

Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen (interdisziplinär)

CCC-SOP

gültig ab: 15.08.2017

Version: 03

Seite 1 von 35

1. INHALTSVERZEICHNIS

1. Inhaltsverzeichnis 1

2. Anwendungsbereich und Ziel..... 3

3. Mitgeltende Information 3

4. Verwendete Abkürzungen 3

5. Verantwortlich für das QM-Dokument..... 3

6. Ablaufdarstellung (Flow-Chart)..... 4

 6.1 Einleitung 4

 6.2 Epidemiologie, Ätiologie 4

 6.3 Symptome 5

 6.4 Diagnostik 6

 6.5 Primärverfahren 6

 6.6 Weiterführende Verfahren..... 7

 6.7 Biopsie 8

 6.8 Pathologie 10

 Nomenklatur, Klassifikation und Dignität..... 10

 6.9 Pathologische Diagnostik 11

 6.10 Resektatbeurteilung 12

 6.11 Sarkom-Grading und -Staging 12

 6.12 Therapie 15

 Interdisziplinäres Vorgehen..... 15

 6.13 Chirurgie 15

 6.14 Strahlentherapie 16

	Funktion	Name oT	Datum	Unterschrift
erstellt	MA	lt. Pkt. 5 vertreten durch Brodowicz	25.07.2017	e.h.
geprüft Inhalt	SOP Koord.	Auerbach	31.07.2017	e.h.
geprüft QM-konform	QB	Ujfalusi	09.08.2017	e.h.
freigegeben CCC	OEL	Zielinski	24.08.2017	e.h.
zur Kenntnis	Direktorin AKH	Kornek	30.08.2017	e.h.
zur Kenntnis	Rektor MedUni Wien	Müller	01.09.2017	e.h.

6.15	Postoperative (adjuvante) Strahlentherapie	16
6.16	Präoperative (neoadjuvante) Strahlentherapie.....	17
6.17	Intraoperative Strahlentherapie	18
6.18	Neoadjuvante Radiochemotherapie.....	18
6.19	Definitive (alleinige) Strahlentherapie	19
6.20	Chemotherapie	19
	Adjuvante Chemotherapie	19
6.21	Palliative Chemotherapie.....	20
	Standardtherapie	20
6.22	Sonderfall 1: gut differenzierte Liposarkome	22
6.23	Sonderfall 2: retroperitoneale Sarkome	23
6.24	Sonderfall 3: unerwartete intraoperative Erkenntnis („Whoops“)	23
6.25	Nachsorge (Kontrolluntersuchungen)	24
7.	Literatur	26
8.	Änderungen	35
	Abbildung 1 Wachstum von Weichteiltumoren	6
	Tabelle 1 Diagnostische Kriterien des Ultraschallbefundes ¹⁴	7
	Tabelle 2 Weichteiltumor-Klassifikation nach Dignität	10
	Tabelle 3 Resektionsgrenzen nach Enneking ³⁶	12
	Tabelle 4 Sarkom-Grading nach FNCLCC ^{30 31}	13
	Tabelle 5 TNM-Klassifikation von Weichteiltumoren	14
	Tabelle 6 Systemische Therapie bei speziellen Suptypen von Weichteilsarkomen ⁸⁸	22
	Tabelle 7 Nachsorgeuntersuchungsintervall bei Hochrisiko-Sarkompatienten (Extremitäten und Körperstamm)	25

2. ANWENDUNGSBEREICH UND ZIEL

Die vorliegende SOP wurde mit dem Ziel erarbeitet, jedem Patienten eine Therapie nach aktuellem Wissensstand der Medizin zu ermöglichen, und den behandelnden Ärzten einen schnellen Überblick zur Diagnostik und Therapie von Weichteilsarkomen zu geben. Sie ist im gesamten Bereich des CCC gültig.

3. MITGELTENDE INFORMATION

CCC SOP Erstellung einer interdisziplinären Leitlinie

<http://intranet.akhwien.at/qm/default.aspx?pid=12273>

4. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

AKH	Allgemeines Krankenhaus Wien – Medizinischer Universitätscampus
CCC	Comprehensive Cancer Center
KIM I	Universitätsklinik für Innere Medizin I
MedUni Wien	Medizinische Universität Wien
Neuro-Rad	Abteilung für Neuro- und muskuloskeletale Radiologie
OEL	Organisationseinheitsleitung
Ortho	Universitätsklinik für Orthopädie
Patho	Klinisches Institut für Pathologie
Plast. Chir.	Klinische Abteilung für Wiederherstellungs- und Plastische Chirurgie
QB	Qualitätsbeauftragte/r
SOP	Standard Operating Procedure
SOP Koord.	SOP KoordinatorIn
Strahlen/ Radio-onko	Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie

5. VERANTWORTLICH FÜR DAS QM-DOKUMENT

Für den Inhalt verantwortlicher Autor (ohne Titel): T. Brodowicz (KIM I), G. Amann (Patho), F. Kainberger (Rad), P. T. Funovics (Ortho), R. Windhager (Ortho); I. Nöbauer-Huhmann (Rad), M. Schmid (Strahlen)

Für die Umsetzung des Inhalts ist der jeweilige Abteilungsleiter der klinischen Abteilung verantwortlich.

6. ABLAUFDARSTELLUNG (FLOW-CHART)

Konsensus Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen

Consensus Diagnosis and Therapy of Soft Tissue Sarcoma

Abstract: Soft tissue sarcomas are heterogeneous tumours and relatively uncommon. There have been advances over the past years concerning pathology, clinical behaviour, diagnosis strategies and the treatment. To summarize these advances and make it public is one of the goals of the following consensus guidelines. But why do we need special guidelines for Austria? There are international guidelines published by the European Society of Medical Oncology (ESMO) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). The cause is that we need an explanation of the matrix the ESMO and the NCCN gave according to our clinical practice, the local requirements and facilities in Austria.

The following recommendations were drawn up following a consensus meeting of sarcoma specialists from the three high volume centres in Austria located at the medical universities. All fields of involved physicians from diagnosis to therapy worked together knowing soft tissue sarcomas are an interdisciplinary challenge and multimodal treatment is essential. For this reason these guidelines not only explain the state of the art but also give clear recommendations. One of the most important is that any patient with a suspected soft tissue sarcoma should be referred to one of the three university centres and managed by a specialist sarcoma multidisciplinary team. We hope that the consensus is helpful for the clinical practice and improves the quality of care for patients with soft tissue sarcomas in Austria.

6.1 Einleitung

Die Behandlung von Weichteilsarkomen stellt eine interdisziplinäre Herausforderung dar, die eines spezialisierten Zentrums bedarf. Nur bei entsprechender Kooperation von Chirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen mit den diagnostischen Disziplinen Pathologie und Radiologie, ist die Chance auf das beste erreichbare Behandlungsergebnis für einen individuellen Patienten gewährleistet. Voraussetzung einer effizienten Kommunikation ist die Grundkenntnis der Besonderheiten und Klassifikation von Weichteiltumoren, deren Basis eine Unterteilung in drei Dignitätsgruppen (benigne – intermediär – maligne) darstellt. Der Therapieansatz ist in der Regel multimodal und erfordert entsprechende Infrastrukturen und Erfahrung in der Durchführung von komplexen Therapien.

6.2 Epidemiologie, Ätiologie

Weichteilsarkome sind mit etwa 11.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Europa und rund 3.300 Todesfällen pro Jahr seltene Erkrankungen. Sie stellen rund ein Prozent aller Neuerkrankungen bei Erwachsenen und 15 Prozent der Neuerkrankungen bei Kindern dar¹⁻³. Für Österreich wurde eine Inzidenz von 2,4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr berechnet⁴. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter, das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt bei 65 Jahren⁵.

Prinzipiell können Weichteiltumoren im gesamten Körper auftreten. Die am häufigsten betroffenen Lokalisationen sind die Extremitäten (50 bis 60 Prozent), die das Thema dieses Konsensus darstel-

len, sofern nicht explizit auf eine andere Lokalisation hingewiesen wird. Seltener Lokalisationen stellen retro- und intraperitoneale (viszerale) Weichteilsarkome (ca. 20 Prozent), Sarkome von Rumpf (ca. 10 Prozent) sowie Hals und Nacken (jeweils ca. 10 Prozent) dar. Derzeit existieren über 50 histologische Subtypen von Weichteiltumoren. Da eine substantielle pathologische Reklassifikation in den letzten Jahren unter anderem die weitgehende Auflösung einer der ehemals größten Entitätsgruppen, nämlich der des malignen fibrösen Histiocytems (MFH)^{6,7} beinhaltet, ist eine rezente Häufigkeitsbestimmung nur bedingt möglich.

Histologische Subtypen und Lokalisation stehen in Verbindung: Die häufigsten Subtypen der Extremitätensarkome sind Liposarkome, Myxofibrosarkome und das undifferenzierte pleomorphe Sarkom. Die häufigsten Subtypen im Retroperitonealraum sind Lipo- und Leiomyosarkome, während in viszeraler Lokalisation gastrointestinale Stromatumoren (GIST) dominieren, die im folgenden nicht weiter behandelt werden, da sie ein anderes biologisches Verhalten zeigen und ein spezifisches Vorgehen erfordern. (Empfehlungen zu Diagnose und Therapie von GIST sind Thema einer separaten Publikation⁸).

Nachweisliche ätiologische Assoziationen mit Umweltfaktoren, Immundefizienz, viraler Infektion und genetischen Faktoren betreffen nur wenige Fälle⁹. Für die Entwicklung von Sarkomen nach Strahlentherapie gilt das Risiko als dosisabhängig, bei einer Latenzzeit von etwa zehn Jahren.

6.3 Symptome

Maligne Weichteiltumoren werden meist zufällig entdeckt, da sie – im Gegensatz zu den meist oberflächlich gelegenen benignen Weichteiltumoren – in der Regel tief liegen und keine (bzw. erst spät) Beschwerden verursachen.

An Stamm und Extremitäten wird etwa ein Drittel der malignen Weichteiltumoren oberflächlich – mit einem mittleren Durchmesser von 5 cm – diagnostiziert, zwei Drittel in tiefer Lokalisation – bei einem mittleren Durchmesser von 9 cm. Häufig wird eine Läsion erst im Zusammenhang mit einem Trauma entdeckt, was evtl. zu einer Missdeutung als posttraumatisches Hämatom führen kann. Im Bauch- und Retroperitonealraum sind Weichteilsarkome häufig Zufallsbefunde von bildgebenden diagnostischen Untersuchungen und haben zum Diagnosezeitpunkt meist Dimensionen von mehr als 10 cm erreicht. Insgesamt sind zum Diagnosezeitpunkt ca. 10 Prozent der Sarkome metastasiert. Dabei handelt es sich bei Extremitätensarkomen vorwiegend um pulmonale Metastasen. Die Gesamtleblichkeit von Sarkomen liegt bei zumindest 33 Prozent.

