

Knochensarkome – Teil 1

Knochen- und Weichteilsarkome bei Kindern und Jugendlichen

Knochen- und Weichteilsarkome sind eine heterogene Art bösartiger Tumore, die häufig im Kindes- und Jugendalter vorkommen und aus mesenchyalem Gewebe entstehen. Sie werden nach ihrem Gewebsursprung in zahlreiche Untergruppen unterteilt, wobei viele das morphologische Bild von klein-rund-blauzelligen Tumoren, eine deskriptive Beschreibung einer klinisch sehr heterogenen Gruppe von mesenchymalen und auch nicht-mesenchymalen Neoplasien aufweisen.

Les sarcomes des os et des tissus mous sont un type hétérogène de tumeurs malignes qui sont communs dans l'enfance et l'adolescence et proviennent de tissus mésenchymateux. Ils sont divisés, en fonction de leur tissu d'origine, dans de nombreux sous-groupes. Beaucoup d'entre eux montrent l'aspect morphologique de petites cellules rondes bleuâtres, une analyse descriptive d'un groupe cliniquement hétérogène de néoplasmes mésenchymateux et non mésenchymateux.

Typische Vertreter sind Ewing-Sarkome (ES), undifferenzierte Synovialsarkome, kleinzellige Osteosarkome (OS) und auch Rhabdomyosarkome (1). Sie können überlappende morphologische und immunhistochemische Eigenschaften aufweisen und lassen sich teilweise nur durch das Vorliegen spezifischer genetischer Veränderungen voneinander abgrenzen. Dank neuen zytogenetischen und molekulargenetischen Techniken lassen sich prognostisch und therapeutisch relevante Untergruppen bilden. Die klinische Relevanz dieser neu definierten Untergruppen muss teilweise erst noch gezeigt werden, sie führen aber schon jetzt zu einem besseren biologischen Verständnis dieser Erkrankungen und öffnen Möglichkeiten für den Einsatz von neuen gezielten Therapiestrategien (Tab. 1) (2). Der diagnostische Approach dieser Tumore ist sehr ähnlich. Radiologische Abklärungen beinhalten konventionelles Röntgen, MRI, CT-Lunge und Knochenszintigrafie. PET-Untersuchungen werden zunehmend durchgeführt, deren Wertigkeit ist aber immer noch unklar bei den kindlichen Sarkomerkankungen (3).

Ewing-Sarkom Familie

Ewing-Sarkome (ES) sind eine klinisch und immunhistochemisch heterogene, molekulargenetisch jedoch einheitlichere Gruppe, bestehend aus dem klassischen ES, das gewöhnlich knöchernen Ursprungs ist und dem deutlich selteneren extraossär auftretenden ES. Die peripheren malignen primitiven neuroektodermalen Tumoren (PNET) sowie die Askin-Tumoren der Thoraxwand, die früher auf Grund von Immunhistochemie und Lokalisation unterschieden wurden, werden seit der letzten Revision der WHO-Klassifikation 2013 heute ebenfalls als ES bezeichnet (4). Allen gemeinsam ist das morphologische Bild von klein-rund-blauzelligen Tumoren, die typischerweise immunhis-



Dr. med. Nicole Bodmer
Zürich



Prof. Dr. med. Felix K. Niggli
Zürich

tochemisch eine starke CD99 Expression aufweisen und sich genetisch durch eine Translokation zwischen EWSR1 und FLI1 auszeichnen (5). Mittlerweile zeichnet sich eine neue Untergruppe von Tumoren ab, die zwar eine Ewing-typische Morphologie aufweisen, sich aber durch untypische genetische Fusionen auszeichnen wie CIC-DUX4 (2,6), BCOR-CCNB3 (2,6) oder CIC-FOXO4 (7,8). Diese Tumore werden heute als Ewing-like Sarkome bezeichnet. Auch wenn sie bemerkenswerte klinische und pathologische Ähnlichkeit mit den klassischen ES aufweisen, ist aufgrund ihres Genprofils eher davon auszugehen, dass sie sich in ihrem biologischen Verhalten unterscheiden. Es ist im Moment noch unklar, ob es sich um Varianten der klassischen ES handelt oder um eine komplett andere Entität.

