



Es bewegt sich etwas!

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Patienten mit Sarkomen sind in Deutschland über Jahrzehnte mit fehlenden Versorgungsstrukturen konfrontiert gewesen. Hier hat 2019 eine neue Ära begonnen: Im März sind die ersten fünf Sarkomzentren in Deutschland durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) zertifiziert worden. In einer gemeinsamen Anstrengung von Experten, Patientenvertretern (Das Lebenshaus, Deutsche Sarkomstiftung) und der DKG wurden Zertifizierungsvoraussetzungen erarbeitet und Qualitätsstandards definiert. Fachexperten wurden zu Auditoren ausgebildet und die ersten Audits erfolgreich absolviert.

Die ersten Erfahrungen zeigen – Zentren funktionieren dann, wenn Experten sich auf das Thema fokussieren können, wenn Betreuung nicht „nebenbei“ erfolgt. Hierzu benötigt es der Unterstützung von Klinikleitungen und Fakultäten, die nachhaltige, am Thema orientierte Strukturen fördern. Das Sarkomzentrum in Essen kann hier als Blaupause dienen – genau diese Unter-

stützung hat den Aufbau eines der größten Zentren in Europa ermöglicht.

Aber auch diagnostisch und therapeutisch bewegt sich viel. Die Ökonomisierung von Hochdurchsatz-Sequenzierungen hat auch bei Sarkomen zu einer deutlichen Verbesserung der Diagnostik aber auch zu einem immensen Erkenntnisgewinn beigetragen. Eine Vielzahl genetisch klar definierter Subtypen lassen eine immer passgenauere, personalisierte Therapie zu. Allerdings setzt dies eine immer höhere technische und fachliche Expertise in der Pathologie voraus, die nur an wenigen Standorten vorgehalten werden kann. Dennoch: Referenzpathologie lohnt sich – für jeden Patienten.

Innovationen im Bereich der operativen Fächer erlauben immer bessere Funktionen trotz ungünstiger anatomischer Lokalisationen. Dazu zählen Metallimplantate aus dem 3D-Drucker, mitwachsende Prothesen für Kinder, plastische Eingriffe mit freien Transplantaten aber auch immer bessere Pro-

thesen, sollte eine Extremität nicht erhalten werden können. Hohe Fallzahlen im chirurgischen Bereich korrelieren in fast allen Studien mit einem signifikant besserem Outcome. Hochfokussierte Strahlentherapie-Techniken helfen, Spätfolgen zu minimieren und die lokale Tumorkontrolle zu verbessern. Hier bin ich zuversichtlich, dass die gerade angestoßenen Entwicklungen die Versorgung in Deutschland in den nächsten Jahren nachhaltig verbessern wird!

Ich hoffe, die kurzen Übersichten in der aktuellen Ausgabe von ONKOLOGIE *heute* helfen Ihnen, sich hier einen hilfreichen Überblick zu verschaffen!

Herzlichst,

Ihr
Sebastian Bauer

Translationale Onkologie
Schwerpunkt Personalisierte
Tumorthherapie
Sarkome/GIST, Phase I
Universitätsklinikum Essen

Tumororthopädische Behandlung von primären Knochensarkomen

Markus Nottrott, Wiebke Guder, Lars Erik Podleska, Georg Täger, Arne Streitbürger, Jendrik Harges

Abteilung für Tumororthopädie und Sarkomchirurgie, Universitätsklinikum Essen

Primäre Knochensarkome sind mit ca. 600 Fällen pro Jahr in Deutschland selten. Neben einer eng abgestimmten interdisziplinären Therapie mit insbesondere (Kinder-)Onkologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Radiologen stellen sie den behandelnden Tumororthopäden bezüglich Resektion und Rekonstruktion nicht selten vor große Herausforderungen. Bei hochmalignen Knochensarkomen muss eine weite Tumorsektion nach Enneking erfolgen [1]. Erfreulicherweise sind heutzutage Amputationen oder die Durchführung einer Umdrehplastik die Ausnahme. Lediglich die Infiltration der Gefäß-Nerven-Straße und eine ausgeprägte Weichteilkomponente, die eine sinnvolle muskuläre Deckung oder Funktion unmöglich macht, stellen eine Amputationsindikation dar. Die Lokalrezidivrate nach extremitätenerhaltenden Operationsverfahren liegt je nach Entität und Ansprechen des Tumors auf eine möglicherweise neoadjuvant applizierte Chemotherapie bei ca. 5 %. Die operative Rekonstruktion erfolgt bei gelenknahen Defekten zumeist mithilfe modularer Tumorendoprothesen, welche bei Kindern auch als Wachstumsprothesen zur Verfügung stehen. Diaphysäre Defekte können häufig biologisch (z. B. gefäßgestielte Fibula) rekonstruiert werden.

Einteilung der onkologischen Resektionsgrenzen

Die Resektionsgrenzen werden in der Tumororthopädie nach Enneking [1] in vier Gruppen eingeteilt:

Bei der **intraläsionalen Resektion** erfolgt nur eine Tumorkürettage mit zumindest mikroskopisch in situ verbleibenden Tumorzellen. In der Therapie der Knochensarkome spielt die Kürettage keine Rolle.

Bei der **marginalen Resektion** erfolgt die Tumorentfernung entlang der Pseudokapsel des Tumors. Einzelne versprengt liegende Tumorzellen aus der reaktiven Zone des Tumors können somit in situ verbleiben.

Bei der **weiten Resektion** erfolgt eine Mitnahme der reaktiven Zone, indem der Tumor mitsamt einer Schicht gesunden Gewebes reseziert wird. Über den idealen quantitativen Sicherheitsabstand – sowohl ossär als auch in den Weichteilen – in der Therapie von Knochen- und

Weichteilsarkomen gibt es allerdings keine gesicherten wissenschaftlichen Angaben [2]. Sicher ist, dass auch die Qualität des Gewebes (Periost, Faszie, Fett etc.) bei der Beurteilung des Resektionsrandes mit zu berücksichtigen ist.

Eine **Kompartimentresektion** mit einer radikalen Entfernung des vom Tumor befallenen Kompartiments wird heute nur noch sehr selten durchgeführt.

Rekonstruktionsarten

Bei der Defektrekonstruktion werden biologische (Auto- oder Allograft) von endoprothetischen Verfahren unterschieden. Welches Verfahren der behandelnde Chirurg wählt, hängt neben der persönlichen Präferenz u. a. vom Alter des Patienten, der Lokalisation des Tumors und auch der Defektlänge ab.

Biologische Rekonstruktionsverfahren

Bei jüngeren Patienten wird häufig eine autologe Fibula zur Rekonstruk-

tion diaphysärer Defekte < 10 cm angewendet. Bei größeren diaphysären Defekten kann die Rekonstruktion mithilfe einer gefäßgestielten Fibula erfolgen. Hierzu wird die Fibula, einschließlich des versorgenden Gefäßes, entnommen, in den diaphysären Defekt eingebracht und das nutritive Gefäß mikrochirurgisch angeschlossen. Diese Art der Rekonstruktion eignet sich v. a. im Bereich der oberen Extremität, da hier geringere mechanische Kräfte herrschen [3]. Im Bereich der unteren Extremität muss die operierte Extremität längere Zeit entlastet werden. Das Einheilen kann gerade bei Notwendigkeit einer Chemo- und insbesondere Strahlentherapie problematisch sein. Ein Versagen des Transplantats (Fraktur, Pseudarthrose) im Bereich der unteren Extremität ist nicht selten und mündet dann häufig nach mehrfachen Revisionsoperationen in einer Rekonstruktion mithilfe einer Tumorendoprothese [4].

Bei sehr jungen Patienten kann eine gefäßgestielte Fibula auch zur Re-

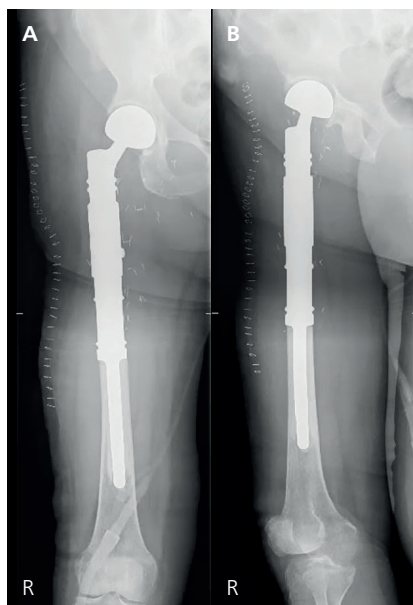


Abb. 1A/B: Röntgenbilder des rechten Femurs in zwei Ebenen. Nach Tumorresektion wurde eine modulare proximale Femurendoprothese implantiert.

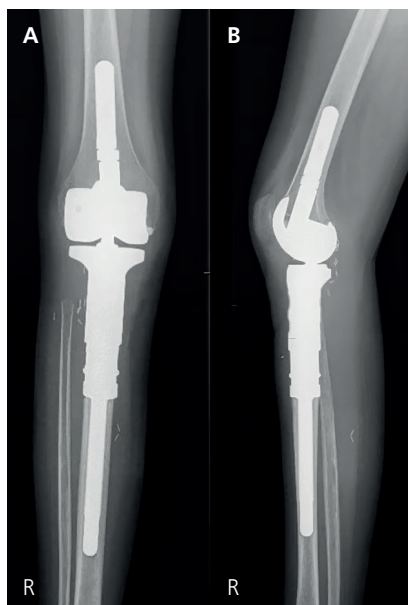


Abb. 3A/B: Röntgenbilder d. rechten Kniegelenks in zwei Ebenen. Nach Tumorresektion der proximalen Tibia wurde eine modulare Tumorendoprothese implantiert.

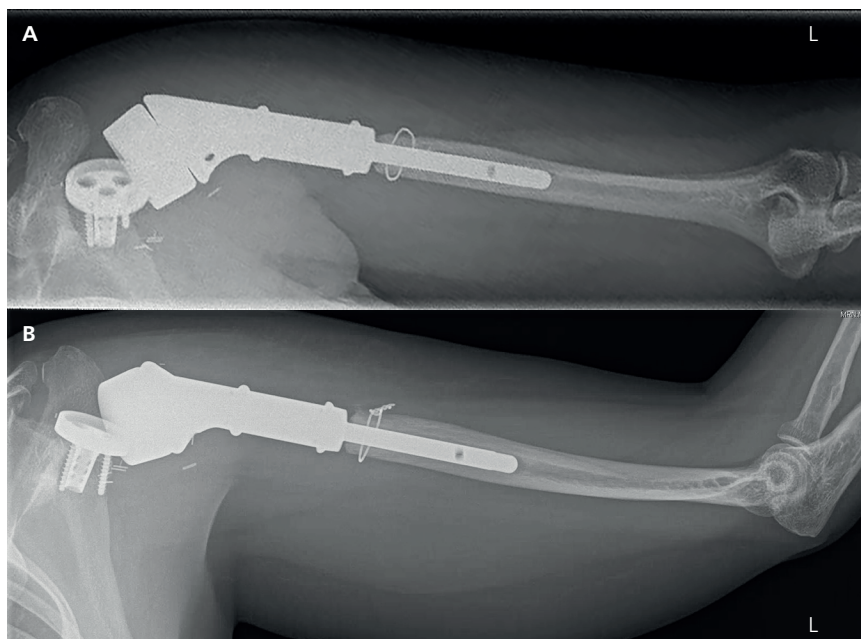


Abb. 2A/B: Röntgenbilder des linken Humerus in zwei Ebenen. Nach Tumorresektion wurde eine modulare inverse Schulterendoprothese implantiert.

konstruktion des proximalen Humerus oder proximalen Femur verwendet werden. Es kommt hier zu einem Remodelling der proximalen Fibula, so dass sich im Verlauf ein Humeruskopf bzw. Hüftkopf formt. Bei Durchführung einer autologen Fibulatransplantation kann es häu-

figer zu Problemen im Bereich der Entnahmestelle der Fibula kommen (donor-site morbidity) mit z. B. einer Läsion des N. peroneus mit Schwäche bis weitestgehender Lähmung der entsprechenden Muskulatur sowie der Entwicklung von Krallenzehen.

Bei vorhandener, ausreichend großer Knochenbank stehen interkallare und osteoartikuläre Allografts zur biologischen Rekonstruktion zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um avitalen Knochen, der sich der neuen Umgebung und Belastungssituation nicht anpassen kann. Häufig beobachtete Komplikationen sind Pseudarthrosen, Frakturen und Infektionen [5]. Durch eine Kombination von Allo- und Autograft wird eine bessere Primärstabilität gewährleistet und ein „remodelling“ ermöglicht. Auch sind Kombinationen aus einer Allograftversorgung und einer Endoprothese möglich (allograft-prosthesis composite). Insgesamt verlieren biologische Rekonstruktionen mit Allografts aber aufgrund der zuvor genannten Komplikationen an Bedeutung.

Tumorendoprothetik

Heutzutage kommen modulare Rekonstruktionssysteme zum Einsatz, die zu Beginn der Ära der Tumorendoprothetik (Mitte bis Ende der 1970er Jahre) verwendeten, kundenspezifisch angefertigten Prothesen nahezu vollständig ersetzt haben [6]. Mit den modernen modularen Systemen können Defekte nahezu jeden Ausmaßes mit einem guten funktionellen Ergebnis unter Einsparung von Zeit und Ressourcen rekonstruiert werden [7].

Die Rekonstruktionslänge kann dem jeweiligen Defekt angepasst werden. Bei dem in der Abteilung für Tumororthopädie und Sarkomchirurgie des Universitätsklinikums Essen verwendeten Prothesensystem kann der Aufbau in 1-cm-Schritten erfolgen. Zudem ist eine Anpassung der Torsion der Prothese in 5°-Schritten möglich.

Bei diaphysärem Defekt – insbesondere bei älteren Patienten oder einer langen Rekonstruktionsstrecke (siehe oben) – erfolgt die Rekon-

struktion mithilfe eines metallischen Diaphysenimplantats; hierbei werden die Schäfte in der proximalen und distalen Diaphyse des Restknochens verankert. Die Schaftverankerung erfolgt hierbei heutzutage in der Regel durch zementfreie Schäfte, die „pressfit“ im Knochen verankert werden. Eine zementierte Verankerung kommt v. a. bei älteren Patienten zur Vermeidung längerer Immobilisationsphasen und bei ausgeprägter Osteopenie, geplanter postoperativer Bestrahlung oder schwieriger metadiaphysärer Verankerung zur Anwendung. Neben der Rekonstruktion eines einzelnen Gelenkes kann auch der Ersatz eines ganzen Knochens erfolgen (z. B. Totaler Femurersatz).

Zur Refixation von Muskel- und Sehnenansätzen kann ein Anbindungsschlauch aus nichtresorbierbarem Kunstgewebe angewandt werden. Zur Prävention einer Luxation nach endoprothetischem proximalem Femur- (► Abb. 1A+B, S. 17) oder Humerusersatz (► Abb. 2A+B, S. 17) wird der Anbindungsschlauch an der Gelenkpfanne fixiert und anschließend über die Prothese gezogen. Hierdurch wird die Ausbildung einer Neokapsel auf dem Boden des Kunstgewebes gefördert und die Primärstabilität erhöht [8]. Bei einem proximalen Tibia-Ersatz (► Abb. 3A+B, S. 17) kann der Streckapparat am Anbindungsschlauch refixiert werden, und nach Vernarbung ist eine aktive Streckung im Kniegelenk möglich. Damit eine ausreichende muskuläre Deckung der Prothese nach proximalem Tibia-Ersatz gewährleistet ist, sollte regelhaft eine M.-gastrocnemius-Schwenklappen-Plastik durchgeführt werden, denn eine suffiziente muskuläre Deckung senkt das Risiko einer periprothetischen Infektion.