Das Tumorwachstum hängt vom histologischen Grading ab und reicht von langsamem Wachstum (Grad-I-Sarkome) bis hin zu rascher Größenzunahme bei niedrig differenzierten Grad-III-Sarkomen. Etwa 75 Prozent werden histologisch als hoch maligne eingestuft. Nicht immer aber ist schnelle Größenzunahme gleichbedeutend mit Malignität. Rasches Wachstum kann durch regressive Veränderungen (v.a. Einblutung und Zystenbildung) vorgetäuscht werden und ist zudem auch als typisch für einige benigne Läsionen wie die noduläre bzw. proliferative Faszitis oder die proliferative Myositis anzusehen (siehe Abbildung 1)

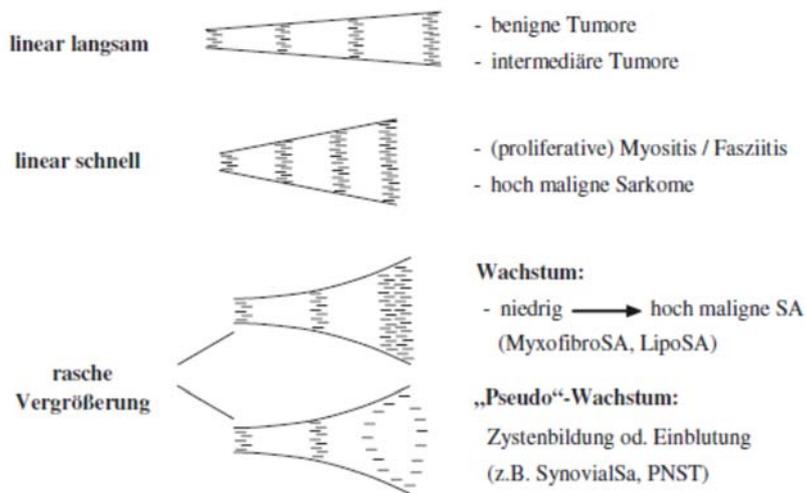


Abbildung 1 Wachstum von Weichteiltumoren

6.4 Diagnostik

Eine tumorsuspekte oder klinisch unklare Weichteilschwellung sollte neben der Erhebung der Anamnese, der klinischen Untersuchung und Labordiagnostik mittels bildgebender Methoden abgeklärt werden¹⁰. Insbesondere betrifft dies Tumoren größer als 5 cm, tiefer gelegene Raumforderungen (unter der Muskelfaszie), Tumoren mit klinischen Malignitätszeichen: malignomsuspekter Palpationsbefund, rasches Wachstum und/oder eine vorbestehende bzw. persistierende Schwellung nach einem Trauma an dieser Stelle.

6.5 Primärverfahren

Die Basisuntersuchung besteht in einer Projektionsradiographie (Röntgenübersichtsaufnahmen) und einer Ultraschall-Untersuchung des suspekten Areals. Die Sensitivität der Röntgenuntersuchung ist zwar niedrig, aber es gibt klassische, oft hochspezifische Zeichen für bestimmte Weichteilsarkome:

- die „raumfordernde“ Schwellung in der Muskulatur bzw. Subkutis,
- Änderungen des Gewebekontrastes (Aufhellungen bei fetthältigen Tumoren, Verkalkungen bei vaskulären Läsionen) oder
- Druckeffekte (Erosion, Scalloping) bzw. Destruktion benachbarter Knochen.

Mittels hochauflösenden Ultraschalls kann ein klinisch unsicherer Palpationsbefund, v.a. bei tief liegenden Tumoren, objektiviert werden¹¹. Er erlaubt eine Differenzierung zwischen soliden und zystischen Läsionen und lässt sich auch gut bei Kindern und Jugendlichen einsetzen¹². Eine klare Abgrenzung der Dignitätsgruppen von Weichteiltumoren mit dem Ultraschall ist nicht immer möglich. Das Gefäßbild des Doppler-Ultraschalls ist aber oft ein wertvoller Hinweis, denn signifikant mehr benigne Weichteiltumoren zeigen im Doppler-US eine organisierte Gefäßzeichnung¹³.

Für die Beurteilung des Ultraschallbefundes wurden diagnostische Kategorien erarbeitet (siehe Tabelle 1)¹⁴. Bei benignen Kriterien (normaler US-Befund, Zyste bzw. Ganglion, benigne vaskuläre Läsion, entzündliche Veränderungen, Lipom) können die Patienten ohne weitere bildgebende Diagnostik weiter betreut werden, während bei sonographischen Kriterien der Malignität (Tumorgröße über 5

cm, schmerzhaftes Sonopalpation, heterogene Echogenität, keine oder irreguläre Doppler-Signale) eine weitere Abklärung mit der MRT nötig ist.

Kategorie	Bezeichnung	Beschreibung
1	Normal	Keine Abnormalität
2	Benigne Zyste oder Ganglion	Oval, zentral echoarm, gutdefinierte Grenze und dahinter akustisches Enhancement
3	Benigne Gefäßläsion	Solid oder komplex zystisch mit linearer Vaskularität im Power-Doppler-US
4	Benigne andere Läsion	Jede Läsion mit entweder entzündlichen Charakteristika oder benignem Weichteilgewebe
5	Lipom	Homogene Läsion, kein oder septal linearer Power-Doppler-Fluss und keine klinischen Auffälligkeiten
6	Lipom, das der weiteren Evaluation bedarf	Schmerzen, Vergrößerung, >5 cm, tiefliegend und/oder leichte Heterogenität im Ultraschall
7	Indeterminate	Schmerzen, tiefliegend, <5 cm und/oder an Größe zunehmende solide Masse, kein Doppler-Flow
8	Mögliches Sarkom	Solide, heterogene Läsion, Deformation der umgebenden Strukturen, disorganisierter Power-Doppler-Flow

Tabelle 1 Diagnostische Kriterien des Ultraschallbefundes¹⁴

Konsensus: Eine primäre bildgebende Diagnostik mittels Projektionsradiographie und hochauflösendem Ultraschall (weiterführend mit MRT) ist bei folgenden Weichteilschwellungen unbedingt indiziert:

oberflächliche Tumoren von über 5 cm subfaszial gelegene Tumoren mit Malignitätszeichen (Palpationsbefund, Größenzunahme, Persistenz nach Trauma).

Ausgenommen sind Tumoren, die klinisch eindeutig durch ein Trauma oder eine Entzündung erklärbar sind.

6.6 Weiterführende Verfahren

Konnte ein Sarkom durch die bildgebenden Methoden der ersten Stufe nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, so ist die nächste Stufe der Abklärung anzuschließen. Diese besteht in einer Magnetresonanztomographie (MRT), für die eine Sensitivität von 72 bis 91 Prozent und eine Spezifität von 59 bis 97 Prozent zum Nachweis maligner Tumoren beschrieben wurde¹⁵. Das American College of Radiology listet eine Bandbreite von 24 bis 90 Prozent hinsichtlich der Differenzierung benigner von malignen Tumoren auf¹⁶. Wu und Hochman haben eine Systematik erarbeitet, nach der sichere („determinate“) von unsicheren („indeterminate“) Fällen unterschieden

werden können¹⁷. Zweitere sollten biopsiert werden, um ein malignes Verhalten der Läsion sicher auszuschließen.

Die MRT dient vor allem zur klinisch bedeutsamen Abgrenzung von Muskelhämatomen. Bei Weichteilsarkomen, v.a. bei stark vaskularisierten High-grade-Sarkomen, kann es zu Einblutungen kommen, die einem Hämatom ähnlich sein können. Ein fälschlicherweise als „Hämatom“ interpretiertes Sarkom verzögert den Start der adäquaten Therapie durchschnittlich um sieben Monate und reduziert die 5-Jahres-Überlebensrate eines High-grade-Sarkoms auf 40 Prozent¹⁸. (72 Prozent werden bei frühzeitiger Diagnose durchschnittlich erreicht). Typisch für eingeblutete Tumoren ist, dass keine Korrelation mit der Schwere des Traumas besteht und die Betroffenen selten Antikoagulantien einnehmen. Eine Aspiration des Hämatoms mit zytologischem Befund ist wenig hilfreich, nach Jelinek et al. brachte dies nur in 30 Prozent der Fälle eine positive Zytologie¹⁹.

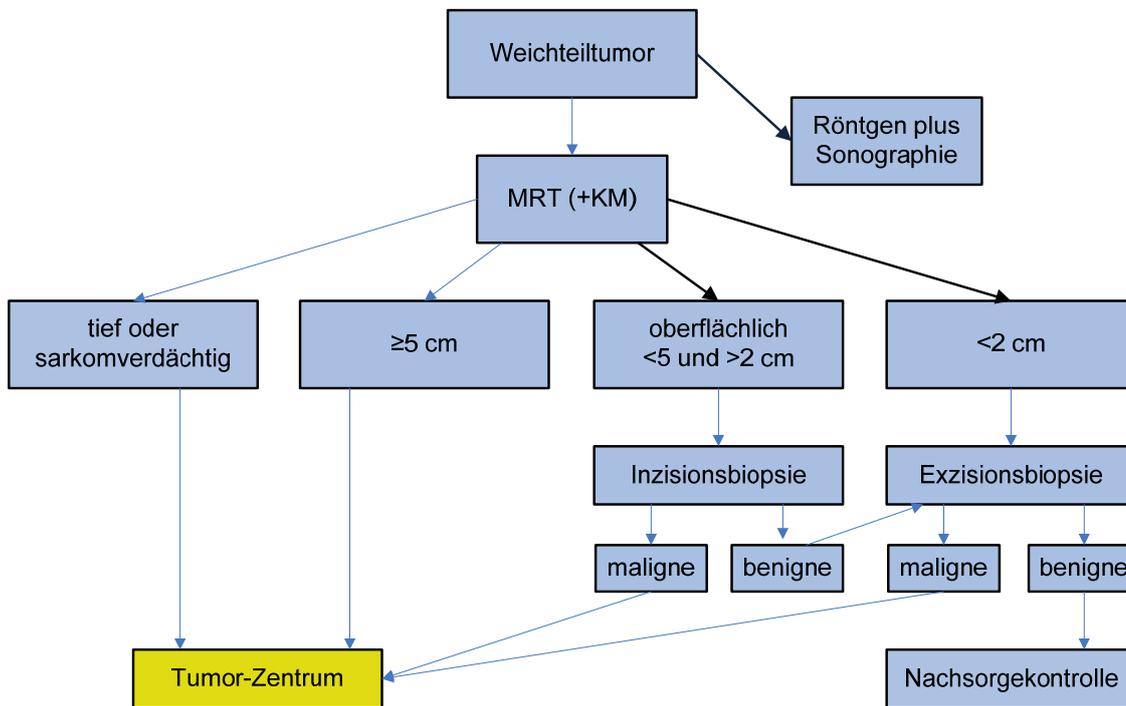
Die MR-Untersuchung ist nach bestimmten Standards durchzuführen. Dazu gehören: ein großes Field-of-view (um auch klinisch nicht exakt lokalisierbare Läsionen erfassen zu können), eine Markierung der Stelle einer palpablen Resistenz (z.B. mit auf MRT-Bildern sehr kontrastreich darstellbaren Nitrolingual-Kapseln, um den klinischen Tastbefund zu objektivieren), T2-gewichtete Sequenzen mit und ohne Fettunterdrückung sowie T1-gewichtete Sequenzen nach i.v.-Kontrastmittelgabe. Auch sollten die Tumordurchmesser (anhand derer das T-Stadium definiert wird) in drei Ebenen dokumentiert sein.

