

## 1. Einleitung:

Weichteilsarkome sind eine inhomogene Gruppe von seltenen Tumoren, die aus mesodermalem oder ektodermalem Gewebe entstehen. Sie kommen in einer Inzidenz von 2 - 3 / 100.000 ohne Geschlechtsprädisposition vor und machen damit insgesamt nur ca. 1 % aller Tumoren im Erwachsenenalter aus. Weichteilsarkome kommen in allen Altersstufen vor; im Erwachsenenalter bevorzugt in der Adoleszenz und vom 45. bis 55. Lebensjahr. Hinsichtlich der Primärlokalisationen überwiegt die untere Extremität mit 40 %, gefolgt vom Körperstamm, dem Retroperitoneum, der oberen Extremität und der Kopf-Hals-Region mit jeweils ca. 15 % der Fälle.

Die Ätiologie ist weitgehend unklar. Bekannte Risikofaktoren sind eine vorausgegangene Bestrahlung und eine Exposition gegenüber Polyvinylchlorid oder Asbest (hepatische Angiosarkome). Neuere Studien sprechen für eine mögliche Rolle von Mutationen im RB-1 Gen und im Tumorsuppressorgen p53 bei der Entstehung von Weichteilsarkomen. Eine genetisch definierte Basis für die Entwicklung von malignen peripheren Nervenscheidentumoren ist die autosomal-dominant vererbte Neurofibromatose. Verschiedene Weichteilsarkome weisen z. T. spezifische zytogenetische Aberrationen auf, die zu einem verbesserten Verständnis der Biologie dieser Tumoren führen und zunehmend in der Diagnostik und zur Beurteilung der Prognose herangezogen werden.

Der Sammelbegriff Weichteilsarkome umfaßt ein breites Spektrum von histologischen Subtypen, die sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens, ihrer Prognose und ihres Ansprechens auf unterschiedliche Therapieverfahren teilweise unterscheiden. Die häufigsten sind Leiomyosarkome, maligne fibröse

Histiozytome, Synovialsarkome, Fibrosarkome und Liposarkome. Von entscheidender Bedeutung für Prognose und Therapieplanung ist das histologische Grading von G1 bis G3, das die Aggressivität des Tumors klassifiziert.

Für die Stadieneinteilung wird meist das AJCC-Staging System der UICC verwendet, wobei neben der Primärtumorgröße, dem Befall von regionären Lymphknoten und dem Vorhandensein von Fernmetastasen insbesondere auch das histologische Grading einbezogen wird. Lymphknotenmetastasen sind außerordentlich selten, eine Ausnahme hiervon machen nur Rhabdomyosarkome und Synovialsarkome.

Die Primärbehandlung der lokalisierten Weichteilsarkome ist die radikale chirurgische Entfernung nach histologischer Sicherung. Bei unzureichender Radikalität einer Voroperation muß ggf. nachoperiert werden. In Abhängigkeit von der Radikalität des Eingriffs ist mit Lokalrezidiven zu rechnen. Aus diesem Grund ist nach lediglich weiter Excision eine Nachbestrahlung in allen Fällen obligat. Erforderlich ist der Einsatz von ausreichend hohen Dosen sowie vorzugsweise eine sog. „shrinking field“ Technik zur Reduktion lokaler Komplikationen. In besonderen Fällen und bei entsprechender Erfahrung sind eine intraoperative Bestrahlung oder eine Bestrahlung mittels operativ platzierter Afterloading-Systeme vorzuziehen.

Bei Inoperabilität aus medizinischer Indikation kann in Ausnahmefällen, v. a. bei kleinen Tumoren (unter 5 cm), eine alleinige Bestrahlung erwogen werden.

Während bei ca. 10 % der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen vorliegen, ist bei 40 bis 60 % der Patienten mit undifferenzierten (G2/3) Tumoren, die tief sitzend und größer als 5 cm sind (Stadium III B), trotz lokaler Tumorkontrolle mit der Entwicklung von Metastasen, insbesondere in der

