

Stephan Bielack

## Diagnostische und therapeutische Strategien bei Weichteilsarkomen im Kindes- und Jugendalter

Weichteilsarkome gehören mit einem Anteil von etwa 13% zu den häufigsten soliden Malignomen bei Kindern und Jugendlichen [Kaatsch 2004, Steliarova-Foucher 2004]. Schon Neugeborene und Säuglinge, aber auch Kleinkinder, ältere Kinder und Adoleszenten sowie natürlich Erwachsene können betroffen sein. Das Verständnis der Erkrankung, ihrer Diagnostik und Therapie wird dadurch erschwert, dass es sich bei „dem Weichteilsarkom“ nicht etwa um eine einzelne Entität handelt, sondern dass sich hinter diesem Begriff verschiedenste, histologisch, (molekular-)biologisch und auch klinisch unterschiedliche Entitäten verbergen. Zum sehr komplexen Bild gehört, dass Weichteilsarkome an den unterschiedlichsten Körperregionen mit sehr unterschiedlich ausgeprägter lokoregionärer Ausdehnung vorkommen, zudem besteht je nach histologischer Entität ein unterschiedlich ausgeprägtes Metastasierungsrisiko.

Die Anamnesedauer ist häufig kurz, aber selbst mehrere Jahre lange Verläufe kommen besonders beim Synovialsarkom – vor. Die Art der Sarkom-bedingten Symptome hängt weniger von der spezifischen Entität ab, als vielmehr von der Tumoralokalisation und Tumorausdehnung. Häufigstes Erkrankungszeichen ist eine schmerz- und reizlose Schwellung bzw. ein tastbarer Tumor. Weichteilsarkome können aber durchaus auch Schmerzen verursachen oder gar durch ausgeprägte inflammatorische Begleitreaktionen Entzündungen vortäuschen. Grundsätzlich jede Körperregion kann von Weichteilsarkomen betroffen sein. International hat sich eine Gruppierung in sieben Lokalisationsgruppen durchgesetzt, die auch

prognostische Bedeutung hat (vgl. Tabelle 1).

Die WHO-Klassifikation der Weichteilsarkome unterscheidet allein 15 histologische Hauptgruppen, meist mit jeweils vielen Sub-Entitäten [Fletcher et al. 2002]. Häufigstes Weichteilsarkom des Kindes- und Jugendalters ist, ganz anders als beim Erwachsenen, das Rhabdomyosarkom (RMS) mit über 50%,

wobei etwa zwei Drittel davon der embryonalen, ein Drittel der alveolären Variante zugerechnet werden können. Zu den weiteren anteilmäßig häufigeren Weichteilsarkomen junger Menschen gehören extraossäre Ewing-Tumoren mit gut 10% und Synovialsarkome mit etwa 7% [Wexler 1997, Koscielniak et al. 2002, Treuner & Brecht 2006]. All diese Varianten werden, gemeinsam mit dem seltenen un-

Lokalisation	ca. Anteil*	Symptome (Beispiele)	Prognose
Orbita	8%	Proptosis	+
Kopf/Hals – parameningeal	15%	Hirnnervenlähmung	-
Kopf/Hals – nicht parameningeal	7%	Gesichtsschwellung	+
Urogenital – Blase/Prostata	8%	Urinstau	-
Urogenital – nicht Blase/Prostata	13%	Scrotalschwellung	+
Extremitäten	23%	Umfangsdifferenz	-
Andere	26%	sehr heterogen	-

**Legende:**  
Pädiatrische Weichteilsarkome: Klassifikation der Ursprungsregionen.  
\*: CWS-Daten.



■ Abb. 1: Mit Mut und kindlichem Entdeckerdrang zu neuen Ufern !

differenzierten Sarkom, von der CWS-Gruppe in der Gruppe der „RMS-like“ Tumoren zusammengefasst und multimodal einer einheitlichen Therapiestrategie aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie zugeführt. Zur Gruppe der „non-RMS-like“-Sarkome werden u.a. die malignen peripheren Nervenscheidentumoren (maligne Schwanome, 4%), Fibrosarkome (2%), Leiomyosarkome (2%), maligne fibröse Histiozytome (1%), unklassifizierbare Sarkome (1%) sowie eine bunte Mischung übriger Entitäten (insgesamt 16%) gerechnet [Koscielniak et al. 2002, Treuner & Brecht 2006].

