

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Weichteilsarkome

Sarkome sind mesenchymale Neoplasien, die nur ein Prozent aller malignen Erkrankungen im Erwachsenenalter und etwa zehn Prozent im Kindesalter ausmachen und sich in Knochen- und Weichteilsarkome einteilen lassen [36,86,129]. Weichteilsarkome können überall im Körper vorkommen, treten jedoch zu 60% in den Extremitäten auf. Hierbei sind die unteren Extremitäten dreimal häufiger betroffen als die oberen. Auf den Körperstamm entfallen 30%, wovon 40% im Retroperitonealraum lokalisiert sind. Die verbleibenden 10% sind in der Kopf- und Halsregion zu finden [36,86,129].

Bezogen auf die Gesamtbevölkerung ist mit einer Erkrankungsrate von zwei bis vier pro 100 000 Einwohner und Jahr zu rechnen. Jedoch ist die Inzidenz stark von der betrachteten Altersgruppe abhängig. Etwa 15% der Erkrankten sind jünger als 15 Jahre und circa 40% der Betroffenen sind wiederum älter als 55 Jahre [36,86,119,129]. Es gibt zwei Gipfel in denen überdurchschnittlich viele Neuerkrankungen auftreten; dies sind Patienten, die sich zwischen dem 13. und 60. Lebensmonat und dem 45. und 55. Lebensjahr befinden [129].

Zur Pathogenese der Weichteilsarkome werden viele Faktoren diskutiert. Die maligne Transformation von Zellen des Weichteilgewebes ist insbesondere bei der Entstehung von malignen Nervenscheidentumoren aus Myofibromen bei Patienten mit einer Neurofibromatose bedeutend [36]. Umweltfaktoren als Auslöser sind möglich, jedoch ist der Stellenwert nicht endgültig geklärt [36]. Ein Auftreten von Sarkomen in Narbengewebe von früheren Operationen, Verbrennungen, Frakturen oder Fremdkörperimplantationen wurde beobachtet [36,86]. Auch kongenitale oder erworbene Immundefizite einschließlich einer therapeutischen Immunsuppression sind mit der Entstehung von Sarkomen assoziiert oder beeinflussen sie zumindest. Genetische Faktoren spielen sicherlich eine Rolle, zum Beispiel weisen 90% aller Synovialsarkome eine Translokation zwischen Chromosom X und 18 (t(X;18) (p11.2;q11.2)) auf [35,36,86]. Auch beim Liposarkom ist bei über 75% eine Translokation zwischen Chromosom 12 und 16 (t(12;16) (q13;p11)) zu finden [35,36]. Die Genetik kann zwar im Bereich der Diagnostik und zum Teil hinsichtlich der Prognose hilfreich sein, hat zum heutigen Forschungsstand aber keine therapeutischen Konsequenzen in der Sarkombehandlung [36]. Ein bekannter Risikofaktor insbesondere für das Auftreten von Malignen Fibrösen Histiozytomen, Osteo- und Fibrosarkomen ist eine vorangegangene Bestrahlung [36,129].

Zahlreiche Subtypen von Sarkomen werden aufgrund ihres Differenzierungsmusters unterschieden. Das Auftreten der histologischen Untergruppen ist altersabhängig [86]. Bei Kindern handelt es sich in über 70% um embryonale und alveoläre Rhabdomyosarkome sowie um Synovialsarkome. Die Biologie der Tumoren im Kindesalter unterscheidet sich wahrscheinlich von den histogenetisch vergleichbaren Tumoren im Erwachsenenalter, was möglicherweise auch die deutlich schlechteren Behandlungsergebnisse bei zunehmendem Alter erklärt [86]. Die häufigsten Entitäten im Erwachsenenalter sind Maligne Fibröse Histiocytozytome, Leiomyosarkome, Synovialsarkome und Liposarkome. Wenn zu einem Tumor keine präzise Zuordnung zu einer definierten Entität möglich ist, wird der Tumor als nicht klassifizierbares Sarkom bezeichnet [36,86].

