

Amputation nur im Ausnahmefall sinnvoll

Interdisziplinäre Therapie der Extremitäten-Weichteil-Sarkome

Weichteilsarkome sind eine Gruppe seltener und heterogener Tumore mesenchymalen Ursprungs. Mit 3 Erkrankungsfällen/100'000 machen sie nur ca. 0.7% aller Malignome aus (1). Aufgrund der Seltenheit wird empfohlen, Diagnostik und Therapie von Weichteilsarkomen an erfahrenen Zentren mit ausreichender Fallzahl durchzuführen (2).

Les sarcomes des tissus mous sont un groupe de tumeurs rares et hétérogènes d'origine mésenchymateuse. Avec 3 000 cas de maladie/100'000 ils ne représentent que 0,7% de toutes les tumeurs malignes (1). En raison de la rareté de ces tumeurs il est recommandé d'effectuer le diagnostic et la thérapie dans les centres expérimentés avec un nombre de cas suffisant (2).

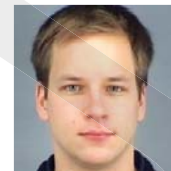
Weichteilsarkome entstehen am häufigsten in den Extremitäten (59%), gefolgt von Rumpf (18%), Retroperitoneum (13%) und Kopf/Hals (9%) (3). Standardtherapie resektabler Weichteilsarkome der Gliedmassen ist die Extremitätenerhaltende Operation, nur in Ausnahmefällen sollte eine Amputation durchgeführt werden (4). Bei high-grade, tiefgelegenen und grossen Sarkomen besteht die Indikation zur neoadjuvanten oder adjuvanten Radiotherapie. Mithilfe der multimodalen Therapie wird eine lokale Kontrolle bei 85–90% der Fälle erreicht und 5-Jahres Überlebensraten von >70% (5). Die Rolle der adjuvanten Chemotherapie ist weiterhin ungeklärt und sollte individuell mit den Patienten diskutiert werden.

Diagnostik

Bei Vorliegen eines unklaren Weichteiltumors soll ein Sarkom als Differentialdiagnose in Betracht gezogen und Bildgebung sowie Biopsiegewinnung interdisziplinär besprochen und geplant werden. Tumorboards erleichtern die Kommunikation unter den



Dr. med. Stephan Keller
St. Gallen



Dr. med. Paul Martin Putora
St. Gallen



Dr. med. Christian Rothermundt
St. Gallen

Fachdisziplinen: Chirurgen, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen und Onkologen nehmen an diesen Falldiskussionen teil und legen gemeinsam das diagnostische und therapeutische Prozedere fest.

Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung bei v.a. Weichteilsarkom verlangt meistens ein multimodales Vorgehen unter Einbezug von konventionellem Röntgen, Computertomographie (CT) und Kernspintomographie (MRI). Durch konventionelle Röntgenbilder kann ggf. eine Knochenbeteiligung oder Kalkablagerungen detektiert werden. Weiterführende Untersuchungen haben zum Ziel, die genauen lokalen Ausmasse des Tumors zu erfassen und die Beziehung zu umliegenden Strukturen zu evaluieren.

Standardverfahren zur Charakterisierung eines Weichteiltumors ist das MRI, dieses ist insbesondere bei der Abgrenzung von Umgebungs-Strukturen dem CT überlegen und wird auch in den ESMO Clinical Practice Guidelines als radiologisches Verfahren empfohlen (6). Eine MRI-Untersuchung kann Weichteile und Knochen mit der heutigen Technik exakt abbilden. Zum Ausschluss pulmonaler Metastasen wird vor Durchführung der definitiven Therapie bei bestätigtem Weichteilsarkom ein CT der Lunge veranlasst, nur in Ausnahmefällen reicht ein konventionelles Röntgen-Thorax Bild aus (RCX) (7).

