

Verdacht auf ossäre Metastase eines Mammakarzinoms – eine Kasuistik

S. Dziomber¹, O. Dirsch², L. Schütz³, J. Thalwitzer¹

Kasuistik

Eine 76-jährige Frau wurde im Institut für Radiologie und Neuroradiologie der Klinikum Chemnitz gGmbH zur computertomografisch gestützten Punktion einer Raumforderung des Os coccygis mit perifokaler Weichgewebsinfiltration vorgestellt. Anamnestisch wurde bei der Patientin vier Jahre zuvor ein Mammakarzinom diagnostiziert, welches mit neoadjuvanter Chemotherapie, brusterhaltender Operation und adjuvanter Radiatio behandelt wurde. Die Patientin befindet sich in regelmäßiger gynäkoonkologischer Nachsorge und hatte im Verlauf über Schmerzen im Kreuzbein und Steiß geklagt. In der daraufhin extern durchgeführten Magnetresonanztomografie (MRT) fand sich eine 60 x 31 x 45 mm große Raumforderung im sacrococcygealen Übergang mit paraossärer Ausbreitung. Das kraniale Tumorende lag im Sakralwirbelkörper (SWK) 3. Aufgrund der Tumoranamnese wurde eine Metastase des Mammakarzinoms suspekt. Ergänzend erfolgte eine Computertomografie (CT) des Thorax und Abdomens. Hier stellte sich die bekannte osteolytische Raumforderung im Os coccygis mit Weichteilanteil dar (Abb. 1a, b). Für weitere Metastasen ergab sich kein Anhalt.

Die Skelettszintigrafie zeigte einen osteolytischen Prozess im sakrococcy-

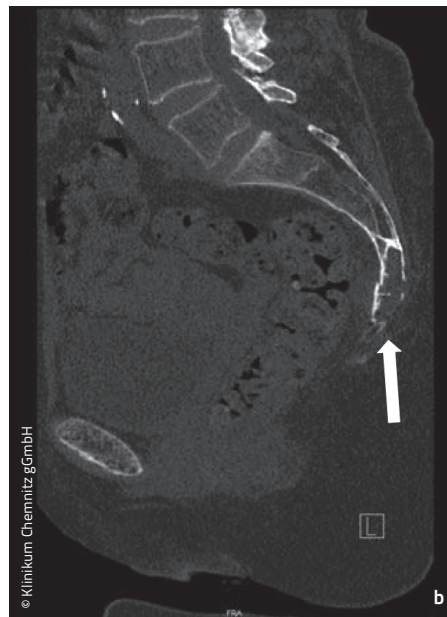
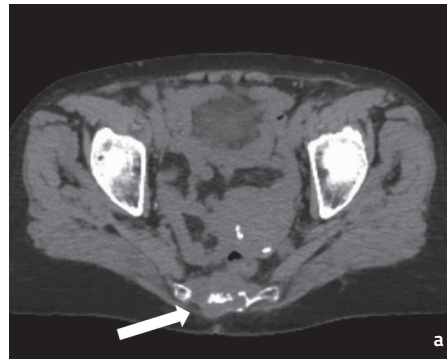


Abb. 1 a, b: CT des Beckens nativ: Osteolytischer Tumor (mit Pfeil markiert) im Os coccygis mit Weichteilkomponente im Weichteil- (a) und im Knochenfenster (b)

gealen Übergang, der von einem zarten osteoplastischen Randsaum umgeben war. Auch in dieser Untersuchung fanden sich keine weiteren metastasensuspekten Läsionen. Da der Tumor von dorsal an das Rektum angrenzte, wurde mittels Koloskopie eine Raumforderung im Rektum ausgeschlossen. Aufgrund einer Antikoagulationstherapie (NOAK) bei Vorhofflimmern bestanden ein reduzierter Thromboplastinzeitwert (TZW) und eine verlängerte

aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Ansonsten ergaben sich laborchemisch keine Auffälligkeiten. Nach Pausierung der NOAK-Therapie erfolgte komplikationslos von dorsal und mittelliniennah die CT-gestützte Stanzbiopsie der coccygealen Raumforderung.

