

Weichgewebe- und Knochensarkome sowie Knochenmetastasen

Für die deutsche Ausgabe Peter Hohenberger

Sarkome sind seltene mesenchymale Neoplasien, die im Knochen oder in Weichgeweben entstehen können. Sie machen weniger als 1 % aller malignen Erkrankungen im Erwachsenenalter und 10 % im Kindesalter aus. Obwohl die meisten dieser Tumoren von mesodermalen Geweben abstammen, finden sich auch Sarkome neuroektodermalen Ursprungs, und alle diese malignen Tumoren unterscheiden sich biologisch von den deutlich häufigeren epithelialen Tumoren. Sarkome betreffen alle Altersgruppen. 15 % dieser Tumoren werden bei Kindern in einem Alter von weniger als 15 Jahren diagnostiziert, 40 % treten nach dem 55. Lebensjahr auf. Sarkome gehören zu den häufigsten soliden Tumoren des Kindesalters und stehen an fünfter Stelle der krebisbedingten Todesursachen bei Kindern. Sarkome können in zwei große Gruppen eingeteilt werden: in die Knochen- und die Weichgewebesarkome.

WEICHGEWEBESARKOME

Zu den Weichgeweben gehören die Muskeln, die Sehnen, das Fett- und das Bindegewebe, das synoviale Gewebe, die Blut- und Lymphgefäße sowie die Nerven. Zur Gruppe der Sarkome gehören auch gastrointestinale Stromatumoren (GIST), die im Verlauf des Magen-Darm-Traktes entstehen und den häufigsten histologischen Subtyp der Weichgewebesarkome darstellen. Ungefähr 60 % der Weichgewebesarkome entstehen im Bereich der Extremitäten, wobei die Beine dreimal häufiger betroffen sind als die Arme. 30 % befinden sich im Bereich des Rumpfes, 40 % davon im Retroperitonealraum. Die verbleibenden 10 % betreffen die Kopf- und Halsregion.

INZIDENZ

In den USA traten im Jahre 2013 ungefähr 11.410 neu diagnostizierte Fälle von Weichgewebesarkomen auf. Die jährliche altersbereinigte Inzidenz liegt in Deutschland bei 6 auf 100.000 und hängt stark von der betrachteten Altersgruppe und der zugrunde gelegten Tumordefinition (Einschluss von GIST) ab. Weichgewebesarkome machen etwa 0,7 % aller malignen Tumoren in der Allgemeinbevölkerung aus und etwa 6,5 % der malignen Tumoren von Kindern.

ÄTIOLOGIE

Die maligne Transformation von Zellen des Weichgewebes ist ein sehr seltenes Ereignis, mit Ausnahme der Entstehung maligner Nervenscheidentumoren (Neurofibrosarkome, maligne Schwannome) aus Neurofibromen bei Patienten mit einer Neurofibromatose Recklinghausen. Mehrere ätiologische Faktoren wurden mit der Pathogenese von Weichgewebesarkomen in Verbindung gebracht.

Umweltfaktoren

Traumen oder vorausgegangene Verletzungen sind selten beteiligt. Sarkome können jedoch im Narbengewebe von früheren Operationen, Verbrennungen, Frakturen oder Fremdkörperimplantationen entstehen. Chemische Karzinogene, wie polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Asbest und Dioxine, könnten in der Pathogenese der Erkrankungen eine Rolle spielen.

Iatrogene Faktoren

Sarkome können bei Patienten auftreten, die wegen einer Krebserkrankung mit einer Strahlentherapie behandelt wurden. Das Sarkom entsteht fast stets im Strahlenfeld, das Risiko nimmt mit der Zeit und der applizierten Strahlendosis zu. Histologisch können dabei unterschiedlich typisierte Sarkome (z. B. Angiosarkome) entstehen oder Osteosarkome – letztere auch außerhalb knöcherner Strukturen.

Viren

Das Kaposi-Sarkom bei Patienten mit Infektion durch das humane Immundefizienzvirus (HIV) Typ 1, das klassische Kaposi-Sarkom und das Kaposi-Sarkom bei HIV-negativen, homosexuellen Männern

wird durch ein humanes Herpesvirus (HHV8, Kap. 219) verursacht. Für keine anderen Sarkome ist eine Induktion durch Viren bekannt.

Immunologische Faktoren

Kongenitale oder erworbene Immundefekte, einschließlich einer therapeutischen Immunsuppression, sind assoziiert mit der Entstehung von Sarkomen oder beeinflussen sie.

GENETISCHE ÜBERLEGUNGEN



Beim Li-Fraumeni-Syndrom, einem Syndrom, das mit einer familiären Disposition für Krebserkrankungen einhergeht, weisen die Betroffenen eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens p53 auf und zeigen eine erhöhte Inzidenz für Weichgewebesarkome und andere maligne Erkrankungen, darunter Mammakarzinome, Osteosarkome, Hirntumoren, Leukämien und Nebennierentumoren (Kap. 101e). Die Neurofibromatose Typ 1 (NF-1, periphere Form, Recklinghausen-Krankheit) ist durch das Auftreten multipler Neurofibrome und durch Café-au-lait-Flecken des Integuments charakterisiert. Neurofibrome zeigen gelegentlich eine maligne Transformation und gehen in maligne Nervenscheidentumoren über. Das Gen der NF-1 liegt in der perizentromeren Region von Chromosom 17 und kodiert für Neurofibromin, ein Tumorsuppressorprotein mit GTPase-Aktivität, das die Ras-Funktion inhibiert (Kap. 118). Keimbahnmutationen des Rb-1-Locus (Chromosom 13q14) sind bei Patienten mit der vererbten Form des Retinoblastoms mit der Entwicklung von Osteosarkomen assoziiert, sofern das Retinoblastom überlebt wird, sowie mit nicht bestrahlungsassoziierten Weichgewebesarkomen. Andere Weichgewebetumoren, darunter Lipome, Leiomyome, Neuroblastome und Paragangliome, zeigen gelegentlich eine familiäre Prädisposition.