Viele Weichteilsarkome tragen spezifische Translokationen (z.B. alveoläres Rhabdomyosarkom t(2;13) (PAX3-FKHR) oder t(1;13) (PAX7-FKHR); extraossäre Ewing-Tumoren t(11; 22)(EWS-FLI1) oder andere Chromosom-22-Translokationen mit alternativen EWS-Fusionspartnern; Synovialsarkom t(X; 18)(SYT-

SSX1 oder SYT-SSX2) [Fletcher et al. 2002, de Alava 2007]. Der Nachweis solcher Translokationen kann zur Diagnosesicherung ebenso wie für Untersuchungen auf Mikrometastasierung oder minimale Restkrankheit verwendet werden. Laufende wissenschaftliche Untersuchungen befassen sich mit den Fragen, ob spezifische Translokationstypen oder der Nachweis von Fusionstranskripten mittels PCR im Blut oder Knochenmark von prognostischer Relevanz sind. Die Diagnostik und Behandlung von Weichteilsarkomen im Kindes- und Jugendalter erfolgt in den deutschsprachigen Ländern flächendeckend im Rahmen von Therapie-Optimierungsstudien der Cooperativen Weichteilsarkomgruppe CWS (Adresse der CWS-Zentrale: Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Bismarckstrasse 8, 70176 Stuttgart; e-mail: cws@olgahospital-stuttgart.de). Im Rahmen der interdisziplinären Therapiestrategie werden hier in Abhängigkeit von verschiedenen

Faktoren (z.B. Histologie, Tumorstadium, Tumorlokalisation, Operabilität) Leitlinien für die Operation und auch, sofern erforderlich und sinnvoll, eine evtl. Bestrahlung und Chemotherapie gegeben. Wie auch von der ab 2007 geltenden „Verordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten“ vorgeschrieben, muss der bloße Verdacht auf das mögliche Vorliegen eines Weichteilsarkoms zur unverzüglichen Zuweisung an ein kinder-onkologisches Zentrum führen. Nur dort kann garantiert werden, dass die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, beginnend schon mit der Bildgebung und der adäquaten biopsischen Materialgewinnung und -versorgung, fachgerecht erfolgen.

Die Diagnose eines Weichteilsarkoms muss immer histologisch gestellt werden. In der Regel sollte dies über eine Biopsie erfolgen, bei der ausreichend Material für die morphologische Diagnostik ebenso wie Frischmaterial für molekularbiologische Untersuchungen gewonnen wird. Sog. Exzisionsbiopsien sollen dabei vermieden werden, da mit dieser Technik regelhaft unzureichende Resektionsgrenzen erreicht werden, so dass ansonsten unnötige, ausgedehnte Folgeeingriffe erforderlich werden.

Die Bildgebung beim Weichteilsarkom hat neben differentialdiagnostischen Aspekten die Aufgaben, zum einen die Ausdehnung des Primärtumors sowie seinen Bezug zu benachbarten Organen und Strukturen zu beschreiben, zum anderen eine evtl. vorliegende lymphogene oder hämatogene Metastasierung nachzuweisen. Unverzichtbare Methoden zur Beschreibung des Primärtumors sind die Ultraschalluntersuchung und die Kernspintomographie (siehe Beitrag von P. Winkler in diesem Heft). Regionäre Lymphknotenstationen werden in der Regel sonographisch untersucht, die Suche nach Lungenmetastasen umfasst Röntgenaufnahmen des Thorax in mehreren Ebenen sowie eine Computertomographie des Thorax. Ergänzt wird das systemische Staging durch eine Knochenszintigraphie [Koscielniak et al. 2002, Sanders & Parsons 2001, Treuner & Brecht 2006]. Die Positronenemissionstomographie (PET) hat weiterhin experimentellen Charakter [Schuetze 2006].

Die Ergebnisse der Bildgebung gehen in die prätherapeutische Stadieneinteilung nach SIOP-UICC TNM ein. Von der IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies) wurden zudem sogenannte „Clinical Groups“ definiert, in die zusätzlich zur prätherapeutischen Tumorausdehnung die Ergebnisse der (ersten) Chirurgie eingehen [Lawrence et al. 1997, Sobin & Wittekind 2002].

Die Therapiestrategie der Weichteilsarkome des Kindes- und Jugendalters unterscheidet zwischen den oben definierten RMS-like-Tumoren und den Non-RMS-like-Tumoren [Koscielniak et al. 2002, Treuner & Brecht 2006]. Beide werden zwar, wo immer es geht, operativ behandelt, wobei Resektionen mit mikroskopisch weiten Grenzen angestrebt werden müssen. Eine Primäroperation (vor Chemotherapie) kommt bei „RMS-like“ Weichteilsarkomen jedoch ausschließlich dann infrage, wenn diese ohne Verstümmelung durchgeführt werden kann. Beispiele für eine Verstüm-

men muss u. U. sogar primär verstümmelnd operiert werden, da hier andere Therapieoptionen als die Operation von weit nachgeordneter Bedeutung sind. Zu beachten ist, dass immer nicht nur makroskopisch, sondern auch mikroskopisch vollständige Resektionen erfolgen sollten, d.h., der Tumor darf intraoperativ nicht eröffnet werden, sondern er soll wo immer möglich unverletzt und im Gesunden (inkl. der Biopsienarbe) entfernt werden. Es versteht sich von selbst, dass derartige Operationen an einigen anatomischen Lokalisationen (z.B. Extremitäten) fast regelhaft, andernorts



■ Abb. 2: Die Kinderklinik in Stuttgart - das Olgahospital

melung sind z.B. die Enukleation eines Auges, die Amputation einer Extremität, ein permanenter Anus praeter, die Entfernung von Vagina oder Prostata oder eine Zystektomie. Bei den „non-RMS-like“ Sarko-

(z.B. Flügelgaumengrube) fast nie möglich sind.

