



Therapie des Low- und High-grade-Sarkoms

S. Nagaraja¹, B. Timmermann^{1,2}.

Sarkome sind eine histologisch sehr heterogene Gruppe, weshalb ihre Behandlung eine besondere Herausforderung darstellt. Ein multidisziplinärer Behandlungsansatz in ausgewiesenen Zentren ist ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg. Die Therapiemöglichkeiten bestehen aus einer Kombination aus Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie, womit die Prognose in den letzten Dekaden deutlich verbessert werden konnte. Die Therapieansätze unterscheiden sich in Abhängigkeit von der individuellen Risikoeinschätzung anhand von Histologie, Malignitätsgrad, Lokalisation des Tumors und Alter des Patienten. Der Einsatz neuer Medikamente und neuer Techniken der Strahlentherapie wie z.B. der Partikeltherapie zielen neben der Verbesserung der Tumorkontrolle auch auf eine Senkung der therapiebedingten Spätfolgen ab. In diesem Artikel wird eine Zusammenfassung des aktuellen Standes der Therapieempfehlungen für Low-grade- und High-grade-Sarkome präsentiert.

Sarkome sind seltene, von Mesenchymzellen ausgehende, solide Tumoren, die bei Erwachsenen 1% und bei Kindern 15% der Tumorerkrankungen ausmachen. Sie umfassen mehr als 80 verschiedene histologische Typen und molekulare Subgruppen [1]. Ausgehend von ihrem Ursprung werden Sarkome in vom Knochen ausgehende Sarkome (KS) (z.B. Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Chondrosarkom) und von den Weichteilen ausgehende Sarkome (WTS) (z.B. aus Fett-, Muskel- und Nervenscheidengewebe oder aus Gefäßen) unterteilt. Die größte Gruppe – drei Viertel der Sarkome – entsteht aus dem Weichteilgewebe [2].

Laut EURO CARE (European cancer registry based study on survival and care of cancer patients) liegt die jährliche Inzidenz der WTS bei 4-5/100.000 Menschen in Europa und die Inzidenz der KS bei < 0,2% aller bösartigen Neubildungen [3]. Bei Erwachsenen sind Liposarkome, Leiomyosarkome und undifferenzierte WTS die am häufigsten vorkommenden WTS. Osteosarkome, Ewing-Sarkome und Chondrosarkome sind die häufigsten KS [3-7]. Extremitäten (43%), Viszera (19%), Retroperitoneum (15%), Rumpf (10%) sowie Kopf und Hals (9%) sind die häufigsten Regionen, in denen WTS entstehen [8].

Die Operation, oftmals kombiniert mit weiteren Methoden, steht im Mittelpunkt

der Behandlung von Sarkomen. Die Einhaltung der klinischen Leitlinien sowie die Zentralisierung der Behandlung in ausgewiesenen Zentren wurden als prognostische Faktoren für den Behandlungserfolg festgestellt [9, 10].

Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik wird empfohlen, alle Patienten mit sarkomverdächtigem Raumforderungen (RF) (insbesondere unklare tiefe RF sowie oberflächliche RF mit einer Größe von mehr als 5 cm) im Rahmen von multidisziplinären Tumorboards zu besprechen [2]. Bei Symptomen wie Knochenschmerzen, insbesondere wenn diese ohne vorangegangenes Trauma nachts auftreten, sollte ein KS wie ein Osteosarkom oder ein Ewing-Sarkom im Rahmen der Diagnostik ausgeschlossen werden [11]. Eine frühe Diagnosestellung ist für den Therapieerfolg entscheidend. Die Magnetresonanztomographie spielt als diagnostische Methode sowohl bei WTS als auch bei KS die Hauptrolle (Abb. 1).

Ebenso wie die verschiedenen diagnostischen Schichtbildverfahren entwickelt sich auch die funktionelle Bildgebung stetig weiter, was auch für die Einschätzung des Therapieerfolgs bedeutsam ist. Radionuklide wie z.B. ²⁰¹Thallium (²⁰¹Tl) wurden durch das

Memorial Sloan-Kettering-Institute zur Verbesserung der Diagnose eines Rests oder eines Rezidivs bei KS und WTS untersucht [12]. Die Spezifität der ²⁰¹Tl-Szintigraphie war dabei 97% im Vergleich zu 83% bei konventionellen Ansätzen. Die ¹⁸F-FDG-Positronenemissionstomographie (PET) zeigte eine ähnliche Sensitivität zur Erkennung eines Rezidivs [13]. Ebenfalls ist die Abnahme der ²⁰¹Tl-, ¹⁸F-FDG- und ¹¹C-Methionin-Anreicherung nach Behandlung zur Bewertung des Ansprechens möglich, welches mit einer besseren Prognose verbunden ist [13, 14]. In einer Studie von Schuetze et al. wurde gezeigt, dass Patienten mit einer Abnahme der ¹⁸F-FDG-Aufnahme von > 40% bessere Ergebnisse zeigten als Patienten ohne Ansprechen auf ¹⁸F-FDG-PET. Letztere hatten ein Risiko von 90%, innerhalb von 4 Jahren einen Rückfall zu erleiden [15]. Auch wurde gezeigt, dass die Aufnahme von 3'-deoxy-3'-¹⁸F-Fluorothymidin (¹⁸F-FLT) mit dem Tumorgangrad und der Proliferationsrate korreliert [16, 17]. Auch das Vorliegen einer Hypoxie kann durch das ¹⁸F-FDG-PET erkannt werden und damit die Therapieentscheidung beeinflussen, da hypoxische Tumoren wahrscheinlich resistenter gegen

¹ Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)
² German Cancer Consortium (DKTK)

Chemotherapeutika und Radiotherapie (RT) sind und möglicherweise einer intensiveren Therapie bedürfen [18, 19].

