



Sarkome

Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und
Nachsorgeuntersuchungen in Tirol

Vorwort

Sarkome gehören zur Gruppe der bösartigen mesenchymalen Tumoren und können im gesamten Körperbereich entstehen. Sie sind im Vergleich zu anderen Tumoren selten.

Wichtigstes Ziel der Therapie ist die Heilung der PatientInnen. Zur Erreichung dieses Zieles ist die frühzeitige Vorstellung der PatientInnen in Schwerpunktkliniken mit großer Erfahrung auf diesem Gebiet absolut notwendig. Insbesondere sollte dies vor dem ersten invasiven Eingriff (diagnostische Probeentnahme) erfolgen. Nur durch die dort mögliche enge Zusammenarbeit von erfahrenen Radiologen, Pathologen, Psychoonkologen, Orthopädischen Chirurgen, Plastischen Chirurgen, Chirurgen, Strahlentherapeuten und internistischen sowie pädiatrischen Onkologen kann die nach internationalen Erkenntnissen notwendige Therapie durchgeführt werden. Zur optimalen Therapie sind die einzelnen Behandlungsschritte zu koordinieren und zeitlich abzustimmen.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Ewald Wöll Univ.-Prof. Dr. W. Eisterer
gemeinsame Leitung und Koordination

Obmann
1. Obmann-Stv.
2. Obmann-Stv.
Schriftführer
1. Schriftführer-Stv.
2. Schriftführer-Stv.
Kassier
Ärzttekammervertreter

TAKO Vorstand

Univ.-Prof. DI Dr. Peter Lukas	Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Gattringer	Innere Medizin, Kufstein
Univ.-Prof. Dr. Günther Gastl	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Ewald Wöll	Innere Medizin, Zams
ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer	Innere Medizin, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Univ.-Doz. Dr. Eberhard Gunsilius	Hämatologie & Onkologie, Innsbruck
Dr. Stefan Kastner	Ärzttekammer Tirol

Mitwirkende in der Arbeitsgruppe Weichteilsarkome

Koordinator

ao. Univ.-Prof. Dr. Reto Bale	Radiologie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Johannes Bodner	Radiologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Alexander De Vries	Radioonkologie, Feldkirch
ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer	Innere Medizin, Innsbruck
OA Dr. Helmut Eiter	Radioonkologie, Feldkirch
Univ.-Doz. Dr. Michael Fiegl	Innere Medizin, Innsbruck
Univ.-Prof. Dr. Franz-Martin Fink	Pädiatrie, St. Johann in Tirol
OA Dr. Andreas Klein-Franke	Pädiatrie, Innsbruck
OA Dr. Martin Freund	Radiologie, Innsbruck
Dr. Alfons Kreczy	Pathologie, Coburg
Univ.-Prof. Dr. Martin Krismer	Orthopädie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Meister	Pädiatrie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Roy-Cesar Moncayo-Naveda	Nuklearmedizin, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Michael Nogler MSc	Orthopädie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner MSc	Chirurgie, Salzburg
Univ.-Doz. Mag. Dr. Franz Rachbauer MAS	Orthopädie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Schoeller	Plastische Chirurgie
Priv.-Doz. Dr. Consolato Sergi	Pathologie, Innsbruck
ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Bernd Stöckl MAS	Orthopädie, Innsbruck
Dr. Arpad Sztankay	Strahlentherapie-Radioonkologie, Innsbruck
Prim. Univ.-Doz. Dr. Ewald Wöll	Innere Medizin, Zams
ao. Univ.-Prof. Dr. Bettina Zelger	Pathologie Innsbruck

Koordinator

Satz, Gestaltung und Version

Dr. Eugen Preuß pdl, Innsbruck
Version 1.2
Copyright: pdl 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Unklare Läsion in den Weichteilen	9
1.1	Diagnostischer Algorithmus	
1.1.1	Tumorverdacht	
1.1.2	Tumorverdacht oder sicherer Tumor verlangt eine Biopsie	10
1.2	Histopathologische Diagnostik	12
2	Weichteilpathologie	13
2.1	Diagnostischer Algorithmus	
2.1.1	Klinischer Tumorverdacht	
2.1.2	Makroskopische Aufarbeitung	15
2.2	Histopathologische Diagnostik	16
2.2.1	CAVE Limitationen eines Gradings bei Weichteilsarkomen	17
2.2.3	Eine Alternative ist das im deutschsprachigen Raum verwendete Grading-System nach Harlapp et al.	18
3	Weichteilsarkome des Erwachsenenalters	21
3.1	Allgemeines	
3.2	Histologie	22
3.3	Histologisches Grading	24
3.4	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	
3.5	Stadieneinteilung nach TNM und Grading (AJCC 2002)	
3.6	Therapieempfehlungen nach Stadieneinteilung	25
3.6.1	Stadium I (exkl. T2b) – niedrig maligne	
3.6.2	Stadium I (T2b), II und III – hoch maligne, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen	
3.6.3	Stadium IV – Lymphknotenbefall	26
3.6.4	Stadium IV – Viscerale Erkrankung	
3.6.5	Rezidiv	
4	Weichteilsarkome im Kindesalter	27
4.1	Basisinformationen	
4.1.1	Definition	
4.1.2	Klassifikation und Stadieneinteilung	
4.2	Leitsymptome	
4.3	Diagnostik	28
4.3.1	Diagnostik des Primärtumors	
4.3.2	Biopsie	
4.3.3	Histopathologische Diagnostik	

29	4.4	Therapie
	4.4.1	Rationale
	4.4.2	Chemotherapie
	4.4.3	Lokoregionäre Therapie
30	4.5	Verlaufsdagnostik und Nachsorge
	4.5.1	Untersuchung des Tumors bzw. der Tumorregionen
31	4.5.2	Spätfolgendagnostik
32	5	Der unklare Knochenbefund oder die unklare Knochenläsion
	5.1	Definition
	5.2	Anamnese
	5.3	Diagnostik
	5.3.1	Klinische Diagnostik
33	5.3.2	Apparative Diagnostik
	5.3.3	Mikroskopische Untersuchung – Biopsie
35	6	Ewing Sarkome
	6.1	Die Familie der Ewing-Sarkome
	6.2	Histologische Klassifikation
36	6.3	Stadieneinteilung und Malignitätsgrad
37	6.4	Therapie
38	6.4.1	Lokaler Tumor aus der Ewing-Sarkom-Gruppe
	6.4.2	Metastasierender Tumor aus der Ewing-Sarkom-Gruppe
	6.4.3	Rezidivierender Tumor aus der Ewing-Sarkom-Gruppe
39	7	Osteosarkom
	7.1	Allgemeines
	7.2	Histologische Klassifikation (nach WHO)
40	7.3	Stadieneinteilung und Malignitätsgrad
42	7.4	Therapie
	7.4.1	Niedrig maligne Osteosarkome
	7.4.2	Hoch maligne Osteosarkome
43	7.4.3	Metastasierendes Osteosarkom
	7.4.4	Rezidivierendes Osteosarkom

8	Chondrosarkom	44
8.1	Allgemeines	
8.2	Histologische Klassifikation (nach WHO Nr. 6 nach Schajowicz 1994)	45
8.3	Stadieneinteilung und Malignitätsgrad	46
8.3.1	TNM-Klassifikation maligner Knochentumoren (UICC, Wittekind und Wagner 1997)	
8.3.2	Stadieneinteilung der malignen muskuloskelettalen Tumoren nach Enneking 1986	47
8.3.3	Spezielle Stadieneinteilung beim Chondrosarkom (Schajowicz 1994)	
8.3.4	Besonderheiten bei der Dignitätsbeurteilung chondroider Tumoren	
8.4	Therapie	48
9	Literatur	50

1 Unklare Läsion

in den Weichteilen

Weichteilläsionen umfassen die heterogene Gruppe aller Läsionen der extraskeletalen Gewebe mesodermaler und neuroektodermaler (peripheres Nervengewebe) Herkunft. Im Folgenden wird das diagnostische Procedere von Läsionen erläutert, bei denen noch nicht klar ist, welcher Herkunft und Dignität sie sind. Da die histologische Diagnose noch aussteht, muss allen möglichen Differenzialdiagnosen Rechnung getragen werden.

Die Zuordnung zu einer spezifischen Entität entsprechend der geltenden WHO Klassifikation, die Angabe des Differenzierungsgrades, sowie des Tumorstadiums sind das Ziel dieses diagnostischen Algorithmus.

1.1 Diagnostischer Algorithmus

1.1.1 Tumorverdacht

Schwellung, LK-Schwellung, ev. schmerzhafte Schwellung, lokale Entzündungszeichen, Lähmungen, selten B-Symptomatik.

A. Basisdiagnostik

Anamnese: Familiäre Tumoranamnese, hereditäre Erkrankungen, Chemische Noxen, Strahlenexposition, Immunosuppression, allgemeines Leistungsvermögen, Körpergewicht, Fieber, Nachtschweiß

Klinische Untersuchung: Lokalisation, Inspektion, Palpation

Röntgenuntersuchung

Sonographie

Labordiagnostik

B. Spezielle Diagnostik

Der Mindeststandard der bildgebenden Diagnostik umfasst Sonographie sowie bei Malignitätsverdacht MRI. Nach Maßgabe der Dinge entscheidet der behandelnde Radiologe, ob es einer weiterführenden bildgebenden Diagnostik bedarf.

Lokal: Sonographie auch bei klinisch gutartigen Läsionen durchzuführen. Bei tiefen Läsionen und jedem Malignitätsverdacht MRI. Evtl. CT, Angiographie, DAS, PET.

Lokoregional: LK klinisch, Sonographie, evtl. CT/MRI

Extraregional: Untersuchung typischer Primärtumororgane und Metastasierungsorgane

Systemisch: Skelettszintigraphie, spez. Labordiagnostik, PET

Definition

Tumorverdacht

Basisdiagnostik

Spezielle Diagnostik

interdisziplinäres Tumorboard

Wenn Tumor sicher ausgeschlossen werden kann (keine Raumforderung nachweisbar oder Raumforderung durch eine nichttumoröse Erkrankung erklärbar) wird die Diagnostik beendet.

Gibt es bei der Grunddiagnostik einen Hinweis auf Malignität (oberflächliche Tumoren > 5 cm, tiefe Läsionen) so ist die Vorstellung und Besprechung in einem interdisziplinären Tumorboard angezeigt. Bei Erwachsenen muss zumindest ein Internist hinzugezogen werden, bei Kindern und Jugendlichen ein Pädiater.

1.1.2 Tumorverdacht oder sicherer Tumor verlangt eine Biopsie

Ziel einer Biopsie ist es eine qualitativ und quantitativ ausreichende Menge an Tumorgewebe zu gewinnen, ohne die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen. **Es wird empfohlen, dass die Biopsie von der definitiv behandelnden Klinik durchgeführt wird.**

Grundregeln

A. Grundregeln der Biopsieentnahme

- Entnahme der Probe im Extremitätenbereich soweit distal wie möglich.
- Zugang = kürzester Weg, notwendige Entfernung des Biopsiekanals bei der definitiven OP muss berücksichtigt werden.
- keine Ausdehnung des Eingriffs zur subtotalen Tumorextirpation, außer bei kleinen (bis 2 cm) oberflächlichen Tumoren
- keine Eröffnung zusätzlicher Kompartimente oder Gelenke
- keine Kontamination von Gefäß-Nerven-Strängen
- Drainageausleitung aus der Wunde oder in unmittelbare Nähe des Wundwinkels
- atraumatische Operationstechnik (z.B. Intrakutannaht) und subtile Blutstillung
- ausreichende Gewebsmenge – eine verlässliche Angabe der Menge, die die sichere Diagnose garantiert, nicht möglich, stark abhängig von der Homogenität/Inhomogenität des Tumors und auch von der Tumorgroße.
- Meidung von Quetschung oder sonstiger Zerstörung des Gewebverbandes
- Repräsentanz muss gewahrt sein, vitales Gewebe sollte entnommen werden (ev. Kontrolle im Gefrierschnitt)

B. Biopsietechniken

a. Geschlossene Verfahren

Feinnadelaspirationsbiopsien besitzen *nur eingeschränkte Aussagekraft*, da nur zytologische Untersuchung möglich.

