
Lokaltherapie, adjuvante 170, 172
Lungenmetastasen 70, 88
Lymphknotendissektion 47
Lymphknotenmetastasen 70, 72

M
Maffucci-Syndrom 143
Magnetresonanztomografie 11, 15
Malignes fibröses Histiozytom (MFH) 36
Manuelle Therapie 184
MAP 124
Marknagelung 74
Medizinische Trainingstherapie (MTT) 184
Metastasektomie 70, 101
– pulmonal 70
Metastasen
– ossäre 87
– pulmonale 88
– Strahlentherapie 87
– zerebrale 88
Metastasierungsorte 201
Mikrometastasierung 122
Mikromultileafkollimator 94
Mirels-Score 74
Morbus Ollier 142, 143
MTP (liposomales Muramy-Tripeptid-Phosphatidyl-Ethanolamin) 125
Myxofibrosarkom 37

N
Nachsorge 201
– Bildgebung 201
– Intervalle 202
Nahlappenplastik 51
Nervenscheidentumor, maligner peripherer 38

O
Olaratumab 103
Oligometastasierung 94
Onkologie, pädiatrische 137
Operationen
– Becken 60
– Kniegelenkregion 61
– obere Extremität 59
– Sakrum 62
– Schultergürtel 59
– untere Extremität 60
– Wirbelsäule 62
Opioide 193
– analgetische Potenz 194
Orthesenversorgung 64
Orthotope Replantation 56
Osteoblastom 171
Osteochondrome 142
Osteogene Tumoren 29
Osteosarkom 19, 29, 80, 122
– Diagnostik 123
– Epidemiologie 122
– Genetik 19
– Prognose 123
– RB1 19
– Rezidive 126
– Subtypen 29
– Therapiestrategie 124, 125, 126
– TP53 19

P
Paclitaxel 102, 104
PALETTE 106
Palliativmedizin
– bei Kindern 199
– Ziele 189

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Palliativstationen 190
Patientenverfügung 198
Pazopanib 106
Phenolisierung 146
Photonenbestrahlung 89
Pigmentierte villonoduläre Synovialitis 80, 172
Planung
– intraoperative 50
– präoperative 47, 50
Planungs-CT 90
Pleomorphes Sarkom NOS 36
Polyposis (FAP) 175
Positronen-Emissions-Tomografie 15, 123
Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) 29, 39
Probeexzision 42
Prognosefaktoren 72, 73, 172
Psychosoziale Versorgung bei Kindern und Jugendlichen 200

Q
Querschnittsyndrom 62

R
Radiochirurgie 88
Radiogene Therapiefolgen 180
RECIST-Kriterien 13
Regionale Hyperthermie 118
Regionale (Tiefen-)Hyperthermie 117
Regressionsgraduierung 32
Rehabilitation
– onkologische 178
– orthopädische 178
– Voraussetzungen 183
Rehabilitationsbedarf 178
– Funktionsdefizite 178
– operationstypische Komplikationen 179
Rehabilitationsverfahren
– ambulante 182
– stationäre 182
– Träger 183
Rekonstruktion
– ästhetische Aspekte 51
– autologe 56
– biologische 55, 58, 64
– verspätet-primäre 49
– Zeitpunkt 49
Resektion
– bei Rezidivtumor 58
– intraläsionale 46
– Sakrumbereich 61
– weite 45, 46, 47
Resektionsarthrodese 60
Resektionsgrenzen 45
Resektionsränder 31
Resektionsstatus 41
Resektionsverfahren 44, 46
Residualklassifikation 41
Retinoblastom-Gen 18
Retroperitoneale Sarkome 65
– histologische Subtypen 69
– Resektabilität 66
Rhabdomyosarkom 21, 39, 109
– ARMS 21
– ERMS 21
– Genetik 22
Riesenzelltumor 171
R-Klassifikation 41
Rotationslappen 52
R-Status 81
Rückenmarkskompression 62

