

Extremitäten-Weichteil-Sarkom des Erwachsenen

Stellenwert der Radiotherapie

Weichteilsarkome (WTS) sind eine heterogene Gruppe maligner Neoplasien entstehend in Muskeln, Bindegewebe, Sehnen, Blutgefässen, Lymphgefässen oder Fettgewebe. WTS können zwar überall entstehen, in etwa 50% sind jedoch die Extremitäten betroffen. Charakteristisch ist die relativ seltene lymphogene, häufige hämatogene Metastasierung (positiv korreliert zur Tumorgrosse), und das Faktum einer hohen lokalen Kontrolle auch sehr grosser Tumoren, was meist durch Kombination von Operation und adjuvanter Radiatio erreicht wird. Von zentraler Bedeutung für ein Fall-spezifisch optimales Vorgehen ist die prätherapeutische interdisziplinäre Besprechung. Ziel des lokalen therapeutischen Konzepts ist der Extremität- bzw. Funktionserhalt.

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont un groupe hétérogène de tumeurs malignes qui surviennent dans les muscles, le tissu conjonctif, les tendons, les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les tissus adipeux. Les STM peuvent se produire partout, mais dans environ 50% les extrémités sont affectées. La métastase lymphatique relativement rare est la métastase hématogène fréquente (positivement corrélée à la taille de la tumeur) et le fait d'un haut contrôle local même des tumeurs de très grande taille, ce qui est réalisé d'habitude par une combinaison de chirurgie et radiothérapie adjuvante, sont caractéristiques. La réunion interdisciplinaire pré thérapeutique est d'une importance capitale pour une approche optimale au cas par cas. L'objectif de l'approche thérapeutique local est la conservation de l'extrémité et de sa fonction.

Diagnosestellung

Histopathologische Diagnostik

Meist steht eine kleine Stanzbiopsieprobe zur Verfügung (Tab. 1). Diese erweist sich in >80% der Fälle als diagnostisch ausreichend, wenn der Pathologe die klinische Symptomatik, Anamnese und radiologische Befunde kennt, um das diagnostische Gewebe

TAB. 1	Histopathologische Diagnostik bei Weichteilschwellungen
<p>Biopsie (offen, Stanze, FNP: US-, CT-, EUS- gesteuert) H&E und Standardfärbung (Zytologie: PAP, DQ und Zellblock)</p>	
<p>Differentialdiagnose</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinische Situation (Präsentation, Anamnese) - Radiologie („makroskopische“ Befunde, Topographie) 	
<p>Zusatzuntersuchungen (nach Differentialdiagnose)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunhistochemie - Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH) - Polymerase-Kettenreaktion (PCR) 	
<p>Ziel: Integrative Diagnostik</p>	



PD Dr. med.
Gabriela Studer
Zürich



PD Dr. med.
Beata Bode
Zürich



Prof. Dr. med. Dr.
Bruno Fuchs
Zürich

optimal für gezielte Zusatzuntersuchungen nutzen zu können. In unklaren Fällen kann eine offene Biopsieentnahme ergänzt werden.

Klassifikation

Weichteiltumoren (WTT) werden aufgrund der mikroskopischen Ähnlichkeit mit normalen Gewebetypen benannt und klassifiziert. Das Konzept der Vorläuferzelle (cell of origin) für WTT wurde in den letzten Jahren durch Entdeckung tumorspezifischer, reproduzierbarer genetischer Aberrationen revidiert und angepasst. Einige wenige WTT treten in enger Nachbarschaft zum morphologisch ähnlichen Normalgewebe, die meisten jedoch in histogenetisch nicht-verwandter Umgebung auf. Das moderne Konzept der Pathogenese interpretiert die Vorläuferzelle als eine Präkursor- bzw. Stammzelle, welche unter dem Einfluss der durch genetische Aberration veränderten Kontrolle von Differenzierung und Wachstum ein Gewebeplus bildet, das an ortständiges Gewebe erinnern kann, jedoch meist nicht Normalgewebetypen ähnelt. Die WHO-Klassifikation enthält eine wachsende Kategorie von WTT ohne Analoga im normalen Gewebe (1). In den letzten Jahrzehnten wurden mittels klassischer Zytogenetik erst die chromosomalen Aberrationen beschrieben, ergänzt in den Folgejahren durch immer präzisere molekulargenetische Methoden. Heute wird von >30% WTT mit relativ einfachen Karyotypen mit reproduzierbaren Aberrationen ausgegangen (Tab. 2).

