

Work-up und präoperative Radiotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen

Gabriela Studer, Thomas Treumann, Silvia Hofer, Beata Bode, Bruno Fuchs

1. Einleitung

a) Minimal Work-up Requirements

Die Chirurgie ist der Hauptpfeiler in der Behandlung von Weichteil-Sarkomen (WS). Die Radiotherapie hat für definierte Situationen beim WS Erwachsener (WSE) einen langjährigen, in prospektiv randomisierten Studien mehrfach belegten Stellenwert im Sinne einer Verbesserung der Lokalkontrollrate verglichen mit der Operation alleine. Bedingung für den korrekten Entscheid einer allfälligen präoperativen Radiotherapie ist die vorgängige **lege artis Situations-Analyse** im Sinne eines «minimal work-up requirement» (Abb.1):

Unter der Adresse www.swiss-sarcoma.net ist das überregionale Sarkom-Experten-Netzwerk zu finden, das im Rahmen einer wöchentlichen Sarkom-Videokonferenz alle konsekutiven Patienten der bisherigen Mitglieder-Institutionen (KSW/LUKS/KS) prä-therapeutisch gemeinsam bespricht und Prozederevorschläge erarbeitet; das Forum ist allen Medizinern zugänglich/offen im Sinne einer persönlichen Teilnahme vorort oder via Videokonferenz, oder auch im Sinne einer Delegation der Fallpräsentation an eines der Netzwerk-Mitglieder (zu finden unter dieser Adresse).

Die Abklärung von Weichteiltumoren ist mitunter komplex, da es für die Definition von Malignität keine klaren klinischen Parameter gibt. Dies wird insbesondere für

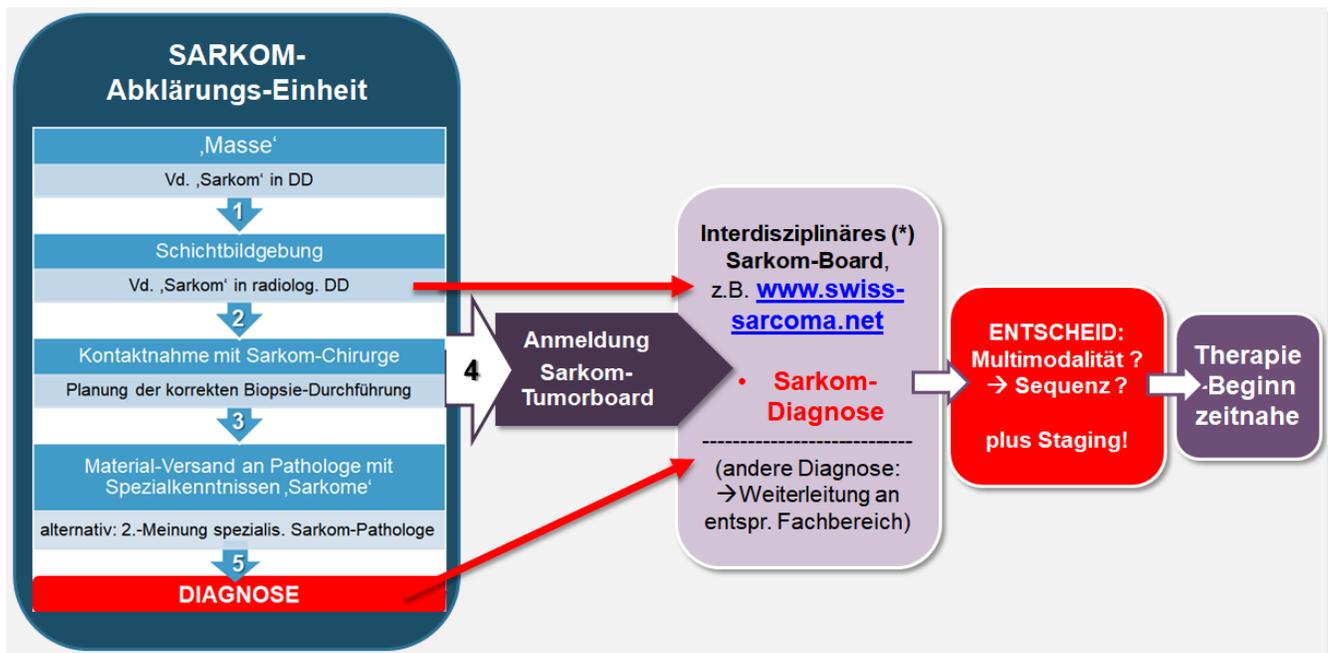


Abb. 1. «State of the Art» - Prozess.