Der Stellenwert der Positronenemissionstomographie (PET) beim Staging von Weichteilsarkomen ist unklar. In einer prospektiven Studie bei pädiatrischen Sarkompatienten wurde das PET mit konventionellen bildgebenden Verfahren (CT, MRI, RCX, Skelettszintigraphie und Sonographie) verglichen. Die PET Bildgebung war bei der Detektion von Lymphknoten-Beteiligung und Knochenbefall den anderen Modalitäten überlegen, während beim Nachweis von Lungenmetastasen das CT eine Sensitivität von 100% aufwies, die PET-Sensitivität lag lediglich bei 25% (8).

Histologie, Grading und Stadieneinteilung

Weichteilsarkome weisen zwar gemeinsame Charakteristika auf, sie unterscheiden sich jedoch bezüglich Morphologie, biologischem Verhalten, Prognose und Chemosensibilität. In den vergangenen

ABB. 1		Tumorstadien			
Stadium					
IA	T1a	NO	MO	G1, GX	
	T1b	NO	MO	G1, GX	
IB	T2a	NO	MO	G1, GX	
	T2b	NO	MO	G1, GX	
IIA	T1a	NO	MO	G2, G3	
	T1b	NO	MO	G2, G3	
IIB	T2a	NO	MO	G2	
	T2b	NO	MO	G2	
III	T2a, T2b	NO	MO	G3	
	alle T	N1	MO	alle G	
IV	alle T	alle N	M1	alle G	

Jahren ist die Systemtherapie spezifischer geworden und deshalb ist die Kenntnis der exakten Histologie von Bedeutung. Die pathologische Diagnostik von Weichteilsarkomen stützt sich auf Morphologie und Immunhistochemie und wird nach Bedarf durch molekularpathologische Methoden wie Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH) und Polymerase Chain Reaction (PCR) ergänzt. Der Pathologie-Bericht sollte die anatomische Lokalisation des Sarkoms, Tumorgrosse und Angaben zur Mitoserate im proliferativsten Tumoreal beinhalten.

Bei den mehr als 50 Weichteilsarkom-Subtypen ist die korrekte Einteilung von Bedeutung, diese richtet sich nach der WHO Nomenklatur (9). Unter Sarkom-Pathologen findet ein regelmäßiger Austausch statt und das Einholen von Zweitmeinungen wird gepflegt. Das FNCLCC Grading System basiert auf Tumor-Differenzierung, Mitoserate und Tumornekrose. Gemäss einer prospektiven Datensammlung ist der FNCLCC Grad ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Metastasen (10). Die Stadieneinteilung von Weichteilsarkomen erfolgt nach dem AJCC Staging System (11).

Chirurgische Diagnostik

Eine Gewebeprobe mit anschliessender histopathologischer Untersuchung ist zwingend indiziert, wenn nach bereits durchgeführter nicht-invasiver Diagnostik weiterhin ein Tumorverdacht besteht oder die Art und Dignität eines Tumors unklar sind. Die Biopsie ist bereits Teil der Therapie und muss daher gut geplant sein und sollte in einem definitiv behandelnden Spital von einem Tumorchirurgen durchgeführt werden (12). Das Ziel der Biopsie besteht darin, eine quantitativ und qualitativ ausreichende Menge an Tumorgewebe zu gewinnen, unter minimaler Kontamination benachbarten Gewebes und ohne negativen Einfluss auf die nachfolgende Therapie zu nehmen. Eine Kontamination kann zu Änderungen der operativen Strategie zwingen (Weichteildeckung und im Extremfall Amputation).

Vor Durchführung der Biopsie bedarf es einer genauen Planung. Es sollten nur periphere Tumoranteile biopsiert werden, der Zugang sollte in der Schnittführung der definitiven Operation liegen und es sollte ein direkter Zugang zum Tumor kürzesten Weg gewählt werden. Darüber hinaus muss auch die später notwendige Exzision des Biopsiekannals zusammen mit dem Tumorsektat berücksichtigt werden. Es wird dabei ein möglichst atraumatisches Vorgehen angestrebt, unter Vermeidung von Quetschungen und ohne Eröffnung zusätzlicher Kompartimente oder Gelenke. Es ist darauf zu achten, dass ausreichend und repräsentatives Tumorgewebe entnommen wird. Im Zweifelsfall empfiehlt sich eine Schnellschnittuntersuchung.

