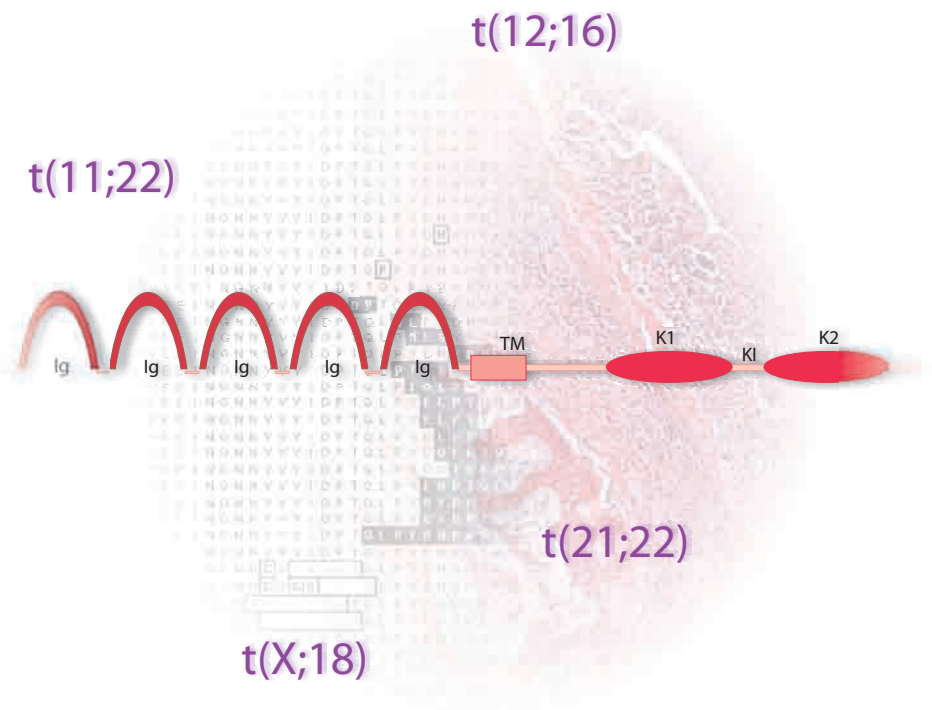
Individualisierte Therapie von Sarkomen - Standards und Perspektiven

Prof. Dr. Sebastian Bauer

unter Mitarbeit von
Dr. Annalena Abendroth, Dr. Marit Ahrens, Prof. Dr. Uta Dirksen,
Farhad Farzaliyev, Priv.-Doz. Dr. Florian Grabellus, Prof. Dr. Viktor Grünwald,
Dr. Jörn Henze, Prof. Dr. Heribert Jürgens, Prof. Dr. Bernd Kasper,
Prof. Dr. Thomas Klingebiel, Prof. Dr. Hans-Georg Kopp, Prof. Dr. Ewa Koscielniak,
Dr. Wolfgang Lamm, Priv.-Doz. Dr. Lars H. Lindner, Dr. Michael Montemurro,
Dr. Lars Erik Podleska, Priv.-Doz. Dr. Christoph Pöttgen, Priv.-Doz. Dr. Peter Reichardt,
Prof. Dr. Christoph Renner, Prof. Dr. Jochen Schütte, Prof. Dr. Matthias H.M. Schwarzbach,
Prof. Dr. Georgios Stamatis, Prof. Dr. Hans Ulrich Steinau, Priv.-Doz. Dr. Frank Stenner,
Prof. Dr. Georg Täger, Yvonne M.H. Versleijen-Jonkers, Winette T.A. van der Graaf, MD, PhD,
Isabel Virchow, Prof. Dr. Eva Wardelmann, Markus Wartenberg, Dr. Stefan Welter



UNI-MED
SCIENCE

Individualisierte Therapie von Sarkomen - Standards und Perspektiven

UNI-MED

UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Bauer, Sebastian:
Individualisierte Therapie von Sarkomen - Standards und Perspektiven/Sebastian Bauer.-
1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2015, ISBN 978-3-8374-5505-2

© 2015 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Bei der Vorbereitung des nun in seiner ersten Auflage vorliegenden Buches zur Therapie von Sarkomen sind mir immer wieder ähnliche Fragen gekommen. Brauchen wir überhaupt noch ein Buch über Sarkome? Sind Bücher an sich überhaupt noch zeitgemäß? Wen interessiert das eigentlich?

Wer Patienten mit Sarkomen betreut, wird immer wieder die Erfahrung machen, wie schwierig es ist, für die spezielle Situation einzelner Patienten passende Informationen zu bekommen. Dies führt zu Verunsicherung und Frust sowohl bei Patienten und Angehörigen aber auch bei betreuenden Ärzten aus nichtspezialisierten Zentren, die meist in den gängigen internistischen oder speziellen onkologischen Lehrbüchern nur allgemeine Informationen finden. Erst recht, wenn die Zeit keine längere Internet-Recherche erlaubt.

Gerade in solchen Situationen soll dieses handliche, aber dennoch außerordentlich detaillierte Buch eine rasche Orientierungshilfe bieten. In dieser Form ist ein solches Buch im deutschsprachigen Raum auch bislang noch nicht erschienen.