Bildgebung / initiales Staging

Als Methode der Wahl zur Primärtumor-Darstellung gilt derzeit die MRI. Die Abklärung von Abdomen und vor allem Lunge als häufigstes Zielorgan hämatogener Metastasierung erfolgt mittels CT.

Therapie

Das therapeutische Standardvorgehen ist die komplette chirurgische Resektion (R0), in Stadien >T1a (Tab. 3) meist in Kombination mit einer Radiotherapie (www.NCCN.org).

Chirurgie

Um eine R0-Resektion zu erreichen, müssen lokale Anatomie und Tumorbiologie berücksichtigt werden. Tumoren nahe dem Gefäss-Nervenbündel sind kombiniert mit einer Radiotherapie zu behandeln, andernfalls mit dem Gefässnervenbündel zu reseziieren. Mit

den Patienten müssen Vor- und Nachteile des Vorgehens auf die Funktion genau besprochen werden. Wenn Weichteildefekte entstehen, soll eine tiefe Schwelle bestehen, diese mit einem gestielten oder aber freien Muskel-Haut-Transplantatlappen zu decken, insbesondere wenn in Kombination mit Radiotherapie. Ein optimales Resultat ist nur möglich, wenn eine exzellente Koordination zwischen Orthopädischem Onkologen, Rekonstruktivem Chirurg und Radioonkologen erfolgt.

Radiotherapie (RT)

Die Lokalkontrolle nach Kombinationsbehandlung mit organerhaltender Operation und RT wurde vor mittlerweile 30 Jahren in einer prospektiv randomisierten NCI-Studie als der Amputation gleichwertig belegt (2).

Indikationen

Ziel des Gesamtbehandlungskonzepts ist die möglichst funktionserhaltende makro- und mikroskopisch komplette Resektion (R0), wobei relativ weite Resektionsränder (RR) erforderlich sind. Dies ist in vielen Fällen aufgrund von Tumorgrösse, Lage bzw. Nähe zu Gefäss-Nervenbündeln nicht funktionserhaltend möglich. Der Wert der adjuvanten Radiatio liegt darin, knappere chirurgische RR zu ermöglichen (durch Sterilisierung peritumoralen Mikrobefalls) mit dadurch besserem Erhalt von Muskeln, Nerven, Gefässen, Knochen oder Gelenken. Unter präoperativer RT kann zudem eine Tumorverkleinerung eintreten– dies hauptsächlich beim niedriggradigen myxoiden Liposarkom (~80% Reduktion, vs <1% bei high grade Sarkomen (3)).

Wenn eine Exzision unter onkologisch suffizienten Konditionen funktionserhaltend erfolgen kann, ist die Radiatio unnötig, was meist für kleinere oberflächliche Tumoren gilt. Die RT kommt somit vornehmlich zum Einsatz bei Tumoren >5 cm, anatomisch tiefer Lage (ggf. auch wenn <5 cm), und/oder Nähe zu Gefäss-Nervenbündeln, bzw. Grad 3 (high grade) -Tumoren. Die Einschätzung der technischen Machbarkeit einer funktionserhaltenden suffizienten Resektion durch den/die Chirurgen/In ist oft zentral, da sonst zumindest die Gefässe rekonstruiert werden müssen.

Die adjuvante (= prä- oder postoperative) RT steigert die Lokalkontrolle um ~30% (von ~70% auf >95%); dies gilt auch für Grad 1 („low grade“) -Sarkome (4). Die RT hat keinen nachgewiesenen Effekt auf Fernmetastasierung und Gesamtüberlebensrate.

RT-Sequenz

Die Tumorkontrollrate zeigte sich in einer prospektiv randomisierten kanadischen Studie (5) vergleichbar nach präoperativer (präopRT) vs. postoperativer RT (postopRT) (mit nicht-signifikanter Tendenz zugunsten der präRT), Tab. 4 (4–8); das Langzeit-Nebenwirkungsprofil war deutlich günstiger nach präRT, da diese kleinere Volumina und tiefere Dosis zulässt (Tab. 5). Höhere Dosen und/oder grössere RT-Volumina gehen einher mit höheren Nebenwirkungsraten, wobei RT-Frühnebenwirkungen passager, Spätnebenwirkungen typischerweise persistent sind (sigmoidale (nicht-lineare) strahlenbiologische Dosis-Wirkungskurve: substantiell steigende Nebenwirkungsrate durch wenig mehr Dosis im Hochdosisbereich).

