

Diagnostik und Therapie primärer mediastinaler Liposarkome

M. Teschner
H. Lüllig

Diagnosis and Treatment of Primary Mediastinal Liposarcoma

Zusammenfassung

Mediastinale Liposarkome sind eine Rarität; weltweit wurden bis jetzt weniger als 100 Fälle in der Literatur mitgeteilt. Da die klinische Symptomatik initial blande verläuft und diskrete, uncharakteristische Beschwerden häufig fehlgedeutet werden, besteht zum Zeitpunkt der Primäroperation in der Regel ein weit fortgeschrittenes Tumorwachstum, das eine Resektion entsprechend onkologischer Radikalitätskriterien häufig nicht erlaubt. Die Chemo- oder Strahlentherapie stellt keine therapeutische Alternative mit kurativem Erfolg dar. Vorgestellt werden die Kasuistik eines 46-jährigen Patienten mit monströsem Liposarkom und die Ergebnisse einer Literaturrecherche.

Abstract

Mediastinal liposarcoma are of rare entity; there are less than one hundred cases published worldwide. Because of the equivocal and inapparent symptomatology clinical signs often are falsely estimated, and in time of surgery there is generally seen a wide spread tumor growth, so that a radical resection often is impossible. Radiotherapy and chemotherapy are of limited value and mean no chance for curative therapy. The case of a 46 years old patient with an extensive primary liposarcoma of the mediastinum and the results of the review of the literature will be discussed.

Einleitung

Liposarkome gehören mit einer Inzidenz zwischen 6 und 18% unter den Sarkomen zu den häufigsten mesenchymalen Malignomen im Erwachsenenalter [7]. Dennoch ist die primäre Lokalisation im Mediastinum eine Rarität [25]; bis jetzt wurden weniger als 100 Fälle in der Literatur mitgeteilt [2, 6, 11, 16, 23]. Extramediastinal finden sie sich sonst hauptsächlich im Bereich der unteren Extremitäten, des Schultergürtels und des Retroperitoneums [5, 7, 10, 11].

Unter den primären Malignomen im Mediastinum sind Liposarkome mit weniger als 1% vertreten [2]. Möglicher Ursprungsort im Bereich des antero-superioren Mediastinums ist z. B. das perikardiale Fettgewebe oder die involutierte Thymusdrüse [15].

Histologisch handelt es sich um eine maligne Entartung primitiver mesenchymaler Zellen. In den meisten Fällen entstehen sie de novo und gehen damit nicht aus einem präexistenten Lipom hervor [6, 22]. Pathomorphologisch werden vier Haupttypen unterschieden [10, 25]: 1. gut differenzierte (bekapselte), 2. myxoide, 3. Rundzell- und 4. pleomorphe (nicht bekapselte) Liposarkome. Alle histologischen Formen zeigen ein malignes Wachstumsverhalten; am häufigsten findet sich die myxoide Variante des Liposarkoms [16, 22].

Mediastinale Liposarkome kommen in jeder Altersgruppe (9 Monate bis 77 Jahre) vor, sind aber bevorzugt bei Erwachsenen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren zu beobachten [11, 14]. Bis zu 30% der Patienten sind zwischen 20 und 35 Jahre alt [15], wobei Männer geringfügig häufiger betroffen sind als Frauen

Institutsangaben

Abteilung Thoraxchirurgie, Zentralkrankenhaus Bremen Ost

Korrespondenzadresse

Dr. med. M. Teschner · Ltd. OA für Thoraxchirurgie · Zentralkrankenhaus Bremen Ost · Züricher Straße 40 · 28325 Bremen · E-mail: MTeschner@zkhost.bremen.de

Eingereicht: 3. September 2002 · **Nach Überarbeitung angenommen:** 15. Oktober 2002

Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 22–26 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

[6,7,24,25]. Häufig sind die Patienten asymptomatisch oder zeigen nur geringe Beschwerden [15], die dann durch eine Kompression bzw. Infiltration mediastinaler und intrathorakaler Strukturen bestimmt wird [11]. Führende Beschwerden sind zunehmende Belastungsdyspnoe, Schulterschmerzen, retrosternale Thoraxschmerzen, Husten, Dysphagien, Heiserkeit und Gewichtsverlust [11,14,20,22,24]. Gelegentlich fällt das Sarkom infolge eines transsternalen oder -thorakalen Wachstums als Thoraxwandtumor bereits inspektorisch auf [26]. Eine Obstruktion der V. cava superior mit oberer Einflusstauung, die im Rahmen der primären klinischen Untersuchung bei 15% der Patienten festzustellen ist [11], wird als prognostisch ungünstiger Hinweis beschrieben [24].