S
Sakrumresektion 64, 68
Salzer-Kuntschik-Skala 32, 123
SAPV, Spezialisierte ambulante Palliativversorgung 190
Sarkommetastasen 70
Sarkom, undifferenziertes pleomorphes NOS 36
Schmerzen
– Knochen 194
– kolikartig 194
– neuropathisch 194
Schnellschnittuntersuchung 33
Segmentamputation 48
Segmenttransport 57
Sekundärmalignome 18, 136
Sekundärrekonstruktion 49
Sicherheitsabstände 45, 46
Skelettmetastasen 72
– Becken 75
– Röhrenknochen 73
Skip-Läsionen 11, 12, 123
Sofortrekonstruktion 49
Soft Tissue Sarcoma Registry 110
Sozialmedizinische Betreuung 186
– berufliche Leistungsfähigkeit 186
Spalthauttransplantation 51
Spättoxizität 81, 202
SPIKES 191
Spongiosaplombage 146
Sporttherapie 187
Stadieneinteilung 30
Staging 40, 123
– chirurgisches 45
– Fernmetastasierung 14, 15
Staginguntersuchung 12, 13
Stanzbiopsie 43
Sterbephase 197
– Ernährung und Flüssigkeit 197
Sternumentfernung 65
Strahlensensibilität 81

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Strahlentherapie 111
– Ausstattung 112
– bildgeführte 93
– Chordome 152
– Desmoidtumoren 175
– Dosisverteilung 91
– intensitätsmodulierte 91
– Kohlenstoffionen 152
– konformale 89
– Lagerung 90, 93
– Metastasen 87
– Nebenwirkungen 96
– präoperative 81
– schmerzreduzierende 88
– Standardtechniken 90
– stereotaktische 88
– supportive Therapie 96
– Zielvolumendefinition 90
Symptome in der Sterbephase 195
– Rasselatmung 195
Synovialsarkom 38

T
Target Lesions 13, 14
Taxane 104
Therapieansprechen, Beurteilung 13, 16
Therapie-Monitoring 14, 15
Thoraxwandresektion 65
Tikhoff-Linberg-Resektion 59
Toleranzdosen 96
Tomotherapie 92, 93
Trabectedin 102, 104
Transplantation
– autologe 56
Trofosfamid 102, 104
Tumorembolisation 63, 75
Tumorendoprothese 53, 60, 75
Tumorgrenzen 45
Tumorlokalisation
– abdominell 65
– Becken 60, 65, 68
– obere Extremität 59
– retroperitoneal 65
– Schultergürtel 59, 65
– Stamm 65
– untere Extremität 60
– Wirbelsäule/Sakrum 62
Tumorspezialprothesen 55
Tyrosinkinaseinhibitoren 102
T-Zelltherapien 135
– CAR-T-Zellen gegen CD19 135
– TCR-transgene T-Zellen 157

U
Übelkeit 195
– medikamentöse Behandlung 196
Umkehrplastik 48, 56, 62
UPS, undifferenziertes hochmalignes Sarkom des Knochens 28

V
VACA 111
VAIA 111
Verschiebeschwenklappen 52
Vertebrektomie 64
Vertebroplastie 64
Vincristin 102
Vorsorgevollmacht 198

W
Wachstumsendoprothese 48, 54
Weichgewebssarkome, Weichteilsarkome, siehe auch Weichgewebstumoren 5, 8, 9, 15, 116
– Altersmedian 8
– Extremitäten 80
– Inzidenz 5
– kindliche 80
– MRT 15
– PET/CT 16
– Prognose 10
– STS (soft tissue sarcoma) 116
– tumorbedingte Mortalität 9
Weichgewebstumoren, siehe auch Weichgewebssarkome
– Molekularpathologie 34
– Pathologie 33
WHO-Stufe 1 192
Wirbelsäulenmetastasen 73
Wundheilungsstörungen 81, 96, 179

