Solide Tumoren bei jungen Patienten

Jörg T. Hartmann^a Anja Lorch^b

^aKlinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel,

^bKlinik für Hämatologie/Onkologie/Immunologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Deutschland

Osteogene Sarkome und Weichteilsarkome

Verantwortlicher Autor: Jörg T. Hartmann, Kiel

Maligne Knochentumoren und Weichteilsarkome sind eine histologisch sehr heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen, die sich durch einen divergenten klinischen Verlauf auszeichnen. Teilweise handelt es sich um eigenständige Entitäten, die aber aufgrund ihrer niedrigen Inzidenz in Obergruppen zusammengefasst werden. Allein Weichteilsarkome umfassen mehr als 50 differenzierbare Malignome, deren Einteilung sich wesentlich am jeweiligen Ursprungsgewebe orientiert. Die häufigsten Subtypen bei Erwachsenen sind der gastrointestinale Stromatumor, das Lipo- und das Leiomyosarkom, die zusammen etwa 50% der Weichteilsarkome ausmachen [1, 2]. Bei den malignen Knochentumoren handelt es sich zu über 80% um Osteosarkome, Chondrosarkome und Ewing-Sarkome [3]. Daten aus Deutschland zur Inzidenz dieser Tumoren im jüngeren Lebensalter (Adolescents and Young Adults (AYA)) finden sich im Deutschen Kinderkrebsregister des Robert-Koch-Institutes [4], das für den Zeitraum von 1999 bis 2008 die Häufigkeit der Weichteilsarkome im Kindesalter mit 5,9% angibt und die der Knochentumoren mit 4,5%. Sie machen somit in der Summe etwa 10% der kindlichen Tumoren aus und sind ähnlich häufig wie Lymphome (11,4%). Die 10-Jahres-Überlebensraten von Kindern mit Knochentumoren betrugen in den Jahren 1980–2000 etwa 60%, mit Ausnahme der prognostisch ungünstigeren neuroektodermalen Tumoren (PNET), für die eine Langzeit-Überlebensrate von 43% ausgewiesen wurde. Insgesamt haben sich seit 1970 die 2-Jahres-Überlebensraten für Kinder und Jugendliche mit bösartigen Erkrankungen stetig verbessert, dies gilt für Knochentumoren und Weichteilsarkome [5].

Speziell zur Altersgruppe der 15- bis 29-Jährigen, die als AYA bezeichnet werden, gibt es aus deutschen Registern keine Angaben zur Inzidenz von bösartigen Sarkomen. Diese dürfte aber etwas höher liegen als im Kindesalter, wie sich dem US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Programm entnehmen lässt [6]. Demnach

haben in der Gruppe der AYA die Weichteilsarkome einen Anteil von 8% an der Gesamtzahl der Tumorerkrankungen. Die Lokalisation der Weichteilsarkome ist bei AYA und erwachsenen Patienten vergleichbar; vorwiegend betroffen sind Körperstamm (19%), obere Extremitäten (12%), untere Extremitäten (22%) sowie der Kopf-Hals-Bereich (13%). Bei der vergleichenden Betrachtung der 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit Weichteilsarkomen (ohne Kaposi-Sarkome) fällt auf, dass bei den AYA im Gegensatz zu den Kindern seit 1975 keine wesentlichen Therapiefortschritte erzielt wurden – wobei die im SEER-Programm ermittelten Überlebensraten von etwa 70% in der AYA-Gruppe dennoch als gut zu bewerten sind. Es bleibt kritisch anzumerken, dass AYA mit Weichteilsarkomen nicht in gleichem Maße vom therapeutischen Fortschritt profitiert haben wie die Gesamtgruppe der Krebskranken (Abb. 1). So konnte etwa bei den Rhabdomyosarkomen bisher nur bei Kindern eine relevante Lebenszeitverlängerung erreicht werden [7] und auch beim Synovialsarkom ist die Prognose ungünstiger, je höher das Alter der Patienten ist.

Maligne Knochentumoren machen 3% der Krebserkrankungen von Adoleszenten und jungen Erwachsenen aus und treten vorwiegend im Alter zwischen 10 und 20 Jahren auf. Es dominieren das Osteosarkom und das Ewing-Sarkom, wobei Jungen häufiger betroffen sind als Mädchen. Das Chondrosarkom ist eher eine Erkrankung des höheren Lebensalters und hat keine Geschlechtspräferenz. Die Lokalisation der Tumoren entspricht auch bei den AYA dem zu erwartenden Muster: Das Osteosarkom entwickelt sich überwiegend gelenknah in den unteren Extremitäten, während Ewing-Sarkome und Chondrosarkome häufig im Bereich von Wirbelsäule und Beckenknochen auftreten. Chondrosarkome sind operativ meist gut zu behandeln und haben eine günstigere Prognose als die übrigen Knochentumoren, dies gilt auch für die Altersgruppe der AYA (Abb. 2).