Gelegentlich treten Liposarkome multilokulär auf [6] oder sind mit relevanten Zweiterkrankungen wie malignen Thymomen [18] oder HIV-Infektionen [12] assoziiert. Bei der Diagnostik müssen diese Erkrankungen ebenso wie die Möglichkeit der wesentlich häufigeren sekundären Mediastinalbeteiligung durch Wachstum per continuitatem, ausgehend von der Thoraxwand, berücksichtigt werden.

Mit Hilfe der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT) und der transösophagealen Sonographie wird die Tumorausdehnung und damit die Operabilität bestimmt [11,17]; die topographischen Beziehungen zu den benachbarten anatomischen Strukturen werden dabei präziser dargestellt als bei der Kernspintomographie [8]. Die Diagnosesicherung gelingt mittels perthorakaler Feinnadelbiopsie [1,2], die endgültige Klassifikation meistens erst bei der histopathologischen Untersuchung des Resektates.

Berichtet wird über einen 46-jährigen Patienten mit einem seltenen ausgedehnten primären mediastinalen Liposarkom, das histologisch aus einem differenzierten und einem pleomorphen Anteil bestand.

Kasuistik

Erstmals 4 Wochen vor stationärer Aufnahme klagte der Patient über Husten mit geringem Auswurf, jedoch ohne Fieber. Aufgrund einer plötzlich aufgetretenen, rasch zunehmenden Atemnot bei Belastung, später auch in Ruhe, erfolgte eine antibiotische Medikation durch den Hausarzt unter dem Verdacht einer Pneumonie. Da keine Besserung der Beschwerden erfolgte, wurde eine pneumologische Diagnostik veranlasst. Die klinische Untersuchung ergab ein aufgehobenes Atemgeräusch rechts, die Röntgen-Thoraxaufnahmen im p.a. und seitlichen Strahlengang zeigten eine subtotale Verschattung des rechten Hemithorax (Abb. 1a u. b). Die Blutgasanalyse ergab mit einem Sauerstoffpartialdruck in Ruhe von 67,5 mmHg eine Partialinsuffizienz, in der Bodyplethysmographie zeigte sich eine mittelschwere Restriktion (VK 2,07l entsprechend 50,5% des Sollwertes, FEV₁ 1,40l entsprechend 44,4%). Die im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung gemessenen pulmonalarteriellen Druckwerte ergaben eine latente pulmonalarterielle Hypertension mittelschweren Grades (PAP-Mittelwerte in Ruhe 19 mmHg, nach 2 Minuten Belastung mit 80 Watt 43 mmHg). Die Computertomographie des Thorax zeigte eine ausgedehnte Raumforderung im Bereich des dorsalen Mediastinums mit überwiegend fettäquivalenten Dichtewerten und zentraler Septierung, weit nach rechts-thorakal reichend, mit einem Durchmesser von 23 cm und inhomogener Begrenzung, partieller Ummauerung der Aorta descendens und komplettem Einschluss des Ösophagus (Abb. 2). Der rechte Ober- sowie der Mittellappen wiesen zum Teil eine regelrechte Belüftung, zum Teil dystelektatische infiltrative Veränderungen auf, der rechte Unterlappen war komplett atelektatisch. In der transösophagealen Sonographie konnte die Ösophaguswand nicht eindeutig abgegrenzt werden. Bronchoskopisch ergab sich ein sichelförmiges Restlumen der mittleren und distalen Trachea von ca. 20 bis 30% des Ausgangslumens durch extraluminale Kompression sowie eine erhebliche Einengung beider Hauptbronchien.

