PROJEKTFÖRDERUNG

Mit der Förderung des Registers SoTiSaR und der multizentrischen Studie CWS-2007-HR hat die Deutsche Kinderkrebsstiftung im Jahr 2009 einen neuen Schwerpunkt in der Projektförderung Forschung eröffnet. Für einen Zeitraum von zunächst drei Jahren werden Fördermittel in Höhe von 518.000 EUR für das Register und 590.900 EUR für die Studie CWS-2007-HR bereitgestellt. (DKS 2009.08 und 2009.09)

Ewa Koscielniak, Tobias Dantonello, Thomas Klingebiel

Weichteiltumoren

Neue Projekte der CWS-Studiengruppe: das Register **„SoTiSaR“** *für Weichteilsarkome und -tumoren sowie die multizentrische Studie* **CWS-2007-HR** *zur Behandlung von Patienten mit lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteilsarkomen*

Einleitung

Weichteilsarkome (WTS) stellen eine sehr vielfältige Gruppe maligner Tumoren dar. Sie entstehen in den Weichteilen und bilden die viertgrößte Gruppe solider Tumoren im Kindesalter (nach Hirntumoren, Lymphomen und Neuroblastomen). Der häufigste bei Kindern auftretende Tumor aus der Gruppe der WTS ist das Rhabdomyosarkom (RMS).

Wie andere Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen werden Weichteilsarkome in multizentrischen Therapieoptimierungsstudien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) behandelt [1-4]. Die für Weichteilsarkome bei Kindern zuständige Expertengruppe ist die 1980 gegründete Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS). Die neue Struktur und die durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung geförderten Projekte der CWS werden in diesem Artikel kurz beschrieben.

Definition, Häufigkeit (Epidemiologie) und Ursache (Ätiologie) von Weichteilsarkomen

Der Begriff „Weichteilsarkom“ bezeichnet eine Gruppe von Tumoren, die sich aus mehr als 30 verschiedenen Unterarten zusammensetzt. Jedes Jahr erkranken ca. 150 Kinder und Jugendliche in Deutschland. Etwa 20% der Patienten haben bei der Diagnosestellung bereits Tochtergeschwulste (Metastasen) entwickelt. Im Kindesalter treten andere Weichteilsarkomarten auf als bei Erwachsenen. Die häufigsten histologischen (feingeweblichen) Unterformen im Kindes- und Jugendalter sind: Rhabdomyosarkome (RMS), extraossäre Ewing-Sarkome (EES) und periphere primitive neuroektodermale Tumoren (pPNET), Synovialsarkome (SS), Neurofibrosarkome, Fibrosarkome und Leiomyosarkome – *siehe Graphik 1*. Die derzeit geltende histologische Subklassifizierung unterscheidet bei RMS embryonal (Varianten: botryoid, spindelzellig) und alveolär (Varianten: solid-alveolär und alveolär).

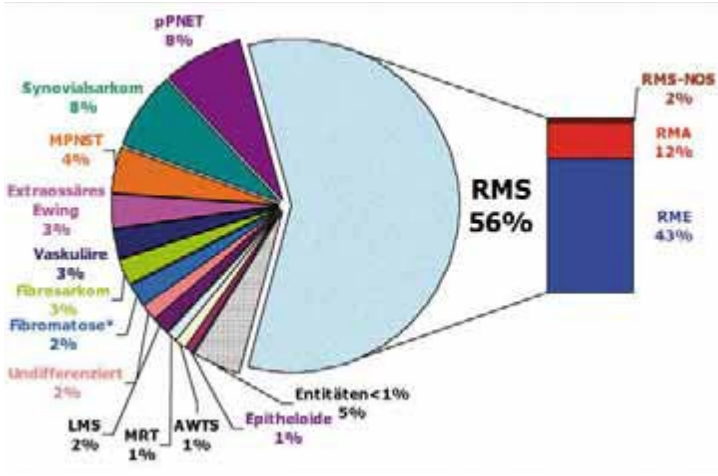
Oft sind junge Kinder betroffen – das Durchschnittsalter bei Rhabdomyosarkomen beträgt nur 5 Jahre. Da Rhabdomyosarkome außerdem oft in sensiblen Körperteilen, z.B. im Kopf-Hals-Bereich oder im Harn- und Geschlechtsapparat (urogenital) lokalisiert sind, ist die Behandlung besonders anspruchsvoll: das Therapieziel ist, die Patienten zu heilen und gleichzeitig nur möglichst geringe Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Das ist gerade bei jungen Kindern äußerst schwierig und benötigt einen genau abgestimmten Behandlungsplan.