Typisch für die Erstdiagnose eines Sarkoms ist ein zumeist asymptomatischer Tumor. Durch ein verdrängendes Wachstum wird das umgebende Gewebe zu einer Pseudokapsel mit reaktiven Gewebeveränderungen komprimiert und umgestaltet [36,86,129]. Sarkome metastasieren vorrangig hämatogen. Bei Erstdiagnose haben bereits 10 bis 20% der Patienten Metastasen entwickelt [118,119,129]. Der primäre Metastasierungsort ist in 70% der Fälle die Lunge [36].

Zur Darstellung des Primärtumors sind als bildgebende Verfahren die Magnetresonanztomographie und die Sonographie die Methoden der Wahl. Die Ausbreitungsdiagnostik mit der Frage nach Lungenmetastasen sollte mittels Computertomographie erfolgen und ist vor Beginn jeglicher Therapieverfahren obligat [13,31,36,86,129]. Im Rahmen der Nachsorge oder auch der Verlaufskontrollen sollte die gleiche diagnostische Methode beibehalten werden, nur dann kann eine sichere Aussage über Veränderungen der Tumormanifestationen gemacht werden [36,86,129]. Zunehmend wird auch die Positronenemissionstomographie im Anschluss an eine neoadjuvante Therapie mit der Frage nach vitalem Tumorgewebe eingesetzt, um das weitere Procedere besser planen zu können [86].

Das Staging von Sarkomen wird durch das histologische Grading und die lokale Tumorausbreitung bestimmt. Hierfür wurde das Staging-System der American Joint Commission on Cancer (AJCC) eingeführt, das in Tabelle 1 dargestellt ist. Allerdings wird bei der Einstufung der Weichteilsarkome eine zusätzliche Graduierung diskutiert, die an die einzelnen histologischen Entitäten angepasst ist [36,86]. So lassen sich bei einigen Typen, wie zum Beispiel dem Leiomyosarkom, die Graduierungsmerkmale, die zu einer Einstufung entsprechend G1-G3 führen, gut anwenden. Andere hingegen wie das Rhabdomyosarkom und das Ewing-Sarkom müssten allein aufgrund ihres histologischen Typs als hochgradig maligne (G3) eingestuft werden [86].

Zur Ausbreitung der Tumoren ist anzumerken, dass ein Wachstum oberhalb der Faszie ohne Invasion der Faszie als oberflächlich bezeichnet wird. Ein tiefes Wachstum ist durch einen Tumor gekennzeichnet, der entweder unterhalb der Faszie oder oberhalb der Faszie mit Invasion der Faszie lokalisiert ist. Retroperitoneal, mediastinal oder im Becken gelegene Sarkome werden ebenfalls als tiefe Tumoren klassifiziert [86].

Tabelle 1: AJCC-Staging-System für Sarkome

Histologischer Grad (G)	Tumorgröße (T)	Lymphknotenstatus (N)	Metastasen (M)
gut differenziert (G1)	≤5cm (T1)	nicht betroffen (N0)	keine (M0)
mäßig differenziert (G2)	>5cm (T2)	betroffen (N1)	vorhanden (M1)
schlecht differenziert (G3)	oberflächlich (Ta)		
undifferenziert (G4)	tief (Tb)		

Krankheitsstadium

Stadium I	A: G1, 2; T1a, b; N0; M0 B: G1, 2; T2a; N0; M0
Stadium II	A: G1, 2; T2b; N0; M0 B: G3, 4; T1; N0; M0 C: G3, 4; T2a; N0; M0
Stadium III	A: G3, 4; T2b; N0; M0
Stadium IV	A: jedes G; jedes T; N1; M0 B: jedes G; jedes T; jedes N; M1