Für das Staging ist ein CT des Thorax obligat, da Sarkome am häufigsten in die Lungen metastasieren. Metastasierungen in die Lymphknoten werden seltener und nur bei bestimmten histologischen Typen beobachtet. So sollte beim Vorliegen eines epitheloiden Sarkoms oder eines Klarzellsarkoms ein regionales CT/MRT durchgeführt werden. Bei myxoiden Liposarkomen der unteren Extremität wird zusätzlich ein CT des Abdomens und bei alveolären WTS, Klarzellsarkomen und Angiosarkomen ein CT/MRT des Schädels empfohlen [2]. In Abhängigkeit von der Lokalisation und Geometrie können weitere Untersuchungen für das genaue Verständnis der Ausbreitung und Lagebeziehungen des Tumors sowie zur Planung einer Lokalthherapie nützlich sein; hierzu zählen u.U. die Rektoskopie, Zystoskopie, Panendoskopie, eine Liquorpunktion usw.

Nach einer vollständigen Bildgebung sollte zur histologischen Sicherung eine multiple Core-Nadelbiopsie (mittels Nadel > 16 G) oder bei oberflächlichen Tumoren eine Exzisionsbiopsie erfolgen. Der Ort der Biopsie sollte so ausgewählt werden, dass der Biopsie-Kanal bei der endgültigen Tumoresektion miterfasst werden kann. Ein detaillierter Bericht von einem erfahrenen Pathologen bzw. Referenzpathologen entsprechend der World Health Organisation (WHO)-Klassifizierung (2013) mit Einzelheiten wie z.B. tumorfreier Rand, Tumorgrad nach der französischen Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) und mitotische Rate ist von großer prognostischer Bedeutung [20, 21]. Falls eine präoperative Therapie erfolgt ist, kann der Grad des Tumors wegen der therapiebedingten Veränderungen nicht bestimmt werden. Wenn möglich, sollte das Ansprechen des Tumors dokumentiert werden. Der Resektionsrand sollte in Absprache mit den Chirurgen bewertet werden. Die morphologische Diagnose wird durch Immunhistochemie und molekulare Pathologie, insbesondere bei unsicherer Histologie oder untypischer Lokalisation unterstützt [2]. Eine Lagerung der Blutprobe mittels Biobanking zu Forschungszwecken wird nach dem Einverständnis der

Patienten empfohlen. Andere laborchemische Parameter sollten vor dem Beginn und während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden, um die Organfunktionen zu überwachen.

Einteilung und prognostische Faktoren der Sarkome

Histologisch werden die WTS auf Grundlage der Differenzierung, Nekrose und Mitose in 3 Kategorien unterteilt, wobei Grad 1 (G1) Low-grade-Sarkomen und Grad 2 (G2) und Grad 3 (G3) High-grade-Sarkomen entsprechen [21]. Darüber hinaus werden die Tumorgroße, die Tumorkalisation (oberflächliche vs. tiefsitzende Tumoren) und der Metastasenstatus zur TNM (AJCC: American Joint Committee on Cancer)-Stadieneinteilung berücksichtigt, da sie wichtige prognostische Faktoren sind. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen nach den üblichen Therapien lokalisationsabhängig ungefähr bei 70-75% für Sarkome der Extremitäten, 50% für retro-/intraabdominale Sarkome und gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sowie bei ca. 30-40% für Sarkome der Kopf-Hals-Region [22]. Die 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom UICC/AJCC-Stadium beträgt ca. 85-96% im Stadium I, 72-78% im Stadium II, 50% im Stadium III und ca. 10% im Stadium IV [23].

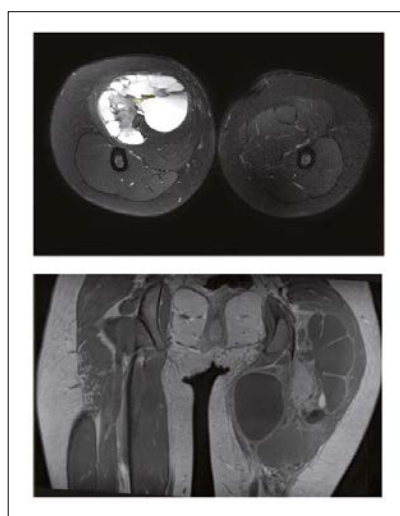


Abb. 1: Synovialsarkom des rechten M. gluteus maximus mit Invasion in M. quadratus, M. obliquus externus, M. biceps femoris, M. semimembranosus, M. semitendinosus bei einem 17-jährigen Mädchen.