Die Wundkomplikationsrate war doppelt so hoch im präopRT-Arm obgenannter Studie (35% vs 17%, (5); anzumerken ist hier, dass die beschriebenen Komplikationen wenig schwerwiegend

TAB. 2 Molekulare Klassifikation der Weichteilsarkome	
<p>Einfache Karyotypen mit reproduzierbaren genetischen Veränderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Translokationen <ul style="list-style-type: none"> – Synovialsarkom – Ewing-Sarkom – Myxoides LPS – Dermatofibrosarcoma protuberans – ... • Amplifikationen <ul style="list-style-type: none"> – Gut differenziertes/dedifferenziertes LPS – Angiosarkom (strahlenassoziiert) • Mutationen, aktivierend <ul style="list-style-type: none"> – Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) – Intramuskuläres Myxom – Fibromatose (Desmoid-Tumor) • Mutationen, Funktionsverlust <ul style="list-style-type: none"> – Epitheloides Sarkom 	<p>Komplexe Karyotypen ohne typische Aberrationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Undifferenziertes Sarkom – Leiomyosarkom – Myxofibrosarkom – Angiosarkom – Pleomorphes LPS – Pleomorphes RMS – ...
<p>LPS: Liposarkom, RMS: Rhabdomyosarkom</p>	

waren, und diese Daten vor der Ära der modulierten, gewebeschonenden RT (vor ~2002) (siehe RT-Technik) erhoben wurden.

Die präopRT beinhaltet ein normofraktioniertes Dosis-Äquivalent von 50Gy, mit grosszügigen Abständen vom Tumor inklusive Ödem; je nach benachbarter Anatomie (natürliche anatomische Barrieren) sind knappere Ränder möglich. Der Biopsiekanal ist einzuschliessen; dieser sollte entsprechend kurz, und über/am Tumor gelegen sein. Die postopRT erfordert Dosen von 60–66Gy, für makroskopische Residuen ~70Gy. Die Volumina sind prinzipiell grösser

TAB. 3 Stadien-Einteilung der Weichteilsarkome				
UICC Stadien (7. Auflage, gültig ab 2010)				
IA	T1a: <=5cm, oberflächlich*	N0, NX	M0	niedriggradig
	T1b: <=5cm, tief	N0, NX	M0	niedriggradig
IB	T2a: >5cm, oberflächlich*	N0, NX	M0	niedriggradig
	T2b: >5cm, tief	N0, NX	M0	niedriggradig
IIA	T1a	N0, NX	M0	hochgradig
	T1b	N0, NX	M0	hochgradig
IIB	T2a	N0, NX	M0	hochgradig
III	T2b	N0, NX, N1	M0	hochgradig
	jedes T	N1**	M0	jedes G
IV	jedes T	jedes N	M1	jedes G
<p>Anmerkung: bei dreistufigem System: niedriggradig: Grad 1, hochgradig: Grad 2 und 3; bei vierstufigem System niedriggradig: Grad 1 und 2, hochgradig: Grad 3 und 4</p> <p>* oberflächlich: oberhalb der oberflächlichen Faszie gelegener Tumor, diese nicht infiltrierend; alle retroperitonealen, mediastinalen und Becken –WTS werden als tiefe Tumoren klassifiziert</p> <p>**regionäre Lymphknotenmetastasen</p>				

TAB. 4 Kontrollraten nach adjuvanter Radiotherapie (RT)					
RT-Sequenz (Ref.)	Zentrum	Anzahl PatientInnen	5-J. -Lokalkontrolle <5 / 5–10 / >10 cm	5-J.-Metastasenfreiheit	5-J.-Überleben Gesamt- / Krankheitsfreies
präoperative RT(5)	prosp. kanad. Multi-zenterstudie	94	>95% (3.3 Jahre)	~75% (3.3 Jahre)	~88% / ~65% (3.3 Jahre)
postoperative RT (5)	prosp. kanad. Multi-zenterstudie	96	>95% (3.3 Jahre)	>70% (3.3 Jahre)	~70% / ~65% (3.3 Jahre)
postoperative RT (4)	NCI, Bethesda, MD	70	~98%	~80%	~85%
prä- oder postop. RT (8)	MDACC, Houston TE	1225	83%	71%	n.a. / 73%
prä- oder postop. RT (7)	system. Review	4579	90%	n.a.	n.a.
definitive RT (6)	MGH, Boston, MA	112	72% / 42% / 25%		52% / 36%

TAB. 5 Vorteile der präoperativen Radiotherapie				
Radiotherapie	Dosis	Spättoxizität meist persistierend	Wundkomplikationen (transient)* (5)	Tumorkontrolle (lokal, distant, Überleben)
präoperative Radiotherapie (5)	50Gy	(+): gering	++ (35%)	gleich gut
postoperative Radiotherapie (5)	66Gy	+++ : relevant	++ (17%)	gleich gut

als bei präopRT, da alle Stichkanäle (Biopsie, Drainagen), Narben, und intraoperativ tangierte Areale einzuschliessen sind.