Die pathologisch-anatomische Begutachtung ergab Zellen in strangförmiger Anordnung mit leicht vergrößerten, diskret polymorphen Kernen, leichtgradig vergrößertem Chromatin und zum Teil ausgeprägter mukoider Grundsubstanz. Die Tumorzellen wurden immunhistochemisch und mit Spezialfärbungen aufgearbeitet (Abb. 2a – d). In der Alzianblau-PAS (periodic acid-Schiff reaction)-Färbung ließ sich im Bereich der Tumorzellen im Interstitium alzianblau-positives Material nachweisen. In den Tumorzellen selbst reagierte das Zytoplasma zum Teil leicht PAS-positiv. Im Zytoplasma fanden sich Vakuolen wechselnden Durchmessers und es fiel eine teilweise Alzianblau-Positivität des Zytoplasmas auf. In der EvG (Elastika-van-Gieson)-Färbung kamen zum Teil leicht vergrößerte kollagene Fasern in geringer Zahl zur Darstellung. Etwa 50 Prozent der Tumorzellen zeigten eine zytoplasmatische Positivität für Protein S 100. Bei der Untersuchung auf den Proliferationsmarker MIB-1 wurde ein Index von etwa zehn Prozent ermittelt. Die Tumorzellen zeigen eine deutliche zytoplasmatische Positivität für den panepithelialen Antikörper Lu-5. Für den GATA-3-Marker konnte in den Tumorzellen keine nukleäre Positivität nachgewiesen werden, lediglich die eingestreuten lymphoiden Zellen zeigten eine nukleäre Positivität. Für Zytokeratin (CK) 7 war in etwa 50 Pro-