Lunge (seltener Knochen und Leber) zu rechnen. Aus diesem Grunde kommt der Frage einer adjuvanten Chemotherapie besondere Bedeutung zu. Die Ergebnisse der bislang publizierten Studien, die mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und sowohl unter Einsatz von Doxorubicin-Monotherapie als auch verschiedenen Kombinationsprotokollen durchgeführt wurden, sind sehr uneinheitlich. Aus diesem Grunde wurde eine Metaanalyse aller 14 publizierten Studien auf dem Boden von Einzelpatienten durchgeführt, die einen signifikanten Einfluss der Chemotherapie auf das rezidiv- und metastasenfreie Überleben, nicht jedoch auf das Gesamtüberleben ergab. Betrachtet man die Subgruppe der Patienten mit Extremitätensarkomen, so ergibt sich für diese Patienten auch ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens [1]. Dieses Ergebnis wird durch die randomisierte Studie der Italienischen Sarkomstudiengruppe bestätigt, die bei ausschließlich Patienten mit Sarkomen der Extremitäten und einem Grading von G3 einen signifikanten Überlebensvorteil ergab, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Interessanterweise wurde diese Studie als bislang einzige publizierte mit einer aggressiven Kombinationstherapie aus Epirubicin und Ifosfamid durchgeführt [2]. Mit Spannung erwartet werden die Ergebnisse der im Dezember 2003 mit 340 eingeschlossenen Patienten abgeschlossenen adjuvanten Studie der EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Insgesamt kann somit v. a. bei jüngeren Patienten mit Hochrisikosarkomen der Extremitäten eine adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Ein genereller Einsatz einer Chemotherapie nach potenziell kurativer Resektion eines Weichteilsarkomes kann derzeit nicht empfohlen werden. Lediglich Patienten mit Rhabdomyosarkomen in jüngerem Lebensalter und Patienten mit sogenannten klein-, rund- und blauzelligen Sarkomen aus der Gruppe der Ewing-Tumoren sollten grundsätzlich eine Chemotherapie erhalten.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Weichteilsarkomen ohne Nachweis von Fernmetastasen kommen mehrere Therapieoptionen mit dem Ziel der Tumorverkleinerung und anschließender radikaler Operation in Betracht. Ein Standard ist nicht definiert.

Bei einer primären Strahlentherapie sind sehr hohe Dosen erforderlich, so dass eventuell mit einer erhöhten Rate an Wundheilungsstörungen zu rechnen ist. Der Einsatz von Radiosensitizern ist rein experimentell.

Mit einer isolierten Extremitätenperfusion mit Zytostatika und/oder Zytokinen, insbesondere mit Tumornekrosefaktor, ist bei 25% der Patienten eine histologisch komplette Remission zu erreichen. Ein Gliedmaßenerhalt ist bei etwa 80% der Patienten bei vorab inoperablen Tumoren möglich [3]. Aus methodischen Gründen kommt diese Behandlungsform nur bei Extremitätensarkomen in Betracht. Ein Einfluss dieser Behandlungsmethode auf das metastasenfreie Überleben ist nicht belegt.

Vorteile einer präoperativen Chemotherapie sind die frühe Elimination von okkulten Fernmetastasen, ungestörte Perfusionsverhältnisse im Tumor, eine Reduktion der Primärtumorgröße bei Ansprechen auf die Therapie und eine in vivo - Chemosensibilitätsprüfung, die Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der applizierten Chemotherapie erlaubt. Trotz der theoretischen Vorzüge liegen zu dieser Fragestellung bislang kaum randomisierte Studien vor. Außerordentlich gute Langzeitergebnisse mit Überlebensraten von 70 bis 90% wurden mit einer präoperativen Radiochemotherapie unter Einschluss von Doxorubicin und Ifosfamid und anschließender Operation von mehreren Gruppen erreicht. Darüber hinaus ergab sich ein hochsignifikanter Einfluss des Ausmaßes an Tumordevitalisierung auf die Wahrscheinlichkeit einer langanhaltenden Remission [4,5]. Dies wurde für Sarkome des Retroperitoneums auch für die

Kombination aus systemischer Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie gezeigt [6]. Der Stellenwert der regionalen Hyperthermie bei diesem Behandlungskonzept ist Gegenstand einer derzeit laufenden Studie der EORTC. Falls technisch machbar sollte sich nach entsprechender Verkleinerung des Tumors die möglichst radikale Entfernung anschließen [7]. Abhängig von der Art der Vorbehandlung gelten die Empfehlungen bezüglich einer Nachbestrahlung oder einer adjuvanten Chemotherapie.

Lokalrezidive sollten grundsätzlich radikal entfernt werden. Eine Nachbestrahlung ist unabhängig von der erreichten Radikalität obligat.

Etwa die Hälfte aller Patienten mit einem Weichteilsarkom verstirbt innerhalb von 5 Jahren - meist an Metastasen. Die stadiengerechten 5-Jahres-Überlebensraten betragen 80, 65, 45 und 10 % (Stadium I bis IV). Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose von Metastasen beträgt etwa 12 Monate.

Prognostische Faktoren wurden von der EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group anhand ihrer umfangreichen Datenbank untersucht. Dabei konnten in der multivariaten Analyse Lebermetastasen und fortgeschrittenes Lebensalter als die einzigen unabhängigen prognostischen Faktoren in Hinblick auf das Ansprechen auf eine intensive Chemotherapie identifiziert werden. Bezüglich der Überlebenszeit erwiesen sich ein schlechter Allgemeinzustand, ein hohes Tumorigrad und die frühe Metastasierung als prognostisch relevant [8]. Als weiterer negativer Faktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde darüber hinaus das Vorhandensein eines Lokalrezidives identifiziert [Reichardt et al. 2001, 9].