Etwa 90 % der synovialen Sarkome enthalten eine charakteristische Chromosomentranslokation t(X;18) (p11;q11), die einen nukleären Transkriptionsfaktor auf Chromosom 18 betrifft, den SYT sowie zwei Bruchstellen auf dem X-Chromosom. Patienten mit Translokationen an der zweiten X-Bruchstelle (SSX2) zeigen eine längere Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit einer Translokation von SSX1. Andere Weichgewebesarkome, die sich durch eine Translokation sicher nachweisen lassen, sind das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) sowie myxoide und rundzellige Liposarkome, für die eine spezifische Therapie verfügbar ist. Für viele weitere Sarkomsubtypen (z. B. Klarzellsarkom, endometriales Stromasarkom) konnten charakteristische Translokationen nachgewiesen werden.

Einige Sarkome produzieren Insulin-like Growth Factor (IGF) Typ 2, von dem angenommen wird, dass er sowohl eine Funktion als autokriner Wachstumsfaktor besitzt als auch als Motilitätsfaktor die metastatische Ausbreitung des Tumors fördert. Antikörper gegen IGF-1-Rezeptoren blockieren die Stimulation des durch IGF-2 induzierten Tumorwachstums in vitro, sie beeinflussen allerdings die durch IGF-2 induzierte Tumorzellmotilität nicht. Wird IGF-2 in großen Mengen durch einen Tumor sezerniert, so kann daraus eine Hypoglykämie resultieren (Kap. 121 und Kap. 420).

KLASSIFIKATION

Anhand ihres Differenzierungsmusters (das einem Weichgewebe ähnelt, ohne dass dies bedeutet, dass das Sarkom von diesem Grundgewebe ausgeht) werden ungefähr 20 verschiedene Arten von Sarkomen unterschieden. So weisen Rhabdomyosarkome quer gestreifte Skelettmuskelfasern auf, Leiomyosarkome zeigen faszikuläre Geflechte von Spindelzellen, die Charakteristika glatter Muskulatur exprimieren, Liposarkome enthalten Adipozyten und Angiosarkome weisen ein dichtes Netzwerk von Blutgefäßen auf. Wenn eine präzise Zuordnung eines Tumors zu einer definierten Entität nicht möglich ist, wird der Tumor als *nicht klassifizierbares Sarkom* (NOS, not otherwise specified) bezeichnet. Alle primär ossären Sarkome können auch in

Weichgewebe entstehen (z. B. extraskelettale Osteosarkome, extraskelettale Ewing-Sarkome und extraskelettale Chondrosarkome). Die heute nicht mehr diagnostizierte Entität des *malignen fibrösen Histiozytoms entspricht der heutigen Gruppe NOS* und wurde früher oft als Fibrosarkom oder pleomorphe Variante anderer Sarkome klassifiziert. Histologisch charakterisieren sich die Tumoren durch ein Gemisch aus spindelförmigen (fibrösen) und rundzelligen (histiozytären) Anteilen, die eine storiforme Anordnung mit einem häufigen Nachweis von Riesenzellen und pleomorphen Arealen zeigen. Da sich bei einem signifikanten Anteil dieser Patienten ein immunhistochemischer Hinweis auf eine Differenzierung findet, insbesondere eine myogene Differenzierung, werden viele inzwischen auch als schlecht differenzierte Leiomyosarkome eingestuft, und so ersetzen die Begriffe *undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS)* und *Myxofibrosarkom* die früheren Begriffe MFH und myxoides MFH.

Bezüglich therapeutischer Entscheidungen können die Weichgewebesarkome gemeinsam betrachtet werden, wobei die Auswahl der Therapie im Wesentlichen durch das Krankheitsstadium bestimmt wird. Allerdings spielen zunehmend die spezifischen histologischen Diagnosen bei der Planung der Therapie und in der Nachsorge eine Rolle. So weist die Bezeichnung Liposarkom auf die Entstehung aus Fettgewebe hin, liefert aber noch keine Informationen über das biologische Verhalten des Tumors. Pleomorphe, rundzellige und dedifferenzierte Liposarkome verhalten sich biologisch wie andere „hoch maligne“ Sarkome. Im Gegensatz dazu weisen gut differenzierte Liposarkome (früher bezeichnet als *atypische lipomatöse Tumoren*) kaum eine Metastasierungsneigung auf. Myxoides Liposarkome metastasieren selten, dann aber meist in ungewöhnliche, Fettgewebe enthaltende Lokalisationen (Retroperitoneum, Mediastinum, Knochen und subkutanes Gewebe). Das DFSP ist im metastasierten und inoperablen Stadium durch den Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib gut kontrollierbar. Rhabdomyosarkome, Ewing-Sarkome und andere kleinzellige Sarkome tendieren, selbst bei kleinem Primärtumor, zu einem aggressiven klinischen Verlauf, sind aber in der Regel und insbesondere im Kindesalter empfindlich gegenüber einer systemischen Chemotherapie.

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), die früher oft als gastrointestinale Leiomyosarkome oder aggressive Leiomyome bezeichnet wurden, sind eine eigenständige Entität der Weichgewebesarkome. Die Zellen ähneln den Cajal-Zellen, den Schrittmacherzellen der gastrointestinalen Motorik. Die meisten malignen GIST weisen aktivierende Mutationen im *c-kit*-Protoonkogen auf, was zu einer Liganden-unabhängigen Phosphorylierung und Aktivierung der transmembranösen KIT-Rezeptor-Tyrosinkinase führt und damit zur Tumorgenese. Etwa 5–10 % der Tumoren weisen eine Mutation im Platelet-derived Growth Factor Receptor α (PDGFRA) auf. GIST, die den Wildtyp der KIT- und der PDGFRA-Mutation besitzen, können Mutationen von SDH-B, -C oder -D aufweisen und vom IGF-I-Signalweg angetrieben werden (auch als sog. Carney triad mit pulmonalem Chondrom und Paragangliom).