Als Leiter eines großen Sarkomschwerpunktes bin ich überzeugt, dass Sarkompatienten so früh wie möglich von erfahrenen, interdisziplinären Behandlungsteams betreut werden sollten. Dies gilt ganz besonders bei lokalisierten Tumoren oder Tumoren, bei denen trotz Metastasen durch multimodale Therapien das Therapieziel dennoch „Heilung“ heißt.

Aber auch bei Patienten, für die die Lebensverlängerung und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund steht, kann eine individualisierte und differenzierte Therapie sowie der frühzeitige Einschluss in Therapiestudien von großem Nutzen sein. Insofern hat das Buch natürlich nicht den Anspruch, die Anbindung von Patienten an Zentren zu ersetzen. Dennoch kommt den vertrauten Ärzten vor Ort bei der Mitbehandlung, Mitberatung, Mitbetreuung eine essentielle Rolle zu – wenn dieses Buch hier unterstützen könnte, wäre viel gewonnen.

Nur wenige Spezialisten in Deutschland widmen den Großteil ihrer Arbeitszeit der Behandlung und Erforschung von Sarkomen. Zu meiner großen Freude haben viele dieser Ärzte sich die Zeit genommen, einen Beitrag zum Gelingen dieses Projektes beizutragen. Insofern bietet das Buch auch eine Orientierung, welche Ärzte unter anderem als Ansprechpartner dienen können bzw. ggf. auch auf Experten vor Ort verweisen können.

Erstausgaben benötigen viel Zeit – auch dieses Buch benötigte mehrere Jahre – und sicher sind noch Unausgewogenheiten vorhanden bzw. besteht schon wieder Aktualisierungsbedarf. Im Namen aller Co-Autoren möchte ich alle Leser einladen, offen Kritik zu üben, Verbesserungsvorschläge zu unterbreiten sowie auf mögliche Fehler hinzuweisen. Neben einem Kapitel zu Osteosarkomen ist für die (hoffentlich) nächste Ausgabe auch ein Kapitel zu Chordomen geplant.

Als jemand, der in einer Zeit studiert hat, als es kaum relevante Informationen im Internet gab, nehme ich auch heute in vielen Situationen noch gerne ein Buch zur Hand. Der feste visuelle Eindruck erleichtert es mir, mir Dinge zu merken – was mir in häufig variabel strukturiertem Text im Internet schwerer fällt.

Ich hoffe, dass die Leser solche visuelle Anker auch in diesem Buch finden.

Essen, im Juni 2015 *Sebastian Bauer*

Autoren

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Sebastian Bauer
Innere Klinik (Tumorforschung)
Sarkomzentrum
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

und

Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung
69120 Heidelberg

Autoren:

Dr. med. Annalena Abendroth
Innere Klinik (Tumorforschung)
Sarkomzentrum
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Kap. 6.10.

Dr. med. Marit Ahrens
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 5.2.

Prof. Dr. med. Sebastian Bauer
Innere Klinik (Tumorforschung)
Sarkomzentrum
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Kap. 5.2., 6.2., 6.6., 6.9.-6.11., 10.

Prof. Dr. med. Uta Dirksen
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie and Onkologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster

Kap. 6.8.

Farhad Farzaliyev
Sektion Sarkomchirurgie
Sarkomzentrum
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen

Kap. 3.6., 8.2.

Priv.-Doz. Dr. med. Florian Grabellus
Zentrum für Pathologie Essen-Mitte
Am Deimelsberg 34a
45276 Essen

Kap. 1.

Prof. Dr. med. Viktor Grünwald
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie
Onkologie und Stammzelltransplantation
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Kap. 7.

Dr. med. Jörn Henze
Klinik für Hämatologie
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Kap. 6.2., 6.6.

Prof. Dr. med. Heribert Jürgens
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie and Onkologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster

Kap. 6.8.

Prof. Dr. med. Bernd Kasper
Universität Heidelberg
Universitätsmedizin Mannheim
Interdisziplinäres Tumorzentrum Mannheim (ITM)
Sarkom Zentrum
German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG)
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Kap. 6.5.

Prof. Dr. med. Thomas Klingebiel
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main

Kap. 6.7.

Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp
Medizinische Universitätsklinik II
Onkologie, Hämatologie, Rheumatologie, klinische Immunologie, Pulmologie
Otfried Müller Str. 10
72076 Tübingen

Kap. 6.1.

Prof. Dr. med. Ewa Koscielniak
Klinikum Stuttgart, Olgahospital - Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Onkologie, Hämatologie, Immunologie
Kriegsbergstrasse 62
70174 Stuttgart

Kap. 6.7.

Dr. med. Wolfgang Lamm
Department of Medicine I & Cancer Center
Clinical Division of Oncology
Medical University Vienna
Währingergürtel 18-20
A-1090 Vienna

Kap. 6.3.

Priv.-Doz. Dr. med. Lars H. Lindner
Koordinator SarKUM
Medizinische Klinik III
Klinikum der Universität München – Campus Grosshadern
Marchioninistr. 15
81377 München

Kap. 8.3.

Dr. med. Michael Montemurro
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana - IOSI
Ospedale Bellinzona
Via Ospedale
CH-6500 Bellinzona

Kap. 6.9.