Das ES ist der zweithäufigste Knochentumor bei Kindern und Heranwachsenden, das mediane Alter bei Diagnosestellung ist 15 Jahre. Knaben sind etwas häufiger betroffen. Es gibt keine Hinweise für eine genetische Prädisposition, interessant ist jedoch das fast völlige Fehlen von ES in der afrikanischen und chinesischen Population (9). Es können sowohl die langen Röhrenknochen als auch das Achsenskelett betroffen sein, eine diaphysäre Lokalisation ist typisch. 25% der Patienten haben initial eine nachweisbare Metastasierung in die Lungen oder Knochen (10).

Schmerz und Schwellung sind die häufigsten Symptome. Im Röntgenbild finden sich typischerweise mottenfrassähnliche Destruktionen mit Infiltration umgebender Gewebe sowie eine Periostreaktion, die als sog. «Zwiebelschalenmuster» oder Spiculae vorkommen kann (Abb. 1b). Die definitive Diagnose wird mittels Biopsie gestellt. Da ES auch in das Knochenmark metastasieren können, gehören beidseitige Knochenmarksaspirationen sowie Biopsien zum Standard. Häufig ist der Nachweis der Translokation t(11;22) differentialdiagnostisch wegweisend. Bei der Planung der Biopsie muss die spätere definitive Lokaltherapie berücksichtigt werden.

Behandlung und Prognose

Trotz Radiosensibilität wurden ES erst mit dem Einsatz von Polychemotherapien und adäquaten Lokaltherapien heilbar. Die Behand-

ABB. 1 Radiologische Diagnose der Osteosarkome



Abbildung 1a:
Osteosarkom der Metaphyse des distalen Femurs, destruierende Knochenläsion mit lytischer und sklerotischer Komponente und verkalktem Weichteiltumor (Pfeil) und Codman Dreieck (Dreieck).

Abbildung 1b:
Ewing Sarkom des Radius, diaphysär gelegen mit Mottenfrassnekrosen und Spiculae (Dreieck) und Zwiebelschalenmuster (Pfeil) des Periosts.

lung beginnt mit einer neoadjuvanten Chemotherapie, wobei besondere Empfindlichkeit besteht gegenüber alkylierenden Substanzen, Anthrazyklinen, Vincristin, Actinomycin D und Etoposid. Die lokale Tumorkontrolle wird erreicht mit Operation, Bestrahlung oder der Kombination von beidem. Je nach Tumorlokalisation und Alter des Kindes kommen auch Protonentherapien in Betracht. In Fällen marginaler oder intraläsionaler Tumorresektionen und bei ungünstigem histologischen Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie ($\geq 10\%$ vitaler Resttumor) ist eine postoperative Radiotherapie indiziert. An die Lokalthherapie schliesst sich die adjuvante Chemotherapie an. Für Hochrisikopatienten scheint der zusätzliche Einsatz von Hochdosistherapien mit autologer Stammzelltransplantation einen Überlebensvorteil zu bringen (10–12).

Die Prognose von Patienten mit ES wird ungünstig beeinflusst durch initiale Metastasierung, grosse Tumorumfänge und schlechtes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie. Patienten ohne Metastasen weisen eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 60–70% auf, bei Metastasierung sinkt sie unter 30%, wobei Knochenmetastasen als besonders ungünstig anzusehen sind. Die Prognose eines Rezidivs ist sehr schlecht, daher sollten höchste Anstrengungen für die Primärtherapie unternommen werden (10, 13).

Osteosarkome

Osteosarkome (OS) sind die häufigsten malignen Tumore des Skelettsystems, gefolgt von Ewing-Sarkomen. 80% der OS treten typischerweise an den Metaphysen der langen Röhrenknochen auf. Am häufigsten ist der distale Femur betroffen, gefolgt von proximaler Tibia und proximalem Humerus. Viel seltener ist ein Befall des