■ **DIAGNOSTIK**

Das häufigste Erstsymptom der Erkrankung ist ein asymptomatischer Tumor. Mechanisch bedingte Beschwerden durch Kompression, Traktion oder Einklemmung von Nerven oder Muskeln können auftreten, insbesondere bei großen Tumoren. Alle neu aufgetretenen, persistierenden oder an Größe zunehmenden Schwellungen müssen nach vorausgegangener Bildgebung biopsiert werden. Dies erfolgt entweder durch eine Stanzbiopsie oder durch eine Inzisionsbiopsie, deren Schnittführung so gewählt wird, dass sie bei der folgenden therapeutischen Exzision komplett exzidiert werden kann und die definitive Resektion des Primärtumors nicht beeinträchtigt. Sarkome metastasieren meist hämatogen, der lymphatische Metastasierungsweg ist ungewöhnlich. Daher finden sich nur selten Lymphknotenmetastasen (5 %), obwohl die Häufigkeit bei bestimmten Tumorentitäten wie Synovial- und epitheloiden Sarkomen, Klarzellsarkomen (sogenanntes Melanom der Weichgewebe) und vor allem kindlichen Rhabdomyosarkomen höher ist (17 %). Bei den meisten Sarkomen ist die Lunge der häufigste Ort hämatogener Metastasen. Ausnahmen davon sind GIST, die fast ausschließlich in Leber und Bauchhöhle metastasieren, sowie Klarzellsarkome, die in das Skelett metastasieren können. Metastasen des ZNS sind selten, ausgenommen bei alveolären Weichgewebesarkomen.

Radiologische Befunde

Die bildgebende Diagnostik eines Primärtumors erfolgt am besten durch Magnetresonanztomografie (MRT) bei Läsionen der Extremitäten, des Kopf-Hals-Bereichs und des Retroperitoneums sowie durch CT bei Tumoren des Brustkorbs und des Abdomens. Eine CT der Thoraxorgane ist wichtig für den Nachweis einer pulmonalen Metastasierung. Abhängig von den Beschwerden, klinischen Befunden und der Histologie des Primärtumors kann eine weitere bildgebende Diagnostik indiziert sein. Für die Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren hat sich das ¹⁸F-FDG-PET als eine Methode herausgestellt, die das Ansprechen auf die Behandlung lange vor Größenveränderungen nachweist. Ebenso sind die Kontrastmittelaufnahme intratumoral (MRT) und die Veränderung der Hounsfield-Einheiten im CT valide Parameter des Ansprechens als die Größenregression.

■ **STAGING UND PROGNOSE**

Das histologische Grading, die Beziehung zu den Faszien und die Größe des Primärtumors sind die wichtigsten prognostischen Faktoren. **Tabelle 119e-1** zeigt das Staging-System der American Joint Commission on Cancer (AJCC). Die Prognose ist abhängig vom Tumorstadium, wobei Tumoren im Stadium I (nach AJCC) 5-Jahres-Überlebensraten von 75 %, im Stadium II von 55 % und im Stadium III von 29 % zeigen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Stadium IV liegt bei unter 20 %. Die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit Metastasen unter systemischer Chemotherapie liegt bei etwa 12 Monaten. Langzeitverläufe sind bei entsprechender Histologie und Therapie aber nicht mehr ungewöhnlich.

TABELLE 119e-1 AJCC-Staging-System für Weichgewebesarkome

| Histologisches Grading (G) | Tumorgroße (T) | Lymphknotenstatus (N) | Metastasen (M) |
|--|--------------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Gut differenziert (G1) | ≤ 5 cm (T1) | Nicht betroffen (N0) | Fehlen (M0) |
| Mäßig differenziert (G2) | > 5 cm (T2) | Betroffen (N1) | Vorhanden (M1) |
| Schlecht differenziert (G3) | Faszien oberflächlich betroffen (Ta) | | |
| Entdifferenziert (G4) | Tiefe Faszienschicht betroffen (Tb) | | |
| Krankheitsstadium | | 5-Jahres-Überlebensrate (%) | |
| Stadium I A: G1, 2; T1a, b; N0; M0 B: G1 2; T2a; N0; M0 | | 98,8 | |
| Stadium II A: G1, 2; T2b; N0; M0 B: G3, 4; T1; N0; M0 C: G3, 4; T2a; N0; M0 | | 81,8 | |
| Stadium III G3, 4; T2b; N0; M0 | | 51,7 | |
| Stadium IV A: jedes G; jedes T; N1; M0 B: jedes G; jedes T; jedes N; M1 | | < 20 | |

BEHANDLUNG: WEICHGEWEBESARKOME

Bei Patienten, die sich im Stadium I nach AJCC befinden, reicht die alleinige operative Behandlung aus. Bei Patienten im Stadium II und III muss abhängig von der erreichten Radikalität eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt werden. Bei Tumoren im Stadium III ist eine neoadjuvante Therapie unbedingt zu überlegen. Patienten im Stadium IV werden mit einer Chemotherapie in Kombination mit anderen Verfahren behandelt.

CHIRURGIE Weichgewebesarkome neigen zu einem Wachstum entlang der Faszien entsprechend dem Weg des geringsten anatomischen Widerstandes. Hierdurch wird das den Tumor umgebende Gewebe komprimiert, was zur Bildung einer Pseudokapsel führt, die dem Tumor makroskopisch das Aussehen einer gut abgekapselten Raumforderung verleiht. Dies täuscht allerdings in den meisten Fällen, da ein Ausschälen des Tumors oder seine Exzision mit geringem Sicherheitsabstand in 50–90 % der Fälle zu einem Lokalrezidiv führt. Die radikale Exzision mit tumorfreiem Resektionsrand und unter Einschluss der Stelle, an der der Tumor initial biopsiert wurde, stellt das chirurgische Standardvorgehen dar. Eine adjuvante Strahlen- und/oder Chemotherapie führt zu einer verbesserten lokalen Kontrolle des Tumors und erlaubt das extremitätenerhaltende Operieren mit einer der radikalen Exzision bzw. Amputation vergleichbaren lokalen Kontrolle (85–90 %). Die extremitätenerhaltende Operation gilt als Standard, mit Ausnahme der Fälle, in denen ein tumorfreier Resektionsrand bei der Operation nicht erreicht werden konnte oder beim Vorliegen einer Infiltration neurovaskulärer Strukturen, deren Resektion zu funktionellen Beeinträchtigungen der Extremität führen würde. Bei diesen Patienten sollte die Möglichkeit einer präoperativen Therapie überprüft werden. So steht in Deutschland und mehreren europäischen Staaten die Extremitätenperfusion mit rhTNF- α und Melphalan zur Verfügung oder die Kombination aus systemischer Chemotherapie mit regionaler Tiefenhyperthermie.