Nur bei Raumforderungen im thorakalen oder abdominellen Bereich bzw. bei verkalkten Läsionen ist die Computertomographie (CT) in der Primärdiagnostik der MRT vorzuziehen bzw. sollten beide Untersuchungen durchgeführt werden. Die CT wird auch zum Staging eingesetzt, vor allem zum Nachweis oder Ausschluss von Lungenmetastasen²⁰. Die FDG-Positronenemissionstomographie (PET) hat, wenngleich hochsensitiv und sehr spezifisch, beim Auffinden maligner Tumoren, in der Praxis für die Diagnostik von Weichteilsarkomen nur einen geringen Stellenwert, der auf wenige Entitäten beschränkt ist^{21,22}.

Konsensus: Als Weichteilsarkome verdächtige Läsionen sollten an einem in der Diagnostik von Weichteilsarkomen erfahrenen Zentrum mittels geeigneter fortführender Methoden („Advanced Imaging“-MRT mit Kontrastmittelperfusion, diffusionsgewichteten Sequenzen u.a.) weiter abgeklärt und klassifiziert - benigne, maligne, indeterminate - werden.

6.7 Biopsie

Besteht nach Abschluss der nicht-invasiven Diagnostik weiterhin Tumorverdacht bzw. kann eine Malignität nicht sicher ausgeschlossen werden (Klassifikation der Läsion als „indeterminate“), so ist die Entnahme einer Gewebeprobe zum Zweck der histopathologischen Untersuchung angezeigt. Das Ziel der Biopsie besteht darin, eine qualitativ und quantitativ ausreichende Menge repräsentativen Tumorgewebes zu gewinnen, ohne die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen²³. Sie sollte an einem spezialisierten Tumorzentrum erfolgen und interdisziplinär durch das Tumorboard geplant werden, von dem die evtl. anschließend notwendige Therapie durchgeführt werden würde). Denn der einfachste Weg ist – langfristig gesehen – nicht immer der sinnvollste²⁴. Schon vor der Biopsie sind Überlegungen notwendig, wie man den Tumor im Fall der Bestätigung des Malignitätsverdachts reseziert und dabei auch die Biopsiekanäle mit einem Mantel „gesunden“ Gewebes entfernt, um eine Zellverschleppung zu vermeiden²⁵.



Flussdiagramm 1 Diagnostik und Zuweisung an ein Zentrum [24]

Prinzipiell stehen bei größeren oberflächlichen bzw. tiefen Tumoren drei Möglichkeiten zur Verfügung: die bildgeführte Core- oder Nadelbiopsie, die Inzisionsbiopsie und die Feinnadelaspirationsbiopsie.

Die Methode der Wahl ist die bildgeführte sog. Core- oder Nadelbiopsie (Ultraschall oder MR), bei der mindestens drei Nadelstanzzyylinder von mindestens 14G aus unterschiedlichen Tumorregionen gewonnen werden. Die Nadelbiopsie, die in etwa 90 Prozent sicher zur richtigen Diagnose führt, ist beinahe genauso präzise wie die Inzisionsbiopsie, sofern die Proben aus mehreren Regionen des Tumors entnommen werden und die Präparate unverzüglich in vierprozentigem Formaldehyd fixiert werden (kein Gefrierschnitt möglich!). Von Experten durchgeführt und beurteilt, repräsentiert sie einen minimal invasiven, praktisch komplikationslosen Eingriff, der die intratumorale Heterogenität – v.a. auch bezüglich des Gradings – von Weichteiltumoren berücksichtigt. Sie wird daher nach derzeitigem internationalem Standard als Methode der Wahl bevorzugt.

Die Inzisionsbiopsie führt in 95 Prozent der Fälle zur richtigen Diagnose und ist damit den bildgeführten (US, MR oder CT) geschlossenen Verfahren überlegen. Sie bietet Vorteile bei Tumoren, deren ausgedehnte regressive Veränderungen oder problematische Zugänglichkeit eine Kontrolle der Materialqualität durch Gefrierschnittuntersuchung während des Eingriffs notwendig machen. Bei ausreichender Materialmenge kann ein Teil auch unfixiert tiefgefroren werden, obwohl evtl. nötige diagnostische molekularpathologische/genetische Untersuchungen mittlerweile auch an primär fixierten und paraffineingebetteten Tumorproben möglich sind.

Die Aussagekraft der Feinnadelaspirationsbiopsie ist – je nach Studie – mit etwa 70 Prozent im Vergleich zu den anderen Techniken als gering einzustufen.

Bei kleinen oberflächlichen Tumoren bis 2 cm Durchmesser ist auch eine komplette Entfernung des Tumors im Sinne einer marginalen Resektion zulässig („Exzisionsbiopsie“). Wir halten diese Limitierung für bedeutsam und sind bewusst „schärfer“ als die ESMO-Guidelines, die eine Exzision bei Tumoren bis 5 cm erlaubt².

Konsensus: Besteht nach Abschluss der nicht-invasiven Diagnostik weiterhin der Verdacht auf ein Sarkom, so sollte bei oberflächlich gelegenen Tumoren mit einem maximalen Durchmesser von 2 cm eine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden. Bei allen anderen Weichteiltumoren ist eine Biopsie indiziert, wobei bei der Schnittführung bzw. der Richtung des Biopsiekanals eine eventuell notwendige Definitiv-Op zu berücksichtigen ist.

6.8 Pathologie

NOMENKLATUR, KLASSIFIKATION UND DIGNITÄT

Die Gruppe der Weichteiltumoren beinhaltet eine Vielzahl von Entitäten. Aufgrund der zunehmenden wissenschaftlichen Erkenntnisse wird die Nomenklatur ständig weiterentwickelt. Diese Dynamik ergibt sich aus dem differenzierungsorientierten Verständnis von Tumoren. Derzeit gültig ist die WHO-Klassifikation 2002²⁶. Die WHO-Klassifikation unterscheidet drei Dignitätsgruppen: benigne, intermediär und maligne. Innerhalb der intermediären Gruppe wird weiter zwischen lokal aggressiven und

selten metastasierend unterschieden (siehe Tabelle 2).

Verhalten		Therapeutische Gruppe	Charakteristika	Beispiele
Klinisch	Biologisch			
Benigne		Ia	Praktisch nie Rezidive, keine Metastasen	Benignes fibröses Histiozytom
		Ib	Rezidive möglich, keine Metastasen	Lipom, aponeurotisches Fibrom
Intermediär	Lokal Aggressiv	IIa	Häufig Rezidive, keine Metastasen	Fibromatose
	Kaum metastasierend	IIb	Häufig Rezidive, Metastasen möglich	Hoch differenziertes Liposarkom, infantiles Fibrosarkom
Maligne		III	häufig Rezidive, Metastasen möglich	Myxofibrosarkom
		IV	„Systemerkrankung“ anzunehmen	Alveoläres Rhabdomyosarkom

Tabelle 2 Weichteiltumor-Klassifikation nach Dignität

Die wichtigsten Besonderheiten im biologischen Verhalten von Weichteiltumoren:

- 1) Aggressives lokales Verhalten (unscharfe infiltrative Grenzen) erhöht die Metastasierungswahrscheinlichkeit nicht und kann daher nicht mit Malignität gleichgesetzt werden. Auch rasches Wachstum stellt per se kein Malignitätskriterium dar und ist insbesondere sogar typisch für einige benigne Entitäten (e.g. Fasziiitis-Gruppe).
- 2) Der Übergang eines benignen in einen malignen Prozess stellt bei Weichteiltumoren eine Seltenheit dar (Ausnahme: Der Übergang von Neurofibromen zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren bei M. Recklinghausen).
- 3) Eine Transformation von niederem zu höherem Malignitätsgrad ist durchaus möglich (v.a. im Zusammenhang mit Rezidiven bei inadäquater Primärresektion besonders von Lipo- und Myxofibrosarkomen)

Bedingt durch die oft beträchtliche morphologische Variabilität innerhalb eines Tumors, ist zur optimalen histologischen Beurteilung von Weichteiltumoren nicht nur adäquates Biopsiematerial, sondern auch Information bezüglich klinischer/radiologischer Befunde unerlässlich.

6.9 Pathologische Diagnostik

Eine pathologische Diagnose sollte den behandelnden Klinikern die Eigenheiten des jeweiligen Prozesses und somit auch die nötigen Grundlagen für adäquates therapeutisches Vorgehen vermitteln. Dies beinhaltet zunächst das Erkennen des morphologischen Phänotyps und aggressiven Potenzials. Neben histochemischen Färbungen kommen dabei v.a. immunhistochemische Techniken zum Einsatz, die spezifische Zellbestandteile durch Antigen-Antikörper (AK)-Reaktionen sichtbar machen. Unter Verwendung eines breiten AK-Spektrums können aus dem Expressionsprofil spezifische Differenzierungstendenzen des Tumors abgeleitet werden.

Die richtige Einschätzung des aggressiven Potenzials setzt häufig eine korrekte Entitätszuordnung voraus: Besonders die hohe Mitoserate einiger benignen Prozesse kann ohne Kenntnis der Entität zu einer Fehleinschätzung der Dignität führen. Die Metastasierungswahrscheinlichkeit von Weichteiltumoren intermediärer Dignität ist generell schwer abschätzbar und basiert zum Großteil auf statistischen Erfahrungswerten.

Die zunehmende Kenntnis von genetischen Veränderungen bei Weichteiltumoren hat wesentlich zum besseren Verständnis der Entitäten und zu einer spezifischen Diagnostik beigetragen²⁷. Besonders im Zusammenhang mit Sarkomen gilt eine Reihe von chromosomalen Alterationen, als weitgehend Entitäts-typisch und - in Zusammenschau mit dem histomorphologischen Befund - als diagnostisch. Dabei handelt es sich meist um Translokationen, durch die Gene in Nahbeziehung zueinander gelangen, von denen eines die Synthese eines Transkriptionsfaktors codiert. Innerhalb einer Entität kann ein Translokationspartner variieren, während der zweite Translokationspartner meist konstant bleibt. Daher sind z.T. zwei oder mehrere verschiedene Translokationen pro Entität als spezifisch beschrieben. Die entstehenden Fusionsprodukte auf Gen- und Proteinebene können durch Hybridisierung mit spezifischen Sonden (meist in FISH-Analysen) oder durch PCR-Analysen auch im routinemäßig verarbeiteten und archivierten Paraffinmaterial nachgewiesen werden. So sind nun z.B. das ursprünglich im Knochen beschriebene Ewing Sarkom und der pPNET als eine Entität (sog. Ewing-Sarkom-

Familie) genetisch definiert und das Vorkommen des Synovialsarkoms wurde durch den Nachweis seiner spezifischen Translokation t(X;18) auch intra-abdominal beschrieben.

6.10 Resektatbeurteilung

Das Tumorsektat muss orientierbar sein, d.h. in zwei Achsen markiert, und sollte im nativen (also nicht fixierten) Zustand an die Pathologie übermittelt werden. Die folgende Aufarbeitung muss reproduzierbar sein, evtl. hilfreich ist hier eine Fotodokumentation.