Nadelbiopsie geführt durch Bildgebung, wenig Gewebe, oft nicht repräsentativ für die Gesamtläsion, oft auch mehrere Stanzzyylinder für etwaig notwendige Immunhistochemie und Zytogenetik notwendig. Die Entnahme sollte durch den definitiv operierenden Chirurgen oder unter dessen Anleitung gemacht werden. Der Biopsiekanal muss bilddokumentiert werden (Foto der Einstichstelle mit dem nächstgelegenen Gelenk als Maßstab und Orientierungshilfe oder CT-Bilddokumentation).

b. Offene Verfahren

Inzisionsbiopsie mit partieller operativer Freilegung des Tumors und Entnahme einer ausreichenden Gewebsprobe, die man makroskopisch beurteilen kann (vital oder nekrotisch). Sie ist von der diagnostischen Sicherheit Feinnadelbiopsien überlegen und daher zu empfehlen.

Exzisionsbiopsien mit kompletter marginaler Resektion des Tumors nur bei oberflächlichen Läsionen mit einem Durchmesser bis 2 cm zulässig.

Die Entscheidung welche der entsprechenden Gewebsentnahmearten die geeignete sei wird im Einzelfall individuell entschieden.

C. Beim Einsenden zu beachten

- Korrekte Beschriftung der Präparate, Orientierung mittels Fadenmarkierungen, ev. perioperative Fotodokumentation als Orientierungshilfe beilegen. Manchmal Anwesenheit des Operateurs bei der makroskopischen Aufarbeitung notwendig.
- Präparat unfixiert *rasch* ad Pathologie und hier Aufteilung für Histo- diagnostik, Zytodiagnostik etc. (insbesondere bei pädiatrischen Tumoren)
- Oder Fixierung in neutral gepuffertem 10%-igem Formaldehyd in adäquatem Einsendegefäß
- Einsendezettel ausgefüllt mit Angabe wichtiger klinischer Befunde
- Übersendung bildgebender Befunde

Feinnadelaspiration

Nadelbiopsie

Inzisionsbiopsie

Exzisionsbiopsie

1.2 Histopathologische Diagnostik

Zuordnung der Entitäten entsprechend der geltenden WHO-Klassifikation. In zweifelhaften Fällen erfolgt die Einholung einer Zweitmeinung an internationalen Referenzzentren.

Grundsätzlich muss das gesamte entnommene Gewebe vom Pathologen makroskopisch beurteilt werden und es liegt in seiner Kompetenz das Gewebe weiter aufzuteilen, um einerseits die histologische und andererseits zytogenetische und molekulare Untersuchungen zu ermöglichen. Auch wenn Gewebe für Wissenschaft und Forschung entnommen wird, muss das unter Aufsicht des Pathologen geschehen der die diagnostische Letztverantwortung trägt.

2 Weichteilpathologie

Weichteilläsionen umfassen die heterogene Gruppe aller Läsionen der extraskeletalen Gewebe mesodermaler und neuroektodermaler (peripheres Nervengewebe) Herkunft.

Die Aufgaben des Pathologen umfassen:

- Benennung des Sarkomtyps (**Klassifikation**)
- Ausdehnung des Sarkoms, ev. Metastasierung (**Staging**)
- Differenzierungsgrad des Tumors (**Grading**)
- Beurteilung des Verhaltens zu den Absetzungsrändern (**Radikalität**)

Die Zuordnung zu einer spezifischen Entität erfolgt entsprechend der geltenden WHO Klassifikation, die Angabe des Differenzierungsgrades wird entsprechend eines üblichen dreistufigen Gradings empfohlen und die des Tumorstadiums entsprechend der gültigen TNM-Klassifikation.

Im Folgenden wird das histopathologische diagnostische Procedere dieser Läsionen erläutert.

2.1 Diagnostischer Algorithmus

2.1.1 Klinischer Tumorverdacht

Gibt es bei der klinischen Diagnostik einen Hinweis auf Malignität (oberflächliche Tumoren > 5 cm und alle tiefen Läsionen) so ist die Vorstellung und Besprechung in einem interdisziplinären Tumorboard (inklusive Radiodiagnostik, Pathologie und Onkologie) angezeigt. Bei Erwachsenen muss zumindest ein Internist hinzugezogen werden, bei Kindern und Jugendlichen ein Pädiater.

Tumorverdacht oder sicherer Tumor verlangt eine histologische Abklärung

Ziel einer Gewebentnahme ist es, eine qualitativ und quantitativ ausreichende Menge an Tumorgewebe zu gewinnen, ohne die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen. Kleine oberflächliche Läsionen können a priori vollständig exzidiert werden. **Bei bioptischer Abklärung wird empfohlen, dass eine Biopsie von der definitiv behandelnden Klinik durchgeführt wird.**

a. Biopsietechniken

Zielen auf eine Zuordnung, ob ein Tumor neoplastisch oder reaktiver Natur ist und in Folge vor allem, ob mesenchymaler Herkunft oder nicht. Eine definitive Diagnose und ein definitives Grading sind nicht immer möglich, aber

Aufgaben des Pathologen

interdisziplinäres Tumorboard

Biopsietechniken

geschlossene Verfahren

je nach Tumorgrad kann eine perioperative Strahlentherapie geplant werden. Präoperative Chemotherapien spielen im Erwachsenenalter derzeit eine untergeordnete Rolle.

Geschlossene Verfahren

Feinnadelaspirationsbiopsien besitzen *nur eingeschränkte Aussagekraft*, da nur zytologische Untersuchung möglich.

Nadelbiopsie geführt durch Bildgebung, wenig Gewebe, oft nicht repräsentativ für die Gesamtläsion, oft auch mehrere Stanzzyylinder für etwaig notwendige Immunhistochemie und Zytogenetik notwendig. Die Entnahme sollte durch den definitiv operierenden Chirurgen oder unter dessen Anleitung gemacht werden. Der Biopsiekanal muss bilddokumentiert werden (Foto der Einstichstelle mit dem nächstgelegenen Gelenk als Maßstab und Orientierungshilfe oder CT-Bilddokumentation).

offene Verfahren

Offene Verfahren

Inzisionsbiopsie mit partieller operativer Freilegung des Tumors und Entnahme einer ausreichenden Gewebeprobe, die man makroskopisch beurteilen kann (vital oder nekrotisch). Sie ist von der diagnostischen Sicherheit Feinnadelbiopsien überlegen und daher zu empfehlen. Bei der Inzisionsbiopsie ist eine Gewebsquantität von mindestens einem Kubikzentimeter erstrebenswert.

Exzisionsbiopsien mit kompletter marginaler Resektion des Tumors nur bei oberflächlichen Läsionen mit einem Durchmesser bis 2 cm zulässig.

Die Wahl der entsprechenden Gewebsentnahme wird bei jedem Fall individuell entschieden.

Tumorektomie, weite lokale Resektion, Kompartmentektomie, radikale Exzision, Amputation.

Beim Einsenden zu beachten:

- Angabe der Lokalisation
- korrekte Beschriftung der Präparate, Orientierung mittels Fadenmarkierungen, ev. perioperative Fotodokumentation als Orientierungshilfe beilegen. Manchmal Anwesenheit des Operateurs bei der makroskopischen Aufarbeitung notwendig.
- Präparat entweder unfixiert rasch ad Pathologie, vorort und hier Aufteilung für Histodiagnostik, Zytogenetik etc. (insbesondere bei pädiatrischen Tumoren) oder Fixierung in 10%-igem neutral gepuffertem Formalin in adäquat großem Einsendegefäß.

- Einsendezettel ausgefüllt mit Angabe wichtiger klinischer Befunde
- Übersendung bildgebender Befunde (bzw. aus dem interdisziplinären Board bereits bekannt)

2.1.2 Makroskopische Aufarbeitung

Ein makroskopischer Befund soll auf folgende Punkte eingehen:

a. Einleitende Bemerkungen

- Die klinischen Angaben aus der Zuweisung werden in den Befund übernommen – frisch oder fixiert eingelangt
- Mit Markierung (z.B. Fadenmarkierung) eingelangt oder nicht – Evtl. perioperative Fotodokumentation oder Skizze zur Orientierung mitgesandt (diese ist in den Befund zu übernehmen)

b. Fotodokumentation der Makroskopie optional

Wird aus forensischen Gründen und zu Lehrzwecken empfohlen.

c. Makroskopische Beschreibung

- Operationspräparat orientieren und beurteilen (Größe, erkennbare mitresezierte regelrechte Strukturen beschreiben)
- Tuschemarkierung des Resektionsrandes und Tuschefixierung
- Größe des Tumors
- Verhalten zu den Absetzungsrändern, Abstände zu den Resektionsrändern vermessen. Ist eine Faszia mitreseziert oder liegt der Absetzungsrand dem Periost an?
- Farbe
- Konsistenz (gelatinös, weiß glänzend, derb oder weich, kalzifizierend/knochenhart)
- Schnittfläche (homogen oder heterogen, Nekrosen, Einblutungen, Zysten)
- Voroperation? Narbe? Stanzkanal?
- Lymphknoten (falls Lymphadenektomie): Zahl, Schnittfläche

Tuschefixierlösung
4250 ml Aqua dest.
250 ml Essigsäure konzentriert
500 ml 37% Formaldehyd
Tuschemarkiertes Präparät ca. 10 Sekunden lang in der Fixationslösung (Tauchbad) fixieren.

makroskopische Befundung

makroskopische Beschreibung

Tuschefixierlösung

Zuschnitt

d. Zuschnitt

- Tumorgewebe aus den makroskopisch unterschiedlich differenzierten Anteilen (empfohlen wird 1 Block pro cm Tumordurchmesser)
- Belegschnitte, die das Verhalten des Tumors zum Absetzungsrand histologisch dokumentieren (makroskopisch 5 cm tumorfrei muss nicht aufgearbeitet werden!)
- Belegschnitte, die das Verhalten des Tumors zu angrenzenden Geweben zeigen
- für sehr große Tumore, insbesondere retroperitoneal, sind selten mehr als 10 - 12 Blöcke notwendig.
- bei Lymphadenektomien alle Lymphknoten histologisch aufarbeiten

Lokalisation

Lokalisation und v.a. ob oberflächlich oder im tiefen Weichgewebe gelegen (dermal, subkutan, subfaszial, intramuskulär, intraabdominell, retroperitoneal, andere). Resektionstyp vermerken. Die Tumorgöße soll angegeben werden. Zuordnung der Entitäten entsprechend der geltenden WHO-Klassifikation, Beurteilung des Tumorgrades und der Absetzungsränder. In zweifelhaften Fällen erfolgt die Einholung einer Zweitmeinung an internationalen Referenzzentren.

histopathologischer Befund

Ein histopathologischer Befund soll das Wachstumsmuster und besondere Tumorqualitäten (faszikulär, storiform, fischgrätenartig, plexiform, myxoid, „palisading“, drüsig wie in biphasischen Tumoren oder „patternless“) beschreiben, auf zytologische Merkmale (spindelzellig, rundzellig, epithelioid, polymorphzellig) und die mitotische Aktivität (Mitosezahl pro 10 HPFs soll angegeben werden, gezählt wird mit dem x 40 Objektiv) eingehen und das Verhalten des Tumors zu den Absetzungsändern kommentieren; sowie Regressionsareale und das Ausmaß an Nekrosen beschreiben, auf Gefäßleinbrüche achten und beschreiben, ob ein Entzündungsinfiltrat vorhanden ist oder nicht.

