

Chirurgische Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten

Der folgende Beitrag erläutert die Prinzipien der operativen Therapie von Patienten mit einem Weichteilsarkom unter Berücksichtigung multimodaler Therapiekonzepte. Da sowohl intraläsionale als auch marginale Resektionen eines Weichteilsarkoms mit einem hohen Risiko einer Progression einhergehen, ist die R0-Resektion anzustreben.

Etwa 50% aller Weichteilsarkome sind an den Extremitäten lokalisiert [3]. Ziel der Resektion ist die kompartmentorientierte (intrakompartimentale Lokalisation) oder die weite Resektion (extrakompartimentale Lokalisation) [20, 27, 34]. Konzepte der prinzipiellen vergleichsweise mutilierenden Kompartimentresektionen der 80er Jahre wurden nicht zuletzt aufgrund des multidisziplinären Therapieansatzes und der nicht nachweisbaren Überlegenheit dieser ausgedehnten Eingriffe zugunsten der weiten Resektion verlassen. In Einzelfällen (z. B. Adduktorenkompartiment des Oberschenkels) bieten sich diese allerdings bei sehr begrenztem Funktionsverlust der Extremität noch an. Die regulär ad latum erzielten Sicherheitsabstände der weiten Resektion unter Vermeidung der Resektion von Nerven und Gefäßen liegen dabei oft im Bereich weniger Millimeter. Historisch ist diese Entwicklung anhand einiger exemplarisch erwähnter Zitate nachzuvollziehen (s. **Infobox**).

Die neoadjuvante Therapie kann gerade in solchen Situationen das Risiko des

Lokalrezidivs signifikant senken sowie auch die extremitätenerhaltende Resektion überhaupt erst ermöglichen. Zu den mittlerweile gut evaluierten neoadjuvanten Therapieoptionen zählen insbesondere die lokale Radiotherapie, die systemische Chemotherapie mit lokaler Hyperthermie und die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (ILP).

Neoadjuvante Radiotherapie aus chirurgischer Sicht

Die neoadjuvante Radiotherapie wird mit dem Ziel der lokalen Tumorremission und Verbesserung der Resektabilität eingesetzt. Eine Reduktion des Risikos einer Metastasierung ist bisher nicht belegt. Durch die vor der Operation erfolgte Radiotherapie ist allerdings eine im Vergleich zur adjuvanten Radiotherapie gesteigerte Rate von Wundheilungsstörungen zu erwarten [24]. Der Vorteil der neoadjuvanten Radiotherapie liegt im kleineren Zielvolumen (klar definierbare Tumorgöße ohne potenziell kontaminiertes OP-Feld) und damit der geringeren Strahlendosis. Während die Autoren um O'Sullivan eine Steigerung ihres Wundkomplikationsrisikos von 17% auf 35% (postoperative vs. präoperative Bestrahlung) publizierten, lag letzteres in einer eigenen Studie an 34 Patienten sogar bei 50%. Dem Operateur sollte dieses Risiko der präoperativen Bestrahlung im Extremitätenbereich bekannt sein und in die Gesamtbeurteilung der Behandlungsstrategie einfließen.

Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (ILP)

Die ILP wurde erstmals 1958 von Creech et al. [4] beschrieben. Sie wurde insbesondere bei Patienten mit einem intransit metastasierten Melanom durchgeführt. Der Vorteil dieser Methode ist auf eine Steigerung der zytotoxischen Medikation auf eine mehr als 10-fach höhere maximal tolerierte Dosis (MTD) in der betroffenen Extremität zurückzuführen. Der therapeutische Effekt der Hyperthermie wurde bereits 1969 von Stehlin et al. [30] dargestellt. Die Responderaten nach einer ILP mit Hyperthermie waren mehr als doppelt so hoch im Vergleich zur normothermen ILP. Da jede Steigerung der Temperatur mit einer Erhöhung der regionalen Toxizität einhergeht, sind heute hypertherme Perfusionen mit mehr als 42°C weitgehend verlassen worden; die Zieltemperatur liegt bei etwa 39°C. Melphalan wurde aufgrund seiner idealen Pharmakoki-

Tab. 1 Graduierung der lokalen Toxizität nach Wieberdink. (Nach [35])

Grad	Ausmaß der Toxizität/Reaktion
I	Keine
II	Leichtes Erythem und/oder Ödem
III	Deutliches Erythem und/oder Ödem mit Blasenbildung; geringe Beeinträchtigung der Motilität
IV	Bleibender Funktionsverlust; drohendes oder manifestes Kompartmentsyndrom
V	Schädigung, die eine Amputation erforderlich macht

Infobox Entwicklung der Resektionsränder

- ... **Radikale Resektionen**, d. h. Ausräumungen aller betroffenen Kompartments, sind vorwiegend **bei hochgradig malignen Tumoren** (II) indiziert. Ist jedoch die Ausräumung eines Kompartments nicht mit erheblich größerer Morbidität verbunden als eine weite Resektion, so wird die radikale Resektion auch für Low-Grade-Tumoren (I) oder aggressive benigne Tumoren der weiten Exzision vorgezogen ... (Bern: C. Gerber, Orthopäde **1988** [10])
- ... Inwieweit die **Resektion des gesamten Kompartments** bei Lokalisation eines Tumors im Randbereich desselben oder bei einer geringen TumorgroÙe tatsächlich erforderlich ist, bleibt bisher **ungeklärt** ... (Berlin: C. Kettelhack, Chirurg **1998** [18])
- ... Ziel der operativen Therapie sollte die R0-Resektion des Tumors unter maximaler Erhaltung der Funktion sein. Sofern durchführbar, sollte der **Resektionsrand 2–3 cm** im gesunden Gewebe liegen, um lokale Infiltrationen des Tumors mit zu erfassen ... (MSKCC: A. Hoos, Chirurg **2000** [13])
- ... Deswegen müssen bei intramuskulärer Resektion besonders beim höher malignen WTS **mindestens 2 cm Abstand in transversaler bzw. 5 cm in longitudinaler Ausdehnung** erreicht werde, um die prognostisch bessere „Resektion weit im Gesunden“ erreichen zu können ... (Essen: G. Taeger, Unfallchirurg **2004** [33])
- ... Unter Berücksichtigung der Literatur und ersten retrospektiven Analysen der eigenen Patientendaten sollte für den klinischen Alltag **in Verbindung mit der Radiatio ein Sicherheitsabstand von 1–2 cm** angestrebt werden ... (Bochum: H.-U. Steinau, Pathologe **2011** [31])
- ... In limb-salvage surgery for extremity STS, the procedure should be planned to achieve a clear margin. However, to preserve functionality, **surgery may result in a very close (<1 cm) or even microscopically positive margin**. In this circumstance, **the use of preoperative or postoperative radiation should be considered** ... (Toronto: Kandel Curr Oncol **2013** [17])

netik (steile Dosis-Response-Kurve, keine metabolische Aktivierung erforderlich) primär eingesetzt. Beim intransit metastasierten malignen Melanom wurden hohe Ansprechraten beobachtet, beim Weichgewebesarkom nicht. Durch eine Kombination mit Doxorubicin, Cisplatin, Actinomycin-D oder Carboplatin ging eine Erhöhung der Responderate mit einer deutlich höheren lokalen Toxizität einher, sodass das Konzept der ILP beim Weichgewebesarkom zunächst verlassen wurde.