Geschlossene und offene Biopsie

Man unterscheidet zwischen geschlossener und offener Biopsie. Zu den **geschlossenen Biopsiearten** gehören die Nadelbiopsie (Stanzbiopsie) und die Feinnadelaspirationsbiopsie. Vorteile dieser sind, dass sie wenig invasiv sind, wenig kontaminierend sind und eine geringe Komplikationsrate aufweisen. Nachteile sind jedoch, dass eine geringere Gewebeprobe entnommen werden kann, die Exaktheit geringer ist (Treffsicherheit 85%) und es durch eventuelle Biopsiewiederholungen zu einer Diagnoseverzögerung kommen kann. Die geschlossenen Biopsien werden vorwiegend im Bereich der Wirbelsäule und im Bereich des Beckens eingesetzt.

ABB. 2 TNM-Klassifikation	
Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Primärtumor
T1	Primärtumor <5 cm
T1a	Oberflächlicher Tumor
T1b	Tiefer Tumor
T2	Primärtumor >5 cm
T2a	Oberflächlicher Tumor
T2b	Tiefer Tumor
Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre LK nicht beurteilbar
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Regionäre LK-Metastase
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Histologischer Grad	
GX	Grad nicht beurteilbar
G1	Grad 1
G2	Grad 2

Zu den **offenen Biopsie-Verfahren** gehören die Inzisionsbiopsie und die Exzisionsbiopsie. Die Inzisionsbiopsie ist die Methode der Wahl. Sie ist bezüglich der Sicherheit der histologischen Diagnose überlegen (13). Bei der Exzisionsbiopsie wird eine komplette Tumorentfernung zur histologischen Untersuchung im Sinne einer marginalen Resektion durchgeführt. Diese Exzisionsbiopsie ist allerdings nur bei kleinen oberflächlichen Weichteiltumoren von maximal 2 cm Durchmesser zulässig. Nachteile der offenen Biopsieart sind die erhöhte Komplikationsrate (Hämatom, Infekt, pathologische Fraktur) und der höhere Aufwand (sehr invasiv und Narkose).

Operative Therapie

Grundvoraussetzung für eine Operation ist die histologisch gesicherte Diagnose, die Operabilität des Patienten und die onkologische Erfahrung des Operateurs. Bei kurativem Therapieansatz ist die Operationsindikation bei Resektabilität des Tumors gegeben. Bei einem palliativen Therapieansatz ist die Operationsindikation abhängig von der Gesamtsituation des Patienten. Man unterscheidet zwischen vier Arten der Tumorsektion:

Bei der **intraläsionalen Resektion** bleibt entweder makro-, oder zumindest mikroskopisch Tumorgewebe zurück, wie z.B. bei der Resektion und Biopsie durch Kürettage, deshalb spielt diese Methode nur zur palliativen Tumorverkleinerung eine Rolle.

Bei der **marginalen Resektion** findet die Resektion entlang der Pseudokapsel des Tumors statt, welche Satellitenläsionen enthalten kann. Histologisch unterscheidet man zwischen „marginal 1“ und „marginal 2“. „Marginal 1“ bedeutet makro- und mikroskopische Tumorfreiheit, „marginal 2“ bedeutet, dass makroskopisch im Gesunden reseziert wurde, dass der Tumor die Resektionsränder aber mikroskopisch erreicht (entspricht einer R1-Resektion).