Prognostisch ungünstige Faktoren sind bei den hochgradigen KS Lokalisationen am Körperstamm, ein hohes Alter (bei Ewing-Sarkom > 15 Jahre), große Tumorumfänge, fehlende vollständige Resezierbarkeit, primäre Metastasierung, schlechtes histologisches Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie, gesteigerte Alkalische Phosphatase und Laktatdehydrogenase im Serum [24, 25]. Die Behandlung von Chordomen und Chondrosarkomen erfolgt i.d.R. entsprechend dem histologischen Grad und der Resezierbarkeit [11]. Ewing-Sarkome werden in den aktuellen Protokollen je nach Metastasenstatus unterschiedlich behandelt. Mit der aktuellen Therapieempfehlung konnte die 5-Jahres-Überlebensrate bei lokalisierten Tumoren auf 60-75% und bei disseminierten Tumoren auf 20-40% gesteigert werden [11].

Behandlung der Weichteilsarkome

Die Behandlungsmöglichkeiten für WTS umfassen verschiedene Kombinationen aus ausgedehnter Resektion, prä- oder postoperativer Bestrahlung und adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie. In individuellen Fällen kommt auch eine regionale Therapie im Bereich der Gliedmaßen wie z.B. eine regionale Hyperthermie oder die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor- α und Melphalan in Frage. Eine individuelle Entscheidung zur Therapie wird in Abhängigkeit von Tumorstadium, Tumorgrad, der Resezierbarkeit des Tumors, der Tiefe und der Größe des Tumors getroffen.

Chirurgische Therapie

Eine möglichst vollständige Tumoresektion steht im Vordergrund der Behandlung der WTS. Das Befolgen der internationalen chirurgischen Leitlinien, die Operation in ausgewiesenen Referenzzentren und eine komplette Resektion (R0) sind günstige prognostische Faktoren. Ein Verbleiben von Tumorzellen am Resektionsrand stellt einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung eines Lokalrezidivs dar. In einer großen Kohortenstudie mit 1.668 Patienten wurde gezeigt, dass das kumulative

Risiko für ein Lokalrezidiv nach 10 Jahren bei einem positiven Resektionsrand deutlich höher war als bei einem negativen Resektionsrand (23,9% bei positivem Absetzungsrand im Vergleich zu 9,2% bei negativem Resektionsrand; $p < 0,001$) [26]. Dabei ist ein tumorfreier Saum von mehr als 1 cm anzustreben, nachdem die Lokalrezidivrate bei Patienten mit < 1 cm tumorfreiem Saum mit 13% deutlich höher war im Vergleich zu 0% bei Patienten mit einem Saum von ≥ 1 cm [27]. Im Falle einer marginalen oder inläsionalen Resektion sollte eine Second-look-Operation im Referenzzentrum/Tumorboard angestrebt werden, sofern nicht die Gefahr einer Mutilation besteht.

Durch die Fortschritte der chirurgischen Techniken und der adjuvanten Therapien sind funktionserhaltende Therapien derzeit der Goldstandard, um die Morbidität zu minimieren. Eine Amputation ist nur in seltenen Fällen indiziert [28]. Die vorhandenen Daten belegen, dass es keinen relevanten Unterschied bezüglich der gesamten und krankheitsfreien Überlebensraten zwischen Gruppen mit einer gliedmaßensparenden Operation und Bestrahlung im Vergleich zu Gruppen mit Amputation gibt [29, 30].

Strahlentherapie

Der Nutzen der RT bei WTS wurde durch verschiedene Studien und retrospektive Analysen abhängig vom TNM-Stadium, dem histologischen Grad und der Tumorage (oberflächliche vs. tief gelegene Tumoren) bewiesen [31-35]. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung wurden die Daten von 27.969 Patienten mit WTS der Extremitäten analysiert. Dabei wurde festgestellt, dass sowohl eine präoperative als auch eine postoperative Bestrahlung in einer Steigerung des Gesamtüberlebens (OS) resultiert [36]. Zwar führte eine präoperative Bestrahlung zu einer Verbesserung des chirurgischen Ergebnisses und war prädiktiv für eine R0-Resektion, jedoch war sie auch mit einem erhöhten Auftreten einer postoperativen Wundheilungsstörung verbunden (35% im Vergleich zu 17%). Dennoch zeigten sich nach präoperativer RT bessere funktionelle Langzeitergebnisse und damit eine bessere Lebensqualität. Das

Auftreten von Spätnebenwirkungen war bei postoperativ bestrahlten Patienten häufiger, einerseits wohl wegen der höheren Dosis (66 vs. 50 CGE (Cobalt-Gray-Äquivalent) für präoperative RT) und andererseits wegen des größeren Zielvolumens [32, 37].

Im Vergleich zur alleinigen Operation verringerte die postoperative Durchführung einer RT die Rate an Lokalrezidiven nach 10 Jahren bei Patienten mit hochgradigen Tumoren erheblich (kein Lokalrezidiv bei Patienten mit postoperativer RT vs. 22% bei Patienten, die sich nur einer gliedmaßensparenden Operation ohne RT unterzogen hatten; $p = 0,0028$) [31]. Bei Patienten mit niedriggradigen Tumoren ließ sich dieser Unterschied nicht nachweisen, weshalb eine postoperative RT bei niedriggradigen Tumoren mit R0/R1-Resektion vermieden werden sollte [38]. Jedoch muss auch hier immer eine individuelle Abwägung erfolgen. Die French Sarcoma Group berichtete zudem, dass die postoperative RT bei Patienten mit atypischen lipomtösen Tumoren und gut differenzierten Liposarkomen der Extremitäten und des oberflächlichen Rumpfs zu einer erheblichen Verbesserung der rezidivfreien Überlebensraten nach 5 Jahren führte (98,3% vs. 80,3%; $p < 0,001$, mit bzw. ohne RT) [39].

