

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt eine Auswertung zu den eigenen klinischen Erfahrungen und einer umfangreichen Literaturrecherche zu den Besonderheiten des ASPS. Hiermit sind insbesondere das Ansprechen auf Chemotherapie bei Patienten mit ASPS, das lange Überleben trotz metastasierter Erkrankung und das häufige Auftreten von Hirnmetastasen gemeint.

Bei der Literatursuche fanden sich Angaben zu 100 erwachsenen Patienten mit nachgewiesenem ASPS, die im neoadjuvanten oder palliativen Ansatz Chemotherapie erhielten. Die Angaben beinhalteten Aussagen über das Chemotherapieregime und über das Ansprechen auf die Therapie. Zusätzlich fanden sich in den Publikationen 15 Kinder und Jugendliche zwischen dem zweiten und 18. Lebensjahr mit Angaben zur Chemotherapie bei messbaren Tumormanifestationen. Unsere neun Patienten eingeschlossen waren für die Auswertung zur Chemotherapie insgesamt Daten zu 124 Patienten verfügbar. Hauptsächlich wurden bei den Chemotherapien anthrazyklin- und ifosfamidhaltige Regime verwandt. In der Erstlinientherapie ergab sich ein Ansprechen von nur 6,4%. Bei 44,3% der Patienten kam es zu einer Krankheitsstabilisierung und bei 49,2% kam es zu einer weiteren Progredienz der Erkrankung. Dreimal wurde eine komplette Remission beschrieben. Betrachtet man die von *Asvall et al.* [5] dargestellte komplette Remission auf Thio-TEPA genauer, entstehen einige Unklarheiten. In der Publikation wird eine Gabe von Thio-TEPA über einen Zeitraum von zweieinhalb Jahren beschrieben. Allerdings tritt 17 Monate nach Beginn der Therapie ein Lokalrezidiv auf und das Eintreten der Remission ist zeitlich nicht deutlich dargestellt. Die Abbildung von Röntgenbildern zeigt das Verschwinden von Lungenmetastasen vier Jahre nach Beginn der Chemotherapie, so dass die komplette Remission aus den Angaben der Publikation nicht sicher nachvollzogen werden kann. Die anderen beiden Remissionen traten unter anthrazyklinhaltiger Therapie auf. Bei *Portera et al.* [112] sind die Patienten nicht in Kinder und Erwachsene aufgeteilt, so dass hier nicht klar ist, in welchem Lebensalter sich der Patient mit der kompletten Remission befand. Fünfmal trat eine partielle Remission auf, drei davon bei Kindern. Vier Patienten hatten eine anthrazyklinhaltige Therapie erhalten, zwei davon erhielten zusätzlich Ifosfamid. Bei einem weiteren Patienten wurde die Partielle Remission mit intraarterieller Gabe von Cisplatin erreicht. Allerdings ist zu bemerken, dass die beiden Fälle der erwachsenen Patienten aus einer Publikation stammen, in der das Ansprechen nicht nach den RECIST-Kriterien bemessen wurde. Hier wurde bereits eine Reduktion um 25% bis 99% des Tumors oder der Summe der größten Durchmesser von allen Läsionen zusammengenommen als partielle Remission definiert.

Des Weiteren erhielten 13 Patienten eine Zweitlinientherapie und neun eine Drittlinientherapie. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist eine sinnvolle Auswertung nicht möglich. Jedoch ist es auffällig, dass drei partielle Remissionen auftraten, zwei davon unter einer Therapie mit Interferon alpha. *Roozendaal et al.* [120] beschreiben eine Patientin, die bereits zwei intensive Chemotherapien erhalten hatte und dennoch jeweils eine Progredienz der Tumormanifestationen zeigte. Als Drittlinientherapie wurden drei Monate lang täglich drei Millionen IE Interferon alpha-2b subcutan verabreicht. Dann wurde die Dosis auf fünf Millionen IE subcutan pro Tag erhöht und nach weiteren drei Monaten ließ sich eine Partielle Remission nachweisen. Zwei Monate später musste die Therapie bei Entwicklung einer Psychose abgebrochen werden. In einer Kontrolle 14 Monate nach Beginn der Interferontherapie bestand die Remission weiter und die Psychose war komplett rückläufig. *Kuriyama et al.* [73] beschreiben den Fall eines achtjährigen Jungen, der als Zweitlinientherapie für sechs Monate fünf Millionen IE Interferon alpha-2a dreimal wöchentlich intramuskulär erhielt. Bildgebend zeigte sich eine partielle Remission und auf Wunsch des Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Erst acht Jahre später erschien der Patient zu einer erneuten Kontrolle und die Metastasen waren zwar noch vorhanden, stellten sich aber in Anzahl und Größe vermindert dar.