Ursache und Entstehung der Weichteilsarkome sind bis heute weitgehend unbekannt geblieben. Nur bei einem geringen Teil der Patienten lassen sich sogenannte Prädispositionen finden (d.h. genetisch bedingte besondere Empfänglichkeiten), auf die man die Entwicklung von Weichteilsarkomen zurückführen kann. Beispiele sind das gehäufte Auftreten von Rhabdomyosarkomen bei Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom oder von malignen peripheren Nervenscheidentumoren bei Patienten mit Neurofibromatose.

Symptome bei Weichteilsarkomen

Das klinische Erscheinungsbild und die Schwere der Symptome sind sehr vielfältig und abhängig von der Region des Körpers, in der das Weichteilsarkom entsteht, sowie vom Weichteilsarkomtyp, der die Dynamik des Wachstums und damit die Tumorgröße bestimmt. Patienten mit Sarkomen im Kopf-Hals-Bereich können darum entweder nahezu unbeeinträchtigt sein, z. B. bei Tumoren der Augenhöhle (Orbita) mit anfänglich schmerzlosem Hervortreten des Auges, oder bei Tumoren in der Nähe der Schädelbasis mit Ausdehnung im Schädelinneren (*Abb. 1*) eine intensive Symptomatik aufweisen wie Schmerzen, Schwellung, Verlegung der Nase und der Nasennebenhöhlen, Lähmung der Hirnnerven (III, IV, VI, VII) und Erbrechen. Patienten mit Tumoren im Bereich von Harn- und Geschlechtsorganen (*Abb. 2*) können durch Bauchschmerzen, Blut im Urin, Schmerzen beim Wasserlassen, Verstopfung und Hodenschwellung auffallen. An Armen und Beinen (*Abb. 3*) zeigen sich Weichteilsarkome durch schmerzhafte oder auch schmerzlose Schwellungen.

Abbildung 1: Kernspintomographische Aufnahme des Schädels in seitlicher Schnittebene („sagittal"), links der Augapfel mit Pfeil: das Bild zeigt ein großes Rhabdomyosarkom (im Kreis) der Schädelbasis (sogenanntes parameningeales Rhabdomyosarkom)



Graphik 1: Übersicht über die prozentuale Verteilung der seit 1980 in den CWS-Studien erfassten lokalisierten Weichteilsarkome und -tumoren. Die Rhabdomyosakome (RMS) untergliedern sich in die verschiedenen histologischen Subtypen: embryonal (RME), alveolär (RMA) und unspezifiziert (RMS-NOS). Die selteneren Weichteilsarkome sind nur noch mit Abkürzungen dargestellt (z.B. LMS=Leiomyosarkom, AWTS=alveoläres Weichteilsarkom, MPNST=maligner peripherer Nervenscheidentumor).

Behandlung von Weichteilsarkomen

Da die Gruppe der Weichteilsarkome und -tumoren so viele verschiedene Unterarten umfasst, ist die Behandlung aufwendig und erfordert eine genaue Abstimmung der beteiligten Ärzte. Bedingt ist dies durch die Seltenheit der Erkrankungen, das Auftreten an allen möglichen Körperteilen und die verschiedenen Ausbreitungsstadien und Altersgruppen. Für die richtige Behandlung spielt eine Reihe von Risikofaktoren eine wichtige Rolle. Damit jeder Patient nur so intensiv wie nötig behandelt wird, müssen seine individuellen Risikofaktoren ermittelt werden (Risikostratifizierung).