Je nach Studie beträgt die 5- bis 10-Jahresstandzeit der Tumorendo-

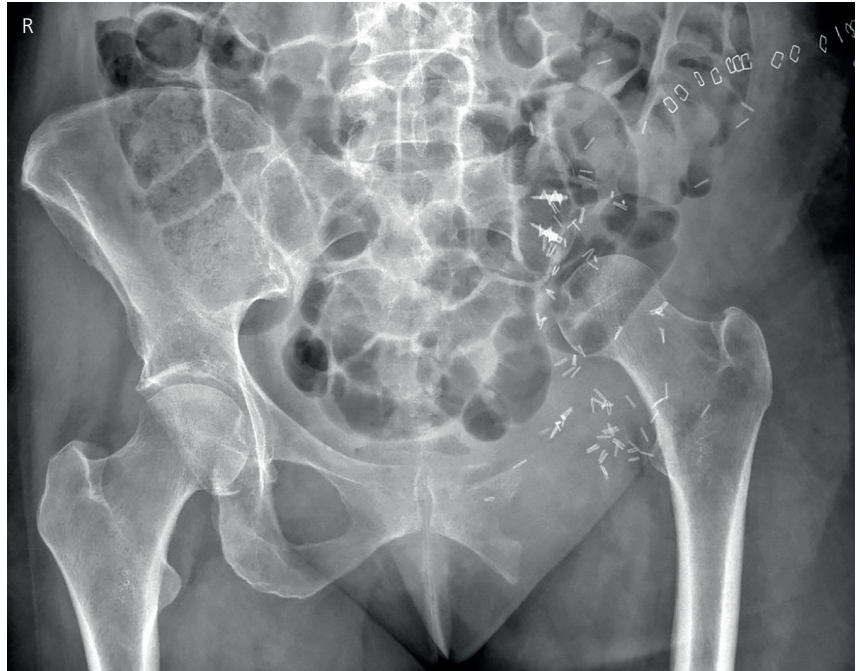


Abb. 4: Röntgenbild des Beckens einer Patientin nach interner linksseitiger Hemipelvektomie und Hüftverschiebeplastik.

prothesen heute zwischen 69 % und 90 % [6, 9, 10]. Die häufigsten Komplikationen stellen hierbei die periprothetische Infektion, die Schaftlockerung und ein Versagen des Gelenkkopplungsmechanismus am Kniegelenk dar. Während mechanische Komplikationen in der Regel operativ gut beherrschbar sind, stellt insbesondere die Infektion immer noch – bei vorherigem Versagen mehrfacher Wechseloperationen – ein erhöhtes Risiko für eine sekundäre Amputation dar.

Bei einem Kind müssen physische Besonderheiten bedacht werden. Bei Tumoren im Bereich des Kniegelenks muss das Restwachstum in die Planung einbezogen werden, da eine Prothesenimplantation vor Beendigung des Längenwachstums durch Entfernung oder Zerstörung der Epiphysenfuge zu einer Beinlängendifferenz führt. Es sollte überlegt werden, ob die resultierende Beinlängendifferenz akzeptiert und durch Schuhsohlenerhöhung ausgeglichen werden kann. Je nach Alter des Patienten kann

bei einer zu erwartenden Beinlängendifferenz bis zu etwa 3–4 cm die kontralaterale Extremität mithilfe einer Epiphyseodese angehalten werden. Bei einer deutlicheren Beinlängendifferenz kommen heutzutage oftmals sog. Wachstumsprothesen zum Einsatz.

Wachstumsprothesen bei Kindern und Jugendlichen

Während modulare Tumorendoprothesen beim Erwachsenen den Goldstandard darstellen, kann dies nicht auf Kinder übertragen werden. Sogenannte „Service“-Operationen sind bis zum Beinlängenausgleich zu mehreren Zeitpunkten notwendig. Auch aufgrund der häufig eingeschränkten Fähigkeit zur suffizienten Rehabilitation bei insbesondere ängstlichen Kindern können schlechtere funktionelle Ergebnisse resultieren.

Die aktuell zur Verfügung stehenden Wachstumsprothesen verschiedener Hersteller können transkutan durch einen Federmechanismus oder über einen kleinen Elektromotor

verlängert werden. Durch einen subkutan gelegenen Transmitter kann mithilfe von elektromagnetischen Wellen transkutan die Energie zum Ausfahren des Motors übertragen werden. So können eine kontinuierliche Verlängerung der Prothese von 1 mm/Tag am Oberschenkel und 0,8 mm/Tag am Unterschenkel erreicht werden. Je nach Modell ist eine Gesamtverlängerung bis zu 10 cm möglich.

Umdrehplastik

Die Umdrehplastik wurde in den 1970er Jahren als Alternative zur Oberschenkelamputation von Salzer eingeführt. Dieses Verfahren kann bei Tumoren im Bereich des Oberschenkels eingesetzt werden. Der tumorbefallene Anteil des Oberschenkels wird unter Erhalt des N. ischiadicus entfernt, der Unterschenkel um 180° gedreht und mit dem Fuß nach hinten zeigend mit dem restlichen proximalen Femur osteosynthetisch verbunden. Durch den vollständigen Erhalt des N. ischiadicus werden Phantomschmerzen unterbunden. Das obere Sprunggelenk dient als „Neokniegelenk“; dies entspricht funktionell einer Unterschenkelamputation. Bei Notwendigkeit der Resektion des kompletten Femurs kann bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr das Tibiaplateau in das Acetabulum eingestellt werden. Unter Belastung formt es sich aufgrund der Plastizität des kindlichen Knochens zu einem „Neohüftkopf“ um. Die Umdrehplastik wird v. a. bei kleinen Kindern angewendet, bei denen aufgrund der Größenverhältnisse und des zu erwartenden Restwachstums keine endoprothetische Versorgung möglich ist. Bei großer Tumorausdehnung mit Verlust der umgebenden Muskulatur ist die Umdrehplastik ein alternatives Verfahren. Des Weiteren kann sie nach gescheitertem Extremitätenerhalt eine Alternative zur Amputation darstellen. Die funktionellen Ergeb-

nisse nach Umdrehplastik sind sehr gut, trotzdem kann die Umdrehplastik aufgrund ihres äußeren Erscheinungsbildes problematisch sein und bei Patienten sowie Eltern auf Ablehnung stoßen.

Hemipelvektomie

Eine weite Tumorsektion ist auch bei einer Lokalisation im Becken grundsätzlich möglich. Abhängig von der genauen Lokalisation des Tumors stehen verschiedene Methoden der sog Hemipelvektomie zur Verfügung. Bei Erhalt der unteren Extremität, spricht man von einer „internen Hemipelvektomie“, bei Verlust der Extremität von einer „externen Hemipelvektomie“. Eine „externe“ bedeutet im Vergleich zur „internen Hemipelvektomie“ häufig keine Erweiterung des Resektionsrandes, da die limitierende Tumorkomponente meist beckeninnen-seitig sitzt.

Eine Hemipelvektomie geht mit einer hohen Morbidität und erheblicher Mutilation mit konsekutiver Funktionseinschränkung einher. Bei einer internen Hemipelvektomie kann zum Extremitätenerhalt eine Hüftverschiebeplastik durchgeführt werden (► Abb. 4). Dabei wird das proximale Femur dem restlichen Os ilium oder Os sacrum unterstellt [11, 12]. Mithilfe eines Anbindungsschlauchs kann eine Neokapsel geformt und über einen Fadenanker am restlichen Beckenknochen fixiert werden [8]. Aufgrund eines oftmals resultierenden Trendelenburg-Hinkens benutzen viele Patienten einen Gehstock auf der gesunden Seite. Aufgrund der ausgeprägten Morbidität und des stark mutilierenden Charakters sollte aus Sicht der Autoren die Indikation zur Hemipelvektomie immer durch ein Referenzzentrum gestellt werden.

Zusammenfassung

Extremitätenerhaltende Verfahren haben heute einen festen Stellenwert in der Tumororthopädie. Bei der Mehrzahl der Patienten, die an einem malignen Knochentumor erkranken, kann eine extremitätenerhaltende Operation durchgeführt werden. Die Wahl des geeigneten Rekonstruktionsverfahrens hängt sowohl von der Lokalisation und Ausdehnung des Defekts als auch von Alter und Konstitution des Patienten ab. Grundsätzlich stehen biologische und endoprothetische Rekonstruktionsverfahren zur Verfügung. Die operative Rekonstruktion erfolgt mithilfe modularer Tumorendoprothesen. Immer geht die weite Resektion des Tumors voraus. Ablative Verfahren wie Amputation oder Umdrehplastik sind heute nur noch bei einer Infiltration der Gefäß-Nerven-Straße und einer großen Weichteilkomponente mit der Unmöglichkeit der suffizienten Deckung der Prothese indiziert. Nahezu jedes Gelenk und sogar ganze Knochen (totales Femur oder totaler Humerus) können mit gutem funktionellem Ergebnis durch modulare Tumorendoprothesen rekonstruiert werden. Schwerwiegende Komplikationen nach endoprothetischer Versorgung sind das Lokalrezidiv (1–9 %), die periprothetische Infektion (5–36 %) und die aseptische Schaftlockerung (5–27 %).

Schlüsselwörter:

Rekonstruktive Operationsverfahren – Knochentumor – modulare Prothese – Resektionsgrenzen

Fazit

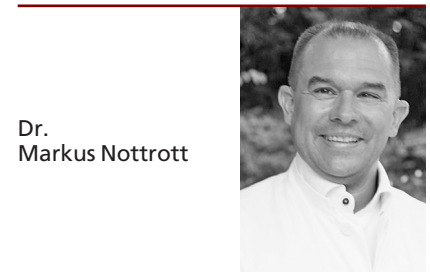
Die Wahl des geeigneten Rekonstruktionsverfahrens hängt sowohl von der Lokalisation und Ausdehnung des Defekts als auch von Alter und Konstitution des Patienten ab. Grundsätzlich stehen biologische und endoprothetische Rekonstruktionsverfahren zur Verfügung. Insgesamt verlieren biologische Rekonstruktionen mit Allografts aber aufgrund der mit ihnen einhergehenden Komplikationen an Bedeutung. Mit modernen modularen Prothesen-Systemen können Defekte nahezu jeden Ausmaßes mit gutem funktionellem Ergebnis unter Einsparung von Zeit und Ressourcen rekonstruiert werden. Während modulare Tumorendoprothesen beim Erwachsenen den Goldstandard darstellen, können diese bei noch im Wachstum befindlichen Kindern aufgrund der resultierenden Beinlängendifferenz und der häufig eingeschränkten Fähigkeit zur suffizienten Rehabilitation in schlechteren Ergebnissen resultieren. Hier sind biologische Rekonstruktionen oder gegebenenfalls Wachstumsprothesen vorzuziehen.

Literatur:

1. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res 1980; 153: 4–18
2. Andreou D, et al. The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Sarcoma Study Group protocols. Ann Oncol 2011; 22: 1228–1235
3. Gebert C, et al. Free vascularized fibular grafting for reconstruction after tumor resection in the upper extremity. J Surg Oncol 2006; 94: 114–127
4. Foo LS, et al. Surgical difficulties encountered with use of modular endoprosthesis for limb preserving salvage of failed allograft reconstruction after malignant tumor resection. J Arthroplasty 2011; 26: 744–750
5. Abed R, Grimer R. Surgical modalities in the treatment of bone sarcoma in children. Cancer Treat Rev 2010; 36: 342–347
6. Zeegen EN, Aponte-Tinao LA, Hornicek FJ, et al. Survivorship analysis of 141 modular metal-lic endoprostheses at early followup. Clin Orthop Relat Res 2004; 420: 239–250
7. Tunn PU, Schmidt-Peter P, Pomraenke D, Hohenberger P. Osteosarcoma in children: long-term functional analysis. Clin Orthop Relat Res 2004; 421: 212–217
8. Gosheger G, Hillmann A, et al. Soft tissue reconstruction of megaprotheses using a trevira tube. Clin Orthop Relat Res 2001; 393: 264–271
9. Balke M, Ahrens H, Streitbürger A, et al. Modular endoprosthesis reconstruction in malignant bone tumors: indications and limits. Recent Results Cancer Res 2009; 179: 39–50
10. Gosheger G, Gebert C, Ahrens, et al. Endoprosthesis reconstruction in 250 patients with sarcoma. Clin Orthop Relat Res 2006; 450: 164–171
11. Gebert C, Hillmann A, Schwappach A, et al. Hip transposition as a universal surgical procedure for periacetabular tumors of the pelvis. J Surg Oncol 2009; 99: 169–172
12. Gebert C, Wessling M, Hoffmann C, et al. Hip transposition as a limb salvage procedure following the resection of periacetabular tumors. J Surg Oncol 2011; 103: 269–275

Korrespondenzadresse:

Dr. Markus Nottrott
 Universitätsklinikum Essen
 Abteilung für Tumororthopädie und Sarkomchirurgie
 Hufelandstraße 55
 45147 Essen
 Markus.Nottrott@uk-essen.de



Dr. Markus Nottrott



Rundum bestens informiert.

- Täglich spannende **News** für Ihren Fachbereich
- Regelmäßig **CME**-Beiträge
- Informationen zu unseren medizinischen Fachzeitschriften & Online-Angeboten: **Wissensdatenbank für Mediziner, Newsletter, E-Paper-Apps**

Referenzpathologie von Sarkomen – ein Steckbrief

Hans-Ulrich Schildhaus

Die Diagnostik von mesenchymalen Neoplasien gehört zu den schwierigsten Aufgaben in der Pathologie. Eine referenzpathologische Mitbeurteilung kann die diagnostische Sicherheit erhöhen und wesentlich zur korrekten Behandlung von Sarkompatienten beitragen. Im Folgenden sollen einige Aspekte der Sarkomdiagnostik steckbriefartig dargestellt werden.

Warum ist die Diagnostik von mesenchymalen Tumoren so schwierig?

Es sind nach der aktuellen WHO-Klassifikation eine Fülle von Tumoren zu unterscheiden, die vielfach äußerst selten sind und zudem erhebliche morphologische Ähnlichkeiten aufweisen können (► Tab. 1 und ► Tab. 2, S.12ff). Problematisch kann auch die Unterscheidung gutartiger Läsionen von malignen Neoplasien sein. Zudem ist die Dignitätseinschätzung letztlich nur dann möglich, wenn auch eine konkrete Tumordiagnose gestellt werden kann. Die Klassifikation von Sarkomen ist komplex und beruht letztlich auf der Einordnung anhand einer Ähnlichkeit zu einem Vergleichsgewebe (z. B. Tumoren mit Fettgewebisdifferenzierung). Dieses Klassifikationssystem ist aber nicht konsequent anzuwenden, was dazu führt, dass viele Tumoren nicht entsprechend eingruppiert werden können. Außerdem sind viele Namen der Tumoren letztlich irreführend –

z. B. „Synovialsarkom“, ein Tumor, der eher selten im Bereich der Gelenke und Synovialmembranen auftritt.

Die Beurteilbarkeit ist ferner auch dadurch erschwert, dass Weichgewebstumoren eine erhebliche intratumorale Heterogenität aufweisen, die eine eindeutige Diagnose an einer kleinen Biopsie mitunter unmöglich machen kann.

Eine weitere Besonderheit ergibt sich daraus, dass in verschiedenen klinischen Situationen durch Pathologen Antworten auf verschiedene Fragestellungen gegeben werden müssen (► Textkasten 1).

Welche Zusatzuntersuchungen in spezialisierten Zentren können bei der Diagnostik hilfreich sein?

Bei der diagnostischen Einordnung schwieriger morphologischer Befunde helfen moderne molekularpathologische Metho-

den und Immunhistochemie. Die molekulare Diagnostik zielt dabei auf die Detektion rekurrenter genomischer Alterationen ab, die spezifisch für bestimmte Tumoren sind. Dabei macht man sich zunutze, dass viele Tumoren beispielsweise bestimmte Genfusio-

Klinische Fragestellungen an die Sarkomdiagnostik in verschiedenen Settings

Präoperativ:	Dignität und Grading? Prognostische Parameter Hinweise für die OP-Planung (Radikalität der OP, Sicherheitsränder)? Neoadjuvante Therapie erforderlich?
Postoperativ:	Tumorentität? Prognose? Grading & TNM? Resektionsstatus, R0/R1-Resektion? Adjuvante Therapie erforderlich?
Bei metastasierter Erkrankung:	Prädiktive Biomarker? Zielgerichtete Systemtherapie möglich?