1.2 Therapie von Weichteilsarkomen

Ist die Diagnose eines Weichteilsarkomes bereits gesichert, muss zunächst eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgen, um das Stadium der Erkrankung festzustellen und um das weitere Procedere planen zu können [36,86,129]. Heutzutage erleichtert meist die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie die Entscheidung über die Operabilität des Tumors [36,86,129]. Liegen keine Metastasen vor und erscheint eine extremitätenerhaltende Operation möglich, ist ein chirurgischer Eingriff die Therapie der Wahl [36,86,129]. Hierbei kann zum einen die weite Resektion erfolgen, so dass der Tumor allseits von einer Manschette gesunden Gewebes umgeben ist. Dies beinhaltet ebenfalls die spindelförmige Umschneidung der

Biopsienarbe einschließlich der Drainageöffnung. Der Tumor muss mit mindestens 2 cm Abstand im Gesunden reseziert werden [36,86,129]. Das chirurgische Standardvorgehen ist jedoch die radikale Resektion wobei die komplette Entfernung aller tumorbefallenen Muskelgruppen beziehungsweise Kompartimente erfolgt. Kann durch eine Operation der weite Resektionsabstand nicht gewährleistet werden, ist eine adjuvante perkutane Strahlentherapie indiziert. Durch die Wirksamkeit der Strahlentherapie kann in vielen Fällen ein Extremitäten- und Funktionserhalt durch Verzicht auf eine radikale Resektion oder Amputation erlangt werden. Bei der Bestrahlung ist der Einsatz von ausreichend hohen Dosen erforderlich und um lokale Komplikationen zu reduzieren ist eine sogenannte „shrinking field“ Technik zu bevorzugen. Mit entsprechender Erfahrung sind auch eine intraoperative Bestrahlung oder eine Bestrahlung mittels operativ platzierter Afterloading-Systeme zu empfehlen [36,86,129].

Auch bei initial sehr großen Tumoren ist heutzutage eine Amputation nur bei etwa 5% der Patienten unumgänglich [129]. Alternative Strategien bestehen in einer neoadjuvanten Chemotherapie, einer intraarteriellen regionalen Chemotherapie oder einer isolierten Extremitätenperfusion um die Operabilität zu verbessern [36,86,129]. Durch die isolierte Extremitätenperfusion mit Zytostatika und / oder Zytokinen, insbesondere mit Tumornekrosefaktor, konnte bei 25% der Patienten eine komplette Remission erreicht werden und bei etwa 80% der Patienten war bei vorab inoperablen Tumor ein Gliedmaßenerhalt möglich [37].

Bezüglich der neoadjuvanten und der palliativen Chemotherapie konnten in den letzten beiden Jahrzehnten viel versprechende Therapien entwickelt werden. Zunächst begann man mit Monosubstanzen zu behandeln, hier zeigten sich insbesondere Anthrazykline und Ifosfamid als wirksam [36,86,129,153]. Doch später erzielte man bessere Erfolge mit Kombinationstherapien aus diesen beiden Substanzen oder auch mit der Kombination von Doxorubicin und Dacarbacin. Hochdosierte Gaben von Ifosfamid kombiniert mit Doxorubicin erbrachten sogar Ansprechraten von 55% [129,153]. Hierbei zeigte sich allerdings auch eine hohe Rate an Nebenwirkungen, vorrangig Leukopenien vierten Grades mit folgenden Infektionen. Verabreichte man jedoch zusätzlich Granulozytenwachstumsfaktoren, konnte die Toxizität reduziert werden [36,86,129,153]. Dennoch ist selbstverständlich abzuwägen, wem eine hochdosierte Therapie zuzumuten ist. Man geht davon aus, dass vor allem jüngere Menschen in einem guten Allgemeinzustand und ebenfalls Patienten mit einer inoperablen aber limitierten Erkrankung von einer aggressiveren Therapie profitieren [129,153].

Zur Hochdosistherapie mit Blutstammzell- oder Knochenmarksupport liegen bislang nur geringe Erfahrungen vor, so dass die Wertigkeit derartiger Therapieverfahren derzeit nicht abschließend

zu beurteilen ist und diese Therapieform nur im Rahmen von Studienprotokollen gerechtfertigt ist [86].