Tumorbedingte Risikofaktoren sind:

- Histologie (die feingeweblich diagnostizierte Art des Weichteilsarkoms, der wichtigste Faktor)
- Tumorgröße
- Einwachsen in benachbarte Strukturen
- Lokalisation des Tumors (z.B. an der Schädelbasis)
- Lymphknotenbefall
- Vorhandensein von Metastasen

Patientenbedingte Risikofaktoren sind:

- Alter des Patienten
- Vorerkrankungen
- Gesundheitszustand

Viele dieser Faktoren hängen miteinander zusammen und voneinander ab. Grundsätzlich unterscheidet man bei der Behandlung die Lokaltherapie (d.h. die Behandlung des Tumors an seinem Sitz durch Operation und/oder Bestrahlung) und die systemische Therapie, d.h. die Behandlung des Tumors und möglicher Metastasen im gesamten Körper durch Chemotherapie. In der Praxis gestaltet sich die lokale Therapie wegen der typischen Lokalisationen der Tumoren, z.B. im Kopf-Hals- oder Blase-Prostata-Bereich, besonders bei sehr jungen Patienten sehr schwierig. Häufig muss der Tumor zunächst mit Chemotherapie und Bestrahlung verkleinert werden. Die Reihenfolge und auch die Durchführung der einzelnen Therapiearten hängen von verschiedenen Faktoren wie der Tumorgröße, Tumorausdehnung, Histologie, Lokalisation, dem Alter und von der mit diesen Faktoren verbundenen Möglichkeit für den Chirurgen ab, den Tumor komplett entfernen zu können. Die Abfolge der Therapiearten muss daher meist individuell festgelegt werden. Mit der Kombination aus Chemotherapie und Lokaltherapie können heute 70% der Patienten mit nicht metastasierten RMS ohne Auftreten eines Rückfalls (innerhalb von 5 Jahren) geheilt werden, mit EES/pPNET circa 50-60%, mit Synovialsarkomen 70-80% [5; 6]. Im Vergleich dazu hatten Patienten in der Vergangenheit nach alleiniger operativer Entfernung eines Rhabdomyosarkoms lediglich eine Überlebenschance von ca. 20%.

Die Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS)

Die unter der Schirmherrschaft der Fachgesellschaft (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH) im Jahre 1980 gegründete Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe hat die Aufgabe, Behandlungsempfehlungen für WTS zu erstellen und Diagnostik, Therapie, Nachsorge sowie die Qualität der Behandlung zu verbessern. Um diese Aufgabe zu erfüllen, ist eine möglichst vollständige Registrierung (Erfassung) aller Weichteilsarkome in der Datenbank der Studiengruppe notwendig. Nur so ist es möglich, über die Häufigkeit der einzelnen Erkrankungen sowie die Ergebnisse und Komplikationen der Therapie ausreichende Informationen zu sammeln, um Analysen durchzuführen, die eine Grundvoraussetzung optimierter Therapieansätze und individueller Patientenberatung darstellen.

Seit 1986 nehmen Österreich und die Schweiz, ab 1991 Schweden und seit der Studie CWS-96 in der Mitte der 90er Jahre auch Polen an den CWS-Therapieoptimierungsstudien teil. Heutzutage werden mehr als 90% aller Kinder und Jugendlichen mit Weichteilsarkomen in Deutschland entsprechend der CWS-Empfehlungen

Abbildung 2: Kernspintomographische Aufnahme des Unterbauchs in sagittaler Schnittebene: es ist ein embryonales Rhabdomyosarkom zu sehen, das fast die ganze Blase ausfüllt.

bzw. in CWS-Studien behandelt. Die enge „interdisziplinäre" Zusammenarbeit von Medizinern wie Kinderonkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten, Chirurgen verschiedener Fachrichtungen, Nuklearmedizinern und Pathologen mit Grundlagenwissenschaftlern wie Biologen sowie Statistikern wurde kontinuierlich auf- und ausgebaut.