Bei der Beurteilung des Primärtumors sind Größe und Lokalisation in Beziehung zur oberflächlichen (subkutanen) Faszie entscheidend²⁸. Als oberflächlich gelten dabei nur Tumoren, die ausschließlich oberflächlich (ohne Invasion oder Durchbrechen der Faszie) lokalisiert sind. Abgesehen von der Tumorgöße muss die pathologische Beschreibung die Beziehung des Tumors zu umgebenden Strukturen – evtl. auch enthaltenen Knochen- und Gelenksanteilen – sowie die Beurteilung der Resektionsränder beinhalten. Diese erfolgt entsprechend den von Enneking³⁶ aufgestellten Definitionen für „intra-läsional“ (intrakapsulär), „marginal“, „weit“ und „radikal“ (siehe Tabelle 3). Der jeweils kritische (knappste) Resektionsrand kann dabei entweder nach Enneking-Kriterien oder durch entsprechende Beschreibung der hier gelegenen Strukturen definiert und evtl. durch Maßangaben der Abstände kritischer Resektionsränder ergänzt werden. Die sogenannte „R-Klassifikation“ (R=Resttumor) versteht sich als klinische Klassifikation, wobei die verwendete R0-Definition auch das Fehlen metastatischer Absiedelungen einbezieht und somit aus pathologischer Sicht am Tumorsektat nicht nachvollziehbar ist!

	Resektionsebene	Pathologisches Ergebnis
Intrakapsulär	Intraläsional	Resektionsrand im Tumor
Marginal	Extrakapsulär, aber im begleitenden reaktiven Gewebe	Reaktives Gewebe, evtl. mit Satellitenläsionen des Tumors
Weit	Intrakompartimental, mit einem Mantel gesunden Gewebes	Tumorfrees Normalgewebe
Radikal	Extrakompartimental, das gesamte Kompartiment	Tumorfrees Normalgewebe

Tabelle 3 Resektionsgrenzen nach Enneking³⁶

6.11 Sarkom-Grading und -Staging

Dabei handelt es sich um eine morphologische Einstufung des aggressiven Potentials, wobei der bösartigste Anteil die Dignität des Gesamttumors bestimmt und in der Diagnose festgehalten wird.

Die morphologischen Grading-Systeme unterscheiden sich durch Zahl und Art der berücksichtigten Parameter, die in zwei bis vier Malignitätsgraden (MG) zusammengefasst werden. Weltweit durchgesetzt haben sich die folgenden zwei Grading-Systeme:

Das System des United States National Cancer Institutes (NCI)²⁹, das eher im angloamerikanischen Sprachraum Anwendung findet und eine Kombination von histologischem Typ, Zellularität, Pleomorphie und Mitoserate zur Gradeinteilung benützt.

Das System der French Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) wird im deutschen Sprachraum am häufigsten angewendet und basiert auf den 1986 von Coindre^{30,31} definierten Grundlagen. Dabei werden die drei Parameter Tumordifferenzierung, Mitoserate und Nekrose mit einem definierten Score versehen, der für Differenzierung und Mitoserate von eins bis drei, und für Tumornekrosen von Null bis zwei reicht. Die Gradeinteilung von eins bis drei ergibt sich aus der Summe der jeweiligen Scores (G1=Gesamtscore 2,3; G2=Gesamtscore 4,5; G3=Gesamtscore 6,7,8; siehe Tabelle 4).

Parameter	Beurteilung	Score
Differenzierung/Tumortyp	klar erkennbar	1
	nicht erkennbar	2
	unklar	3
Nekrosen	keine	0
	<50 Prozent	1
	≥50 Prozent	2
Mitosen (pro 10 HPF)	<10	1
	10 bis ≤19	2
	≥20	3
Gesamtscore		
HPF= High Power Field		
Histologisches Grading Gesamtscore		
G1	2, 3	
G2	4, 5	
G3	6, 7, 8	

Tabelle 4 Sarkom-Grading nach FNCLCC^{30 31}

Folgendes muss beim morphologischen Grading berücksichtigt werden:

1. Im Biopsiematerial beschränken Variationen innerhalb eines Tumors (v.a. Liposarkom, Leiomyosarkom und Myxofibrosarkom) die Gültigkeit des Gradings.
2. Nach neoadjuvanter Radio- und/oder Chemotherapie ist ein Grading nicht möglich, da Mitoserate und Zellmorphologie durch Chemo- und Strahlentherapie beeinflusst werden.

3. Ulzerationen bei oberflächlich lokalisierten Tumoren und Einblutungsareale sowie Nekrosen in Biopsiearealen dürfen nicht bewertet werden.

Das histopathologische Grading wird in die Stadienbeurteilung einbezogen, wobei nur zwischen niedrig und hoch maligne unterschieden wird. Grad G2 und G3 nach FNCLCC werden dabei als hoch maligne eingestuft. Sarkome ohne Fernmetastasen und fehlende oder nicht beurteilbare Lymphknotenmetastasen werden den Stadien I bis III wie dargestellt zugeordnet. Dem Stadium IV zugeteilt sind, unabhängig von Lokalisation und Größe, alle Sarkome mit Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen. Diese Gleichstellung von N1 und M1 ist durch bevorzugte hämatogene Metastasierung von Weichteilsarkomen erklärbar. Eine lymphogene Metastasierungstendenz ist selten, sie findet sich bevorzugt beim Epithelioid-, beim Klarzell- und dem Rhabdomyosarkom (siehe Tabelle 5).

G: Histologisches Grading

TNM	3-G-System	4-G-System
Low Grade	G1	G1, G2
High Grade	G2, G3	G3, G4

T: Primärtumor

T1 ≤ 5 cm	1a oberflächlich
	1b tief
T2 > 5 cm	2a oberflächlich
	2b tief

TNM-System

Histologisches Grading	Primärtumor	Stadium	Metastasierung
Low Grade	T1	I A	N0 oder NX M0
	T2	I B	
High Grade	T1a	II A	
	T1b		
	T2a	II B	
	T2b	III	
Jedes G	Jedes T	IV	N1 und/oder M1
M=Fernmetastase, N=Lymphknoten, X=nicht beurteilbar, 0=nicht nachweisbar			

Tabelle 5 TNM-Klassifikation von Weichteiltumoren

Problematisch ist, dass das morphologische Grading (nach den beiden genannten Systemen) nur bedingt mit der biologischen Dignität korreliert und daher nur für einen Teil der Weichteilsarkome sinnvoll eingesetzt werden kann. Daher wurde für viele Weichteilsarkome ein, auf Erfahrungswerten basierendes, biologisches Grading festgesetzt, das sich ausschließlich aus der Entitätszuordnung ergibt und zwischen low und high grade unterscheidet. Sarkome, deren biologische Dignität erfahrungsgemäß in keiner Weise aus dem morphologischen Grading abzuleiten ist, werden dabei als „not gradable“ definiert.

Konsensus: Ein Pathologe sollte bereits in die Planung der diagnostischen Biopsie miteinbezogen werden. Der pathologische Befund des Biopsats/Resektats muss Tumorlokalisierung, -tiefe, die Beurteilung der Resektionsränder (bevorzugt nach Enneking), sowie ein morphologisches und biologisches Grading beinhalten. Bei Sarkomen mit spezifischen genetischen Alterationen und therapeutischer Relevanz ist bei geringstem diagnostischem Zweifel eine molekulopathologische Abklärung zu fordern. Die pathologische Diagnostik des Resektats ist wesentlich für die Entscheidung über die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie.

Bei intermediären und malignen Weichteiltumoren – die nicht an einem der drei universitären Zentren biopsiert/operiert wurden - wird zumindest eine Nachbefundung des Resektats durch einen Referenzpathologen dieser Zentren empfohlen.

6.12 Therapie

INTERDISZIPLINÄRES VORGEHEN

Aufgrund der Seltenheit der Weichteiltumoren, der unterschiedlichen möglichen Lokalisation und den in die therapeutischen Überlegungen miteinzubeziehenden individuellen Faktoren wird praktisch fast jeder Fall eines Weichteilsarkoms zum Einzelfall. Auch wenn im Folgenden die unterschiedlichen Subspezialitäten getrennt zu Wort kommen, so ist die Entscheidungsfindung prinzipiell eine gemeinsame. Das individuell beste Vorgehen wird im Tumorboard an einem spezialisierten Zentrum festgelegt. Damit wird die Prognose für den Patienten wesentlich verbessert³².

6.13 Chirurgie

Die operative Chirurgie bildet die wesentliche Säule der Behandlung von Weichteilsarkomen. Bei lokalisiertem Tumor ist ein kurativer Therapieansatz bei Operabilität des Tumors und Op-Tauglichkeit des Patienten gegeben. Dabei ist eine radikale oder weite Resektion des Tumors notwendig: Studien haben gezeigt, dass die lokale Kontrolle vom Resektionsstatus abhängt³³⁻³⁵. Es ist bekannt, dass Weichteilsarkome sich innerhalb eines Kompartiments longitudinal – beispielsweise entlang von Faszien Grenzen – oft rasch und weit ausbreiten. Transversal dagegen, insbesondere über Kompartimentgrenzen hinweg, dagegen eher langsamer.

Extremitätenerhaltende Eingriffe sind anzustreben und evtl. plastische Defektrekonstruktionen unter Einbeziehung von plastischen Chirurgen zu planen. Die Indikation zur plastisch chirurgischen

Rekonstruktion ist abhängig von:

1. Allgemeinzustand und Alter des Patienten

2. Tumorstadium
3. Einzeitige oder mehrzeitige Rekonstruktion
4. Wiederherstellung der Form und/oder Funktion
5. Qualität der Empfängergefäße
6. Qualität des Empfängerbetts (Narben, Fisteln, Infektion, Bestrahlung)
7. Hebedefektmorbidität

Eine radikale Resektion³⁶ bedeutet die Entfernung des Tumors mit dem gesamten tumortragenden Kompartiment unter Mitnahme der dieses Kompartiment begrenzenden Faszien en bloc mit der darüberliegenden Hautspindel einschließlich der Narbe der Probeexzision bzw. der Biopsie- und Drainagekanälen.

Eine weite Resektion bedeutet eine Resektion von Tumor und dessen Pseudokapsel innerhalb des Kompartiments, mit einem Mantel gesunden Gewebes, wobei wiederum die Biopsienarbe bzw. -kanäle „mitgenommen“ werden. Das Problem besteht in möglichen Satellitenläsionen („skip lesions“)³⁷, die durch diskontinuierliche Ausbreitung des Tumors entstehen und die bei einer weiten Resektion zurückbleiben können.

Eine marginale Resektion bedeutet die Entfernung des nicht eröffneten und von der Pseudokapsel umgebenen Tumors, wobei am Resektionsrand reaktive Veränderungen gefunden werden (reaktive Zone). Intrakapsulär oder intraläsional ist eine Resektion, wenn am Resektionsrand Tumorgewebe gefunden wird.