STRAHLENTHERAPIE Die perkutane Strahlentherapie wird adjuvant bei einer extremitätenerhaltenden Operation angewandt, um die lokale Tumorkontrolle zu verbessern. Die präoperative Bestrahlung erlaubt die Verwendung kleinerer Strahlenfelder und geringerer Dosen, führt aber zu einer höheren Rate postoperativer Wundheilungsstörungen. Wird die Strahlentherapie im Anschluss an die Operation durchgeführt, müssen Strahlenfeld und -dosis größer gewählt werden, da der gesamte, bei der Operation tangierte Bereich mit eingeschlossen werden muss und die postoperative Hypoxie im betroffenen Gewebe zu kompensieren ist. Dies führt zu mehr Spät komplikationen. Die Brachy- oder interstitielle Therapie, bei der die Strahlenquelle in das Tumorbett eingebracht wird, scheint der perkutanen Bestrahlung an Effektivität vergleichbar zu sein – außer bei niedrig malignen Weichgewebesarkomen – und ist zudem weniger zeit- und kostenintensiv. Der Stellenwert der intraoperativen Bestrahlung wurde noch nicht ausreichend untersucht und validiert.

ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie wird, abgesehen von der Therapie des Ewing- und des Rhabdomyosarkoms, wo sie als Standardtherapie gilt, kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse von 14 randomisierten Studien wies eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls durch Verbesserung der lokalen Kontrolle durch eine Doxorubicin enthaltende Chemotherapie nach. Die Verlängerung der Überlebenszeit betrug unabhängig von der Lokalisation der Erkrankung 4 % sowie bei Sarkomen der Extremitäten 7 %. Eine aktualisierte Metaanalyse mit vier weiteren Studien zur Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid ermittelte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von 6 % zugunsten der Chemotherapie. Eine Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid sowie supportiven Wachstumsfaktoren verbesserte die Gesamtüberlebenszeit in einer einzelnen Studie bei Hochrisiko-Sarkomen der Extremitäten um 19 % (> 5 cm Tumorgroße, geringer Differenzierungsgrad oder Lokalrezidiv).

FORTGESCHRITTENE ERKRANKUNG Metastasierte Weichgewebesarkome gelten zum größten Teil als inkurabel, allerdings zeigen bis zu 20 % der Patienten, die nach einer Therapie eine komplette Remission erreichen, ein Langzeitüberleben. Frühzeitig muss über-

legt werden, ob es eine Therapieoption gibt, die zu einem R0-Status führen kann. Die Intention der Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung besteht dann in der Induktion einer kompletten Remission durch den Einsatz einer Chemotherapie und/oder einer chirurgischen Resektion. Die chirurgische Resektion von Metastasen ist, wann immer sinnvoll möglich, ein integraler Bestandteil der Therapie. Einige Patienten profitieren von der wiederholten Metastasenresektion. Die wirkungsvollsten zytostatischen Substanzen sind Doxorubicin bzw. das in Europa häufig eingesetzte Derivat Epirubicin und Ifosfamid. Für beide Substanzen besteht bei Sarkomen eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Ansprechraten liegen für eine Monochemotherapie bei unter 20 % und bei Kombinationstherapien bei etwa 25–40 %, allerdings auf Kosten verstärkter Nebenwirkungen. Für die Zweitlinientherapie sind in Europa Trabectedin und Pazopanib (mit Ausnahme von Liposarkomen) zugelassen, in den USA seit Januar 2016 auch Eribulin (ein Mikrotubuli-Inhibitor) für Liposarkome. Trabectedin ist vor allem bei Liposarkomen und Leiomyosarkomen, aber auch beim Synovialsarkom wirksam. Pazopanib ist ein Inhibitor des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), des Platelet-derived Growth Factor (PDGF) und von c-kit. Pazopanib induziert nur selten eine Tumorremission, allerdings sind viele Patienten über 4–5 Monate erkrankungsstabil mit oraler Medikation. Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel wird häufig als Zweitlinientherapie vor allem bei Leiomyosarkomen angewandt, war in randomisierten Studien jedoch der Therapie mit Doxorubicin allein nicht überlegen. Gemcitabin mit oder ohne Docetaxel ist eine inzwischen etablierte Zweitlinientherapie und bei Patienten mit einem undifferenzierten pleomorphen Sarkom (UPS) und Leiomyosarkomen am effektivsten. Taxane können bei Angiosarkomen wirksam sein, und Vincristin, Etoposid und Actinomycin D sind effektive Substanzen bei der Therapie des Ewing- und des Rhabdomyosarkoms, besonders bei Kindern.

Imatinib greift KIT und die PDGF-Tyrosinkinase-Aktivität an und ist die Standardtherapie bei fortgeschrittenem/metastasiertem GIST und fortgeschrittenem Dermatofibrosarcoma protuberans. Vor jeglicher medikamentöser Therapie bei GIST ist eine Mutationsanalyse zwingend notwendig, um Patienten mit nicht sensitiver Mutation zu erkennen und auszuschließen. Imatinib ist inzwischen zur adjuvanten Therapie nach kompletter Resektion des primären GIST mit einer Therapiedauer von 3 Jahren zugelassen. Die dreijährige adjuvante Gabe von Imatinib führt zu einer signifikant günstigeren medianen Überlebenszeit als die einjährige Gabe bei Hochrisiko-GIST, wobei die optimale Behandlungsdauer weiterhin unbekannt ist. Als Zweitlinientherapie beim metastasierten GIST sind Sunitinib und Regorafenib in den meisten europäischen Ländern zugelassen.