Dr. med. Lars Erik Podleska
Sektion Sarkomchirurgie
Sarkomzentrum
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen

Kap. 3., 8.2.

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Pöttgen
Klinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Kap. 8.1.

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reichardt
HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Klinik für Interdisziplinäre Onkologie
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin

Kap. 4.1.

Prof. Dr. med. Christoph Renner
Onkozentrum Hirslanden
Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich

Kap. 6.4.

Prof. Dr. med. Jochen Schütte
Schwerpunktpraxis für Hämatologie, Onkologie und ambulante Tumortherapie
Schadowstr. 80
40212 Düsseldorf

Kap. 4.2., 10.

Prof. Dr. med. Matthias H.M. Schwarzbach
Chirurgische Klinik und Sarkomzentrum
Klinikum Frankfurt Höchst
Gotenstraße 6-8
65929 Frankfurt

Kap. 8.5.

Prof. Dr. med. Georgios Stamatis
Abteilung Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie
Ruhrlandklinik
Tüschener Weg 40
45239 Essen

Kap. 8.4.

Em. Prof. Dr. med. Hans Ulrich Steinau
Sektion Sarkomchirurgie
Sarkomzentrum
Westdeutsches Tumorzentrum
Universität Essen- Duisburg

Kap. 3.6.

Priv.-Doz. Dr. med. Frank Stenner
Universitätsspital Basel
Klinik für Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

Kap. 6.4.

Prof. Dr. med. Georg Täger
Sektion Sarkomchirurgie
Sarkomzentrum
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen

Kap. 3.1-3.5., 8.2.

Yvonne M.H. Versleijen-Jonkers
Department of Medical Oncology
Radboud University Medical Center
Internal Postal Code 452
P.O. Box 9101
NL-6500 HB Nijmegen
Kap. 5.1.

Winette T.A. van der Graaf, MD, PhD
Department of Medical Oncology
Radboud University Medical Center
Internal Postal Code 452
P.O. Box 9101
NL-6500 HB Nijmegen

Kap. 5.1.

Isabel Virchow
Innere Klinik (Tumorforschung)
Sarkomzentrum
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Kap. 6.11.

Prof. Dr. med. Eva Wardelmann
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D17
48149 Münster

Kap. 2.

Markus Wartenberg
Das Lebenshaus
Patientenorganisation Sarkome/GIST
Schilfweg 2B
61200 Wölfersheim

Kap. 9.

Dr. med. Stefan Welter
Abteilung Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie
Ruhrlandklinik
Tüschener Weg 40
45239 Essen

Kap. 8.4.

Inhaltsverzeichnis

1. Pathologie von Weichteilsarkomen – Stellwerk für die Therapieentscheidung (F. Grabellus) 16

1.1. Einleitung ... 16
1.2. Epidemiologie ... 16
1.3. Ätiologie ... 16
1.4. Klinisch relevante pathologische Prognosefaktoren der Weichteilsarkome ... 16
1.5. Bedeutung der Molekularpathologie für Therapieentscheidungen ... 21
1.6. Was muss ein pathologisches Referenzlabor an molekularpathologischen Leistungen vorweisen können? ... 22

2. Pathologie von gastrointestinalen Stromatumoren - Was ist Pflicht, was ist Kür? (E. Wardelmann) 24

2.1. Epidemiologie ... 24
2.2. Morphologie und Immunhistochemie von GIST ... 24
2.3. Risikoklassifikation von GIST ... 26
2.4. Molekulare Befunde und ihre therapeutische Relevanz ... 27
2.5. Multiple GIST im Rahmen von Keimbahnmutationen und Syndromen ... 28
2.6. Wildtyp-GIST ... 29
2.7. Sekundärmutationen bei GIST ... 29

3. Diagnostik, Biopsie und chirurgische Strategien beim Weichgewebesarkom (G. Täger, L. E. Podleska) 32

3.1. Wann muss an Weichgewebesarkom gedacht werden? ... 32
3.2. Welche Diagnostik sollte vorgenommen werden? ... 32
3.2.1. Bildgebung ... 32
3.2.2. Gewebeprobe ... 33
3.3. Wie wird bestenfalls die chirurgische Therapieentscheidung getroffen? ... 34
3.4. Prinzipien für die chirurgische Behandlungsstrategie ... 34
3.4.1. Bedeutung des Resektionsrandes ... 34
3.4.2. Bedeutung der R-Klassifikation ... 35
3.4.3. Sicherheitsabstand ... 35
3.4.4. Resektions- und Rekonstruktionstechniken ... 36
3.5. Wie erfolgt die lokale Tumornachsorge? ... 38
3.6. Plastisch–rekonstruktive Chirurgie in der Sarkomtherapie (H. U. Steinau, F. Farzaliyev, L. E. Podleska) ... 39

4. Klassische Chemotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenenalters 43

4.1. Rolle der adjuvanten Chemotherapie – Perspektiven, Chancen der Individualisierung ... (P. Reichardt) ... 43
4.2. Allgemeine Therapieprinzipien (Systemtherapie) – metastasierte Sarkome (J. Schütte) ... 45
4.2.1. Therapie älterer Patienten ... 48
4.2.2. Therapieoptionen mit klassischen Zytostatika ... 48