Studien zu adjuvanter Chemotherapie erbrachten keine einheitlichen Aussagen. Aus diesem Grunde wurde eine Metaanalyse durchgeführt, die einen signifikanten Einfluss der Chemotherapie auf das rezidiv- und metastasenfremde Überleben, nicht jedoch für das Gesamtüberleben zeigte. Betrachtet man die Subgruppe der Patienten mit Extremitätensarkomen, so ergab sich hier auch ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens [127]. Dieses Ergebnis konnte in einer randomisierten Studie von *Frustaci et al.* bestätigt werden, die ein Überlebensvorteil ausschließlich bei Patienten mit Sarkomen der Extremitäten und einem Grading von G3 zeigte [52].

Bis vor wenigen Jahren behandelte man alle Entitäten der Weichteilsarkome mit demselben Chemotherapieregime und auch heute existieren noch Studien, die für alle Subentitäten angewandt werden. Nur langsam entdeckte man spezifische Eigenschaften der einzelnen Entitäten bezüglich des Ansprechens auf Therapien, des Verlaufs und des Metastasenmusters. So zum Beispiel bemerkte man bei Leiomyosarkomen vorrangig mit hepatischer Metastasierung ein fehlendes Ansprechen auf Chemotherapie. Im weiteren Verlauf zeigte sich hier der gastrointestinale Stromatumor als eine eigenständige Entität, deren zwingendes diagnostisches Kriterium der immunhistochemische Nachweis einer Expression von CD117 ist [36,86,129]. Für die Pathogenese entscheidend ist jedoch die 1998 erstmals von *Hirota et al.* beschriebene aktivierende („gain of function“) Mutation im Rezeptor, die bei etwa 90% der gastrointestinalen Stromatumoren nachweisbar ist [60]. Aufgrund des spezifischen Pathomechanismus konnte eine molekulare Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor entwickelt werden [117].

Bei Angiosarkomen wird ein Ansprechen auf Paclitaxel beschrieben, obgleich diese Substanz bei anderen Weichteilsarkomen im Allgemeinen unwirksam ist [27,43]. Auch bei Leiomyosarkomen des Uterus zeigte sich kürzlich ein Ansprechen auf die Kombination von Gemcitabine und Docetaxel, obwohl bisher beide Substanzen bei Weichteilsarkomen nur eine geringe Aktivität aufwiesen [59,86,129].

Bezüglich der Prognose sticht das G1 Liposarkom hervor, das trotz des Auftretens von Rezidivtumoren ein langes Überleben aufweisen kann.

Die häufigste Metastasenlokalisation der Weichteilsarkome ist die Lunge, doch auch hier zeigen sich Ausnahmen. So sind bei Synovialsarkomen und Rhabdomyosarkomen die sonst sehr seltenen Lymphknotenmetastasen verhältnismäßig häufig beschrieben. Bei den gastrointestinalen Stromatumoren sind im Metastasierungsmuster insbesondere die Leber und das Peritoneum betroffen. Diese Besonderheiten der einzelnen Subentitäten zeigen die Notwendigkeit auf, die

Behandlung der Weichteilsarkome in geeigneten Zentren und Studien durchzuführen, damit die Entwicklung von Therapiestrategien zu den unterschiedlichen Subentitäten fortschreiten kann [36,86,129].

1.3 Alveoläres Weichteilsarkom

Das alveoläre Weichteilsarkom (Alveolar Soft Part Sarcoma = ASPS) ist ein sehr seltener maligner Tumor, der ungefähr 0,5% bis 1% aller Weichteilsarkome ausmacht [39,67,101]. Zumeist ist das ASPS ein indolenter, gut durchbluteter und langsam wachsender Tumor. Er tritt hauptsächlich bei jungen Menschen zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auf. Frauen sind etwas häufiger betroffen, vor allem in den ersten beiden Dekaden des Lebens [26,62,77]. Der Tumor tritt in 44% bis 50% der Fälle in der Muskulatur der unteren Extremität auf und in 12% bis 27% ist er auch im Kopf- und Halsbereich zu finden, wo dann am häufigsten Orbita und Zunge betroffen sind [11,26,39,112,135]. Bei über 30% der Patienten besteht initial eine Metastasierung, und insgesamt entwickeln über die Hälfte der Patienten Metastasen. Bevorzugt metastasiert das ASPS in die Lungen, in das Gehirn und die Knochen [39,93,94]. Bei guter Perfusion des Tumors lässt er sich mit Ultraschall, Angiographie, Computertomographie und der Magnetresonanztomographie darstellen. Jedoch sollte zur eindeutigeren Bildgebung bei den letzteren Verfahren auch intravenöses Kontrastmittel verwendet werden. Hirnmetastasen lassen sich am besten mit der Magnetresonanztomographie darstellen [32,103,144].