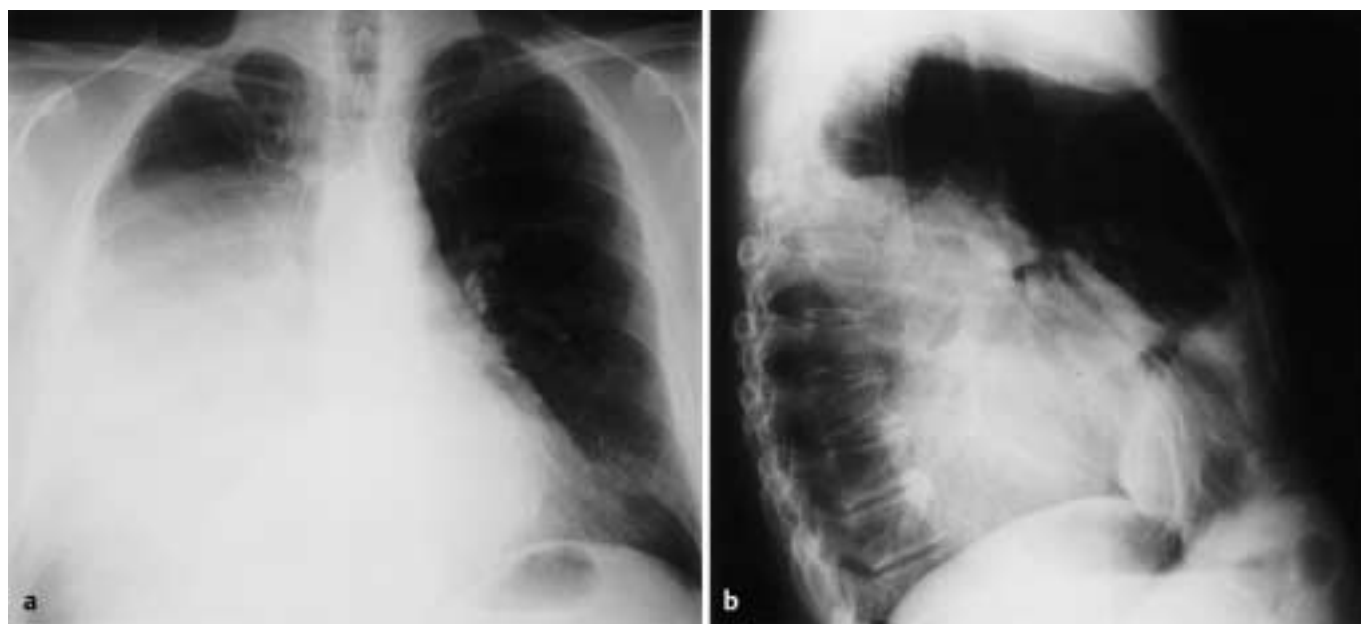


Abb. 1 a u. b Röntgen-Thoraxaufnahmen in 2 Ebenen des 46-jährigen Patienten mit ausgedehntem primären mediastinalen Liposarkom.

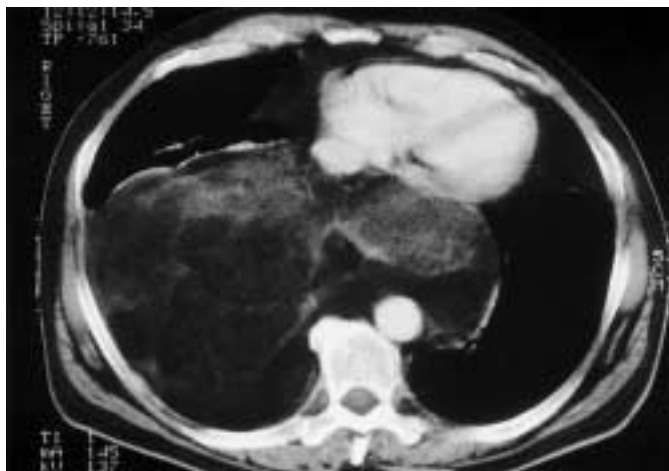


Abb. 2 Computertomographie des Thorax (HR-CT, Mediastinalfenster).