Die adäquate Entfernung von Weichteilsarkomen darf in keinem Fall durch Zugeständnisse an den Funktionserhalt kompromittiert werden. Das Ausmaß der Resektion auf Basis onkologischer Überlegungen muss funktionellen Überlegungen voran gestellt werden. Somit sind rekonstruktive Maßnahmen frühzeitig zu planen und eine ggf. entsprechende Spezialbereiche, wie plastische Chirurgie oder Gefäßchirurgie beizuziehen. Übersteigt das Ausmaß der notwendigen Rekonstruktionen und der damit verbundenen Morbidität die Sicherheit der adäquaten Resektionen so ist ein aplatives Verfahren in Erwägung zu ziehen.

Konsensus: Bei kurativem Therapieansatz ist eine Resektion mit einem Mantel „gesunden“ Gewebes (radikale oder weite Resektion) unter Mitnahme des Biopsietrakts indiziert. Ein Extremitätenerhalt ist unter Berücksichtigung chirurgisch onkologischer Richtlinien anzustreben. Der Eingriff ist von einem sarkomerfahrenen Chirurgen durchzuführen.

6.14 Strahlentherapie

Neben der zentralen Rolle der Chirurgie hat die Strahlentherapie einen unumstrittenen Platz in der modernen multimodalen Therapiestrategie von Weichteiltumoren. Sie kann postoperativ im adjuvanten Setting oder präoperativ bei primär nicht weit im Gesunden resezierbaren Tumoren, selten als definitive primäre Therapie bei Inoperabilität durchgeführt werden.

6.15 Postoperative (adjuvante) Strahlentherapie

Zahlreiche retrospektive Analysen deuteten darauf hin, dass die adjuvante Radiotherapie nach vorangegangener Tumorresektion zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle führt. Die Qualität der durchgeführten Resektion erwies sich dabei von grundsätzlicher Bedeutung: Die beschriebenen Lokalrezidivraten waren umso geringer, je eher die Resektionsgrenze im Gesunden lag.

Seit Rosenberg et al.³⁸ zeigten, dass durch die Kombination einer funktionserhaltenden weiten Resektion mit Strahlentherapie die Gesamtprognose trotz Extremitätenerhalts gegenüber einer Amputation gleich bleibt, hat sich dieses Konzept durchgesetzt und wurde in prospektiv randomisierten Studien bestätigt^{39,40}. In retrospektiven Studien konnte weiters die Wirksamkeit der adjuvanten Strahlenbehandlung auch für niedrigmaligne Weichteilsarkome bestätigt werden, so von Choong et al.⁴¹. Eine retrospektive Analyse von 1.093 Patienten der skandinavischen Sarkomgruppe, getrennt nach Behandlungsperioden, zeigt⁴², dass das aktuelle Vorgehen – moderne Operationstechnik und adjuvante Bestrahlung – auch die besten Ergebnisse bringt. Die Lokalrezidivrate wurde durch diese adjuvante Therapie in allen Subgruppen (Lokalisation, Malignitätsgrad, Lokalisation) gesenkt.

Hinsichtlich der Durchführung der Strahlentherapie ist eine schnittbildbasierte (CT- oder MRT-basierte) dreidimensionale Bestrahlungsplanung als Standard anzusehen. Das Zielvolumen der postoperativen Bestrahlung umfasst die ehemalige Tumorloge mit einem entsprechenden kraniokaudalen und radiären Sicherheitssaum inklusive aller intraoperativ tangierten Strukturen wie Narben oder Drainaustrittsstellen. Dieses Zielvolumen wird bei konventioneller Fraktionierung (Einzeldosis 2 Gy 5x pro Woche) mit einer Gesamtdosis von 50-66 Gy ausgelastet.

Konsensus: Die adjuvante Strahlentherapie ist Behandlungsstandard nach Resektion von intermediär- und hochmalignen Weichteilsarkomen. Nur nach radikaler Resektion (Kompartimentresektion oder Amputation über dem tumortragendem Kompartiment) und nach weiter Tumorresektion von niedrig malignen, subkutan-suprafaszial liegenden, kleinen Tumoren (T1a G1/2) kann auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden.

6.16 Präoperative (neoadjuvante) Strahlentherapie

Eine präoperative Radiotherapie kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die primär nicht mit einem ausreichenden Sicherheitsraum operabel erscheinen, durchgeführt werden um die Resektabilität herzustellen⁴³ und die lokale Tumorkontrolle zu verbessern⁴⁴. Zielführend scheint die präoperative Radiotherapie besonders bei Tumorlokalisationen, die aus anatomischen Gegebenheiten nur marginal operabel sind, wie Sarkome des Retroperitoneums, paravertebral oder an der Schädelbasis bzw. in der Kopf-Hals-Region. In Hinblick auf histologische Subtypen dürften sich insbesondere myxoide Liposarkome auf Grund der hohen Strahlensensibilität für ein neoadjuvantes Verfahren eignen.

Laut heutigem Wissensstand ist die präoperative gleich wirksam wie die postoperative Strahlentherapie. Die Gleichwertigkeit wurde durch eine kanadische randomisierte Phase-III-Studie belegt⁴⁵. Retrospektive Studien weisen auf die Vorteile eines präoperativen Vorgehens (minimiertes Risiko einer intraoperativen Verschleppung, geringere Zielvolumina, Reduktion der Gesamtdosis und der Spättoxizität)⁴⁶, aber auch auf Nachteile wie die erhöhte Häufigkeit von Wundheilungsstörungen⁴⁵⁻⁴⁷ und die erschwerte Beurteilbarkeit der Resektionsränder des Operationspräparats hin. Radiogene Spätfolgen, die die Funktionalität und Lebensqualität einschränken wie Fibrosen, Ödeme und Gelenksteifigkeit treten dagegen häufiger bei postoperativer Bestrahlung von Weichteilsarkomen der Extremitäten auf⁴⁶⁻⁴⁸. Präoperativ gilt bei konventioneller Fraktionierung eine Dosis von 50 Gy als Standard. Eine zusätzliche postoperative Dosisaufsättigung um weitere 16Gy nach marginaler oder R1-Resektion wird empfohlen, ist aber umstritten.

Konsensus: Bei primär nicht ausreichend im Gesunden operablen Weichteilsarkomen ist die Durchführung einer präoperativen Radiotherapie in Erwägung zu ziehen, um eine Resektabilität des Tumors zu erreichen. Abhängig von der Qualität der Resektion ist eine postoperative Dosisaufsättigung in der Resektionsloge zu evaluieren.

6.17 Intraoperative Strahlentherapie

Der potentielle Vorteil einer intraoperativen Radiotherapie besteht darin, dass unmittelbar nach der Tumorresektion im Bereich des ehemaligen Tumorsitzes, wo die Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs am höchsten ist, eine hohe und biologisch hochwirksame Dosisapplikation im Sinne einer Dosisaufsättigung erfolgen kann. Sie kann entweder mittels hochenergetischen Elektronen eines Linearbeschleunigers (IO-EBRT) oder mittels verschlossenen radioaktiven Isotopen hoher spezifischer Aktivität (intraoperative Brachytherapie, IO-BRT) erfolgen⁴⁹⁻⁵². Eine intraoperative Radiotherapie kann sowohl nach einer präoperativen als auch vor einer adjuvanten postoperativen Strahlenbehandlung stattfinden, als alleinige therapeutische Maßnahme ist sie bis auf einige Palliativindikationen nicht sinnvoll. Grenzen der Anwendung dieser hocheffektiven radiotherapeutischen Maßnahme setzt die limitierte Verfügbarkeit der dazu notwendigen Apparatur und des erfahrenen Personals.

Konsensus: Zur Dosisaufsättigung im Bereich der Resektionsloge kann die intraoperative Radiotherapie in das Therapiekonzept inkludiert werden. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit kann keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden.

6.18 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Die Ergebnisse der bislang durchgeführten Studien zur Kombination von Strahlentherapie mit Chemotherapie sind ermutigend. So konnte in einer amerikanischen Studie an 66 Patienten mit der präoperativen intraarteriellen Gabe von Adriamycin (=Doxorubicin) und externer Bestrahlung bei primär fraglich kurativ resezierbaren Tumoren eine deutlich verbesserte funktionserhaltende Operabilität erreicht und die lokale Rezidivrate gesenkt werden⁵³. Problematisch waren die Häufigkeit von Wundkomplikationen (41 Prozent) und die Tatsache, dass Fernmetastasen weiter eine Herausforderung darstellten.

Entsprechend wurden die eingesetzten Chemotherapeutika in Folge variiert bzw. kombiniert in darauf folgenden Studien⁵⁴⁻⁵⁶, in denen exzellente lokale Kontrollraten erzielt werden konnten. In der Studie von DeLaney et al.⁵⁵ wurde schließlich auch eine signifikante Verlängerung der krankheitsfreien und Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen, zum Preis einer hohen Toxizität. Auch eine auf diese Arbeit aufbauende Folgestudie mit einem modifizierten MAID-Schema zeigte eine hohe Rate an schweren Nebenwirkungen⁵⁶. Im Vergleich dazu gestaltete sich das Nebenwirkungsprofil unter der Applikation von Ifosfamid und Doxorubicin in der Studie von Sauer et al. moderat und daher akzeptabel⁵⁴.

Konsensus: Die neoadjuvante Radiochemotherapie sollte derzeit nur im Rahmen von prospektiv randomisierten Studien bei Patienten mit primär nicht kurativ resezierbaren Tumoren durchgeführt werden.

6.19 Definitive (alleinige) Strahlentherapie

Bei Inoperabilität, Operationsverweigerern und bei irresektablen Tumoren kann eine definitive Strahlentherapie angeboten werden, wobei bei kurativer Intention eine Strahlendosis von über 70 Gy angestrebt werden sollte. Damit ist es möglich langfristige Tumorkontrolle zu erreichen⁵⁷. In Kauf genommen werden muss dabei eine erhöhte Rate an schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Lymphödemen, Hautulzerationen, Fibrosen, Knochennekrosen und peripheren Neuropathien. Eine Behandlung mit Partikelstrahlen (v.a. Protonen und Kohlenstoffionen) kann hier im Vergleich zur konventionellen Photonentherapie auf Grund der günstigeren Tiefendosisverteilung bzw. erhöhten biologischen Effektivität vorteilhaft sein. Diese Partikelbestrahlungen (neben Protonen und Kohlenstoffionen auch Neutronen, Heliumionen und pi-Mesonen) sind derzeit jedoch nur in wenigen ausgewiesenen Therapie- und Forschungszentren zugänglich, die Behandlung von Patienten erfolgt im Rahmen von prospektiven klinischen Studien⁵⁸⁻⁶².

Niedrigere Gesamtdosen können mit palliativer Intention in Einzelfällen zur Verzögerung der Tumorprogression, evtl. zur vorübergehenden Stabilisierung des Tumorwachstums und durch Symptomlinderung zur Lebensqualitätsverbesserung führen.