Z
Zementierung 146
Zweittumorinduktion 97

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

© 2017 by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München

Krebsberatungsstellen – Adressen im Großraum München

Beratungsstellen des Tumorzentrums München

1. **Beratungsstelle für Ernährung und Krebs am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   Eva Kerschbaum, M.Sc. Ernährungswissenschaft
   Pettenkoferstr. 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
   80336 München
   Tel.: 089/4400-53344
   Fax: 089/4400-54787
   E-Mail: ernaehrung-tzm@med.uni-muenchen.de
   Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/ernaehrung.html

2. **Homepage der AG-Ernährung**
   Hier finden Krebspatienten Antworten auf häufig gestellte Fragen rund um das Thema Krebsprävention, Gewichtsverlust, Mangelernährung, aber auch Übergewicht im Zusammenhang mit Krebserkrankungen. Zusammengefasst von Ernährungsfachkräften in und um München.
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/

3. **Der Ernährungsblog des Tumorzentrums** – für alle, die sich tiefer über die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema „Ernährung und Krebs" informieren wollen. Inklusive vieler Rezepte für eine gesunde, krankheitsgerechte Küche, von Sternenköchen exklusiv für das Tumorzentrum kreiert.
   http://news.tumorzentrum-muenchen.de/

   Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach Beratungsangeboten zum Thema „Ernährung bei Krebs" in Ihrer Nähe:
   http://www.ernaehrung-krebs-tzm.de/berater-suche.html

4. **Krebsberatungsstelle am Tumorzentrum München**
   in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
   Hier können Sie sich zeitnah und bedarfsorientiert über psychosoziale und sozialrechtliche Themen informieren. Für Menschen mit Krebs und ihre Angehörigen wird eine psychoonkologische Begleitung angeboten.
   Dr. med. Carola Riedner, Ärztin und Psycho-Onkologin und
   Petra Winter, Dipl. Sozialpädagogin (FH)/ Psychoonkologin (DKG)
   Pettenkoferstr. 8a, 3. Etage, Zimmer 3.07

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

80336 München
Tel.: 089/4400-53351
Fax: 089/4400-53354
E-Mail: krebsberatung-tzm@med.uni-muenchen.de
Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/beratung.html

Auf der Homepage des Tumorzentrums München finden Sie zudem eine individuelle Suche nach psychosozialen Beratungsangeboten in Ihrer Nähe: http://www.tumorzentrum-betreuung.de

5. **Beratungsstelle für Komplementärmedizin und Naturheilkunde am Tumorzentrum München**
in Kooperation mit der Bayerischen Krebsgesellschaft e.V.
Informationen über sinnvolle naturheilkundliche Begleittherapien bei Tumorerkrankungen.
Die Beratungsstelle unterstützt Sie dabei, Krankheitssymptome und Therapienebenwirkungen zu lindern sowie das Wiedererkrankungsrisikos zu senken.
Wolfgang Doerfler, Facharzt für Neurologie, Arzt für Naturheilverfahren
Pettenkoferstr. 8a, 3. Etage, Zimmer 3.06
80336 München
Tel.: 089/4400-57417
Fax: 089/4400-57432
E-Mail: komplementaermedizin-tzm@med.uni-muenchen.de
Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/komplementaermedizin.html

6. **AG „Komplementärmedizin“**
Auf der Homepage der AG Komplementärmedizin finden Sie unter anderem Vorträge zum Thema Komplementärmedizin in der Behandlung von Krebspatienten:
http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/arbeitsgruppen/komplementaermedizin.html

Komplementärmedizinische Beratungsstellen des CCCM

1. **Kompetenzzentrum für Komplementärmedizin und Naturheilkunde (KoKoNat)**
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Leitung: Prof. Univ. Zürich Dr. med. Dieter Melchart
Kaiserstr. 9 / Rückgebäude
D-80801 München
Tel.: 089/726697-0
Fax: 089/726697-21
Email: kokonat@mri.tum.de
Homepage: http://www.kokonat.med.tum.de/