Bei der histologischen Untersuchung mehrerer im Rahmen einer Hauser-Biopsie entnommenen Stanzzyylinder ergab sich der Verdacht auf ein gut differenziertes Liposarkom. Die Operation wurde in kurativer Intention mit dem Ziel der vollständigen Tumoresektion durchgeführt.

Intraoperativ fanden sich nach anteroaxillärer Thorakotomie rechts bereits ausgedehnte pleurale Metastasen, die in der histologischen Gefrierschnittdiagnostik bestätigt wurden. Der Tumor selbst wurde vollständig von der Pleura mediastinalis bedeckt (Abb. 3). Aufgrund der Größenausdehnung war die Resektion in toto nicht möglich; stattdessen wurden mehrere Fragmentierungen erforderlich. Dabei wurde der Ösophagus auf einer Länge von ca. 10 cm skelettiert und die infiltrierte Muskularis nach Tangentialresektion rekonstruiert. Linksthorakal konnte der über den Aortenbogen bis zur Aorta descendens reichende Tumor stumpf disseziert werden. Rechtsthorakal wurde aufgrund der pleuralen Metastasen auf die Resektion der infiltrierte V. cava sup. sowie von Anteilen des rechten Herzvorhofes verzichtet, so dass makroskopisch eine R2-Situation vorlag.

Bei der makro-pathologischen Untersuchung des Resektates ergab sich ein Tumor von 3660 g Gewicht mit einer Größe von 250 × 250 × 100 mm, z.T. bedeckt von einer bindegewebigen (Pseudo-)Kapsel. Histologisch zeigte sich ein Liposarkom aus zwei unterschiedlich differenzierten Anteilen. Der größte Anteil bestand aus univakuolärem Fettgewebe, welches nur herdförmig einige Lipoblasten und mäßiggradige Kernatypien aufwies.

Hiervon pseudokapsulär abgegrenzt fand sich ein entdifferenzierter spindelzelliger Anteil mit starker Zell- und Kernpleomorphie sowie erhöhter mitotischer Aktivität. Zusammenfassend ergab sich ein dedifferenziertes Liposarkom des Mediastinums.

Der postoperative Verlauf war unauffällig; die rechte Lunge dehnte sich gut aus (Abb. 4). Der Patient konnte 12 Tage postoperativ in gutem Zustand nach Hause entlassen werden. Auf eine adjuvante Radiatio wurde zunächst aufgrund der geringen Mito-serate des größten Anteils der Tumormasse verzichtet. Im Rahmen der Tumornachsorge wurden 5 Monate nach operativer Intervention beidseitig pulmonale Metastasen diagnostiziert;



Abb. 3 Intraoperativer Situs; weit nach rechtsthorakal reichender, subpleuraler Tumor.

gleichzeitig zeigte sich ein Tumorrezidiv rechtsthorakal im pleuroperikardialen Winkel. Trotz Chemotherapie (MAID-Schema) kam es zu einer weiteren Tumorprogression. Nach palliativer Radiatio mit einer Gesamtdosis von 56 Gy besserten sich die Beschwerden infolge einer ossären Metastasierung im Bereich des Costotransversalgelenkes D3 und der 6. Rippe deutlich. 21 Monate postoperativ verstarb der Patient im Rahmen des Tumorprogresses.