Der Tumorgrad soll angegeben werden, wobei nicht bei allen Weichteilsarkomen der Tumorgrad ein aussagekräftiger Parameter für die Biologie ist (z.B. epithelioides Sarkom, alveolar soft part sarcoma, Klarzellsarkom). In solchen Fällen wird die Biologie der entsprechenden Läsion im Befund kommentiert. Empfohlen wird das dreistufige Grading System der Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), das sich aus drei signifikanten Malignitätskriterien (Tumordifferenzierung, Mitosezahl und Nekrosen) zusammensetzt. Der Differenzierungsgrad hängt vom histologischen Typ/Subtyp ab.

FNCLCC Grading System

Parameter	Charakterisierung	Score
Differenzierung	ähnlich Normalgewebe	1
	Tumortyp klar (z.B. alveolar soft part sarcoma)	2
	embryonal, undifferenziert, Tumortyp unklar	3
Mitoserate	0 - 9/10HPF	1
	10 - 19/10HPF	2
	> 20/10HPF	3
Tumornekrose (mikroskopisch)	keine	0
	< 50%	1
	> 50%	2
Grad 1		Total Score 2,3
Grad 2		Total Score 4,5
Grad 3		Total Score 6,7,8

2.2.1 CAVE: Limitationen eines Gradings bei Weichteilsarkomen

Per definitionem high grade sind:

- Ewing Sarkome/ Maligner primitiver neuroektodermaler Tumor
- Rhabdomyosarkome (außer spindelzellige Variante)
- Angiosarkome
- Pleomorphe Liposarkome
- Osteosarkome der Weichteile (extraossär)
- mesenchymale Chondrosarkome
- Desmoplastic small round cell tumor
- extrarenaler Rhabdoidtumor

Per definitionem low grade sind:

- gutdifferenzierte Liposarkome/atypischer lipomatöser Tumor
- Dermatofibrosarcoma protuberans
- infantile Fibrosarkome
- Angiomatoides MFH

CAVE

high grade

low grade

Grading
ohne große Bedeutung

prognostisch hilfreiches
Grading

Grading System
nach Harlapp et al.

Nicht zu graden bzw. Grading nicht von großer prognostischer Bedeutung, häufig Metastasen innerhalb von 10 - 20 Jahren:

- Alveolar soft part sarcoma
- Klarzellsarkom
- epithelioides Sarkom
- Synovialsarkom
- "Low grade" fibromyxoides Sarkom

Grading sinnvoll, prognostisch hilfreich:

- Liposarkome (myxoid, rundzellig, dedifferenziert, composite Varianten)
- Leiomyosarkome
- maligner peripherer Nervenscheidentumor
- adulte Fibrosarkome
- Myxofibrosarkome

Tumore mit unterschiedlichen Verläufen, dzt. kein etabliertes Grading-System:

- Hämangioperizytom
- Synovialsarkom
- Myxoides Chondrosarkom
- Maligner Granularzelltumor
- Malignes Mesenchymom

2.2.3 Eine Alternative ist das im deutschsprachigen Raum verwendete Grading-System nach Harlapp et al.

Parameter	Charakterisierung	Bewertungszahl
Nekrosen	nein	0
	ja	1
Mitosen	< 3/10HPF	0
	3 - 20/10HPF	1
	> 20/10HPF	2

Malignitätsgrad	Bewertungszahl (Mitosen)	Bewertungszahl (Nekrosen)
Grad 1	0	0
	0	1
Grad 2	1	0
	1	1
	2	0
Grad 3	2	1

Grading System
nach Harlapp et al.

Folgende Subtypen werden um einen Grad erniedrigt (Maluspunkt):

- gutdifferenziertes lipomähnliches Liposarkom
- myxoides Liposarkom

Maluspunkt

Folgende Subtypen werden um einen Grad erhöht (Bonuspunkt):

- alle Subtypen des Rhabdomyosarkoms
- Neuroblastom
- extraskeletales Ewingsarkom

Bonuspunkt

Es ist im Befund anzugeben nach welchem Gradingssystem beurteilt wurde.

Unbedingt im Befund beurteilt werden müssen:

- Verhalten zu mitresezierten umgebenden Strukturen und zu den Absetzungsändern.
- Hinweis für eine präexistente benigne Läsion (neurogene Neoplasien)
- Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall sehr ungewöhnlich, außer bei Angiosarkomen, epithelioiden Sarkomen und Synovialsarkomen)
- Ergebnisse der durchgeführten Zusatzuntersuchungen (Zusatzfärbungen histochemisch und immunhistochemisch, Elektronenmikroskopie, DNA Flow Zytometrie, Zytogenetik)

CAVE: reaktive Läsionen können Weichteilsarkome imitieren:

Noduläre Faszitiis

Proliferierende Faszitiis

Intravaskuläre papilläre endotheliale Hyperplasie

Myositis ossificans

Panniculitis ossificans

CAVE

histopathologische Befundung

Eine histopathologische Befundung muss als Ziel haben, jeden Fall einer spezifischen Entität der WHO-Klassifikation zuzuordnen, dennoch bleiben in der Weichteilpathologie auch nach Befragung von Experten einzelne Fälle, die nicht zuzuordnen sind und in diesen Fällen sollte eine beschreibende Wertung vorgenommen werden (z.B. niedrig-maligner mesenchymaler Tumor, wahrscheinlich keine Metastasierungstendenz oder zellreiches, spindelzelliges Sarkom, nicht weiter zuzuordnen, Grad I, Gesamtexzision mit 2 cm Sicherheitsabstand ist anzustreben). Eine Reduktion der Diagnostik auf „maligner Weichteiltumor, low oder high grade“ ist abzulehnen und wird keinesfalls der Biologie der ca. 150 Entitäten des WHO Atlas gerecht. Die immunhistochemische Aufarbeitung ist ein unabdingbarer Bestandteil der Weichteilpathologie, die molekularbiologischen Untersuchungen spielen in der Routine bei manchen Entitäten eine Rolle (Ewing/PNET, extraskelatalen myxoiden Chondrosarkomen, myxoid/rundzelligen und dedifferenzierten Lipo-sarkomen).

Grundsätzlich muss das gesamte entnommene Gewebe vom Pathologen makroskopisch beurteilt werden, und es liegt in seiner Kompetenz, das Gewebe weiter aufzuteilen, um einerseits die histologische und andererseits zytogenetische und molekulare Untersuchungen zu ermöglichen. Auch wenn Gewebe für Wissenschaft und Forschung entnommen wird, muss das unter Aufsicht des Pathologen geschehen, der die diagnostische Letztverantwortung trägt.

Für die Qualitätssicherung der histologischen Diagnostik sollte bei histologisch schwer einzuordnenden Läsionen eine konsiliarische Zweitbeurteilung eingeholt werden.

3 Weichteilsarkome

des Erwachsenenalters

3.1 Allgemeines

Weichteilsarkome sind maligne Neoplasien des Weichteilgewebes, dazu zählen alle nicht epithelialen Gewebe mit Ausnahme des retikuloendothelialen Systems, des Stützgewebes, sowie der Glia.

Weichteilsarkome machen in etwa 1% aller Malignome aus, die Inzidenz beträgt 2 - 3 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Beim Erwachsenen sind alle Altersgruppen betroffen, wobei ein Gipfel um das 50. Lebensjahr besteht.

Die Ätiologie der Weichteilsarkome ist größtenteils unklar, es ist jedoch ein gehäuftes Auftreten von Weichteilsarkomen nach Strahlenexposition (besonders Fibrosarkome und MFH), sowie nach Exposition mit PVC und Asbest beschrieben. Darüber hinaus kann in sehr seltenen Fällen ein Lymphangiosarkom als Folge eines chronischen Lymphödems auftreten. Genetische Faktoren spielen in Einzelfällen eine Rolle (z.B. Neurofibromatose).

Die Lokalisation betrifft zu über 60% die Extremitäten, davon in 3/4 aller Fälle die untere Extremität, in 1/4 die obere Extremität. 9% der Weichteilsarkome treten im Kopf- Halsbereich auf, 31% am Stamm und davon ~40% retroperitoneal.

Weichteilsarkome der Extremitäten metastasieren am häufigsten in die Lunge, viscerale und retroperitoneale Weichteilsarkome auch in die Leber. Metastasen an anderen Lokalisationen sind möglich, aber weniger häufig. Lymphogene Metastasierung findet man besonders bei Synovialsarkomen, Klarzellsarkomen, Epitheloiden Sarkomen und Angiosarkomen.

gehäuftes Auftreten

Metastasierung

3.2 Histologie

Die Einteilung erfolgt nach WHO 2002. Hier erfolgt eine Beschränkung auf intermediäre und maligne Formen.

1. Adipocytic Tumours

Intermediate (locally aggressive)	Atypical lipomatous tumour / well differentiated liposarcoma
Malignant	Dedifferentiated liposarcoma Myxoid liposarcoma Round cell liposarcoma Pleomorphic liposarcoma Mixed-type liposarcoma Liposarcoma, not otherwise specified

2. Fibroblastic / Myofibroblastic Tumours

Intermediate (locally aggressive)	Superficial fibromatoses, Desmoid type fibromatoses Lipofibromatoses
Intermediate (rarely metastasizing)	Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma (incl. Lipomatous haemangiopericytoma) Inflammatory myofibroblastic tumour Low grade myofibroblastic sarcoma Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma Infantile fibrosarcoma
Malignant	Adult fibrosarcoma Myxofibrosarcoma Low grade fibromyxoid sarcoma Hyalinizing spindle cell tumour Sclerosing epitheloid fibrosarcoma

3. So-called Fibrohistiocytic Tumours

Intermediate (rarely metastasizing)	Plexiform fibrohistiocytic tumour Giant cell tumour of soft tissue
Malignant	Pleomorphic "MFH"/Undifferentiated pleomorphic sarcoma Giant cell "MFH"/Undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells Inflammatory „MFH"/Undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation

4. Vascular Tumours

Intermediate (locally aggressive)	Kaposiform haemangioendothelioma
Intermediate (rarely metastasizing)	Retiform haemangioendothelioma Papillary intralymphatic angioendothelioma Composite Hemangioendotheloma Kaposi Sarcoma
Malignant	Epitheloid haemangioendothelioma Angiosarcoma of the soft tissue

5. Smooth Muscle Tumours

Leiomyosarcoma (excluding skin)

6. Pericytic Tumours

Malignant Glomustumour

7. Skeletal Muscle Tumours

Malignant	Embryonal rhabdomyosarcoma Alveolar rhabdomyosarcoma Pleiomorphic rhabdomyosarcoma
------------------	--

8. Tumours of the peripheral Nerves

Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)

9. Chondro-osseous Tumours

Mesenchymal chondrosarcoma
Extraskeletal osteosarcoma

10. Tumours of uncertain Differentiation

Intermediate (rarely metastasizing)	Angiomatoid fibrous histiocytoma Ossifying fibromyxoid tumours Mixed tumour - Myoepithelioma - Parachordoma
Malignant	Synovial sarcoma Epitheloid sarcoma Alveolar soft part sarcoma Clear cell sarcoma of soft tissue Extraskeletal myxoid chondrosarcoma PNET Extraskeletal Ewing tumour Desmoplastic small round cell tumour Extrarenal rhabdoid tumour Malignant mesenchymoma Intimal sarcoma

Grading

3.3 Histologisches Grading

Das histologische **Grading** richtet sich nach Mitosegrad und Nekroseanteil, eine dreigradige Skala wird bevorzugt:

- Grad 1 differenziert
- Grad 2 mittel differenziert
- Grad 3 wenig- bis undifferenziert.