Die **weite Resektion** ist heute das Standardverfahren bei Weichteilsarkomen, dabei wird eine Entfernung des gesamten Tumors in einem Stück durchgeführt (14). Die Resektionsgrenze verläuft durch gesundes Gewebe. Die Inzision und der komplette Zugang

für die Biopsie inklusive Redon-Austrittsstellen müssen entfernt werden. Der Resektionsrand im gesunden Gewebe sollte mindestens 2 cm betragen. In der Nähe von grossen Nerven und Gefässen ist dies jedoch technisch und funktionell manchmal nicht möglich und der Resektionsrand beträgt nur wenige Millimeter. Auch in diesen Regionen sollte das Resektat von gesundem Gewebe bedeckt sein. Je nach Lagebeziehung, müssen auch Gefässe und Nerven mitreseziert und anschliessend überbrückt werden.

Bei einer **radikalen Resektion** wird der Tumor zusammen mit dem tumortragenden Kompartiment unter Mitnahme der logenbegrenzenden Faszien en bloc mit der darüber liegenden Hautspindel einschliesslich der Narbe, der Probeexzision und des Biopsiekanales, entfernt. Aus dem Resektionsausmass ergibt sich die R-Klassifikation: Ist mikroskopisch kein Residualtumor mehr nachweisbar, ist dies eine R0-Resektion. Bleibt mikroskopisch Tumorgewebe zurück, handelt es sich um eine R1-Resektion. Kann man makroskopisch Tumorgewebe sehen, so ist dies eine R2-Resektion.

Die operative Therapie von Patienten mit Weichgewebesarkomen an Gliedmassen ist überwiegend Extremitäten-erhaltend möglich. Jedoch sind funktionelle Einschränkungen, abhängig von Tumorlokalisation und Tumorgrosse, nicht immer vermeidbar. Diese sind auch durch rekonstruktive Techniken nicht immer zu kompensieren. Die Indikation zur Amputation, sowohl in kurativer als auch palliativer Intention, ist nur nach Ausschöpfung aller multimodalen Therapieoptionen und Einholung einer Zweitmeinung zu erwägen, da die Prognose durch eine Amputation in der Regel nicht positiv zu beeinflussen ist. Allgemeine Operationskomplikationen sind die Wundheilungsstörung, Infektion, Gefäss-Nerven-Läsion, Venenthrombose und die Lungenembolie.

Chemotherapie

Gemäss einer Metaanalyse von 14 Studien zur adjuvanten Doxorubicin-basierten Chemotherapie bei Weichteilsarkomen führt diese zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, jedoch nicht zu einem statistisch signifikant besseren Gesamtüberleben. Gemäss Subgruppenanalysen profitieren am ehesten Patienten mit high-grade Sarkomen und Weichteilsarkomen der Extremitäten, sowie Tumoren zwischen 5 und 10 cm.

Männer scheinen eher einen Vorteil durch die adjuvante Chemotherapie zu haben als Frauen (15). Diese retrospektiven Auswertungen sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren und können bestenfalls eine Entscheidungshilfe in individuellen Situationen sein.

Kritisch muss bemerkt werden, dass in den Studien verschiedene Weichteilsarkom-Subtypen behandelt wurden, inklusive low-grade Histologien und zudem eine Vielzahl unterschiedlicher Chemotherapie-Schemata zum Einsatz kam. Eine randomisierte italienische Studie prüfte 5 Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit Epirubicin und Ifosfamid bei high-grade Weichteilsarkomen und zeigte zunächst einen beachtlichen Überlebensvorteil für die Patienten im Chemotherapie-Arm (16), welcher jedoch bei längerem Follow-up nicht mehr statistisch signifikant war (17). Die EORTC 62931 Studie ist noch nicht publiziert; in dieser randomisierten Studie wurde ebenfalls die adjuvante Chemotherapie evaluiert und es konnte keine Verbesserung des Gesamtüberlebens demonstriert werden.

Die Datenlage ist unbefriedigend und schafft keine Klarheit darüber, ob nicht doch bei einzelnen, ausgewählten Patienten eine adjuvante Chemotherapie sinnvoll wäre. Wichtig ist es, bei der Entscheidung und bei Diskussionen mit Patienten

zu bedenken, dass die intensiven Chemotherapie-Kombinationen für die Patienten eine grosse Belastung darstellen, einerseits wegen der stationären Aufenthalte zur Verabreichung und andererseits wegen der potentiellen Nebenwirkungen: Myelosuppression mit Gefahr von Fieber in Neutropenie, Mukositis, Nephrotoxizität, Kardiotoxizität und Neurotoxizität.