Die CWS-Studiengruppe ist damit heute eine der drei weltweit existierenden klinischen Forschungsgruppen, die sich mit der Verbesserung der Behandlung von Kindern mit Weichteilsarkomen und -tumoren beschäftigen. Durch die enge Vernetzung konnten in den folgenden Jahren erhebliche Fortschritte sowohl in der Therapie als auch in der Aufdeckung der biologischen, immunologischen und genetischen Grundlagen der Weichteilsarkome erzielt werden.

Um die Behandlung von Patienten mit Rhabdomyosarkomen auch international zu standardisieren, wurde gemeinsam mit den Experten der anderen europäischen Studiengruppen die nach derzeitigem Wissen bestmögliche Therapie erarbeitet. Die entsprechende Arbeitsgruppe auf europäischer Ebene nennt sich „European paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG)". Im Rahmen der EpSSG wurde im Jahr 2004 sowohl eine einheitliche Risikogruppierung als auch eine Standard-Therapie für Patienten mit lokalisierten RMS festgelegt. Dieses Therapiekonzept ist in der „CWS-Guidance", einer Leitlinie zu Behandlung von Patienten mit Weichteiltumoren und Weichteilsarkomen, enthalten.

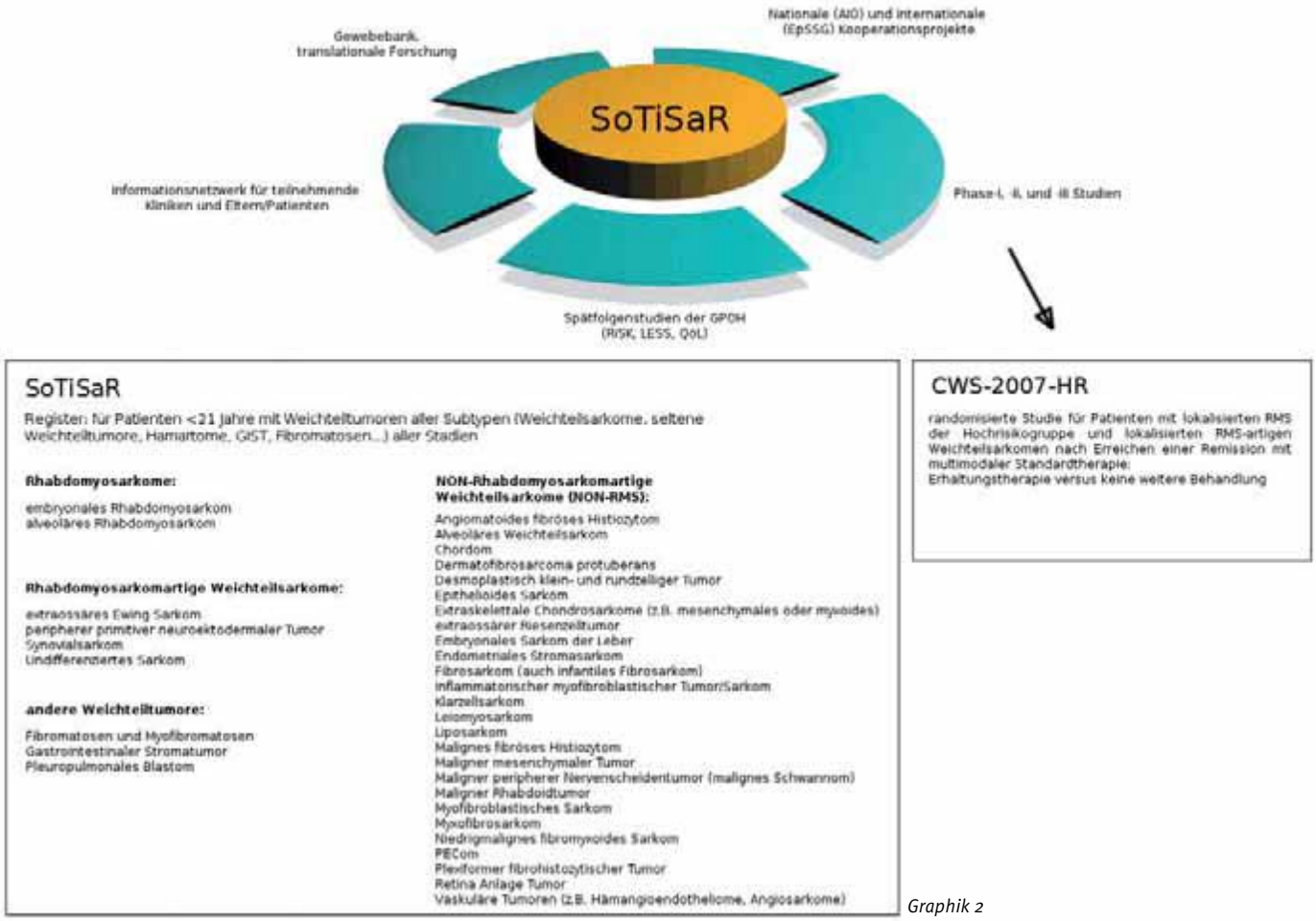
Zusammen mit den internistischen Onkologen in Deutschland, die erwachsene Patienten mit Weichteilsarkomen betreuen, wurde vor wenigen Jahren im Rahmen der Deutschen Krebsgesellschaft die Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Weichteilsarkome (IAWS) gegründet. Außerdem besteht eine enge Abstimmung mit den Experten der Fachgesellschaft GPOH, die sich mit den Therapiefolgen beschäftigen (z.B. LESS, RiSK, Arbeitsgruppe Lebensqualität) und mit dem Deutschen Kinderkrebsregister.