Textkasten 1

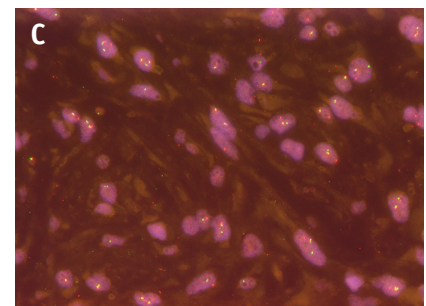
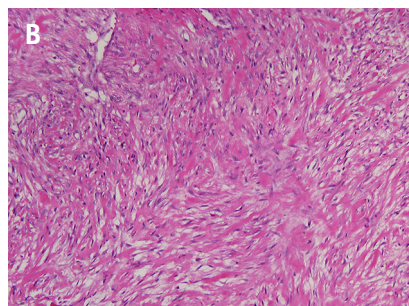
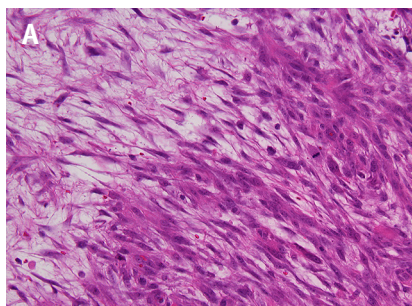


Abb. 1: A+B: Die beiden Ausschnitte aus demselben Tumor einer jungen Patientin zeigen die erhebliche morphologische Bandbreite und intratumorale Heterogenität mesenchymaler Tumoren. Während fokal myxoide Abschnitte dominieren (A), liegen in zentralen Abschnitten kollagenfaserreiche Areale vor. Die hohe mitotische Aktivität (A) lässt an eine maligne Neoplasie denken. Der Nachweis einer USP6-Translokation in der FISH-Analyse (C) ermöglicht aber den Beweis einer nodulären Fasziitis, also eines benignen Weichgewebstumors.

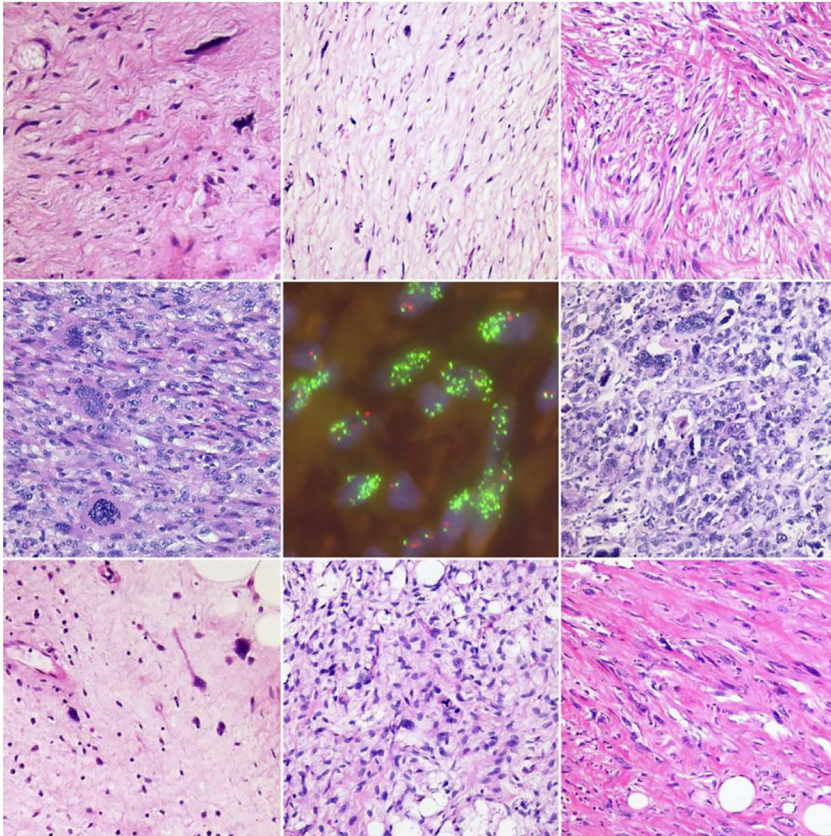


Abb. 2: Weichgewebstumoren können äußerst vielgestaltig sein. Alle hier abgebildeten Tumoren sind retroperitoneale dedifferenzierte Liposarkome. Alle Tumoren weisen eine charakteristische Amplifikation des *mdm2*-Gens auf (Mitte). Nachdruck mit freundlicher Erlaubnis aus [2].

nen aufweisen können (► Tab. 3, S. 14ff). Der Nachweis molekularpathologischer diagnostischer Biomarker hilft dabei sowohl in der Unterscheidung gutartiger und maligner Tumoren (► Abb. 1) als auch bei der korrekten Klassifikation bösartiger Sarkome (► Abb. 2). Die erforderlichen Untersuchungen, NGS-Sequenzierpanels und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können in spezialisierten Zentren an Paraffingewebe durchgeführt werden.

Welche prädiktiven Biomarker werden in der Sarkomdiagnostik angewandt?

In den letzten Jahren sind verstärkt Biomarkerassays für die Therapieprädiktion von metastasierten Sarkomen entwickelt worden. Diese zielen darauf ab, zu prüfen, ob eine zielgerichtete Therapie möglich ist.

Prototypisch hierfür sind die gastrointestinalen Stromatumoren.

Typen genomischer Veränderungen bei mesenchymalen Tumoren

Chaotisches Genom

- Vielzahl struktureller und numerischer chromosomaler Aberrationen (z. B. Leiomyosarkom)
- Keine rekurrenten spezifischen Veränderungen
- Hohe Mutationslast möglich (z. B. kutane Angiosarkome)

Rekurrente genomische Veränderungen

- Spezifische Translokationen (► Tab. 3)
- Spezifische Mutationen (z.B. *CTNNB1* (β-Catenin) Mutation bei Desmoidfibromatosen)
- Amplifikationen (z. B. *mdm2*-Amplifikation bei dedifferenzierten Liposarkomen)

Tumoren, die im Rahmen von hereditären Tumorsyndromen auftreten

- *TP53*: Li Fraumeni-Syndrom; verschiedenen Tumoren
- *APC*: Familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP); Desmoidfibromatosen
- *NF1*: Neurofibromatose Typ 1, Maligner peripherer Nervenscheidentumor

Textkasten 2

Prädiktive Bedeutung von KIT- und PDGFRA-Mutationen bei gastrointestinalen Stromatumoren in Bezug auf die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

KIT-Exon 8	D419del, T417_D419delinsY	wahrscheinlich sensitiv
KIT-Exon 9	(1) A502_Y503dup (2) andere seltene Mutationen	höhere Imatinib-Dosis erforderlich unklar
KIT-Exon 11	(1) Punktmutationen (2) Deletionen/delins Mutationen (3) Insertions	sensitiv
KIT-Exon 13	K642E	(wahrscheinlich) sensitive (selbe Mutation kann sekundäre Resistenz vermitteln)
KIT-Exon 17	N822K	resistent gegenüber Imatinib, Behandlung mit neueren TKI möglich
PDGFRA-Exon 12	(1) V561D (2) Non-V561D mutations	sensitiv
PDGFRA-Exon 14	N659K N659Y	sensitiv
PDGFRA-Exon 18	(1) D842V (most frequent variant) (2) weitere Mutationen	resistent gegen Imatinib, sensitiv für Crenolanib teilweise sensitiv für Imatinib

Textkasten 3

Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code
Adipozytäre Tumoren	Atypischer lipomatöser Tumor/ hoch differenziertes Liposarkom	8850/1 8850/3
	Dedifferenziertes Liposarkom	8858/3
	Myxoides Liposarkom	8852/3
	Rundzelliges Liposarkom	8853/3
	Pleomorphes Liposarkom	8854/3
	Liposarkom, NOS	8850/3
Fibroblastische/ myofibroblastische Tumoren	Superfizielle Fibromatose	8813/1
	Desmoid-Fibromatose	8821/1
	Riesenzellfibroblastom	8834/1
	Dermatofibrosarcoma protuberans	8832/1
	Fibrosarkomatöses DFSP	8832/3
	Pigmentiertes DFSP	8833/1
	Solitärer fibröser Tumor maligne	8815/1 8815/3
	Inflammatorischer myofibroblastärer Tumor	8825/1
	Low grade myofibroblastisches Sarkom	8825/3
	Low grade fibromyxoides Sarkom	8840/3
	Sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom	8840/3
	Myxoinflammatorisches fibroblastisches Sarkom/atypischer myxoinflammatorischer fibroblastischer Tumor	8811/1
	Infantiles Fibrosarkom	8814/3
Adultes Fibrosarkom	8810/3	
Myxofibrosarkom	8811/3	
Fibrohistiozytäre Tumoren	Plexiformer fibrohistiozytärer Tumor tenosynovialer Riesenzelltumor, diffuser Typ	8835/1 9252/1
	Tenosynovialer Riesenzelltumor, maligne	9252/3
	Riesenzelltumor des Weichgewebes	9251/1
	Malignes fibröses Histiocytom	8830/3
Glattmuskuläre Tumoren	Leiomyosarkom/Uterines Leiomyosarkom	8890/3
Perizytäre Tumoren	Maligner Glomustumor	8711/3
Skelettmuskuläre Tumoren	Embryonales Rhabdomyosarkom (inkl. botryoid, anaplastisch)	8910/3
	Alveoläres Rhabdomyosarkom (auch solide, anaplastisch)	8920/3
	Spindelzelliges/sklerosierendes Rhabdomyosarkom	8912/3
	Pleomorphes Rhabdomyosarkom	8901/3
Vaskuläre Tumoren	Kaposiformes und composite Hämangioendotheliom	9130/1
	Retiformes Hämangioendotheliom	9136/1
	Papilläres intralymphatisches Angioendotheliom	9135/1
	Pseudomyogenes (Epitheloides Sarkom-artiges) Hämangioendotheliom	9136/1
	Kaposi-Sarkom	9140/3
	Epitheloides Hämangioendotheliom	9133/3
	Angiosarkom	9120/3
Gastrointestinale Stromatumoren	Stromasarkom o.n.A.	8931/3
	Gastrointestinaler Stromatumor mit unsicherem malignem Potential Maligner gastrointestinaler Stromatumor	8936/1 8936/3

Tab. 1: Aktuelle WHO-Klassifikation der Weichgewebstumoren, basierend auf der aktuellen WHO-Klassifikation (modif. nach [1]).

Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code
Tumoren mit unsicherer Differenzierung	Angiomatoides fibröses Histiozytom	8836/1
	Parachordom	9373/1
	Myoepitheliom	8982/0
	Myoepitheliales Karzinom	8982/3
	Gemischter Tumor	8940/0
	Gemischter Tumor maligne	8940/3
	Synovialsarkom	9040/3
	Spindelzellig	9041/3
	biphasisch	9043/3
	Epitheloides Sarkom	8804/3
	Alveoläres Weichteilsarkom	9581/3
	Klarzellsarkom	9044/3
	Extraskellettales myxoides Chondrosarkom	9231/3
	extraskellettales Ewing-Sarkom	–
	PNET (peripherer neuroektodermaler Tumor)	9364/3
	Desmoplastisches klein-rundzelliges Sarkom (DSRCT)	8806/3
	Extrarenaler Rhabdoidtumor	8963/3
	Malignes Mesenchymom	8990/3
PECom (myomelanozytäre Tumoren) [neuer WHO Code für maligne PECom]	Keine Ziffern [8714/3]	
Intimasarkom [neuer WHO-Code]	keine spezifische Ziffer [9137/3]	
Extraskellettales Osteosarkom	9180/3	
Extraskellettales mesenchymales Chondrosarkom	9240/3	
Nervenscheidentumoren	Maligner peripherer Nervenscheidentumor	9540/3
	Epitheloider maligner peripherer Nervenscheidentumor	9542/3
	Maligner Triton-Tumor	9561/3
	Maligner Granularzelltumor	9580/3
Undifferenzierte/ unklassifizierbare Sarkome	Undifferenziertes Spindelzellsarkom	8801/3
	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom	8802/3
	Undifferenziertes rundzelliges Sarkom	8803/3
	Undifferenziertes epitheloidzelliges Sarkom	8804/3
	Undifferenziertes Sarkom, NOS	8805/3
	Adamantinom	9261/3
Uterine Sarkome	High grade endometriales Stromasarkom	8930/3
	Low grade endometriales Stromasarkom	8931/3
	Undifferenziertes uterines Sarkom	8805/3
	Glattmuskulärer Tumor von unsicherem malignen Potential (STUMP)	8897/1
	Diffuse/intravenöse Leiomyomatose	8890/1
	Metastasierendes Leiomyom	8898/1
	Uterines Leiomyosarkom	8890/3
	Epitheloides Leiomyosarkom	8891/3
	Myxoides Leiomyosarkom	8896/3
	Uterines Rhabdomyosarkom	8900/3
Uterines malignes PECom	8714/3	

Tab. 1: Fortsetzung

Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code
Chondrogene Tumoren	Atypischer kartilaginärer Tumor/ Chondrosarkom Grad 1	9222/1
	Chondroblastom	9230/1
	Chondrosarkom Grad 2 und 3	9220/3
	Dedifferenziertes Chondrosarkom	9243/3
	Mesenchymales Chondrosarkom	9240/3
	Extraskelettales mesenchymales Chondrosarkom	9240/3
	Klarzellchondrosarkom	9242/3
Osteogene Tumoren	Osteosarkom	9180/3
	Extraskelettales Osteosarkom Konventionell	9180/3
	chondroblastisch	9181/3
	fibroblastisch	9182/3
	osteoblastisch	9180/3
	Telangiektatisch	9183/3
	Kleinzellig	9185/3
	Low grade zentral	9187/3
	Sekundär	9184/3
	Parostal	9192/3
	Periostal	9193/3
High grade oberflächlich	9194/3	
Fibrogene Tumoren	Desmoplastisches Fibrom des Knochens	8823/1
	Fibrosarkom des Knochens	8810/3
Riesenzelltumoren	Riesenzelltumor des Knochens	9250/1
	Maligner Riesenzelltumor	9250/3
Notochordale Tumoren	Chordom	9370/3
	Malignes Chordom	
Vaskuläre Tumoren	Epitheloides Hämangioendotheliom	9133/3
	Angiosarkom	9120/3
Myogene Tumoren	Leiomyosarkom	8890/3
Lipogene Tumoren	Liposarkom des Knochens	8850/3
Sonstige Tumoren	Ewing-Sarkom/PNET	9364/3
	Adamantinom	9261/3
	Undifferenziertes high-grade pleomorphes Sarkom	8830/3

Tab. 2: Aktuelle WHO-Klassifikation der Knochentumoren, basierend auf der aktuellen WHO-Klassifikation (modif. nach [1]).

Tumorentität	Genetische Aberration	Fusionsgen/ Amplifikation/ Deletion
Ewing-Sarkom (ES)	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(16;21)(p11;q22)	EWS1R-FLI1 EWS1R-ERG EWS1R-ETV1 EWS1R-E1AF EWS1R-FEV FUS-ERG
Klarzellensarkom (CCS)	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	EWS1R-ATF1 EWS1R-CREB1
Desmoplastisch klein-rundzelliger Tumor (DSRCT)	t(11;22)(p13;q12)	EWS1R-WT1
Extraskelettales myxoides Chondrosarkom (EMCS)	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(3;9)(q12;q22) t(9;17)(q22;q11)	EWS1R-NR4A3 TAF15-NR4A3 TFG-NR4A3 TCF12-NR4A3

Tab. 3: Übersicht häufiger genetischer Aberrationen in mesenchymalen Tumoren (modif. nach [2]).