Bei nicht primär resektablen Weichteilsarkomen kann eine neoadjuvante Chemotherapie evaluiert werden, wobei hierfür Kenntnisse über die Empfindlichkeit der einzelnen Sarkom-Subtypen von Relevanz sind. Alternativ besteht die Option der isolierten Extremitätenperfusionstherapie (ILP), welche an einigen ausgewählten Zentren der Schweiz durchgeführt wird.

Zusammenfassung

Bei der Behandlung von Weichteilsarkomen der Extremitäten bedarf es Radiologen, die anhand der Bildgebung den Tumor charakterisieren, repräsentative Areale bei der Biopsiegewinnung festlegen und Aussagen zur Abgrenzbarkeit von benachbarten Strukturen bei der Planung der Resektion treffen, Chirurgen, die ihre Möglichkeiten und Grenzen kennen, zur Realisierung funktionserhaltender Operationen und Vermeidung inkompletter Exzisionen, Radioonkologen, die Risiken und Chancen der neoadjuvanten oder adjuvanten Radiotherapie abzuschätzen wissen, Onkologen, die in einzelnen Fällen mit dem Patienten über Für und Wider der adjuvanten Chemotherapie zu sprechen wissen – Ärzte, die im interdisziplinären Dialog, die für den Patienten bestmögliche therapeutische Strategie und Sequenz festlegen.

Dr. med. Stephan Keller, Klinik für Orthopädie

Dr. med. Paul Martin Putora, Klinik für Radio-Onkologie

Dr. med. Christian Rothermundt, Klinik für Onkologie/Hämatologie

Kantonsspital St. Gallen

Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen

christian.rothermundt@kssg.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Sarkomen sollte nur an oder in Kooperation mit spezialisierten Zentren durchgeführt werden
- ◆ Die frühe interdisziplinäre Besprechung ist von zentraler Bedeutung
- ◆ Eine Behandlungsentscheidung sollte auf die individuelle Situation des Patienten eingehen

Messages à retenir

- ◆ Le diagnostic, le traitement et les soins des sarcomes doit être effectué uniquement dans des centres spécialisés ou en coopération avec eux
- ◆ L'entretien pluridisciplinaire précoce est d'une importance centrale
- ◆ Les décisions thérapeutiques doivent répondre à la situation individuelle du patient

Literatur:

1. <http://www.nicer.org>. Nicer- Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration. [Online]
2. Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, Livingstone AS, Franceschi D, Koniaris LG. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients.
3. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1987 Apr;205(4):349-59.
4. Ghert MA, Abudu A, Driver N, Davis AM, Griffin AM, Pearce D, White L, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, Wunder JS. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity.
5. Cleator SJ, Cottrill C, Harmer C. Pattern of local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for soft tissue sarcoma.
6. Casali PG, Blay JY and experts, ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
7. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas.
8. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial.
9. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon : IARC Press, 2002.
10. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.
11. (AJCC), American Joint Committee on Cancer Staging. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition. s.l. : Springer Science and Business Media LLC (SBM), 2010.
12. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 May.
13. Kasraeian S, Allison DC, Ahlmann ER, Fedenko AN, Menendez LR. A comparison of fine-needle aspiration, core biopsy, and surgical biopsy in the diagnosis of extremity soft tissue masses. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Nov;468(11):2992-3002.
14. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Oct;(415):4-18.
15. Collaboration, Sarcoma Meta-analysis. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet.* 1997 Dec 6;350(9092):1647-54.
16. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, Olmi P, Buonadonna A, Pignatti G, Barbieri E, Apice G, Zmerly H, Serraino D, Picci P. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 1;19(5):1238-47.
17. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, Boz G, Gherlinzoni F. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology.* 2003;65 Suppl 2:80-4.
18. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):197-203.