6.20 Chemotherapie

ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

Hinsichtlich einer Beurteilung ist man bei der Frage der adjuvanten systemischen Therapie bisher zu keinem allgemein gültigen Schluss gekommen^{63,64}. Die bisher durchgeführten Phase-III-Studien zur adjuvanten Chemotherapie bei Extremitäten-Weichteilsarkomen bieten ein uneinheitliches Bild. Eine Metaanalyse, die 14 randomisierte Doxorubicin-basierte adjuvante Chemotherapiestudien bei Weichteilsarkomen an insgesamt 1.586 Patienten überblickt, konnte statistisch signifikante Vorteile für wesentliche Zielparameter zeigen⁶⁵: für das Lokalrezidiv-freie, das Fernmetastasen-freie und das gesamte rezidivfreie Überleben. Statistisch nicht signifikant verbessert war allerdings das Gesamtüberleben. Die Studie erntete Kritik wegen des Einschlusses aller Lokalisationen, aller Malignitätsgrade (auch niedrige und unbekannte), der fehlenden Information zu Größe, Grad, Histologie und wegen des Fehlens von Ifosfamid in den eingesetzten Chemotherapie-Regimes.

Eine Folgeanalyse von Studien in denen lokalisierte resezierbare Sarkome untersucht wurden reagierte mit der Erweiterung um Ifosfamid bei den eingeschlossenen Chemotherapieregimes⁶⁶. Insgesamt 18 Studien mit 1.953 Patienten wurden in die Analyse inkludiert. Hier zeigte sich eine Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie in Hinblick auf das Lokalrezidivrisiko, Fernmetastasen und Gesamtüberleben. Die Benefits waren in den Ifosfamid-hältigen gegenüber den Doxorubicin-Schemata erhöht, allerdings auch die damit assoziierten Toxizitäten.

Einzelne Studien konnten Vorteile zeigen - so die italienische Arbeitsgruppe um Frustaci⁶⁷. Das von ihnen eingesetzte Regime bestand aus fünf Zyklen hochdosiertem Epidoxorubicin, Ifosfamid, Mesna und G-CSF bzw. Placebo bei selektionierten Patienten (Grad-3- und -4-Spindelzellsarkome von mindestens 5 cm Größe bzw. im Rezidivstadium). Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug 48 Monate in der Behandlungsgruppe (vs. 16 in der Kontrollgruppe; $p=0,04$) und das mediane Gesamtüberleben 75 Monate (vs. 46, $p=0,03$).

Auch die EORTC-Weichteil- und Knochensarkomgruppe beschäftigte sich in einer Reihe von Studien mit der Frage der adjuvanten Chemotherapie - und konnte z.B. in der Studie 62771 mit acht Zyklen

Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dacarbazin (CYVADIC) die Lokalrezidivrate statistisch signifikant senken⁶⁸. Die 2007 auf dem ASCO präsentierte Phase-III-Studie EORTC 62931 konnte dagegen keinerlei Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie (fünf Zyklen Doxorubicin und Ifosfamid, Lenograstim) nachweisen⁶⁹. Um Patienten mit einer Hochrisikosituation für Rezidiv und Metastasierung identifizieren zu können und gegebenenfalls besser hinsichtlich des Einsatzes einer adjuvanten Chemotherapie beraten zu können, ist es möglich sich validierter Nomogramme zu bedienen^{70,71}.

Konsensus: Die adjuvante Chemotherapie ist kein uneingeschränkter Therapiestandard. Sie sollte im Rahmen der multidisziplinären Therapieplanung individuell – in Abhängigkeit von Lokalisation, Malignitätsgrad, histologischem Subtyp und individuellem Risiko (Nomogramm) – unter Berücksichtigung der Toxizitäten bei selektierten Patienten mit Hochrisiko-Weichteilsarkomen eingesetzt werden.

6.21 Palliative Chemotherapie

Die palliative Chemotherapie kommt zum Einsatz bei nicht resektablen oder metastasierten Weichteilsarkomen. Neben konventionellen Chemotherapieschemata gibt es einige neuere Substanzen, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

STANDARDTHERAPIE

Der derzeitige Referenzstandard in der Primärbehandlung ist Doxorubicin. Als Alternative können Ifosfamid oder eine Kombination aus den beiden Substanzen mit vergleichbarer Wirksamkeit zum Einsatz kommen. Mit der Kombination sind zwar höhere Ansprechraten zu erzielen als mit einer Monotherapie einer der beiden Substanzen, sie kann jedoch das Gesamtüberleben nicht signifikant verlängern⁷³.

Neu zugelassen in Kombination mit Doxorubicin für die Erstlinientherapie oder die Zweitlinientherapie, wenn zuvor kein Doxorubicin verabreicht wurde, ist der Anti-PDGFR alpha-Antikörper Olaratumab. Er führte in einer randomisierten Phase-2-Studie gegenüber Doxorubicin zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,67; $p=0,06$; Median 2,5 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,46; Median 11,8 Monate), nicht zum Anstieg der Remissionsrate [Tap 2016]⁷⁴.

Auch die britische GEDDIS Phase III Studie, in der bei Erstlinientherapie zwischen Doxorubicin und Gemcitabin/Docetaxel randomisiert wurde, ließ keinen Vorteil für die Kombination, wohl aber eine etwas höhere Toxizität erkennen [Seddon, 2015], so dass Doxorubicin erneut als Erstlinientherapie der Wahl bestätigt wurde.

Als Zweit-/Drittlinientherapie nach Versagen von Doxorubicin +/- Ifosfamid ist Trabectedin zugelassen, wobei die meisten Studienerfahrungen mit dieser Substanz für Leiomyo- und Liposarkome vorliegen [Demetri 2009]. Trabectedin ist in dieser Situation einer Monotherapie mit DTIC überlegen [Le Cesne 2005]. Eine weitere Therapieoption als Zweit-/Drittlinientherapie ist Pazopanib [Sleijfer 2009], das jedoch nicht für Liposarkome zugelassen ist. Das Zytostatikum Eribulin ist zugelassen bei Liposarkom-Patienten als Zweitlinientherapie nach Anthrazyklinen, oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline. Es führt gegenüber DTIC zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,51; Median 7,2 Monate) [Demetri, 2016]. Für DTIC sind nach Versagen von Doxorubicin/Ifosfamid Ansprechraten von 8-17% in älteren Studien beschrieben. Eine etablierte („off-label“)

Therapieoption stellt auch Gemcitabin dar [Hartmann, Patel 2001, Schöler], ggfs. in Kombination mit Docetaxel (siehe auch weiter unten), die in einer Studie einer alleinigen Therapie mit Gemcitabin überlegen war [Maki 2007]. Die Kombination von Gemcitabin+DTIC erwies sich in einer anderen Phase II-Studie gegenüber einer Therapie mit DTIC als überlegen [Garcia del Muro].

Patienten mit kardialen und/oder renalen Problemen, höherem Alter und reduziertem Allgemeinzustand können im Einzelfall auch von einer (off-label) Gabe von Trofosamid profitieren. Das Therapieansprechen ist dabei meist durch Tumorstabilisierungen und eher selten durch Tumorremissionen gekennzeichnet. Von den neueren Substanzen ist derzeit – ausser bei GIST - nur Imatinib bei rezidiertem/nicht-resektablem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) zugelassen.

Weiters gibt es Studien mit Sorafenib^{75, 76}, Sunitinib⁷⁷, Bevacizumab⁷⁸ und zum Einsatz von Paclitaxel^{79,80} beim Angiosarkom. Mit diesen Substanzen können zwar keine höheren Remissionsraten in der Gesamtpopulation erzielt werden, aber es gelingt eine Individualisierung der Therapie für bestimmte histologische Subtypen der Weichteilsarkome (die Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Networks finden Sie hier als Tabelle 6⁸¹).

Metastasen Chirurgie:

Die Lunge ist das häufigste Zielorgan der Metastasierung von Weichteilsarkomen. Die Resektion von Lungenmetastasen ist etabliert [Pfannschmidt], obwohl es keine randomisierten Phase III-Studien zu dieser Fragestellung gibt. Es kann daher nur auf retrospektive Studien zurückgegriffen werden. Für selektierte Patienten (z.B. Spätmetastasen, singuläre Metastasen) liegt das Gesamtüberleben nach einer chirurgischen Therapie von Lungenmetastasen von Weichteilsarkomen zwischen 25 und 37,6%. Nur eine komplette chirurgische Resektion der Lungenmetastasen stellt einen positiven prognostischen Faktor dar. Ob eine additive Chemotherapie und Metastasenresektionen einen prognostischen Einfluss auf das Überleben haben, ist nicht belegt. Weiterhin ist nicht erwiesen, ob minimal invasive Techniken, inklusive der Laser-gestützten Resektionen der offenen Thoraxchirurgie über- oder unterlegen sind. Dennoch ist die Metastasen Chirurgie in selektierten Patienten nach entsprechendem Beschluss des Sarkomerfahrenen interdisziplinären Tumorboards ein integrales Therapiekonzept. Die dbzgl. Entscheidungskriterien sind ua vorheriges rezidivfreies Intervall, Histologie, Anzahl/Lokalisation der Metastasen. Komplette Remissionen unter Chemotherapie sind selten; manchmal ist aber durch zusätzliche Metastasektomie insbesondere von Lungenmetastasen eine Langzeittumorfreiheit bzw. womöglich Heilung zu erreichen⁸².

Subtyp	Substanz(kombination)	Empfehlung
Angiosarkom	Paclitaxel Docetaxel Pazopanib (und alle auch beim Extremitätensarkom eingesetzten Substanzen)	alle 2A
Alveolar Soft Part Sarcoma (ASPS)	Sunitinib Pazopanib	2B
Chordoma	Imatinib Sunitinib Erlotinib	alle 2B
Desmoidtumor	Sulindac oder andere Nicht-Steroidale-Antirheumatika inkl. Celecoxib Methotrexat und Vinblastin/Navelbine Imatinib Tamoxifen Toremifen Niedrigdosiertes IFN Doxorubicin SL-basierte Schemata Imatinib	alle 2A
Solitärer fibröser Tumor	Bevacizumab und Temozolomid Sunitinib	alle 2A
PEComa, Recurrent Angiomyolipoma, Lymphangioliomyomatosis	Sirolimus	2A
Pigmentierte villonodular Synovitis/Tenosynovial Giant Cell Tumor Dermatofibrosarcoma Protuberans	Imatinib	2A

Tabelle 6 Systemische Therapie bei speziellen Subtypen von Weichteilsarkomen⁸³

6.22 Sonderfall 1: gut differenzierte Liposarkome

Gut differenzierte Liposarkome scheinen einen Spezialfall darzustellen, denen eine andere Biologie zugrunde liegt als den schlecht differenzierten⁸⁴. Eine Untersuchung des Outcomes von Patienten des Scandinavian Sarcoma Group Registers zeigt, dass 82 Prozent der Patienten mit gut differenzierten Liposarkomen, die marginal oder sogar nur intraläsional reseziert wurden, kein Lokalrezidiv erlit-

ten⁸⁵. Aufgrund dieser vorliegenden Daten kann für diesen Spezialfall eine gesonderte Empfehlung abgegeben werden.

Konsensus: Nicht Kontrastmittel-aufnehmende, homogene lipomatöse Tumoren jeder Größe und jeder Lokalisation können ohne vorangegangene Biopsie marginal reseziert werden und bedürfen keiner adjuvanten Strahlentherapie.