Bei diesen Läsionen besteht eine sehr deutliche Genotyp-Phänotyp-Korrelation, die nicht nur die Tumormorphologie und das biologische Verhalten, sondern auch das Ansprechen auf eine Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren umfasst. Daher ist die Mutationsanalyse von *KIT* und *PDGFRA* ein Standard bei allen neudiagnostizierten gastrointestinalen Tumoren. Auch im Falle eines Tumorprogresses unter TKI-Therapie ist eine erneute molekulare Diagnostik an einer Re-Biopsie sinnvoll. Durch weitere Untersuchungen kann hier oft eine Sekundärmutation als Ursache nachgewiesen werden.

Ein neues Feld prädiktiver Biomarker eröffnet sich im Zusammenhang mit immunonkologischen Therapien. Hier wird derzeit erforscht, ob auch bei Sarkomen die PD-L1-Expression oder die Tumormutationslast (*tumor mutational burden*, TMB) ein Therapieansprechen auf eine Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren vorhersagen können.

Zusammenfassung

Die Diagnostik mesenchymaler Läsionen ist schwierig, weil reaktive Veränderungen, gutartige Tumoren und Sarkome histologisch ähnlich erscheinen können. Zudem gibt es zahlreiche seltene Subtypen, die morphologisch schwer abgrenzbar sind, aber zudem auch intratumoral heterogen sein können. Neben high grade Tumoren können auch hochdifferenzierte Sarkome und mesenchymale Neoplasien mit intermediärer Dignität (z. B. solitärer fibröser Tumor oder Desmoidfibromatose) eine erhebliche Morbidität verursachen. Dieser diagnostischen Komplexität steht gegenüber, dass die pathologische Diagnose die Grundlage aller Therapieentscheidungen ist, an einer

Tumorentität	Genetische Aberration	Fusionsgen/ Amplifikation/ Deletion
Myxoides Liposarkom (MLS)	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS-DDIT3</i> <i>EWS1R-DDIT3</i>
Solitärer fibröser Tumor (SFT) Hämangioperizytom	der(12)(q13-15) t(12;12)(q13;q13)	<i>STAT6</i> <i>NAB2-STAT6</i>
Angiomatoides fibröses Histiozytom (AFH)	t(12;16)(q13;p11) t(2;22)(q33;q12) t(12;22)(q13;q12)	<i>FUS-ATF1</i> <i>EWS1R-CREB1</i> <i>EWS1R-ATF1</i>
Alveoläres Rhabdomyosarkom (ARMS)	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(2;2)(p23;q36) t(X;2)(q13;q36)	<i>PAX3-FOXO1A</i> <i>PAX7-FOXO1A</i> <i>PAX3-NCOA1</i> <i>PAX3-FOXO4</i>
Synovialsarkom (SS)	t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;20)(p11;q13)	<i>SS18-SSX1</i> <i>SS18-SSX2</i> <i>SS18-SSX4</i> <i>SS18L1-SSX1</i>
Kongenitales Fibrosarkom (CGFS)	t(12;15)(p13;q25)	<i>ETV6-NTRK3</i>
Niedrig malignes fibromyxoides Sarkom (LGFS)	t(7;16)(q33-34;p11) t(11;16)(p11;p11)	<i>FUS-CREB3L2</i> <i>FUS-CREB3L1</i>
Inflammatorischer myofibroblastischer Tumor (IMFT)	t(2p23) t(6q22) t(5q33)	<i>ALK mit diversen Fusionspartnern</i> <i>ROS1</i> <i>PDGFRβ</i>
Hochdifferenziertes Liposarkom (WDLS)/atypischer lipomatöser Tumor (ALT) Dedifferenziertes Liposarkom (DDL)	12q14-q15 Ringchromosom Riesenchromosom	Amplifikation von <i>MDM2</i> <i>CDK4</i> <i>HMGA2</i> <i>GLI-SAS</i>
Spindelzelllipom Hochdifferenziertes Spindelzell-liposarkom	13q14.1-q14.2	<i>RB-Deletion</i>
Endometriales Stromasarkom (ESS)	t(7;17)(p15;q21) t(10;17)(q23;p13)	<i>JAZF1-JJAZ1</i> <i>YWHAE-FAM22</i>
Myxoinflammatorisches fibroblastisches Sarkom (MIFS)	t(1;10)(p22;q24) Ringchromosom	Deregulation von <i>FGF8</i> und <i>NPM3</i> Amplifikation von <i>VGLL3</i>
Alveoläres Weichteilsarkom (ASPS)	t(X;17)(p11;q25)	<i>ASPSCR1-TFE3</i>
Epithelioides Hämangioendotheliom (EHE)	t(1;3)(p36;q25) t(11;X)(q13;p11)	<i>WWTR1-CAMTA1</i> <i>YAP1-TFE3</i>
Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)	t(17;22)(q22;q13) der(22)t(17;22) Ringchromosom	<i>COL1A1-PDGFB</i>

Tab. 3: Fortsetzung

präoperativen Biopsie, am Operationspräparat oder in der metasta-

sierten Situation. Referenzpathologie verbindet diagnostische Er-

fahrung mit modernen molekularpathologischen und immunhistochemischen Methoden, um klinische Fragestellungen zu beantworten. Dabei werden neben der Tumorgenetik zunehmend auch prädiktive Biomarker für die Therapieplanung adressiert.

Schlüsselwörter:

Diagnostik – mesenchymale Tumoren – Molekularpathologie – Immunhistochemie – prädiktive Biomarker

Literatur:

1. <https://www.onkozeit.de/organ/sarkom/> (zuletzt eingesehen am 1. April 2019)
2. Schmitz K, Schildhaus HU. Molecular pathology of soft tissue tumors: Contribution to diagnosis and therapy prediction. *Pathologie* 2015 Mar; 36(2): 126–36

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Schildhaus
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
Tel.: +49 (0) 201 723 3344
hans-ulrich.schildhaus@uk-essen.de

Prof. Dr.
Hans-Ulrich
Schildhaus



Herausforderungen bei retroperitonealen oder viszeralen Sarkomen und Metastasen im Bauchraum

Moritz Kathes, Tamas Benkö, Jürgen Treckmann

Vor 2.000 Jahren schrieb Horaz in seiner *Ars poetica* „Zum zehntenmal wiederholt, wird es gefallen“. Wiederholung und häufige Übung sind auch die Grundvoraussetzung für erfolgreiche Chirurgie, weshalb eine Spezialisierung auf bestimmte operative Eingriffe als völlig selbstverständlich vorausgesetzt wird. Der Nachweis der operativen Erfahrung wird daher bei der Zertifizierung von Krebszentren von jedem Operateur eingefordert. Jeder Patient wünscht sich, dass sein Chirurg seine Entscheidungen und Eingriffe evidenz- und erfahrungsbasiert fällt. Hier sind Patienten mit intraabdominellen Sarkomen bislang strukturell im Nachteil – ohne dass jemand etwas dafür kann. Sarkome weisen eine Inzidenz von 3–4 pro 100.000 Einwohner auf und nur 20 % treten im Bereich des Bauchraums auf [1]. Ohne spezialisierte chirurgische Behandlungseinheiten ist es wenig überraschend, dass die operativen Behandlungszahlen für den einzelnen Operateur auch in großen Kliniken meist nur einstellig sind. Dabei spielt in keiner anatomischen Region die Qualität der Operation eine derart überragende Rolle für das Überleben – für retroperitoneale Sarkome ist die Prognose ganz wesentlich von den Lokalrezidiven geprägt. Etwa 70 % aller Todesfälle sind durch Lokalrezidive geprägt [2]. Die neue Zertifizierungsinitiative der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) versucht hier die Spezialisierung in der Viszeralchirurgie zu stärken und fordert (moderate) Mindest-Eingriffe.

Retroperitoneale Sarkome – es gibt sehr viel zu gewinnen durch versierte Chirurgie

Kürzlich wurde eine amerikanische Analyse über den Einfluss des Patienten-Volumens in Krankenhäusern anhand der Verläufe von 5.340 Patienten auf das Outcome von Patienten mit retroperitonealen Sarkomen publiziert. Hier konnte eindrücklich eine hoch signifikante Verminderung der 90-Tages-Mortalität ($p = 0,02$), ein verringertes Risiko positiver Resektionsränder ($p = 0,001$) und ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (OS) ($p = 0,002$) gezeigt werden [4]. Bemerkenswerterweise war in dieser Arbeit die Schwelle für das Erreichen eines high-volume Zentrums die Operation von 10 Patienten im Jahr – eigentlich genau das, was Horaz schon vorschwebte. Auch in den USA werden nur 5 % aller Patienten in high-volume Zentren behandelt. Die Zentralisierung von Operationen dieser wenigen Patienten könnte hier mehr als jede Chemotherapie erreichen.

Chirurgische Herausforderungen retroperitonealer und viszeraler Sarkome

Intraabdominelle Sarkome können eine Vielzahl von anatomischen Strukturen betreffen, die bei Karzinomen nicht oder viel seltener betroffen sind. Hier können eigentlich nur (gut resektable) gastrointestinale Tumoren (GIST) von Magen und Dünndarm ausgenommen werden, für die das operative Verfahren häufig dem für Karzinome gleicht, bzw. in aller Regel sogar weniger invasiv

bzw. weniger anspruchsvoll ist (geringere Sicherheitsabstände, keine Lymphadenektomie). Bei Letzteren besteht eher das Risiko einer chirurgischen Übertherapie.

Retroperitoneale Sarkome entstehen häufig im Bereich der großen retroperitonealen (V. cava, Aorta) oder großen viszeralen Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior). Radikale Resektionen können bei Letzteren schnell einen Verlust der enteralen Resorptions-

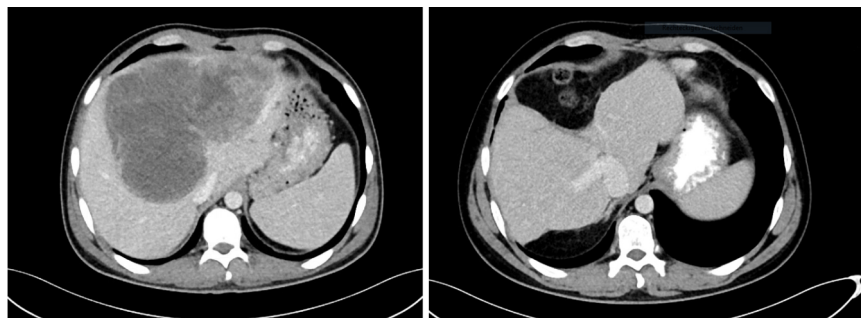


Abb. 1: 28-jähriger männlicher Patient: (A) Embryonales Sarkom der Leber, bereits in „palliativer“ Chemotherapie; (B) 3 Monate postoperativ, nach Resektion der Segmente 2, 3, 4, 5, 7, 8 und des Lebervenensterns. Drainage der Restleber über Segment 6 Vene.

strecke bedeuten. Hinzu kommt bei Tumoren im Becken nicht selten eine Infiltration von Nervenstrukturen vor. Hier müssen vor den Eingriffen auch präoperative Therapieverfahren erwogen werden (Strahlentherapie und/oder Chemotherapie; zudem ggf. interdisziplinäre [ggf. gefäß-] chirurgische Eingriffe). Gerade Chemotherapie-empfindliche Sarkome weisen teilweise dramatische Tumorschrumpfungen auf (Ewing-Sarkome, Synovialsarkome, undifferenzierte Pleomorphe Sarkome, Rhabdomyosarkome).

Die Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion zu erzielen ist bei Primärdiagnose bei 80 %, sinkt aber mit jedem Rezidiv deutlich (1. Rezidiv: 57 %, 2. Rezidiv: 33 %, 3. Rezidiv 14 %) [3]. Für eine maximale Kurationschance sollte daher primär ein radikaler Eingriff erfolgen.

Hier sollten in jedem Fall eine präoperative Biopsie und auch die präoperative interdisziplinäre Besprechung des Therapiekonzeptes nach Vorliegen der Histologie erfolgen. Lediglich bei hochsymptomatischen, homogen lipomatösen Tumoren kann der Verzicht auf eine Biopsie erwogen werden.

Vor Durchführung einer Resektion muss eine qualitativ hochwertige Schnittbildgebung erfolgen, um das Ausmaß der Erkrankung abschätzen zu können. Immer wieder finden sich präoperative CT-Aufnahmen, die die vollständige Ausdehnung von Tumoren nicht erfassen. Das Risiko inkompletter Resektion steigt dadurch offensichtlich.

Die Prognose von Patienten, bei denen nur eine R2-Resektion erfolgt, ist praktisch vergleichbar mit der von Patienten, die gar nicht operiert werden konnten. Makroskopisch inkomplette Resektionen erzielen ein medianes Überleben von

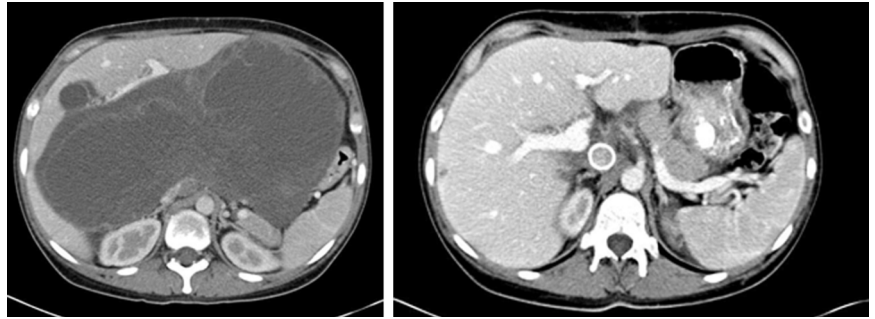


Abb. 2: 41-jährige Patientin mit intraabdominalem Leiomyosarkom und R0-Resektion mit V. cava-Ersatz.

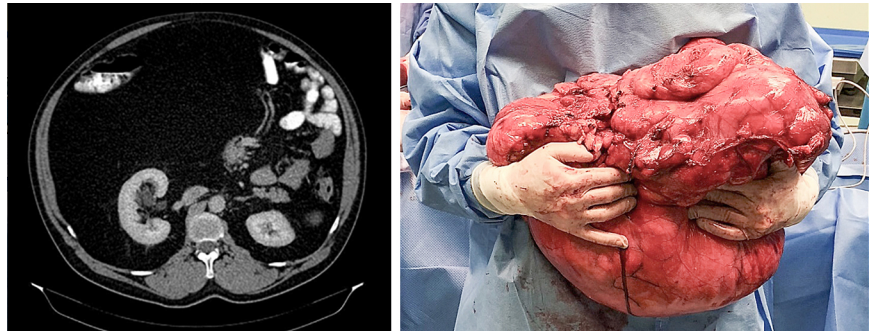


Abb. 3: 44-jähriger Patient mit ausgedehntem Liposarkom rechts retroperitoneal, 15 kg R0-Resektion.

18 Monaten gegenüber 103 Monaten für Patienten, die eine komplette Resektion (*complete gross resection*) erhalten haben [1].

Viele Zentren streben allerdings nicht nur die makroskopisch komplette Resektion sondern eine echte R0-Resektion an – in Analogie zu Extremitätensarkomen. Hierbei wird eine *en-bloc*-Resektion angestrebt, bei der ebenfalls eine intakte Schicht gesunden Gewebes um den gesamten Tumor herum gefordert wird [7].

Während im Bereich der Extremitäten ein Sicherheitsabstand von 1–2 cm meist ohne signifikante Morbidität gelingt, ist dies retroperitoneal meist nicht möglich. Eine kompartimentale Resektion – obwohl kein echtes Kompartiment mit z. B. einer zellichten Faszie umschlossen – umfasst die Resektion des Raumes, der vom viszeralen Peritoneum begrenzt wird. Dieses radikale Vor-

gehen typischerweise fordert typischerweise eine Nephrektomie, Hemikolektomie, partielle Psoasresektion, Splenektomie und ggf. auch eine distale Pankreatektomie [5–6]. Anders als im Bereich der Extremitäten macht eine radikale Nachresektion keinen Sinn – die Chance für Radikalität muss primär ergriffen werden.

