

## Weichteilsarkome des Erwachsenen

### Leitlinien

#### **Inhaltsverzeichnis**

1. [Definition / Epidemiologie](#)
2. [Diagnostik](#)
3. [Histopathologisches Grading / Stadieneinteilung](#)
4. [Prognose / Risikogruppen](#)
5. [Therapie](#)
  1. [Chirurgische Therapie](#)
    1. [Ungeplante Resektionen](#)
    2. [Sarkome der Extremitäten](#)
    3. [Sarkome des Körperstammes](#)
    4. [Sarkome des Retroperitoneums](#)
    5. [Metastasen Chirurgie](#)
      1. [Lungenmetastasen](#)
      2. [Lymphknotenmetastasen](#)
    6. [Therapieoptionen bei Lokalrezidiven](#)
  2. [Strahlentherapie](#)
    1. [Postoperative Strahlentherapie](#)
    2. [Präoperative Strahlentherapie](#)
    3. [Intraoperative Strahlentherapie \[IORT\]](#)
    4. [Alleinige Strahlentherapie:](#)
    5. [Regionale Hyperthermie \(RHT\):](#)
  3. [Adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie \(siehe auch Abb.1\)](#)
    1. [Klein-, blau-, rundzellige Sarkome](#)
    2. [Adjuvante Chemotherapie bei Nicht-GIST-Weichteilsarkomen](#)
    3. [Präoperative, neoadjuvante Therapiekonzepte bei lokal fortgeschrittenen](#)
6. [Sarkomen in der Primär- oder Rezidivtherapie](#)
  4. [Chemotherapie bei metastasierter oder irresektabler Erkrankung](#)
    1. [Standardtherapien bei Nicht-GIST-Weichteilsarkomen](#)
    2. [Hochdosistherapie / dosisintensive Therapien](#)
6. [Verlaufskontrolle / Nachsorge](#)
7. [Subtypenspezifische Therapieaspekte](#)
  1. [Lipo- und Leiomyosarkome \(L-Sarkome\)](#)
    1. [Liposarkome](#)
    2. [Leiomyosarkome \(LMS\)](#)
  2. [Pleomorphe Sarkome / Undifferenzierte Sarkome, NOS \(früher MFH\)](#)
  3. [Synovialsarkome](#)
  4. [Angiosarkome](#)
  5. [Dermatofibrosarcoma protuberans \(DFSP\)](#)
  6. [Desmoide / Aggressive Fibromatose \(AF\)](#)
  7. [Maligne periphere Nervenscheidentumoren \(MPNST\)](#)
  8. [Klarzellsarkome](#)
  9. [Alveolarzellsarkome](#)
  10. [Epitheloidzellsarkome](#)
  11. [Solitäre fibröse Tumoren \(SFT\) / Hämangiopericytome \(HPC\)](#)
  12. [Chordome](#)
  13. [Rhabdomyosarkome \(RMS\)](#)
  14. [Endometriale Stromasarkome](#)
  15. [Tenosynoviale Riesenzelltumoren / Pigmentierte villonoduläre Synovitis](#)
  16. [Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\)](#)
8. [Sarkomtypische ChemoTherapieeregime:](#)

J. Schütte, J. T. Hartmann, P. Reichardt, R.D.Issels, U. Tunn, V. Budach

**Anschriften der Autoren:**

**Prof. Dr. J. Schütte**

Klinik für Onkologie/Hämatologie/Palliativmedizin  
Interdisziplinäres Onkologisches Zentrum / Sarkom-Schwerpunkt  
Marien Hospital Düsseldorf  
Rochusstr. 2, 40479 Düsseldorf

**Prof. Dr. J. T. Hartmann**

Klinik für Innere Medizin II - Hämatologie und Internistische Onkologie  
Universitätsklinik Schleswig-Holstein - Campus Kiel  
Sarkomzentrum  
Arnold-Heller-Straße 3 (Haus 11)  
24105 Kiel

**Priv.-Doz. Dr. P. Reichardt**

Klinik für Innere Medizin III / Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin  
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg  
HELIOS Klinikum Bad Saarow  
Pieskower Straße 33  
15526 Bad Saarow

**Prof. Dr. R. D. Issels**

Medizinische Klinik III  
Klinikum der Universität München-Großhadern  
Sarkomzentrum  
Marchioninistraße 15  
81377 München

**Dr. med. Per-Ulf Tunn**

Department Tumororthopädie  
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg  
HELIOS Klinikum Berlin Buch  
Schwanebecker Chaussee 50  
13125 Berlin

**Prof. Dr. med. V. Budach**

Klinik für Strahlentherapie am CVKCharité - Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

## Definition / Epidemiologie

Weichteilsarkome repräsentieren eine Gruppe verschiedener Tumorentitäten mesenchymalen Ursprungs mit vielfach charakteristischen molekulargenetischen Merkmalen. Ihre Häufigkeit beträgt etwa 1% aller malignen Tumoren des Erwachsenen und ca. 15% kindlicher/juveniler Tumoren. Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 1,5-2 pro 100.000 Einwohner. Die häufigste Lokalisation findet sich im Bereich der Extremitäten mit ca. 60%, gefolgt von retro- und intraperitonealen Sarkomen einschließlich der GIST (20-35%) und Sarkomen des Körperstamms und der Kopf-Hals-Region (15-20%).