Wie bereits beschrieben, steigerte eine RT bei hochgradigen Sarkomen



Abb. 2: Neoadjuvante Radiochemotherapie als Teil der gliedmaßensparenden Therapie.

Nachlese

„Strahlentherapie benignerer ossärer Komplikationen“ unter www.med4u.org/14894

„Osteosarkome, von der Diagnose zur Behandlung“ unter www.med4u.org/14895

„Chirurgische Therapie bei Knochenmetastasen“ unter www.med4u.org/14896

„Das Ewing-Sarkom: Aktuelle Strategien und Entwicklungen“ unter www.med4u.org/14897

die Lebenserwartung. Dabei war der Zeitpunkt der RT (prä- oder postoperativ) hinsichtlich des Überlebens und der lokalen Kontrolle zunächst irrelevant. Die Auswahl des Bestrahlungszeitpunkts sollte in Abhängigkeit von den erwarteten Nebenwirkungen getroffen werden. Sofern die Wahrscheinlichkeit einer Wundheilungsstörung erhöht ist, scheint ein postoperativer Ansatz bei operablen Tumoren die geeignete Behandlungsstrategie. Bei zunächst inoperablen Tumoren oder bei Lokalisationen, bei denen eine unkomplizierte Wundheilung zu erwarten ist, kann eine präoperative RT evtl. mit paralleler Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Die RT-Dosis liegt bei 50 Gy für das erweiterte Tumorbett oder die präoperative RT (Abb. 2), anschließend erfolgt im postoperativen Ansatz ein Boost auf den Hochrisikobereich oder den Resttumor bis 60 bzw. 66-70 Gy jeweils abhängig vom Resektionsstatus. Für die präoperative Bestrahlung besteht nach den 50 Gy auf die erweiterte Tumoregion die Möglichkeit, einen postoperativen Boost (10-20 Gy zusätzlich) im Fall einer marginalen oder intraläsionalen Resektion zu applizieren.

Die Bestrahlung wird zumeist mit einer konventionellen Fraktionierung (d.h. 1,8-2 Gy/Tag, 5 Tage/Woche) durchgeführt, wobei möglichst moderne Techniken wie eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), Protonentherapie (PT) oder intensitätsmodulierte Protonentherapie (IMPT)



mit Image Guidance zur bestmöglichen Schonung der Risikoorgane eingesetzt werden sollten. Die IMRT führte bei präoperativer RT zu einer wesentlich geringeren Wundheilungsstörung und bei postoperativer RT zu geringeren weiteren Komplikationen wie Lymphödem oder Gelenksversteifung als die frühere, konventionelle RT [40]. Die intraoperative RT und die Brachytherapie (BT) bieten als weitere Spezialtechniken der RT zusätzliche Optionen. BT und intraoperative RT können auch als Alternative zum Boost im Anschluss an eine externe Radiotherapie verwendet werden. Die Dosen liegen bei 14-16 Gy mit einer HDR (High Dose Rate)-BT mit einer Fraktionierung von 3-4 Gy für einen mikroskopischen Resttumor und 18-24 Gy für einen makroskopischen Resttumor oder 20-26 Gy bei LDR (Low Dose Rate)-BT [41]. Die intraoperative RT wird typischerweise mit 10-12,5 Gy bei mikroskopischem und 15 Gy bei makroskopischem Resttumor appliziert. In einer Studie mit 164 Patienten konnte gezeigt werden, dass die adjuvante BT bei hochgradigen Tumoren die Lokalkontrolle um 23% (89% mit BT vs. 66% ohne BT) verbesserte. Die BT war zudem mit geringen akuten und langfristigen Komplikationsraten assoziiert [41].

Chemotherapie

Die Chemotherapie kommt v.a. bei fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten WTS zum Einsatz, entweder als neoadjuvante Therapie +/- RT zur Erleichterung einer vollständigen Operation oder als adjuvante Therapie bei Hochrisiko-Situationen. Allerdings

ist die Rolle der adjuvanten Chemotherapie noch nicht abschließend geklärt [42-44]. Eine randomisierte Studie, die 3 Zyklen Chemotherapie (präoperativ) mit 5 Zyklen (prä- und postoperativ) verglich, zeigte keinen wesentlichen Unterschied und unterstützte den Stellenwert der postoperativen Chemotherapie nicht. Daher sollte eine adjuvante Chemotherapie nur nach Absprache mit dem Patienten in einzelnen Fällen oder im Rahmen von Studien eingesetzt werden. Neoadjuvant kommen grundsätzlich Epirubicin oder Adriamycin und Ifosfamid zum Einsatz (bei histologischen Subtypen wie z.B. undifferenziertes pleomorphes Sarkom, Liposarkom, Leiomyosarkom, maligner peripherer Nervenscheidentumor, synoviales Sarkom usw.). Trabectedin kommt als zweite Linie der Therapie in Betracht. Bei selteneren Dermatofibrosarkomen protuberans, die nicht für eine Operation zugänglich sind, ist Imatinib eine Standardtherapie [45].

Andere Möglichkeiten der gliedmaßenparenden Maßnahmen, v.a. bei inoperablen Tumoren, sind eine hyperthermische Gliedmaßenperfusion mit TNF- α + Melphalan oder weniger invasive regionale Gliedmaßeninfusionen [46].