Interdisziplinäre Konzepte bei GIST

Aus chirurgischer Sicht haben wir in den letzten Jahren mit großer Bewunderung die Fortschritte bei der medikamentösen Therapie von GIST verfolgt. Insbesondere lokal fortgeschrittene Tumoren, große Tumoren mit Infiltrationen von Nachbarorganen, Primarius im Bereich des Duodenums, aber auch Tumoren im Bereich des Rektums, lassen sich durch eine Vorbehandlung mit Imatinib (bei empfindlichen Subgruppen) sehr viel sicherer operieren. Vor dem Hintergrund der guten

Verträglichkeit von Imatinib geben wir der Vorbehandlung mit Imatinib im Zweifelsfall den Vorzug – Hinweise für eine Erhöhung der OP-Morbidität durch die Vorbehandlung haben wir nicht [9].

Prospektive Daten für den Stellenwert einer Operation von Metastasen bei GIST existieren nicht. Eine randomisierte chirurgische Studie der EORTC musste mangels Rekrutierung eingestellt werden. Weder Ärzte noch Patienten wollten bei einem so großen Eingriff einen Zufallsgenerator entscheiden lassen. Mehrere retrospektive Analysen legen allerdings einen deutlichen Vorteil für das progressionsfreie Überleben und auch das Langzeitüberleben nahe, wenn Patienten zum Zeitpunkt des maximalen Therapieansprechens makroskopisch komplett reseziert werden könnten. Hier wurde eine hohe Zahl von Langzeitüberleben beobachtet [10]. Radikale Operationen bei schon eingetretener Progression scheinen keinen Vorteil für die Krankheitskontrolle zu haben und sollten daher vermieden werden.

Literatur:

1. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998 Sep; 228(3): 355–65
2. Lahat G, Anaya DA, Wang X, Tuvin D, Lev D, Pollock RE. Resectable well-differentiated versus dedifferentiated liposarcomas: two different diseases possibly requiring different treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2008 Jun; 15(6): 1585–93
3. Lewis JJ1, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998 Sep; 228(3): 355–65
4. Adam MA, Moris D, Behren S, Nussbaum D, Jawitz O, Turner M, Lidsky

Zusammenfassung

Retroperitoneale und viszerale Sarkome sind seltene Erkrankungen, für die eine deutliche Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse von der Gesamterfahrung des chirurgischen Teams und des Zentrums besteht. Chirurgische Expertise ist notwendig zum einen für die Einschätzung der notwendigen Radikalität bei retroperitonealen Sarkomen und GIST, zum anderen zur Durchführung von multiviszeralen Resektionen mit gegebenenfalls Ersatz großer abdomineller Gefäße. Dies und die Einordnung in multimodale Behandlungskonzepte in Zusammenarbeit mit Onkologie und Strahlentherapie nach im Regelfall histologischer Sicherung sind essentiell, um dem Patienten ein funktionell und onkologisch bestmögliches Behandlungsergebnis zu ermöglichen.

Schlüsselwörter:

Chirurgie – Sarkome – retroperitoneal – viszeral – Metastasierung – Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

M, Blazer D 3rd. Hospital Volume Threshold for the Treatment of Retroperitoneal Sarcoma *Anticancer Res* April 2019; 39(4): 2007–2014

5. Bonvalot S, Miceli R, Berselli M, et al. Aggressive surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma carried out at high-volume centers is safe and is associated with improved local control. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1507–1514
6. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: Position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2981–2991
7. The importance of surgical margins in retroperitoneal sarcoma. Kirane A, Crago AM. *J Surg Oncol* 2016 Mar; 113(3): 270–6
8. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, Bonvalot S, Schöffski P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol* 2013 Sep; 20(9): 2937–43
9. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib – analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol* 2014 Apr; 40(4): 412–9

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Jürgen Treckmann
Bereich viszerale und retroperitoneale Sarkome / GIST
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
juergen-walter.treckmann@uk-essen.de

Prof. Dr.
Jürgen Treckmann



Neues zur Systemtherapie bei Sarkomen

Sebastian Bauer, Rainer Hamacher, Karina Kostbade, Johanna Falkenhorst, Katja Kauertz, Uta Dirksen

Sarkom ist der Oberbegriff unter dem eine biologisch außerordentlich heterogene Gruppe von Tumoren mit mesenchymaler und neuroektodermaler Differenzierung zusammengefasst wird. Mehr als 150 verschiedene Subgruppen werden in der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation unterschieden, weshalb es bei einer kumulativen Inzidenz von 3–4 pro 100.000 Einwohner für eine Vielzahl von Sarkomtypen keine prospektiven Daten gibt. Für lokalisierte Tumoren steht in aller Regel die Operation im Fokus der Therapie, wobei für die Indikationsstellung einer Systemtherapie dem Grading eine zentrale Rolle zukommt. Während low-grade Sarkome praktisch ausschließlich operiert werden, muss für Patienten mit high-grade Sarkomen immer auch die Indikation zur Strahlentherapie oder medikamentösen Therapie geprüft werden. Insbesondere in der metastasierten Situation ist die Kenntnis spezifischer, Histotyp-spezifischer Strategien und molekularer Marker eine immer wichtigere Voraussetzung für die Beratung.

Perioperative Chemotherapie bei Weichgewebssarkomen – endlich Konsens?

Die Rolle der Chemotherapie gehört zu den meist diskutierten Themen bei der Behandlung von Weichgewebssarkomen. Die verfügbaren Studienergebnisse sind heterogen und bislang gibt es weltweit keine einheitliche Empfehlung [1]. Kaum ein Übersichtsartikel zu dem Thema ist nicht mit einer Frage betitelt und selbst innerhalb einzelner Länder werden von Zentrum zu Zentrum Indikationen diametral unterschiedlich gestellt. Befürworter einer Chemotherapie zitieren meist die kleinere randomisierte Studie der italienischen Studiengruppe, die schon vor fast 20 Jahren einen Überlebensvorteil für Patienten impliziert hatte [2, 3]. Eine größere Metaanalyse unterstützt diese Hinweise und hat einen 5-Jahres-Gesamtüberlebensvorteil von 11 % ergeben – für ein hinsichtlich Rückfallrisiko und Histotyp unselektiertes Patientenkollektiv [4]. Demgegenüber stand das Ergebnis der EORTC-Studie 62931 (kein Vorteil für eine Chemotherapie), die in vielen Zentren als Argument gegen eine Therapie angeführt wird [5]. Allerdings war in dieser Studie die Chemotherapie niedrig dosiert und viele Patienten waren eingeschlos-

sen worden, die ein geringes Rückfallrisiko aufwiesen oder als Chemotherapie unempfindlich galten. In den letzten zwei Jahren ist nun wieder Bewegung in das Thema gekommen. Eine neue prospektive Studie unter der Leitung der italienischen Sarkom-Studiengruppe zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil durch drei Zyklen einer neoadjuvanten Therapie mit Doxorubicin und Ifosfamid gegenüber einer Histotyp-spezifischen Chemotherapie [6]. Parallel hat die Arbeitsgruppe aus Italien ein elektronisches Prognose-Tool, den Sarculator, entwickelt, der anhand der wichtigsten Risikofaktoren das Rückfallrisiko für Patienten mit Weichteilsarkomen an den Extremitäten sowie im Retroperitoneum über eine Handy-App (www.sarculator.com) berechnet [7]. Pasquali und Mitarbeiter verwendeten dieses Analyse-Tool für die Patienten aus der (negativen) EORTC-Studie 62931 und konnten zeigen, dass sich doch ein Vorteil für eine Chemotherapie ableiten lässt für Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 60 % für das Gesamtüberleben nach zehn Jahren. [8].

Diese Arbeiten stellen eine aus unserer Sicht hilfreiche Grundlage für die Beratung von Patienten dar. Ein

Ende der Diskussion ist jedoch nicht in Sicht – allein in Deutschland variiert die Zahl verabreichter Chemotherapie-Zyklen zwischen 3 und 8. Eine Evidenz für die richtige Zykluszahl existiert bisher nicht.

Metastasierte Weichgewebssarkome – das Ende der Phase-III-Basket-Studien

Aufgrund der geringen Inzidenz von Sarkomen wurden im Stadium IV Therapiestudien seit jeher aus pragmatischen Gründen Histotyp-agnostisch durchgeführt. Für klassische Chemotherapien war diese initial hilfreich, aber schon die letzten beiden Zulassungen auf dem Gebiet der Sarkome (Trabectedin und Eribulin) wurden bei Randomisation gegen einen Standard nur noch bei Lipo- und Leiomyosarkomen evaluiert [9].

Der Wachstumsfaktor Platelet-derived growth factor (PDGF)-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle für die Signalwege mesenchymaler Zellen (inkl. mesenchymaler Stammzellen) und eine aberrante Aktivierung des Rezeptors wird mit der Modulation des Tumormilieus sowie der Ausbildung von Metastasen in Verbindung gebracht [10]. Olaratumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den PDGF-Rezeptor α , wies eine antitu-

morale Wirksamkeit in präklinischen Tests auch *in vivo* auf [11]. Diese Ergebnisse waren die Grundlage für eine randomisierte Phase-II-Studie in Kombination mit Doxorubicin, bei der sich überraschenderweise ein deutlicher Überlebensvorteil von fast 12 Monaten ergeben hatte, bei gleichzeitig fehlendem Unterschied für das progressionsfreie Überleben. Diese Daten hatten zur Zulassung unter der Bedingung einer bestätigenden Phase-III-Studie geführt, die nun keinerlei Vorteil für die Hinzunahme des Antikörpers ergeben hatte. Ein entsprechender Rote-Hand-Brief wurde kürzlich publiziert [12]. Die Ära Histotyp-agnostischer Studien bei Sarkomen scheint mit diesem Studienergebnis beendet zu sein.

Checkpoint-Inhibition bei metastasierten Sarkomen – öffnet sich doch eine Therapie?

Während die Immuntherapie die Therapielandschaft bei einer Vielzahl epithelialer Tumoren dramatisch verändert hat, ist für Patienten mit Sarkomen die Bedeutung völlig unklar und eine Zulassung lange nicht in Sicht. Dennoch gibt es zunehmend ermutigende Signale für einen möglichen, sinnvollen Einsatz.

Monotherapien mit Antikörpern gegen den PD-1-Rezeptor scheinen in unselektierten Patientenpopulationen nur in weniger als 10 % zu Remissionen zu führen [13, 14]. Die SARC028-Studie war die erste größere Studie, die zwei Kohorten mit Weichgewebs- und Knochensarkomen mit Pembrolizumab behandelte. Hier zeigten sich insbesondere bei undifferenzierten pleomorphen Sarkomen eine überproportionale Häufung von objektiven Remissionen sowie vereinzelt Tumorschrumpfung bei gering und dedifferenzierten Liposarkomen. Bei Knochensarkomen fand sich praktisch keine Wirksamkeit durch eine solche Mo-

notherapie. Lediglich in der Fallammlung, die von Paoluzzi vorgestellt wurde, fand sich teilweise eine dramatische Wirksamkeit bei dedifferenzierten Chondrosarkomen. Die davon biologisch distinkten konventionellen Chondrosarkome wurden nicht getestet.

Eine ungewöhnliche Kasuistik einer tiefen Remission bei einem uterinen Leiomyosarkom war die Grundlage für eine Phase-II-Studie bei dieser Sarkomsubgruppe. Leider konnte dieser kasuistische Erfolg zumindest mit einer PD-1-gerichteten Monotherapie nicht bestätigt werden – keine einzige Patientin wies ein Therapieansprechen auf [15, 16].

Interessanterweise ist die Expression prädiktiver Marker wie z. B. PD-L1 bei Sarkomen selten. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Chance eines Therapieansprechens bei PD-L1-positiven Sarkomen höher ist. Beispielhaft konnte dies an unserem Zentrum anhand eines Falles mit kutanem Angiosarkom der Kopfhaut gezeigt werden [17]. Das Fehlen einer Expression schließt jedoch ein Therapieansprechen nicht aus.

In der Alliance-A091401-Studie wurde nicht-randomisiert eine Kombination aus PD-1 und CTLA4-Blockade getestet [18]. Hierbei schien die Kombination mit einer deutlich höheren Schrumpfrate von Tumoren verknüpft zu sein. Erneut fielen einzelne Subtypen mit höheren Erfolgchancen auf – undifferenzierte pleomorphe Sarkome, Myxofibrosarkome, Angiosarkome und – in der Kombination – auch Leiomyosarkome. Sämtliche dieser Tumoren weisen einen komplexen Karyotyp auf – anders als die wenig komplexen, Translokationsassoziierten Sarkome. Im Rahmen des Jahreskongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO)

2018 wurden zudem einige außergewöhnliche Therapieansprechen bei Patienten mit alveolären Weichteilsarkomen berichtet. Hier liegt möglicherweise eine außergewöhnliche therapeutische Chance vor.

Immuntherapien bei Sarkomen sind komplex und stehen noch am Anfang. Dennoch sind die bislang gemachten Erfahrungen ein realer Hoffnungsschimmer und müssen mit Hochdruck weiter untersucht werden. Patienten mit unbehandelten, metastasierten Sarkomen können aktuell im Rahmen der MEDISARC-Studie mit einer Kombination aus Durvalumab und Tremilimumab behandelt werden (randomisiert gegen Doxorubicin). Patienten können zudem über das ImmuNEO Master Projekt des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) umfassend immunologisch charakterisiert werden. Voraussetzung ist eine ausreichende Menge frischen Tumorgewebes, welches im Rahmen eines ohnehin geplanten operativen Eingriffs gewonnen wird [19]. Für pädiatrische Patienten mit Weichteilsarkomen werden Checkpointinhibitoren derzeit in Studien getestet.

Behandlung von Desmoid-Fibromatosen – endlich Evidenz

Aggressive Fibromatosen oder Desmoid-Tumoren sind lokal aggressive, mesenchymale Tumoren, die nicht metastasieren. Aufgrund der häufig ungünstigen Lokalisation und des infiltrativen Wachstums sind Lokalrezidive häufig und können mitunter zu hoher Morbidität führen. Intraabdominelle Desmoide treten gehäuft im Zusammenhang mit familiärer adenomatöser Polyposis coli (FAP) auf; die meisten extra-abdominellen Fibromatosen treten sporadisch auf. Typisch molekularer Marker mit bislang unklarer prognostischer und therapeutischer Relevanz sind Mutationen von Beta-

Catenin. Fibromatosen wurden seit vielen Jahren sehr erratisch und lediglich basierend auf retrospektiven Fallserien behandelt. Hierbei kam eine Vielzahl von Medikamenten zum Einsatz, deren Wirkmechanismen unklar waren. Das Risiko einer Übertherapie für diese Patientengruppe ist hoch. Eine aus Mannheim geleitete europäische Initiative hat hier zur Harmonisierung eine sehr wichtige Konsensus-Empfehlung herausgegeben, die für die Beratung herangezogen werden sollte [20, 21].

Insbesondere die medikamentöse Therapie basierte in der letzten Dekade auf problematischer Empirie. Zu den häufig eingesetzten Substanzen zählten nicht-steroidale Antirheumatika (Sulindac) oder auch Tamoxifen. Kürzlich wurde eine bahnbrechende randomisierte Studie vorgestellt, die erstmalig eine wirklich nützliche Evidenz liefert. Patienten mit nicht-resektablen Desmoiden, die innerhalb von sechs Monaten eine nachweisbare Progression aufwiesen, wurden hier mit Sorafenib oder Placebo behandelt [22]. Wirklich bemerkenswert an der Studie ist vor allem das Ergebnis des Placebo-Arms. Die Waterfall-Plots zeigten bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Schrumpfung, was den günstigen Spontanverlauf von Desmoiden dramatisch unterstreicht – und möglicherweise die Erklärung für die „Wirksamkeit“ von z. B. Sulindac oder Tamoxifen liefert. Ohne randomisierte Evidenz kommen letztere an unserem Zentrum jedoch nicht mehr zum Einsatz. Hinsichtlich Sorafenib konnte nichtsdestotrotz eine hochsignifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erzielt werden.