Die Rahmenbedingungen für klinische Studien haben sich durch die 12. Änderung des Arzneimittelgesetzes (6./12.8.2004) und durch die „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen" erheblich verändert. Die Anforderungen an Studien zur Optimierung der Therapie mit zugelassenen Medikamenten bzw. solchen, die für Kinder nicht zugelassen aber erwiesenermaßen unverzichtbar sind und seit Jahrzehnten verwendet werden (wie z.B. Actinomycin D), wurden denjenigen von Zulassungsstudien für neu entwickelte Medikamente gleichgestellt. Aus diesem Grunde haben wir die klassische Therapieoptimierungsstudie (TOS) umstrukturiert: die flächendeckende Registrierung der Patienten mit Weichteilsarkomen und -tumoren wird weiter durch das CWS-Register „SoTiSaR" gewährleistet. SoTiSaR steht für „Soft Tissue Sarcoma Registry" und ist eine Plattform für alle mit der WTS-Behandlung (Phase I, II und III Studien, Spätfolgenerfassung etc.) und Forschung (Tumorbank, biologische Begleitprojekte) befassten Projekte (*Graphik 2*). Als erste auf diesem Modell basierte klinische Phase III Studie wurde CWS-2007-HR am 1.07.2009 auf den Weg gebracht.

CWS-Register „SoTiSaR"

Das Register SoTiSaR stellt eine Datenbasis für alle Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit diesen seltenen Erkrankungen dar und schafft die Voraussetzung zur Durchführung von klinischen Studien und Begleitstudien (z.B. Molekularbiologie, Pathologie etc.). Nur über eine komplette, nicht verfälschte Erfassung aller Patienten ist ein vertieftes Verständnis der Epidemiologie und Biologie dieser Tumorgruppe möglich, die schneller und einfacher zur Identifikation neuer therapeutischer Zielstrukturen und prognostischer Einflussgrößen führen kann.