1992 berichteten Lienard et al. [19] über hohe Responderaten mit einer Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)-basierten ILP. TNF- α wirkt zytotoxisch und ist in der Lage, selektiv die Tumolvaskularisation zu destruieren, die konsekutiv zu einer hämorrhagischen Nekrose führt [32]. Dementsprechend ist die Wirkung von TNF- α nicht vom histologischen Subtyp des Weichgewebesarkoms, sondern vorwiegend vom Ausmaß der Tumolvaskularisation abhängig. Diese Ergebnisse fanden sich in einer multizentrischen Studie mit 186 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkom der Extremitäten bestätigt [7]. Eine komplette Remission wurde bei 29% und eine partielle Remission bei 53% der Patienten erzielt. Nach einem medianen Follow-up von 2 Jahren lag die Lokalrezidivrate bei

11%, ein Extremitätenerhalt wurde bei 82% der Patienten realisiert. Diese Ergebnisse konnten nachfolgend durch mehrere Studien bestätigt werden [16]. TNF- α ist seitdem für die Therapie des lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms der Extremitäten zugelassen. Sie wird in der Regel einmalig durchgeführt; die Tumorsektion erfolgt nach einem Intervall von 6–10 Wochen.

Technik der ILP

In Abhängigkeit von der Tumorlokalisation sind an der oberen Extremität ein transpektoraler-, axillärer-, brachialer- oder kubitaler Zugang und an der unteren Extremität ein iliakaler-, femoraler- oder Adduktorenzugang möglich. Die GefäÙe werden präpariert. Zunächst wird die Vene proximal temporär abgeklemmt, venotomiert, ein Katheter intravasal positioniert und mit einem Tourniquet an der Venenwand fixiert. Der Katheter wird an die Herz-Lungen-Maschine konnektiert und das extrakorporale System mit venösem Blut gefüllt. Anschließend wird mit der Arterie in gleicher Weise verfahren und der extrakorporale Kreislauf komplettiert. Mit einem zusätzlichen Tourniquet wird die Extremität „abgebunden“, um ein Leck weitgehend zu vermeiden.

Nuklearmedizinisch erfolgt über die gesamte Zeit der ILP die Leckkontrolle, da ein Übertritt von TNF- α und Melphalan unter Berücksichtigung der deutlich erhöhten MTD lebensbedrohliche Komplikationen nach sich ziehen kann. Ist die Zieltemperatur erreicht, wird die ILP mit TNF- α eingeleitet (1–2 mg), gefolgt von Melphalan (10 mg/l untere Extremität, 13 mg/l obere Extremität). Nach einer Gesamtperfusionszeit von 90 min wird die Extremität mit kristalloiden und kolloiden Lösungen ausgewaschen und der Eingriff beendet. Postoperativ ist eine intensivmedizinische Betreuung obligat.

Toxizität der ILP

Bei der ILP kann es zu einer lokalen und einer systemischen Toxizität kommen. Die lokale Toxizität wird nach Wieberdink et al. [35] klassifiziert. Sie kann mit keiner oder einer milden Hautreaktion (Grad I) einhergehen und bis zu einem Kompartmentsyndrom führen, welches in seltenen Fällen in einem ablativen Eingriff resultieren kann (■ **Tab. 1**). Die Mehrheit der Patienten entwickelt eine Grad-I-III-Reaktion. Grad-IV- und -V-Reaktionen sind in weniger als 10% aller ILP zu beobachten.

Die systemische Toxizität tritt in Form einer hämodynamischen Instabilität im Rahmen eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms auf. Weiterhin werden eine Erhöhung des intrapulmonalen Drucks, ein akutes Nierenversagen sowie hämatologische und hepatische Komplikationen beobachtet. Hieraus resultiert die Notwendigkeit der postoperativen intensivmedizinischen Überwachung.

Aktuelle Studienergebnisse**Prognostische Relevanz der Responsebeurteilung nach ILP**

Welches Verfahren für die Beurteilung des Tumoransprechens auf die ILP vor der chirurgischen Resektion am aussagekräftigsten ist, ist derzeit Gegenstand des wissenschaftlichen Interesses. Die konventionelle Auswertung der TumorgroÙe mittels MRT vor und nach der ILP weist Limitationen auf. Die Evaluation der Ver-

H.R. Dürr · Y. Bakshai · P.-U. Tunn

Chirurgische Therapie von Weichteilsarkomen der Extremitäten**Zusammenfassung**

Hintergrund. Unter kurativer Intention ist die operative Therapie im multimodalen Behandlungskonzept der Patienten mit einem Weichteilsarkom der wichtigste prognostische Faktor. Da sowohl intraläsionale als auch marginale Resektionen eines Weichteilsarkoms mit einem hohen Risiko einer Progression einhergehen, ist die R0-Resektion anzustreben. Ist primär eine R0-Resektion nicht oder nur mit einem mutilierenden Eingriff zu realisieren, ist die Indikation zu neoadjuvanten Therapiekonzepten zu prüfen.

Ziel. Es werden die Prinzipien der operativen Therapie von Patienten mit einem Weichteilsarkom unter Berücksichtigung multimodaler Therapiekonzepte dargestellt.

Material und Methode. Ein systematisches Review von Originalpublikationen und Übersichtsarbeiten der letzten 15 Jahre wurde vorgenommen. Prospektiv-randomisierte Studien liegen zur operativen Therapie von Weichteilsarkomen nicht vor. Die Publikationen werden diskutiert und gewertet.