In den vergangenen Jahrzehnten haben sich die Überlebensraten von Patienten mit Knochentumoren verbessert, wobei dies besonders für Kinder bis 15 Jahre gilt. Ihre 5-Jah-

Abb. 1. Veränderung im 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit vom Alter; 1975–1997 (modifiziert nach [2] und [23]).

res-Überlebensrate beträgt bei Chondrosarkomen fast 100%, und auch bei Ewing-Sarkomen und Osteosarkomen wurden in dieser Altersgruppe erhebliche Therapiefortschritte gemacht. Für AYA sind die Überlebensraten durchweg etwas niedriger (Chondrosarkom/Osteosarkom) bzw. deutlich niedriger (Ewing-Sarkom) als bei den Kindern, auch wenn insbesondere beim Ewing-Sarkom deutliche Verbesserungen erzielt wurden. Auffällig ist, dass ältere Erwachsene (über 45 Jahre) mit Osteosarkom eine deutlich schlechtere Prognose haben als die jüngeren Altersgruppen, wobei ein Lebensalter von über 30 Jahre zum Diagnosezeitpunkt ein negativer Prognosemarker ist [8].

Die Gründe für die schlechteren Therapieergebnisse bei AYA könnten unter anderem darin begründet sein, dass diese Altersgruppe in Studien unterrepräsentiert ist [9]. So gehörten von über 51 000 Krebspatienten im Alter von unter 45 Jahren, die in den USA zwischen 1997 und 2003 in Studien aufgenommen worden waren, nur 13% zur Gruppe der AYA (15–29 Jahre). In den darauffolgenden Jahren wurden in Sarkom-Studien dann deutlich mehr jüngere Patienten rekrutiert [10].

In Deutschland wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ein Projekt gefördert, das ebenfalls auf junge Sarkom-Patienten fokussiert ist und zur Verbesserung der Therapie bei rezidivierter Erkrankung beitragen soll: Dem Sarkom-Rezidivregister (SAREZ) im BMBF-TranSaR-Net sind zurzeit 23 Zentren/Kliniken angeschlossen. Das Vorhaben wird unter anderem von der interdisziplinären Arbeitsgruppe Weichteilsarkome (IAWS) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und den kooperativen Studiengruppen Osteosarkom/Weichteilsarkom/Ewing-Sarkom und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) getragen. Eine aktuelle Registerstudie untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Topoisomerase-basierten (TOPO) Chemotherapieregimen bei adulten Patienten mit pädiatrischen Sarkomsubtypen (EWING/PNET/Osteosarkom/DSRCT (desmoplastic small-round-cell tumor)). In diese Studie wer-

Abb. 2. Knochentumoren bei AYA: Veränderungen der Mortalitätsraten und relatives Überleben in Abhängigkeit von der Tumorentität (modifiziert nach [2] und [23]). **a** Osteogene Sarkome: Average Annual Percentage Change (AAPC), 1975–1999. **b** Relatives Überleben. Osteogene Sarkome bei 15- bis 29-Jährigen. SEER 1975–2000.

den Patienten ab 16 Jahren mit einem therapierefraktären oder rezidivierten kleinzelligen Weichteilsarkom aufgenommen. Bisher wurden 23 Studienteilnehmer (7 weiblich, 16 männlich) im Alter zwischen 18 und 69 Jahren (median 28 Jahre) rekrutiert, die zu 61% lokal fortgeschrittene Tumoren und zu 39% metastasierte Tumoren aufwiesen. Unter dem geprüften Therapieregime erreichten 48% der Patienten ein progressionsfreies Überleben von mindestens 3 Monaten und 29% ein progressionsfreies Überleben von mindestens 6 Monaten, demnach scheint der Topoisomerase-Inhibitor bei Erwachsenen weniger effektiv zu sein als bei Kindern mit vergleichbarem Sarkomsubtyp. Zudem haben Erwachsene mit diesem histologischen Subtyp offenbar eine ungünstigere Prognose als Erwachsene mit einer für sie charakteristischen Tumorhistologie.