Die parallel publizierte Studie DESMOPAZ zeigte hier ähnlich gute Ansprechraten für Pazopanib und im pädiatrischen Bereich kon-

ten mit der Kombination aus Methotrexat und Vinblastin ebenfalls Erfolge erzielt werden [23].

Tenosynoviale Riesenzell-tumoren – Target-Therapie mit hoher Wirkchance

Eine außerordentlich spannende Entwicklung ist für Patienten mit tenosynovialen Riesenzelltumoren (tsGCT; Synonym: pigmentierte villonoduläre Synovialitis) zu berichten. Diese relativ unbekannt Erkrankung ist in der nodulären Form meist harmlos und durch eine endoskopische Entfernung ausreichend behandelt. Bei der diffusen Form kann es (ähnlich wie bei Desmoid-Tumoren) zu teilweise schwersten Gelenkzerstörungen und massiven Bewegungseinschränkungen führen. Pathologisch sind tsGCT durch eine Translokation t(1;2) charakterisiert, die das *CSF1*- mit dem *COL6A3*-Gen verbinden. Dies führt zu einer autokrinen und parakrinen Aktivierung des CSF1-Rezeptors. Auch hier ist das Risiko einer Untertherapie aggressiver Tumoren aber auch einer Übertherapie harmloser Befunde sehr hoch. Die Anbindung von Patienten mit diffuser Form an ein Sarkomzentrum ist hier zu empfehlen.

Eine randomisierte Studie, die einen spezifischen Inhibitor von CSF1 gegenüber Placebo untersucht hat, konnte kürzlich eine objektive Remissionsrate von 40 % (vs. 0 %) mit einer hochsignifikanten Verbesserung der Beweglichkeit, Funktion, Gelenksteifigkeit und des Schmerz-niveaus nachweisen. Hier könnte in Kürze eine erstmalige Zulassung in dieser Indikation erfolgen.

Gastrointestinale Stromatumoren – New Kids on the Block

Für die Behandlung von Gastrointestinalen Stromatumoren hat in den letzten zwei Jahren ein großer Innovationsschub begonnen und

eine Welle neuer, vielversprechender Substanzen könnte bald das Behandlungsspektrum verbessern.

Hervorzuheben sind hier Avapritinib und Ripretinib, zwei speziell für GIST entwickelte, hochspezifische Inhibitoren, die aktuell im Rahmen von Phase-III-Studien für die Behandlung Imatinib-refraktärer GIST geprüft werden. Sowohl präklinische Daten als auch die Ergebnisse früherer Studien legen einen bislang nicht erreichten therapeutischen Nutzen für Patienten nach Versagen aller Therapien nahe.

Für Ripretinib, einen Inhibitor von *KIT* und *PDGFRA*, der anders als bisherige Inhibitoren an der Switch-Pocket bindet, fand sich eine Remissionsrate von etwa 10 % selbst in der \geq Viertlinientherapie mit einer Krankheitskontrollrate von 66 % nach drei Monaten. Für Avapritinib, einen ATP-kompetitiven Inhibitor, lag die objektive Remissionsrate in dieser Therapielinie bei 20 % mit einer ebenfalls vielversprechenden medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 5,5 Monaten [24, 25]. Hervorgehoben werden muss die dramatische Wirksamkeit von Avapritinib bei Patienten mit *PDGFRA*-D842V-Mutation, da hier bislang keine medikamentöse Therapie zur Verfügung stand [25]. Hier werden Remissionsraten von > 80 % erreicht – ein Durchbruch vergleichbar mit der Einführung von Imatinib bei *KIT*-mutierten GIST vor knapp 20 Jahren. GIST-Patienten mit Imatinib-resistenter Mutation sollten frühzeitig an ein Zentrum mit Zugang zu Therapiestudien (Avapritinib, Ripretinib, Crenolanib, Ponatinib) angebunden werden. Eine besondere Chance besteht hier für Patienten in früheren Therapielinien, die über die Teilnahme an Therapiestudien frühzeitig Zugang zu diesen Substanzen bekommen [26].

Knochtumoren – neue und bewährte Therapiekonzepte

Hochmaligne Knochensarkome lassen sich durch die Erfolge einer koordinierten, strukturierten Behandlung durch multimodale Therapien in der Mehrzahl der Fälle heilen. Patienten sollten in der Primärtherapie im Rahmen klinischer Studien und Register behandelt werden. Weltweit werden Osteosarkome mit Kombinationen aus Methotrexat (M), Doxorubicin (A), Cisplatin (P) und in einigen Ländern auch Ifosfamid (I) behandelt. Die Ergebnisse der internationalen EURAMOS-Studie haben gezeigt, dass der Zusatz weiterer Substanzen zum MAP-Schema keinen Überlebensvorteil erzielt [27, 28]. Daher wird in Deutschland derzeit das MAP-Schema für alle Patienten bis 40 Jahren empfohlen. Kontrovers diskutiert werden die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Studie zum Makrophagenaktivator Mifemurtid [29], der in Deutschland zur ergänzenden Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Osteosarkom zugelassen ist.

Das Behandlungskonzept für Ewing-Sarkome besteht in einer multimodalen Strategie mit den folgenden Komponenten: der Induktionschemotherapie, der Lokaltherapie und der adjuvanten Chemotherapie. In Deutschland steht für die Patienten aktuell das „EWING 2008“-Protokoll zur Verfügung (NCT00987636). Die Nachfolgestudie iEURO EWING SR und HR soll Ende 2019 geöffnet werden. Die Lokaltherapie kann aus einer Operation, aus einer Strahlentherapie oder aus einer Kombination der beiden Therapieformen als prä- oder postoperative Bestrahlung bestehen. Grundbaustein der systemischen Behandlung ist eine Kombinationstherapie mit Alkylantien, Anthrazyklinen, Topoisomerase-Hemmern und Vincaalkaloiden [30, 31]. Die gängigen Protokolle verwenden eine Kombination dieser Substan-

zen. Die Wertigkeit von Hochdosischemotherapie-Protokollen mit Re transfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen wird in randomisierten Studien überprüft. Erwachsene Patienten bis 50 Jahre werden nach denselben Protokollen behandelt wie Kinder. Bezüglich der Dosierung der Medikation muss – insbesondere bei älteren Patienten – in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand eine eventuell sinnvolle Dosisreduktion diskutiert werden.

Rezidive des Ewing-Sarkoms werden bei ca. 30–40 % der Patienten diagnostiziert. In der Regel treten die Rezidive in den ersten 2–4 Jahren nach Therapieende auf. Die Prognose der Frührezidive ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von < 10 % schlecht. Auch die Therapie mit neueren Substanzen, die allerdings oft als Monotherapie getestet wurden, hat bisher keine durchschlagenden Erfolge erzielen können. Die Prognose der seltenen Spätrezidive ist dagegen, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 40 %, sehr viel besser [32].

Für Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung werden in Deutschland unterschiedliche Kombinationen von Standardchemotherapien angewendet: Topotecan und Cyclophosphamid [33], Irinotecan und Temozolomid [34], Carboplatin und Etoposid [35], Gemcitabine und Doxorubicin sowie Hochdosis-Ifosfamid. Solche Substanzen wurden bisher nicht systematisch getestet. Dies erfolgt aktuell in der ersten großen Europäischen Investigator-initiierten Studie „rEECur“.

Ein breit gefächertes Screeningtest hat gezeigt, dass vor allem auch Ewing-Sarkomzellen sehr sensitiv auf PARP-Inhibitoren reagieren [36]. Eine erste, nicht randomisierte Phase-II-Studie an 12 Patienten zeigte kein Ansprechen, vier Patienten hatten

eine stabile Erkrankung für ca. drei Monate [37]. Weitere Studien, meist in Kombination mit Irinotecan und/oder Temozolomid, werden derzeit durchgeführt. International wurden die Tyrosinkinase-Inhibitoren Cabozantinib (NCT02243605) und Regorafenib (NCT02389244) getestet. Beide Medikamente zeigten in stark vorbehandelten Osteosarkomen und Ewing-Sarkomen einen beachtlichen Therapieerfolg mit einem Ansprechen in 40–60 % der Tumoren. Zu den derzeit in klinischen Studien überprüften Substanzen gehören Src-Inhibitoren [38], VEGF-Antikörper [39], Histone-Deacetylase-Inhibitoren sowie Eribulin (NCT03245450) und Larotrectinib [40].

Personalisierung von Therapien – die Strategie der Zukunft?

Entitäten-übergreifend werden in verschiedenen Ländern Europas derzeit Studien oder Pilotstudien zu personalisierter Medizin durchgeführt. Das Konzept dieser Projekte ist es, die Tumorproben zu charakterisieren, um eine mögliche Zielstruktur zu identifizieren. In den meisten Projekten soll sich eine klinische Studie in Form einer Basket-Studie anschließen, um den Patienten mit nachgewiesener Zielstruktur eine personalisierte Medizin anbieten zu können. Für Patienten mit Sarkomen steht in Deutschland das an DKTK angebotene Master Programm [41] für erwachsene Patienten sowie die INFORM-Studie für Kinder und Jugendliche [42, 43] als forschungsorientiertes Programm zur Verfügung. Frischtumor- und Referenzmaterial werden in diesen Studien umfassend molekular analysiert. Es wird nach therapeutisch adressierbaren genetischen Veränderungen gescreent. Beide Programme untersuchen aktuell den therapeutischen Mehrwert derartiger umfassender Analysen für die jeweiligen Patienten. Während der

Einsatz in der Breite der Krebsmedizin aktuell sicher noch nicht realisierbar sein wird, ist der bisherige wissenschaftliche Erkenntnisgewinn dieser Programme für die Sarkomforschung bereits jetzt enorm.

Literatur:

1. Abendroth A, and Bauer S. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma? a clear no - well - yes-ish. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138(41): 2107–2110
2. Frustaci S, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 2001; 19(5): 1238–1247
3. Frustaci S, et al. Adjuvant treatment of high-risk adult soft tissue sarcomas: a survey by the Italian Sarcoma Group. Tumori 2006; 92(2): 92–97
4. Pervaiz N, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer 2008; 113(3): 573–581
5. Woll PJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13(10): 1045–54
6. Gronchi A, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. Lancet Oncol 2017; 18(6): 812–822
7. Pasquali S, et al. High-risk soft tissue sarcomas treated with perioperative chemotherapy: Improving prognostic classification in a randomised clinical trial. Eur J Cancer 2018; 93: 28–36
8. Pasquali S, et al. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. Eur J Cancer 2019; 109: 51–60
9. Schoffski P, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2016; 387(10028): 1629–37
10. Paulsson J, Ehnman M, and Ostman A. PDGF receptors in tumor biology: prognostic and predictive potential. Future Oncol 2014; 10(9): 1695–708
11. Loizos N, et al. Targeting the platelet-derived growth factor receptor alpha with a neutralizing human monoclonal antibody inhibits the growth of tumor xenografts: implications as a potential therapeutic target. Mol Cancer Ther 2005; 4(3): 369–79
12. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20190128.pdf>
13. Paoluzzi L, et al. Response to anti-PD1 therapy with nivolumab in metastatic sarcomas. Clin Sarcoma Res 2016; 6: 24
14. Tawbi HA, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017; 18(11): 1493–1501
15. Ben-Ami E, et al. Immunotherapy with single agent nivolumab for advanced leiomyosarcoma of the uterus: Results of a phase 2 study. Cancer 2017; 123(17): 3285–3290
16. George S, et al. Loss of PTEN Is Associated with Resistance to Anti-PD-1 Checkpoint Blockade Therapy in Metastatic Uterine Leiomyosarcoma. Immunity 2017; 46(2): 197–204
17. Hamacher R, et al. Dramatic Response of a PD-L1-Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab. JCO Precision Oncology 2018; (2): 1–7
18. D'Angelo SP, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. Lancet Oncol 2018; 19(3): 416–426
19. <https://dktk.dkfz.de/de/forschung/joint-funding-programm>
20. Kasper B, et al. 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 2015; 51(2): 127–36
21. Kasper B, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). Ann Oncol 2017; 28(10): 2399–2408

Vollständige Literatur unter: medizin.mgo-fachverlage.de/onkologie

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Sebastian Bauer
Universitätsklinikum Essen
Innere Klinik (Tumorforschung)
Sarkomzentrum, DKTK Standort Essen
Hufelandstraße 55, 45147 Essen
Tel.: +49 (0)201 723-2112
sebastian.bauer@uk-essen.de
uta.dirksen@uk-essen.de

Zusammenfassung

Fortschritte in der molekularen Diagnostik haben zu einer immer besseren Unterteilung von Sarkomen geführt. Therapieentscheidungen werden dadurch allerdings auch komplexer. Dafür haben sich für eine ganze Reihe von Tumoren eine Vielzahl neuer Therapieoptionen ergeben. Neben zielgerichteten Therapien bei Desmoiden, Riesenzell-tumoren und GIST sind auch immuntherapeutische Ansätze in den Fokus der Behandlung gerückt. Hier kann die Mitbetreuung durch ein Sarkomzentrum wichtige Therapieoptionen eröffnen.

Schlüsselwörter:

Systemtherapie – Weichgewebssarkom – Checkpoint-Inhibitoren – Desmoid-Fibromatosen – Tenosynoviale Riesenzell-tumoren – Gastrointestinale Stromatumoren – Knochentumoren – Personalisierte Therapie

Prof. Dr.
Sebastian Bauer



Prof. Dr.
Uta Dirksen



Innovationen in der Strahlentherapie von Sarkomen

Dirk Geismar¹, Christoph Pöttgen²

¹ Klinik für Partikeltherapie, Westdeutsches Protonentherapiezentrum, Universitätsklinikum Essen

² Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Essen

Neben der Chirurgie repräsentiert die Strahlentherapie (RT) ein hoch effektives Behandlungsverfahren zur lokalen Therapie von Sarkomen mit kurativer Potenz. Nach dem Übergang von den mutilierenden Eingriffen der Vergangenheit zur funktionserhaltenden Chirurgie, vor allem bei den Extremitäten-sarkomen, aber auch bei inoperablen Sarkomen, hat die Strahlentherapie einen festen Platz im perioperativen Setting – neoadjuvant oder adjuvant – sowie alternativ zur Chirurgie als alleiniges lokaltherapeutisches Verfahren erhalten. Moderne Verfahren der Strahlentherapie, intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT), bildgeführte Präzisionsstrahlentherapie (IGRT), Brachytherapie (auch intraoperativ, IORT) und Partikel-Therapie (z. B. Protonen) haben die Einsatzgebiete der Strahlentherapie erweitert.

Grundlage der modernen Strahlentherapie ist die konformale Radiotherapie, die als optimale Anpassung der therapeutischen Isodosen an das medizinisch definierte Zielvolumen definiert ist. Von einer State-of-the-Art Strahlentherapie wird erwartet, dass simultan zu größtmöglicher Anpassung der Dosis an die Tumorregion die bestmögliche Schonung gesunder Organe und Gewebe gewährleistet wird.

Dafür sind zum einen verschiedene Verfahren der Dosis-Applikation (dose delivery), zum anderen verschiedene Verfahren der bildgestützten Kontrolle (image guidance) für die tägliche Bestrahlung vonnöten, um bei zunehmender Konformalität der Dosisverteilung die erforderliche Präzision zu sichern (► Abb. 1).