Ergebnisse. In den letzten Jahrzehnten wurde belegt, dass eine Kompartimentresektion gegenüber einer weiten Resektion sowohl hinsichtlich der Lokalrezidivrate als auch des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Vorteil hat. Die Lokalrezidivrate wird in der Literatur zwischen 10% und 40% angegeben,

das Fünfjahresgesamtüberleben aller Patienten liegt bei etwa 50%. Bei der „weiten“ Resektion ist der „ideale“ onkologisch erforderliche Sicherheitsabstand nicht eindeutig definiert. Daher ist die R0-Resektion das entscheidende Kriterium. Eine Ausnahme besteht lediglich beim Liposarkom (G1, „Atypisches Lipom“) der Extremitäten. Der noch vor Jahren empfohlene Resektionsabstand von mindestens 1 cm in alle Richtungen ist nicht mehr zu rechtfertigen. Eine systemische Chemotherapie (\pm Hyperthermie) oder eine Radiotherapie können neoadjuvant/adjutant ebenso indiziert sein. Nach einer neoadjuvanten Radiotherapie treten bei weit mehr als 30% der Patienten Wundheilungsstörungen auf. Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (ILP) mit TNF- α und Melphalan kommt als neoadjuvante Therapieoption bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkom zum Einsatz, bei denen eine R0-Resektion nur mit einer funktionellen oder anatomischen Amputation zu erreichen wäre. Dadurch ist es möglich, Weichteilsarkome bei 81% der Patienten extremitätenerhaltend zu reseziieren. Plastisch-rekonstruktive operative Verfahren sind bei etwa 20% der Patienten vorzuziehen.

Schlussfolgerungen. Für die Therapie von Patienten mit einem Weichteilsarkom ist ein

interdisziplinär abgestimmtes Konzept von der primären Bildgebung, der Biopsie, der histopathologischen Untersuchung bis zur multimodalen Behandlung einschließlich der Nachsorge erforderlich. Die operative Therapie nimmt dabei eine Schlüsselrolle ein. Ziel der Resektion eines Weichteilsarkoms der Extremitäten sollte nach wie vor bis auf die Ausnahme „Atypisches Lipom“ eine weite Resektion sein. Ultraradikale Resektionen unter Mitnahme von vitalen Strukturen zur Vergrößerung eines absehbar bereits im Gesunden (R0) verlaufenden Resektionsrands zeigen keine belegbaren Vorteile. Kann eine Resektion oder Nachresektion nicht in sano (also nur R1) durchgeführt werden, sollte eine zusätzliche Strahlentherapie adjutant oder neoadjuvant erfolgen. Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNF- α und Melphalan ist eine effektive Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkomen der Extremitäten, um mutilierende und ablative Eingriffe zu vermeiden.

Schlüsselwörter

Resektionsabstand · Lokale Resektion · Weite Resektion · Kompartimentresektion · Isolierte Extremitätenperfusion

Surgical treatment of soft tissue sarcomas of the extremities**Abstract**

Background. Surgery with curative intention in multimodal treatment concepts for patients with soft tissue sarcomas is the most important prognostic factor. Clear resection margins (R0) are one of the most important prognostic factors especially in the prevention of local recurrence and probably also in the overall survival of the disease. If R0 resection seems to be possible or can only be realized with mutilating procedures, neoadjuvant therapy concepts must be considered.

Objective. The principles of surgical therapy in patients with soft tissue sarcomas including multimodal strategies are discussed.

Material and methods. A systematic literature review of original articles and review articles over the last 15 years was performed. No prospective, randomized studies on surgery of soft tissue sarcomas were identified. The publications are discussed and assessed.

Results. In recent decades it could be shown that a compartmental resection has no significant advantages over wide resection with respect to local recurrence rate and overall survival. In the literature the rate of local recurrence is cited as being between 10% and 40% and the 5-year overall survival for all patients is approximately 50%. In wide resec-

tions the ideal safety margin is not clearly defined. An R0 resection is therefore the most important criterion. A safety margin of at least 1 cm in all directions, as has been recommended for many years, can no longer be justified, the only exception being for liposarcoma (G1), the atypical lipoma of the extremities. Systemic chemotherapy (with or without hyperthermia) or radiotherapy can be beneficial and necessary in a multimodal neoadjuvant or adjuvant setting. With neoadjuvant radiotherapy a significantly increased rate of wound healing problems (>30%) in patients must be considered. Isolated hyperthermic limb perfusion (ILP) together with tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and melphalan is an effective treatment option for patients with locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities if an R0 resection could only be achieved by functional or anatomical amputations. Using this procedure allows resection of the soft tissue sarcoma and limb salvage in 81% of patients. Reconstructive operative methods including flap surgery, vessel reconstruction and mesh grafts can be performed in approximately 20% of patients.

Conclusions. A planned multidisciplinary concept from primary imaging, radiology, biopsy to histopathological investigation is necessary for defining the multimodal therapy and follow-up of patients with a soft tissue sarcoma. Surgery is still the key factor for local control and overall survival. The standard of care for soft tissue sarcomas of the extremities, with the exception of atypical lipoma, is a wide resection (R0). An ultraradical resection including vital structures for extending an already foreseeable free margin (R0) does not show any benefits. If a resection or re-resection cannot be performed in sano (i.e. R1), additional adjuvant or neoadjuvant radiotherapy should be included. The ILP procedure including TNF-alpha and melphalan is an effective treatment option in selected cases for patients with locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities to avoid functional or anatomical amputations.

Keywords

Surgical margin · Local resection · Wide resection · Compartmental resection · Isolated limb perfusion

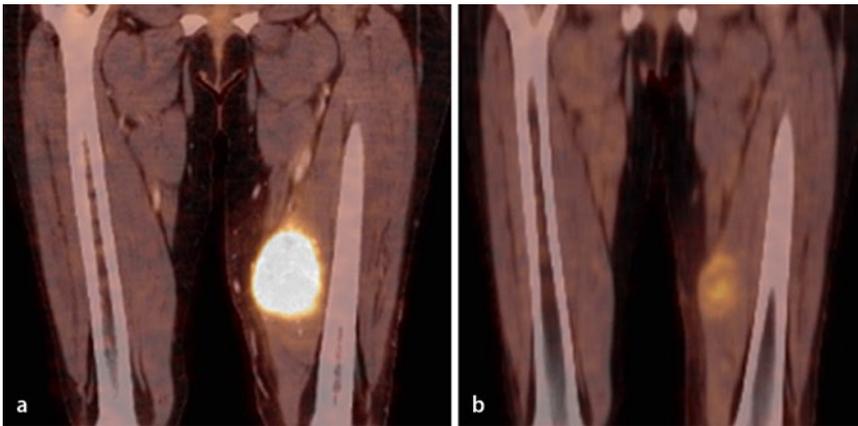


Abb. 1 ▲ **a, b** PET-CT vor und nach isolierter hyperthermer Extremitätenperfusion (ILP), signifikante Abnahme des „standardized uptake value“ (SUV). (Eigene Ergebnisse, Tunn)