5. Aktuelle klinische Daten und Perspektiven zielgerichteter Therapien 56

5.1. VEGFR-Inhibition bei Sarkomen (Y. M. H. Versleijen-Jonkers, W. T. A. van der Graaf) 56
5.1.1. Grundlagen zur Angiogenese-Inhibition 56
5.1.2. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) 56
5.1.3. Nicht-GIST Weichteilsarkome 57
5.2. mTOR-Inhibition bei Sarkomen (M. Ahrens, S. Bauer) 68
5.2.1. Biologische Rationale für mTOR-Inhibition bei Sarkomen 68
5.2.2. Klinische Daten zu mTOR-Inhibitoren bei Sarkomen 70

6. Individualisierte Therapie nach histologischen Gesichtspunkten 77

6.1. Undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS (H-G. Kopp) 77
6.2. Liposarkome (J. Henze, S. Bauer) 79
6.3. Leiomyosarkome (LMS) (W. Lamm) 92
6.3.1. Uterine LMS (ULMS) 98
6.3.2. Endometriale Stromasarkome (ESS) 100
6.4. Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) (F. Stenner, C. Renner) 106
6.5. Desmoide – Notwendigkeit einer individualisierten Behandlungsstrategie (B. Kasper) 108
6.6. Seltene Sarkomsubgruppen (J. Henze, S. Bauer) 113
6.6.1. Alveoläre Weichteilsarkome (ASPS) 113
6.6.2. Solitäre Fibröse Tumoren und Hämangioperizytome 114
6.6.3. Inflammatorische Myofibroblastische Tumoren 115
6.6.4. Klarzellsarkome 116
6.6.5. Hepatische epitheloide Hämangioendotheliome 117
6.6.6. Riesenzelltumoren des Knochens 119
6.6.7. Riesenzelltumoren der Weichteile 120
6.7. *Desmoplastic Small Round Cell Tumor* (DSRCT) (E. Koscielniak, T. Klingebiel) 124
6.8. Ewing-Sarkome (U. Dirksen, H. Jürgens) 126
6.9. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (M. Montemurro, S. Bauer) 130
6.10. Angiosarkome (A. Abendroth, S. Bauer) 136
6.11. Synovialsarkome (I. Virchow, S. Bauer) 143

7. Experimentelle Perspektiven in der Therapie von Weichteilsarkomen (V. Grünwald) 152

7.1. Hedgehog- und Notch-Inhibitoren 152
7.2. Hemmung von IGF1-R (*Insulin-like Growth Factor 1*-Rezeptor) 152
7.3. CDK4-Hemmung bei Liposarkomen 152
7.4. Der PDGF-Rezeptor als neuer therapeutischer Ansatz 153
7.5. Hypoxie als Target 154
7.6. Neue Tubulinhemmer: Eribulin 155
7.7. Spezifische Mutationen 156

8. Ausblick auf moderne lokalisierte Therapieverfahren 160
8.1. Strahlentherapie bei adulten Weichteilsarkomen (C. Pöttgen) 160
8.2. Isolierte Extremitätenperfusion (L. E. Podleska, F. Farzaliyev, G. Täger) 165
8.3. Perspektiven und Grenzen der Hyperthermie (L. H. Lindner) 170
8.4. Stellenwert der Resektion pulmonaler Metastasen (S. Welter, G. Stamatis) 174
8.5. Interdisziplinäre Konzepte für retroperitoneale Weichgewebesarkome (M. H. M. Schwarzbach) 178

9. Sarkom-Patienteninitiativen auf nationaler und europäischer Ebene (M. Wartenberg) 186
9.1. Das Lebenshaus e.V.: Die Organisation für Patienten in Deutschland mit der Diagnose GIST, Sarkom oder Nierenkrebs 186
9.2. Sarcoma Patients EuroNet e.V. (SPAEN): Das Netzwerk aller GIST-, Sarkom- und Desmoid-Patientengruppen in Europa 187

10. Behandlungsalgorithmen (S. Bauer, J. Schütte) 189

11. Abkürzungen 193

Index 195

1. Pathologie von Weichteilsarkomen – Stellwerk für die Therapieentscheidung

1.1. Einleitung

Die gröbste Unterteilung der malignen mesenchymalen Tumoren, welche als Sarkome bezeichnet werden, stellt die Einteilung der Tumoren in Weichteilsarkome (WTS) und Knochensarkome (KS) dar. In seltenen Fällen können allerdings typische WTS im Knochen (z.B. Liposarkom oder Leiomyosarkom des Knochens) oder typische KS in den Weichteilen entstehen (z.B. extraskelettales Ewing-Sarkom oder Osteosarkom). Diese werden dann formal den jeweiligen Entstehungsorten zugeordnet.

1.2. Epidemiologie

WTS gehören zu den seltenen Tumorerkrankungen. Im gesamten Tumoreinsendegut eines Institutes für Pathologie machen sie weniger als 1 % der malignen Tumoren aus. Die Jahresinzidenz von WTS liegt bei 5 pro 100.000 (1).

Insgesamt zeigt die Gesamtgruppe der WTS eine stetig steigende altersspezifische Inzidenz, obwohl individuelle Subtypen typische Altersgipfel zeigen können (z.B. Rhabdomyosarkome im Kindesalter).