Behandlung der WTS in Abhängigkeit vom Stadium

Stadium I (T1-4, N0, M0, G1)

Eine ausgedehnte Resektion ist meistens ausreichend. Bei einer R0-Resektion sollte nur in seltenen Fällen mit höheren Risikofaktoren (z.B. > 5 cm oder tiefsitzenden Tumoren) eine postoperative

Bestrahlung erwogen werden. Bei einer marginalen oder intraläsionalen Resektion sollte eine zweite Resektion zum Erreichen eines tumorfreien Randsaums angestrebt werden. Sofern dies nicht erfolgen kann, sollten zumindest die Patienten mit Stadium-IB-Tumoren eine postoperative Bestrahlung erhalten. Patienten mit Stadium-IA-Tumoren und mit R1/2-Resektion können engmaschig kontrolliert oder bei höheren Risikofaktoren bestrahlt werden, wenn eine „second surgery“ nicht möglich ist. Diese Entscheidung ist allerdings abhängig von der Lokalisation, erwarteten Komplikationen und der pathologischen Aggressivität.

Stadium II und III (T1-4, N0-1, M0, G2, 3 oder G1 mit N1, M0)

Die Behandlung von Patienten im Stadium II und III ist u.a. abhängig von der Lokalisation, der Resektabilität, dem Allgemeinzustand und dem Alter des Patienten. Das Konzept wird nach multidisziplinärer Diskussion erstellt. Die höhergradigen Tumoren (G2 und G3) sollten unabhängig vom Resektionsstatus immer bestrahlt werden [31, 41]. Bei hochgradigen Tumoren kann die präoperative Anthrazyklin-haltige Chemotherapie (Doxorubicin und Ifosfamid oder Epirubicin und Ifosfamid) bei verbesserten krankheitsfreien Überlebensraten bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand erwogen werden [2]. Eine randomisierte Phase-III-Studie konnte feststellen, dass die regionale Hyperthermie mit präoperativer Chemotherapie zum verbesserten 2-Jahres-krankheitsfreien Überleben und -rezidivfreien Überleben (92% vs. 70% mit oder ohne RT) führte [47].

Spezialisierte Zentren für die Sarkom-Behandlung zertifiziert

Ein neues Zertifizierungsmodul der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) soll künftig die Qualität der Versorgung von Sarkom-Patienten verbessern. Weil die Erkrankung selten und oftmals schwierig zu diagnostizieren ist, haben die Betroffenen häufig eine Odyssee von Arztbesuchen hinter sich, was dazu führt, dass der Tumor primär von Ärzten behandelt wird, die kaum Erfahrung im Umgang damit haben. „Die große Variabilität der Sarkome, der variable klinische Verlauf der Erkrankung sowie die Schwierigkeit einer adäquaten histopathologischen Diagnose machen sie zu einer Herausforderung in der Krebsversorgung“, sagt Prof. Dr. Peter Hohenberger, Mannheim,

einer der Vorsitzenden der Zertifizierungskommission der Sarkomzentren. Das neue Qualitätssiegel wird an Einrichtungen vergeben, die bereits als Onkologische Zentren zertifiziert sind, die notwendigen Qualitätsanforderungen bei der Diagnose und Behandlung dieser Tumoren erfüllen und die entsprechende Expertise mitbringen. Insgesamt 5 Einrichtungen erhielten im März 2019 ihre Zertifizierungsurkunde als Sarkomzentren, weitere spezialisierte Zentren bereiten sich auf die Qualitätsprüfung vor.

Mehr unter: www.med4u.org/15111

Quelle: DKG

In Einzelfällen kann im Tumorboard für kleinere Tumoren (< 5 cm) nach R0-Resektion nur eine engmaschige Kontrolle anstelle einer Bestrahlung erwogen werden.

Bei Befall der Lymphknoten kann eine radikale Lymphadenektomie das mediane Überleben um ca. 12 Monate (OS: 4,3 im Vergleich zu 16,3 Monaten) verlängern. Daher empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine regionale Lymphknotenresektion bei infiltrierten Lymphknoten entweder vor oder nach Radiochemotherapie [48].

Stadium IV/metastasierte Tumoren

Bei multiplen Metastasen wird die Therapieentscheidung individuell in Abhängigkeit von der Aggressivität des Tumors, der Wachstumsgeschwindigkeit und der Symptomatik getroffen. Patienten mit mono- oder oligometastasierter Erkrankung profitierten von der Resektion der Metastasen mit einem OS von 25,5 Monaten bei operablen primären Tumoren [49]. Weitere lokale Therapiemodalitäten sind Maßnahmen wie z.B. eine Radiofrequenzablation (RFA), Kryotherapie oder stereotaktische Körperbestrahlung (SBRT).

Spezielle Histologien und Lokalisationen

Die diagnostischen Maßnahmen sind wie unter „Diagnostik“ beschrieben.