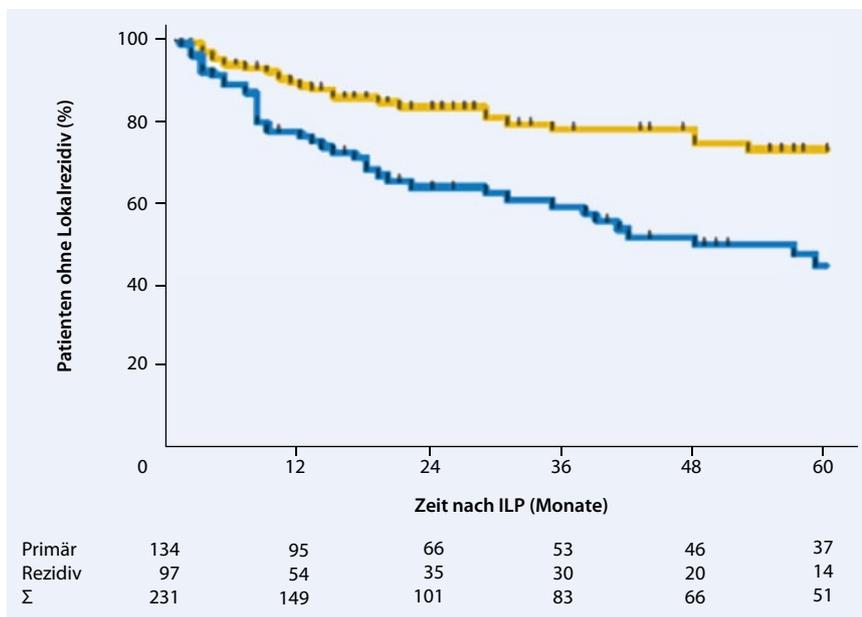


Abb. 2 ▲ Rezidivfreies Überleben Primärtumor (gelb) vs. Lokalrezidiv (blau) nach isolierter hyperthermer Extremitätenperfusion (ILP). (Nach [5])

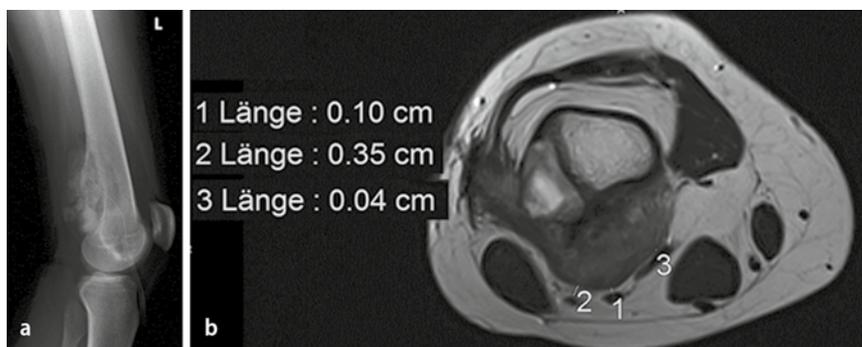


Abb. 3 ▲ **a** Nativröntgenbild seitlich. **b** MRT, axiale Schichtführung. Typisches Osteosarkom des distalen Femurs. Die geplant erzielbaren Resektionsabstände liegen unter 5 mm

änderungen der metabolischen Aktivität des Tumors hat sich als effektiver erwiesen. In einer kürzlich publizierten Studie von Andreou et al. [1] wurde die prognostische Relevanz der Aufnahme der 18F-Fluorodeoxyglucose(FDG)-Positronenemissionstomographie (PET) anhand von 35 Patienten mit einem primär nicht metastasierten, hoch malignen Weichgewebesarkom der Extremitäten anhand einer retrospektiven Erfassungsstudie analysiert. Der Erfassungszeitraum lag zwischen 2006 und 2012, das mediane Follow-up betrug 40 Monate. Die PET wurde vor der ILP und nach einem Intervall von ca. 6 Wochen vor der geplanten Tumoresektion vorgenommen (■ **Abb. 1**). Die Zwei- und Fünfjahresgesamtüberlebenswahrscheinlichkeit betrug 78% und 70%, das metastasenfremde Überleben (MFÜ) 67% und 64%. Patienten mit einem SUV („standardized uptake value“) von <6,9 nach der ILP wiesen ein MFÜ von 80% auf; war der SUV $\geq 6,9$, so betrug das MFÜ nur 31% ($p < 0,001$). Dementsprechend scheint das Ansprechen auf die ILP eine prognostische Aussage zuzulassen, die anhand weiterer Studien zu belegen ist.

Behandlungsergebnisse nach ILP

Deroose et al. [5] analysierten 208 Patienten, bei denen 231 ILP mit TNF- α und Melphalan zwischen 1991 und 2005 durchgeführt wurden. Alle Patienten waren primär Kandidaten für eine funktionelle oder anatomische Amputation. 85% der Sarkome waren hoch maligne. Die Responderate betrug 71% (komplette Response 18%, partielle Response 53%). Multifokale Weichgewebesarkome hatten eine signifikant bessere Responderate (83%, $p = 0,008$), dafür aber eine höhere Lokalrezidivrate (54%, $p = 0,001$). Die Lokalrezidivrate der Gesamtgruppe lag bei 39% und war nach einer vorausgegangenen Radiotherapie erhöht (54%, $p < 0,001$). Die Fünf- und Zehnjahresgesamtüberlebensrate lag bei 42% bzw. 33%. Ein Extremitätenerhalt war bei 81% der Patienten erzielt worden. Das Gesamtüberleben war bei Patienten mit einem Primärtumor signifikant besser im Vergleich zu einem Rezidiv (■ **Abb. 2**). Eine Toxizität Grad II nach Wieberding et al. [35] trat bei 59% der Patienten, Grad III bei 19%,

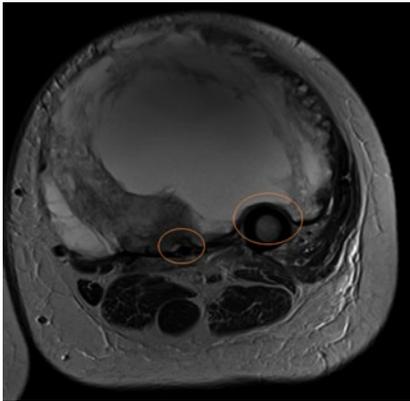


Abb. 4 ▲ Weichteilsarkom der Oberschenkelstreckmuskulatur. Sowohl die Resektionsabstände im Bereich der großen Gefäße als auch hin zum Knochen sind unter 5 mm anzusetzen