Für die Dosis-Applikation stehen ultraharte Röntgenstrahlen (Photonen) zur Verfügung, wobei wegen der meist ausgedehnten und komplexen Zielvolumen intensitätsmodulierte Bestrahlungen bevorzugt werden. Mit der intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) gelingt im Vergleich mit den traditionellen

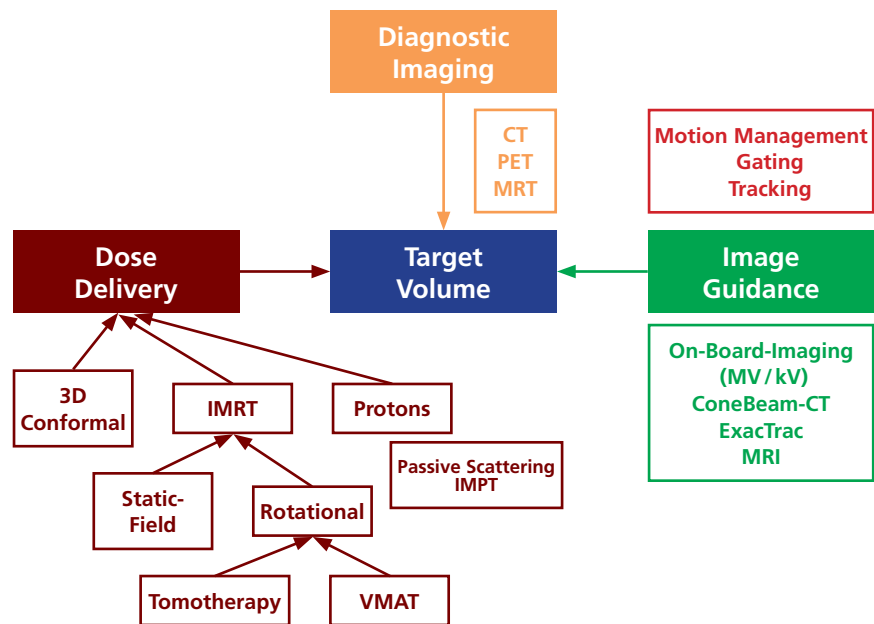


Abb. 1: Technologische Aspekte der modernen Strahlentherapie. Neben der Bildgebung zur Definition des Zielvolumens, stehen die verschiedenen Verfahren zur Dosis-Applikation (dose delivery, s. Text) sowie zur Verifikation und Überwachung (Bildführung, image guidance) zur Verfügung.

Bestrahlungstechniken eine optimierte Anpassung der therapeutischen Dosis-Verteilung an das Zielvolumen, so dass die Schonung nicht involvierter Gewebe verbessert wird. Dabei eröffnet insbesondere die Möglichkeit, aus verschiedenen Raumrichtungen auf das Tumorgebiet zu zielen, weitere Freiheitsgrade, um gesundes Gewebe zu schonen und auch an schwierigen Lokalisationen

dosisgesteigerte Bestrahlungen anzubieten (► Abb. 2, S. 30). Helikale Tomotherapie, die als Sonderform der IMRT anzusehen ist, bietet aufgrund der rotationalen Technik ein hohes Maß an koplanaren Freiheitsgraden zur Optimierung einer Dosisverteilung. Diese werden mittlerweile auch durch rotationale Techniken von Linearbeschleunigern (*volumetric modulated arc therapy*,

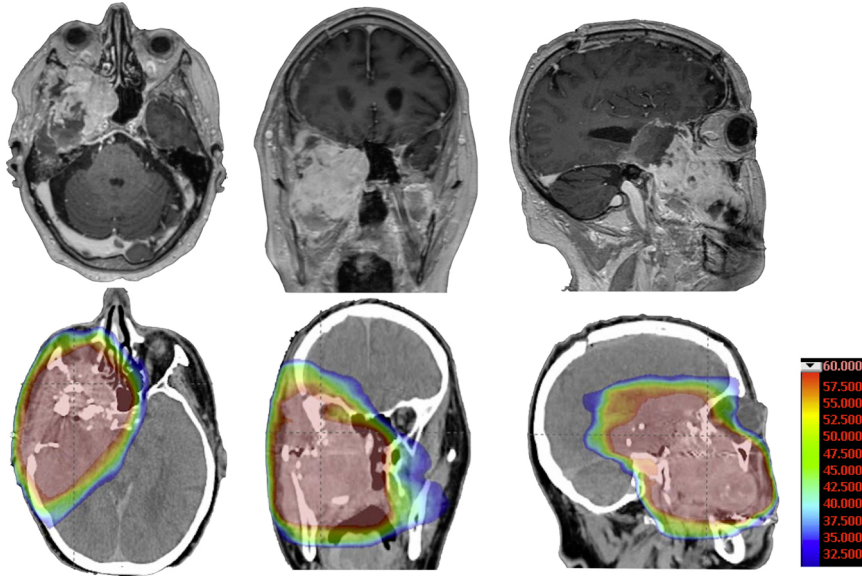


Abb. 2: Hoch-konformale Dosisverteilung mittels non-koplanarer Photonen-Strahlentherapie zur Behandlung eines inkomplett resezierten Weichteilsarkoms an der Schädelbasis (obere Reihe: postoperatives T1-KM-MRT, untere Reihe: Planungs-CT mit entsprechender Dosis-Verteilung).

VMAT) zur Verfügung gestellt, und erlauben hier häufig in Kombination mit non-koplanaren Einstrahlrichtungen noch „kompaktere“ Dosisverteilungen, die aufgrund der spezifischen geometrischen Randbedingungen heute auch unter dem Begriff „4pi“-Strahlentherapie zusammengefasst werden und mittlerweile in verschiedenen Körperregionen untersucht worden sind [1, 2]. Dabei zeigt sich reproduzierbar, dass trotz homogener Zielvolumenerfassung eine Verbesserung der Gewebeschonung in der Umgebung des Tumorgebietes erzielt werden kann.

Strahlentherapie-Indikationen: perioperativ – definitiv

Der Einsatz der Strahlentherapie im multimodalen Setting mit Chirurgie verfolgt im Wesentlichen das Ziel, die lokale Kontrolle zu erhöhen, was bei den high-grade Tumoren auch mit einer Verbesserung der Gesamt-Prognose assoziiert ist [3].

Die Indikationsstellung zur postoperativen Strahlentherapie berücksichtigt individuelle Risiko-Faktoren, zu denen neben Resektions-

Ausmaß Tumorgröße und Grading gehören. Nach traditionellen Empfehlungen wird das gesamte Operations-Gebiet mit großzügigen Sicherheitsräumen in das Zielvolumen der Strahlentherapie eingeschlossen, sodass zur Schonung gesunder Gewebe moderne konformale Techniken notwendig sind.

Für die neoadjuvante Strahlentherapie gilt, dass sich das Zielvolumen präoperativ regelhaft besser in der Bildgebung abgrenzen lässt und bei der fehlenden Notwendigkeit, chirurgisches Manipulationsgebiet („surgical bed“) in das Behandlungsvolumen einzuschließen, in der Mehrheit deutlich kleiner ist als nach einer Resektion, was die Schonung gesunder Gewebe erleichtert [4]. Außerdem führt die präoperative Bestrahlung zu einer vermehrten Fibrosierung der Tumor-Pseudokapsel, was zusammen mit einer abnehmenden Zellularität im Randbereich zu einer verbesserten Resektabilität und zu einer Verminderung der intraoperativen Streuung von Tumorzellen beiträgt [5].

Die Rate postoperativer Komplikationen kann allerdings durch präoperative Bestrahlung erhöht sein und sollte in der interdisziplinären Diskussion der multimodalen Therapie-Konzepte sorgfältig abgewogen werden [6].

Die Ausdehnung des Zielvolumens im Zusammenhang mit den Vorteilen einer hoch-konformalen Strahlentherapie unter den Bedingungen bildgeführter Navigation ist in der RTOG-0630-Studie prospektiv untersucht worden.

Primärer Endpunkt dieser Studie war, den Effekt einer verkleinerten Zielvolumen-Definition auf späte Nebenwirkungen (> Grad-2-Lymphödem, subkutane Fibrose, Gelenk-Versteifung) der Strahlentherapie (nach zwei Jahren) zu messen, in Relation zu den Ergebnissen der Phase-III-Studie NCIC [4, 7]. Patienten mit Extremitäten-Sarkom wurden geplant für eine präoperative Strahlentherapie (50 Gy in konventioneller Fraktionierung) gefolgt von Extremitäten-erhaltender Resektion. Tägliche Bildführung zur Navigation vor der Bestrahlung war eine Voraussetzung, ebenso wie prätherapeutische MRT-Bildgebung zur Zielvolumen-Definition obligat. Die Ausdehnung des klinischen Zielvolumens um den makroskopisch abgrenzbaren Tumor herum wurde auf longitudinal 2–3 cm reduziert, axiale Erweiterungen wurden auf 1–1,5 cm reduziert.

Daraufhin fanden sich im Vergleich der späten Radiotherapie-Toxizitäten zu den 37 % Patienten mit mindestens einer Grad-2-Toxizität aus dem CAN-NCIC-SR2-Protokoll nach zwei Jahren in RTOG-0630 nur 10,5 % Patienten mit einer messbaren späten Toxizität ($p < 0,001$) [7], was als klare Demonstration der Möglichkeiten zur Gewebeschonung durch eine moderne Strahlentherapie zu werten ist.

Am ESMO-Kongress 2018 berichtete S. Bonvalot vom Institut Curie in Frankreich erstmals über die Ergebnisse eines neuen Radiotherapie-Intensivierungs-Prinzips, das im Rahmen einer prospektiven Phase-II/III-Studie (NCT02379845) geprüft wurde [8]. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, potentiell resektablen Sarkom von Extremität oder Körperstamm erhielten eine intratumorale Injektion von Hafnium-Oxid-Nanopartikeln, die während der Bestrahlung mittels IMRT bzw. 3D-konformaler Photonen-Bestrahlung zu einer deutlichen Zunahme der lokalen Elektronen-Dosis führen. In der Intent-to-Treat-Analyse wurden 176 Patienten ausgewertet, die entweder in den Studien-Arm mit intratumoraler NBTXR3-Injektion gefolgt von Radiotherapie bzw. Radiotherapie allein randomisiert worden waren. In beiden Studien-Armen erfolgte nach 50 Gy die Resektion. Dabei waren die histopathologisch kompletten Remissionsraten (pCR) nach der kombinierten Therapie 16,1 vs. 7,9 % ($p = 0,0448$) und die R0-Resektionsrate betrug 77,0 vs. 64,0 % ($p = 0,0424$) [8], was die Möglichkeiten der intensivierten präoperativen Radiotherapie unterstreicht.

Während bei den Extremitätensarkomen mit der Kombination aus Chirurgie und Strahlentherapie lokale Kontrollraten von 85–90 % bei den high-grade Tumoren und 90 bis 100 % bei den low-grade Sarkomen erzielt werden [9], ist die Situation bei den retroperitonealen Sarkomen weniger klar. Der Wert der adjuvanten Strahlentherapie wurde in dieser Region im Rahmen des EORTC-STRASS-Protokolls untersucht [10]; die Ergebnisse sind in absehbarer Zeit zu erwarten. In einer großen Case-Control-Analyse haben sich statistisch valide prognostische Vorteile für das kombinierte Vorgehen aus prä- oder postoperativer Strah-

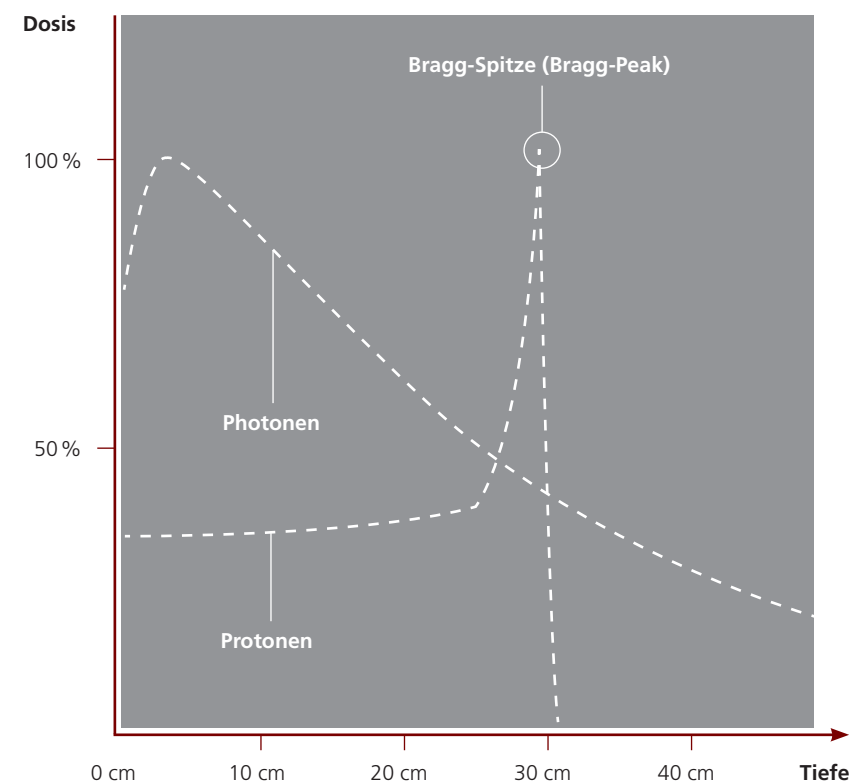


Abb. 3: Tiefendosisdiagramm für Photonen und Protonen mit Bragg-Peak.

lentherapie und Chirurgie bei den retroperitonealen Sarkomen ergeben [11], so dass sich zusammen mit dem STRASS-Protokoll für diese Indikation weitere Klarheit ergeben wird.

Nicht-resektable Sarkome

Diese Tumoren erhalten primär eine definitive Strahlentherapie, die mittels Chemotherapie sequentiell oder simultan intensiviert werden kann.

Das Ziel der Bestrahlungsplanung ist dabei, eine hohe Dosis (66–78 Gy) innerhalb der Normalgewebe-Toleranz zu erzielen. Valide Dosis-Effekt-Beziehungen sind in retrospektiven Analysen beobachtet worden [12, 13]. Andererseits gehen aber hohe Strahlendosen, insbesondere in Kombination mit einer Chemotherapie, mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen einher. Insbesondere in dieser Situation werden zunehmend

alternative Strahlenarten (Partikeltherapie: Protonen-/Ionenstrahlung) mit physikalisch günstigen Dosisverteilungen zum Einsatz gebracht.

Partikeltherapie

Partikelstrahlen, bestehend aus beschleunigten, geladenen Teilchen (Protonen oder größeren Ionen), haben eine gut definierte, energieabhängige Reichweite im Gewebe. Während der Partikelstrahl das Gewebe durchdringt, wird er zunehmend verlangsamt und gibt dann den wesentlichen Teil seiner Energie am Ende seiner Reichweite im sogenannten „Bragg Peak“ ab (► Abb. 3). Im Vergleich zur Photonenstrahlung wird die Dosis vor und hinter dem eigentlichen Zielvolumen deutlich verringert. Planvergleichsstudien konnten entsprechend zeigen, dass z. B. mit Protonen die integrale Normalgewebsbelastung um etwa 50 % im Vergleich zu Photonen gesenkt werden



Abb. 4: Sakrales Chordom: (A) Ursprüngliche Tumorausdehnung (MRT, STIR-Sequenz, Sagittalebene); (B) Protonentherapieplan bis 74 Gy nach partieller Resektion als SIB (simultan integrierter Boost). *Grüne Linie*: Resttumorregion, *rosa Linie*: ursprüngliche Tumorausdehnung mit Sicherheitssaum, Planungszielvolumen (PTV) 1. Stufe bis 56 Gy, *gelbe Fläche*: 95 % Isodose; PTV 2. Stufe bis 74 Gy, *rote Fläche*: 73 % Isodose, *blaue Fläche*: 20 % Isodose).



