



AWMF-Register Nr.	025/007	Klasse:	S1
-------------------	---------	---------	----

Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Weichteilsarkome

1. Definition und Basisinformationen

- Heterogene Gruppe maligner Tumoren, die primär in den Weichteilen entstehen und überwiegend mesenchymaler Herkunft sind.
- Vierthäufigste Gruppe solider Tumoren im Kindesalter (nach ZNS-Tumoren, Lymphomen und Neuroblastomen).
- Männliche Prädisposition 1,5:1.
- Lokalisationsverteilung hängt vom histologischen Typ ab: Rhabdomyosarkome z. B. finden sich vorwiegend im Kopf-, Hals- und Urogenital-Bereich, extraossäre Tumore der Ewing Gruppe dagegen in den Extremitäten und im Paravertebral-Bereich.

Klassifikation und Stadieneinteilung

Häufigste histologische Entitäten im Kindes- und Jugendalter sind: Rhabdomyosarkome (RMS) (61%), extraossäre Tumore der Ewing Gruppe (ETEG) (11%), Synovial- (SS) (7%), Neurofibro- (4%), Fibro- (zirka 3%) und Leiomyosarkome (zirka 2%). Derzeit geltende histologische Subklassifizierung der RMS: embryonal (Varianten: botryoid, spindelzellig) und alveolär (Variante: solid-alveolär) (3).

Da die Beschreibung der diagnostischen und therapeutischen Strategien für jede histologische Entität zu komplex wäre, wird sich die weitere Ausführung bezüglich der Therapiemodalitäten nur auf die "RMS-artigen" Tumoren (RMS, extraossäre Tumore der Ewing Gruppe ETEG, SS, undifferenzierte Sarkome) beschränken. In Bezug auf die selteneren, nur als mäßig oder nicht chemotherapiesensibel geltenden Weichteil-

sarkome muss an dieser Stelle auf die Guidance der Cooperativen Multizentrischen Therapiestudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, CWS-Guidance , verwiesen werden (6). Der Begriff „RMS-artig“ beinhaltet in der angelsächsischen Literatur nur RMS und extraossäre Tumore der Ewing Gruppe, nicht aber die SS, sodass diese Bezeichnung als „CWS-spezifisch“ betrachtet werden soll.

Stadieneinteilung:

Es gibt derzeit keine international einheitliche Risikogruppierung. Die postchirurgisch-histopathologische Stadieneinteilung der CWS-81, -86 und -91 erfolgte in Anlehnung an die Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) (jetzt die Soft Tissue Sarcoma Committee der Children's Oncology Group (2), wohingegen die SIOP-UICC Stadieneinteilung auf der TNM-Klassifikation der UICC basiert (1).

In der CWS-Guidance, im Konsensus mit der europäischen EpSSG Verbundgruppe EpSSG (European pediatric Soft Tissue Sarcoma Group) wurden die folgenden Faktoren als Kriterien für die Risikogruppierung verwendet:

Tabelle 1 Prognostische Faktoren

	Günstig	Ungünstig
Präoperativer TN-Status Postchirurgischer TN-Status	T1 , N0 pT1 -pT2 -pT3a pN0	T2, N1 pT3b –pT3c, pN1
Lokalisation	Kopf, Hals, nicht- parameningeal Urogenital, nicht Blase, Prostata	Kopf, Hals, parameningeal, Blase, Prostata, Extremitäten, andere
Alter	< 10 Jahre	>=10 Jahre
Tumorgröße	<=5 cm	>5 cm
Histologischer Typ	embryonales RMS	alveoläres RMS, ETES SS

2. Leitsymptome

Das klinische Erscheinungsbild und die Schwere der Symptome hängen vor allem von der Lokalisation und der Ausdehnung der Tumore ab und sind daher sehr variabel. Patienten mit RMS-artigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich können nahezu unbeeinträchtigt sein (z. B. RMS-artige Tumore der Orbita mit anfänglich indolentem Exophthalmus) oder - bei parameningealer Lokalisation mit intrakranieller Ausdehnung - eine vielfältige Symptomatik aufweisen, wie Schmerzen, Schwellung, Obstruktion der Nase und der Nasennebenhöhlen, Parese der Hirnnerven (III, IV, VI, VII) und Erbrechen. Patienten mit RMS-artigen Tumoren im urogenitalen Bereich können durch Bauchschmerzen, Hämaturie, Dysurie, Obstipation und Hodenschwellung auffallen, wohingegen sich Tumoren der Extremitäten durch schmerzhaft oder indolente Schwellung manifestieren.

3. Diagnostik

Es ist sehr wichtig, dass Kinder mit einem Tumorverdacht in dafür spezialisierte pädiatrisch-onkologische Zentren (Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 16.05.2006) überwiesen werden, wo alle notwendigen Fachrichtungen vertreten sind, die eine zügige und adäquate Diagnosestellung und Therapiedurchführung ermöglichen.