(*): beteiligt sind folgende Disziplinen: Pathologen mit Schwerpunkt Weichteil- und Knochentumoren, Sarkom-Chirurgen, Radio-Onkologen, Medizinische Onkologen, Radiologen mit Schwerpunkt Muskuloskeletale Radiologie, idealerweise Pädiater.

lipomatöse Weichteiltumoren offensichtlich, da das «klassische» Lipom nicht definiert ist. Es stellen sich regelmässig folgende Fragen bei Vorliegen einer Weichteil-‘Masse’ (siehe auch [1]):

1. «Masse» Malignitäts-verdächtig?
Bei Vorliegen einer Raumforderung mit Kriterien, die nicht dem «klassischen» Lipom entsprechen (rascheres Wachstum, Symptome, Palpation, Ultraschall), **muss an eine maligne Läsion gedacht werden.**
2. Indikation für eine Biopsie?
Diese ist beim alleinigen Verdacht auf ein Sarkom gegeben.
3. Wie soll die Biopsie durchgeführt werden?
Die Wahl des Biopsieweges ist kritisch und soll immer so erfolgen, dass dieser während der später folgenden Operation ohne vermeidbare Gewebekontaminierung oder Eröffnung zusätzlicher Kompartimente mit der Inzision entfernt werden kann, um das Tumorzell-Seeding und damit die Gefahr des Lokalrezidivs zu minimieren. Deshalb ist die **vorgängige Absprache mit dem Sarkom-Chirurgen** von zentraler Bedeutung.

Wenn immer möglich, soll die Biopsie mittels **Stanzbiopsie** unter Bildgebung mit CT- oder aber US-geführt erfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass ein Tumorzell-Seeding bei perkutaner Stanzbiopsie bei lediglich 0.37% liegt [2], wohingegen diese Rate bei offener Biopsie mit 32% deutlich höher liegt, was in einem statistisch signifikant unterschiedlichen Rezidiv-freien Überleben resultierte. Eine Feinnadelbiopsie für primäre Sarkome ist in der Regel nicht indiziert, da die Trefferquote für die korrekte Diagnose zu tief liegt. Die histo- und molekularpathologische Diagnosestellung bei diesen «rare diseases» ist substantiell abhängig von der Expertise des Pathologen, welcher seinerseits auf qualitativ repräsentatives Gewebe angewiesen ist.

4. Indikation für eine Schichtbildgebung?
Diese ist beim alleinigen Verdacht auf ein Sarkom gegeben – idealerweise eine Kontrastmittel-verstärkte MRI.
5. Wie weiter bei vorliegender Sarkom-Diagnose?
Spätestens jetzt sollte der Patient an einem **Sarkomzentrum resp. einer etablierten interdisziplinärer Sarkomeinheit** vorgestellt und diskutiert werden. Die Festlegung der weiteren optimalen Vorgehens-Strategie für den individuellen Patienten ist **heutzutage zwingend als interdisziplinärer Prozess zu verstehen/realisieren**. Der erforderliche enge Austausch zwischen Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Onkologen und Sarkomchirurgen in einem solchen Gremium garantiert ein raschmögliches orchestriertes

Vorgehen, und verhindert unnötige zeitliche Verzögerungen, Re-Biopsien, suboptimale Staging-Untersuchungen, inkorrekte Diagnosen.