Abb. 5: Definitive Protonentherapie bei inoperablem Ewing-Sarkom LWK 4 bis 59,4 Gy mit dreistufiger Volumenverkleinerung: (A) ursprüngliche Tumorausdehnung (vor Chemotherapie) mit Sicherheitssäumen (blaue Linie) (0–45 Gy); (B) ursprüngliche Tumorausdehnung (vor Chemotherapie) mit verkleinerten Sicherheitssäumen (grüne Linie) (45–54 Gy); (C) Resttumor (blaue Linie) (54–59,4 Gy).

Isodosen: *Rote Linie*: 95 % Isodose, *gelbe Linie*: 80 % Isodose, *grüne Linie*: 50 % Isodose, *hellblaue Linie*: 30 % Isodose; konturierte Risikoorgane Leber, Darm, Blase und Rückenmark.

kann, was vor allem auf der Reduktion des Niedrig-Dosis-Bereichs der Dosisverteilungen beruht.

Gleichzeitig bedingen diese günstigen physikalischen Eigenschaften aber eine Charakteristik, die die Dosis-Verteilung mit Partikeln störanfällig für Änderungen in der Pa-

tientengeometrie macht. Dazu gehören Atembewegungen, Veränderungen der Oberfläche sowie wechselnde Füllungszustände von Darm und Blase, an deren Reproduzierbarkeit höchste Ansprüche zu stellen sind. In diesem Zusammenhang sind auch Osteosynthesematerialien zu nennen, die aufgrund der ho-

hen Dichte zu einer erheblichen Störung der Dosisverteilung von Partikelstrahlung führen können, sodass die Verwendbarkeit von Partikeln hier eingeschränkt sein kann.

Für die Hochpräzisions-Strahlentherapie kleiner Zielvolumen können Photonen vorteilhaft sein, weil damit sehr steile Gradienten erzeugt werden können, die diese Technik für besondere Situationen qualifiziert [14].

Protonenanlagen nehmen seit Anfang dieses Jahrtausends in steigender Anzahl den klinischen Betrieb auf. Heute sind weltweit über 80 Anlagen in Betrieb. In Europa gibt es zurzeit 24 Protonenanlagen, davon befinden sich sechs in Deutschland [15]. Seit 1954 wurden bisher über 180.000 Patienten mit Protonen bestrahlt [16]. Mit der zunehmenden Zahl behandelter Patienten, der verbesserten Verfügbarkeit, der sich laufend weiterentwickelnden Technik sowie der Integration von Bildführung nehmen Evidenz und Akzeptanz für die Protonentherapie zu.

Chordome/Chondrosarkome

Chordome und Chondrosarkome sind seltene Tumoren, deren Therapie aufgrund ihrer Lokalisation häufig eine Herausforderung ist. Die operative Entfernung ist die Therapie der Wahl. Aber aufgrund ungünstiger Lokalisation (z. B. Schädelbasis, Wirbelkörper, Steißbein) einhergehend mit der Nähe zu kritischen Strukturen (z. B. Sehbahn, Hirnstamm und Rückenmark) ist eine vollständige operative Entfernung häufig nicht möglich oder nur mit gravierendem Funktionsverlust durchführbar. Daher wird häufig die Indikation zur postoperativen oder seltener zur definitiven Strahlentherapie gestellt (► Abb. 4). Da diese Tumoren sehr strahlenresistent sind, ist es notwendig, hohe Be-

strahlungsdosen für eine adäquate Lokalkontrolle zu applizieren. Ein verbessertes Behandlungsergebnis konnte für Bestrahlungsdosen von mehr als 70 Gy gezeigt werden. In einer Anzahl von klinischen Behandlungsserien konnte bislang gezeigt werden, dass diese hohen Strahlendosen mittels hochkonformaler Strahlentherapie (Photonen oder Protonen) verträglich appliziert werden können [17, 18]. Im Bereich der Schädelbasis konnten für Chordome eine lokale Kontrolle nach fünf und zehn Jahren von 70 % bzw. 54 % und für Chondrosarkome von über 90 % nach fünf Jahren erreicht werden. Für moderne, hochkonformale Photonentechniken konnten in kleinen Serien für kleine Tumoren gute Ergebnisse erzielt werden [19].

Auch für Chordome und Chondrosarkome im Bereich der Wirbelsäule

und des Sakrums wurden mit der Protonentherapie sehr gute lokale Kontrollraten zwischen 58 % und 88 % erreicht [20, 21]. Aufgrund der vorliegenden Daten ist heute bei entsprechender Verfügbarkeit die Protonentherapie eine präferierte Strahlenmodalität bei der Behandlung von Chordomen und Chondrosarkomen in den oben genannten Lokalisationen.

Ewing-Sarkome

Das Ewing-Sarkom ist ein seltener aggressiver Tumor der Knochen, in seltenen Fällen auch von den Weichteilen ausgehend, der meist bei Kindern und jungen Erwachsenen auftritt. Der heutige multimodale Therapieansatz besteht aus einer neoadjuvanten Chemotherapie, einer lokoregionären Therapie und einer Erhaltungschemotherapie. Als lokoregionäre Therapie steht die operative Resektion an erster Stelle. Eine

postoperative Strahlentherapie ist bei eingeschränkter operativer Radikalität, nach intraläsionaler bzw. marginaler Resektion und bei schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie erforderlich. Ebenso kann bei Inoperabilität bzw. hoher operativer Morbidität eine definitive Strahlentherapie diskutiert werden (► Abb. 5). Die Strahlentherapie kann mit Photonen oder Protonen appliziert werden, wobei durch die Reduktion des Niedrigdosis-Bereichs die Protonentherapie häufig günstige Dosisverteilungen zur Vermeidung von Wachstumsstörungen sowie zur Reduktion des Zweitumorrisikos zeigt. Rombi et al. berichteten über 30 mit Protonen behandelte Patienten mit Ewing-Sarkom, die mit einer medianen Dosis von 54 Gy bestrahlt wurden und eine Lokalkontrollrate nach drei Jahren von 86 % bei einer Gesamtüberlebensrate von 89 % erreichten [22]. Weber et al.



Frankfurter Symposium 2019

Gastrointestinale Tumoren

Jetzt online
anmelden!

3.-4. MAI 2019

Dorint Hotel Main Taunus,
Frankfurt/Sulzbach

frankfurter-symposium@mci-group.com
www.frankfurtersymposium.de



Hotspot zur individualisierten Therapie:
Standards, Trends, Kasuistiken und aktuelle Studien
Impulsvorträge, ContentCamps und interaktive
ContentCorner Standards, neueste Studien-
ergebnisse und Therapie-Trends

konnten bei 38 Patienten mit Ewing-Sarkom nach guter Verträglichkeit der Protonentherapie eine 5-Jahres-Lokalkontrollrate von 82 % und eine Gesamtüberlebensrate von 83 % zeigen [23]. In beiden Behandlungsserien waren die Tumoren meist im Bereich des Beckens, der Wirbelsäule, der Kopf-Hals Region und der Schädelbasis lokalisiert.

Osteosarkome

Das Osteosarkom ist ein seltener, bösartiger Knochentumor, der gehäuft bei Kindern und jungen Erwachsenen (≤ 24 Jahre) oder bei älteren Personen (≥ 60 Jahre) auftritt. Die Kombination aus Operation und Chemotherapie ist heute der Behandlungsstandard. Auch hier kommt die Strahlentherapie zum Einsatz, wenn eine komplette Resektion nicht möglich oder der

Tumor inoperabel ist. Osteosarkome benötigen hohe Dosen von bis zu 68 Gy [24]. Die Erfahrungen der Strahlentherapie nehmen in diesen schwierigen Lokalisationen zu und weisen vielversprechende Ergebnisse auf. Die retrospektive Auswertung einer Behandlungsreihe aus dem Massachusetts General Hospital (Boston, USA) von 55 Patienten mit inoperablen Osteosarkomen, die mit Protonen bzw. mit Protonen und Photonen (*Mixed beam*) behandelt wurden, ergab eine 5-Jahres-Lokalkontrolle von 72 % bei einem Gesamtüberleben von 67 % [25]. Die vorliegenden Analysen zeigen damit eine gute Wirksamkeit der Strahlentherapie. Die Protonentherapie wurde meist bei Tumoren im Bereich der Schädelbasis, des Spinalkanals und des Beckens eingesetzt.

Weichteilsarkome

Aufgrund der Größe und der häufig direkten Lagebeziehung zu strahlenempfindlichen Organen (z. B. Nieren, Leber, Darm und Rückenmark) und einer schlechten Lokalkontrolle nach alleiniger Chirurgie, repräsentieren retroperitoneal gelegene Weichteilsarkome eine besondere Herausforderung für die Strahlentherapie (s. o.) [26]. Eine Planvergleichsstudie von 3D-konformaler Protonentherapie, 3D-konformaler Photonentherapie und IMRT bei retroperitoneal und intraabdominell gelegenen Weichteilsarkomen zeigt, dass IMRT und 3D-konformale Protonentherapie im Vergleich der traditionellen 3D-konformalen Photonentherapie überlegen sind, außerdem zeigt die Protonentherapie eine 60%ige Verringerung der eingestrahlten Integraldosis im Vergleich zu den Photonentechniken [27]. Von größter Bedeutung für die Verträglichkeit ist aber auch die Konformität des Hochdosisbereichs, die mit intensitätsmodulierten Photonentechniken bei retroperitonealen Tumoren ebenfalls sehr gut gelingt [28].

Sarkome der Extremitäten bieten häufig langstreckige Zielvolumen, die aufgrund der komplexen Zielvolumenkontur den Einsatz besonderer Methoden, wie z. B. helikale Tomotherapie, notwendig machen [29]. Damit lässt sich bei guter Zielvolumenerfassung ein niedriges Toxizitätsprofil gewährleisten.

Sarkome im Kindesalter

20 % aller soliden Tumoren bei Kindern sind Sarkome. Im Rahmen multidisziplinärer Therapiekonzepte spielt die Strahlentherapie eine wichtige Rolle. Aufgrund der Lokalisation, Nähe zu kritischen Organen, Tumorgöße und des häufig sehr jungen Alters der Patienten wird die lokale Strahlentherapie häufig kritisch gesehen und die Indikation überaus sorgfältig interdisziplinär abgewo-

Zusammenfassung

Sarkome sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die im gesamten Körper auftreten können und für deren Behandlung ein multidisziplinär abgestimmtes therapeutisches Vorgehen notwendig ist. Die moderne Strahlentherapie stellt mit innovativen Verfahren hochkonformale Dosisverteilungen zur Verfügung, die insbesondere auch bei inoperablen oder nicht ausreichend resezierbaren Tumoren ergänzende und alternative Behandlungs-Optionen zur Chirurgie darstellen können. Dies ist der Fall bei Sarkomen im Bereich der Körperachse wie der Schädelbasis, des Spinalkanals, des Retroperitoneums und des Beckens.

Patienten- und Tumorcharakteristika stellen Selektions-Kriterien dar, die für die Auswahl der verschiedenen Methoden herangezogen werden. Die Vorteile der Protonentherapie qualifizieren besonders für den Einsatz in der pädiatrischen Onkologie, um das in der Entwicklung befindliche Normalgewebe zu schonen, Wachstumsstörungen zu vermeiden und das Risiko für Zweitmalignome zu minimieren. Auch bei adulten Patienten sind Vorteile erkennbar, insgesamt gilt jedoch, dass weitere klinische Evaluationen der verschiedenen methodischen Optionen in der Strahlentherapie im Rahmen von klinischen Studien und Registern nötig sind, um die Rolle der verschiedenen Verfahren zukünftig besser einordnen zu können.

Schlüsselwörter:

Sarkom – moderne Strahlentherapie – Protonentherapie – pädiatrische Onkologie

gen. Da das noch in der Entwicklung befindliche Normalgewebe bei Kindern sehr strahlenempfindlich ist, besteht insbesondere bei jungen Kindern ein hohes Risiko, strahlentherapiebedingte Langzeitfolgen oder auch Zweitmalignome durch die Einwirkung ionisierender Strahlung zu entwickeln. Zusätzlich wird das Nebenwirkungsrisiko häufig noch durch die begleitende oder stattgehabte Chemotherapie erhöht. Daher bietet sich die Protonentherapie an, um Risiken zu mindern. Sie ist heute ein optionaler Bestandteil vieler multidisziplinärer Therapiekonzepte und wird gerade in jungem Alter oder bei Tumoren der Körperachse explizit empfohlen. Die klinischen Ergebnisse sind vielversprechend. So wurden beispielsweise in einem pädiatrischen Patientengut mit Rhabdomyosarkomen im Kopf-Hals-Bereich gute Behandlungsergebnisse mit Protonen dokumentiert [30]. Die Tumoren waren meist im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert, wobei 20 % orbital gelegen waren. Bei einem medianen Follow-up von 55,5 Monaten wurde eine 5-Jahres-Lokalkontrollrate von 78,5 % bei einem Gesamtüberleben von 80,6 % erreicht. Die Inzidenz für Grad-3-Nebenwirkungen betrug 18,4 % für die orbitalen Tumoren und 3,6 % für die übrigen Lokalisationen.

Tumorkontrolle, akute und langfristige Nebenwirkungen sind zumindest vergleichbar mit Photonenkohorten. Prospektive Datensammlungen im Rahmen klinischer Forschung sollen künftig ermöglichen, die langfristige Effektivität und Toxizität im Vergleich zur Photonentherapie beurteilen zu können [31]. Da die Überlebensraten bei Tumoren im Kindesalter auf bis zu 80 % gestiegen sind, sollte ebenso der Einfluss der Protonentherapie auf die langfristige Lebensqualität evaluiert werden.

Literatur:

- Chen TW, Sison J, Lee B, et al. A Dosimetric Comparison of Intensity-Modulated Proton Therapy, Volumetric-Modulated Arc Therapy, and 4 π Non-Coplanar Intensity-Modulated Radiation Therapy for a Patient with Parameningeal Rhabdomyosarcoma. *Cureus* 2017; 9(9): e1673
- Murzin VL, Woods K, Moiseenko V, et al. 4 π plan optimization for cortical-sparing brain radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018; 127(1): 128–135
- Yang JC, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 197–203
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9325): 2235–41
- Grabellus F, Podleska LE, Sheu SY, et al. Neoadjuvant treatment improves capsular integrity and the width of the fibrous capsule of high-grade soft-tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(1): 61–7
- Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *JCO* 2002; 20(22): 4472–4477
- Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, et al. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(20): 2231–8
- Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. A phase II/III trial of hafnium oxide nanoparticles activated by radiotherapy in the treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the extremity and trunk wall. *LBA66, ESMO* 2018, abstract
- McGee L, Indelicato DJ, Dagan R, et al. Long-term results following postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(4): 1003–9
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344018> (zuletzt geöffnet: 01.04.19)
- Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 966–975
- Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 852–859
- Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1460–9
- Stuschke M, Kaiser A, Abu-Jawad J. Re-irradiation of recurrent head and neck carcinomas: comparison of robust intensity modulated proton therapy treatment plans with helical tomotherapy. *Radiat Oncol* 2013; 8: 93
- Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). Particle therapy facilities in clinical operation (last update: April 2019): <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
- <https://www.ptcog.ch/index.php/patient-statistics> (zuletzt geöffnet: 31.03.19)

Vollständige Literatur unter: medizin.mgo-fachverlage.de/onkologie

Korrespondenzadresse:

Dr. Dirk Geismar
Klinik für Partikeltherapie,
Westdeutsches Protonentherapie-
zentrum Essen (WPE)
Universitätsklinikum Essen,
Hufelandstr. 55
45147 Essen
dirk.geismar@uk-essen.de
wpe@uk-essen.de

Prof. Dr. Christoph Pöttgen
Klinik für Strahlentherapie,
Universitätsklinikum Essen,
Hufelandstr. 55
45147 Essen
christoph.poettgen@uk-essen.de
<https://strahlenklinik.uk-essen.de/>

Dr.
Dirk Geismar



Prof. Dr.
Christoph Pöttgen