TNM

3.4 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

- TNM
 - T1A kleiner als 5 cm oberflächlich
 - T1B kleiner als 5 cm tief*
 - T2A größer als 5 cm oberflächlich
 - T2B größer als 5 cm tief*
- N1 regionale Lymphknoten histologisch gesichert
- M1 Fernmetastasen

*tief entspricht einer Lokalisation zumindest teilweise oder vollständig unterhalb der oberflächlichen Faszie bei Extremitätenbefall. Alle retroperitonealen, mediastinalen, bzw. im Becken befindlichen Weichteilsarkome werden ebenfalls als tief klassifiziert.

3.5 Stadieneinteilung nach TNM und Grading (AJCC 2002)

	Grading	T	N, M	5-JÜR
Stage I	G1	T1a/b T2a/b	N0, M0	90
Stage II	G2/3	T1a/b T2a	N0, M0	81
Stage III	G2/3	T2b	N0, M0	56
Stage IV	G1-3	jedes T	N1 od. M1	10

3.6 Therapieempfehlungen nach Stadieneinteilung

Die Therapieempfehlungen richten sich nach der Stadieneinteilung wobei das Kaposi Sarkom und der Gastrointestinale Stromatumor (GIST) aufgrund der anderen Therapiestrategien hier nicht behandelt werden. Die Therapieentscheidung soll immer erst nach Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard erfolgen.

3.6.1 Stadium I (exkl. T2b) – niedrig maligne

- Chirurgische Exzision mit einem Sicherheitsabstand von > 2 cm in alle Richtungen
- Bei marginaler oder R1 Resektion: intraoperative Radiotherapie (IORT) und postoperative adjuvante Strahlentherapie
- Bei Inoperabilität: 1.) primäre definitive Radiotherapie oder 2.) präoperative Strahlentherapie mit anschließender chirurgischer Resektion mit IORT oder postoperativer Bestrahlung (als Aufdosierung)
- Bei Sarkomen im Kopf- und Halsbereich, am Stamm und im Retroperitoneum:
 - Chirurgische Resektion mit der Option einer IORT und einer postoperativen Radiotherapie bei marginaler Resektion oder bei positivem Resektionsrand. Breite Gewebsränder sind bei diesen Lokalisationen selten, daher ist eine Radiotherapie bei Primärtumoren am Stamm oder im Kopf- und Halsbereich meist zu befürworten.
 - Präoperative Strahlentherapie gefolgt von einer maximalen chirurgischen Resektion mit intraoperativer oder postoperativer Dosisaufsättigung, da es schwierig ist, breite Resektionsränder zu erzielen.

3.6.2 Stadium I (T2b), II und III – hoch maligne, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen

- Weite Resektion mit einem Sicherheitsabstand von > 2 cm
- Adjuvante Radiotherapie +/- IORT
- Adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit high grade Histologie erwägen
- Bei Inoperabilität primäre definitive Radiotherapie
- In manchen Fällen können eine präoperative Strahlen- und/oder Chemotherapie indiziert sein, um ausreichend und extremitätenerhaltend operieren zu können + IORT oder postoperative Radiotherapie als Dosisaufsättigung.

Therapieempfehlung

niedrig maligne

hochmaligne

Lymphknotenbefall

3.6.3 Stadium IV – Lymphknotenbefall

- Chirurgische Resektion und Lymphadenektomie bei Patienten mit klinisch positiven Lymphknoten, mit IORT und postoperativer Bestrahlung
- Es besteht auch hier die Möglichkeit einer präoperativen Radiotherapie
- Ein adjuvante Chemotherapie ist insbesondere bei Grad 3 - 4 zu erwägen.

viscerale Erkrankung

3.6.4 Stadium IV – Viscerale Erkrankung

- a. Chirurgische Resektion des Primärtumors mit Radiotherapie. (Nach Abschluss der Behandlung des Primärtumors kann eine Operation der pulmonalen Läsionen erfolgen)
 - weite chirurgische Resektion
 - Wenn nur eine Operation ohne Sicherheitsabstand möglich ist, sollte eine IORT und eine postoperative perkutane Strahlentherapie durchgeführt werden.
 - bei inoperablem Tumor: primäre definitive Strahlentherapie, fallweise mit Chemotherapie
 - bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich, am Stamm und im Retroperitoneum: chirurgische Resektion + IORT mit prä- und/oder postoperativer Strahlentherapie und fallweise Chemotherapie
- b. Palliative Chemotherapie von Patienten mit inoperabler visceraler Erkrankung (Auswahl):
 - Doxorubicin
 - Doxorubicin + Dacarbazine
 - Doxorubicin + Ifosfamid
 - Doxorubicin + Dacarbazine + Ifosfamid + Mesna
 - Hochdosis-Ifosfamid-Regime
 - Trabectedin
- c. Palliative Strahlentherapie

Rezidiv

3.6.5 Rezidiv

- Lokalrezidiv: Aggressive Lokalthherapie: Tumorresektion + IORT + postoperative Radiotherapie (perkutane RTx oder interstitielle Brachytherapie)
- Lungenmetastasen: Resektion (stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie derzeit nicht geklärt)
- Bei Inoperabilität: Primär palliative Chemotherapie

4 Weichteilsarkome

im Kindesalter

4.1 Basisinformationen

4.1.1 Definition

- heterogene Gruppe maligner Tumoren, die primär in den Weichteilen entstehen und überwiegend mesenchymaler Herkunft sind
- vierthäufigste Gruppe solider Tumoren im Kindesalter
- männliche Prädisposition 1,5:1

4.1.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

Häufigste histologische Entitäten im Kindes- und Jugendalter sind: Rhabdomyosarkome (RMS) (61%), extraossäre Ewing-Sarkome (EES) und periphere neuroektodermale Tumoren (PNET) (8%), Synovialsarkome (SS) (7%), Neurofibrosarkome (4%), Fibrosarkome (ca. 3%), und Leiomyosarkome (ca. 2%).

Derzeit geltende histologische Subklassifizierung der RMS: embryonal (Varianten: botryoid, spindelzellig) und alveolär (Variante: solid-alveolär).

In den laufenden Studien werden die folgenden Faktoren als Kriterien für die Risikogruppierung verwendet:

Klassifikation

	Günstig	Ungünstig
Präoperativer TN-Status Postchirurgischer TN-Status	T1 N0 pT1 – pT2 – pT3a pN0	T2 N1 pT3b – pT3c pN1
Lokalisation	Kopf/Hals/nicht parameningeal urogenital/nicht Blase/Prostata	Kopf/Hals/parameningeal, Blase/ Prostata, Extremitäten, andere
Histologischer Typ	embryonales RMS	alveoläres RMS, EES, PNET, SS

4.2 Leitsymptome

Diese richten sich nach der Lokalisation und der Tumorgöße. Ein häufiges Symptom ist eine rasch zunehmende, derbe, nicht oder wenig schmerzhaftige Schwellung. Typische Symptome sind Exophthalmus, Sinusitis, Otitis, Facialisparesie bei „parameningealer“ Lokalisation, Harnverhalt, Hämaturie, Obstipation, Schmerzen und Bewegungseinschränkung. Metastasen treten vorwiegend in Lunge und Knochenmark auf.

Leitsymptome

Verfahren vor der Biopsie

4.3 Diagnostik

4.3.1 Diagnostik des Primärtumors

Verfahren vor der Biopsie

- Notwendige Verfahren Hochauflösende Schnittbilddiagnostik (z.B. MRT) der Primärtumorregion vor und nach Kontrastmittelapplikation mit dem Ziel folgende Parameter festzustellen:
 - Tumorgröße und -volumen
 - Beziehung zur Gefäßen, Nerven, Nachbarstrukturen und Organen
 - Veränderungen am Skelettsystem
 - Gefäßversorgung des Tumors
 - Multiplanare Darstellung zur Operationsplanung
- Im Einzelfall notwendige Untersuchungen: Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Liquordiagnostik, andere

Biopsie

4.3.2 Biopsie

Eine **Biopsie** wird gemäß den Richtlinien für unklare Läsionen in Weichteilen durchgeführt. Die Gewebsgewinnung erfolgt für die konventionelle Pathomorphologie, Immunhistochemie, Zyto- und Molekulargenetik. Primäre Tumorsektion siehe Lokoregionäre Therapie. Verfahren zum prätherapeutischen Staging

- Notwendige Verfahren
 - Apparative Tumorausbreitungsdiagnostik: Konventionelles Thorax-Röntgenbild, thorakale Computer-tomographie, Schädel-MRT (nach Kontrastmittelgabe T1gewichtete Schichten mit frequenzselektiver Fettunterdrückung erforderlich), Skelettszintigraphie mit MRT szintigraphisch verdächtiger Skelettregionen
 - Knochenmarkbiopsie und/oder -aspiration
- Im Einzelfall notwendige Untersuchungen: PET, Liquordiagnostik, andere

Histopathologie

4.3.3 Histopathologische Diagnostik

Die Diagnose der Weichteilsarkome im Kindesalter erfolgt entsprechend der gültigen WHO Klassifikation. Lipogene kommen im Kindesalter nicht vor. Chondrogene Sarkome (z.B. Klarzellchondrosarkome) sind bei Kindern sehr selten. Osteosarkome finden sich vor allem in der Pubertät und Adoleszenz. Bei neurogener Differenzierung finden sich im Kindesalter selten maligne periphere Nervenscheidentumoren/MPNST. Myogen differenziert sind das

seltene Leiomyosarkom und die häufig auftretenden Rhabdomyosarkome (embryonal und alveolär). Vaskulär differenziert finden sich kaposiforme Hämangioendotheliome, papilläre intralymphatische Angioendotheliome und der endemische/afrikanische Morbus Kaposi. Fibrozytär differenziert finden sich infantile Fibrosarkome, sogenannte „low grade myofibroblastic sarcomas“, inflammatorische myofibroblastäre Tumoren und Desmoide (v.a. in der Pubertät). Bei den Tumoren unklarer Histogenese finden sich im Kindesalter Ewing/PNET Sarkome, Synovialsarkome, extrarenale Rhabdoidtumoren, alveoläre Sarkome der Weichteile, ossifizierende fibromyxoide Tumoren und epithelioide Sarkome.

4.4 Therapie

4.4.1 Rationale

Für eine ausreichende systemische und lokale Kontrolle stehen Chemotherapie, Chirurgie und Bestrahlung zur Verfügung. Mit der Kombination aus Chemotherapie und Lokalthherapie werden ereignisfreie Überlebensraten gegenüber alleiniger Resektion deutlich verbessert.

4.4.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie wird grundsätzlich als Kombinations-Chemotherapie verabreicht, zur Vernichtung okkultter Metastasen und zur Verbesserung lokaler Tumorkontrolle. Bei den Rhabdomyosarkomen gelten folgende Medikamente als besonders wirksam: Dactinomycin, Vincristin, Alkylanzien (Cyclophosphamid, Ifosfamid) und Anthrazykline (Doxorubicin, Epi-Doxorubicin). Außerdem werden VP-16 und Platin-Derivate bei ungenügendem Ansprechen oder in Hochrisikosituationen eingesetzt.