Eine endgültige Erklärung für die Regression der Tumormanifestationen durch Interferon alpha liegt bislang nicht vor. Wie es sich in den meisten soliden Tumoren zeigte, scheinen Wachstumsinhibitoren ein Bindeglied von Interferon alpha-Rezeptoren zu sein [120,122]. Informationen über die Expression dieses Rezeptors im ASPS fehlen jedoch. Möglicherweise ist die Wirksamkeit von Interferon alpha dem Wachstumsinhibitor von microvasculären Endothelzellen zuzuschreiben, wie es auch bei frühkindlichen Hämangiomen beschrieben wurde. Ein weiterer Effekt könnte auch die Hemmung der Überproduktion des basic fibroblast growth factor (bFGF) bei Tumorzellen oder die Modulation von Immuneffektorzellen sein [48,120].

Insgesamt ergab sich ein Ansprechen von 6,4% in der Erstlinientherapie bei den Patienten mit ASPS. Verglichen mit anderen Weichteilsarkomen zeigt sich hier ein erheblich schlechteres Ansprechen, obwohl die Auswertung bereits Kinder und Jugendliche beinhaltet, bei denen ein besseres Ansprechen auf Chemotherapien bekannt ist. Über 65% der Patienten erhielten als Erstlinientherapie eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie, davon waren mehr als 30% mit Ifosfamid kombiniert. In den Publikationen zu Chemotherapien bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichteilsarkom zeigen sich für Monotherapien mit Anthrazyklinen Ansprechraten von 14% bis 25%. Für Monotherapien mit Ifosfamid zeigen sich Remissionsraten von 18% bis 39%. Weiterhin gibt es zahlreiche Publikationen zu Ifosfamid in der

Zweitlinientherapie, die ebenfalls diese Remissionsraten aufweisen. Es zeichnet sich ab, dass Ifosfamid die besten Ansprechraten bringt, wenn es hochdosiert verabreicht wird, was eine Gabe von 12-14g/m<sup>2</sup> bedeutet [3,22,102,147,149]. Kombinationstherapien aus Anthrazyklinen und Ifosfamid weisen jedoch die höchsten Ansprechraten auf. Sie liegen hier bei 25% bis 48% [29,38,51,81,119,131,140,153]. Dosierte man in der Kombinationstherapie das Ifosfamid hoch, erzielt man Remissionsraten von 43% bis 66%. Gewiss ist die Höhe der Anthrazyklindosis ebenfalls für das Ansprechen entscheidend [108,118,119,156]. Allerdings ist eine hochdosierte Kombinationstherapie nur mit einer prophylaktischen Gabe von Granulozytenwachstumsfaktoren ohne größere Komplikationen durchführbar. Möglicherweise ist das schlechtere Ansprechen von ASPS auf Chemotherapie auf die Tatsache zurückzuführen, dass es sich um hochdifferenzierte Tumoren handelt.

Schon vor einiger Zeit wurden in zytogenetischen Untersuchungen beim ASPS Anomalien nachgewiesen und man entdeckte das Fusionsgen ASPL-TFE3. Von weiterführenden Untersuchungen bezüglich des Gens hatte man sich versprochen, mehr über die pathogenetische Bedeutung und die Tumorbilogie zu erfahren. Man hoffte, dass die Produkte solcher Gene in Zukunft Targets für die Entwicklung neuer antineoplastischer Substanzen darstellen könnten, wie dies erst vor kurzem bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) beispielhaft geschehen ist. Allerdings haben die Untersuchungen bis heute noch keinen weiterführenden Aufschluss erbracht [105].