Die Indikation zur Vor- oder Nachbestrahlung der pädiatrischen Weichteilsarkome richtet sich nach

den tatsächlich erreichten Resektionsgrenzen, der Tumorlokalisation, dem Nodalstatus, der Histologie und dem Patientenalter [Dagher & Helman 1999, Koscielniak et al. 2002, Treuner & Brecht 2006]. Den radiologischen Befunden kommt bei der Planung der Strahlentherapie eine herausragende Bedeutung zu, umfasst doch das Strahlenfeld die initiale Tumorausdehnung – definiert durch die vor Therapiebeginn durchgeführte Bildgebung – mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm. Die Dosis beträgt in Abhängigkeit von der Gesamtsituation 32 - 55 Gy.

Die Indikation zur Chemotherapie ist bei den „RMS-like“ Weichteilsarkomen grundsätzlich gegeben. Häufig wird sie neoadjuvant – d.h. vor der definitiven Lokaltherapie – eingeleitet (s.o.). Aktuelle internationale Protokolle basieren vor allem auf den Medikamenten Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid (oder Ifosfamid) und Adriamycin [Dagher & Helman 1999, Koscielniak et al. 2002, Treuner & Brecht 2006].

Der Stellenwert der Chemotherapie bei den so genannten „Non-RMS-like“-Weichteilsarkomen ist deutlich niedriger als bei den RMS-ähnlichen Tumoren, routinemäßig wird sie nur bei ausgesuchten histologischen Entitäten eingesetzt (z.B. maligner Rhabdoidtumor, desmoplastischer Rundzelltumor). Abhängig

von der Ausgangssituation können heute bei lokoregionär begrenzten „RMS-like“ Weichteilsarkomen Überlebensraten von 70 - 90% erreicht werden [Koscielniak et al. 1999, 2002]. Bei primär bereits metastasierten Sarkomen liegen die Heilungsraten leider deutlich niedriger [Koscielniak et al. 1992, Carli et al. 2004], auch hier kann jedoch im Einzelfall eine Heilung erreicht werden, besonders, falls es sich um metastasierte embryonale Rhabdomyosarkome handelt.

Die Prognose von Patienten mit Weichteilsarkomen aus der Non-RMS-like-Gruppe ist höchst variabel: Kongenitale Fibrosarkome z.B. werden bei über 90% der Säuglinge geheilt, metastatische desmoplastische Rundzelltumoren hingegen praktisch nie [Wexler & Helman 1997, Koscielniak et al. 2002, Treuner & Brecht 2006]. Neue Entwicklungen betreffen den Einsatz sog. „Targeted Therapies“, die gezielt pathologisch aktivierte Signaltransduktionswege der Tumoren hemmen. Bekanntestes Beispiel ist der aus der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie bekannte Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib, der auch bei ausgewählten Weichteilsarkomen konstitutionell aktivierte Tyrosinkinasen hemmen kann (z.B. c-kit beim Gastrointestinalen Stromatumor GIST, PDGF-B beim Dermatofibrosarcoma protuberans) und bei diesen im Kindesalter jedoch ausgesprochen seltenen En-

titäten die Therapie revolutioniert hat [Jones & Judson 2005].

Zusammenfassend stellen die Weichteilsarkome eine sehr heterogene Tumorgruppe dar, mit entsprechend vielfältigen Herausforderungen an die klinische, bildgebende, histologische und molekularpathologische Diagnostik und die interdisziplinäre Therapie. Für die Therapieplanung sind die histologische und molekulare Klassifikation der Tumoren ebenso wichtig wie die exakte Beschreibung ihrer lokalen und systemischen Ausbreitung. Verschiedene Behandlungsoptionen müssen diskutiert und an die individuelle Situation angepasst werden. Dies sollte ausschließlich im Rahmen der Leitlinien interdisziplinärer, multizentrischer Therapieprotokolle geschehen. Während die Behandlung der Rhabdomyosarkome und biologisch ähnlichen Tumoren relativ einheitlich durchgeführt wird, verbleibt bei einigen der vielen anderen Weichteilsarkomentitäten noch Unsicherheit über die individuell beste Therapiestrategie.

▶ Prof. Dr. Stephan Bielack  
Olghospital - Pädiatisches Zentrum  
der Landeshauptstadt Stuttgart  
Klinik für Kinder und Jugendmedizin  
Bismarckstraße 8  
D-70176 STUTTGART

Cooperative Osteosarkomstudien-  
gruppe COSS  
- Anschrift wie oben -