Mit dem beschriebenen Vorgehen (Abb. 1) ist **eine bestmögliche Einleitung der Behandlung gegeben, bzw. das Risiko für eine sogenannte «WHOOPS lesion»-Situation** (unerwartete Sarkom-Diagnose, mindestens 20% der Fälle betreffend) mit bekanntlich in der Folge schlechterer Prognose minimiert;
→ **Vorgehen mit bestem Einfluss auf die Prognose.**

Dem gegenüber steht das **unstrukturierte Vorgehen mit ungünstigem Einfluss auf die Prognose**: Worst Case Scenario in diesem Kontext ist die Situation einer «Whoops lesion» (unerwartete Sarkom-Diagnose, mindestens 20% der Fälle betreffend) mit fehlender präoperativer Schichtbildgebung, nicht-onkologischer Operationstechnik, resultierend meist in R1-2 Resektionen, quere Schnittführung, Eröffnung von Faszien/Kompartimenten, verzögerte oder ausbleibende anschliessende onkologische Re-Operation;
→ **Vorgehen mit ungünstigem Einfluss auf die Prognose** [3-7].

b) Sequenz des therapeutischen Vorgehens

Die Sequenz des therapeutischen Vorgehens (alleinige Chirurgie, versus praeRT +/- Induktionstherapie, oder postoperative Systemtherapie) nach erfolgter Staging-Komplettierung ist von diversen Faktoren abhängig (Abb. 2).

II. Präoperative Radiotherapie (praeRT)

a) Bei Extremitäten-Weichteilsarkomen des Erwachsenen (EWSE)

Indikationen für eine kombinierte Behandlung sind im Wesentlichen Tumoren > 5 cm, subfasziale Lage und/oder Nähe zum Gefäss-Nervenbündel bzw. high grade Tumoren (wobei der relative Gewinn einer zusätzlichen RT auch bei G1-2-Läsionen erhalten bleibt [8]). Die Einschätzung der technischen Machbarkeit einer funktionserhaltenden suffizienten Resektion durch den Chirurgen ist zentral für ein kombiniertes Vorgehen in Situationen ausserhalb der genannten Indikationen. Bereits 2014 wurden nationale Richtlinien zur Behandlung bzw. Abklärung des WTS Bestrahlung von EWSE erstellt (SwissSarcomaNetwork (www.swiss-sarcoma.net) in Zusammenarbeit mit der Swiss Society for Radiation Oncology) [9].

Primäres Ziel einer kurativen praeRT des operablen EWSE ist die Elimination des mikroskopischen Tumorbefalls (Sterilisierung) der Tumor-Umgebung, so dass die

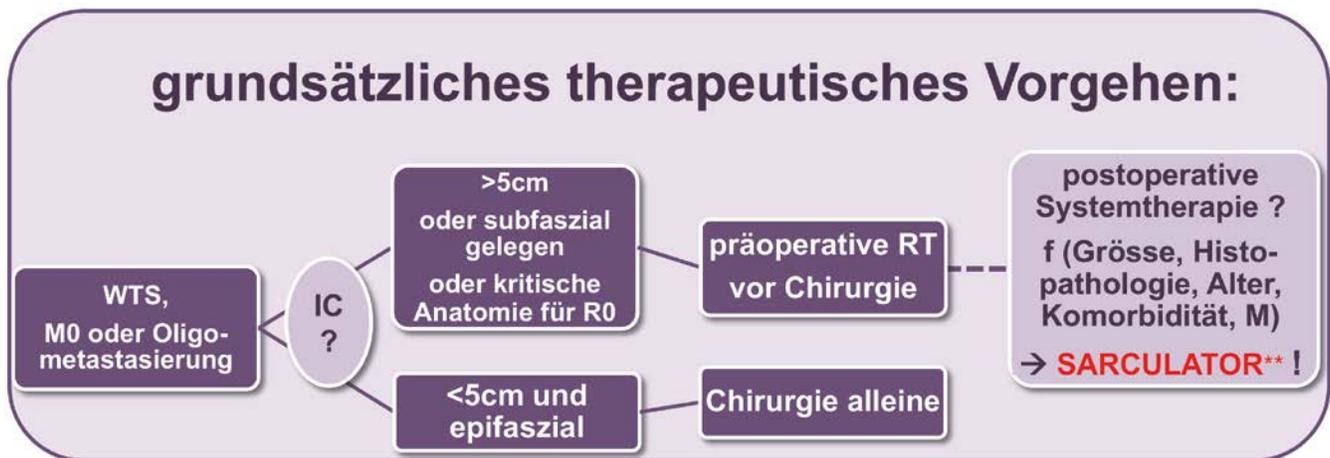


Abb. 2. **: www.sarcuator.com: errechnet praediktive Information zur Wahrscheinlichkeit des individuellen Rezidiv- und Metastasierungs-Risikos [10] – einsetzbar zur Abschätzung der Indikationsstellung für eine allfällige Systemtherapie; CAVE: der Sarculator gibt keine Auskunft über die Effektivität/Nebeneffektivität bzw. die Nutzen-Risiko-Ratio einer Systemtherapie; für viele Situationen ist die Indikation bzw. Substanzenwahl der Systemtherapie derzeit noch nicht definiert.