## Diagnostik

### Bildgebende Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Weichteilsarkom erfolgt die lokale Ausbreitungsdiagnostik vor Durchführung der Biopsie. Methode der Wahl ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Bei Kontraindikationen für ein MRT oder V.a. auf eine ossäre Beteiligung werden eine Computertomographie (CT), konventionelle Röntgen-Untersuchungen und eine Sonographie durchgeführt. In Einzelfällen kann eine ergänzende PET-CT Untersuchung sinnvoll sein. Die systemische Ausbreitungsdiagnostik erfolgt mittels einer CT-Untersuchung von Thorax, Abdomen/Becken oder Ganzkörper-MRT-Untersuchung. In Einzelfällen kann zur Verlaufsbeurteilung eine PET- oder PET-CT-Befundklärung ergänzend sinnvoll sein..

### Biopsie

Die Biopsie ist die logische Konsequenz nach erfolgter Bildgebung bei dem Verdacht auf ein Weichteilsarkom. Ziel ist es, ausreichend repräsentatives Tumorgewebe für die Typisierung und für die Bestimmung des Gratings zu erhalten. Die Biopsie sollte zweckmäßigerweise dort erfolgen, wo auch die weitere interdisziplinäre Therapie vorgehalten wird und ist in jedem Fall mit dem Operateur zu planen, der die definitive Tumoresektion durchführt. Neben der offenen Inzisionsbiopsie stehen die bildgebend gestützten Verfahren der Feinnadelaspirationsbiopsie und der Stanzbiopsie gegenüber. In onkologischen Zentren liegen die diagnostische Sicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie bei 80% und die der Stanzbiopsie bei 97%. Dementsprechend ist die Stanzbiopsie der Inzisionsbiopsie kaum noch unterlegen. Im Falle einer Inzisionsbiopsie ist diese an den Extremitäten immer im Längsverlauf durchzuführen und die obligate Wunddrainage am Ende des Hautschnittes auszuleiten, um einem Hämatom, das zu einer Tumorzellkontamination unbeteiligter Kompartimente führen könnte, vorzubeugen.

### Pathologie

Aufgrund der Seltenheit und der Vielfalt der Sarkome empfiehlt sich eine Begutachtung durch spezialisierte Referenzzentren. Sofern diese fehlt, sind differenzialtherapeutische Therapieoptionen kritisch zu bewerten. Die histopathologische Typisierung der Weichgewebstumoren erfolgt gemäß phänotypischer Differenzierungsmerkmale des jeweils vorherrschenden Zelltyps. Aufgrund der Vielfalt mesodermaler Differenzierungsmuster gelten

immunhistochemische Untersuchungsmethoden als unabdingbare Voraussetzung zur Typisierung und zur Bestimmung der Subtypen. In Einzelfällen können spezifische molekulargenetische Parameter untersucht und für die Differentialdiagnostik genutzt werden.

### Häufigste histopathologische Sybtypen

Häufigste Sarkomtypen bei Kindern/Jugendlichen sind Rhabdomyosarkome und Synovialsarkome. Die häufigsten Weichteilsarkome des Erwachsenen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1:** Häufigste Weichteilsarkome des Erwachsenen

Leiomyosarkome	15-25%
Liposarkome	10-15%
Pleomorphe Sarkome/NOS (früher MFH)	15-25%
Synovialsarkome	6-10%
GIST	3-5%
Maligne periph. Nervenscheidentumoren (MPNST)	3-5%
Fibrosarkome	2-3%
Angiosarkome	2-3%
Rhabdomyosarkome	~ 2%
Endometriale Stromasarkome	1-2%
Epitheloidzellsarkome	~ 1%
Klarzellsarkome	~ 1%
Alveoläre Weichteilsarkome	~ 1%
Solitäre fibröse Tumoren (SFT)	~ 1%
Desmoide/AF	< 1%
Dermatofibrosarcoma protuberans	< 1%

### Histopathologisches Grading / Stadieneinteilung

Das in Europa meist verwendete Grading-System ist das von Coindre et al. entwickelte 3-gradige Klassifikationschema der ‚French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group‘ (FNCLCC) (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Histopathologische Grading-Systeme

	Dreistufiges Gradingssystem (FNCLCC)	Vierstufiges Gradingssystem
<b>niedriggradig</b>	Grad 1	Grad 1
	-	Grad 2
<b>hochgradig</b>	Grad 2	Grad 3



	hochmaligne	T2b	N1	M0
	jedes G	jedes T	N1	M0
Stadium IV	jedes G	jedes T	jedes N	M1

Stadieneinteilung von GIST Für GIST gelten eigene Klassifikationen. Siehe hierzu Kapitel GIST.