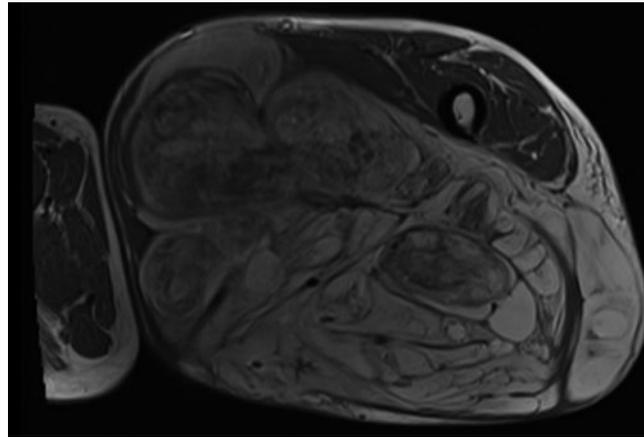


Abb. 5 ◀ 85-jähriger Patient mit atypischem Lipom der Extremitäten (Liposarkom, G1). Zustand nach 12-maliger Vorresektion unter der Diagnose eines „Lipoms“

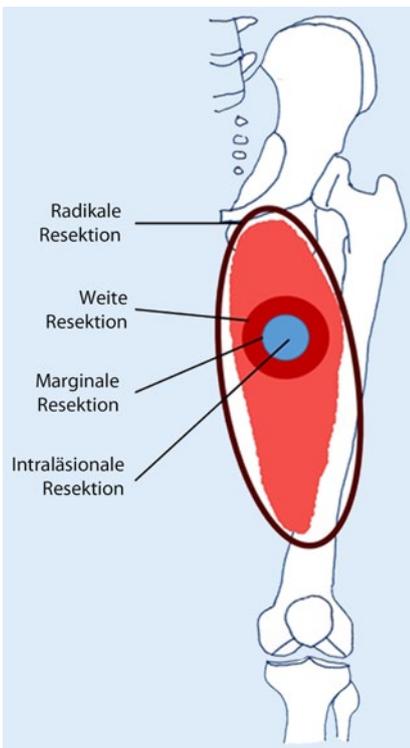


Abb. 6 ▲ Definition der Resektionsgrenzen nach Enneking et al., veranschaulicht an einem Tumor im Adduktorenkompartiment. (Nach [9, 38])

Grad IV bei 1% auf und ein Patient musste aufgrund des toxischen Weichteilschadens amputiert werden (Grad V).

Bhangu et al. [2] haben 2013 eine Metaanalyse der nach 1980 publizierten Studien vorgenommen. Es wurden letztendlich 18 Studien mit insgesamt 1030 Patienten eingeschlossen; die meisten erhielten eine ILP mit TNF- α und Melphalan. Al-

le Patienten waren älter als 12 Jahre. 34% der Patienten erhielten additiv eine Radiotherapie, 13% eine systemische Chemotherapie. Das mediane Follow-up lag zwischen 11 und 125 Monaten. Die vorrangigen Fragestellungen waren das Tumorsprechen auf die ILP und der Extremitätenerhalt, gefolgt von Komplikationen und der Lokalrezidivrate. 22% der Patienten wiesen eine komplette Tumoremision auf (216/964, 15 Studien); die Gesamtansprechrate lag bei 72%. Bei 81% der Patienten konnte ein Extremitätenerhalt realisiert werden. Alle Patienten waren primär Kandidaten für eine Amputation. 27% der Patienten entwickelten im weiteren Verlauf ein lokales Tumorrezidiv und 40% Fernmetastasen. Amputationen infolge von ILP-Komplikationen waren in 1,2% der Fälle erforderlich (7/586, 9 Studien). Die 30-Tages-Mortalitätsrate lag bei 0,3% (1/292, 5 Studien).

Resektionsgrenzen

Publizierte Daten über das chirurgische Vorgehen und chirurgische Behandlungsergebnisse nach einer neoadjuvanten Therapie sind Ausnahmen. Die Frage, ob sich das Ausmaß der Tumorsektion in Abhängigkeit vom Ansprechen des Tumors verändert, ist deshalb bisher nicht geklärt. Die Indikation zur Amputation sollte nur nach Diskussion aller multimodalen Therapieoptionen und Einholung einer Zweitmeinung gestellt werden, da die Gesamtprognose in der Regel nicht positiv zu beeinflussen ist.

Derzeit wird die primär operative Therapie eines Weichgewebesarkoms bei etwa 45% der Patienten durchgeführt. Zirka 35% werden neoadjuvant therapiert und anschließend reseziert und ca. 20% erhalten im primär metastasierten Stadium eine palliative systemische Therapie. Der Anteil extremitätenerhaltender Eingriffe liegt unter Berücksichtigung der vorhandenen multimodalen Therapieansätze bei deutlich mehr als 80%. Oft ist die Amputation mehr durch die Folge einer Komplikation nach Extremitätenerhalt und aufwendiger Rekonstruktion als durch einen extremitätenerhaltend nicht anders zu resezierenden Tumor bedingt. Plastisch rekonstruktive Verfahren sind in mehr als 25% der operativ therapierten Weichteilsarkome erforderlich.

Die Resektionsabstände liegen mit multimodaler Therapie häufig geplant im Bereich unter 5 mm (■ **Abb. 3, 4**). In einer Übersicht aus dem Queensland-Register in Australien erfolgte in 13% aller Sarkomresektionen eine R1-Resektion und in 52% der R0-resezierten Patienten ein Sicherheitsabstand von ≤ 5 mm [6]. Es gibt kaum vergleichende Studien zur Differenzierung eines weiten Resektionsrands. Erwähnt sei hier die Studie von Sadoski et al. aus dem Jahre 1993 [26]. Diese fanden bei 132 Patienten keinen Unterschied hinsichtlich der Frage eines Lokalrezidivs bei R0-Resektionen ≤ 1 mm und >1 mm. Auch McKee et al. konnten bei freiem Resektionsrand hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen <1 mm, 1–9 mm

Tab. 2 Resektionsgrenzen nach Enneking et al. [9]

	Resektionsebene	Pathologisches Ergebnis	R-Status
Intraläsional	Im Tumor	Tumor randbildend	R2, R1
Marginal	Extrakapsulär, aber im begleitenden reaktiven Gewebe	Tumor randbildend	R1
Weit	Außerhalb des reaktiven, im normalen Gewebe	Tumorfreier Resektionsrand	R0
Radikal	Extrakompartimental	Tumorfreier Resektionsrand	R0

Tab. 3 Die R-Klassifikation (Union internationale contre le cancer, UICC, [36])

Rx	Das Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0 >1 mm	Kein Residualtumor, minimaler Sicherheitsabstand ≥1 mm
R1 <1 mm	Kein Residualtumor, minimaler Sicherheitsabstand <1 mm
R1-dir	Mikroskopischer Tumorrest, Tumor am Resektionsrand
R2a	Makroskopischer Residualtumor
R2b	Lokalisationsferner makroskopischer Residualtumor (Metastase)
R2c	Makroskopischer Residualtumor an beiden Lokalisationen