In zwei Arbeiten zeigte sich ein deutliches Ansprechen auf eine Therapie mit Interferon [75,105,112]. Leider existieren bisher zur Interferontherapie beim ASPS nur Einzelfallgeschichten. Da es sonst nur ein geringes Ansprechen auf Chemotherapie gibt, scheint Interferon als weitere Option relevant und sollte in Studien mit größeren Patientenzahlen getestet werden. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Anhäufung von Remissionen auf Interferon eventuell nur durch die erschienenen Publikationen entstand. Doch stellt sich diese Frage auch im Zusammenhang mit den anderen Chemotherapien. Sicherlich werden eher Therapiestrategien publiziert, wenn diese zu einem Erfolg führten als zu einem Therapieversagen, so dass es zu einer Positivauswahl kommen kann. Durch größere Patientenzahlen erhofft man sich eine Relativierung der Ergebnisschwankungen. Es bestehen auch zahlreiche Veröffentlichungen, in denen die Misserfolge der Therapien geschildert werden, denn sonst würde es in dieser Analyse zum ASPS nicht zu dieser schlechten Ansprechrate kommen. Geht man trotzdem von einer Verschiebung in Richtung des Ansprechens aus, sind die Ergebnisse zwar leicht verfälscht,

bestätigen aber dennoch eine eindeutige schlechte Wirkung von Chemotherapeutika beim ASPS. Auf das Problem von Ergebnisschwankungen wird man bei jeder Analyse stoßen, die auf einer Zusammenfassung vieler Publikationen beruht.

Es wird derzeit diskutiert, ob bei der Evaluation neuer Substanzen in der Chemotherapie von Weichgewebssarkomen nicht das Progressions-Freie-Intervall ein geeigneteres primäres Studienziel darstellen könnte als die Ansprechrate. Hierzu passend kristallisiert sich in einer Analyse von 2185 Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom von *van Glabbeke et al.* [148] heraus, dass ein schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie eine kurze Überlebenszeit nicht bedingt. Sarkome mit histologisch niedrigem Grading zeigten eine signifikant längere Überlebenszeit, trotz schlechtem Ansprechen auf Therapien. *Blay et al.* [18] hingegen zeigt in seiner Publikation ein Überlebensvorteil für Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einer kompletten Remission angesprochen haben.

Bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Patienten erbrachte die Erstlinientherapie bei 44,3% ein Stable Disease. Ob hierdurch ein Überlebensvorteil oder ein Gewinn an Lebensqualität für die Patienten entstand, lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht beantworten. Dennoch zeigt sich, dass Patienten mit ASPS häufig über einen langen Zeitraum hinweg einen stabilen Krankheitsverlauf aufweisen oder es teilweise zu einer nur langsam fortschreitenden Progredienz der Tumorerkrankung kommt.

Würde man die Patienten in multizentrischen Studien der internationalen Sarkomgruppen behandeln, könnte man zum einen die für aussagekräftige Studien notwendigen Patientenzahlen erreichen und zum anderen würde man mit einheitlichen Therapien klare Aussagen über die Wirkung und das Ansprechen erhalten. Auch die Angaben zum Follow-up bei unterschiedlichem Ansprechen ließen sich besser überprüfen.

Bei den 124 auswertbaren Patienten waren von 39 Patienten Daten zum Follow-up nach der Entwicklung von Metastasen verfügbar. Zur Zeit der Auswertung sind 19 Patienten bereits verstorben, einer davon allerdings nicht an seiner Tumorerkrankung. 15 Patienten sind mit vorhandenen Tumormanifestationen am Leben und fünf weitere Patienten sind tumorfrei. Das mediane Überleben liegt bei 45 Monaten und variiert zwischen vier und 111 Monaten. Bemerkenswert ist die lange Überlebenszeit, die trotz des schlechten Ansprechens auf Chemotherapie zustande kommt. *Portera et al.* und *van Ruth et al.* haben Daten zum medianen Überleben bei metastasierten Patienten mit ASPS publiziert, die bei 39 und 40 Monaten liegen [112,150]. Die Überlebenszeit ist überraschend hoch, wenn man sie mit dem medianen

Überleben von metastasierten Weichteilsarkomen aus zahlreichen Arbeiten vergleicht, das zwischen 41 und 58 Wochen liegt [97,126,131,148].