KNOCHENSARKOME**INZIDENZ UND EPIDEMIOLOGIE**

Sarkome des Skelettsystems sind seltener als die der Weichgewebe; in den USA machten sie im Jahr 2013 0,2 % aller neu diagnostizierten malignen Erkrankungen aus (ungefähr 2890 Fälle). Mehrere primär benigne Erkrankungen des Knochens besitzen das Potenzial einer malignen Transformation. Enchondrome und Osteochondrome können in Chondrosarkome übergehen. Fibrose Dysplasien, Knocheninfarkte und die Paget-Krankheit können entweder zur Entstehung eines undifferenzierten pleomorphen Sarkoms (UPS) oder eines Osteosarkoms führen.

KLASSIFIKATION**Benigne Tumoren**

Die häufigsten gutartigen Knochentumoren sind Enchondrome, Osteochondrome, Chondroblastome und Chondromyxoidfibrome, die alle vom Knorpelgewebe abstammen; osteoide Osteome und Osteoblastome, die sich von Osteoblasten ableiten; Fibrome und desmoplastische Fibrome, die aus fibrösem Bindegewebe entstehen; Häangiome, die vaskulären Ursprungs sind, und schließlich Riesenzell-tumoren, deren Ausgangsgewebe unklar ist.

Maligne Tumoren

Der häufigste maligne Tumor des Knochens ist das Plasmozytom (Kap. 136). Die vier häufigsten, nicht hämatopoetischen Tumoren des Knochens sind das Osteosarkom, das Chondrosarkom, das Ewing-Sarkom sowie das undifferenzierte pleomorphe Sarkom (UPS). Seltene maligne Tumoren sind das Chordom (von Resten der Chorda dorsalis abstammend), das Adamantinom (unklarer Histogenese) sowie das Hämangioendotheliom (vaskulären Ursprungs). Maligne Riesenzelltumoren entstehen durch neoplastische Osteoblasten, die den RANK-Liganden sezernieren. RANK-L kann durch Denosumab geblockt werden, was Knochenzerstörung aufhebt und eine -wiederherstellung ermöglicht.

Stadieneinteilung nach der „Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)“

Knochensarkome werden gemäß dem Staging-System der MSTS eingeteilt, das auf dem histologischen Grading und der Beziehung des Tumors zum entsprechenden anatomischen Kompartiment beruht. Eine römische Ziffer bezeichnet das Grading des Tumors: Stadium I für gut differenzierte Tumoren, Stadium II für wenig differenzierte Tumoren und Stadium III für Tumoren jeden Differenzierungsgrades, die lymphogen sind oder Fernmetastasen aufweisen. Darüber hinaus wird jedem Stadium ein Buchstabe zugewiesen, der die Beziehung des Tumors zum entsprechenden anatomischen Kompartiment repräsentiert. Tumoren, die mit A bezeichnet werden, sind innerhalb eines Kompartiments lokalisiert (beschränkt auf die anatomischen Grenzen des Kompartiments, in dem der Tumor entstanden ist), Tumoren, die mit B bezeichnet werden, überschreiten die Grenzen des Kompartiments (Infiltration in angrenzende Weichgewebestrukturen oder in angrenzende Knochen). Das TNM-System ist in Tabelle 119e-2 wiedergegeben.

OSTEOSARKOM

Osteosarkome, die mehr als 45 % aller Sarkome des Skeletts ausmachen, sind spindelzellige Tumoren, die histologisch durch die Bildung von Osteoid (nicht mineralisiertem Knochen) oder Knochengewebe gekennzeichnet sind. Ungefähr 60 % der Osteosarkome treten im Kindesalter und frühen Erwachsenenalter auf und weitere 10 % in der dritten Lebensdekade. Osteosarkome im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt entstehen häufig sekundär nach einer Strahlentherapie oder durch Transformation einer primär benignen Erkrankung wie der Paget-Krankheit. Das männliche Geschlecht ist 1,5- bis 2-mal häufiger betroffen als das weibliche. Prädisloktionsstellen für Osteosarkome sind die Metaphysen der langen Röhrenknochen. Die häufigsten Lokalisationen sind die distale Femur, die proximale Tibia und der proximale Humerus. Die Klassifikation der Osteosarkome ist komplex, wobei ungefähr 75 % der Tumoren in die Gruppe der „konventionellen“ oder „klassischen“ Osteosarkome eingeteilt werden können, welche die osteoblastischen, chondroblastischen und fibroblastischen Formen einschließt, und 25 % als „Varianten“ bezeichnet werden: (1) aufgrund ihrer klinischen Charakteristika, etwa beim Osteosarkom des Unterkiefers, dem postradiogenen Osteosarkom und dem auf eine Transformation einer vorausgegangenen Paget-Krankheit zurückgehenden Osteosarkom, (2) aufgrund morphologischer Eigenschaften, etwa beim teleangiektatischen oder beim kleinzelligen Osteosarkom oder dem epitheloiden Osteosarkom oder (3) aufgrund der Lokalisation, etwa beim paraossären und beim periostalen Osteosarkom. Die Diagnosestellung erfordert das Zusammenführen von klinischem, radiologischem und histopathologischem Befund. Die Patienten weisen initial meist eine schmerzhafte Schwellung des betroffenen Skelettabschnitts auf. Eine konventionelle Röntgenaufnahme zeigt meist eine ossäre Destruktion mit mottenfraßähnlicher Morphologie, eine periostale Reaktion mit dem Nachweis von Spiculae sowie eine manschettenartige Knochenneubildung im Bereich der angrenzenden Weichgewebe (Codman-Dreieck). Eine Computertomografie (CT) des Primärtumors ist am besten zur Einschätzung der ossären Destruktion und des Kalzifizierungsmusters geeignet, wogegen zur Beurteilung der intramedullären Tumordinfiltration bzw. der Infiltration umgebender Weichgewebe die Magnetresonanztomografie (MRT) sensitiver ist. Eine konventionelle Aufnahme der Thoraxorgane und eine Thorax-CT werden zum Nachweis/Ausschluss pulmonaler Metastasen durchgeführt. Ossäre Metastasen und können mittels Skelettszintigrafie oder Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomografie (FDG-PET) nachgewiesen werden. Osteosarkome sind fast stets hypervaskularisiert. Die Angiografie ist nicht zur Dia-