Insgesamt ist die Prognose besser als bei anderen Weichteilsarkomen. Je nach Publikation liegt die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit metastasierter Erkrankung zwischen 18 und 40 Monaten [100,133,150]. Prognostisch ungünstig sind Tumoren, die bei Erstdiagnose größer als fünf Zentimeter sind oder solche, die ihren Ursprung im Knochen haben [100,106]. Kinder haben eine bessere Prognose, was sicherlich auch im Zusammenhang mit der häufigeren Lokalisierung im Kopf- und Halsbereiches steht, da hier die Tumoren schon bei geringerem Ausmaß entdeckt und oftmals im Ganzen entfernt werden können [39,42,49]. Wenn möglich ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Werden im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium Chemotherapien mit den bei Sarkomen üblichen Chemotherapeutika wie Anthrazyklinen und Ifosfamid durchgeführt, scheinen diese hier nicht den gewünschten Erfolg zu erzielen [77,93,144].

1.4 Histologie des alveolären Weichteilsarkomes

1952 wurde das alveoläre Weichteilsarkom erstmalig von *Christopherson et al.* [30] als eigenständige Subentität der Weichteilsarkome beschrieben und klassifiziert. Zunächst wurde immer wieder in Frage gestellt, ob es sich hier wirklich um eine eigene Subentität handelt. So zum Beispiel auch 1954 von *Fischer* [45], der weitere Beweise forderte, da sich das ASPS weder vom granulärem Myoblastom noch vom nonchromaffinen Paragangliom eindeutig abgrenzen ließ. Insgesamt konnte es histologisch zu mannigfaltigen Verwechslungen kommen, vor allem zum nonchromaffinen Paragangliom, dem granulären Zelltumor, den vaskularisierten Tumoren - insbesondere zu den Angiosarkomen -, den Metastasen des Nierenzellkarzinoms, dem alveolären Rhabdomyosarkom und zum amelanotischen malignen Melanom mit alveolärem Muster [49].

Der Tumor ist meist gut vaskularisiert und umschrieben, aber nicht abgekapselt [11]. Er setzt sich aus Zellen mit granulärem Zytoplasma zusammen, welche entlang feiner fibröser Septen angeordnet sind, die ein alveoläres oder organoides Muster ergeben. Zahlreiche Gefäßstraßen umgeben die Tumorzellnester, die an Paraganglien oder endokrine Neoplasien erinnern [101,106]. Die Tumorzellen sind groß und vielflächig und mit reichlich dichtem, feinem Granular und acidophilem Zytoplasma angefüllt. Die Kerne enthalten meistens einen einzelnen prominenten Nucleolus, der sich in parazentraler oder exzentrischer Position befindet. Zwei Drittel der Tumoren weisen PAS-positive Diastase-resistente kristalline Strukturen im Zytoplasma der Tumorzellen auf [112].

Trotz intensiver Studien hat sich das ASPS bis heute nicht endgültig in der Histogenese einordnen lassen, und es werden weiterhin ein myogener und neurogener Ursprung diskutiert [11,26,39,101,106,116]. Durch die Immunzytochemie wird die myogene Theorie zurzeit eher unterstützt, denn es konnten immunhistochemisch verschiedene muskelassoziierte Proteine, insbesondere Desmin, nachgewiesen werden [101]. In zytogenetischen Untersuchungen von *Tornoczky et al.* fiel in ASPS eine starke Expression des Antigenes SRCA auf, das ein verlässlicher Marker für eine Differenzierung des Skelettmuskels zu sein scheint. Ultrastrukturelle Analysen zeigen, dass ASPS eine eigene, charakteristische elektronendicht kristalloide Struktur bestehend aus Actinfilamenten aufweisen. Die fokale Positivität von neurogenen Markern (NSE, PGP 9.5 und S100) kann einen neurogenen Ursprung nicht beweisen, denn es ist gut bekannt, dass eine positive Reaktion auch in signifikanter Höhe in anderen Geweben gefunden wird, wie z.B. in muskulären Tumoren oder sogar in normaler quergestreifter Muskulatur [146].