Diskussion

Da mediastinale Liposarkome unabhängig vom Grad der Differenzierung häufig eine langsame Wachstumstendenz besitzen und damit infolge guter Adaptations- und Kompensationsmöglichkeiten der komprimierten Organe lange Zeit wenige und noch dazu uncharakteristische Beschwerden verursachen, erfolgt die Sicherung der Diagnose häufig erst in einem späten Tumorstadium [26]. Im vorgestellten Fall betrug das Tumorgewicht über 3,5 kg, die Größe über 250 mm im Durchmesser; obgleich der respiratorische Zustand mit einer VC von 50% und einem FEV₁ von 44,4% einer funktionellen Pneumonektomie entsprach, klagte der Patient zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lediglich über leichte Atemnot bei stärkerer Belastung. Der klinische Untersuchungsbefund stand im krassen Widerspruch zu den Beschwerden; auskultatorisch war das Atemgeräusch rechtsthorakal in weiten Bereichen aufgehoben. Die Crux und gleichzeitig aber die Chance einer frühzeitigen Diagnosesicherung und damit der Möglichkeit einer kurativen Therapie liegen daher in der Beachtung auch diskreter Symptome in Verbindung mit einer peniblen klinisch-körperlichen Untersuchung, die zu weiterführenden diagnostischen Maßnahmen Anlass geben muss. In diesem Zusammenhang bestätigt sich wiederum der Wert einer onkologischen Vorsorgeuntersuchung, da mediastinale Liposarkome hauptsächlich bei Erwachsenen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren [6,11] auftreten.

Übereinstimmend wird in der Literatur die chirurgische Intervention als Therapie der Wahl zur kurativen Behandlung angesehen [2,6]. Dennoch ist auch die Operation nicht unproblematisch, da eine radikale Resektion nach onkologischen Kriterien

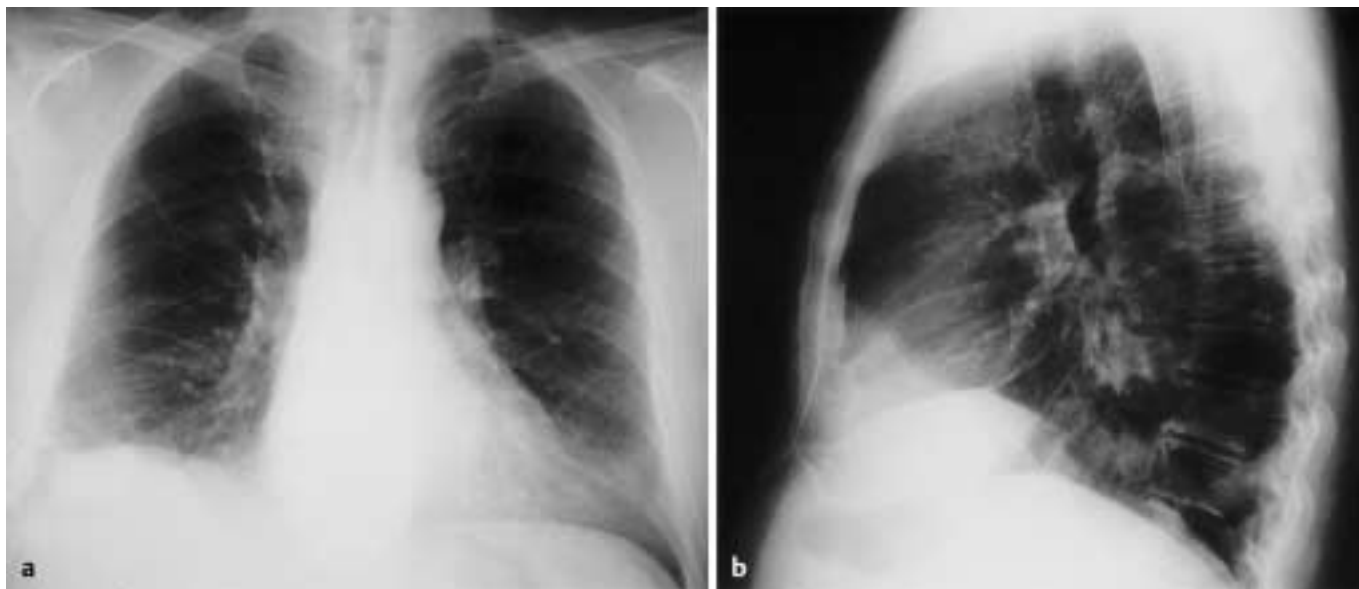


Abb. 4 Röntgen-Thoraxkontrolle postoperativ; vollständige Reexpansion der rechten Lunge.