¹ Institut für Radiologie und Neuroradiologie der Klinikum Chemnitz gGmbH

² Institut für Pathologie der Klinikum Chemnitz gGmbH

³ Klinik für Orthopädie, Unfall- und Handchirurgie der Klinikum Chemnitz gGmbH

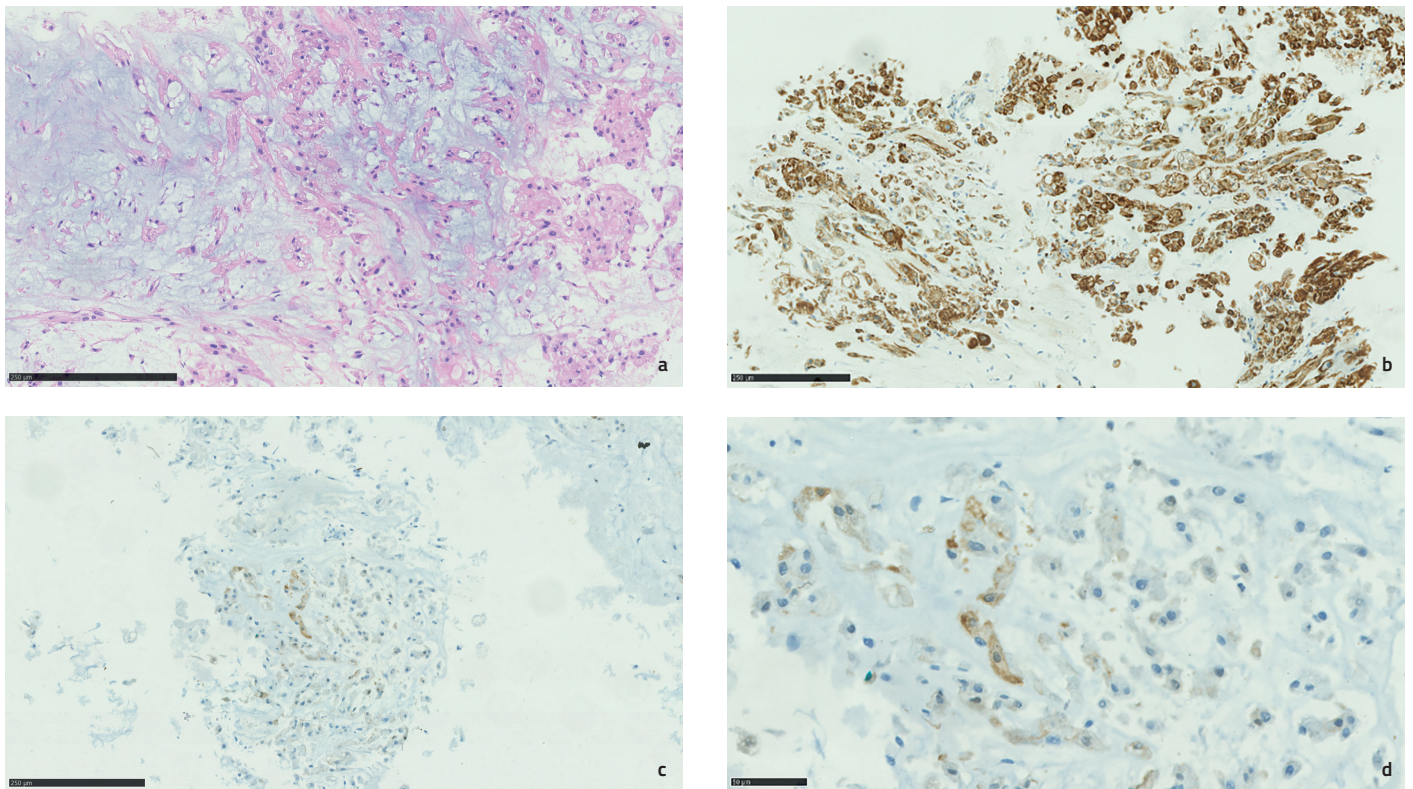


Abb. 2 a – d: a) HE-Färbung; b) Lu-5-Färbung; c, d) S100-Färbung in verschiedenen Vergrößerungen

zent der Zellen eine zytoplasmatische Positivität nachweisbar. Die Zellen exprimierten kräftig und konstant Zytokeratine (CK 22), Brachyury und IN1 (integrase interactor 1). Somit konnte die Diagnose des konventionellen Chordoms (ICD: M 9370/3) gestellt und in einem Referenzlabor bestätigt werden. Im interdisziplinären Sarkom-Board wurde die Entscheidung getroffen, dem operativen Eingriff zur Tumormassenreduktion eine Radiatio voranzustellen, um die chirurgische Therapie zu erleichtern. Nach Bestrahlung mit 20 x 2,5 Gy (insgesamt 50 Gy) wurde das Chordom aufgrund der Tumorklassifikation über einen dorsalen Zugang entsprechend der Rectotomia posterior nach Mason, bei der die Schnittführung nicht in der Medianlinie verläuft, sondern paramedian unter Einschluss des Biopsiekanals, reseziert. Der Zugang erlaubt eine gute anatomische Übersicht über die Strukturen. Insbesondere kann das Rektum ventral gut abgegrenzt und eine mögliche Verletzung

des Rektums vermieden werden. In der abschließenden pathologischen Aufarbeitung bestätigte sich der Befund des Chordoms (R1-Resektion). Die initial vermutete Metastase des Mammakarzinoms wurde folglich ausgeschlossen. Die Patientin konnte unter entsprechender Schmerztherapie mobilisiert und mit reizlosen Wundverhältnissen sowie intakter Motorik, Durchblutung und Sensibilität der unteren Extremitäten entlassen werden. Blasen- oder Mastdarmlstörungen bestanden zu keinem Zeitpunkt. In ambulanten Kontrolluntersuchungen stellten sich jeweils reizlose Wundverhältnisse dar. Initial geäußerte ziehende Schmerzen im Gesäß waren bald rückläufig. Eine adjuvante Radiatio und Dosisaufsättigung auf 70 Gy lag primär nicht im Interesse der Patientin. In Kontrolluntersuchungen mittels MRT fünf Monate und zehn Monate postoperativ ergaben sich keine Hinweise auf ein lokales Rezidiv des Chordoms. Im Verlauf sind weitere Kontrolluntersuchungen geplant.

Chordome

Das Chordom wird mit einer jährlichen Inzidenz von 0,08 auf 100.000 Personen pro Jahr in der Klassifikation der Knochentumoren der WHO (World Health Organisation) zu den seltenen malignen Knochentumoren gezählt. Es entsteht aus Residuen der Chorda dorsalis. Diese stellt die entscheidende Leitstruktur für die Bildung des Neuralrohres in der Embryonalentwicklung dar und wird im Verlauf der Ontogenese durch chondrozytenartige Zellen ersetzt [1]. In den letzten Jahren wird diskutiert, dass Chordome nicht primär aus notochordalen Resten hervorgehen, sondern dass benigne notochordale Zelltumore („benign notochordal cell tumors“, BNCT) als Vorläuferläsionen zu betrachten sind. Die Zellen der Chorda dorsalis enthalten typische zytoplasmatische Vakuolen, die in BNCT und Chordomen erhalten bleiben. Die Expression des Transkriptionsfaktors Brachyury ist charakteristisch in der Chorda dorsalis, in BNCT und in Chordomen [1, 6].