4.4.3 Lokoregionäre Therapie

Die lokale Tumorkontrolle wird zusätzlich durch einen adäquaten Einsatz der Chirurgie ± Strahlentherapie angestrebt. Die Entscheidung ob eine primäre oder sekundäre Resektion vorgenommen werden soll, hängt von der Tumorausdehnung, Tumorgroße, Lokalisation (Resektabilität), dem histologischen Typ und Alter des Patienten ab. Es ist hervorzuheben, dass die Reihenfolge der sekundären lokalen Maßnahmen (Strahlentherapie prä- oder postoperativ) von dem Tumoransprechen (Response), der Tumorgroße/-ausdehnung, dem Alter und der Lokalisation abhängig ist. Die definitive lokale Tumorbehandlung soll nicht später als zehn bis 12 Wochen nach Beginn einer

Rationale

Chemotherapie

lokale Tumorkontrolle

operative Therapie

neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt werden.

Operative Therapie: Eine primäre Tumorresektion sollte nur dann vorgenommen werden, wenn aufgrund der präoperativen apparativen Diagnostik eine onkologisch radikale Tumorresektion entsprechend dem chirurgischen Staging System von Enneking et al. ohne Verstümmelung zumindest sehr wahrscheinlich erscheint. Eine intraläsionale Tumorverkleinerung soll vermieden werden. Bei primär nicht resektablen Tumoren soll nach bioptischer Sicherung der Diagnose eines RMS-artigen Tumors mit der Chemotherapie begonnen werden.

Strahlentherapie

Strahlentherapie (RTX): Patienten mit embryonalem RMS, die einer primären oder sekundären mikroskopisch vollständigen (R0) Tumorresektion zugänglich waren, bedürfen keiner Strahlentherapie. Alle anderen Patienten mit RMS-artigen Tumoren (alveoläre RMS, EES, PNET, SS) sollten bestrahlt werden. Die Dosis der Bestrahlung erfolgt protokollkonform entsprechend dem gültigen CWS Protokoll.

primär fernmetastierende RMS-artige Tumore

4.4.4 Therapie bei Patienten mit primär fernmetastasierten RMS-artigen Tumoren

Hier steht eine intensivierete Chemotherapie (4 - 6 Medikamente z.B. CEVAIE im CWS96 Protokoll) im Vordergrund des therapeutischen Ansatzes. Bei Patienten, die gut auf die Chemotherapie ansprechen, ist eine sekundäre lokale Behandlung (Operation/Bestrahlung) von Primärtumor und evtl. Metastasen indiziert. Der Stellenwert einer Hochdosis-Chemotherapie mit Reinfusion von hämatopoetischen Stammzellen (HSCT) als Konsolidierung der erreichten klinischen Remission wird im Rahmen kontrollierter Studien untersucht.

Verlaufsdagnostik

4.5 Verlaufsdagnostik und Nachsorge

4.5.1 Untersuchung des Tumors bzw. der Tumorregionen

- Notwendige Verfahren:
Schnittbilddiagnostik der Primärtumorregion und anderer Metastasenregionen (v.a. Lunge/ZNS), Konventionelle Röntgendiagnostik der Lunge, in der Verdachtssituation ergänzt durch die Computertomographie
- Im Einzelfall notwendige Untersuchungen:
Skelettszintigraphie (besonders bei alveolärer Histologie). Die Untersuchungsintervalle sollen abhängig vom zeitlichen Abstand zu Diagnosestellung und Therapieende sein.

4.5.2 Spätfolgendagnostik

Spätfolgendagnostik soll die möglichen Folgeerscheinung der Chemotherapie, Radiotherapie und Chirurgie aufdecken, um möglichst früh eine gezielte Therapie einleiten zu können. Im Einzelnen sind dies nephrologische (Nephropathie: Alkylanzien, Platin-Derivate, RTX), kardiologische (Kardiomyopathie: Anthrazykline, Alkylanzien, RTX), hepatologische (Lebererkrankung nach Operation, Zytostatika, Infektionen), endokrinologische (Wachstums-/ Pubertätsverzögerung: Alkylanzien, Platin-Derivate, RTX), Fertilität (Alkylanzien, RTX), funktionelle Defizite – neurologisch oder organisch bedingt (Hörvermögen, Lungenfunktion, Kontinenz, muskuloskelettales System: Platin-Derivate, Bleomycin, RTX, Operationen).

Spätfolgendagnostik

5 Der unklare

Knochenbefund oder die unklare Knochenläsion

Definition	5.1 Definition Knochenläsion, die entweder zufällig im Rahmen einer radiologischen Abklärung z.B. eines Traumas, oder aber auf Grund einer klinischen Symptomatik gefunden wird.
Anamnese	5.2 Anamnese <ul style="list-style-type: none">• Schmerzen: Lokalisation, Ausstrahlung, Dauer, Intensität, Belastungsschmerz, Tagesrhythmus, Beeinflussung durch Medikamente (z.B. Beeinflussung durch Acetylsalicylsäure)• Zufallsbefund• Funktionseinschränkung, insbesondere neurologische Ausfälle• Pathologische Fraktur• Beschwerdebild, Primärtumorerkrankung• Spezielle Tumoranamnese: Gewicht, Allgemeinzustand• Belastbarkeit• Primärtumor bekannt?• Tumorprogresszeichen (z.B. Gewichtsverlust)• Progredienz und zeitlicher Verlauf einer Schwellung (Beachte: hohes Kausalitätsbedürfnis der Patienten, Bagateltraumen werden für Schwellung verantwortlich gemacht und verzögern oft die Diagnostik)• Rötung, Überwärmung• Familiäre Tumoranamnese• Chemische Noxen, frühere Strahlenexposition, Immunsuppression
Inspektion	5.3 Diagnostik 5.3.1 Klinische Diagnostik Inspektion <ul style="list-style-type: none">• Beurteilung von Schwellung, Tumor, Verfärbungen• Muskelatrophien• Verstärkte Venenzeichnung
Palpation	Palpation <ul style="list-style-type: none">• Lokaler Tastbefund Tumor; Temperaturdifferenzen; Druckschmerz• Pathologische Krepitationen• Gelenkerguss

Spezifische Funktions- und Schmerztests

- Druck-Klopf-Bewegungsschmerz
- Beurteilung von Bewegungsschmerz, Provokationsschmerz
- Beurteilung von Durchblutung, Motorik und Sensibilität
- Acetylsalicylsäure-Test bei Verdacht auf Osteoidosteom

Messung

- Beurteilung des Bewegungsausmaßes nach der Neutral-Null-Methode (Vorsicht bei Frakturgefährdung)
- Umfangsmaße

5.3.2 Apparative Diagnostik

Notwendige apparative Untersuchungen

Röntgen des betroffenen Körperteils in 2 Ebenen

Im Einzelfall nützliche apparative Untersuchungen

- CT
- MRT
- Szintigraphie
- Sonographie

5.3.3 Mikroskopische Untersuchung – Biopsie

Besteht nach Abschluss der o.g. noninvasiven Diagnostik weiterhin Tumordverdacht oder Unklarheit über Art und Dignität eines Tumors, ist die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe in jedem Falle angezeigt. Das Ziel der Biopsie besteht darin, eine qualitativ und quantitativ ausreichende Menge repräsentativen Tumorgewebes zu gewinnen, ohne die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen. Empfehlenswert ist die Durchführung der Biopsie in der definitiv behandelnden Klinik.

Technik der Biopsie

Geschlossene Verfahren

- Nadelbiopsie: meistens geführt durch bildgebendes Verfahren (Ultraschall, CT oder MRT), vor allem bei Weichteiltumoren mit homogener Matrix zu erwägen, histopathologische Diagnose nur bei ausreichender Materialmenge möglich

Offene Verfahren

- Inzisionsbiopsie: partielle operative Freilegung des Tumors und Entnahme einer ausreichenden Gewebeprobe, makroskopische Beurteilung des

spezifische Tests

Messung

Biopsietechniken

Methode der Wahl

Histologischer Beurteilung

Tumorgewebes möglich, bezüglich der Sicherheit der histologischen Diagnose den vorgenannten Methoden überlegen – daher Methode der Wahl (am Knochen ggf. Einsatz von Stanzen)

Die histologische Beurteilung setzt spezielle Erfahrung auf dem Gebiet der relativ seltenen und gleichzeitig morphologisch stark differierenden Knochentumoren voraus. Eine Zweitbegutachtung durch einen Referenzpathologen ist häufig empfehlenswert.

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO)

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 033/015	Entwicklungsstufe:	1
AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 033/016	Entwicklungsstufe:	1
AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 033/034	Entwicklungsstufe:	1

6 Ewing Sarkome

6.1 Die Familie der Ewing-Sarkome

Darunter versteht man hochmaligne, gering differenzierte Tumoren, die aus kleinen Rundzellen bestehen. Einige diese Tumoren zeigen in der Zytologie neurogenetische Merkmale und werden daher als maligne periphere neuroektodermale Tumoren (PNET) angesprochen. Das Ewing-Sarkom ist mit einer Inzidenz von ca. 1 Patienten auf eine Million Einwohner, der zweithäufigste primär bösartige Knochentumor. Hauptsächlich tritt er im 2. Lebensjahrzehnt mit leichter Bevorzugung des männlichen Geschlechtes auf. Die häufigste Lokalisation ist das Becken gefolgt von den langen Röhrenknochen wie Femur, Tibia und Fibula. In den langen Röhrenknochen betrifft der Tumor vor allem die Meta-Diaphysen, er kann aber auch streng diaphysär auftreten, die Epiphyse ist betroffen wenn die Wachstumsfuge bereits geschlossen ist. Schmerz ist das erste Symptom, gefolgt von harten und schmerzempfindlichen extraossären Weichteilschwellungen. Die Symptomatik kann von subfebrilen Temperaturen und Krankheitsgefühl begleitet sein. Pathologische Frakturen sind nicht ungewöhnlich. Im Labor findet sich häufig eine Erhöhung Lactatdehydrogenase (LDH), etwas seltener eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, des CRP, des Ferritins, eine Leukocytose und eine Anämie.

6.2 Histologische Klassifikation

Ewing-Sarkome und primitiver neuroektodermaler Tumor/PNET sind Rundzell-tumoren mit unterschiedlichem Grad an neuroektodermaler Differenzierung. Sie treten in 80% der Fälle im Kindesalter ossär aber auch extraossär auf. Am HE-Schnitt zeigen die Sarkomzellen runde bis ovale Zellkerne mit fein verteiltem Chromatin ohne prominente Nukleolen. Das Zytoplasma variiert vom Anteil her, ist im klassischen Fall aber klar und enthält PAS-positives Glykogen. Die Tumorzellen wachsen dicht gedrängt, diffus ohne Strukturmuster. Großzellige, gefäßähnliche, spindelzellige und adamantoide Morphe, charakterisieren die atypischen Varianten des Ewing-Sarkoms. Der Nachweis spezieller genetischer Veränderungen mit Translokationen – in 85% der Fälle $t(11;22)(q24;q12)$ – und daraus resultierender Fusionsgene ist einerseits von diagnostische Bedeutung und andererseits auch von prognostischer Relevanz. Die sogenannte Typ 1 Genfusion (EWS Exon 7 fusioniert mit FLI1 Exon 6) mit einer besseren Prognose assoziiert als Fälle mit größeren, ungewöhnlichen Fusionstypen. Fast allen Subtypen der Ewing-Sarkom-Gruppe gemeinsam ist die immunhistochemische CD 99-Positivität in einem charakteristischen membranakzentuierten Färbemuster.