Bei lokal inoperablem Tumor/Ablehnung der Amputation durch Patient/In, bzw. internistischer Kontraindikation zur Operation ist eine **alleinige (definitive) RT** grundsätzlich möglich (Dosen von ~70Gy erforderlich); die Nutzen-Risiko-Ratio ist im Einzelfall

abzuschätzen. Beschrieben sind Lokalkontrollraten von ~60% (72% für Tumoren bis 5cm, 42% für 5–10 cm, 25% bei >10cm) (6).

RT-Technik

Häufigst eingesetzte Technik ist die perkutane RT mittels Linearbeschleuniger. Heutzutage ist dank moderner hochkonformaler Techniken (Intensitäts-modulierte RT (IMRT) oder Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy (VMAT)) eine optimierte Schonung anatomischer Nachbarstrukturen möglich (Abb. 1). Dies resultiert in einer geringeren Frühnebenwirkungsrate (Hautrötung), vor allem aber einer besseren Spättoleranz (Indurierung/Fibrosierung des bestrahlten Gewebavolumens, distale Oedembildung, bei Dosen >50Gy auf längere Knochenabschnitte die Komplikation einer Radioosteonekrose).

Manche Zentren setzen (intraoperative) Brachytherapie ein. Letztere kann in Rezidivsituationen bei gegebener Vorbestrahlung eine nochmalige lokal eng umschriebene Dosisapplikation bei geringer Umgebungsbelastung ermöglichen. Die an wenigen Zentren bestehende Möglichkeit der Perkutanbestrahlung unter regionaler Hyperthermie (lokale Erwärmung des Gewebes auf >/=42°C) ist technisch aufwändig, deren Überlegenheit derzeit nicht gesichert.

Adjuvante Chemotherapie

Bislang konnte kein gesicherter Benefit gezeigt werden, obwohl sich dies in naher Zukunft ändern könnte (z.B. Trabectedin; myxoides Liposarkom); der Einsatz beschränkt sich derzeit in der kurativen Situation bei Erwachsenen auf typischerweise bei pädiatrischen PatientInnen vorkommende Entitäten (Ewing Sarkom, Rhabdomyosarkom).

Follow up

Der empfohlene Nachsorgeerhythmus beinhaltet 3–6-monatlich klinische Kontrollen inklusive pulmonaler Bildgebung (myxoiden Liposarkom: auch abdomino-pelvin) im 1.–3. Jahr, danach in

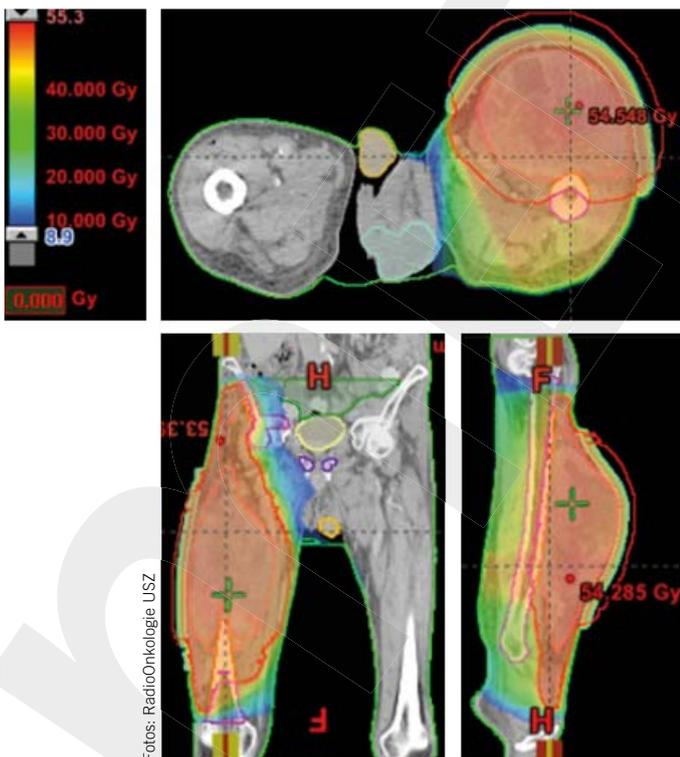


Abb. 1: Intensitäts-modulierte Radiotherapie – Beispiel eines Patienten mit präoperativer Bestrahlung eines Weichteilsarkoms im linken Oberschenkel

etwa 6–12-monatlichen Abständen bis mind. 5 Jahre nach Therapie, anschliessend alle 1–2 Jahre. Technik und Frequenz der lokalen Bildgebung sind abhängig von der klinischen Beurteilbarkeit.