Hauptlokalisationen von Chordomen sind das Os sacrum, die Schädelbasis, vor allem die Clivusregion, und mobile Anteile der Wirbelsäule. Extraspinale Chordome sind als Rarität zu betrachten [1]. Chordome können in jedem Lebensalter auftreten. In der Literatur variieren die Angaben des mittleren Erkrankungsalters zwischen 40 bis 69 Jahren [1, 6, 8, 9, 10]. Es wird eine Prädominanz für das männliche Geschlecht von 1,5 : 1 beschrieben [1, 6, 8]. Die Erkrankung tritt gewöhnlich sporadisch auf, in sehr seltenen Fällen werden familiäre Häufungen beobachtet. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung finden sich ausschließlich Studien mit kleinen Patientenkollektiven. Zur Vereinheitlichung von Diagnostik und Therapie wurde 2015 ein Konsensuspapier der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der Chordoma Foundation veröffentlicht [9].

Pathophysiologie und Einteilung

Chordome gehen vom Knochen aus und weisen eine umgebende Weichteilkomponente auf. Sie zählen biologisch zu den Low-Grade-Tumoren und wachsen langsam osteodestruktiv. Posttherapeutisch treten häufig Rezidive auf, insbesondere nach inkompletten Resektionen. Metastasen können in Lunge, Knochen, Leber, lokalen Lymphknoten und im umgebenden Muskel- und Subkutangewebe sowie Abtropfmetastasen im Spinalkanal auftreten. Im metastasierten Stadium ist die Prognose schlecht. Die Tumore sind lobuliert, grau bis bläulich-weiß gefärbt, von gelatinöser Struktur und zeigen oft eine Pseudokapsel.

Chordome lassen sich in drei histopathologische Subtypen einteilen:

1. Konventionelles (klassisches)

Chordom als häufigster Subtyp mit charakteristischen intrazytoplasmatischen, blasigen Vakuolen, regelhafter Brachyuryexpression

und insgesamt bester Prognose. Das chondroide Chordom als Subtyp, das Areale mit Charakteristiken eines konventionellen Chordoms aufweist und eingestreut chondroide Areale zeigt. Durch die vorhandenen Brachyury-Expression ist die Differenzierung von kartilaginären Tumoren möglich.

2. **Dedifferenzierte Chordome**, die aus konventionellen Chordomkomponenten bestehen, die abrupt in undifferenziertes pleomorphes Tumorgewebe übergehen. Die Immunreaktivität für Brachyury, Keratine und S 100 kann verloren gehen. Diese Gruppe weist die schlechteste Prognose auf.

3. **Niedrig differenzierte Chordome** als seltene Subgruppe mit nukleären Atypien der Tumorzellen, die Brachyury deutlich exprimieren. Die INI1-Expression hingegen geht verloren. [6, 9]

Differentialdiagnosen

Als Differentialdiagnosen kommen BNCT in Betracht, die auf den Wirbelkörper beschränkt bleiben, die Kortikalis respektieren, im MRT kein Kontrastmittel aufnehmen und lediglich radiologische Verlaufskontrollen erfordern [1, 8]. Chondrosarkome können eventuell durch einen höheren ADC (apparent diffusion coefficient) im MRT abgegrenzt werden und sind anatomisch seltener mittelliniennah lokalisiert als Chordome. Auch Riesenzelltumore stellen sich eher entfernt von der Mittellinie mit Kontakt zu den Iliosakralgelenken dar und sind gewöhnlich kranial im Os sacrum lokalisiert. Sakrale Schwannome führen zu Druckerosionen am Knochen, destruieren diesen aber nicht. Außerdem kommen differentialdiagnostisch Osteosarkome, Lymphome, das Multiple Myelom und Metastasen anderer Tumorentitäten in Frage. Dabei stellen sich häufig multiple Knochenläsionen dar [9].

Tab. 1: Differentialdiagnosen des Chordoms

| Differentialdiagnosen |
|---------------------------------------|
| BNCT (benign notochordal cell tumors) |
| Chondrosarkome |
| Riesenzelltumore |
| Schwannome |
| Osteosarkome |
| Lymphome |
| Multiples Myelom |
| Metastasen anderer Tumorentitäten |

Besonderheiten sacrococcygealer Chordome

Diese Kasuistik konzentriert sich nun auf Besonderheiten sacrococcygealer Chordome. An dieser Lokalisation finden sich bei Erwachsenen die meisten Chordome in etwa 50 Prozent der Fälle [8, 11]. Aufgrund der Lokalisation werden die Tumore häufig erst spät durch Schmerzen oder Miktions- und Defäkationsstörungen symptomatisch [2]. Etwa 20 Prozent der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf [1]. Diagnostik und Therapie sollten in einem Zentrum (Sarkomzentrum) erfolgen. Regelmäßige Besprechungen des therapeutischen Vorgehens innerhalb der beteiligten Fachdisziplinen sollten bei dieser seltenen Krankheitsentität als Standard angesehen werden.