Der Buchstabe „R“ steht als Abkürzung für „residual“ (residuus: zurückbleibend). Ist ein Präparat aufgebrochen oder in mehreren Teilen vorliegend, ist dementsprechend eine R0-Resektion nicht mehr belegbar. Finden sich Tumorherde außerhalb des eigentlichen Resektionsgebiets, liegt eine R2-Situation vor, auch wenn lokoregionär eine R0-Situation erzielt wurde. Da das gesicherte Wissen um weitere Tumorherde dem Pathologen meist nicht bekannt ist, wird er seine R-Einschätzung in der Regel auf dem Lokalbefund beziehen.

und ≥10 mm feststellen [21]. Bei 84 Sarkomresektionen im Schwerpunkt Tumororthopädie der Orthopädischen Klinik der LMU München in einem aktuellen Zwölfmonatszeitraum mussten 8 (9,5%) Patienten amputiert werden. Nimmt man 4 Patienten mit geplanter R1-Resektion bei atypischen Lipomen heraus, wurden 8/80 (10%) Patienten ungeplant R1-reseziert. In den anderen 72 R0-Resektionen lag der Resektionsrand in den sehr sorgfältig untersuchten Präparaten in 31% der Fälle <1 mm, in 29% zwischen 1 mm und 5 mm, in 11% zwischen 5 mm und 10 mm und nur in 29% größer 10 mm.

Bei palliativem Therapieansatz (z. B. Tumorreduktionen oder bei Vorliegen inoperabler Metastasierung) sind die Anforderungen an die Radikalität des Eingriffs natürlich weniger streng zu stellen.

Eine Ausnahme stellt auch das Liposarkom (G1) der Extremitäten (atypisches Lipom) dar. Da dieses trotz lokaler Rezidive so gut wie nie metastasiert, ist hier die marginale Resektion (R1) zur Erhaltung funktioneller Strukturen möglich und meist sinnvoll (■ Abb. 5, [29]).

Prinzipien der Resektion

Die Tumorresektion ist Standard und Basis der lokalen Tumorkontrolle. Die Behandlungsstrategie wird naturgemäß vom Tumorstadium und der Lokalisation bestimmt. Das definierte Ziel im nicht-metastasierten Stadium ist die weite R0-Resektion ([9], ■ Tab. 2, 3, ■ Abb. 6).

Die kurative Resektion erfordert die R0-Resektion. Intrakompartimental lokalisierte Weichgewebesarkome werden als Kompartimentresektion oder häufiger kompartimentorientiert operiert. Die Resektion muss den Biopsiezugang (soweit nicht als Stanzbiopsie durchgeführt) und eine eventuelle Drainageausleitung mit einschließen.

» Die sorgfältige Planung der Biopsie ist von entscheidender Bedeutung für den Extremitätenerhalt

Deshalb ist die sorgfältige Planung der Biopsie von entscheidender Bedeutung für die Möglichkeit des Extremitätenerhalts bei der definitiven Versorgung. Eine

Kompartimentresektion, d. h. Resektion des Muskels/der Muskelgruppe vom Ursprung bis Ansatz ist nur bei einer Tumorkontamination des gesamten Kompartiments indiziert (■ Abb. 6). Liegen Ursprung und Ansatz des Muskels weit vom Tumor entfernt, können sie erhalten bleiben und für die Rekonstruktion unter funktionellen Aspekten verwandt werden. Ein Vorteil der Kompartimentresektion ist unter onkologischen Gesichtspunkten nicht belegt. Extrakompartimental lokalisierte Weichgewebesarkome werden weit reseziert. Ein Sicherheitsabstand von 2–3 cm wird typischerweise v. a. in longitudinaler Orientierung gefordert, der jedoch häufig zur Faszie, dem Knochen sowie Gefäß- und Nervenstrukturen nicht realisiert werden kann und auch nicht realisiert werden muss. Insbesondere durch die multimodale Therapie kann mit der Mitnahme nicht infiltrierter Grenzschichten (z. B. Muskelfaszie, Periost, Knochenlamelle, Epineurium, Gefäßadventitia) eine R0-Resektion erreicht werden. Eine klare klinisch nachvollziehbare Definition des Begriffs „weite Resektion“ hinsichtlich der dabei notwendigen Sicherheitsabstände in Korrelation zum onkologisch erzielten Ergebnis fehlt bisher. Ist z. B. ein muskulärer Sicherheitsabstand von 1 cm mit einem subkutanen Fettgewebemantel von 2 cm oder mit einer intakten Muskelfaszie von weniger als 1 mm über dem Weichgewebssarkom vergleichbar [6]?

McKee et al. [21] zeigten, wie oben angeführt, ein besseres lokalrezidivfreies Überleben bei einem Sicherheitsabstand von mehr als 10 mm; andere Arbeiten können eine entsprechende Wertigkeit nicht nachvollziehen. Für die Klinik ist derzeit die R-Klassifikation zwingend notwendig, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Marginale (entlang der Pseudotumorkapsel) oder gar intraläsionale Resektionen sind onkologisch inadäquat und durch additive Therapieverfahren in der Regel meist nicht zu kompensieren.

Lokalisation im peripheren Extremitätenbereich

Bei etwa 25% aller Resektionen von Weichgewebesarkomen der Extremitäten

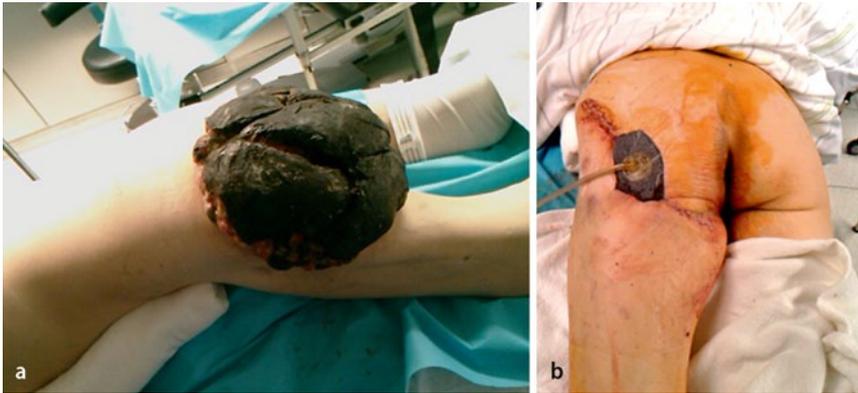


Abb. 7 ▲ Patient mit ausgedehntem Liposarkom (G2) gluteal. Aspekt vor Resektion (a), Resektion, VAC-Therapie (b) und sekundäre lokoregionäre Lappendeckung nach Vorliegen der definitiven Histologie