Schon seit Beginn der neunziger Jahre wurden in zytogenetischen Untersuchungen beim ASPS Anomalien nachgewiesen. Kurze Zeit später entdeckte man auch das Fusionsgen ASPL-TFE3, welches durch chromosomale Translokationen in 17q25 und Xp11 gekennzeichnet ist. Man hatte sich von weiterführenden Untersuchungen versprochen, mehr über die Tumorbiologie zu erfahren und daraufhin eventuell eine spezielle Therapie entwickeln zu können [75,112,105]. Trotz weiterer Analysen scheinen die klassischen Prognosefaktoren wie ausgeprägte Zellkernatypien sicherer als genetische Untersuchungen zu sein, denn auch viele andere Gewebe enthalten das ASPL-FTE3 Fusionsgen und es werden noch viele Prüfungen nötig sein, bis wir wissen, welche Auswirkungen und welche Rolle es für die Prognose bei Patienten mit ASPS spielt. Bis heute haben die Untersuchungen noch keinen weiterführenden Aufschluss erbracht [105].

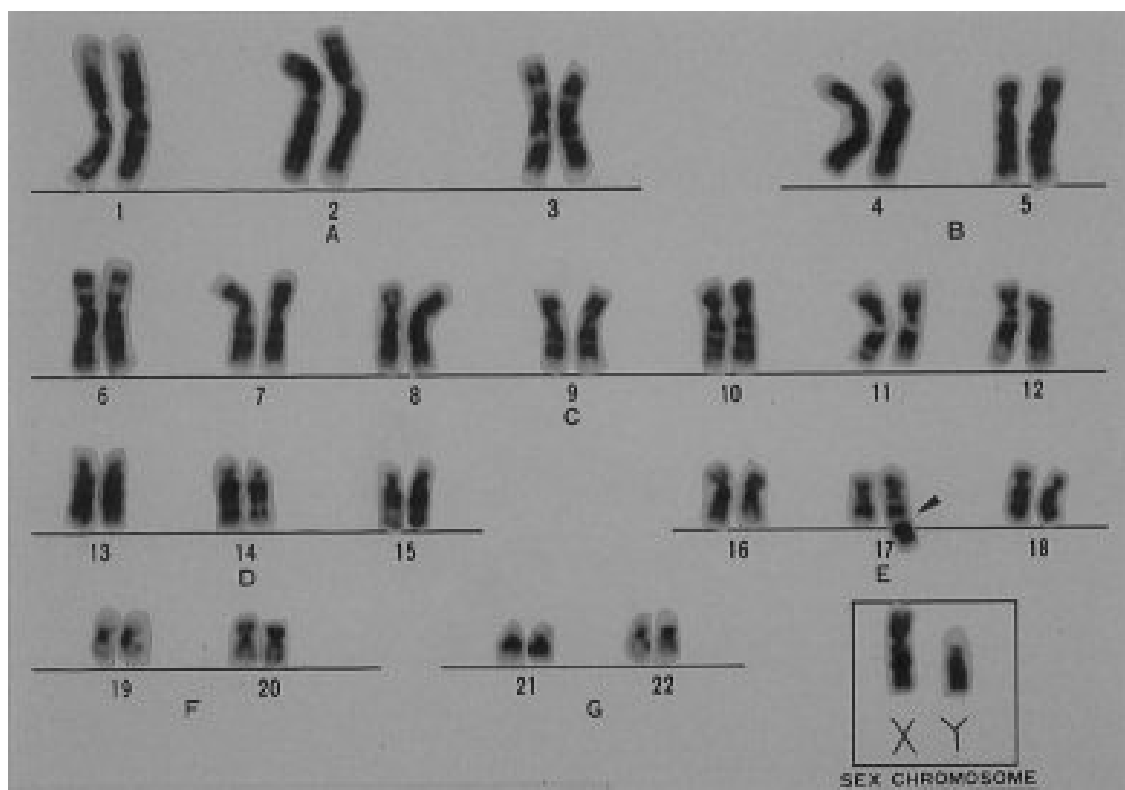


Abbildung 1:

Die standardisierte zytogenetische G-Banding Analyse der Tumorzellen zeigt 46, XY, add (17) (q25) in 23 von 25 Metaphasen [68].

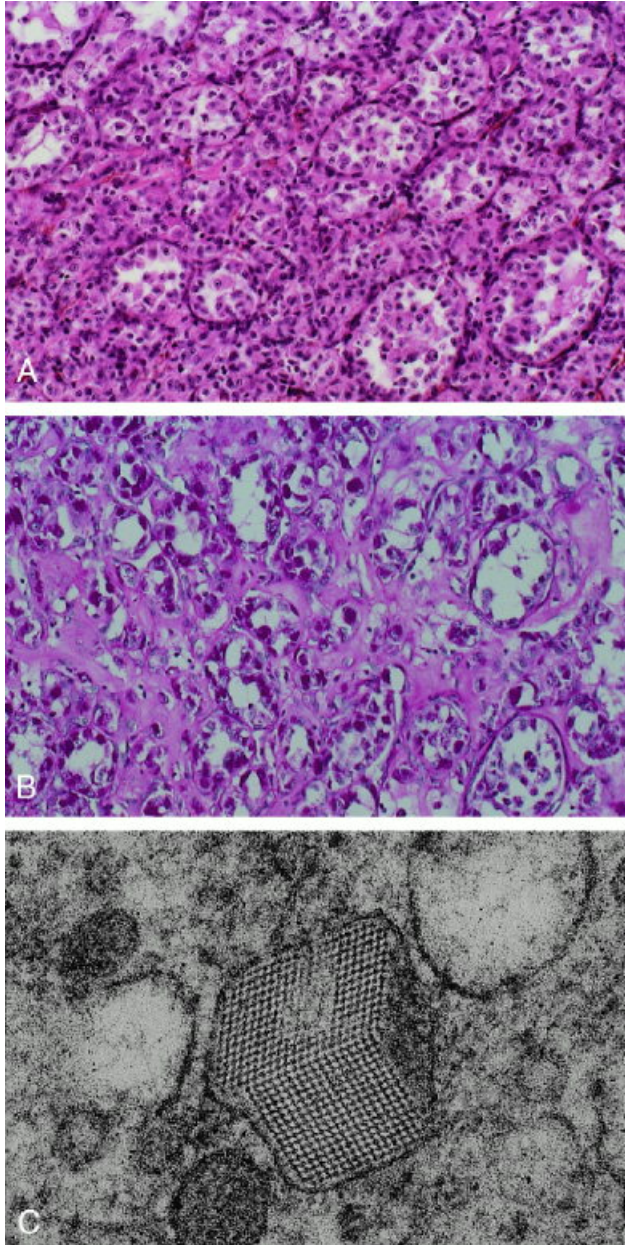


Abbildung 2:

(A) Zytoplasmareiche Tumorzellen mit typischer Anordnung in einem alveolären Baumuster. Zwischen den Tumorzellverbänden sinusartige Gefäße (HE-Färbung, Vergrößerung 100:1). (B) Intrazytoplasmatisch wird eine deutliche Periodic acid-Schiff (PAS) positive Reaktion des kristallinen Materials dargestellt (PAS-Färbung, Vergrößerung 1:100). (C) Im Elektronenmikroskop werden charakteristische intrazelluläre rhomboide kristalline Strukturen aufgezeigt (Vergrößerung 50000:1) [68].