TAB. 1 Übersicht über verschiedene klein-rund-blauzellige Tumore und ihre Differentialdiagnose

| | Klinische Eigenschaften | Histologie | Immunhistochemie | Fusionsgene |
|---------------------------------------|---|---|--|--|
| Ewing-Sarkom | Typ. Lokalisation Knochendiaphyse oder Weichteile, bevorzugt 2. Lebensdekade | Monotone Zellen mit moderat schaumigem Zytoplasma | CD99, Cyclin D1, NKX2.2 | EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG viele Varianten |
| Klarzellsarkom | Variable Weichteillokalisierungen, Jugendliche und junge Erwachsene | Kleine Nester von monotonen Zellen mit runden Nukleoli und klarem Zytoplasma | CD99, S100, HMB45, Melan-A, Mart1 | EWSR1-ATF1 |
| Synovialsarkom | Variable Lokalisation und grosser Altersrange | Monotone runde bis spindelzellige Zellen, können epitheliale Elemente enthalten | TLE1, Keratin, INI1 schwach oder Verlust | SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4 |
| Alveoläres Rhabdomyosarkom | Extremitäten, Urogenitalbereich, eher ältere Kinder | Grosse runde Zellen in Nestern und Schichten | Myogenin, MyoD1, Desmin | PAX3-FOXO1 PAX7-FOXO1 |
| Embryonales Rhabdomyosarkom | Stamm, Kopf und Nackenbereich, eher jüngere Kinder | Oval- und Spindelzellen, variable Zellularität | Myogenin, MyoD1, Desmin | Keine |
| Wilms-Tumor | Nieren, Altersgipfel bei 5 Jahren, selten ältere Kinder | Triphasisch oder blastemreich, glomeruläre Differenzierung | WT1 | Keine |
| Maligner peripher Nervenscheidentumor | Assoziiert an einem Nerven, 50% Vorkommen bei Neurofibromatose Typ 1 | Pleomorphe Spindelzellen | S100 (fokal), GFAP, SOX10, SOX9 | Keine |
| Maligner Rhabdoid-Tumor | Nieren, verschiedene Weichteillokalisierungen | Runde Zellen mit wenig exzentrischem eosinophilen Zytoplasma | Verlust von INI1 | Keine |
| Melanom | Erwachsene, unterschiedliche Lokalisation der Metastasen | Einzelzellen oder Nester von Melanozyten | S100 (diffus), HMB45, Melan-A/Mart1, SOX10 | Keine |
| Desmoplastischer Rundzelltumor | Abdominal, teilweise das Peritoneum überziehend, Jugendliche und junge Erwachsene | Desmoplastisches Stroma, monotone runde neuroendokrine Nukleoli und schaumiges Zytoplasma | CD99, Desmin, Keratin, WT1 | EWSR1-WT1 |

Achsen skeletts. Wiederum sind Knaben häufiger betroffen. Metastasen sind gehäuft in der Lunge, seltener im Knochen. Die Ätiologie ist unbekannt, neben genetischer Prädisposition können exogene Faktoren wie ionisierende Strahlen und alkylierende Substanzen eine Rolle spielen (14).

Die Diagnosestellung ist oft verzögert, weil Symptome lange unspezifisch sein können. Schmerz, Schwellung und Überwärmung werden am häufigsten beobachtet (14). Seltener sind pathologische Frakturen das erste Symptom.

Radiologisch findet man neben destruktiven Knochenläsionen häufig verkalkte Weichteiltumoranteile und das typische «Codmann Dreieck» als Zeichen einer Periostabhebung (Abb. 1a). Die MRT zeigt die lokale Tumorausdehnung sowie die Beziehung zu den neurovaskulären Strukturen.

Die definitive Diagnose erfolgt stets durch die histologische Aufarbeitung einer repräsentativen Tumorbiopsie. Bei Verdacht auf einen malignen Tumor sollte frühzeitig Kontakt zu einem interdisziplinären Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung solcher Tumore erfolgen. Die Biopsien müssen stets sorgfältig in Hinblick auf die definitive Tumorentfernung geplant werden, da der Biopsiekanal unbedingt im späteren Resektionsgebiet liegen muss. Ein unglücklich gewählter Biopsiekanal kann unter Umständen einen späteren Extremitätenerhalt verunmöglichen (15).