sind plastische Rekonstruktionen erforderlich. Diese reichen vom lokoregionären Lappen, freier Lappenplastik, Meshgraft-Plastik, Gefäßersatz (allogen, autolog), Nerveninterponat bis hin zur Tumorendoprothetik. Neben der weichgeweblichen Defektrekonstruktion können damit auch eine Verbesserung der Funktionalität und eine Reduktion der postoperativen Komplikationen resultieren. Ein freier Lappen hat dabei gegenüber dem gefäßgestielten lokoregionären Lappen den Vorteil, dass selbiger nicht „rotiert“ in das Empfängergebiet transpositioniert wird und damit eine bessere Zirkulation aufweist [25]. Allerdings sind die Ergebnisse dieser Studie nur an 32 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten und unterschiedlichen Indikationen erhoben worden. Die in den letzten Jahren etablierte breite Anwendung der Vakuumversiegelung erlaubt zudem vor aufwendigen Lappenrekonstruktionen die definitive histologische Beurteilung des Resektionsmaßes und oft eine um ein Wesentliches einfachere Wunddeckung (■ **Abb. 7**).

Im Bereich der unteren Extremität ist bei der Lokalisation im Beugekompartiment in der Regel keine funktionelle Rekonstruktion notwendig. Auch Resektionen rund um das Kniegelenk können oft mit Rotationslappen versorgt werden (■ **Abb. 8**). Liegt die Resektion im Bereich der Streckmuskulatur, resultieren meist erhebliche funktionelle Einschränkungen, die Rekonstruktionen (z. B. Strecksehnenersatzplastik) erforderlich machen. Hinsichtlich des Sehnenersatzes bestanden bislang Probleme, das alloplasti-

sche Material ohne eine infektreduzierende Weichteildeckung zu transplantieren. Ein Fortschritt hinsichtlich der Infektreduktion und der funktionellen myotendinösen Funktionseinheit ist beispielsweise die kombinierte Transposition einer künstlichen Achillessehne, eingebettet in einen transplantierten M.-rectus-abdominis-Lappen [37]. Zukünftig wird auch die Transposition innervierter Muskelsegmente (z. B. M. latissimus dorsi) an Bedeutung gewinnen, um funktionelle Defekte, z. B. bei den Abduktoren der Hüfte, besser kompensieren zu können [14]. Auch die Rekonstruktion von Nerven durch freie Transplantate stellt eine erweiterte Rekonstruktionsmöglichkeit dar [22]. In vielen Fällen werden diese aufwendigen Maßnahmen zweizeitig, nach Konsolidierung des primären Behandlungsergebnisses, erfolgen.

Die Infiltration von Gefäßen durch Weichgewebesarkome bedingt nicht unbedingt eine Amputation. Meist handelt es sich hier um hoch maligne Tumoren, die mit einem höheren Metastasierungsrisiko und einer schlechteren Prognose einhergehen. Durch eine Amputation alleine ist dieses Problem nicht zu lösen. Entsprechend sollte auch hier eine R0-Resektion durch Ausnutzung neoadjuvanter Maßnahmen (■ **Abb. 4**) erfolgen [12]. Die Gefäßresektion infolge Tumorfunktion und Rekonstruktion ist eher selten indiziert [28].

Amputationen bzw. verwandte Verfahren wie Exartikulationen oder Hemipelvektomien müssen bei zusätzlichem Befall der versorgenden nervalen Struktu-

ren durchgeführt werden. Daneben können sie bei Rezidiven, speziell bei schweren Strahlenschäden der Weichteile und – noch immer – nach nicht adäquat durchgeführten Voroperationen indiziert sein.

Proximale Lokalisation oder Lokalisation im Becken

Gerade bei diesen Tumorlokalisationen ist eine neoadjuvante Therapie mit dem Ziel der lokalen Remission des Tumors immer zu erwägen. Die Anwendung von plastisch-rekonstruktiven Maßnahmen hat hier besondere Bedeutung. Eine spezielle Operationstechnik bei Tumoren der Schultergelenksregion/Axilla stellt z. B. die Resektion nach Tikhof-Linberg dar, die die Erhaltung der Funktionalität von Ellenbogengelenk und Hand erlaubt. Im Becken wird zunehmend auf große Metallimplantate zugunsten kleinerer, den Beckenring nicht schließender Prothesen, verzichtet. Resektionen im extraartikulären Os-ileum- oder Os-pubis-/Os-ischii-Bereich sind oft von geringem funktionellem Verlust. Je nach Lebensalter ist im Einzelfall die Wertigkeit verschiedener Rekonstruktionsverfahren auch unter Einbeziehung der möglichen Komplikationen in einer nachfolgenden adjuvanten Chemo- oder Strahlentherapie zu diskutieren. Generell sind Beckenresektionen eher komplikationsreicher, aufgrund der zunehmend höheren Behandlungszahlen an den großen Zentren aber mittlerweile gut standardisierte Routineeingriffe.

Operative Therapie des Lokalrezidivs

Die Kriterien der operativen Therapie des Lokalrezidivs unterscheiden sich nicht von denen des Primärtumors. In den meisten Fällen liegt aber eine ungünstigere lokale Situation vor. Insbesondere wenn es sich um Rezidive im und am Strahlenfeld, nach einer Extremitätenperfusion oder nach vorausgegangenen plastisch-rekonstruktiven Eingriffen handelt. Höhere lokale Komplikationsraten sind typisch. Das höchste Lokalrezidivrisiko besteht in den ersten 2 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie. Hier treten nach Eilber et al. [8] 65% aller Lokalrezidive auf; innerhalb von 4 Jahren sogar 90%.



Abb. 8 ◀ 42-jähriger Patient mit einem undifferenzierten Sarkom des lateralen linken Kniegelenks. **a** Ansicht von ventral, **b** axiale MRT-Sequenz, **c** koronare MRT-Sequenz. Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie und Hyperthermie [15]. Tumorresektion, mediale und laterale Gastrocnemiusplastik (**d**), Spalthauttransplantation und Radiatio (**e**). Tumorfrei 7 Jahre nach Operation

Weiterhin liegen nach Gronchi et al. [11] die Lokalrezidivraten erwartungsgemäß nach einer vorausgegangenen R1-Resektion trotz adjuvanter Therapiemodalitäten deutlich über einer R0-Resektion und gehen mit einer schlechteren Prognose einher. Ob sich diese durch eine höhere Aggressivität des Tumors oder das Lokalrezidiv als solches begründet, ist umstritten. Erfolgt bei der Therapie des Lokalrezidivs eine R1-Resektion, so bestehen ein hohes Rezidivrisiko und eine schlechterer Prognose [23].