nur selten gelingt. In der Regel ist lediglich bei den gut differenzierten und myxoiden Tumoren eine kurative Operation möglich [6]; im Falle pleomorpher Sarkome ist nur bei 8–10% der operierten Patienten eine R0-Resektion zu erreichen [11]. Aber selbst bei vollständiger Exstirpation wird eine hohe Rezidivrate beobachtet: Ca. 30% der Patienten erleiden in einem Zeitraum von 3 Jahren ein Rezidiv [15]. Kumulativ liegt das rezidivfreie Intervall zwischen 1 und 2,7 Jahren [15,18]. Auch bei unserem Patienten gelang aufgrund des infiltrativen transmuralen Wachstums im Bereich der V. cava inferior und des rechten Herzvorhofes mit inselförmiger Metastasierung der Pleura parietalis und mediastinalis keine vollständige Resektion. Bereits 5 Monate postoperativ waren ein ausgedehntes Rezidiv und pulmonale Metastasen nachweisbar.

Operativ-technische Schwierigkeiten können besonders durch ein infiltratives organüberschreitendes Wachstum im Bereich herznaher vaskulärer Strukturen und des Ösophagus entstehen [22,23]. Makroskopisch täuscht die glatt-begrenzte Kapsel pleomorpher Sarkome eine Sicherheit bei der Resektion vor, die histopathologisch nicht gegeben ist, da es sich lediglich um eine pseudokapsuläre Begrenzung handelt, durch die eine Tumorzellpropagation stattfindet.

Während eine Chemotherapie prinzipiell bei Weichteilsarkomen nur beschränkte Wirksamkeit besitzt [13], da die Mitoserate in der Regel gering ist und nur bei hoher Zellteilungsrate die Voraussetzungen einer effektiven Therapie gegeben sind [3], wird die Strahlentherapie als Palliation bei inoperablen Patienten und gelegentlich adjuvant bei inkompletter Resektion empfohlen [13,21]. Die Chemotherapie konnte in keinem uns bekannten Fall, auch nicht bei dem vorgestellten Patienten, die Tumorprogression verhindern [2,19]. Die besondere Problematik bei der Radiatio des Mediastinums besteht in der für einen therapeutischen Effekt erforderlichen hohen Strahlendosis von etwa 90 Gy [11], da dann ein hohes Risiko einer mediastinalen Fibrose besteht. Dennoch gibt es Einzelbeobachtungen, die auch bei niedriger Strahlendosis einen positiven Einfluss – z. B. die Schmerzlin-

derung bei Thoraxwandinfiltration – der Radiatio belegen [11]. Im vorgestellten Fall wurde durch die Bestrahlung der Skelettmetastasen Schmerzfreiheit erzielt. Grewal berichtete über eine 75-jährige Patientin mit unbekapseltem, diffus infiltrativ wachsendem Liposarkom, die 5 Jahre nach Debulking und postoperativer Radiatio mit 45 Gy beschwerdefrei war [11]. Allerdings können die Effekte der Strahlentherapie nicht vom Spontanverlauf differenziert werden, der in der Regel eine langsame Tumorprogression zeigt. Über die Wirkung der intraoperativen Radiatio im Bereich des Mediastinums gibt es bis jetzt im Gegensatz zur Strahlentherapie der Extremitätensarkome keine Erfahrungen [9]. Die Effekte der Bestrahlung mediastinaler Liposarkome mit niedriger Mitoserate werden eher negativ beurteilt [4,26].

Zusammenfassend gibt es im Falle mediastinaler Liposarkome keine Alternative zur chirurgischen Therapie mit kurativem Ansatz. Die Prognose dieser mesenchymalen Malignome hängt entscheidend von der frühzeitigen Diagnosesicherung, der Radikalität der Resektion und dem histologischen Typ ab [26]. Lediglich zwei Patienten mit unbekapseltem Liposarkom sind bekannt, die 5 Jahre nach Resektion noch am Leben waren. Nur geringfügig günstiger sieht die Prognose für differenzierte Liposarkome aus: Die 2-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 50%, die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 10% [1].

