

Weichteilsarkome – Teil 2

Knochen- und Weichteilsarkome des Kindes- und Jugendalters

Sarkome sind nach Leukämien, Hirntumoren und Lymphomen die vierthäufigste Tumorgruppe bei Kindern. Knochen- und Weichteilsarkome stellen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar und erfordern ein interdisziplinäres Team für das optimale Management. Erscheinungsformen, diagnostische Interventionen, Therapiemöglichkeiten und Prognose werden dargestellt.



Les sarcomes sont, après les leucémies, les tumeurs cérébrales et les lymphomes, le quatrième groupe de cancer le plus fréquent dans les enfants. Les sarcomes de l'os et des tissus mous représentent un défi diagnostique et thérapeutique et ont besoin d'une équipe interdisciplinaire pour la gestion optimale. Les manifestations, les interventions diagnostiques, les options de traitement et le pronostic sont représentés ci-dessous.

Weichteilsarkome sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die alle malignen Tumoren des extraskelettalen Gewebes beinhalten und mesodermalen oder neuroektodermalen Ursprunges sind. Rhabdomyosarkome (RMS) sind die häufigsten Weichteilsarkome des Kindesalters, gefolgt von Synovialsarkom, malignem peripheren Nervenscheidentumor und Fibrosarkom. Die im Kindesalter häufig vorkommenden Weichteilsarkome sind bei Erwachsenen selten und umgekehrt stellen die im Erwachsenenalter häufig diagnostizierten Sarkom-Subtypen im Kindesalter Raritäten dar.

Rhabdomyosarkome

Etwa zwei Drittel der RMS treten vor dem 6. Lebensjahr auf. Eine Neurofibromatose Typ 1, das Li-Fraumeni-Syndrom (p53-Mutationen), das Beckwith-Wiedemann-Syndrom wie auch andere genetische Veränderungen oder Missbildungen können selten mit diesem Tumor assoziiert sein. Auch RMS gehören zu den klein-rund-blau-zelligen Tumoren und die Differentialdiagnose zu Ewing-Sarkomen, Lymphom oder Neuroblastom erfolgt histologisch mittels Immunhistochemie und auch mit neueren genetischen Untersuchungen. Routinemässig werden heutzutage mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung spezifische Genfusionen (z.B. alveoläres Rhabdomyosarkom, Synovialsarkom oder Ewing-Sarkom) oder prognostisch relevante Amplifikationen (z.B. Neuroblastom) gesucht.

Klinische Präsentation

RMS können an fast allen Lokalisationen des Körpers auftreten. Gewisse Regionen wie Kopf- und Halsbereich (40%), Urogenitalbereich (20%) und Extremitäten (20%) sind aber bevorzugt betroffen. Entsprechend ist die Präsentation wesentlich von der



Dr. med. Nicole Bodmer
Zürich



Prof. Dr. med. Felix Niggli
Zürich

Lokalisation bestimmt. Orbitale RMS zeigen meist eine Verdrängung des Bulbus, nasopharyngeale RMS können durch Schwellung, Nasenhöhlenobstruktion mit chronischen Infekten oder polypartige Wucherungen erkenntlich werden. Eine ungünstige prognostische Bedeutung kommt den parameningealen Lokalisationen zu, die den Befall der Meningen respektive eine intracranielle Ausdehnung beinhalten. Tumoren im Urogenitalbereich können bei Blasen- oder Prostatalokalisation typischerweise zur Obstruktion des Harnabflusses oder Blutung führen (Abb. 1). Bei Befall von Vagina oder Uterus können wiederum polypartige Veränderungen im Vordergrund stehen (1). RMS der Extremitäten präsentieren sich oft mit einer indolenten derben, schlecht verschieblichen und rasch wachsenden Schwellung.

Diagnostik

Wie bei anderen Sarkomen sind Ultraschall sowie MRT oder allenfalls CT die üblichen bildgebenden Methoden, um die genaue Lokalisation und Ausdehnung des Tumors festzuhalten. Zur Prüfung von Lungenmetastasen wird neben dem Thoraxröntgenbild ein Thorax-CT gefordert. Eine Knochenszintigrafie wird mehrheitlich empfohlen. Je nach Lokalisation des Primärtumors kommt der radiologischen Überprüfung regionaler Lymphknoten, z.B. Beckenlymphknoten bei RMS der unteren Extremität, eine besondere Bedeutung zu. Das genaue Staging ist für die spätere Behandlungsstrategie essentiell.

Die Bedeutung der PET-Untersuchung (PET-CT oder PET-MRI) bei RMS ist immer noch kontrovers, ist üblicherweise noch nicht routinemässig vorgesehen, gewinnt aber zunehmend an Bedeutung für das initiale Staging der Tumore. Die Spezifität des PET kann doch bis zu 95% erreichen (2).