PD Dr. med. Gabriela Studer

Leitende Aerztin RadioOnkologie USZ
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
gabriela.studer@usz.ch

PD. Dr. med. Beata Bode

Leitende Ärztin Institut für Klinische Pathologie
Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich
beata.bode@usz.ch

Prof. Dr. med. Dr. Bruno Fuchs

Leiter Tumorchirurgie,
Uniklinik Balgrist, Forchstr. 340, 8008 Zürich
bruno.fuchs@balgrist.ch

Literatur:

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, (ed). Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002.
2. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al: The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann Surg 1982;196:305-315.
3. Roberge D, Skamene T, Nahal A et al: Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. Radiother and Oncol 2010;97:404-407
4. Yang JC, Chang AE, Baker AR et al: A randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 16:197-203, 1998
5. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al: Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomized trial. Lancet 359:2235-2241, 2002
6. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD et al: Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. Int J Rad Oncol Biol Phys 2005, 852-859
7. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E: A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. Acta oncol 2003; 42(5-6):516-31
8. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW et al: Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy. An analysis of 1225 patients. Cancer 2003;15;97(10):2530-43

Take-Home Message

- ◆ Weichteil-Raumforderungen sollten prinzipiell histopathologisch untersucht werden (häufigste Sarkom-Diagnose verzögernde klinische Fehldiagnosen: ‚Hämatom‘/, ‚Lipom‘/, ‚Zyste‘/, ‚Muskelhypertrophie‘); die korrekte histopathologische Diagnose ist wegweisend für die weiteren therapeutischen Schritte
- ◆ Als initiale lokale Bildgebung sind Schichtbilder (MRI > CT) erforderlich; die Ultraschalluntersuchung als alleinige präoperative Bildgebung ist insuffizient
- ◆ Von zentraler Bedeutung für ein Fall-spezifisch optimales Vorgehen ist die prä-therapeutische interdisziplinäre Besprechung im Rahmen eines Sarkomboards (mit Vertretern aus Chirurgie, Radioonkologie, Pathologie, Radiologie, Onkologie)
- ◆ Das therapeutische Vorgehen der Wahl ist die komplette chirurgische Resektion (R0), oft in Kombination mit einer adjuvanten RT
- ◆ Die präoperative RT erfordert weniger Strahlendosis und ein kleineres RT-Volumen, mit entsprechend geringeren Spätnebenwirkungen, und ist deshalb der postoperativen RT vorzuziehen
- ◆ Biopsie- und Drainage-Kanäle wie Narben sollten möglichst tumornah gelegt werden – im Hinblick auf eine allfällig erforderliche adjuvante RT (RT-Volumen!)

Messages à retenir

- ◆ Les lésions des tissus mous doivent, en principe être examinés de façon histopathologique, (les diagnostics cliniques erronés retardant le diagnostic d'un sarcome les plus fréquents sont: « hématome » / « lipome » / kyste / hypertrophie musculaire). Le diagnostic histopathologique correcte est essentiel pour les mesures thérapeutiques
- ◆ Comme imagerie initiale locale des images (IRM > CT) sont nécessaires. L'ultrason comme seule imagerie préopératoire est insuffisant
- ◆ La discussion pré-thérapeutique pour une approche thérapeutique spécifique au cas par cas dans le cadre de la conférence un board de sarcome interdisciplinaire (avec des représentants de la chirurgie, radio-oncologie, pathologie, radiologie, oncologie) est d'une importance centrale
- ◆ L'approche thérapeutique de choix est la résection chirurgicale complète, souvent en combinaison avec une radiothérapie adjuvante
- ◆ La radiothérapie pré-opératoire nécessite une dose de rayonnement inférieure et un volume de radiothérapie plus petit, avec en conséquence une diminution des effets secondaires tardifs, et elle est donc à préférer à la radiothérapie post-opératoire
- ◆ Les canaux de biopsie et de drainage comme les cicatrices devraient être placés aussi près de la tumeur que possible – en vue d'une radiothérapie adjuvante éventuellement nécessaires (volume de radiothérapie)