Die lange Überlebenszeit beim ASPS zeigt, dass es sich um eine eher langsam voranschreitende Tumorerkrankung handelt. Allerdings kann dies im untersuchten Patientenkollektiv auch Ausdruck einer Selektion sein, da eventuell besonders Patienten mit langen Überlebenszeiten publiziert wurden. Andererseits beträgt bei unseren eigenen neun Patienten die mediane Überlebenszeit nach Entstehung von Metastasen 44 Monate und ist somit vom Gesamtkollektiv nicht signifikant verschieden, was eher gegen eine Selektion spricht. Bei unseren eigenen Patienten scheint das lange Überleben auch nicht mit dem Ansprechen auf Chemotherapie zu korrelieren, da hier keine partielle oder komplette Remission auftrat. Stimmig ist indes die Korrelation von Stable Disease und Gesamtüberleben, was bei sieben von neun unserer Patienten zu beobachten war.

Bisher zeigte die komplette Resektion der Tumormanifestationen immer noch den besten Therapieerfolg, wie es sich auch bei unseren eigenen Patienten abzeichnet und in zahlreichen Publikationen beschrieben ist [26,32,50,62,93,94,104,106,109,125,144]. Selbst wenn Metastasen auftreten und diese resektabel sind, scheint die Operation die Therapie der Wahl zu sein.

Zur adjuvanten Chemotherapie bei Weichteilsarkomen existieren unterschiedliche Aussagen und die Wirksamkeit wird immer wieder in Frage gestellt [26,62,67,104]. Zum einen wird angenommen, dass Kinder mehr von adjuvanter Chemotherapie profitieren als Erwachsene. Bei *Pratt et al.* [114] ließ sich ein Vorteil für die progressionsfreie Zeit durch adjuvante Chemotherapie nicht belegen. Jedoch waren die Untersuchungsgruppen auch nicht hinsichtlich des Tumorgradings randomisiert. So zeigte sich in der Auswertung, dass für den weiteren klinischen Verlauf das Tumorgrading der ausschlaggebende Faktor ist.

In einer Untersuchung von *Frustaci et al.* [52] wurde der Benefit einer adjuvanten Chemotherapie bei Erwachsenen mit high-grade Weichteilsarkomen geprüft. Es zeigte sich ein deutlicher Vorteil zu Gunsten der adjuvanten Therapie im Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und die mediane Gesamtüberlebenszeit. Eine Metaanalyse ergab einen signifikanten Einfluss der Chemotherapie für das rezidiv- und metastasenfreie Überleben, jedoch nicht für das Gesamtüberleben. Betrachtet man jedoch nur die Patienten mit Extremitätensarkomen, so ergibt sich hier auch ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens [127]. In der vorliegenden Arbeit zum ASPS fanden sich 38 Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, davon 20 Erwachsene und 18 Kinder. Bei fast allen bestand die adjuvante Therapie aus einer Kombinationstherapie und beinhaltete ebenfalls Anthrazykline und zum Teil zusätzlich

Ifosfamid. Von den 18 Kindern entwickelte ein Kind nach fünf Monaten Metastasen, die anderen blieben in einer Beobachtungszeit von sieben bis 243 Monaten tumorfrei. Bei den Erwachsenen hingegen bildeten von den 20 Patienten 17 ein Rezidiv oder Metastasen aus. Dreizehn Patienten verstarben bereits in einer Beobachtungszeit von vier bis 72 Monaten. Nur drei Patienten waren noch frei von Tumormanifestationen. Diese drei erhielten zur adjuvanten Chemotherapie auch eine Bestrahlung. Auch andere der beschriebenen Patienten erhielten eine zusätzliche Bestrahlung und entwickelten dennoch Metastasen. Das einzige Kind, das nach adjuvanter Therapie Metastasen entwickelte, hatte ebenfalls eine Chemotherapie mit anschließender Radiatio erhalten.