Diagnostik des Primärtumors

Verfahren vor der Biopsie.

Notwendige Verfahren

Hochauflösende Schnittbilddiagnostik (z. B. MRT) der Primärtumorregion vor und nach Kontrastmittelapplikation mit dem Ziel, folgende Parameter festzustellen:

- Tumorgröße und -volumen
- Beziehung zu Gefäßen, Nerven, Nachbarstrukturen und Organen
- Veränderungen am Skelettsystem
- Gefäßversorgung des Tumors
- Multiplanare Darstellung zur Operationsplanung

Im Einzelfall notwendige Untersuchungen:

Positronen-Emissions-Tomographie mit **F-18-Fluordesoxyglukose**, FDG-PET oder FDG-PET/CT

Biopsie

Eine Biopsie ist immer notwendig. Sie sollte als offene Inzisionsbiopsie mit Gewebegewinnung für die konventionelle Pathomorphologie, Immunhistochemie, Zyto- und Molekulargenetik erfolgen. In Zentren mit ausreichender Expertise können auch multiple thru-cut-Biopsien unter MRT/Sonographie-Kontrolle durchgeführt werden. Primäre Tumoresektion siehe Abschnitt „Lokoregionäre Therapie“.

Verfahren zum prätherapeutischen Staging

Notwendige Verfahren:

- Apparative Tumorausbreitungsdiagnostik: Konventionelles Thorax-Röntgenbild, thorakale Computertomographie (möglichst Mehrzeilenspiral-CT), Schädel-MRT (nach Kontrastmittelgabe T1 gewichtete Schichten mit frequenzselektiver Fettunterdrückung erforderlich), Skelettszintigraphie (auch als F-18-Fluorid-PET(/CT)) mit MRT szintigraphisch verdächtiger Skelettregionen
- Knochenmarkbiopsie und/oder – aspiration

Im Einzelfall notwendige Untersuchungen:

- FDG-PET(/CT), Liquordiagnostik, andere

Histopathologische Diagnostik

Die korrekte histologische Diagnose eines Weichteilsarkoms stützt sich auf morphologische Charakteristika sowie eine breite Palette immunhistochemischer Färbungen (z. B. Myogenin, MyoD1, Desmin, Vimentin, Myoglobin, Aktin, NSE, S-100, MIC2), die obligatorisch zur Diagnosesicherung durchgeführt werden müssen (4). Außerdem sollen die für viele Weichteilsarkome in jüngster Zeit charakterisierten spezifischen genetischen Veränderungen zytogenetisch und molekulargenetisch untersucht werden (z. B. alveoläre RMS - t(2;13)(q35;q14)), Synovialsarkome - t(X;18)(p11;q11), EES/PN ET - t(11;22)(q24;q12), t(21;22)(q22;q12). (3)

4. Therapie

Rationale

Ziel jedweder Standardtherapie muss die Gewährleistung einer ausreichenden systemischen und lokalen Kontrolle sein; hierzu stehen Chemotherapie, Chirurgie und Bestrahlung zur Verfügung. Die Reihenfolge wie auch die Durchführung der einzelnen Therapiemodalitäten hängt von der Tumorgroße, Tumorausdehnung, Histologie, Lokalisation, Alter und von der damit verbundenen Resektabilität ab.

Mit der Kombination aus Chemotherapie und Lokalthherapie werden ereignisfreie Überlebensraten nach 5 Jahren von 70% bei Patienten mit primär lokalisierten RMS, für ETEG zirka 60% und bei Synovialsarkomen von 70-80% erreicht (1,2). Im Vergleich dazu hatten Patienten nach alleiniger Resektion eines RMS lediglich eine Überlebenschance von 8-22%.

Chemotherapie

Die Chemotherapie wird grundsätzlich als Kombinations-Chemotherapie verabreicht, wobei Zusammensetzung der Medikamente, Intensität und Dauer in den einzelnen Risikogruppen sehr unterschiedlich sind (siehe CWS-Guidance). Die Chemotherapie wird zur Vernichtung okkulter Metastasen und zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt. Bei den RMS gelten folgende Medikamente als besonders wirksam: Dactinomycin, Vincristin, Alkylanzien (Cyclophosphamid, Ifosfamid) und Anthrazykline (Doxorubicin, Epi-Doxorubicin). Außerdem werden VP-16 und Platin-Derivate bei ungenügendem Ansprechen oder in Hochrisiko-Situationen eingesetzt.