2. **Klinik und Poliklinik für RadioOnkologie und Strahlentherapie**
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Leitung: Prof. Dr. med. S. Combs
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel.: 089/4140-4511
Fax: 089/4140-4882
E-Mail: privatambulanz.radonk@mri.tum.de
Homepage: http://www.radonc.med.tum.de/kompmedSprechstunde

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

3. **Gynäkologische Onkologie:**
   Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
   Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
   Leitung: Prof. Dr. med. Marion Kiechle
   Ismaninger Straße 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-2446
   Fax: 089/4140-4912
   E-Mail: marion.kiechle@lrz.tu-muenchen.de
   Homepage: http://www.frauenklinik.med.tum.de/inhalt/kontakt-für-patienten

Beratungsstelle zum Thema „Bewegung und Krebs" des CCCM

Zentrum für Prävention, Ernährung und Sportmedizin
Klinikum rechts der Isar Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, Bau 523
81675 München
Tel.: 089/4140-6774
Fax: 089/4140-6772
E-Mail: pz@sport.med.tum.de
Homepage: http://www.tumorzentrum-muenchen.de/patienten/bewegung/bewegung-und-krebs.html

Psychoonkologische Beratungsstellen des CCCM

1. **Psychoonkologische Beratung im CCCM:**
   Interdisziplinäres Zentrum für Psycho-Onkologie (IZPO)
   Medizinische Klinik und Poliklinik III/
   Comprehensive Cancer Center München (CCCM)
   Leitung: Dr. med. Pia Heußner
   Marchioninistr. 15
   81377 München
   Tel.: 089/4400-74919
   Fax. 089/4400-78665
   E-Mail: psycho-onkologie@med.uni-muenchen.de

2. **Sektion Psychosoziale Onkologie**
   Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
   Klinikum rechts der Isar an der TU München
   Leitung: PD Dr. Andreas Dinkel
   Tel.: 089/4140-4313
   Fax: 089/4140-4845
   E-Mail: Andreas.Dinkel@mri.tum.de

   Leitung Psychoonkologische Ambulanz: Dr. med. Doris Pouget-Schors
   Tel.: 089/4140-7421
   Fax: 089/4140-4845
   E-Mail: Doris.Pouget-Schors@mri.tum.de

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Beratungsstellen des CCCM zum Thema „Ernährung bei Krebs“

1. **Institut für Ernährungsmedizin, Klinikum rechts der Isar der TU München**
   Leitung: Herr Prof. Dr. med. H. Hauner
   Frau C. Leicht
   Georg-Brauchle-Ring 62
   80992 München
   Tel.: 089/28924912
   E-Mail: ernaehrungsmedizin.med@tum.de
   Homepage: www.em-tum.de

2. **Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie)**
   Dr. Alexander v. Werder
   Andrea Mack M. Sc. Klinische Ernährungsmedizin, Diätassistentin
   Ismaninger Str. 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-8037
   E-Mail: andrea.mack2@mri.tum.de
   Homepage: https://www.med2.mri.tum.de

3. **Beratungsstelle für Ernährung bei Krebs am Klinikum rechts der Isar**
   Ernährungsteam
   Klinikum rechts der Isar
   Ismaningerstrasse 22
   81675 München
   Tel.: 089/4140-5021
   E-Mail: ernaehrungsteam@mri.tum.de

4. **Onkologisches Ernährungsteam**
   Krebszentrum München am Comprehensive Cancer Center (CCC LMU),
   Klinikum der Universität München
   Koordinatorin: Nicole Erickson M.Sc, RD, Ernährungswissenschaftlerin/Diätassistentin
   Campus Großhadern
   Marchioninistr. 15
   81377 München
   Tel.: 089/4400-75246
   E-Mail: Nicole.Erickson@med.uni-muenchen.de
   Homepage: www.klinikum.uni-muenchen.de/CCCLMU-Krebszentrum-Muenchen

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag

Urheberrechtlich geschütztes Material W. Zuckschwerdt Verlag