Definition

Schmerz
das erstes Symptom

kleine blaue
Rundzelltumore

Zwiebelschalenmuster

6.3 Stadieneinteilung und Malignitätsgrad

Auf normalen Röntgenbildern zeigt sich der Tumor meist als schlecht abgegrenzte, z.Teil mottenfraßartige Osteolyse. Üblicherweise zeigt sich ein rasches aggressives Wachstum. Die Corticalis ist vom Tumor zumeist durchbrochen mit einem röntgendichten extraossären Anteil. Typisch ist eine periostale Reaktion, das sogenannte Zwiebelschalenmuster, das besonders die Diaphysen betrifft. Ewing-Sarkome durchbrechen leicht die Kompartimentgrenzen und metastasieren in Lunge, Skelett, Lymphknoten und Gehirn. Die Magnetresonanztomographie ist die beste Untersuchungstechnik um die Ausdehnung des Tumors im Markraum (fettunterdrückt, T2 gewichtet) und in den Weichteilen zu erheben sowie eventuelle Skip lesion zu detektieren. Die Knochenszintigraphie reicht im Knochen über die radiologischen Grenzen hinaus stark an, selten zeigt sie skip lesions. Die Computertomographie des Körperstammes kann eine bereits eingetretene Metastasierung anzeigen. Als weitere Staging-Untersuchungen sind Knochenmarksaspirationen und -Stanzbiopsien aus vom Primärtumor entfernten Regionen notwendig. Aufgrund ihres Wachstumsverhaltens hielt Enneking seine Stadieneinteilung für Ewingsarkome als nicht für sinnvoll. Auch die Stadieneinteilung von Osteosarkomen nach UICC, das TNM-Schema, ist leider nicht besonders praktikabel.

Üblicherweise wird bei lokoregionärer Erkrankung das Tumolvolumen als Stratifikationskriterium für die Behandlungsintensität herangezogen (Primärtumolvolumetrie).

TNM-Schema

T1	Tumoren kleiner als 8 cm
T2	Tumoren größer als 8 cm
NX	Lymphknotenmetastasen
M1a	Metastasierendes Ewing-Sarkom Lunge
M1b	Metastasierendes Ewing-Sarkom andere Lokalisation

Malignitätsgrad

Für die Erhebung des Malignitätsgrades ist eine repräsentative Biopsie erforderlich. Diese sollte durch den Chirurgen durchgeführt oder überwacht werden, der die definitive Operation durchführt, da eine schlecht platzierte Biopsiestelle eine Extremitäten-erhaltende chirurgische Therapie unmöglich machen kann. Neben fixiertem Gewebe sollte Material in flüssigem Stickstoff für molekularbiologische Untersuchungen schockgefroren und bei -80° C gelagert werden. Es ist die offene Biopsie zu bevorzugen, wenngleich bei

geeigneten Voraussetzungen (erfahrener Pathologe und Anleitung des biopsierenden Radiologen durch den Chirurgen) auch eine Hohlnadelbiopsie ausreichen kann. Es ist sinnvoll, eine Referenzpathologie einzuholen.

6.4 Therapie

Aufgrund der Seltenheit der Tumorerkrankung ist es sinnvoll, diese Tumoren nur in Zentren zu behandeln, da nur dort die ausreichende Expertise eines multidisziplinären Behandlungsteams zur Verfügung steht. Dieses Behandlungsteam besteht aus – unvollständig aufgezählt – orthopädischem Chirurgen, pädiatrischem Onkologen, internistischem Onkologen, Radiotherapeuten, Physiotherapeuten, Orthopädiemechaniker und auch Sozialarbeiter. In diesen Zentren werden die Patienten zumeist im Rahmen übernationaler Therapiestudien, wie beispielsweise nach dem EICESS-Studienprotokoll, behandelt. Standardtherapie ist die systemische Chemotherapie kombiniert mit einer Lokalthherapie. Üblicherweise erfolgt eine dreimonatige Vorbehandlung mit Chemotherapie gefolgt von der Lokalthherapie, an die sich eine weitere Chemotherapie anschließt. Bei primärer und sekundärer Dissemination kann an eine myeloablative Hochdosistherapie mit Knochemarks- oder Stammzellen-Rescue gedacht werden.

6.4.1 Lokaler Tumor aus der Ewing-Sarkom-Gruppe

Da alle Patienten mit augenscheinlich lokalem Befall bereits okkulte Metastasen haben, ist die Polychemotherapie verbunden mit einer Lokalthherapie die Behandlung der Wahl. Als Lokalthherapie bieten sich die chirurgische Entfernung oder die Bestrahlung bzw. eine Kombination dieser Modalitäten an. Die wichtigsten Substanzgruppen der Chemotherapie sind die Alkylantien (Ifosfamid, Cyclophosphamid) und die Anthrazykline (Adriamycin = Doxorubicin), gefolgt von Etoposid (VP16), Acetaminomycin D und den Vincaalkaloiden (Vincristin). Als weniger wirksam werden Methotrexat, Carboplatin oder Cisplatin angesehen. Die Therapeutika werden üblicherweise als Vierer-Kombination appliziert: Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Adriamycin (VACA), oder Ifosfamid anstelle von Cyclophosphamid (VAIA). Die Lokalthherapie ist essentiell und besteht aus der chirurgischen Behandlung und/oder der Strahlentherapie. Da die alleinige Bestrahlung ein höheres Lokalrezidivrisiko als die alleinige Operation hat, wird derzeit die chirurgische Therapie kombiniert mit Strahlentherapie favorisiert. Chirurgisch sollte eine weite Resektion, d.h. die Entfernung des gesamten Tumors inklusive des Biopsiekanales mit einem Mantel gesunden Gewebes angestrebt werden. Der

Referenzpathologie

Zentrumsbehandlung
empfohlen

lokaler Tumor

metastasierender Tumor

Ersatz des entstandenen Defektes kann, soweit für die Funktion erforderlich, durch Gefäß-gestielte und nicht-Gefäß-gestielte Autografts, Allografts oder Großprothesen erfolgen. Bei marginaler oder intraläsionaler Resektion ist eine Nachbestrahlung erforderlich, diese kann mit einer intraoperativen Hochdosis-Brachytherapie (15 Gy) als lokalem Boost kombiniert werden. Die externe Strahlentherapie wird mit einer Dosis zwischen 45 bis 55 Gy appliziert. Wenn möglich, ist aufgrund der geringeren Lokalrezidivrate die chirurgische Therapie vorzuziehen. Ist dies nicht möglich, so ist alternativ an eine kurative Strahlentherapie mit einer Tumordosis von 55 Gy in Fraktionen zu 1,6 bis 2 Gy in Verbindung mit einer Kompartimentdosis von 45 Gy als Standard anzusehen. Die Strahlentherapie kann bei Bestrahlung der Epiphysenfugen Wachstumsstörungen herbeiführen und ist mit dem Risiko der Entwicklung von Sekundärmalignomen vergesellschaftet.

6.4.2 Metastasierender Tumor aus der Ewing-Sarkom-Gruppe

Sind nach systemischer Chemotherapie noch primäre Lungenmetastasen vorhanden, so ist an eine chirurgische Entfernung zu denken. Zusätzlich sollte auch eine Lungenbestrahlung durchgeführt werden, die Strahlendosis soll aber bei Patienten über 14 Jahren 18 Gy und unter 14 Jahren 15 Gy nicht überschreiten. Wenn eine Lungenbestrahlung durchgeführt wird sollte aber auf die Gabe von Anthracyklinen und Actinomycin D wegen erheblicher pulmonaler und cardialer Toxizität verzichtet werden. Ist es zum Auftreten primärer Knochenmarksmetastasen oder zu einer Fernmetastasierung gekommen, kann nach initialer verkürzter konventioneller Chemotherapie und lokaler Sanierung eine Hochdosistherapie mit Retransfusion von peripheren Stammzellen oder Knochenmark versucht werden.

rezidivierender Tumor

6.4.3 Rezidivierender Tumor aus der Ewing-Sarkom-Gruppe

Die Prognose von Patienten mit Rezidiven ist sehr schlecht. Am besten schneiden Patienten mit alleinigem Lokalrezidiv und Rezidiven zwei Jahre nach Behandlungsende ab, die radikal operiert und chemotherapiert werden können. Aggressive Versuche, wie myeloablative Strategien, sind angezeigt. Patienten mit Lungenmetastasen sollen neben der chirurgischen Resektion an der ganzen Lunge bestrahlt werden.

7 Osteosarkom

7.1 Allgemeines

Das Osteosarkom ist ein maligner Tumor, der aus mesenchymalen Zellen besteht, die Osteoid oder unreifen Knochen bilden. Das Osteosarkom ist mit einer Inzidenz von 2 bis 3 auf eine Million Einwohner, ein sehr seltener bösartiger Tumor. Hauptsächlich tritt er im 2. Lebensjahrzehnt auf und betrifft damit Adoleszente und junge Erwachsene. Zusätzlich gibt es einen zweiten kleinen Gipfel im Alter. Manche der Osteosarkome des Alters sind sekundär, d.h. auf dem Boden eines Morbus Paget, nach Bestrahlung oder aus anderen Gründen entstanden. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen. Die bevorzugten Lokalisationen (ca. 70% aller Osteosarkome) sind das distale Femur gefolgt von der proximalen Tibia und dem proximalen Humerus. Der Tumor betrifft vor allem die Metaphysen der langen Röhrenknochen, er kann sich aber trotz offener Epiphysenfuge auf die Epiphyse ausbreiten. Osteosarkome treten am häufigsten intramedullär auf, sie können aber auch an der Oberfläche des Knochens oder selten intrakortikal auftreten. Die Patienten präsentieren sich meist mit Schmerzen, als deren Ursache oft ein Bagatelltrauma angegeben wird, gefolgt von mehr oder minder schmerzhaften Schwellungen und Auftreibungen der Extremität bzw. des Gelenkes. Pathologische Frakturen sind eher ungewöhnlich. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigen bis zu 20% der Erkrankten bereits metastatische Absiedelungen, die besonders die Lunge betreffen, gefolgt von knöchernen Metastasen. Osteosarkome können bei der Erstmanifestation skip lesions oder entfernte Skelettmetastasen haben, sie können aber bereits bei der ersten Präsentation multifokal auftreten. Gelegentlich zeigen sich geringe bis mäßige regionale Lymphkotschwellungen, denen aber üblicherweise eine reaktive Hyperplasie ohne Metastasierung zugrunde liegt. Im Labor findet sich häufig eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, etwas seltener eine Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH).

7.2 Histologische Klassifikation (nach WHO)

Entsprechend der WHO-Klassifikation unterscheidet man zentrale oder medulläre von oberflächlichen oder peripheren Osteosarkomen. Diese werden wieder in Subtypen unterteilt:

Der häufigste Subtyp ist das klassische medulläre Osteosarkom, es zeichnet sich neben der obligaten Osteoidbildung mit und ohne Verkalkung durch Nekrosen, atypische Mitosen und Knorpelbildung aus. Als ausgesprochene Rarität gilt das extraossäre Osteosarkom.