Fazit

Weichteilsarkome repräsentieren eine Gruppe verschiedener Tumorentitäten mesenchymalen Ursprungs mit vielfach charakteristischen molekulargenetischen Merkmalen. Ihre Häu-

figkeit beträgt etwa 1% aller malignen Tumoren des Erwachsenen und etwa 6% der kindlichen/juvenilen Tumoren. In der Altersgruppe der AYA gibt es in Deutschland pro Jahr geschätzt unter 500 Neuerkrankungen. Die Tumoren sind biologisch und histologisch sehr heterogen mit entsprechend unterschiedlicher Prognose. Im Hinblick auf die Überlebensraten sind für AYA seit den 1980er-Jahren keine wesentlichen Verbesserungen erzielt worden, dies steht im Gegensatz zu vielen anderen Krebserkrankungen.

Seltener noch als die Weichteilsarkome sind die malignen Knochentumoren, die vor allem zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr auftreten. Die Inzidenz des Osteosarkoms steigt, die des Ewing-Sarkoms ist konstant. Innerhalb der letzten 20 Jahre haben sich die Überlebensraten beim Osteosarkom in der Gruppe der AYA nur wenig verbessert, größere Therapieerfolge gab es jedoch beim Ewing-Sarkom.

Hodentumoren

Verantwortliche Autorin: Anja Lorch, Marburg

Hodentumoren machen zwar insgesamt nur etwa 2% der in Deutschland erfassten Krebserkrankungen aus [11], sind jedoch bei Männern zwischen 15 und 45 Jahren die häufigste Tumorentität. Die Therapieplanung orientiert sich an prognostischen Markern wie der Tumorklassifikation (gonadal/extragenital), dem Tumorstadium, der Histologie, den Tumormarkern humanes Choriongonadotropin (HCG), Alpha-Fetoprotein (AFP) und Laktat-Dehydrogenase (LDH) sowie dem Diagnosezeitpunkt (Erstdiagnose/Rezidiv). Ferner sollte einer geplanten Orchiektomie wenn möglich immer eine Kryokonservierung der Spermien des Patienten vorausgehen, da sich durch eine Chemo- und/oder Strahlentherapie eine bleibende Infertilität ausbilden kann [12]. Auch eine Beratung zur Kontrazeption während der Therapie ist nötig.

Keimzelltumoren im klinischen Stadium I sind die am häufigsten diagnostizierten Hodentumoren und werden mit kurativer Intention behandelt. Bei Seminompatien folgt im Anschluss an die Orchiektomie entweder eine adjuvante Strahlentherapie, eine adjuvante Chemotherapie oder eine aktive Überwachung im Rahmen einer strukturierten Nachsorge. Für welche dieser Optionen der Patient sich entscheidet, hängt unter anderem von der Compliance des Patienten

und dem Rezidivrisiko ab. Eine adjuvante Strahlentherapie mit 20 Gy und die einmalige Gabe von Carboplatin nach dem AUC 7-Schema sind bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gleichwertig [13]. Die Rezidivraten liegen unabhängig vom gewählten Verfahren bei 3–4%, wobei Rezidive nach Chemotherapie in der Regel später und häufiger im Abdomen auftreten als nach Radiotherapie.

Ein für die Patienten attraktives adjuvantes Therapiekonzept ist die aktive Überwachung («Surveillance»), deren optimale Umsetzung jedoch eine gut organisierte Nachsorge möglichst an spezialisierten Zentren erfordert. Die Rezidivraten betragen etwa 15% innerhalb der ersten 2 Jahre. Um Hochrisikopatienten von der alleinigen Surveillance auszuschließen, wurden verschiedene Prognosefaktoren beschrieben [14]. In aktuellen Untersuchungen erwiesen sich aber weder die Tumorgöße (über 4 cm) noch die Infiltration der Rete testis als signifikante Risikomarker [15, 16].

Bei den Nicht-Seminomen im Stadium I ist die vaskuläre Infiltration ein gesicherter Marker für ein hohes Rezidivrisiko (48%), weshalb bei diesen Patienten eine adjuvante Chemotherapie (2 Zyklen Cisplatin/Etoposid/Bleomycin = PEB) empfohlen wird [17]. Patienten ohne vaskuläre Infiltration haben ein niedriges Rezidivrisiko (14%) und können an einem aktiven Surveillance-Programm teilnehmen.

Bei den metastasierten Keimzelltumoren erfolgt die Prognoseklassifikation anhand der Histologie, der Tumormarker und der Metastasenlokalisation. Standard für alle Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren ist eine primäre Chemotherapie mit 3–4 Zyklen PEB oder alternativ Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid (PEI) bzw. Cisplatin/Etoposid (EP) (Tab. 1) [18].