Lokoregionäre Therapie

Die lokale Tumorkontrolle wird zusätzlich durch einen adäquaten Einsatz der Chirurgie ± Strahlentherapie angestrebt. Die Entscheidung, ob eine primäre oder sekundäre Resektion vorgenommen werden soll, hängt von der Tumorausdehnung, Tumorgroße, Lokalisation (Resektabilität), dem histologischen Typ und dem Alter des Patienten ab. Es ist hervorzuheben, dass die Reihenfolge der sekundären lokalen Maßnahmen (Strahlentherapie prä- oder postoperativ) von dem Tumorausprechen (Response), der Tumorgroße, der Tumorausdehnung, dem Alter und der Lokalisation abhängig ist. Die definitive lokale Tumorbehandlung soll nicht später als 10-12 Wochen nach Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt werden.

Operative Therapie

Eine primäre Tumorsektion sollte nur dann vorgenommen werden, wenn aufgrund der präoperativen, apparativen Diagnostik eine onkologisch radikale Tumorsektion ohne Verstümmelung sehr wahrscheinlich erscheint. Da die Bedeutung einer primären Resektion mit dem histologischen Subtyp zusammenhängt ist eine exakte (kein Schnellschnitt) histologische Diagnose durch eine vorausgegangene Biopsie unabdingbar. Eine intraläsionale Tumorverkleinerung sollte vermieden werden. Bei primär nicht-resektablen Tumoren soll nach bioptischer Sicherung der Diagnose eines RMS-artigen Tumors mit der Chemotherapie begonnen werden.

Strahlentherapie (RTX)

Patienten mit embryonalem RMS, die einer primären mikroskopisch vollständigen (R0) Tumorsektion zugänglich waren, bedürfen keiner Strahlentherapie. Bei einer sekundären R0-Resektion wird die lokale Kontrolle und EFS, nicht aber das Überleben durch die RTX signifikant verbessert (CWS-Daten). Alle anderen Patienten mit RMS-artigen Tumoren (alveoläre RMS, ETEG, SS) sollten bestrahlt werden. Die Dosis der Bestrahlung richtet sich nach der Radikalität der primären bzw. sekundären Resektion oder nach dem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie und wird auch an das Alter des Patienten adaptiert. Bei einer konventionellen Fraktionierung (1 x 1,8-2 Gy/Tag) liegt die kumulative Dosis zwischen 40 Gy und 50 Gy. In den CWS-Studien wird seit 1986 eine akzelerierte Hyperfraktionierung (zweimal 1,6 Gy) bis zu einer kumulativen Dosis von 32 bis 54 Gy durchgeführt (4).

Therapie bei Patienten mit primär fernmetastasierten RMS-artigen Tumoren

Patienten mit primär disseminierten RMS-artigen Tumoren haben mit konventioneller Chemotherapie eine schlechte Prognose (5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate: 20-30%).

Hier steht eine intensivierete Chemotherapie (vier bis sechs Medikamente z. B. CEVAIE) im Vordergrund des therapeutischen Ansatzes. Bei Patienten, die gut auf die Chemotherapie ansprechen, ist eine sekundäre lokale Behandlung (Operation/Bestrahlung) von Primärtumor und eventuell Metastasen indiziert. Bis jetzt ist der Stellenwert einer Hochdosis-Chemotherapie mit Reinfusion von hämatopoetischen Stammzellen (PSCT) als Konsolidierung der erreichten klinischen Remission unklar und soll nur im Rahmen kontrollierter Studien angewendet werden (5). In der Studie CWS-96 wurde eine Intensivierung mit doppelter Hochdosis-Chemotherapie (CYC/Thiotepa und Melphalan/VP-16) oder einer oralen Dauertherapie (Trophosphamid, Idarubicin, VP-16) über ein Jahr geprüft. Es ergab sich kein Vorteil durch die HDC für die Gesamtgruppe; wobei die prognostisch günstigere Subgruppe einen deutlichen Vorteil durch die orale Dauertherapie aufwies(7).

5. Verlaufsdiagnostik und Nachsorge

Untersuchung des Tumors bzw. der Tumorregionen

Notwendige Verfahren:

Schnittbilddiagnostik der Primärtumorregion und anderer Metastasenregionen (vor allem Lunge/ZNS), konventionelle Röntgendiagnostik der Lunge, in der Verdachts-situation ergänzt durch die Computertomographie.

Im Einzelfall notwendige Untersuchungen

Skelettszintigraphie, auch als F-18-Fluorid-PET(/CT) (besonders bei alveolärer Histologie),

DG-PET(/CT) zur Kontrolle des Therapieansprechens oder bei konkretem Rezidivverdacht, nicht in der Routine-Nachsorge

Die Untersuchungsintervalle sollen abhängig vom zeitlichen Abstand zu Diagnosestellung und Therapieende sein.