TABELLE 119e-2 Staging-System für Knochensarkome

| | | | |
|-------------------------|---|---|---|
| Primärtumor (T) | TX | Primärtumor nicht beurteilbar | |
| | T0 | Primärtumor nicht nachweisbar | |
| | T1 | Größter Tumordurchmesser ≤ 8 cm | |
| | T2 | Größter Tumordurchmesser > 8 cm | |
| T3 | Unregelmäßige Tumoren in der primären Knochenläsion | | |
| | Regionale Lymphknoten (N) | NX | Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar |
| | | N0 | Keine regionalen Lymphknotenmetastasen |
| Fernmetastasen (M) | N1 | Regionale Lymphknotenmetastasen | |
| | MX | Fernmetastasen nicht beurteilbar | |
| | M0 | Keine Fernmetastasen | |
| | M1 | Fernmetastasen | |
| | M1a | Lunge | |
| Histologischer Grad (G) | M1b | Andere entfernte Lokalisationen | |
| | GX | Grading nicht beurteilbar | |
| | G1 | Gut differenziert – niedrig maligne | |
| | G2 | Mäßig differenziert – intermediär maligne | |
| | G3 | Schlecht differenziert – hoch maligne | |
| G4 | Undifferenziert – hoch maligne (Ewing-Sarkome werden immer als G4 eingestuft) | | |

Stadiengruppierung

| | | | | |
|-------------|---------|----------|---------|--------------------|
| Stadium IA | T1 | N0 | M0 | G1,2 niedriggradig |
| Stadium IB | T2 | N0 | M0 | G1,2 niedriggradig |
| Stadium IIA | T1 | N0 | M0 | G3,4 hochgradig |
| Stadium IIB | T2 | N0 | M0 | G3,4 hochgradig |
| Stadium III | T3 | N0 | M0 | Jedes G |
| Stadium IVA | Jedes T | N0 | M1a | Jedes G |
| Stadium IVB | Jedes T | N1 | Jedes M | Jedes G |
| | Jedes T | Je-des N | M1b | Jedes G |

gnosestellung erforderlich, stellt jedoch die sensitivste Methode zur Überprüfung des Effektes einer präoperativen Chemotherapie dar. Die histopathologische Diagnose erfolgt nach Durchführung einer Stanzbiopsie (wenn möglich) oder nach einer offenen Biopsie des Tumors, wobei die Schnittführung so gewählt werden muss, dass hierdurch eine Extremitätenerhaltende Operation nicht gefährdet wird. Die meisten Osteosarkome zeigen einen geringen Differenzierungsgrad (high-grade, hoch maligne). Der wichtigste prognostische Faktor für das Langzeitüberleben ist das Ansprechen des Tumors auf eine zytostatische Therapie. Der gegenwärtige Goldstandard in der Therapie des Osteosarkoms besteht in der Durchführung einer präoperativen Chemotherapie, gefolgt von einer Extremitätenerhaltenden Operation (bei > 80 % der Patienten möglich) und einer anschließenden postoperativen Chemotherapie. Die Therapie erfolgt in Deutschland vorzugsweise im Rahmen der Cooperativen Osteosarkomstudie (COSS), in der alle Betroffenen registriert werden sollen (EURAMOS-Studien). Die wirksamsten Substanzen sind Doxorubicin, Ifosfamid, Cisplatin und hoch dosiertes Methotrexat mit Leucovorin®-Rescue. Die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie beim Osteosarkom ist durch prospektive, randomisierte Studien deutlich besser belegt als bei den Weichgewebesarkomen. Mit der gegenwärtigen Therapiestrategie wird bei Osteosarkomen der Extremitäten bei 60–80 % der Patienten ein Langzeitüberleben erreicht. Osteosarkome sind radioresistent; eine Strahlentherapie hat in der Routinebehandlung dieses Tumors keinen Stellenwert. Undifferenzierte pleomorphe Sarkome (UPS) des Knochens werden analog dem Vorgehen beim Osteosarkom behandelt. Bei älteren Patienten (> 30–40 Jahre) können die Chemotherapieschemata wegen der hohen Toxizität nur in stark adaptierter Form Anwendung finden (EUROBOSS-Studie).

■ CHONDROSARKOM

Chondrosarkome, die ungefähr 20–25 % aller Sarkome des Skeletts ausmachen, sind Tumoren des Erwachsenen und des alten Menschen (Altersgipfel in der 5.–6. Lebensdekade). Prädilektionsstellen sind die flachen Knochen des Schulter- und Beckengürtels sowie des proximalen Femurs, sie werden aber auch in den diaphysären Bereichen diagnostiziert. Chondrosarkome können sowohl de novo auftreten als auch durch eine maligne Transformation von Enchondromen entstehen, in seltenen Fällen auch von Knorpelkappen der Osteochondrome. Chondrosarkome zeigen einen eher langsamen Verlauf und äußern sich meist durch Schmerzen und eine Schwellung. Radiologisch zeigen die Tumoren häufig eine lobuläre Konfiguration mit einem gesprenkelten, punktierten oder anulären Kalzifizierungsmuster der kartilaginären Matrix. Die Unterscheidung gut differenzierter Chondrosarkome von benignen Läsionen durch radiologische und histologische Untersuchungen ist häufig schwierig. Daher gründet sich die Diagnose auf den klinischen Verlauf und die körperliche Untersuchung. Neu auftretende Schmerzen, klinische Entzündungszeichen sowie eine progrediente Größenzunahme des Tumors machen eine maligne Erkrankung wahrscheinlich. Die histologische Klassifikation ist komplex, allerdings gehören die meisten Chondrosarkome zu den klassischen Varianten der Erkrankung. Wie andere Sarkome des Skeletts metastasieren die wenig differenzierten Chondrosarkome bevorzugt in die Lunge. Die meisten Chondrosarkome sind chemotherapie-resistent, sodass die chirurgische Resektion des Primär- oder Rezidivtumors und der pulmonalen Metastasen die wichtigste Therapie darstellt. Allerdings gibt es zwei histologische Varianten, für die diese Regel nicht gilt. Beim entdifferenzierten Chondrosarkom handelt es sich um einen schlecht differenzierten Tumor, der histologisch dem Osteosarkom und dem malignen fibrösen Histiozytom ähnelt und der besser auf eine zytostatische Therapie anspricht. Mesenchymale Chondrosarkome, eine seltene Variante dieses Tumors, sind ebenfalls chemotherapiesensibel und können analog zum Ewing-Sarkom behandelt werden.