Desmoid-Fibromatose

Diese Tumoren sind lokal aggressiv, metastasieren jedoch typischerweise nicht. Der Tumor kann für Jahre stabil sein. Daher können diese Tumoren gelegentlich, sofern die Lokalisation dies erlaubt, ohne Behandlung mit engmaschiger Verlaufskontrolle beobachtet werden [50]. Behandlungsbedarf besteht bei einem Tumorprogress oder in kritischen Bereichen wie der Schädelbasis und bei mesenterischer Fibromatose. Eine β -Catenin-Untersuchung kann zusätzlich bei unklarer Histologie veranlasst werden. Nach R2-Resektion oder im Rezidivfall sollte bei Tumoren im kritischen Bereich eine adjuvante RT erwogen

werden. Die Dosis ist dabei niedriger als bei anderen Sarkomen mit 50-56 Gy. Im Fall von trotz Operation progredienten Tumoren können auch eine Hormontherapie (Tamoxifen, GnRH-Analoga), nicht-steroidale Antirheumatika, eine Niedrigdosis-Chemotherapie, Sorafenib, Imatinib oder eine Kryoablation angewendet werden [2].

Rhabdomyosarkome

Pleomorphe Rhabdomyosarkome (RMS) werden analog zu den hochgradigen WTS behandelt. Nicht-pleomorphe RMS sollten mit Multimodalitätstherapie nach den RMS-Protokollen (z.B. CWS guidance für Tumoren des Kindesalters) behandelt werden.

Gastrointestinale Stromatumoren

Abhängig von der Resektibilität werden die Tumoren entweder vollständig reseziert mit anschließender Behandlung der Hochrisiko-Patienten mit Imatinib, oder die Patienten erhalten eine neoadjuvante Chemotherapie mit Imatinib, um eine bessere Resektibilität zu erreichen. Tumoren < 2 cm können bei fehlenden histologischen Risikofaktoren auch nur beobachtet werden.

Behandlung der Knochensarkome

Die Behandlung der KS sollte möglichst in erfahrenen Zentren im Rahmen einer prospektiven Studie oder eines Therapieprotokolls stattfinden. Es gibt keine einheitliche Therapieempfehlung für die KS. Anders als bei der Therapieeinteilung der WTS erfolgt die Einteilung der KS anhand der Histologie der Tumoren. Auch bei der Behandlung von KS ist die Therapie meist multimodal, bestehend aus verschiedenen Kombinationen von Operation, RT und Chemotherapie.

Osteosarkom

Das Behandlungskonzept ist grundsätzlich abhängig vom histologischen Tumorgad. Die meisten Osteosarkome sind hochmaligne Tumoren, es gibt aber auch niedrigmaligne, meist periostale Osteosarkome. Bei niedrigmalignen paraostealen Osteosarkomen ist eine

Tumorexstirpation meist ausreichend. Für hochgradige Tumoren konnte hingegen gezeigt werden, dass eine multimodale Therapie im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Behandlung die Überlebensrate von 10-20% auf > 60% erhöht [51]. Die Chemotherapie kann dabei entweder vor oder nach einer Operation appliziert werden. Häufig eingesetzte Chemotherapeutika sind Doxorubicin, Cisplatin, HD-MTX und Ifosfamid [52]. Eine Bestrahlung sollte bei einem positiven Resektionsrand, einer intraläsionalen Tumorresektion oder einem nicht resektablen Tumor erwogen werden. Die Gesamtdosis der RT beträgt bei R1- und R2-Resektionen 64-68 Gy und bei nicht resektablen Tumoren 60-70 Gy, individuell abhängig auch von der Normalgewebetoleranz. Der Stellenwert der Schwerionentherapie wird derzeit in Studien untersucht. Bei metastasierten Tumoren kommen stereotaktische Radiochirurgie bei Oligometastasen oder auch eine Radioisotopentherapie mit ^{153}Sm -EDTMP und Radium-223 in Frage [53].

Ewing-Sarkom

Ewing-Sarkome sind hochmaligne Tumoren, die sowohl vom Knochen als auch vom Weichteilgewebe ausgehen können. Molekularbiologische Untersuchungen zeigten eine Genumlagerung unter Beteiligung des *EWSR1*-Gens an Chromosom 22 [54]. Etwa ein Viertel der Fälle ist bereits bei Diagnosestellung metastasiert. Die Therapie erfolgt nach verschiedenen Protokollen wie beispielsweise der Ewing-2008- oder Euro-Ewing-2012-Studie. Die aktuellen Studien setzen i.d.R. eine Induktionschemotherapie ein. Anschließend wird die lokale Therapie durchgeführt, gefolgt von 6-10 Zyklen einer Erhaltungstherapie. Die lokale Therapie kann dabei die Operation mit prä- oder postoperativer RT oder eine definitive RT beinhalten. Das Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige onkologische Resektion der ursprünglichen Tumorausdehnung. Die präoperative RT ist bei inoperablen Tumoren indiziert, wobei die Dosis i.d.R. bei 50,4 Gy liegt. Die postoperative RT ist indiziert nach R1/R2-Resektion, möglichst nach vorheriger Prüfung einer Second-look-Operation, bei schlechtem histologischen Ansprechen (> 10% lebensfähige Tumorzellen) und

bei Tumoren in bestimmter Lokalisation. Bei Tumoren in kritischen anatomischen Regionen wie bei kraniofazial oder paraspinal gelegenen Tumoren oder bei Tumoren der Schädelbasis oder des Beckens, wo eine vollständige Operation oftmals unwahrscheinlich oder mutilierend ist, wird die Bestrahlung auch als definitive Therapie eingesetzt. Die Dosis einer postoperativen oder definitiven RT liegt üblicherweise bei 54-59,4 Gy, abhängig vom makroskopischen Tumor, der Lokalisation, dem Alter und den Risikoorganen in der Umgebung. Die Therapie erfolgt bei Kindern und Erwachsenen nach einem einheitlichen Konzept, soweit die Verträglichkeit es erlaubt.