Spätfolgendiagnostik

Spätfolgendiagnostik soll die möglichen Folgeerscheinungen der Chemotherapie, Radiotherapie und Chirurgie aufdecken, um möglichst frühzeitig eine gezielte Therapie einleiten zu können. Im Einzelnen sind dies nephrologische (Nephropathie: Alkylantien, Platin-Derivate, RTX), kardiologische (Kardiomyopathie: Anthrazykline, Alkylantien, RTX), hepatische (Lebererkrankung nach Operation, Zytostatika, Infektionen), endokrinologische (Wachstums-/ Pubertätsverzögerung: Alkylantien, Platin-Derivate, RTX), Fertilität (Alkylantien, RTX), funktionelle Defizite - neurologisch oder organisch bedingt (Hörvermögen, Lungenfunktion, Kontinenz, muskuloskelettales System: Platin-Derivate, Bleomycin, RTX, Operationen).

6. Zukünftige Entwicklung

Es werden viele neue unterschiedliche Methoden und Medikamente untersucht wie z.B. Tumorzellvakzine, Zytokine, Antikörper gegen tumorspezifische Zellstrukturen. Genprodukte tumorspezifischer Translokationen, die viele WTS aufweisen, stellen theoretisch ideale Zielstrukturen für die Entwicklung von Immuntherapien wie auch neuer Medikamente dar, die Signalübertragungswege von Fusionsproteinen gezielt unterbinden. Vielversprechend scheint auch der Einsatz des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib (Glivec®) wie auch anderer Inhibitoren der Signalübertragungswege, die bei WTS eine Rolle spielen wie z.B. mTOR. Es gibt auch Hinweise dafür, dass ein „graft-versus-tumor“ Effekt bei WTS existiert. Im Rahmen von Phase-II-Studien wird geprüft, ob eine haploidente Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie die Prognose von Patienten mit primär metastatischen WTS verbessern kann.

Literatur

1. Carli M, Cecchetto G., Sotti G., Alaggio R., Stevens MCG. (2004) Soft Tissue Sarcomas In: Pediatric Oncology. R Pinkerton, PN Plowman, R Pieters (Eds), London. Arnold, 339-370
2. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, Maurer HM, Donaldson SS (2001) Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol. 19:3091-3102
3. Cullinane C.J, Burchill SA, Squire JA, O`Leary JJ, Lewis IJ (2003), Paediatric Cancer, Molecular Biology and Pathology, Oxford University Press
4. Koscielniak E, Harms D, Henze G, Jurgens H, Gadner H, Herbst M, Klingebiel T, Schmidt B F, Morgan M, Knietig R, Treuner J (1999) Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. J Clin Oncol. 17:3706-3719
5. Ladenstein R, O. Hartmann, E Koscielniak T. Philip (2004) Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. In: Pediatric Oncology. R Pinkerton, PN Plowman, R Pieters (eds). London Arnold, 538-569
6. Studienprotokolle der Cooperativen Weichteilsarkomstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie CWS -Guidance, Studienleiter: Prof. Dr. Ewa Koscielniak, Prof. Dr.Thomas Klingebiel, CWS-Studienzentrale, Olgahospital Stuttgart, Postfach 10 36 52, 70031 Stuttgart.
7. Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, Treuner J, Gadner H, Marky I, Kazanowska B, Koscielniak E (2008) Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy. Report of the HD CWS-96 trial. Pediatr Blood Cancer 2008;50:739 - 745

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Autoren:

Ewa Koscielniak, Stuttgart; Thomas Klingebiel Frankfurt

Expertengruppe:

Ewa Koscielniak, Stuttgart (DKG, GPOH); Stefan Bielack, Stuttgart (DKG, GPOH, DGKJ); Stefan Burdach, München (GPOH); Michael Greulich, Stuttgart (DGPRÄC), Jörg Thomas Hartmann Kiel (AIO, DGHO, DKG); Heribert Jürgens, Münster (GPOH); Thomas Klingebiel, Frankfurt (DKG, GPOH); Ruth Ladenstein, Wien (GPOH, AGPHO/ÖGKJ); Ivo Leuschner, Kiel (DGP); Michael Paulussen, Datteln (GPOH); Andreas Schuck, Ingolstadt (APRO, DEGRO), Beate Timmermann, Essen (DEGRO); Christiane Franzius, Bremen (DGN)

Leitlinienkoordinatoren:

Ursula Creutzig, Münster; Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- APRO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie)
- AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologen)
- DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie)
- DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)
- DGKJ (Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin)
- DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)
- GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)
- DGN (Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin)
- DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie)
- DGPRÄC (Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen)
- AGKT (Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren)
- AGPHO/ÖGKJ (Arbeitsgruppe für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Österr. Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

Erste Fassung: 1997
Zweite Fassung: Oktober 2001
Dritte Fassung: Oktober 2003
Vierte Fassung: Januar Juni 2005
Fünfte Fassung: Mai 2008

Erstellungsdatum: 1997

Aktuelle Fassung: Januar 2011

Nächste Aktualisierung geplant: 12/2015

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!