Behandlung und Prognose

Die Behandlung des OS umfasst die komplette Tumoresektion im gesunden Gewebe sowie eine Polychemotherapie. Da in historischen Patientenkollektiven mehr als 80% aller Fälle nach alleiniger chirurgischer Behandlung Lungenmetastasen entwickelten, müssen okkulte Metastasen bei den meisten Patienten bereits initial vorhanden sein und begründen die absolute Notwendigkeit einer systemischen Behandlung. Die wirksamsten Substanzen sind hochdosierte Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin. Eine Kombinationstherapie dieser Substanzen ist einer Monotherapie überlegen (16). Die derzeit praktizierte neoadjuvante Chemotherapie mit ca. 2–3 Monaten präoperativer Behandlung bietet die Vorteile eines unverzüglichen Behandlungsbeginns ohne Verzögerung durch Wundheilungsprobleme von grösseren Tumoroperationen. Es entsteht ein Zeitgewinn für die Operationsplanung und das histologische Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie liefert wertvolle prognostische Informationen. Die adjuvante Chemotherapie wird nach der Operation für mindestens 5–6 Monate fortgesetzt. Interessanterweise hat die grossangelegte EURAMOS-1-Studie mit mehr als 600 randomisierten Patienten gezeigt, dass eine postoperative Intensivierung der Chemotherapie mit zusätzlich verabreichtem Ifosfamid und Etoposid nur zu einer Zunahme der Toxizitäten und nicht zu einem verbesserten ereignisfreien Überleben führt (1). Die Radiotherapie besitzt im interdisziplinären Behandlungskonzept nur einen geringen Stellenwert. Einzig verlässlich wirksame Lokaltherapie ist die komplette Tumoresektion, die dafür spezialisierten Tumororthopäden vorbehalten sein sollte. In den letzten 30 Jahren konnten Amputationen bis auf einen Anteil von 10–20% durch extremitätenerhaltende Eingriffe ersetzt werden (17). Die Tumoresektion muss stets unter Einhaltung weiter oder radikaler Resektionsgrenzen erfolgen, d.h. Entfernung des Tumors in einer Schicht gesunden Gewebes.

Mit dem Einsatz intensiver Chemotherapien hat sich die Prognose in den letzten 30 Jahren entscheidend verbessert. Die Heilungsraten für nichtmetastasierte OS liegen mit der derzeitigen Behand-

lungsstrategie bei 60–70%, für Patienten mit initialen Metastasen bei unter 30%. Patienten mit gutem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie haben eine deutlich bessere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit als die mit schlechtem Ansprechen von 73% vs. 47% (14). Leider erleiden etwa 25–30% der Patienten ein Rezidiv. Dieses tritt meist in den Lungen auf. Eine erneute Aussicht auf Heilung besteht mit chirurgischer Entfernung aller Metastasen, der Stellenwert einer erneuten Chemotherapie wird kontrovers diskutiert (18, 19). Neue innovative Therapieansätze werden dringend benötigt für Patienten mit nicht resektablen Tumoren, metastatischer Erkrankung oder Rezidiven. Bei diesen Patienten konnte die extrem ungünstige Heilungschance in den letzten 30 Jahren praktisch nicht verbessert werden.

Dr. med. Nicole Bodmer

Prof. Dr. med. Felix K. Niggli

Abteilung Onkologie, Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich
felix.niggli@kisp.uzh.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Knochen- und Weichteilsarkome sind eine heterogene Art bösartiger Tumore, die häufig im Kindes- und Jugendalter vorkommen
- ◆ Typische Vertreter sind die Ewing-Sarkome, undifferenzierte Synovialsarkome, kleinzellige Osteosarkome und Rhabdomyosarkome
- ◆ Sie lassen sich zum Teil nur durch das Vorliegen spezifischer genetischer Veränderungen voneinander abgrenzen
- ◆ Neue zytogenetische und molekulargenetische Techniken erlauben die Bildung prognostisch und therapeutisch relevanter Untergruppen, deren klinische Relevanz allerdings noch gezeigt werden muss
- ◆ Die neue Einteilung führt zu einem besseren biologischen Verständnis und eröffnet die Möglichkeiten für neue gezielte Therapiestrategien

