

Verdacht auf ossäre Metastase eines Mammakarzinoms – eine Kasuistik

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

Kasuistik

Eine 76-jährige Frau wurde in unserer Einrichtung zur computertomografisch gestützten Punktion einer Raumforderung des Os coccygis mit perifokaler Weichgewebsinfiltration vorgestellt. Vier Jahre zuvor wurde bei der Patientin 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. 1 a, b). Für weitere Metastasen ergab sich kein Anhalt.

Die Skelettszintigrafie zeigte einen zart randsklerosierten osteolytischen Prozess im sakrococcygealen Übergang.

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

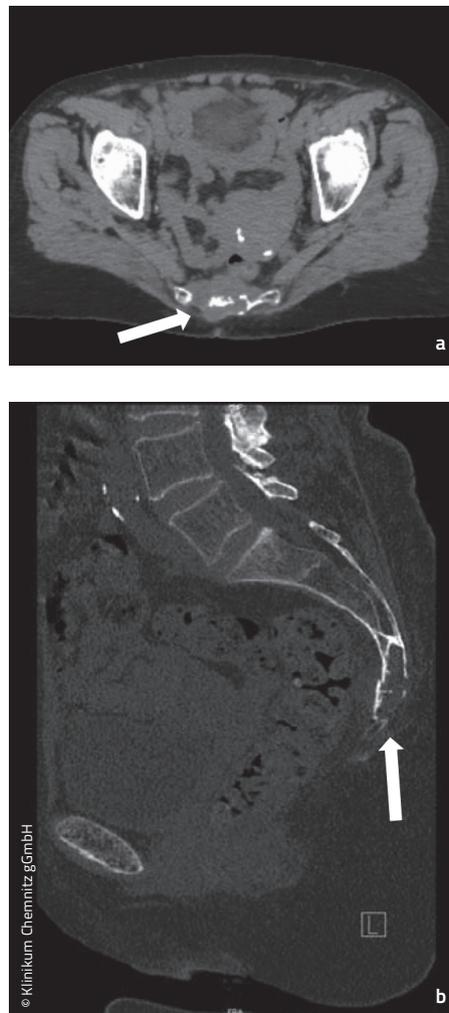


Abb. 1 a, b: CT des Beckens nativ: Osteolytischer Tumor (mit Pfeil markiert) im Os coccygis mit Weichteilkomponente im Weichteil- (a) und im Knochenfenster (b)

Szintigrafisch 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 Antikoagulatentherapie (NOAK) bei Vorhofflimmern bestanden ein reduzierter Thromboplastinzeitwert (TZW) und eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Sonst 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 strangförmig angeordnete Zellen mit leicht vergrößerten, polymorphen Kernen, gering vergrößertem Chromatin und ausgeprägter mukoider Grundsubstanz. Die Tumorzellen wurden immunhistochemisch und mit Spezialfärbungen aufgearbeitet (Abb. 2a – d). Auffällig war eine kräftige Expression von Brachyury und INI1 (integrin-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 (gesamt 50 Gy) wurde das Chordom aufgrund der Lokalisation über einen dorsalen Zugang entsprechend einer Rectotomia posterior nach Mason reseziert.

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 Mastdarmstörungen bestanden nicht. Eine adjuvante Nachbestrahlung lag