Literatur

- Alvarez-Sala R, Casadevall J, Caballero P et al. Long-term survival in a surgical treated non-encapsulated mediastinal primary liposarcoma. Diagnostic utility of core-needle biopsy for mediastinal tumors. *J Cardiovasc Surg Torino* 1995; 36: 199
- Attal H, Jensen J, Reyes CV. Myxoid liposarcoma of the anterior mediastinum. *Acta Cytolog* 1995; 39: 511
- v. Bruchhausen F. Chemotherapie. In: Fülgraff G, Palm D (Hrsg.). *Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie*, 9. Aufl. Gustav Fischer Verlag, 1995
- Castleberry RP, Kelly DR, Wilson ER et al. Childhood liposarcoma. Report of a case and review of the literature. *Cancer* 1994; 54: 579

- ⁵ Enzinger FM, Winslow DJ. Liposarcoma: Study of 103 cases. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1962; 335: 367
- ⁶ Dogan R, Ayrançioğlu K, Aksu O. Primary mediastinal liposarcoma: a report of a case and review of the literature. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 367
- ⁷ Domej W, Fladerer H, Kopp W. Primäres Liposarkom des Mediastinums. *Prax Klin Pneumol* 1986; 40: 103
- ⁸ Doms GC, Hricak H, Scolletto RA et al. Lipomatous tumors and tumors with fatty component: MR imaging potential and comparison of MR and CT results. *Radiology* 1985; 157: 479
- ⁹ Dubois JB, Debrigode C, Hay M et al. Intra-operative radiotherapy in soft tissue sarcomas. *Radiother Oncol* 1995; 34: 160
- ¹⁰ Evans HL. Liposarcoma. A study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 507
- ¹¹ Grewal GR, Prager K, Austin JHM et al. Long term survival in non-encapsulated primary liposarcoma of the mediastinum. *Thorax* 1993; 48: 1276
- ¹² Grieger TA, Mitchell C. Mediastinal liposarcoma in a patient infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988; 84: 366
- ¹³ Herfarth Ch, Schlag P. Richtlinien zur operativen Therapie maligner Tumoren. Gräfelting: Demeter Verlag, 4. Auflg; 1993
- ¹⁴ Joske EA. Liposarcoma of the mediastinum. *Med J Aust* 1944; 2: 236
- ¹⁵ Klimstra DS, Moran CA, Perino G et al. Liposarcoma of the anterior mediastinum and thymus. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 782
- ¹⁶ McLean TR, Almassi GH, Hackbarth DA et al. Mediastinal involvement by myxoid liposarcoma. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 920
- ¹⁷ Mendez G, Isikoft MB, Isikoft SK et al. Fatty tumors of the thorax demonstrated by CT. *AJR* 1979; 133: 207
- ¹⁸ Okumori M, Mabuchi M, Nakagawa M. Malignant thymoma associated with liposarcoma of the mediastinum. A case report. *Jpn J Surg* 1983; 13: 512
- ¹⁹ Plukker JTM, Joosten HJM, Rensing JBM et al. Primary liposarcoma of the mediastinum in a child. *J Surg Oncol* 1988; 37: 257
- ²⁰ Razzuk MA, Urschel HC, Race GJ. Liposarcoma of the mediastinum. Case report and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61: 819
- ²¹ Reitan JB, Kaalhaus O. Radiotherapy of liposarcomas. *Br J Radiol* 1980; 53: 969
- ²² Sakamaki Y, Miyoshi S, Minami M et al. Mediastinal liposarcoma appearing as a tumor arising in the esophageal wall. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* Nov 2001; 49(11): 679–81
- ²³ Sandritter W, Thomas C. *Histopathologie*, 9. Aufl. Stuttgart, New York: F.K. Schattauer Verlag, 1983
- ²⁴ Schweitzer DL, Aguam AS. Primary liposarcoma of the mediastinum: report of a case and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 83
- ²⁵ Uner R, Balim AJ, Oktem K. Mediastinal liposarcoma. Report of a case. *Chest* 1963; 43: 103
- ²⁶ Van Schil PEY, Van Look R, Van Calster ELY et al. Sternal resection for primary presternal and retrosternal mediastinal liposarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 217