1.3. Ätiologie

Für die meisten WTS-Unterformen ist die Ätiologie unbekannt. Als prädisponierende Faktoren werden chemische Kanzerogene (z.B. Dioxin (2)), ionisierende Strahlung (z.B. postradiogene Sarkome nach Strahlentherapie (3)), virale Infekte (z.B. Kaposisarkom) oder vererbbare Tumorsyndrome (Neurofibromatose Typ 1 (4), Li-Fraumeni Syndrom (5)) angeführt.

1.4. Klinisch relevante pathologische Prognosefaktoren der Weichteilsarkome

Die pathologische WTS-Diagnostik kennt zwei Arten der Gewebeproben: die Biopsie und das Resektat. Durch die pathologische Begutachtung müssen klar vorgegebene und klinisch relevante Faktoren abgearbeitet werden.

Wie exakt das Ergebnis einer solchen Untersuchung ist, hängt maßgeblich von folgenden Faktoren ab:
• der Sarkom-Expertise des Untersuchers • der Probenqualität • des klinisch-pathologischen Informationsflusses

Die Biopsie

Generell lässt sich mit viel Tumormaterial leichter eine Tumordiagnose stellen als mit wenig Material (6). Die Biopsie kommt im Rahmen der Primär- und der Rezidivdiagnostik zum Einsatz. Zwischen den beiden Extremen der "offenen Probeexzision (PE)" und der "Feinnadelbiopsie (Zytologie)", gibt es weitere verschiedene Biopsietypen (*Tru-Cut*-Biopsie, CT-gesteuerte Biopsie etc.). Da Experten für die zytologische Diagnostik (7, 8) von WTS in Deutschland rar sind, werden im Allgemeinen Biopsien für histologische Verfahren bevorzugt (9).

An diesen Biopsien sollte der Pathologe im Idealfall folgende Aussagen treffen:
• die Dignität des Tumors beurteilen (benigne vs. maligne) • bei malignen Tumoren (WTS) den Malignitätsgrad festlegen ("*grading*") und • den Tumortyp definieren ("*typing*")

Eine Biopsie sollte nach Entnahme möglichst schnell fixiert werden (Formalinlösung, 4 %, neutral gepuffert). Bei einer Einsendung von unfixiertem Material zur Schnellschnittuntersuchung kann gezielt Frischmaterial für eine etwaige molekularpathologische Untersuchung asserviert werden bzw. die Repräsentativität der Probe bestätigt werden. Eine Schnellschnittuntersuchung sollte allerdings nicht als primäre Tumoruntersuchung genutzt werden.

Das Resektat

Ein Resektat kann als sogenanntes Tumorresektat den gesamten Tumor oder Teile von diesem ent-

halten. Es gibt aber auch Resektate, in denen kein Tumor nachweisbar oder auch kein Tumor mehr zu erwarten ist (Nachresektate). Nachresektate haben in der Regel das Ziel, den Resektionsstatus zu verbessern, wobei sowohl eine komplette als auch eine inkomplette Tumorentfernung vorausgegangen sein kann.

An Resektaten sollte der Pathologe im Idealfall folgende Aussagen treffen:
• Bestätigung/Korrektur der Biopsie (hinsichtlich *"grading"* und *"typing"*)
• Festlegung des Resektionsstatus
• Ggf. Festlegung des Regressionsstatus (nach präoperativer Therapie)

Typing

Die aktuelle "WHO-Klassifikation für Tumoren des Weichgewebes und der Knochen" (10) von 2013 unterscheidet ca. 50 WTS.

Die pathologische Sarkomdiagnostik steht dabei auf drei Säulen:
• dem konventionellen histologischen Verfahren (z.B. gefärbte Schnittpräparate)
• der Immunhistologie und
• der Molekularpathologie (☞ Kap. 1.5.)

Die pathologische Diagnostik erfolgt stufenweise von den einfachen konventionell-histologischen Verfahren zu den aufwendigen molekularpathologischen Techniken (☞ Abb. 1.1). Hierbei müssen nicht alle Stufen durchlaufen werden, jedoch wird zumindest die Immunhistologie bei den meisten Fällen gebraucht.

Bei vielen WTS hat der Tumortyp per se schon eine starke prognostische Aussagekraft.

Grading

Für WTS kommen weltweit überwiegend zwei Systeme zur Festlegung des Malignitätsgrades zum Einsatz, das FNCLCC (11) (*French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*) und das NCI (12) (*National Cancer Institute*)-System. Beide Systeme sind in ihrer Anwendung sehr ähnlich. In Europa wird das FNCLCC-System eingesetzt, welches die Tumoren in drei Grade (G1-G3) aufteilt. Von klinischer Seite wird dieses System noch weiter komprimiert, so dass hier oft nur noch von niedrigmalignen (*low-grade*; FNCLCC G1) und hochmalignen (*high-grade*; FNCLCC G2, G3) WTS gesprochen wird.