Inzidenz

bevorzugte Lokalisation

WHO-Klassifikation

Einteilung der Osteosarkome

Medulläre Osteosarkome	
Klassisches medulläres Osteosarkom	Chondroblastisch
	Osteoblastisch
	Fibroblastisch
Teleangiektatisches Osteosarkom	
Intraossäres gutdifferenziertes Osteosarkom (low grade)	
Kleinzelliges Osteosarkom	
Sekundäres Osteosarkom (Paget Sarkom)	
Periphere Osteosarkome	
Parossale (juxatcorticale) gut differenzierte Osteosarkome	
Periostale Osteosarkome, gut- bis mäßig differenziert	
Schlecht differenzierte Oberflächen-Osteosarkome (high grade surface osteosarcoma)	

7.3 Stadieneinteilung und Malignitätsgrad

In den meisten Fällen lassen sich Osteosarkome bereits auf normalen Röntgenbildern erkennen. Es zeigt üblicherweise gemischt osteolytische und osteoblastische Anteile. Rein osteolytische Veränderung sind selten und treten nur bei teleangiektatischen Osteosarkomen auf.

Die Magnetresonanztomographie ist die beste Untersuchungstechnik um die Ausdehnung des Tumors im Knochen und in den Weichteilen zu erheben sowie eventuelle Skip lesion zu detektieren. Zu diesem Zweck soll der gesamte Markraum des befallenen Knochens und der benachbarten Gelenkregionen untersucht werden. Neben T1 und T2 Gewichtung sollten auch Kontrastmittelaufnahmen mit Gadolinium durchgeführt werden.

Die Knochenszintigraphie reichert im Knochen über die radiologischen Grenzen hinaus stark an. Selten zeigt sie skip lesions, Metastasen oder einen multifokalen Tumor. Die Computertomographie ist vor allem zur Metastasensuche in der Lunge erforderlich. Die Angiographie ist selten erforderlich, kommt aber vor allem bei Nähe des Tumors zu großen Gefäßen in Frage, bzw. zeigt als Phlebographie den Verschuß großer Venen in der Nähe des Tumors an.

Die Stadieneinteilung von Osteosarkomen nach UICC, das TNM-Schema, ist leider nicht besonders praktikabel.

Magnetresonanztomographie

Knochenszintigraphie

T1	Tumoren kleiner als 8 cm
T2	Tumoren größer als 8 cm
T3	diskontinuierlicher Tumor in der Primärlokalisation (skip lesion)
M1a	Metastasierendes Osteosarkom, Lunge
M1b	andere Lokalisation (z.B. Knochen)

Lymphknotenmetastasen spielen bei Osteosarkomen praktisch keine Rolle.

Niedrig maligne	Grad 1
Hoch maligne	Grad 2

Besser anwendbar ist die Stadieneinteilung nach Enneking

Stadium I	I A	intraossär (intrakompartimental)
	I B	extraossär (extrakompartimental, d.h. der Tumor hat die Corticalis durchbrochen)
Stadium II	II A	intraossär (intrakompartimental)
	II B	extraossär (extrakompartimental, d.h. der Tumor hat die Corticalis durchbrochen)
Stadium III		Fernmetastasen

Metastasen (pulmonale, knöcherne etc.)

Für die Erhebung des Malignitätsgrades ist eine repräsentative Biopsie erforderlich. Diese sollte durch den Chirurgen durchgeführt oder überwacht werden, der die definitive Operation durchführt, da eine schlecht platzierte Biopsiestelle eine Extremitäten-erhaltende chirurgische Therapie unmöglich machen kann. Neben der Gewinnung von repräsentativem Material sollte noch Gewebe für eine eventuelle DNA-Zytometrie, Immunhistochemie und molekularbiologische Untersuchungen vorhanden sein. Es ist daher die offene Biopsie zu bevorzugen, wengleich bei geeigneten Voraussetzungen (erfahrener Pathologe und Anleitung des biopsierenden Radiologen durch den Chirurgen) auch eine Grobstanznadelbiopsie ausreichen kann. Es ist sinnvoll, eine Referenzpathologie einzuholen.

Stadieneinteilung nach UICC

Histopathologischer Malignitätsgrad

Metastasen

multidisziplinäres
Behandlungsteam

niedrig maligne

hoch maligne

7.4 Therapie

Aufgrund der Seltenheit der Tumorerkrankung ist es sinnvoll, diese Tumoren nur in Zentren zu behandeln, da nur dort die ausreichende Expertise eines multidisziplinären Behandlungsteams zur Verfügung steht. Dieses Behandlungsteam besteht aus - unvollständig aufgezählt - orthopädischem Chirurgen, pädiatrischem Onkologen, internistischem Onkologen, Radiotherapeuten, Physiotherapeuten, Orthopädiemechaniker und auch Sozialarbeiter. In diesen Zentren werden die Patienten zumeist im Rahmen übernationalen Therapiestudien, wie beispielsweise nach dem COSS-Studienprotokoll, in der aktuellen Version behandelt.

Lokales Osteosarkom:

7.4.1 *Niedrig maligne Osteosarkome*

Niedrig maligne Osteosarkome, wie das intraossäre niedrigmaligne Osteosarkom und das parossale Osteosarkom sowie das periostale Osteosarkom (intermediär maligne) werden durch weite Resektion ohne adjuvante Therapie behandelt. Unter weite Resektion versteht man die Entfernung des gesamten Tumors inklusive des Biopsiekanals mit einem Mantel gesunden Gewebes, da eine marginale, d.h. in der Pseudokapsel durchgeführte Resektion in der überwiegenden Mehrzahl zu einem Rezidiv führt. Der Ersatz des entstandenen Defektes kann, soweit für die Funktion erforderlich, durch Gefäß-gestielte und nicht-Gefäß-gestielte Autografts, Allografts oder Großprothesen erfolgen. Eine Chemotherapie ist bei Vorliegen eines niedrig malignen Osteosarkoms im Allgemeinen weder sinnvoll noch erforderlich.

7.4.2 *Hoch maligne Osteosarkome*

Diese betreffen den Großteil der Osteosarkome. Randomisierte Studien haben den Wert der adjuvanten Chemotherapie erwiesen. Die adjuvante Chemotherapie wird typischerweise vor dem definitiven chirurgischen Eingriff als neoadjuvante Chemotherapie und postoperativ als adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Die besten Ergebnisse wurden durch Kombination der Zytostatika Adriamycin (ADR), Hochdosis-Methotrexat mit Folsäure-Rescue (HD-MTX), Cisplatin (DDP) und Ifosfamid (IFO) erzielt. Eine Wirksamkeit besteht auch für Carboplatin (ev. Verstärkt durch Etoposid), Cyclophosphamid, Gemcitabine, Mitoxantron, Melfalan und Thiotepa in hoher Dosis. Aus dem resezierten Tumor lässt sich das Ansprechen der Tumorerkrankung auf die neoadjuvante Chemotherapie bestimmen, bei

schlechtem Ansprechen wird eine Therapiemodifikation in Betracht zu ziehen sein. Darüber hinaus sind Modifikationen der Chemotherapie gelegentlich aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich. Bei pathologischen Frakturen wird zuerst der operative Eingriff durchgeführt werden müssen, an den sich die adjuvante Chemotherapie anschließt. Bei Osteosarkomen, die chirurgisch ausreichend entfernt werden können, sollte die Strahlentherapie derzeit nicht zum Einsatz kommen, da die lokale Kontrolle auch in Kombination mit Chemotherapie deutlich schlechter ist wie nach operativer Therapie. Wenngleich die Extremitäten-erhaltende weite Resektion die chirurgische Therapie der Wahl darstellt, so hat sie gegenüber der ablativen Therapie, d.h. Amputation ein etwas höheres Lokalrezidivrisiko. Für den Ersatz der entstanden Defekte gilt das unter den niedrig malignen Osteosarkomen Gesagte.

7.4.3 Metastasierendes Osteosarkom

Patienten mit alleinigen Lungenmetastasen haben, insbesondere wenn diese chirurgisch resektabel sind, eine bessere Prognose als Patienten mit knöchernen Metastasen. Skip lesions sind als Knochenmetastasen zu deuten, sie sind prognostisch günstiger einzustufen. Multifokale Osteosarkomen haben eine sehr schlechte Aussicht, wengleich die systemische Chemotherapie mit aggressiver chirurgischer Resektion das Leben verlängern kann. Als Behandlungsoption bietet sich die neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von der Resektion des Primärtumors und der Metastasen mit anschließender adjuvanter Chemotherapie an.

7.4.4 Rezidivierendes Osteosarkom

Das häufigste Wiederauftreten des Tumors geschieht in der Lunge. Da auch in diesem Fall eine Heilung erzielt werden kann, bietet sich als Therapieoption die aggressive Resektion der Lungenmetastasen, mit und ohne anschließende Chemotherapie, an. Knochenmetastasen oder Metastasen an anderer Lokalisation haben eine sehr schlechte Prognose. Inwieweit in diesem Fall an eine Therapie zu denken ist, ist individuell zu entscheiden.

metastasierend

rezidivierend

8 Chondrosarkom

Chondrom vs. Chondrosarkom

8.1 Allgemeines

Ein Chondrosarkom ist ein maligner Tumor, dessen Zellen Knorpel, aber kein Osteoid bilden. Im Vergleich zum Chondrom zeichnet sich das Chondrosarkom durch stärkeren Zellreichtum, Pleomorphie und Kernatypien aus. Mitosen sind dagegen selten. Das Chondrosarkom ist mit einem Anteil von 20% der zweithäufigste solide maligne Knochentumor (Schajowicz 1994). Der Erkrankungsgipfel liegt im Erwachsenenalter zwischen dem 30. - 50. Lebensjahr. Das männlich Geschlecht überwiegt (2-3:1). Das Durchschnittsalter liegt bei Männern mit 51 Jahren höher als bei Frauen mit durchschnittlich 36 Jahren.

Ätiologie

Die Ätiologie des primären Chondrosarkoms ist nicht geklärt. Sekundäre Chondrosarkome entwickeln sich aus gutartigen Primärläsionen. Die maligne Transformation eines solitären Enchondroms ist äußerst unwahrscheinlich (Schajowicz 1994). Ein hohes Entartungsrisiko besteht jedoch bei Enchondromatose mit oder ohne Vorliegen eines Morbus Ollier sowie beim Maffucci-Syndrom. Die Rate der malignen Transformation für solitäre Osteochondrome liegt bei ca. 1%. Multiple Osteochondrome weisen mit ca. 10% ein deutlich höheres Risiko auf (Schajowicz 1994).

Prädilektionsstellen

Prädilektionstellen sind Becken und proximales Femur (49%), Schultergürtel (15%) und Rippen. Drei Viertel aller Chondrosarkome gehen vom Stamm oder stammnahen Skelettabschnitten aus. Je näher ein Knorpeltumor am Stamm lokalisiert ist, desto wahrscheinlicher ist die Malignität des Tumors. Das primäre Chondrosarkom wird zum anderen unterteilt in das medulläre (oder zentrale) Chondrosarkom (80%), das Klarzellchondrosarkom, das mesenchymale Chondrosarkom, das entdifferenzierte Chondrosarkom, das periostale (juxtacortikale) Chondrosarkom, das extraossäre und das extraskelettale myxoide Chondrosarkom.

primäres Chondrosarkom

Sekundäre Chondrosarkome können sich aus präexistierenden benignen Tumoren, wie Osteochondromen, Enchondromen (multiple Mb.Ollier) und aus Fibrösen Dysplasien entwickeln.

sekundäres Chondrosarkom

Die Patienten präsentieren sich meist mit dumpfen Schmerzen ohne dass eine pathologische Fraktur vorliegt. Dies ist wichtig zur Differenzierung gegenüber benignen Läsionen. Die Schmerzen können bei niedrigen Malignitätsgrad und langsamen Wachstum über Jahre gehen, bei hohen Malignitätsgrad über wenige Monate. Auftreibungen und Schwellung treten meist nur bei extrakortikalen Formen auf.