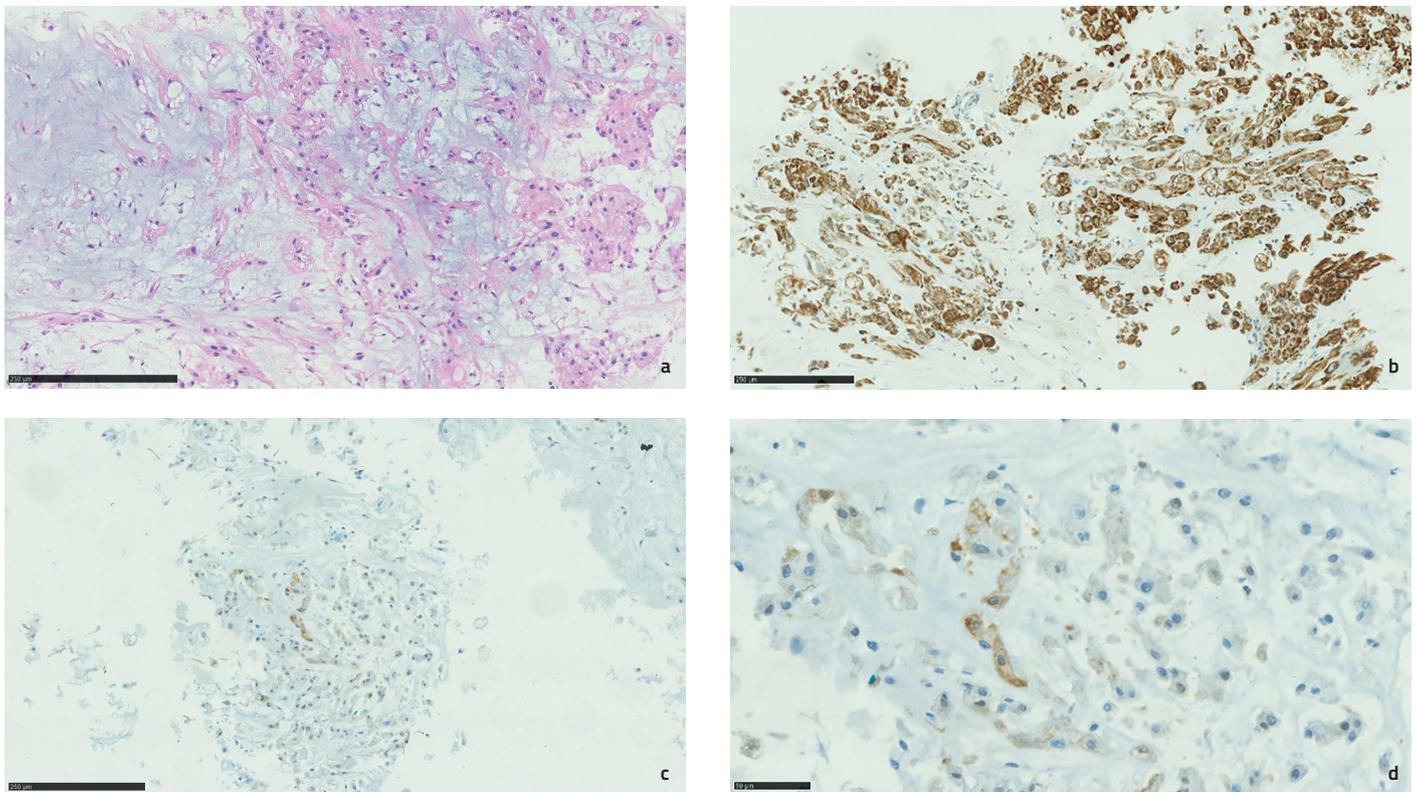


Abb. 2 a – d: a) HE-Färbung; b) Lu-5-Färbung; c, d) S100-Färbung in verschiedenen Vergrößerungen

primär nicht im Interesse der Patientin. In ambulanten Kontrolluntersuchungen stellten sich jeweils reizlose Wundverhältnisse dar. Initial geäußerte ziehende Schmerzen im Gesäß waren bald rückläufig. In MRT-Kontrollen fünf und zehn Monate postoperativ ergaben sich keine Hinweise auf ein Lokalrezidiv. Weitere Kontrolluntersuchungen sind 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, die die entscheidende Leitstruktur für die Bildung des Neuralrohres in der Embryogenese darstellt und im Verlauf der Ontogenese durch chondrozytenartige Zellen ersetzt wird [1]. Es wird diskutiert, dass Chordome nicht primär aus notochordalen Resten her-

vorgehen, sondern dass benigne notochordale Zelltumore („benign notochordal cell tumors“, BNCT) Vorläuferläsionen darstellen. Die Chorda-dorsalis-Zellen 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 stellen Raritäten dar [1]. Chordome können in jedem Lebensalter auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter variiert in der Literatur zwischen 40 bis 69 Jahren [1, 6, 8, 9, 10]. Beschrieben wird eine Prädominanz für das männliche Geschlecht von 1,5:1 [1, 6, 8]. Die Erkrankung tritt gewöhnlich sporadisch auf, sehr selten 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 und zeigen oft eine Pseudokapsel. Chordome lassen sich in drei histopathologische Subtypen einteilen:

- 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 Charakteristika eines konventionellen Chordoms aufweist und eingestreut chondroide Areale zeigt. Durch die vorhandenen Brachyury-Expression ist die Differenzierung von kartilaginären Tumoren möglich.
- Dedifferenzierte Chordome**, die aus konventionellen Chordomkomponenten bestehen, die abrupt undifferenziertes pleomorphes Tumorgewebe übergehen. Die Immunreaktivität für Brachyury, Keratine und S 100 kann verloren gehen. Diese Gruppe weist die schlechteste Prognose auf.
- Niedrig differenzierte Chordome** als seltene Subgruppe mit nukleären Atypien der Tumorzellen, die Brachyury 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, wobei sich häufig multiple Knochenläsionen darstellen [9].

Tab. 1: Differentialdiagnosen des Chordoms

Differentialdiagnosen
BNCT (benign notochordal cell tumors)
Chondrosarkome
Riesenzelltumore
Schwannome
Osteosarkome
Lymphome
Multipl. Myelom
Metastasen anderer Tumorentitäten

Besonderheiten sakrococcygealer Chordome

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

Diagnostische Befunde

Projektionsradiografisch ist eventuell eine Osteolyse mit Randsklerose und angrenzender 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. Bei den intratumoralen Kalzifikationen handelt es sich um Fragmente des originären Knochens, nicht um Matrixmineralisationen [10]. Die Untersuchung sollte mit

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

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

Die Rolle der [18F]-Fluorodesoxyglucose-PET (Positronenemissionstomografie) ist 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 tumorversorgende Gefäße zu embolisieren. Gegebenenfalls kann präoperativ eine Darstellung der Ureteren erforderlich sein, eventuell mit Ureterschienung.

Chordome infiltrieren das Rektum sehr selten, bei entsprechendem Verdacht sind präoperativ eine Prokto-Rektos-

kopie und eine Endosonografie indiziert. Eine transrektale Stanzbiopsie des Tumors ist 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 höher als 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 kaudal von SWK 4 stellt die Resektion die Therapie der Wahl dar. Auch Chordome, die in Höhe SWK 3 lokalisiert sind, sollten reseziert werden, jedoch sind hier bereits Defizite der Blasen- und Mastdarmkontinenz durch mögliche Schädigung der S2-Nervenwurzeln zu erwarten. Bei Tumorklassifikation 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 operationsbedingten Morbidität mit definitiver Radiotherapie behandelt werden. Risiko und Nutzen der jeweiligen Therapieoptionen sind mit den Patienten abzuwägen, wobei Patientenalter und körperlicher Zustand in die Betrachtungen einbezogen werden müssen.

Ziel der Operation ist eine R0-Resektion, die als mikroskopischer Sicherheitsabstand um den Tumor von mindestens 1 mm 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 Tumorgröße 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 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 alle sechs Monate eine MRT im Bereich des Primärtumors empfohlen. Aufgrund des langsamen Tumorwachstums werden Kontrollen über mindestens 15 Jahre angeraten. Ab dem sechsten Jahr nach Diagnosestellung sollten jährlich MRT-Untersuchungen erfolgen [3, 9].

Chordome rezidivieren häufig lokal. Für diesen Fall existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen. Chirurgische Eingriffe, Radiofrequenzablation (RFA), stereotaktische Bestrahlung oder Brachytherapie können als Salvage-Therapien zum Einsatz kommen. Das Outcome ist schlecht. Im Verlauf werden meist frühzeitig Metastasen nachgewiesen [6, 9].

Zytotoxische Chemotherapien haben sich als ineffektiv erwiesen. In kleineren Studien wurden teils an Tiermodellen Tyrosinkinaseinhibitoren (Imatinib-Mesylat), Multikinaseinhibitoren (Sunitinib) oder EGFR- („epidermal growth factor receptor“) Inhibitoren untersucht. Studien zur Entwicklung von gegen Brachyury gerichteten Immun-

therapien haben keinen Durchbruch erzielt. Derzeit werden 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].

Eine ausführlichere Version dieses Beitrages finden Sie unter www.slaek.de → Presse/ÖA → Ärzteblatt. ■

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.