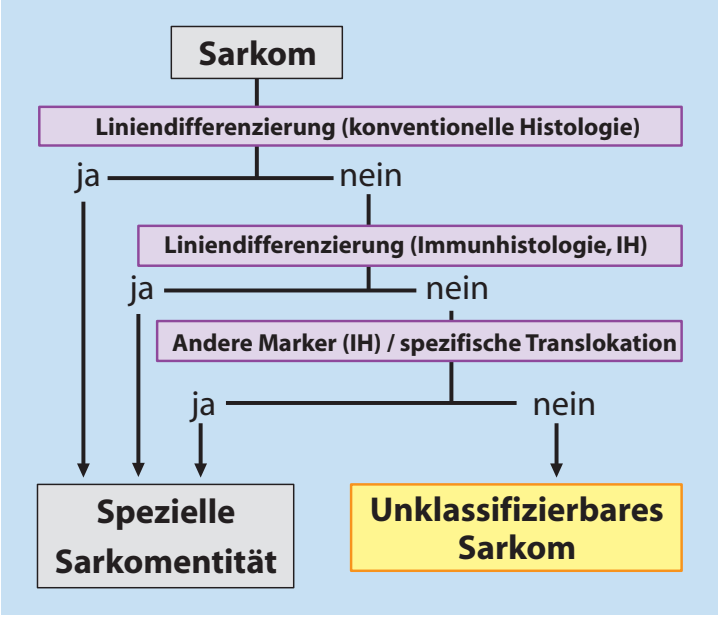


Abb. 1.1: Diagnostischer Algorithmus (*"typing"*).

Die Graduierung erfolgt an Primärbiopsien unbehandelter Tumoren nach einer Punkteverteilung ("score") für die folgenden drei Tumormerkmale:

- Tumordifferenzierung
- Mitosefrequenz
- Nekrosenachweis

Diese fließen in einen Gesamtscore ein, welcher dann den Malignitätsgrad des WTS vorgibt (☞ Tab. 1.1).

Das *"Grading"*, als einer von drei klinisch-pathologischen wichtigen Prognosefaktoren, gibt einen Anhaltspunkt für die Wahrscheinlichkeit der Fernmetastasierung und für das Überleben der jeweiligen Tumorerkrankung. Für einige WTS-Entitäten ist der Tumortyp allein schon aussagekräftiger als der ermittelte Malignitätsgrad, so dass es für diese Entitäten (z.B. Rhabdomyosarkom-Typen, Klarzellsarkom, Epitheloides Sarkom, Alveoläres Weichteilsarkom) an sich nicht sinnvoll ist. Angiosarkome werden grundsätzlich nicht graduiert.

Das *"Grading"* hat keinerlei Einfluss auf die initiale Dignitätsbeurteilung von Weichteiltumoren. Es kommt erst nach der Dignitätsbestimmung für die als maligne Tumoren (WTS) erkannten Tumoren zur Anwendung.

Resektionsstatus

Die exakte Ermittlung des Resektionsstatus eines resezierten WTS hat eine immense Bedeutung für die erfolgreiche lokale Tumorkontrolle. Dabei ist die sorgfältige makroskopische Begutachtung im Rahmen der pathologischen Aufarbeitung (Zuschnitt) unerlässlich. Da letztlich nur ein Bruchteil der Präparateoberfläche am Ende unter dem Mikroskop begutachtet werden kann (oft wesentlich weniger als 1/100.000), müssen die Proben zur Schnittrandkontrolle für jedes Präparat individuell ganz gezielt während des Zuschnittes ausgewählt werden. Dabei sollte ungefähr 1 Paraffinblock pro 1 cm des maximalen Tumordurchmessers von den Rändern asserviert werden. Der Zuschnitt sollte immer als "orientierter" Zuschnitt erfolgen, damit bei einem lokalen schlechten Resektionsergebnis gezielt nachreseziert werden kann.

Zu einem Resektat gehören folgende klinische Informationen:

- Informationen zum Tumortyp (lt. Primärhistologie)
- Angaben zu präoperativen Therapien
- Lokalisation des Tumors
- Orientierung des Tumors (Fadenmarkierungen etc.)
- Markierung von "Problemzonen" (knapper Rand, fragliche Tumoreröffnung etc.)

Um den Resektionsstatus realistisch abzubilden, müssen Operateur und Pathologe alles daran setzen, den schwächsten Resektionsrand im Präparat zu identifizieren (☞ Abb. 1.2).

Tumorparameter	Score	Definition
A. Tumortyp (Differenzierung)	1	z.B. hochdifferenziertes Liposarkom
	2	z.B. myxoides Liposarkom
	3	z.B. pleomorphes Liposarkom
B. Mitosen pro 10 HPF*	1	0-9
	2	10-19
	3	>19
C. Nekrosen (%)	0	0
	1	<50
	2	≥50
	Summe	
Malignitätsgrad	2, 3	G1
	4, 5	G2
	6, 7, 8	G3

Tab. 1.1: *Grading* (FNCLCC-System). *HPF, high-power-field, hochauflösendes Gesichtsfeld des Mikroskops.