Abb. 1b: Embryonales Rhabdomyosarkom von der Blasenwand ausgehend bei einem 3-jährigen Knaben

Abb. 1a: Alveoläres Rhabdomyosarkom parapharyngeal rechts bei einem Kleinkind

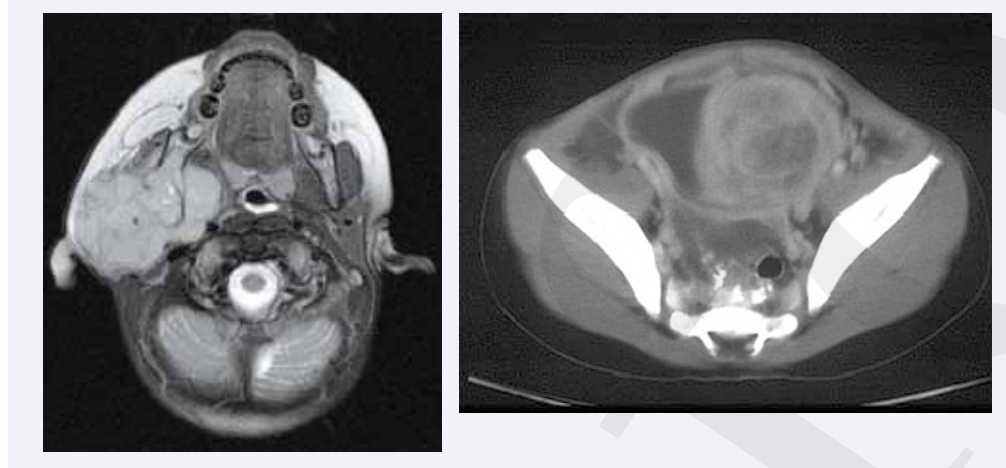
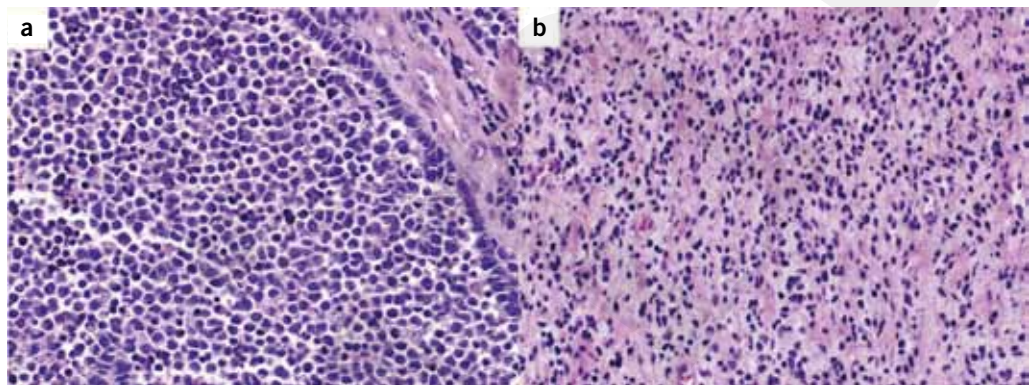


Abb. 2: Rhabdomyosarkom a) alveolär, b) embryonal Biopsie zur Diagnosesicherung und Subklassifizierung



Eine Biopsie ist für die Diagnosesicherung und Subklassifizierung absolut notwendig. Eine präzise Diagnostik ist nicht immer ganz einfach, aber entscheidend für die Prognose und damit für die weitere Behandlungsstrategie. Für die Klassifizierung sind Immunhistochemie und heutzutage auch molekulargenetische Untersuchungen unverzichtbar. Bevorzugt wird deshalb eine offene Biopsie, auch wenn mit einer Nadelbiopsie eine Diagnose gestellt werden kann. Üblicherweise wird auch eine Knochenmarkbiopsie im Rahmen des Tumorstaging gefordert. Es gibt vor allem zwei häufige und klinisch relevante histologische Subtypen, das embryonale RMS und das alveoläre RMS. Seltener Varianten sind das spindenzellige, das botryoide oder das pleomorphe RMS. Das prognostisch günstigere embryonale RMS wird in etwa 80% der pädiatrischen RMS gefunden, das prognostisch ungünstigere alveoläre RMS, welches durch eine typische Translokation $t(2;13)$ oder seltener $t(1;13)$ charakterisiert ist, tritt vermehrt auch an den Extremitäten und vor allem im Adoleszentenalter auf. Die resultierende Genfusionen PAX3-FOXO1 beziehungsweise PAX7-FOXO1 resultieren in einer Alteration der biologischen Aktivität von Proteinen, welche Tumorzellwachstum, Apoptose, Differenzierung und Zellmortalität beeinflussen (3) (Abb. 2).