Das Wachstum ist im Allgemeinen verhältnismäßig langsam, eine Fernmetastasierung ist selten und tritt in der Regel erst sehr spät und nach mehrfachen Rezidiven auf. Die Metastasierung erfolgt meist hämatogen in die Lunge, sehr selten in Leber, Nieren und Lymphknoten. Eine Metastasierung in andere Skelettabschnitte oder multifokales Auftreten ist selten.

Im Gegensatz zu anderen Vertretern der Knochenmalignome (Osteosarkom, Ewing-Sarkom) gibt es histologisch fließende Übergänge von benignen chondroiden Tumoren (z.B. Enchondrom, Osteochondrom) zu hochdifferenzierten Chondrosarkomen. Mit der Abnahme der Differenzierung geht eine Zunahme der Malignität einher. In gleichem Maße nimmt die Wahrscheinlichkeit von Metastasen zu und die Prognose verschlechtert sich. Deshalb muss das therapeutische Vorgehen dieser Abstufung Rechnung tragen.

8.2 Histologische Klassifikation (nach WHO Nr. 6 nach Schajowicz 1994)

Die TNM Klassifikation und die Einteilung nach Schajowitz sind nicht so geeignet. Die Einteilung nach Enneking ist vorzuziehen.

Primäres Chondrosarkom
Chondrosarkom (konventionelles)
Dedifferenziertes Chondrosarkom
Juxtakortikales (periostales) Chondrosarkom
Mesenchymales Chondrosarkom
Klarzellchondrosarkom
Sekundäres Chondrosarkom
Zentrales Chondrosarkom als Sekundärläsion bei Enchondrom oder multiplen Enchondromen (mit/ohne Morbus Ollier)
Peripheres Chondrosarkom als Sekundärläsion bei solitärem Osteochondrom, Ekchondromatose oder periostalem (juxtakortikalem) Chondrom

langsames Wachstum

Einteilung nach Enneking

Stadieneinteilung

8.3 Stadieneinteilung und Malignitätsgrad

In den meisten Fällen lassen sich Chondrosarkome bereits auf normalen Röntgenbildern erkennen. Es zeigt üblicherweise popcornartige Verkalkungen in der Tumormatrix. Die Computertomographie ist die beste Untersuchungstechnik zur Diagnosestellung. Weiters ist die Computertomographie zur Metastasensuche in der Lunge erforderlich. Die Ausdehnung des Tumors im Knochen, insbesondere im Markraum, und in den Weichteilen, sowie eventuelle Skip lesion zu detektieren gelingt durch das MRT. Zu diesem Zweck soll der gesamte Markraum des befallenen Knochens und der benachbarten Gelenkregionen untersucht werden. Neben T1 und T2 Gewichtung sollten auch Kontrastmittelaufnahmen mit Gadolinium durchgeführt werden. Die Knochenszintigraphie ergänzt die Untersuchung um seltene Fernmetastasen auszuschließen. Die Angiographie ist selten erforderlich, kommt aber vor allem bei Nähe des Tumors zu großen Gefäßen in Frage, bzw. zeigt als Phlebographie den Verschuß großer Venen in der Nähe des Tumors an.

TNM-Klassifizierung

8.3.1 TNM-Klassifikation maligner Knochentumoren (UICC, Wittekind und Wagner 1997)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor überschreitet Kortikalis nicht
T2	Tumor infiltriert jenseits der Kortikalis
N	Regionäre Lymphknoten
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

8.3.2 Stadieneinteilung der malignen muskuloskelettalen Tumoren nach Enneking 1986

Stadium	Grading	Lokale Tumorausbreitung	Metastasen
I A	G 1	T 1	M 0
I B	G 1	T 2	M 0
II A	G 2	T 1	M 0
II B	G 2	T 2	M 0
III A	G 1 oder G 2	T 1	M 1
III B	G 1 oder G 2	T 2	M 1

Lokale Tumorausbreitung: A intrakompartimental (T1)
B extrakompartimental (T2)

8.3.3 Spezielle Stadieneinteilung beim Chondrosarkom (Schajowicz 1994)

- Stadium I: hochdifferenzierte (low-grade/G1) Chondrosarkome
- Stadium II: mäßig- bis undifferenzierte (high-grade/G2 - 3) Chondrosarkome oder mesenchymale Chondrosarkome

8.3.4 Besonderheiten bei der Dignitätsbeurteilung chondroider Tumoren

Große körperstammnahe Chondrosarkome weisen in der Regel verschieden differenzierte Areale auf (auch Mischtumoren sind möglich!). Der Nachweis eines umschriebenen Tumorareals niedriger Differenzierung (G2 - 3) führt zur entsprechenden Klassifizierung des gesamten Tumors. Aus dieser Inhomogenität erwächst die große Gefahr der Fehlbeurteilung der Dignität chondroider Tumoren nach Probeentnahmen. Bei der Beurteilung eines chondroiden Tumors müssen deshalb klinische, radiologische und histologische Befunde berücksichtigt werden.

Folgende **Grundsätze** besitzen Gültigkeit:

Große körperstammnahe und röntgenologisch aktive oder gar aggressive chondroide Tumoren sind dringend vollständig zu entfernen, selbst wenn die Malignität durch eine Probeentnahme nicht nachgewiesen werden konnte. Führt die histologische Aufarbeitung des gesamten Tumors zur Diagnose eines Chondrosarkoms, sind ggf. weitere operative Maßnahmen zur Herstellung adäquater Resektionsgrenzen erforderlich.

Stadieneinteilung nach Enneking 1986

spezielle Stadieneinteilung

Besonderheiten

Grundsätze

Peripher lokalisierte chondroide Tumoren (z.B. der Phalangen) verhalten sich eher benigne und können in der Regel lokal chirurgisch entfernt (z.B. exkochleiert) werden, auch wenn sie die histologischen Kriterien für Malignität erfüllen. Für die Erhebung des Malignitätsgrades ist eine repräsentative Biopsie erforderlich. Diese sollte durch den Chirurgen durchgeführt oder überwacht werden, der die definitive Operation durchführt, da eine schlecht platzierte Biopsiestelle eine Extremitäten-erhaltende chirurgische Therapie unmöglich machen kann. Zu beachten ist die hohe Potenz des Chondrosarkoms, Impfmastasen im Operationsgebiet zu setzen. Eine Zweitbegutachtung durch einen Referenzpathologen ist sinnvoll.

Beachte

Es muss an dieser Stelle ausdrücklich hervorgehoben werden, dass Diagnosestellung und Therapie beim Chondrosarkom nicht nur von der histologischen Diagnose, sondern in besonderem Maße auch von der Lokalisation sowie dem klinischen und radiologischen Verlauf abhängen.

8.4 Therapie

Aufgrund der Seltenheit der Tumorerkrankung ist es sinnvoll, diese Tumoren nur in Zentren zu behandeln, da nur dort die ausreichende Expertise eines multidisziplinären Behandlungsteams zur Verfügung steht. Dieses Behandlungsteam besteht aus – unvollständig aufgezählt – orthopädischem Chirurgen, internistischem Onkologen, Physiotherapeuten, Orthopädiemechaniker und auch Sozialarbeiter.

operative Tumorresektion

Beim Chondrosarkom stellt die operative Tumorresektion das wichtigste Therapieprinzip dar. Bei lokalisiertem Tumorleiden im Extremitätenbereich ist ein kurativer Therapieansatz gegeben. Hierbei besitzt die Lebenserhaltung oberste Priorität. Extremitäten erhaltende Eingriffe sind in vielen Fällen möglich; die onkologische Qualität (= Radikalität) des operativen Eingriffes besitzt jedoch Vorrang gegenüber dem Funktionserhalt. Bei generalisiertem Tumorleiden (Fernmetastasen), Primärtumorsitz am Körperstamm und/oder inoperablem Primärtumor ist meistens nur eine palliative Therapie angezeigt bzw. möglich. Dabei steht die Wahrung der Lebensqualität (Schmerzlinderung, Funktionserhalt) im Vordergrund. Ablative operative Eingriffe sind in diesen Fällen nur selten indiziert.

Prognose

Grundsätzlich gilt, dass sich die Prognose umso besser gestaltet, je kleiner der Tumor und je besser die histologische Differenzierung ist, je radikaler die

Resektion – mit tumorfreien Resektionsrändern – ausfällt und je niedriger der DNA/zytoplasmatische Quotient in der Flußzytometrie liegt.

Chondrosarkome sind kaum strahlensensibel. Eine Strahlentherapie ist deshalb nur im Einzelfall bei Inoperabilität, Resttumor (R1- oder R2-Resektion) und palliativem Therapieansatz zu erwägen.

Die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie ist bisher nicht sicher nachgewiesen. Bei G3-Chondrosarkomen, welche gewöhnlich eine hohe Metastasierungsrate aufweisen, erscheint der Einsatz der Chemotherapie sinnvoll (Assenmacher et al. 1999). Dies betrifft in erster Linie das endifferenzierte und mesenchymale Chondrosarkom. Der wissenschaftliche Nachweis der Wirksamkeit steht jedoch noch aus.

9 Literatur

Quellenverweis Kapitel 1:

Österreichische Gesellschaft f. Pathologie, Qualitätsstandard Weichteil-pathologie/www.pathology.at . s. Beilage

National Cancer Institute/cancer.gov

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften/AWMF online

WHO Classification of tumours: Pathology & Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone

WHO Classification of tumours: Pathology & Genetics of Tumours of the Nervous System

AFIP Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Soft Tissues

AFIP Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Peripheral Nervous System

Quellenverweis Kapitel 2:

WHO Atlas Soft Tissue Tumors

WHO Atlas Tumors of the Peripheral Nerves

Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors

Virchows Arch 1999; 434: 187-191. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma.

Coindre JM, Trojani M, Contesso G et al. Cancer 1986; 58: 306-309

Coindre JM, Terrier P, Bui NB et al. J Clin Oncol 1996; 14: 869-877

Trojani M, Contesso G, Coindre JM et al. Int J Cancer 1984; 33: 37-42

Literatur Kapitel 4:

Choong PF et al. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients. Acta Orthop Scand. Dec;66(6):561-8. (1995)

Clark MA et al. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med. Aug 18;353(7):701-11. (2005)

Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Eds) WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon (2002)

Frustaci et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 19: 1238 – 1247 (2001)

Geer RJ et al. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. Arch Surg.;127(11):1285-9. (1992)

O'Sullivan B et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial.Lancet.;359(9325):2235-41. (2002)

- Mendenhall WM et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 15;104(4):669-75 (2005)
- Pisters PW et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.*;14(3):859-68 (1996)
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC).Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults.*Cochrane Database Syst Rev.*;(4):CD001419. (2000)
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC).Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet*. 6;350(9092):1647-54 (1997)
- Van Glabbeke M et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 17:1 150-157 (1999)
- Yang JC et al. 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

Literatur Kapitel 4

E. Koscielniak, J. Treuner: Weichteilsarkome im Kindesalter
AWMF online - **A**rbeitsgemeinschaft der **W**issenschaftlichen **M**edizinischen **F**achgesellschaften

Zitierbare Quelle Kapitel 5:

Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.) Leitlinien der Orthopädie, Dt. Ärzte-Verlag, 2. Auflage, Köln 2002