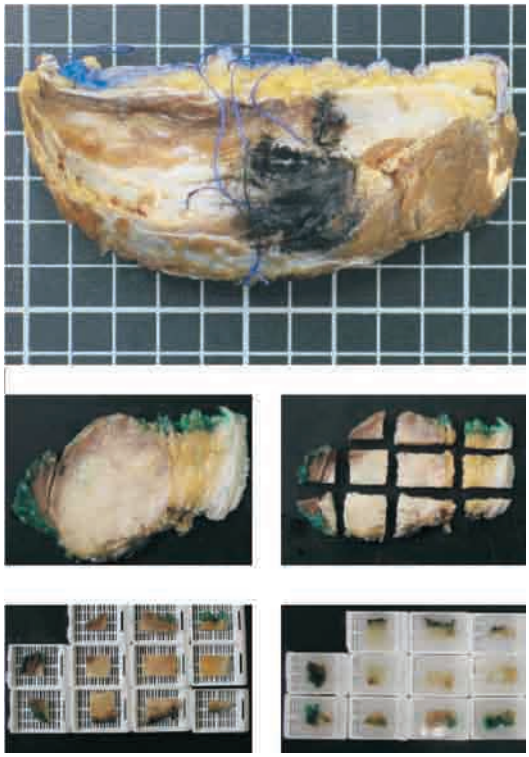


Abb. 1.2: Pathologischer Zuschnitt. Vom fixierten Resektionspräparat zum Paraffinblock, aus dem die konventionellen und immunhistologischen Präparate hergestellt werden, sowie DNA für molekularpathologische Untersuchungen extrahiert werden kann. Das Präparat (oben) wurde vom Chirurgen zur Orientierung fadenmarkiert. Eine "Problemzone" wurde bereits im OP farbmarkiert, um später gezielt histologisch untersucht werden zu können.

Definition der Resektionsränder

Die gebräuchlichste Einteilung der Resektionsränder repräsentiert die R-Klassifikation der UICC (*Union internationale contre le cancer*). Dabei werden folgende Klassen des Resektionsstatus unterschieden:

R0	kein Resttumor (makroskopisch und mikroskopisch vollständig entfernter Tumor)
R1	mikroskopischer Resttumor (makroskopisch vollständig, mikroskopisch unvollständig entfernter Tumor)
R2	makroskopischer Resttumor (makroskopisch und mikroskopisch inkomplett entfernter Tumor)
RX	ein R-Status lässt sich nicht bestimmen

Bei dieser Klassifikation müssen sich die behandelnden Ärzte unbedingt einig sein, ob die R-Klassifikation nur auf den Primärtumor (lokal) oder auf die Gesamttumorlast (inklusive Metastasen) eines Patienten angewandt wird. Beides ist nach der TNM-Klassifikation der UICC erlaubt. Ein Nachteil der R-Klassifikation ist, dass die Angabe "R0" zwar eine intraläsionale Resektion des Tumors ausschließt, aber über die Qualität des Resektionsstatus nicht viel aussagt.

Wesentlich geeigneter ist hier die Enneking-Klassifikation (13) für muskuloskelettale Tumoren, welche sich an histopathologischen Strukturen im Bereich der Grenzzone zwischen Sarkom und angrenzendem Normalgewebe orientiert (☞ Abb. 1.3). Da sowohl die "fibröse Tumorkapsel" als auch die angrenzende "reaktive Zone" im peritumoralen Gewebe die Gefahr von Skip- oder Satellitenknoten des Tumors in sich bergen, werden sie als zum Tumor gehörend angesehen und sollten mit einem zusätzlichen Saum von Normalgewebe mit reseziert werden. Die Tab. 1.2 zeigt die

Definitionen der verschiedenen Qualitäten des Resektionsrandes nach Enneking und den Vergleich mit der UICC R-Klassifikation.

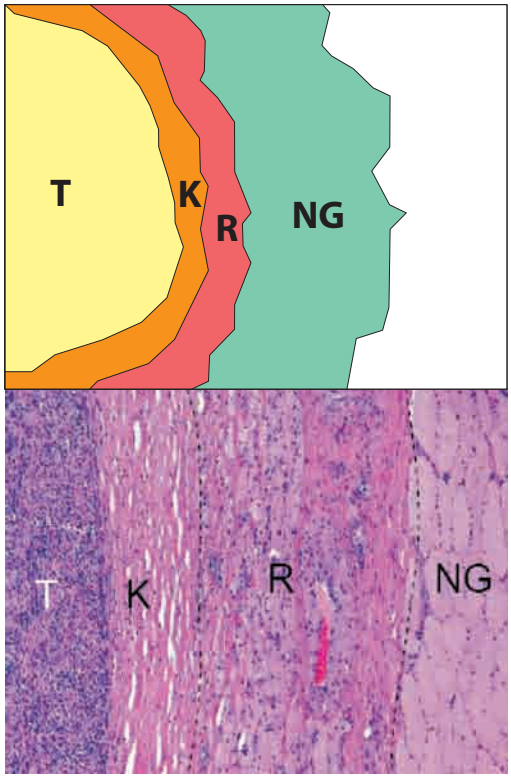


Abb. 1.3: Die Randzone eines typischen Weichteilsarkoms mit den von Enneking definierten Zonen (oben schematisch, unten im histologischen Präparat, HE-Färbung). **T:** Tumor, **K:** fibröse Tumorkapsel, **R:** reaktive Zone, **NG:** Normalgewebe (hier Muskulatur). Das Schema zeigt eine "weite Resektion" mit einem Saum von Normalgewebe. Für die Bezeichnung "weit" ist die Stärke dieses Saums (mm) unerheblich.