Diagnostische Befunde

Projektionsradiografisch sind eventuell eine Osteolyse mit welliger Randsklerose und eine angrenzende Weichteilverdichtung nachweisbar [2].

Im Rahmen der Initialdiagnostik sollten sowohl eine CT als auch eine MRT durchgeführt werden. Die CT zeigt das Ausmaß der Knochendestruktion und intratumorale Ossifikationen exakt auf. Bei den intratumoralen Kalzifikationen handelt es sich um Fragmente des originären Knochens und nicht um eine Matrixmineralisation [10]. Die Untersuchung sollte mit einer Schichtdicke von

1 mm im Knochenfenster erfolgen. Eine intravenöse Kontrastierung erlaubt eine bessere Beurteilung der Weichteilkomponente des Tumors.

Im Rahmen der initialen MRT sollten native T1-gewichtete Spinechosequenzen oder kurze T1-inversion-recovery-Sequenzen, T2-gewichtete Fastspinechosequenzen mit Fettsättigung und nach intravenöser Gadoliniumgabe T1-gewichtete Spinechosequenzen mit Fettsättigung akquiriert werden. Die Schichtdicke der Sequenzen sollte 1 bis 2 mm betragen und alle Raumebenen sollten in der Untersuchung berücksichtigt werden [9]. In den T2-gewichteten Sequenzen stellt sich das Chordom mit hoher Signalintensität und intratumoralen Septierungen dar. In der nativen T1-Wichtung ist das Signalverhalten des Chordoms meist isointens zur angrenzenden Muskulatur. Nach Gadoliniumgabe kommt es gewöhnlich zu einem moderaten, gering heterogenen Enhancement [6].

Die Rolle der [18F]-Fluorodesoxyglucose-PET (Positronenemissionstomografie) für das Tumorstaging der Chordome ist noch nicht abschließend geklärt.

Die histologische Sicherung des Chordoms sollte durch eine CT-gestützte Stanzbiopsie erfolgen, wobei zu beachten ist, dass der Biopsiekanal im späteren Operationsgebiet liegt und kein weiteres Kompartiment kontaminiert wird [9].

Bei ausgedehnten Chordomen besteht die Möglichkeit, präoperativ interventionsradiografisch eine Embolisation der tumorversorgenden Gefäße vorzunehmen.

Gegebenenfalls kann präoperativ eine Darstellung der Ureteren erforderlich sein. Bei extremer Verlagerung oder Verdacht auf Tumorfiltration sollte präoperativ eine Ureterschienung erfolgen.

Chordome infiltrieren das Rektum sehr selten, bei entsprechendem Verdacht sind präoperativ eine Prokto-Rektoskopie und eine Endosonografie angezeigt. Eine transrektale Stanzbiopsie des Tumors ist jedoch zu vermeiden, da aufgrund der Gefahr der Tumorzellverschleppung eine en-bloc-Resektion des entsprechenden Rektumsegmentes mit dem Sakrum erforderlich wäre [7].

Therapie

Je nach Höhe des Tumors im Os sacrum wird bei der Operation ein anteriorer oder posteriorer Zugang gewählt. Bei Chordomen, die in SWK 2 lokalisiert sind, erfolgt nach initialem anterior-retroperitonealem Zugang intraoperativ eine Umlagerung und die Komplettierung der Operation über einen posterioren Zugang. Beschrieben wurden auch kombinierte anterior-posteriore Zugänge in Seitlagerung des Patienten [7].