Behandlung

Die Behandlung von Rhabdomyosarkomen erfordert einen multidisziplinären Ansatz. Im Rahmen interdisziplinärer Diskussionen mit pädiatrischen Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Radiologen wird die für den Patienten individuell beste Behandlungsstrategie erarbeitet. Eine Chemotherapie, die in der Regel neoadjuvant verabreicht wird, basierend auf Ifosfamid, Vincristin, Actinomycin-D und gelegentlich Anthrazyklinen

ist Standard. Je nach Tumoransprechen, Histologie, Tumorlokalisierung und Tumorgroße werden zusätzliche Therapiemodalitäten wie Tumorresektion und oder Strahlentherapie angewendet (4). Die primäre Tumorexzision ist nur in denjenigen Fällen anzustreben, bei denen mit Sicherheit der ganze Tumor im gesunden Bereich entfernt werden kann, ohne eine Mutilierung hervorzurufen. Strahlentherapeutische Verfahren beinhalten die konventionelle Photonenbestrahlung oder bei besonderen Lokalisationen die Protonentherapie, die aber europaweit nur in ganz wenigen Zentren zur Verfügung steht. Damit kann allenfalls bei gleicher Strahlenwirkung auf den Tumor gesundes Gewebe besser geschont werden. Diese Protonen-Strahlenanwendung spielt natürlich besonders bei kleinen Kindern eine wichtige Rolle, um Spätfolgen der Strahlentherapie einzuschränken. Auch die Brachytherapie bleibt spezialisierten Zentren vorbehalten und kann in individuellen Situationen angezeigt sein.

Prognose

Die Überlebensrate bei Rhabdomyosarkomen ist zwischen 1970 bis 1995 von 25% bis auf 75% gestiegen (5). Dies ist zu einem wesentlichen Teil der konsequenten Behandlung im Rahmen von randomisierten Therapieoptimierungsstudien zu verdanken. Mitentscheidend sind frühe Diagnose und Überweisung eines betroffenen Kindes in ein spezialisiertes Zentrum. Die Prognose ist vor allem abhängig vom histologischen Subtyp, von der Tumorlokalisierung und Ausdehnung und allenfalls vom Alter des Patienten und vom Ansprechen auf die Chemotherapie. Die Heilungschance von metastatischen Sarkomen ist auch mit den heutigen Therapiemöglichkeiten immer noch unbefriedigend (6). Langfristige Nebenwirkungen sind je nach Tumorlokalisierung und angewende-

ten Therapiemodalitäten teils nicht unbeträchtlich. Es gilt deshalb heutzutage die Balance zwischen therapeutischer Aggressivität und damit optimalen Heilungschancen gegenüber einer eher moderateren Therapie mit potentiell höherem Rezidivrisiko aber weniger langfristigen Therapiefolgen zu finden.

Dr. med. Nicole Bodmer

Prof. Dr. med. Felix K. Niggli

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

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

Literatur:

1. Herzog CE, Stewart JM, Blakely ML. Pediatric soft tissue sarcomas. Surg Oncol Clin N Am 2003; 12: 419-447, vii.
2. Klem ML, Grewal RK, Wexler LH, Schoder H, Meyers PA, Wolden SL. PET for staging in rhabdomyosarcoma: an evaluation of PET as an adjunct to current staging tools. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29: 9-14.
3. Barr FG. Gene fusions involving PAX and FOX family members in alveolar rhabdomyosarcoma. Oncogene 2001; 20: 5736-5746.
4. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, Marsden HB, Martelli H, Sanchez de Toledo J, Spicer RD, Spooner D, Terrier-Lacombe MJ, van Unnik A, Oberlin O. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. J Clin Oncol 2005; 23: 2618-2628.
5. Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, Maurer HM. Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 1995; 13: 2123-2139.
6. Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MC, Meyer WH, Carli M, Anderson JR. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. J Clin Oncol 2008; 26: 2384-2389.

Take-Home Messages

- ◆ Sarkome sind teilweise durch typische Chromosomentranslokationen charakterisiert, die vor allem diagnostische aber auch prognostische und zukünftig zunehmend therapeutische Bedeutung haben
- ◆ Chemotherapie ist Bestandteil aller Behandlungen der genannten kindlichen Sarkome
- ◆ Ein spezialisiertes interdisziplinäres Behandlungsteam soll bereits bei Verdacht auf ein kindliches Sarkom konsultiert werden, da zum Beispiel bereits die Biopsie mitentscheidend sein kann für das langfristige Resultat der Behandlung
- ◆ Heilungschancen bei Sarkomen haben sich mit einer multimodalen Therapie im Rahmen von randomisierten internationalen Studien in den vergangenen 30 Jahren kontinuierlich verbessert

Messages à retenir

- ◆ Les sarcomes sont partiellement caractérisés par des translocations chromosomiques typiques qui ont surtout une importance diagnostique mais aussi pronostique et désormais de plus en plus thérapeutique
- ◆ La chimiothérapie fait partie intégrante de tous les traitements de ces sarcomes de l'enfance
- ◆ Une équipe de traitement interdisciplinaire spécialisée devrait être consultée déjà sur des soupçons de sarcome d'un enfant, par exemple, déjà la biopsie peut être cruciale pour le résultat à long terme du traitement
- ◆ Les chances de guérison dans les sarcomes se sont constamment améliorées avec une thérapie multimodale dans le cadre des études internationales randomisées au cours des 30 dernières années