Fazit für die Praxis

- Ziel der Resektion eines Weichteilsarkoms der Extremitäten sollte nach wie vor bis auf die Ausnahme des „Atypischen Lipoms“ eine weite Resektion sein.
- Ultraradikale Resektionen unter Mitnahme von vitalen Strukturen zur Vergrößerung eines absehbar bereits im Gesunden (R0) verlaufenden Resektionsrands zeigen keine belegbaren Vorteile.
- Kann eine Resektion oder Nachresektion nicht in sano (also nur R1) durchgeführt werden, sollte eine zusätzliche Strahlentherapie adjuvant oder neoadjuvant erfolgen.

- Die neoadjuvante Strahlentherapie bietet den Vorteil einer niedrigeren Gesamtdosis mit konsekutiv besseren funktionelleren Ergebnissen. Die Rate lokaler Wundkomplikationen ist jedoch erheblich erhöht.
- Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNF- α und Melphalan ist eine effektive Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen der Extremitäten, um mutilierende und ablative Eingriffe zu vermeiden.
- Aufgrund der hohen Responderaten besteht ebenso eine Indikation unter palliativen Aspekten. Bei der seltenen Indikationsstellung und des aufwendigen intra- und postoperativen Monitorings wird dieses Verfahren nur in wenigen Zentren durchgeführt.
- Die ILP ist bei Primärtumoren und bei Rezidiven unter kurativer Intention indiziert.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. H.R. Dürr
Schwerpunkt
Tumororthopädie,
Orthopädische Klinik, Klinikum
der LMU München, Campus
Großhadern
Marchioninistraße 15,
81377 München
hans_roland.duerr@
med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.R. Dürr, Y. Bakshai und P.-U. Tunn geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Andreou D, Boldt H, Pink D et al (2014) Prognostic relevance of (1)(8)F-FDG PET uptake in patients with locally advanced, extremity soft tissue sarcomas undergoing neoadjuvant isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan. Eur J Nucl Med Mol Imaging 41:1076–1083
2. Bhangu A, Broom L, Nepogodiev D et al (2013) Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. Eur J Surg Oncol 39:311–319
3. Cormier JN, Pollock RE (2004) Soft tissue sarcomas. CA Cancer J Clin 54:94–109

4. Creech O Jr, Kremenz ET, Ryan RF et al (1958) Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 148:616–632
5. Deroose JP, Eggermont AM, Van Geel AN et al (2011) Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 29:4036–4044
6. Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D et al (2006) Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *ANZ J Surg* 76:104–109
7. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM et al (1996) Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 224:756–764 (discussion 764–765)
8. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E et al (2005) Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 12:228–236
9. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 153:106–120
10. Gerber C, Joss R, Laeng H et al (1988) Surgical treatment concepts in soft tissue tumors of the locomotor system. *Orthopade* 17:169–181
11. Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al (2005) Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol* 23:96–104
12. Hohenberger P, Allenberg JR, Schlag PM et al (1999) Results of surgery and multimodal therapy for patients with soft tissue sarcoma invading to vascular structures. *Cancer* 85:396–408
13. Hoos A, Lewis JJ, Brennan MF (2000) Soft tissue sarcoma: prognostic factors and multimodal treatment. *Chirurg* 71:787–794
14. Ihara K, Kishimoto T, Kawai S et al (2000) Reconstruction of hip abduction using free muscle transplantation: a case report and description of the technique. *Ann Plast Surg* 45:177–180
15. Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al (2010) Neoadjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 11:561–570
16. Jakob J, Tunn PU, Hayes AJ et al (2014) Oncological outcome of primary non-metastatic soft tissue sarcoma treated by neoadjuvant isolated limb perfusion and tumor resection. *J Surg Oncol* 109:786–790
17. Kandel R, Coakley N, Werier J et al (2013) Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 20:e247–e254
18. Kettelhack C, Tunn U, Schlag PM (1998) Strategy for multimodal therapy of soft tissue sarcomas of the trunk and extremities. *Chirurg* 69:393–401
19. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ et al (1992) High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 10:52–60
20. Mankin HJ, Hornicek FJ (2005) Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 12:5–21
21. Mckee MD, Liu DF, Brooks JJ et al (2004) The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 85:68–76
22. Melendez M, Brandt K, Evans GR (2001) Sciatic nerve reconstruction: limb preservation after sarcoma resection. *Ann Plast Surg* 46:375–381
23. Moureau-Zabotto L, Thomas L, Bui BN et al (2004) Management of soft tissue sarcomas (STS) in first isolated local recurrence: a retrospective study of 83 cases. *Radiother Oncol* 73:313–319
24. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R et al (2002) Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359:2235–2241
25. Rivas B, Carrillo JF, Onate-Ocana LF (2006) Functional evaluation after reconstruction with myocutaneous and fasciocutaneous flaps for conservative oncological surgery of the extremities. *Ann Surg Oncol* 13:721–727
26. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A et al (1993) Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 52:223–230
27. Schlag PM, Tunn PU, Kettelhack C (1997) Diagnostic and therapeutic procedures in soft tissue tumors. *Chirurg* 68:1309–1317
28. Schwarzbach MH, Hormann Y, Hinz U et al (2005) Results of limb-sparing surgery with vascular replacement for soft tissue sarcoma in the lower extremity. *J Vasc Surg* 42:88–97
29. Sommerville SM, Patton JT, Luscombe JC et al (2005) Clinical outcomes of deep atypical lipomas (well-differentiated lipoma-like liposarcomas) of the extremities. *ANZ J Surg* 75:803–806
30. Stehlin JS Jr (1969) Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet* 129:305–308
31. Steinau HU, Steinstrasser L, Langer S et al (2011) Surgical margins in soft tissue sarcoma of the extremities. *Pathologe* 32:57–64
32. Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE et al (1985) Recombinant human tumor necrosis factor-alpha: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 230:943–945
33. Taeger G, Ruchholtz S, Schutte J et al (2004) Diagnostics and treatment strategies for soft tissue sarcomas. *Unfallchirurg* 107:601–615 (quiz 616–617)
34. Tunn PU, Kettelhack C, Durr HR (2009) Standardized approach to the treatment of adult soft tissue sarcoma of the extremities. *Recent Results Cancer Res* 179:211–228
35. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP et al (1982) Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18:905–910
36. Wittekind C (2012) TNM supplement: a commentary on uniform use. John Wiley & Sons
37. Yuen JC, Nicholas R (2001) Reconstruction of a total Achilles tendon and soft-tissue defect using an Achilles allograft combined with a rectus muscle free flap. *Plast Reconstr Surg* 107:1807–1811
38. Dürr HR, Bakhshai Y, Rechl H, Tunn PU (2014) *Unfallchirurg* 117(7):593–599