chirurgische Exzision zum umgebenden Normalgewebe hin zurückhaltender und besonders im Fall kritischer Strukturen besser schonbar und mit entsprechend weniger Funktionseinschränkungen erfolgen kann.

Eine Tumorverkleinerung nach RT wird – abhängig vom histologischen Sarkom-Typ (~ 80% Reduktion bei niedrig-gradigem myxoiden Liposarkom vs. <1% bei high grade Sarkomen) [2] – kaum erwartet; Patienten müssen auf dieses Faktum hingewiesen werden. Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die perkutane Radiotherapie – die Kombination brachytherapeutischer Bestrahlungstechniken kann in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden; über deren Anwendung z.B. als zusätzliche intraoperative Massnahme existieren nur vereinzelte Serien mit kleinen Fallzahlen [5].

Die **Kombinationsbehandlung** ermöglicht heutzutage den Extremitäten- und Funktionserhalt bei einem Grossteil der Patienten, mit einer Lokalkontrollrate von >90-95% trotz oft sehr grossvolumiger Tumoren. Die zusätzliche Radiotherapie reduziert die Lokalrezidivrate um ~30% (von ~70% auf >95%) nach alleiniger Chirurgie [8].

Bei gegebener Indikation für eine Kombination von Operation und Radiatio ist die **praerRT** der postoperativen RT vorzuziehen und heutzutage als Standard zu verstehen: die niedrigere erforderliche Dosis und das kleinere zu bestrahlende Normalgewebenvolumen bei praerRT haben den Vorteil einer Reduktion radiogener Spätnebenwirkungen, insbesondere der Entwicklung von Fibrose, Ödem und Gelenksteifigkeit bzw. Funktionseinschränkungen (prospektiv randomisierte NCIC SR2 Studie 2002 [11]). Zielvolumen der praerRT ist die meist grossvolumige Lä-

sion inklusive eines relativ grossen einzuschliessenden Normalgewebesbaums, w.m. inklusive Biopsie-Kanal. Betreffend die Dosierung ist die 5-wöchige Behandlung mit idR 25 Sitzungen à 2.0 Gy Einzeldosis bis zur Gesamtdosis von 50 Gy langjähriger Standard.

Befürchtungen hinsichtlich erhöhter Wundkomplikationsraten durch die praerRT sind hinreichend entkräftet durch die vorliegende Faktenlage:

- Bereits mit konventionellen Bestrahlungstechniken (wie im Einsatz bei den NCIC SR2 Studienpatienten [11]) zeigten sich zwar höhere Raten, jedoch wenig gravierende Wundkomplikationen gegenüber der postoperativen Radiatio (35% vs 17%).
- Die mittels modernen sogenannt Intensitäts-modulierten (IMRT) Techniken erreichbare Reduktion der mit höherer Dosis belegten Normalgewebe verbessert die Therapie-Verträglichkeit – IMRT ist entsprechend die Standardtechnik für die preRT [9, 12, 13].
- Eigene Resultate von 67 konsekutiven Patienten nach präoperativer IMRT-Behandlung zeigten eine tiefe Wundheilungskomplikationsrate von ~7% [14].
- NCCN Guidelines Version 2.2019: ... «Based on the pros and cons of preoperative versus postoperative radiation, the panel has expressed a general preference for preoperative radiation.»

b) RT beim Retroperitonealen Sarkom (RPS)

Für das retroperitoneale Sarkom (RPS) fehlt eine höhergradige Evidenz eines Vorteils der Radiatio zusätzlich zur Operation. Diverse Studien sind unterwegs zur Frage

Operation +/- RT (Phase-III STRASS Studie der EORTC, EU-21113, STRASS, NCT01344018).