Ausschlaggebend ist das Fehlen einer Kontrollgruppe mit einem Beobachtungsarm ohne adjuvante Chemotherapie, so dass sich hier keine Aussage über die Effektivität der adjuvanten Chemotherapie machen lässt. Die meisten der bearbeiteten Publikationen widmen sich den neoadjuvanten Chemotherapien und es existiert kein Artikel, der sich hauptsächlich mit der adjuvanten Therapie beim ASPS beschäftigt. Ein weiterer Kritikpunkt an dieser Auswertung ist die sehr kleine Patientenzahl und die Art ihrer Auswahl. Es ist vollkommen unklar, nach welchen Kriterien die Patienten veröffentlicht wurden und ob aufgrund dieser Selektion das Ergebnis beeinflusst wurde. Bei dieser kleinen Patientengruppe ist trotz der geringen Anzahl der eindeutige Unterschied des tumorfreien Überlebens zwischen Kindern und Erwachsenen zu Gunsten der Kinder stark auffällig. Diese Daten lassen keinen Schluss über die Wirksamkeit von Chemotherapie in der adjuvanten Situation von ASPS zu, widersprechen den Daten zur Chemotherapie bei messbaren Tumormanifestationen aber auch nicht.

Das Postulat einer differentiellen Tumorbilologie wird auch von der in dieser Untersuchung bestätigten hohen Rate an Hirnmetastasen gestützt. Fast 30% der publizierten und eigenen 307 Patienten mit metastasiertem ASPS, zu denen zu dieser Frage Informationen vorlagen, wiesen Hirnmetastasen auf. In der Auswertung zu Hirnmetastasen bei Weichgewebssarkomen hatten 11% der 144 publizierten Patienten ein ASPS als Grunderkrankung, obwohl nur ca. 0,5% bis 1% aller Weichgewebssarkome ASPS sind. Bei Sarkomen im Allgemeinen ist das Auftreten von Hirnmetastasen bei metastasierten Patienten bei ca. 10% beschrieben [99,110], wobei die Rate bei Kindern zwischen 2% und 13% liegt, am häufigsten metastasieren hierbei ossäre Sarkome und Rhabdomyosarkome ins Gehirn [9,21,72,105,113]. In einer großen Analyse von *Espat et al.* [41] entwickelten von 3829 Patienten mit einem Weichteilsarkom sogar nur 40 Patienten Hirnmetastasen.

Die Erfahrungen mit unseren eigenen Patienten zeigt ein wesentlich häufigeres Auftreten von Hirnmetastasen, denn bei uns sind sieben von neun Patienten betroffen. Zum Vergleich ermittelten wir aus den acht Arbeiten, deren Fallzahlen größer als 13 waren, eine Hirnmetastasenrate von 25,5%. Somit ist das häufige Auftreten von Hirnmetastasen beim ASPS eindeutig bestätigt.

Ob die hohe Rate an Hirnmetastasen eine Folge der oben genannten langen Krankheitsdauer oder wirklich ein Korrelat zur differentiellen Tumorbilologie ist, muss zum jetzigen Zeitpunkt offen bleiben.