Die von Cisplatin ausgehende Akuttoxizität betrifft unter anderem die Nieren, das Nervensystem (Polyneuropathie) und die Blutbildung, ferner kann eine Azoospermie auftreten (was die Notwendigkeit einer Kryokonservierung der Spermien unterstreicht). Bei Bleomycin sind einige Kontraindikationen (unter anderem eingeschränkte Lungenfunktion, Alter) zu beachten. Darüber hinaus dürfen Patienten mit eingeschränkter Nierenclearance (< 80 ml/min) aufgrund der vorwiegend renalen Ausscheidung von Bleomycin nicht mit diesem Zytostatikum behandelt werden [19].

Im Anschluss an eine Chemotherapie muss bei Patienten mit Nicht-Seminomen immer eine sekundäre Resektion von

Tab. 1. Konventionell dosierte Schemata für die primäre Chemotherapie (nach [18])

Therapieschemata	Akronym	Anwendung	Wiederholung	Zyklusanzahl
Cisplatin Etoposid Bleomycin	PEB	20 mg/m ² Tag 1–5 100 mg/m ² Tag 1–5 30 mg absolut Tag 1, 8, 15	21 Tage	3–4 Zyklen
Cisplatin Etoposid	PE	20 mg/m ² Tag 1–5 100 mg/m ² Tag 1–5	21 Tage	4 Zyklen
Cisplatin Etoposid Ifosfamid	PEI	20 mg/m ² Tag 1–5 75 mg/m ² Tag 1–5 1,2 g/m ² Tag 1–5	21 Tage	3–4 Zyklen

Tab. 2. Konzept eines Nachsorgeprojektes unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (nach [22])

Szenario	Risiko, %	Zeit	Lokalisation
Sem I unter Surveillance	10–15	früh	Abd
Sem I nach Carboplatin Mono	5		Abd
Sem I nach Radiotherapie	3		Th
Sem IIA/B nach Radiotherapie	10–15		Th
Sem metastasiert Chemo	10–15		Abd, Th
NSem I «low risk» unter Surveillance	10–15	früh	Abd
NSem I «high risk» unter Surveillance	45–50	früh	Abd
NSem I «high risk» unter Chemo	3		Abd, Th
NSem metastasiert «good risk»	10–15		Abd, Th
NSem metastasiert «intermediate/poor risk»	25–50	früh	Abd, Th, ZNS
NSem metastasiert nach Salvagechemo	50–90	früh	Abd, Th, ZNS

Resttumorgewebe erfolgen, wenn die Läsion größer als 1 cm ist. Bei Seminomen kann dagegen zugewartet werden bzw. im Zweifelsfall eine Positronenemissionstomographie (PET)-Diagnostik zur Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Gewebe erfolgen.

Häufige Probleme im Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten mit Hodentumoren sind Therapieverzögerungen, eine unzureichende oder inadäquate Chemotherapie oder Komplikationen bei der Resektion von Residualtumoren, etwa durch den Verbleib von Resttumorgewebe oder das Auftreten einer retrograden Ejakulation. Daher sollte die Behandlung, besonders der weit fortgeschrittenen Tumoren, an oder in Kooperation mit erfahrenen Zentren erfolgen.

Rezidive treten beim Hodentumor in Abhängigkeit von der adjuvanten Therapie mit den genannten Häufigkeiten auf, sind aber insgesamt selten und treten dann vorzugsweise im ersten Jahr auf. Diese Patienten benötigen immer eine erneute Chemotherapie, entweder als konventionell dosierte Chemotherapie oder in Form einer Hochdosis-Chemotherapie (HDCT). Liegen Risikofaktoren für einen prognostisch ungünstigen Verlauf vor – etwa ein extragonadaler Primärtumor, extrapulmonale Metastasen, Zweit- oder Drittrezidiv –, spricht dies eher für eine HDCT.

In einer retrospektiven Analyse auf Basis von 1594 Patienten im ersten Rezidiv konnte ein Prognosescore, basierend auf 7 Variablen, identifiziert und die Patienten in 5 Risikogruppen (sehr niedriges, niedriges, mittleres, hohes, sehr hohes Progressionsrisiko) bezüglich des PFS und des OS unterteilt werden [20]. Eine durchgeführte Subgruppenanalyse zeigte zudem eine Überlegenheit der HDCT gegenüber den konventionell behandelten Patienten für alle Gruppen [21]. In der Gesamtgruppe der Patienten betrug das 2-Jahres-PFS unter HDCT 50% gegenüber 29% unter konventioneller Rezidivchemotherapie (Hazard Ratio (HR) 0,48; $p < 0,001$). Im 3-Jahres-OS war die HDCT mit 55% versus 46% (HR 0,68; $p < 0,001$) ebenfalls dem konventionellen Regime überlegen.