6.23 Sonderfall 2: retroperitoneale Sarkome

Die Abklärung von retroperitonealen Sarkomen inkludiert Thorax- und Abdomen-CT, evtl. ein MRT des kleinen Beckens und – bei Verdacht auf Tumoreinbruch in Magen oder Darm – eine Endoskopie. Eine präoperative Biopsie ist nur bei neoadjuvanter Therapie unbedingt erforderlich, sollte aber, sofern ohne Kontamination oder Komplikation möglich, durchgeführt werden.

Bei resektablen Tumoren ist die primäre chirurgische Sanierung Standard. Dies gilt für uni- und multifokale, wie auch für rezidivierende Tumoren. Ziel der Operation ist ein tumorfreier Resektionsrand, der für die Prognose von großer Bedeutung ist⁹⁴. In Anlehnung an die operativen Strategien der peripheren Sarkome sollte – wenn möglich – sogar eine Entfernung vom Resektionsrand zum Tumor von mindestens 1 cm angestrebt werden. Der Gesamtbefit dieses erweiterten Sicherheitsabstands steht allerdings noch in Diskussion. Der Resektionsrand sollte nicht durch eine stark erhöhte Morbidität, wie z.B. Aortenersatz, erkauft werden. Auch eine R1-Resektion scheint einen – wenn auch geringeren – Befit zu erreichen. So konnten in einer Studie mit 2.078 Weichteilsarkompatienten 45 Prozent der retroperitonealen Sarkome nicht mit tumorfreien Rändern reseziert werden⁸⁶, trotzdem zeigten 72 Prozent davon kein Lokalrezidiv.

Günstige Prognosefaktoren sind ein hoher Differenzierungsgrad (G1 und G2), Unifokalität und der histologische Subtyp Liposarkom. Die Entscheidung bezüglich Op und Resektionsausmaß bzw. Organerhalt ist anhand der Invasion in angrenzende Organe und dem Allgemeinzustand zu treffen⁸⁷. Die Durchführung der Operation an einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung wirkt sich auf die Lokalrezidivraten positiv aus und korreliert mit einem niedrigeren Risiko für eine Tumorrupur⁸⁸.

Eine prä-, (intra-) oder postoperative Radiotherapie scheint eine zusätzlich sinnvolle (neo-)adjuvante Maßnahme bei retroperitonealen Sarkomen zu sein^{49, 50, 99, 100}. Anhand eines Patientenkollektivs mit 9068 Patienten konnte in einer rezenten Studie ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine prä- oder postoperative Radiotherapie nachgewiesen werden (Nussbaum DP et al).

Konsensus: Für die Abklärung retroperitonealer Sarkome ist ein CT von Thorax und Abdomen (evtl. ergänzt durch ein MRT) die Methode der Wahl. Die Standardtherapie ist die operative Resektion mit dem Ziel eines tumorfreien Resektionsrandes. Eine prä- oder postoperative Radiotherapie sollte in Erwägung gezogen werden.

6.24 Sonderfall 3: unerwartete intraoperative Erkenntnis („Whoops“)

Der englische Tumororthopädie Rob Grimer prägte für Weichteilsarkome den Begriff des „Whoops-procedure“. „Whoops“ – diesen lautmalerischen Begriff des Erstaunens bringen zumindest britische Chirurgen hervor, wenn sich intra- oder postoperativ ein vermeintlich gutartiger Tumor plötzlich als vom Aspekt her bösartig entpuppt. Ähnliche Laute werden auch aus Österreich berichtet, wenn die Histologie eines „ausgeräumten“ vermuteten Hämatoms ein hochmalignes Weichteilsarkom ergibt.

Wenn ohne adäquate Bildgebung Tumoren zum Beispiel in Lokalanästhesie exstirpiert werden und histologisch jedoch ein maligner Tumor diagnostiziert wird, sind oftmals mutilierende Nachresektionen notwendig. Eine österreichische retrospektive Analyse von aufgrund eines Weichteilsarkoms operierten Patienten hat gezeigt, dass 54 von 59 primär nicht an einem Zentrum voroperierten Patienten vom tumorchirurgischen Standpunkt her inadäquat versorgt wurden^{92, 93}. Die Hauptgründe hierfür lagen vor allem in der mangelnden präoperativen Diagnostik und/oder einer nicht oder inadäquat durchgeführten Biopsie.

Die Notwendigkeit einer Reresektion nach ungeplanter Exzision sehen auch britische Onkologen gegeben¹⁰³. Sie fanden bei dem Zweiteingriff Residualtumoren bei 188 von 316 Patienten (59 Prozent), bei denen sie den Ersteingriff für nicht ausreichend sicher einstufen. Ähnliche Erfahrungen berichtet beispielweise das MD Anderson Cancer Center in Texas, die 259 von 666 Patienten, die das spezialisierte Zentrum nach einer (vermeintlich) ausreichenden, andernorts durchgeführten Erst-Resektion reresizieren mussten⁹⁴. Die Reresektion erwies sich als signifikanter Faktor zur Reduktion von Lokalrezidiven. Das gleiche Zentrum empfiehlt individuell auch eine prä- oder postoperative Bestrahlung in Betracht zu ziehen⁹⁵. Dass auch eine alleinige strahlentherapeutische „Nachbehandlung“ nach ungeplanter Operation in Betracht gezogen werden kann zeigt eine Serie von 78 Patienten aus Polen¹⁰⁶.

Eine weitere, sehr umfassende österreichische Studie⁹⁶ an 682 chirurgisch behandelten Patienten mit Weichteilsarkomen hat gezeigt, dass ein hoher Anteil an ungeplanten Resektionen zur weiteren Betreuung in ein Tumorzentrum überwiesen wurde (insgesamt über 40 Prozent aller eingeschlossenen Patienten). Im Vergleich der Ergebnisse zwischen Primäreingriffen an nicht vorbehandelten Patienten und jenen an Patienten nach Whoops-Operation, hat sich herausgestellt, dass eine innerhalb von zwölf Wochen nach Whoops-Operation durchgeführte und den onkologischen Richtlinien entsprechende Nachresektion keine Unterschiede im Gesamtüberleben, sowie im Metastasen- und Lokalrezidiv-freien Überleben nach sich zieht.

Verlängert sich der Zeitraum bis zur Nachresektion jedoch über zwölf Wochen, so ergibt sich ein signifikant schlechteres Ergebnis. Der Anteil an Patienten die trotz des zuvor durchgeführten Resektionsversuches noch einen Resttumor im Nachresektat aufweisen, ist mit 68 Prozent in dieser Studie sehr hoch; und eben das Vorliegen von Resttumor ist nach wie vor ein signifikanter negativer Prädiktor für die Prognose. Wie in anderen Untersuchungen zuvor, konnten allerdings keine Faktoren identifiziert werden, die vor Nachresektion auf das Vorliegen von Resttumor schließen lassen. Daraus folgt, dass jedenfalls für alle Patienten im Falle einer Whoops-Operation eine Vorstellung zur potentiellen Tumornachresektion in einem spezialisierten Zentrum innerhalb von zwölf Wochen zu empfehlen ist.

Konsensus: Prinzipiell ist das Hauptanliegen dieses Konsensus derartige Überraschungen und damit einhergehende suboptimale Behandlungen für den Patienten zu verhindern. Kommt es trotzdem dazu, so ist das Resektat an einem der drei universitären Zentren pathologisch zu befunden. Das weitere Vorgehen ist entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Tumorboards zu wählen.

6.25 Nachsorge (Kontrolluntersuchungen)

Hinsichtlich der Nachsorgeuntersuchungen gibt es keine publizierten Daten, die spezielle Intervalle für die Kontrollen unterstützen würden. Malignitätsgrad, Tumorgröße und -lokalisierung sollten diese Abstände bestimmen¹⁰⁸. Da Metastasen am häufigsten in der Lunge gefunden werden, wird als Kontrolluntersuchung – zusätzlich zur Kontrolle der Sarkomlokalisierung - ein Thorax-CT empfohlen (auf-

grund der zwar unbestätigten, aber nahe liegenden Vermutung, dass Lungenmetastasen mittels CT früher als im Röntgen erkannt und entsprechend evtl. noch einer chirurgischen Entfernung zugänglich sind). Da Hoch-Risiko-Patienten üblicherweise in den ersten drei Jahren rezidivieren, ist hier eine engmaschige Nachsorge angezeigt. In den darauffolgenden zwei Jahren sollte der Patient halbjährlich, danach jährlich zu einem Thorax-CT bestellt werden (siehe Tabelle 7).

Bei Patienten mit niedrigem Risiko sollten Kontrollen hinsichtlich eines lokalen Rezidivs in den ersten drei Jahren alle vier bis sechs Monate erfolgen. Thorax-CTs können in jährlichen Intervallen erfolgen.

	ersten drei Jahre	4. und 5. Jahr	ab dem 6. Jahr
Klinische Untersuchung	alle 4 Monate	alle 6 Monate	einmal jährlich
MR der initialen Tumorlokalisierung			
Thorax-CT			
Sonographie Abdomen			

Tabelle 7 Nachsorgeuntersuchungsintervalle bei Hochrisiko-Sarkompatienten (Extremitäten und Körperstamm)

Konsensus: Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit Weichteilsarkomen von mittlerem und hohem Risiko sollten in den ersten Jahren nach chirurgischer Entfernung engmaschig erfolgen und neben der Tumorlokalisierung (Lokalrezidiv) auch die Lunge (Lungenmetastasen) umfassen.

7. LITERATUR

1. ESMO Guidelines Working Group, Leyvraz S. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol 2007;18(Suppl. 2):ii74–6.
2. Casali PG, Blay JY. On behalf of the ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of experts: Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Ann Oncol 2010;21(Suppl. 5):v189–v203.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009; CA Cancer J Clin 2009; 59(4):225–49.
4. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. Ann Oncol 2010;21(5):1106–11.
5. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med 2005;353(7):701–11.
6. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer 2001;91(10):1914–26.
7. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumors: an update based on the new WHO classification; Histopathology 2006;48(1):3–12.
8. Ploner F, Zacherl J, Wrba F, Längle F, Bareck E, Eisterer W, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Recommendations on diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. Wien Klin Wochenschr 2009;121(23–24):780–90.
9. Froehner M, Wirth P. Etiologic factors in soft tissue sarcomas. Onkologie 2001;24(2):139–42.