Bei soliden Tumoren ist in der Literatur für Hirnmetastasen eine Inzidenz von 20-50% demonstriert [2,10,16,46,66,151]. Am häufigsten ist die Grunderkrankung hierbei das Bronchialkarzinom gefolgt vom Mammakarzinom, Melanom und dem Nierenzellkarzinom [4,10,25,46,85,130]. Tumorpatienten, die in der ersten Lebensdekade versterben, haben die höchste Rate an Hirnmetastasen, die mit den weiteren Dekaden kontinuierlich abnimmt [4]. Ohne Behandlung der Hirnmetastasen ist ein medianes Überleben von einem Monat beschrieben, durch eine Therapie mit Steroiden erreicht man ein Überlebensvorteil von ein bis zwei Monaten. Eine Ganzhirnbestrahlung (Whole Brain Radiotherapy = WBRT) verlängert das mediane Überleben auf drei bis sechs Monate [2,16,55,70,82,84]. Als prognostisch günstige Faktoren haben sich in mehreren Untersuchungen das Vorliegen einer solitären Hirnmetastase, ein Karnofsky-Index größer oder gleich 70% und das Fehlen von extrazerebralen Metastasen hervorgehoben [46,80,82,84,85].

In der vorliegenden Arbeit wurde aus einer Gruppe von 45 Patienten eine mediane Überlebenszeit nach der Diagnose von Hirnmetastasen von 19 Monaten ermittelt. Zum Zeitpunkt der Auswertung in den jeweiligen Publikationen lebten noch mindestens elf der beschriebenen Patienten, von unseren eigenen sind noch vier am Leben. Es ergaben sich eine Ein- und Zweijahresüberlebensrate von 68,9% und 37,8%. In Arbeiten zu Hirnmetastasen bei Sarkomen sind mediane Überlebenszeiten von ein bis neun Monaten beschrieben [24,40,41,125]. Hierbei stechen dann häufig Patienten mit ASPS durch ein längeres Überleben hervor [24,99,125]. Bei *Espat et al.* [41] lagen die Ein- und Zweijahresüberlebensraten nach Hirnmetastasenentwicklung bei 34% und 20%. Vergleicht man die mediane Zeit des Überlebens nach Entwicklung von Hirnmetastasen mit anderen Patientenkollektiven, stechen die 19 Monate beim ASPS eindeutig heraus. In der Referenzliteratur wird deutlich, dass die Überlebenszeit je nach Therapie der Hirnmetastasen variiert. Infrage kommen hierbei die WBRT, die Resektion oder die stereotaktische Radiochirurgie und auch die Kombination zweier Verfahren. Bisher hat sich bei

solitären Hirnmetastasen die komplette Resektion mit folgender WBRT als Therapie der Wahl bewährt [16,23,55,98,107,152], insbesondere seitdem die Operationsmortalität durch die Einführung der Computertomographie im Jahr 1976 und die dadurch resultierenden besseren Operationsplanungen enorm zurückgegangen ist [141,143]. Dennoch gab es auch Studien, in denen die Kombination aus Operation und WBRT im Vergleich zur alleinigen WBRT keinen Vorteil erbrachte [90,141]. Es zeichnete sich ab, dass der Benefit der Therapie nicht nur von der Behandlung abhängig ist, sondern auch von bestimmten Kriterien, wie Karnofsky-Index, Alter, Situation der Primärerkrankung und Vorhandensein von extrazerebralen Metastasen. Zur Entscheidungshilfe für die Behandlungsstrategie existieren hierfür einige Klassifikationen wie Recursive Partitioning Analysis (= RPA), Score Index For Radiosurgery In Brain Metastases (= SIR) und der Basic Score For Brain Metastases (= BS-BM) [80,84]. Trotz allem scheint man diese Scores beim Patienten mit ASPS vernachlässigen zu können, denn sehr häufig profitieren diese von einer Behandlung der Hirnmetastasen, obwohl extrazerebrale Metastasen vorhanden sind. Hier scheint der Karnofsky-Index der vorrangige Parameter für die Therapieentscheidung zu sein. In mehreren Untersuchungen zeichnet sich ab, dass bei Patienten mit Hirnmetastasen beim ASPS das Vorhandensein weiterer Metastasen keine Kontraindikation zur Operation ist und trotzdem eine relativ gute Prognose besteht [17,24,125,159].