Chordom und Chondrosarkom

Die Behandlung des Chondrosarkoms ist abhängig vom Tumorgrad und der Tumorkonlokalisierung. Da diese Tumoren lokal aggressiv wachsen, aber ein geringes Potential zur Metastasierung aufweisen, spielt die Lokaltherapie eine große Rolle bei der Behandlung [55]. Bei intraläsionaler oder marginaler Resektion werden insbesondere große Tumoren in kritischen Bereichen wie der Schädelbasis sowie sakrokokzygeale und paraspinale Tumoren oft zusätzlich mit einer postoperativen RT behandelt. Inoperable Tumoren werden definitiv bestrahlt. Chordome gehen meist vom Sakrum (50%) oder dem Clivus (30%) aus [56]. Auch hier steht

die Lokaltherapie, meist begleitet von einer adjuvanten Strahlentherapie, im Vordergrund. Bei dedifferenzierten Tumoren mit schlechterer Prognose kann eine Chemotherapie im Rahmen einer Studie erwogen werden [57]. Chordome und Chondrosarkome sind relativ radioresistent, weshalb hohe Gesamtdosen appliziert werden müssen. Die mittlere Dosis zur Bestrahlung eines Chondrosarkoms liegt bei 70 Gy, wohingegen sie beim Chordom, abhängig vom Resektionsstatus, meist bei 74 Gy liegt. Auf Grund der hohen benötigten Dosen für die Behandlung von Chordomen und Chondrosarkomen werden moderne und präzise Techniken wie die PT oder Schwerionentherapie eingesetzt, da diese Techniken die Abgabe sehr hoher Dosen bei gleichzeitiger Schonung der kritischen Risikoorgane erlauben. In Deutschland gilt daher die Bestrahlung mit Protonen und Schwerionen für diese Diagnosen als Standard.

Nachsorge

Abhängig von Risikofaktoren wie Tumorgrad, -größe und -lokalisierung können bei Hochrisiko-Patienten typischerweise innerhalb der ersten 2-3 Jahre Rückfälle auftreten. Im Gegensatz dazu treten Rückfälle bei Niedrigrisiko-Patienten später und seltener auf. Die frühe Entdeckung eines lokalen und/oder eines systemischen Rezidivs ist von großer prognostischer Bedeutung.

Daher sollten sowohl ein MRT im Bereich des Primärtumors als auch ein Thorax-CT bei hochgradigen Tumoren regelmäßig durchgeführt werden. Bei niedriggradigen Tumoren empfiehlt sich ein MRT des Primarius und eine Röntgenaufnahme des Thorax, sowie ggf. ein CT [2].

Fazit

Sarkome sind eine sehr heterogene Gruppe und bleiben eine Herausforderung hinsichtlich der optimalen Therapieplanung. Der multidisziplinäre Behandlungsansatz bestehend aus operativer Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie hat die Prognose in den letzten Dekaden deutlich verbessern können. Die Behandlung von Sarkomen sollte in ausgewiesenen Zentren erfolgen. Der Einsatz neuer Medikamente und neuer Techniken in der Strahlentherapie wie der Partikeltherapie zielen neben der Verbesserung der Tumorkontrolle auch auf eine Senkung der therapiebedingten Spätfolgen.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Die Literatur finden Sie unter:
www.journalonko.de/literaturstellen/details/230

ABSTRACT

S. Nagaraja¹, B. Timmermann^{1,2}.

A multidisciplinary approach in an experienced center plays a prognostic role in the management of sarcoma. The various therapy options include a combination of tumor resection, chemotherapy and radiation therapy. However, treatment recommendation depends on various factors including the histopathological grading, localization, operability of the tumor, age etc., hence an individualized treatment recommendation is necessary. Incorporation of newer chemotherapeutic agents and radiotherapy techniques like particle therapy can further optimize the overall survival as well as improve the quality of life. In this article the current recommendation for the treatment of high and low grade sarcomas is summarized.

¹ Klinik für Partikeltherapie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE), Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)

² German Cancer Consortium (DKTK)

Keywords: Sarcoma, resection, chemotherapy, radiation, individualized treatment

AUTORIN

Sindhu Nagaraja

Klinik für Partikeltherapie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/72383921
E-Mail: sindhu.nagaraja@uk-essen.de



AUTORIN

**Prof. Dr. med.
Beate Timmermann**

Klinik für Partikeltherapie
Universitätsklinikum Essen
German Cancer Consortium
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Tel.: 0201/72383910
E-Mail: beate.timmermann@uk-essen.de





In Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bieten wir Ihnen kostenlos zertifizierte Themen zur Weiterbildung an. Sie erhalten 2 Punkte, wenn Sie mind. 70% der Fragen richtig beantworten. Die Teilnahme ist ab 24.05.2019 für 1 Jahr möglich. Pro Frage ist nur eine Antwortmöglichkeit richtig. Bei weiteren Fragen erreichen Sie uns per E-Mail unter: cme@journalonko.de.