Über die Weite einer nach Enneking definierten "weiten Resektion" gibt es international keine Einigkeit. Der Richtwert 10 mm Sicherheitsabstand ist dabei möglicherweise ein empfehlenswerter Kompromissvorschlag. Die Mitnahme von Faszie, Perineurium, Periost etc. trägt deutlich zur Verbesserung der Sicherheit eines Resektionsabstandes bei.

Generell ist der Resektionsrand eng mit der lokalen Tumorkontrolle vergesellschaftet. Das Rezidiv scheint allerdings auch mit der Gesamtprognose des Patienten verknüpft zu sein.

Tumorstadium

Die UICC-Klassifikation (14) für WTS ist in Tab. 1.3 abgebildet. Diese unterteilt die WTS in große und kleine (Grenzwert 5 cm) sowie in oberflächliche und tiefe Tumoren. Als "tief" zählen alle Tumoren, die unterhalb der oberflächlichen Körperfaszie liegen, Tumoren, die oberhalb der Faszie liegen, diese aber infiltrieren und alle mediastinalen, retroperitonealen und pelvinen Sarkome. Die Merkmale "groß" und "tief" sind zwei wichtige, prognostisch ungünstige klinisch-pathologische Faktoren.

Sarkome, welche in den inneren Organen entstanden sind, werden von dieser TNM-Klassifikation nicht mit abgedeckt. Für diese gibt es teilweise eigene TNM-Klassifikationen (z.B. Sarkome des Uterus).

Regressionsstatus

Die Tumorregression misst den durch eine präoperative Therapie zerstörten Anteil des Tumors. Dieser kann sich als Tumornekrose oder Tumorsklerose manifestieren. Die Bestimmung des Regressionsgrades durch die makroskopische und

Enneking			UICC
Bezeichnung	Definition	Status	R-Klassifikation
intraläsional	Tumoreröffnung, *Debulking* Kurettage (Fragmentierung)	inkomplett	R1/R2; inkomplett
marginal	*En bloc*-Enukleation mit Resektionslinie durch Kapsel und/oder reaktive Zone	inkomplett	R0; komplett
weit	Intrakompartimentale *En bloc*-Resektion mit Saum von Normalgewebe	komplett	R0; komplett
radikal	Extrakompartimentale *En bloc*-Resektion	komplett	R0; komplett

Tab. 1.2: Enneking-Klassifikation.

TNM		
T-Stadium		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Primärtumor-Nachweis*	
T1	Tumor ≤ 5cm	T1a oberflächlich
		T1b tief
T2	Tumor > 5cm	T2a oberflächlich
		T2b tief
N-Stadium		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
M-Stadium		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Tab. 1.3: TNM-Klassifikation (7. Ausgabe) für Weichteilsarkome. * z.B. auch nach neoadjuvanter Therapie (ypT0).

mikroskopische Tumoruntersuchung seitens der Pathologie ist bei WTS, im Gegensatz zu den kindlichen Knochensarkomen, kein geforderter Standard (15). Bei den kindlichen Knochensarkomen ist das Ausmaß des Tumoransprechens allerdings ein außerordentlich kräftiger prognostischer Faktor (16). Eine grobe Abschätzung der Regression in Prozent gibt aber auch bei WTS wichtige Informationen über die Therapiewirksamkeit einerseits und die Qualität der klinisch-radiologischen Regressionabschätzung andererseits (z.B. RECIST-Kriterien).

1.5. Bedeutung der Molekularpathologie für Therapieentscheidungen

WTS zeigen oft komplexe genetische Veränderungen, können jedoch auch durch das Auftreten von wiederkehrenden, tumortypischen genetischen Veränderungen gekennzeichnet sein. Diese sind oftmals für die Tumorentität einzigartig, können aber auch im begrenzten Umfang bei anderen Tumoren, teilweise nicht-mesenchymalen Tumoren, auftreten.

Folgende Typen der genetischen Veränderungen sind beschrieben:

- Translokationen
- Amplifikationen
- aktivierende Mutationen

Am häufigsten (10-15 % der WTS) findet man Translokationen (☞ Tab. 1.4), wobei die Ewing-Sarkom-Gen Translokationen (EWSR1) des Ewing-Sarkoms als klassischer Prototyp gelten.

Die molekularpathologischen Nachweistechniken (17) umfassen:

- Polymerase-Kettenreaktion (z.B. Reverse Transkriptase (RT)-PCR)
- Sequenzierung
- *In-situ*-Hybridisierung (z.B. FISH)

Der Nachweis von spezifischen genetischen Signaturen stellt eine wichtige zusätzliche Bestätigung der mikroskopischen Tumordiagnose dar und gibt zusätzliche diagnostische Sicherheit. Wahrscheinlich wird in Zukunft eine molekularpathologische Bestätigung der entsprechenden WTS Unterformen obligat (18).

Ob die Translokationstypen bei speziellen WTS (z.B. SYT-SSX1 oder SYT-SSX2 beim Synovialsarkom) eine prognostische Aussagekraft haben, ist umstritten (19). Auch sind diese genetischen Ver-