Abbildung 3: Kernspintomographie im Bereich des Kniegelenks: ein Weichteilsarkom der Kniekehle (im Kreis)



Graphik 2

Multizentrische Studie CWS-2007-HR zur Behandlung von Patienten mit lokalisierten rhabdomyosarkomartigen Weichteilsarkomen

CWS-2007-HR stellt eine multizentrische Arzneimittelprüfung dar mit dem Ziel, die Behandlung für Patienten mit lokalisierten Hochrisiko-Rhabdomyosarkomen oder rhabdomyosarkomartigen Weichteilsarkomen durch eine 6 Monate dauernde Erhaltungstherapie mit Medikamenten, die ambulant eingenommen werden können, zu verbessern. In die Studie aufgenommen werden können nur Patienten aus der Hochrisikogruppe, die mit einer multimodalen Standardtherapie vor Beginn der Studie eine komplette Remission erreicht haben. Die orale Dauertherapie mit den Medikamenten Trofosfamid, Idarubicin und Etoposid (O-TIE) wird dabei nach einer Zufallsverteilung (randomisiert) mit dem Standardbehandlungsarm verglichen, in dem die Behandlung nach der intensiven stationären Therapie zu Ende ist. Ziel ist es, die bei den meisten Patienten der Hochrisikogruppe verbliebene minimale restliche Erkrankung zu beseitigen, die Rückfallrate zu senken und die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhöhen, ohne dass die Patienten durch Nebenwirkungen oder Spätfolgen zu sehr belastet werden. Die Rolle der Dauertherapie wurde erstmals in der Studie HD CWS-IV-96 bei Patienten mit metastasierten Weichteilsarkomen untersucht. Dort zeigte sich, dass für eine bestimmte Untergruppe von Patienten die Dauertherapie sogar einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz überlegen war [7].

Die Tablettentherapie O-TIE kann ambulant durchgeführt werden, d.h. die Patienten müssen nicht im Krankenhaus aufgenommen werden, sondern nur regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen in der Klinik erscheinen. Die Studie wird an über 70 Kliniken in fünf europäischen Ländern durchgeführt. Nur durch die Zufallszuteilung der Patienten, die weiterbehandelt werden, ist es möglich zu beweisen oder zu widerlegen, dass die zusätzliche Tablettentherapie einen Effekt hat. Wegen des hohen Stellenwerts dieser Studie hat der Gemeinsame Bundesausschuss erstmalig bei einer ambulanten Behandlung die Erstattung der verwendeten Medikamente durch die Krankenkassen genehmigt.

Literatur

1. Creutzig UH, G; Bielack, S; Herold, R; Kaatsch, P; Klussmann, J-H; Graf, N; Reinhardt, D; Schrappe, M; Zimmermann, M; Jürgens, H.: Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Arztebl 100(13):A-842, 2003
2. Koscielniak E, Morgan M, Treuner J: Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. Paediatr Drugs 4:21-8, 2002
3. http://leitlinien.net/025-001.htm
4. http://leitlinien.net/025-007.htm
5. Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al: 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 17:3706-19, 1999
6. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, et al: Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. J Clin Oncol 27:1446-55, 2009
7. Klingebiel T, Boos J, Beske F, et al: 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 50:739-745, 2008

Kontakt zur CWS Studienzentrale:
Tel.: +49-711-278 -73870
Fax +49-711-278 -72749
Olgahospital, Pädiatrisches Zentrum
der Landeshauptstadt, Klinikum Stuttgart
Bismarckstraße 8
D-70176 Stuttgart, Germany
cws@olgahospital-stuttgart.de
cws.olgahospital-stuttgart.de