- 1. Welche Aussage trifft zu?**
- Osteosarkome machen die größte Subgruppe der Sarkome aus.
 - Sarkome sind eine typische Erkrankung des Erwachsenenalters.
 - Rhabdomyosarkome (RMS) sind die häufigsten Sarkome im Kindesalter.
 - Sarkome gehen von Epithelzellen aus.
 - Das Auftreten von Weichteilsarkomen (WTS) ist i.d.R. auf den Bauchraum begrenzt.
- 2. Welche Aussage zur Diagnostik trifft zu?**
- Eine Abnahme der ¹⁸F-FDG-Anreicherung im PET unter Therapie ist mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert.
 - Zur Rezidiv-Erkennung hat die Szintigraphie keinen Stellenwert.
 - Unklare Knochenschmerzen sind kein Grund, um einen Patienten auf ein Knochensarkom hin zu untersuchen.
 - Die MRT hat in der Diagnostik von WTS einen untergeordneten Stellenwert.
 - Das Thorax-CT wird nicht mehr zum Staging von Sarkomen eingesetzt.
- 3. Welche Aussage trifft nicht zu?**
- Sarkome metastasieren am häufigsten in die Lunge.
 - Bei Klarzellsarkomen kann ein Schädel-CT eine für das Staging relevante Untersuchung sein.
 - Zum Staging eines Sarkoms kann das Abdomen-CT sinnvoll sein.
 - Angiosarkome metastasieren häufig in den Lymphknoten.
 - Epitheloide Sarkome können in den Lymphknoten metastasieren.
- 4. Welche Aussage zur Diagnostik trifft zu?**
- Eine nuklearmedizinische Bildgebung ist für die Diagnose ausreichend, die Histologie hat ihren Stellenwert verloren.
 - Bei Tumoren an der Oberfläche erfolgt nach der Bildgebung immer eine multiple Core-Nadelbiopsie.
 - Zur Biopsie gehört die Angabe der Mitoserate durch den Pathologen zur Beurteilung der Prognose.
 - Der Biopsie-Kanal soll nicht bei der endgültigen Tumorsektion miterfasst werden.
 - Die Prognose ist unabhängig von der Tumorkalisation.
- 5. Wobei handelt es sich nicht um einen Prognosemarker?**
- Lokalisation des Tumors
 - Laktatphosphatase im Serum
 - Tumorgroße
 - Tumorigradung
 - Metastasen
- 6. Welche Aussage zur Prognose der Sarkome trifft nicht zu?**
- Sarkome der Extremitäten haben eine bessere Prognose als retroperitoneale Sarkome.
 - Patienten mit Sarkomen, die bereits metastasiert sind, haben keine Überlebenschance.
 - Junges Alter ist ein negativer Prognosefaktor.
 - Intraperitoneale Sarkome haben ähnliche Überlebensraten wie GIST.
 - Da ein großes Tumolvolumen prognostisch negativ bedeutsam ist, kommt der frühzeitigen Diagnose eine große Bedeutung zu.
- 7. Welche Aussage zur OP trifft zu?**
- Eine leitliniengerechte OP in einem Referenzzentrum ist kein Prognosefaktor.
 - Ein negativer Resektionsrand senkt das Lokalrezidivrisiko nicht.
 - Der tumorfreie Resektionsrand sollte mind. 1 cm betragen, da ein tumorfreier Rand von < 1 cm mit einer erhöhten Lokalrezidivrate von 13% einhergeht.
 - Eine intraläsionale Resektion hat keine prognostische Bedeutung.
 - Sarkom-OPs der Extremitäten können i.d.R. nicht gliedmaßensparend durchgeführt werden.
- 8. Welche Aussage zur Therapie trifft zu?**
- Eine RT nach OP bei High-grade-Sarkom ändert die Lokalrezidivrate gegenüber der alleinigen OP nicht.
 - Bei einem Low-grade-Sarkom sollte OP mit RT kombiniert werden.
 - Bei High-grade-Sarkomen ist für das Überleben entscheidend, dass die RT postoperativ, aber nicht präoperativ durchgeführt wird.
 - Präoperativ wird mit 20 Gy bestrahlt, postoperativ wird bis auf 60 Gy geboostet.
 - Eine präoperative RT kann bei zunächst nicht resektablen Tumoren und bei zu erwartenden Wundheilungsstörungen eine geeignete Behandlungsstrategie sein.
- 9. Welche Aussage zur Chemotherapie trifft zu?**
- Goldstandard bei Hochrisiko-WTS ist die adjuvante Chemotherapie.
 - Bei peripheren Nervenscheidentumoren und GIST ist eine Imatinib-Chemotherapie der Standard.
 - Leiomyosarkome werden in der Erstlinientherapie mit Trabectedin therapiert.
 - Bei Osteosarkomen ist eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nach OP der Goldstandard.
 - Liposarkome werden neoadjuvant mit Anthrazyklinen behandelt.
- 10. Welche Aussage trifft nicht zu?**
- Pleomorphe Rhabdomyosarkome werden analog zu hochgradigen WTS behandelt.
 - Da die Desmoid-Fibromatose i.d.R. nicht metastasiert und lange stabil bleibt, kann hier eine Watch-and-wait-Strategie angewendet werden.
 - Die Therapie von Ewing-Sarkomen bei Kindern folgt einer anderen Behandlungsstrategie als bei Erwachsenen.
 - Eine Protonen- oder Schwerionentherapie ist bevorzugte Strahltherapietechnik bei Chordomen und Chondrosarkomen aufgrund der relativen Radioresistenz, die höhere Dosen erfordert.
 - Bei Low-grade-WTS kann die OP alleine (R0) ausreichend sein.