Für Chordome, die kaudal von SWK 4 lokalisiert sind, sollte die Resektion die Therapie der Wahl sein. Auch für Chordome, die in Höhe SWK 3 lokalisiert sind, wird die Resektion als Standardtherapie angegeben, jedoch sind hier bereits Defizite der Blasen- und Mastdarmkontinenz durch mögliche Schädigung der S2-Nervenwurzeln zu erwarten. Bei Lokalisation der Tumore oberhalb SWK 3 besteht durch die Operation ein hohes Risiko für neurologische Defizite. Zudem sinkt die Wahrscheinlichkeit, eine R0-Resektion zu erreichen. Chordome, deren Ursprung in SWK 1 liegt, sollten aufgrund der zu erwartenden Morbidität durch eine Operation mit definitiver Radiotherapie behandelt werden. Risiko und Nutzen der jeweiligen Therapieoptionen sind mit den Patienten gemeinsam abzuwägen, wobei Patientenalter und körperlicher Zustand in die Betrachtungen einbezogen werden müssen.

Ziel der Operation ist eine R0-Resektion, die als mikroskopischer Sicher-

heitsabstand um den Tumor von 1 mm oder mehr definiert ist. Besteht makroskopisch Tumorfreiheit, beträgt der Sicherheitsabstand aber weniger als 1 mm, handelt es sich um eine R1-Situation. Eine R2-Situation liegt bei makroskopisch belassenen Tumorresten vor. Aufgrund der häufig ausgedehnten Tumorgöße und der Nachbarschaft der sakralen Nervenwurzeln kann eine R0-Resektion nur in etwa 50 Prozent der Fälle erreicht werden [2, 4, 9].

Im Falle einer R1-Resektion ist eine adjuvante Radiotherapie indiziert. Da Chordome generell wenig strahlensensibel sind, werden vor allem bei der alleinigen Radiotherapie Dosen bis mehr als 70 Gy (Gray) empfohlen. Es gibt Hinweise, dass eine Bestrahlung mit Protonen und Carbonionen der Photonenbestrahlung physikalisch überlegen ist [6, 9].

Nachsorge und Prognose

In den ersten vier bis fünf Jahren nach Diagnosestellung wird in der Nachsorge alle sechs Monate eine MRT im Bereich des Primärtumors durchgeführt. Aufgrund des langsamen Tumorwachstums werden Nachsorgeuntersuchungen über mindestens 15 Jahre empfohlen. Ab dem sechsten Jahr nach Diagnosestellung sollten jährlich MRT-Untersuchungen durchgeführt werden [3, 9]. Chordome rezidivieren häufig lokal. Allerdings existieren für diesen Fall keine evidenzbasierten Empfehlungen. Chirurgische Eingriffe, Radiofrequenzablation (RFA), stereotaktische Bestrahlung oder Brachytherapie können als Salvage-Therapien zum Einsatz kommen. Das Outcome ist meist schlecht und im Verlauf werden frühzeitig Metastasen nachgewiesen [6, 9]. Zytotoxische Chemotherapien haben sich in der Behandlung von Chordomen als ineffektiv erwiesen. In kleineren Studien wurden bisher zum Teil an Tiermodellen zum Beispiel Tyrosinkinase-

inhibitoren (Imatinib-Mesylat), Multikinaseinhibitoren (Sunitinib) oder EGFR („epidermal growth factor receptor“) Inhibitoren untersucht. Auch Studien zur Entwicklung von beispielsweise gegen Brachyury gerichteten Immuntherapien haben noch keinen Durchbruch erzielt. Derzeit werden mehrere Phase-I- und Phase-II-Studien hinsichtlich zielgerichteter Therapien („targeted therapies“) durchgeführt. Aktuell sind keine Medikamente zur Therapie von Chordomen zugelassen [6, 10]. Das Gesamtüberleben nach zehn Jahren wird mit 86,6 Prozent angegeben.

Lokale Tumorfreiheit besteht nach zehn Jahren bei 51 Prozent der Patienten. Es handelt sich jedoch nur um kleine langzeitbeobachtete Fallgruppen [4]. ■

Literatur unter www.slaek.de →
Presse/ÖA → Ärzteblatt

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierende Autorin
Dr. med. Susann Dziomber
Institut für Radiologie und Neuroradiologie
der Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz
E-Mail: s.dziomber@skc.de

Aufruf zur Publikation von Beiträgen

Das Redaktionskollegium „Ärzteblatt Sachsen“ bittet die sächsischen Ärztinnen und Ärzte, praxisbezogene, klinisch relevante, medizinisch-wissenschaftliche Beiträge und Übersichten mit diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen, berufspolitische, gesundheitspolitische und medizingeschichtliche Artikel zur Veröffentlichung im „Ärzteblatt Sachsen“ einzureichen (E-Mail: redaktion@slaek.de). Im Internet unter www.slaek.de sind die Autorenhinweise nachzulesen.