Messages à retenir

- ◆ Les sarcomes osseux et des tissus mous sont un type hétérogène de tumeurs malignes qui sont communs dans l'enfance et l'adolescence
- ◆ Des représentants typiques sont les sarcomes de Ewing, les sarcomes synoviaux indifférenciés, les ostéosarcomes à petites cellules et le rhabdomyosarcome
- ◆ Dans certains cas ils peuvent être distingués seulement par la présence de mutations génétiques spécifiques
- ◆ De nouvelles techniques cytogénétiques et de la génétique moléculaire permettent la formation de sous-groupes pronostics et thérapeutiquement pertinents dont la pertinence clinique reste à être démontrée
- ◆ La nouvelle classification conduit à une meilleure compréhension biologique et ouvre les possibilités de nouvelles stratégies de traitement ciblées

Literatur:

1. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, Hook JM, Arndt C, van den Berg H, Brennan B, Brichard B, Brown KL, Butterfass-Bahloul T, Calaminus G, Daldrop-Link HE, Eriksson M, Gebhardt MC, Gelderblom H, Gerss J, Goldsby R, Goorin A, Gorlick R, Grier HE, Hale JP, Hall KS, Harges J, Hawkins DS, Helmke K, Hogendoorn PC, Isakoff MS, Janeway KA, Jurgens H, Kager L, Kuhne T, Lau CC, Leavey PJ, Lessnick SL, Mascarenhas L, Meyers PA, Mottl H, Nathrath M, Papai Z, Randall RL, Reichardt P, Renard M, Safwat AA, Schwartz CL, Stevens MC, Strauss SJ, Teot L, Werner M, Sydes MR, Whelan JS. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016.
2. Marino-Enriquez A, Fletcher CD. Round cell sarcomas - biologically important refinements in subclassification. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 53: 493-504.
3. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KL, Eary JF, Gorlick R, Grier HE, Randall RL, Lawlor ER, Lessnick SL, Schomberg PJ, Kailo MD. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 163-170.
4. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer* 2014; 120: 1763-1774.
5. Choi EY, Gardner JM, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. Ewing sarcoma. *Semin Diagn Pathol* 2014; 31: 39-47.
6. Wei S, Siegal GP. Round cell tumors of bone: an update on recent molecular genetic advances. *Adv Anat Pathol* 2014; 21: 359-372.
7. Solomon DA, Brohl AS, Khan J, Miettinen M. Clinicopathologic features of a second patient with Ewing-like sarcoma harboring CIC-FOXO4 gene fusion. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1724-1725.
8. Sugita S, Arai Y, Tonooka A, Hama N, Totoki Y, Fujii T, Aoyama T, Asanuma H, Tsukahara T, Kaya M, Shibata T, Hasegawa T. A novel CIC-FOXO4 gene fusion in undifferentiated small round cell sarcoma: a genetically distinct variant of Ewing-like sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1571-1576.
9. Hense HW, Ahrens S, Paulussen M, Lehnert M, Jurgens H. (Descriptive epidemiology of Ewing's tumor--analysis of German patients from (EI)CESS 1980-1997). *Klin Padiatr* 1999; 211: 271-275.
10. Paulussen M, Frohlich B, Jurgens H. Ewing tumour: incidence, prognosis and treatment options. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 899-913.
11. Heare T, Hensley MA, Dell'Orfano S. Bone tumors: osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 365-372.
12. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, van den Berg H, Dirksen U, Hjorth L, Michon J, Lewis I, Craft A, Jurgens H. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3284-3291.
13. Caudill JS, Arndt CA. Diagnosis and management of bone malignancy in adolescence. *Adolesc Med State Art Rev* 2007; 18: 62-78, ix.
14. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flieger S, Helmke K, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Werner M, Winkelmann W, Zoubek A, Jurgens H, Winkler K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-790.
15. Heare TC, Enneking WF, Heare MM. Staging techniques and biopsy of bone tumors. *Orthop Clin North Am* 1989; 20: 273-285.
16. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco J, Baker A, Ayala A, Shuster J. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 8-14.
17. Sluga M, Windhager R, Lang S, Heinzl H, Bielack S, Kotz R. Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 120-127.
18. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, Gobel U, Helmke K, Jundt G, Kabisch H, Kevric M, Klingebiel T, Kotz R, Maas R, Schwarz R, Semik M, Treuner J, Zoubek A, Winkler K. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23: 559-568.
19. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, Del Prever AB, Fagioli F, Comandone A, Bacci G. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 710-715.