Die Langzeitüberlebensrate von Patienten mit Hodentumoren beträgt in frühen Stadien nahezu 100%, was entsprechend strukturierte und auf Langzeitbetreuung ausgelegte Nachsorgekonzepte erfordert. Die Nachsorge sollte sich hier an den Risiken orientieren, die mit der spezifischen Chemotherapie von Keimzelltumoren einhergehen (Nephrotoxizität, Hypogonadismus/Infertilität, potenziell kardiovaskuläre Toxizität). Auch geht es darum, die Lebensqualität der Patienten zu bewahren bzw. wiederherzustellen und sie vor unnötigen Risiken wie z.B. Strahlenbelastung durch Computertomographie (CT)-Untersuchungen zu schützen. Daher ist eine auf das jeweilige Tumorstadium konzipierte Nachsorge mit der Frage des individuellen Rezidivrisikos, des zu erwartenden zeitlichen Auftretens und der möglichen Rezidivlokalisierung zu berücksichtigen, um Untersuchungen gezielt einzusetzen. Aus diesen Überlegungen heraus ist das Konzept eines Nachsorgeprojektes [22] entstanden, das die Art der Primärtherapie, das Rezidivrisiko, das mutmaßliche Eintreten des Rezidivs und dessen Lokalisation berücksichtigt (Tab. 2).

Mit einem solchen Konzept kann es gelingen, den besonderen Ansprüchen von AYA-Patienten mit Hodenkrebs im Rahmen der Nachsorge gerecht zu werden. Ein besonderer Schwerpunkt sollte auch die Auseinandersetzung mit den Sorgen dieser Patienten bilden, die sich in Form von Angststörungen, Depressionen, sexuellen Schwierigkeiten und sozialen Anpassungsstörungen zeigen können. Damit verbunden sind womöglich somatische Komorbiditäten, Medikamentenabusus, vermehrte Arztbesuche und körperliche Inaktivität. Hier gilt es, durch entsprechende Nachsorge den Patienten hilfreich zur Seite zu stehen und ihnen Perspektiven aufzuzeigen.

Disclosure Statement

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

- 1 www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (soft tissue sarcoma).
- 2 www.seer.cancer.gov/statfacts/html/soft.html#incidence-mortality.
- 3 www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (bone cancer).
- 4 www.kinderkrebsregister.de/sasmakros/jbweiz5.html.
- 5 Creutzig U et al.: Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Arztebl 2003;100:A-842, B-712, C-665.
- 6 www.seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html.
- 7 Sultan I et al.: Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1973 to 2005: An analysis of 2,600 patients. J Clin Oncol 2009;27:3391–3397.
- 8 Harting T et al.: Age as a prognostic factor for patients with osteosarcoma: an analysis of 438 patients. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136:561–570.
- 9 Bleyer A et al.: Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. Cancer 2006;107(suppl 7):1645–1655.
- 10 Ferrari A et al.: The challenges of clinical trials for adolescents and young adults with cancer. Pediatr Blood Cancer 2008;50(suppl 5):1101–1104.
- 11 Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2005/2006. http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21i28lr8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf.
- 12 Crha I et al.: Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. Fertil Steril 2009;91:2344–2348.
- 13 Oliver RTD et al.: Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 2005;366:293–300.
- 14 Warde P et al.: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol 2002;20:4448–4452.
- 15 Tandstad T et al.: Results from SWENOTECA V: A population-based protocol for seminomatous testicular cancer. J Clin Oncol 2010;28(suppl 15):abstr 4531.
- 16 Leung E et al.: Total treatment burden in stage I seminoma patients. J Clin Oncol 2010;28(suppl 15):abstr 4534.
- 17 Krege S et al.: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Eur Urol 2008;53:478–513.
- 18 Beyer J, Bokemeyer C: Chemotherapie von Keimzelltumoren. Urologe A 2004;43:1507–1513.
- 19 O'Sullivan JM et al.: Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. Ann Oncol 2003;14:91–96.
- 20 The International Prognostic Factors Study Group: Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. J Clin Oncol 2010;28:4906–4911.
- 21 Lorch A et al.: Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. J Clin Oncol 2011;29:2178–2184.
- 22 Cathomas R et al.: Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort. Swiss Med Wkly 2010;140:356–369.
- 23 Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975–2000. NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, National Cancer Institute, 2006.