10. Van Dyck P, Gielen J, Vanhoenacker F, De Schepper A. General Imaging Strategy of Soft Tissue Tumors. In: De Schepper AM (Ed.): Imaging of Soft Tissue Tumors; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006; 3rd Edition; page 163–166.
11. Gielen J, Ceulemans R. Ultrasound of Soft Tissue Tumors. In: De Schepper AM (Ed.): Imaging of Soft Tissue Tumors. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006; 3rd Edition; page 3–18.
12. Brisse H, Orbach D, Klijanienko J, Fréneaux P, Neuenschwander S. Imaging and diagnostic strategy of soft tissue tumors in children. *Eur Radiol* 2006;16(5):1147–64.
13. Griffith JF, Chan DP, Kumta SM, Chow LT, Ahuja AT. Does Doppler analysis of musculoskeletal soft-tissue tumor's help predict tumor malignancy? *Clin Radiol* 2004;59(4):369–75.1
14. Lakkaraju A, Sinha R, Garikipati R, Edward S, Robinson P. Ultrasound for initial evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol* 2009;64(6):615–21.
15. De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur Radiol* 2000;10(2):213–23.
16. Morrison WB, Dalinka MK, Daffner RH, DeSmet AA, El-Khoury GY, Kneeland JB, et al. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging. Soft tissue Masses. Date of origin: 1995 Last review date: 2009; online publication; http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonMusculoskeletalImaging/SoftTissueMassesDoc19.aspx
17. Wu JS, Hochman MG. Soft-tissue tumors and tumorlike lesions: a systematic imaging approach. *Radiology* 2009;253:297–316.
18. Ward WG Sr, Rougraff B, Quinn R, Damron T, O'Connor MI, Turcotte RE, et al. Tumors masquerading as hematomas. *Clin Orthop Res* 2007;465:232–40.
19. Jelinek J, Malawer M, Sternheim A, Ferraro R, Beaman F, Henshaw R, et al. Clinical presentation, outcome and MR findings of soft tissue tumors presenting as hematomas. *Skeletal Radiol* 2009;38:399–400.
20. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2008;44(13):1841–5.
21. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28(11):1707–23.

22. Landa J, Schwartz LH. Contemporary Imaging in Sarcoma. *The Oncologist* 2009;14(10):1021–38.
23. Windhager R, Hovy L, Prietzel T, von Salis-Soglio G: AWMF Leitlinie Weichteilsarkome der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie, 2002.
24. Leithner A, Windhager R. Leitlinien der Biopsie von Knochen-und Weichteiltumoren. *Orthopäde* 2007;36(2):167–74.
25. Leithner A, Maurer-Ertl W, Windhager R. Biopsy of bone and soft tissue tumours: hints and hazards. *Recent Results Cancer Res* 2009;179:3–10.
26. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Hg). WHO Classification of Tumours, Volume 5, Lyons 2002; nachzulesen auch auf der Webseite der IARC unter www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/patgen/bb5/BB5.pdf
27. Nielsen TO, West RB, Linn SC, Alter O, Knowling MA, O’Connell JX, et al. Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *Lancet* 2002;359(9314):1301–7.
28. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14(3):869–77.
29. Costa J. The grading and staging of soft tissue sarcomas. In Fletcher CD, McKee PH (Hg.): *Pathobiology of soft tissue tumors*. Churchill Livingstone. Edinburgh 1990;pp. 221.
30. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma; *Cancer* 1986;58(2):306–9.
31. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91(10):1914–26.
32. Gustafson P, Dreinhofer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65(1):47– 50.
33. LeVay J, O’Sullivan B, Catton C, Bell R, Fornasier V, Cummings B, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(5):1091–9.

34. Dinges S, Budach V, Budach W, Feldmann HJ, Stuschke M, Sack H. Local recurrence of soft sarcomas in adults: a retrospective analysis of prognostic factors in 102 cases after surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 1994;30A(11):1636–42.
35. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679–89.
36. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;153:106–20.
37. Malawer MM, Sugarbaker PH. *Musculoskeletal Cancer Surgery. Treatment of Sarcomas and Allied Diseases.* Kluwer Academic Publishers 2001.
38. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities. Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305–15.
39. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3):859–68.
40. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16(1):197–203.
41. Choong PF, Petersen IA, Nascimento AG, Sim FH. Is radiotherapy important for low-grade soft tissue sarcoma of the extremity? *Clin Orthop Relat Res* 2001;387:191–9.
42. Jebsen N, Trovik CS, Bauer HC, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, et al. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1196–203.
43. Barkley HT Jr, Martin RG, Romsdahl MM, Lindberg R, Zagars GK. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(4):693–9.
44. Suit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol* 1994;10(5):347–56.

45. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235–41.
46. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):482–8.
47. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996;61(2):90–9.
48. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75(1):48–53.
49. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, et al. Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 1993;128(4):402–10.
50. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, Brennan MF, Harrison LB. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDRIORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):157–63.
51. Rachbauer F, Sztankay A, Kreczy A, Sununu T, Bach C, Nogler M, et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using fl ab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):480–5.
52. Niewald M, Fleckenstein J, Licht N, Bleuzen C, Ruebe C. Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas – a retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995–2007; *Radiat Oncol* 2009;4:32.
53. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB, Constable W, Aron B, Cunningham SL. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. A tricenter update *Cancer* 1995;75(9):2299–306.
54. Sauer R, Schuchardt U, Hohenberger W, Wittekind C, Papadopoulos T, Grabenbauer GG, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in soft tissue sarcomas. Optimization of local functional tumor control. *Strahlenther Onkol* 1999;175(6):259–66.
55. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1117–27.

56. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, highgrade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24(4):619–25.
57. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):852–9.
58. Schwarz R, Krüll A, Engenhardt-Cabillic R, Favre A, Prott FJ, Auberger T, et al. European results of neutron therapy in soft tissue sarcomas, *Recent Results Cancer Res* 1998;150:100–12.
59. Greiner R, Munkel G, Kann R, Blattmann H, Coray A, Thum P, et al. Pion irradiation at Paul Scherrer Institute. Results of dynamic treatment of unresectable soft tissue sarcoma. *Strahlenther Onkol* 1990;166(1):30–3.
60. Hug EB, Loreda LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91(3):432–9.
61. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):591–6.
62. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jäkel O, et al. Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):449–57.
63. Schuetze SM, Patel S. Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist* 14(10):1003–12.
64. Blay JY, Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist* 2009;14(10):1013–20.
65. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults. Metaanalysis of individual data. *Lancet* 1997;350(9092):1647–54.
66. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma *Cancer* 2008;113(3):573–81.
67. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results

of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1238–47.

68. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, Santoro A, Schraffordt-Koops H, Buesa J, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma – reduced local recurrence but not improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1137–49.

69. Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P, Le Cesne A, Gronchi A, Hoeksta HJ, et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): Interim analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abstract 10008.

70. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF: Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002;20:791–6.

71. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, Brennan MF, Colecchia M, Fiore M, et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 2005;103:402–8.

72. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: A european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group study. *J Clin Oncol* 2007;25:3144–50.

73. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of the European organisation for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol* 1995;13:1537–45.

74. William D Tap, Robin L Jones, Brian A Van Tine, Bartosz Chmielowski, Anthony D Elias, Douglas Adkins, Mark Agulnik, Matthew M Cooney, Michael B Livingston, Gregory Pennock, Meera R Hameed, Gaurav D Shah, Amy Qin, Ashwin Shahir, Damien M Cronier, Robert Ilaria Jr, Ilaria Conti, Jan Coesaert, Gary K Schwartz

Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial

Published online June 9, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736\(16\)30587-6](http://dx.doi.org/10.1016/50140-6736(16)30587-6)

75. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3133–40.

76. Ryan CW, von Mehren M, Rankin CJ, Goldblum JR, Demetri GD, Bramwell VH, et al. Phase II intergroup study of sorafenib (S) in advanced soft tissue sarcomas (STS): SWOG 0505. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. □): Abstract 10532.

77. George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, Akhurst T, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3154–60.
78. Agulnik M, Okuno SH, Von Mehren M, Jovanovic B, Brockstein B, Benjamin RS, et al. An open-label multicenter phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl. □): Abstract 10522.
79. Pink D, Rahm J, Schoeler D, Schoenknecht TM, Reichardt P. Activity of paclitaxel in radiation induced and other secondary angiosarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl. □): Abstract 10578.
80. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269–74.
81. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. Version 1.2011.
82. Schur S, Hoetzenecker K, Lamm W, Koestler WJ, Lang G, Amann G, Funovics P, Nemecek E, Noebauer I, Windhager R, Klepetko W, Brodowicz T. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma--report from a dual institution experience at the Medical University of Vienna. *Eur J Cancer*. 2014 Sep;50(13):2289–97.doi:10.1016/j.ejca.2014.05.009
83. Issels RD. High-risk soft tissue sarcoma. Clinical trial and hyperthermia combined chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2006;22(3):235–9.
84. Engström K, Bergh P, Gustafson P, Hultborn R, Johansson H, Löfvenberg R, et al. Liposarcoma. Outcome based on the Scandinavian Sarcoma Group register. *Cancer* 2008;113(7):1649–56.
85. Lehnert T, Cardona S, Hinz U, Willeke F, Mechtersheimer G, Treiber M, et al. Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: local control and survival. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(9):986–93.
86. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235(3):424–34.
87. Anaya DA, Lahat G, Liu J, Xing Y, Cornier JN, Pisters PW, Lev DC, et al. Multifocality in retroperitoneal sarcoma. A prognostic factor critical to surgical decision-making. *Ann Surg* 2009;249(1):137–42.

88. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas. A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27(1):31–37.
89. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, Randall RL, Schultheiss TE, Wong JY. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol* 2010; Jan 29 (Epub ahead of print).
90. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):966-75. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30050-X. Epub 2016 May 17.
91. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, Nagorney DM, Grill JP, Sargent DJ, et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):469–75.
92. Dziewirski W, Rutkowski P, Nowecki ZI, Salamacha M, Morysinski T, Kulik A, et al. Surgery combined with intraoperative brachytherapy in the treatment of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2006;13(2):245–52.
93. Zacherl M, Leithner A, Koch H, Windhager R. Weichteilsarkome – jeder zweite Patient inadäquat therapiert. *Wiener Klin Magazin* 2006;1:22–8.
94. Zacherl M, Giessauf C, Glehr M, Gruber G, Maurer-Ertl W, Schwantzer G, et al. Revision of inadequately treated softtissue sarcoma is associated with increased need for plastic or reconstructive surgery. *Eur Surg* 2009;41(4):155–62.
95. Candrasekar CR, Wafa H, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. The effect of an unplanned excision of a soft-tissue sarcoma on prognosis. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(2):203–8.
96. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and re-resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy *Cancer* 2003;97(10):2544–53.
97. Zagars GK, Ballo MT. Sequencing radiotherapy for soft tissue sarcoma when re-resection is planned. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):21–7.
98. Kepka L, Suit HD, Goldberg SI, Rosenberg AE, Gebhardt MC, Hornicek FJ, et al. Results of radiation therapy performed after unplanned surgery (without re-excision) for soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 2005;92(1):39–45.

99. Funovics PT, Vaselec S, Panotopoulos J, Kotz RI, Dominkus M. The impact of re-excision of inadequately resected soft tissue sarcomas on surgical therapy, results and prognosis: a single institution experience with 682 patients. J Surg Oncol 2010;102(6):626–33.

100. Patel SR, Zagars GK, Pisters PW. The follow-up of adult soft tissue sarcomas. Semin Oncol 2003;30(3):413–6.

101. Brodowicz T, Amann G, Leithner A, Szatankay A. et al. Konsensus Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen. Wiener klin. Wochenschrift (2011) 123: 1-15.

8. ÄNDERUNGEN

Datum	Version	Änderung
10.04.2012	01	Erstellung der SOP, erste Freigabe
16.12.2013	02	Pkt. 5.11. Hist. Grading, G2 Zuordnung high grade; Literatur ergänzt
15.08.2017	03	Anpassung Layout neu, komplette Überarbeitung der SOP