■ EWING-SARKOM

Ewing-Sarkome, die 10–15 % aller Sarkome des Skeletts ausmachen, treten häufig bei Jugendlichen auf und besitzen einen Altersgipfel in der 2. Lebensdekade. Das Sarkom liegt typischerweise in der Diaphyse langer Röhrenknochen, zeigt aber auch eine Affinität für flache Knochen. Die konventionelle Röntgenaufnahme kann eine charakteristische zwiebelschalenartige Periostreaktion mit einer ausgeprägten Weichgewebekomponente zeigen, die in der CT bzw. MRT dargestellt werden kann. Der Tumor ist charakterisiert durch Schichten monotoner, kleiner, runder und blauer Tumorzellen und kann mit einem Lymphom, einem embryonalen Rhabdomyosarkom oder einem kleinzelligen Karzinom verwechselt werden. P30/32, das Genprodukt von *mic-2* (lokalisiert auf den pseudoautosomalen Abschnitten des X- und Y-Chromosoms), ist ein Oberflächenmarker des Ewing-Sarkoms (und weiterer Tumoren aus der Gruppe der peripheren neuroektodermalen Tumoren [PNET]). Die meisten PNET entstammen Weichgeweben. Zu ihnen werden die Neuroepitheliome, die Askin-Tumoren (der Brustwand) und die Ästhesioneuroblastome gezählt. Ein glykogenhaltiges Zytoplasma, das durch die PAS-Färbung histochemisch nachgewiesen werden kann, ist ebenfalls charakteristisch für ein Ewing-Sarkom. Der klassische zytogenetische Marker der Erkrankung (und anderer PNET) ist die reziproke Translokation des langen Arms von Chromosom 11 und 22 [t(11;22)], die zur Synthese eines chimären Genproduktes mit unbekannter Funktion führt, das aus Anteilen des *fli-1*-Gens auf Chromosom 11 und des *ews*-Gens auf Chromosom 22 entsteht. Daher spricht man heute eher von der Gruppe der Ewing-Tumoren. Der Tumor zeigt einen sehr aggressiven Verlauf und wird daher primär als systemische Erkrankung aufgefasst. Häufige Metastasierungslokalisationen sind die Lunge und das Skelett sowie gelegentlich das Knochenmark. Die Prognose von Patienten mit Knochen- oder Knochenmarkmetastasen ist wesentlich schlechter als die bei ausschließlicher pulmonaler Metastasierung. Die systemische Chemotherapie stellt den Hauptpfeiler der Therapie von Ewing-Tumoren dar und wird sowohl vor als auch nach der Lokaltherapie durchgeführt. Mehrere zytostatische Substanzen sind wirksam, unter anderem Doxorubicin, Cyclophosphamid und Ifosfamid, Etoposid, Vincristin und Actinomycin D. In Europa haben sich fast alle relevanten Arbeitsgruppen auf ein gemeinsames Behandlungsprotokoll verständigt (EURO-Ewing-Studien). Bei Rezidiven werden oft Topotecan

oder Irinotecan in Kombination mit einem Alkylans gegeben. Die gezielte Therapie mit einem Anti-IGF1-Rezeptorantikörper in Kombination mit einem Inhibitor des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) hat in refraktären Fällen eine vielversprechende Aktivität. Die lokale Therapie der Tumoren besteht gewöhnlich aus einer extremitätenerhaltenden Operation und/oder einer Bestrahlung. Bei schwierigen operativen Verhältnissen kann zusätzlich zur Operation eine vor- oder nachgeschaltete Bestrahlung erforderlich sein. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei lokalisierten Tumorstadien um 80 %. Auch beim Vorliegen einer metastatischen Erkrankung ist eine Heilung möglich, vor allem bei Kindern unter 12 Jahren. Die wichtigsten Prognosekriterien sind dabei die Primärtumorgröße und der Erfolg der präoperativen Chemotherapie, gemessen am histologischen Regressionsgrad.

IN DEN KNOCHEN METASTASIERENDE TUMOREN

Das Skelett ist ein häufiger Metastasierungsort von Karzinomen der Prostata, der Brust, der Lunge, der Nieren, der Blase und der Schilddrüse sowie seltener von Lymphomen und Sarkomen. Prostata-, Mamma- und Bronchialkarzinome sind die Ursache von etwa 80 % aller Knochenmetastasen. Skelettmetastasen sind häufiger als primäre Knochentumoren. Die ossäre Metastasierung erfolgt vorwiegend hämatogen, eine lokale Infiltration des Knochens, ausgehend von Weichgewebetumoren, kann gelegentlich beobachtet werden. Mit abnehmender Häufigkeit sind die am häufigsten beteiligten Skelettabschnitte die Wirbelkörper, der proximale Femur, das Becken, die Rippen, das Sternum, der proximale Humerus und der Schädel. Knochenmetastasen können sowohl asymptomatisch verlaufen als auch zu Schmerzen, Schwellungen, neurologischen Beschwerden, die auf eine Kompression von Nervenwurzeln oder des Rückenmarkes zurückgeführt werden können, pathologischen Frakturen oder einer Knochenmarkkarzinose sowie Symptomen einer Hyperkalzämie führen.