Die Resultate der EORTC-62092-22092 liegen vor, konnten keinen Gewinn durch die RT zeigen [15], der Entscheid für ein kombiniertes Vorgehen ist entsprechend nach wie vor Fall-basiert zu treffen in enger Absprache zwischen Chirurgen und Radio-Onkologen. RPS sind bei Diagnosestellung meist gross und liegen in unmittelbarer Nähe der hinsichtlich Radiotherapie kritischen Organe, Nieren, Darm und Magen. Die klinische Implementierung modulierter Bestrahlungstechniken machte eine zusätzliche Radiatio mit vertretbaren Nebenwirkungen in manchen Fällen von RPS überhaupt erst möglich. Die Fall-basierte Indikationsstellung wird auch in der Ende 2014 publizierten «Transatlantic Consensus Approach» Publikation empfohlen [7]. Wenn initial die zusätzliche Radiatio befürwortet wird, ist diese aufgrund der geringeren erforderlichen Dosis möglichst präoperativ einzusetzen, was für die abdominalen Risikoorgane Magen/ Darm/Nieren von zentraler Bedeutung ist. Bei postoperativer Radiatio (mit Dosen von 60–66 (–70) Gy) sind oft Dosis- und/ oder Volumenkompromisse zugunsten der benachbarten Gewebe (Nutzen-Risiko-Abwägungen) erforderlich.

Literatur

1. B. Fuchs, M. Beck, S. Hofer, T. Treumann, J. Diebold, G. Studer. Prätherapeutische Abklärung und Strategie-Festlegung bei Patienten mit Knochen- und Weichteiltumoren. *Luzerner Arzt* 109: 59-63, 2017.
2. Roberge D, Skamene T, Nahal A et al: Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 97: 404-407, 2010.
3. Siegel HJ, Brown O, Lopez-Ben R, Siegal GP. Unplanned surgical excision of extremity soft tissue sarcomas: patient profile and referral patterns. *J Surg Orthop Adv* 18: 93-98, 2008.
4. Tedesco NS, Henshaw RM. Unplanned Resection o sarcoma. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2016;24(3):150-9.
5. Potter BK, Adams SC, Pitcher JD, Temple HAT. Local recurrence of disease after unplanned excision of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 466: 3093-3100, 2008.
6. Kouloxouzis G, Schwarzkopf E, Bannasch H, Stark GB. Is revisional surgery mandatory when an unexpected sarcoma diagnosis is made following primary surgery? *World J Surg Oncol* 13: 306, 2015.
7. Abellan FJ, Lamo de Espinosa JM, Duart J, et al. Nonreferral of possible soft tissue sarcomas in adults: a dangerous omission in policy. *Sarcoma* 2009: 827912, 2009. doi 10.1155/2009/827912. Epub 2009 Dec 31.
8. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. A randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16: 197-203, 1998.
9. Brodmann S, Studer G, Zimmermann F, et al. Radiotherapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten bei Erwachsenen. Behandlungsrichtlinien der Schweizer Gesellschaft für Radio Onkologie (SRO). *Swiss Medical Forum* 15: 430-433, 2015.
10. Pasquali S, Pizzamiglio S, Touati N, et al. EORTC – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial. *Eur J Cancer* 109: 51-60, 2019.
11. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 359: 2235-2241, 2002.
12. Studer G, Bode-Lesniewska B, Fuchs B. Weichteil-Sarkome: Stellenwert der Radiotherapie. *info@onkologie* 2: 14-17, 2012.
13. Studer G, Brown M, Fuchs B. Radiotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen. *info@onkologie* 2: 13-15, 2015.
14. Studer G, Glanzmann C, Franziska Maduz, Bode B, Fuchs B. Preoperative IMRT for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: low rate of wound complications. *Current Orthopaedic Practice* 29: 466-470, 2018.
15. Haas RLM et al. Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: a report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Cancer* 125: 1290-1300, 2019.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Gabriela Studer
Chefärztin Radioonkologie, Kantonsspital
Spitalstrasse, CH-6004 Luzern
gabriela.studer@luks.ch
www.sarcoma.surgery, www.swiss-sarcoma.net