Die stereotaktische Radiochirurgie wurde in zahlreichen Studien untersucht. Auch dieses Behandlungsverfahren erbrachte teilweise sehr gute Ergebnisse bezüglich der Überlebenszeit. Sicher bietet diese Therapie durch ihre nicht invasive und kostengünstige Vorgehensweise einige Vorteile und ist besonders bei solitären Metastasen, die nicht operabel sind und bei multiplen Läsionen vorzuziehen [82,84]. Jedoch gibt es auch Arbeiten, in denen die stereotaktische Radiochirurgie der Operation mit folgender WBRT gegenübergestellt wird und die stereotaktische Radiochirurgie im Vorteil ist, so dass sie zur Therapie der Wahl erklärt wird [66]. Dagegen gibt es wieder andere Untersuchungen, in denen die stereotaktische Radiochirurgie schlechter abschneidet [15] und sogar im Vergleich zur alleinigen WBRT keinen Vorteil zeigen kann [33]. Weitere Studien präsentieren neue Therapiekonzepte mit einer Kombination aus stereotaktischer Radiochirurgie und WBRT, wobei man zum größten Teil eine bessere Rezidivprophylaxe und ein längeres Überleben erreichen konnte [2,6,132,137]. Ein anderes Vorgehen ist die Operation kombiniert mit WBRT und zusätzlicher Boostbestrahlung, auch hier konnte eine bessere Rezidivkontrolle und ein längeres Überleben gegenüber einer Standardbehandlung mit Resektion und WBRT erzielt werden. Jedoch erfolgte diese Untersuchung bisher leider nur mit einem kleinen Patientenkollektiv [115].



Die Vielfältigkeit der Studien zeigt, dass die Diskussion zur optimalen Therapie bei Hirnmetastasen noch nicht abgeschlossen ist. Auch sollte das Augenmerk auf die Nebenwirkungen gerichtet werden, da insbesondere Langzeitüberlebende davon betroffen sind [70].

Aufgrund der hohen Inzidenz von Hirnmetastasen beim ASPS stellt sich folgerichtig die Frage einer Routineuntersuchung des Kopfes im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung. In den Untersuchungen und in unserer eigenen Arbeit hat sich allerdings gezeigt, dass Hirnmetastasen fast ausschließlich auftraten, wenn bereits andere Metastasen bestanden [99,112,159]. Daraufhin empfehlen wir einmal im Jahr eine Untersuchung des Kopfes mittels Magnetresonanztomographie bei Patienten, die zu den regelmäßigen Verlaufskontrollen erscheinen und noch andere Tumormanifestationen aufweisen. Selbstverständlich ist die Diagnose von Hirnmetastasen im Frühstadium gerade beim ASPS wichtig, da - insbesondere wenn es sich um eine solitäre Metastase handelt - die rechtzeitige Behandlung für den weiteren Verlauf entscheidend sein kann. Tumorfremde Patienten, die zur Nachsorge kommen, erhalten keine Routineuntersuchung des Kopfes, es sei denn es besteht der Verdacht auf eine Hirnmetastasierung oder es sind neurologische Symptome aufgetreten.

Eine weitere Frage bezüglich der Nachsorgeuntersuchungen wird durch das Auftreten von sehr später Metastasierung aufgeworfen. In der Literaturrecherche fielen in acht Arbeiten insgesamt 14 Patienten auf, die erst nach 99 bis 420 Monaten Metastasen ausbildeten. Dies ist auch der Fall in der Arbeit von *Lieberman et al.* [78], es imponierten in einem Patientenkollektiv von 46 Patienten sieben Patienten mit einer späten Metastasierung. Unter unseren eigenen Patienten befand sich ebenfalls eine Patientin mit später Metastasierung. Vermutlich tritt das Phänomen der späten Metastasierung noch häufiger auf, nur wurden die Patienten in den bearbeiteten Artikeln nicht immer über einen ausreichend langen Zeitraum beobachtet. Außer beim Mammakarzinom ist eine späte Metastasierung bei anderen Tumoren in der Literatur nur vereinzelt zu finden [89].

Die Nachsorge von Patienten, welche in der Anamnese ein ASPS aufwiesen, sollte langfristig durchgeführt werden, damit bei eventuellen Auffälligkeiten oder Beschwerden rasch reagiert und ein erneutes Staging initiiert werden kann.