Schmerzen sind das häufigste Symptom von Knochenmetastasen. Sie entstehen in der Regel allmählich über Wochen und sind häufig nachts stärker als am Tage. Entwickeln Patienten mit Rückenschmerzen neurologische Zeichen oder Beschwerden, so ist eine notfallmäßige Abklärung einer spinalen Kompression indiziert (Kap. 331). Nach wie vor werden etwa 50 % der Patienten mit Knochenmetastasen erst mit einer pathologischen Fraktur einer operativen Therapie zugeführt. Knochenmetastasen führen zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität von Tumorpatienten.

Knochenmetastasen können mit osteolytischen oder osteoblastischen Läsionen (oder beiden) einhergehen. Osteolytische Läsionen entstehen, wenn der Tumor Substanzen produziert, die zu einer lokalen Knochenresorption führen (Vitamin-D-ähnliche Substanzen, Prostaglandine oder Parathormon-ähnliche Verbindungen), oder wenn Zytokine sezerniert werden, welche die Aktivität von Osteoklasten steigern können (Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor). Osteoblastische Läsionen entstehen, wenn tumorinduzierte Zytokine zu einer Aktivierung von Osteoblasten führen. Im Allgemeinen werden osteolytische Läsionen am besten in konventionellen Röntgenaufnahmen diagnostiziert, bei einer Größe von weniger als 1 cm können sie allerdings der Diagnostik entgehen. Osteolytische Metastasen führen häufiger zu einer Hyperkalzämie und zur Ausscheidung Hydroxyprolin-enthaltender Peptide, die Ausdruck einer Destruktion der Knochenmatrix sind. Stehen osteoblastische Metastasen im Vordergrund, so können diese leicht durch eine Skelettszintigrafie nachgewiesen werden. In der konventionellen Röntgenaufnahme zeigt sich dann eine erhöhte Knochendichte bzw. eine Sklerosierung der betroffenen Abschnitte. Osteoblastische Metastasen sind mit erhöhten Serumaktivitäten der alkalischen Phosphatase assoziiert und können in ausgedehnten Fällen zu einer Hypokalzämie führen. Obwohl manche Tumoren überwiegend zu osteolytischen (z. B. Nierenkarzinome) und andere wiederum zu osteoblastischen Metastasen führen (z. B. Prostatakarzinome), können metastasierende Tumoren prinzipiell beide Arten von Knochenmetastasen hervorrufen und klinische Verläufe aufreten, in denen die eine oder die andere Art dominiert.

Bei älteren Patienten, insbesondere bei Frauen, muss eine metastatische Erkrankung der Wirbelsäule von einer Osteoporose abgegrenzt werden. Bei einer Osteoporose bleibt in der Regel die Kortikalis erhalten, während es im Rahmen einer Knochenmetastasierung gewöhnlich zu einer Destruktion derselben kommt.

BEHANDLUNG: KNOCHENMETASTASEN

Die Behandlung der Knochenmetastasen hängt von der Art der Tumorerkrankung und den Beschwerden ab. Manche Tumoren mit ossären Manifestationen sind heilbar (Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphom), andere können nur palliativ behandelt werden. Die systemische Therapie entspricht derjenigen der Grunderkrankung. Hormonabhängige Tumoren sprechen meist gut auf eine Hormontherapie an (Antiandrogene beim Prostatakarzinom, Tamoxifen oder Aromatasehemmer beim Mammakarzinom). Bisphosphonate wie Pamidronat hemmen die tumorbedingte Knochenresorption und führen zu einer Reduktion von Knochenschmerzen sowie zu einer Reduktion und Verzögerung skelettbedingter Komplikationen. Ihr hoher Stellenwert ist insbesondere beim multiplen Myelom und beim Mammakarzinom gesichert. Strontium-89, Samarium-153 und Radium-223 sind knochenaffine Radionuklide, die Antitumoreffekte haben und Symptome lindern. Denosumab, ein monoklonaler Antikörper, der an den RANK-Ligand bindet, hemmt die Osteoklastenaktivität und erhöht die Knochendichte. Bisphosphonate erhalten die Knochendichte und reduzieren das Frakturrisiko bei Patienten mit osteolytischen Metastasen. Ein sorgfältiges Monitoring von Elektrolyten und Kreatinin im Serum ist allerdings notwendig. Wenn die Stabilität eines tragenden Skelettanteils durch eine Metastase gefährdet ist, ist eine Bestrahlung oder eine prophylaktische operative Stabilisierung indiziert. Die Strahlentherapie ist zudem eine sehr effektive Therapie zur Beeinflussung von Knochenmetastasen-bedingten Schmerzen. Das Überleben hängt von der Prognose der Grunderkrankung ab. Knochenschmerzen sind ein häufiges Symptom einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung. Hier ist eine effektive Schmerztherapie unter Einsatz ausreichend hoher Dosen opiathaltiger Analgetika erforderlich. Die Therapie der Hyperkalzämie wird in [Kapitel 424](#) besprochen.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- DEMETRI GD, REICHARDT P, KANG YK et al: Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381 (9863):295–302, 2013
- FERRARI S, SUNDBY HALL K, LUKSCH R et al: Nonmetastatic Ewing family tumors: highdose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann Oncol* 22:1221–7, 2011
- JOENSUU H, ERIKSSON M, SUNDBY HALL K et al: Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 34(3):244–50, 2016
- JUDSON I, VERWEIJ J, GELDERBLUM H et al: Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(4):415–23, 2014
- RAY-COQUARD I, MONTESCO MC, COINDRE JM et al: Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol* 23:2442–9, 2012
- TRANS-ATLANTIC RPS WORKING GROUP: Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol* 22 (1):256–63, 2015
- VAN DER GRAAF WT, BLAY JY, CHAWLA SP et al: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379:1879–86, 2012
- WOLL PJ, REICHARDT P, LE CESNE A et al: EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13:1045–54, 2012