## Prognose / Risikogruppen

Die Prognose (Tabelle 3) wird neben den in die o.g. Stadieneinteilung eingehenden Parametern ‚Grading‘, ‚Tumorgröße‘ und ‚Lokalisation (tief – oberflächlich)‘ u.a. auch durch den histopathologischen Subtyp, den Resektionstatus und die Körperlokalisierung mitbestimmt Die Abhängigkeit von der Körperlokalisierung ist erkennbar durch 5-Jahresüberlebensraten von ca. 70-75% für Extremitätensarkome, 50% für retro-/intraperitoneale Sarkome und GIST sowie ca. 30-40% für Sarkome der Kopf-Hals-Region.

Die 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC/AJCC-Stadium beträgt ca. 85-96% im Stadium I, 72-78% im Stadium II, 50% im Stadium III und ca. 10% im Stadium IV.

**Tabelle 3:** Prognose erwachsener Patienten mit Weichteilsarkom entsprechend Malignitätsgrad, Stadium bzw. Riskofaktoren

5-Jahres-Überlebensrate entspr. dem Malignitätsgrad	Metastasenfreie 5-Jahres-Überlebensrate*
G1: 80-90 %	RF 1: 94%
G2: 65-77 %	RF 2: 79%
G3: 42-50 %	RF 3: 49%

\*: nur Extremitäten-WTS; Risikofaktoren (RF): (i) hoher Malignitätsgrad, (ii) Tumorgröße > 5 cm, (iii) tiefe Lokalisation

Zur Prognosebestimmung unter Berücksichtigung der Lokalisation (Extremität vs. Nicht-Extremität), Malignitätsgrad, Tumorgröße, Lage (tief vs. oberflächlich), und Histologie wurde für die Weichteilsarkome ein Nomogramm erstellt.

## Therapie

Eine optimale Behandlungsstrategie für Weichteilsarkome erfordert die Zusammenarbeit der verschiedenen Fachbereiche bereits bei Diagnosestellung. Sie hat zwei Ziele: die lokoregionale Tumorkontrolle und die Prävention/Therapie der Fernmetastasierung. Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium und den Prognosefaktoren (Grading, Größe, Lokalisation) bestimmt.

## **Chirurgische Therapie**

Die chirurgische Therapie ist die Basis der lokalen Tumorkontrolle. Das definierte Ziel ist die Resektion des Weichteilsarkoms im Gesunden, die R0-Resektion, gefolgt von einer adjuvanten Radiotherapie bei hochmalignen Tumoren. Marginale- (R1-Resektionen) oder intraläsionale Resektionen (R2-Resektion) sind onkologisch nicht anzustreben, da sie das Ziel der lokalen Tumorkontrolle auch unter Berücksichtigung adjuvanter Therapieoptionen in der Regel nicht erreichen. In Abhängigkeit von der Lokalisation des Weichteilsarkoms werden weite- und kompartmentorientierte Resektionen definiert.

Ist nach der Komplettierung des Staging eine R0-Resektion im Stadium I-III (UICC 2010) ohne einen mutilierenden Eingriff zu realisieren, so ist die chirurgische Therapie im Erwachsenenalter primär indiziert. Anderenfalls sind neoadjuvante Therapieoptionen (z.B. systemische Chemotherapie +/- Hyperthermie, Radiotherapie, isolierte hypertherme Extremitätenperfusion) in der Therapieplanung interdisziplinär zu berücksichtigen. Marginale Tumorresektionen (R1-Resektion), entlang der Pseudotumorkapsel, gehen mit einem deutlich erhöhten Lokalrezidivrisiko einher. Diese Pseudotumorkapsel ist in der Regel die aktive Wachstumsfront des Weichteilsarkoms und nicht seine eigentliche Begrenzung. Es wurde nachgewiesen, dass im peritumoralen Ödem in bis zu 65 % vitale Tumorzellen nachzuweisen sind. Dieser Aspekt scheint für die hohe Lokalrezidivrate verantwortlich zu sein. Ein onkologisch sicherer Resektionsabstand ist bislang nicht definiert.

### **Ungeplante Resektionen**

„Ungeplante Resektionen“ werden am häufigsten bei oberflächlichen (subkutanen) und kleinen (< 5cm) Weichteilsarkomen unter der Verdachtsdiagnose einer benignen Läsion vorgenommen. Im Falle einer „ungeplanten Resektion“ eines Weichteilsarkoms ist eine Nachresektion stets anzustreben, um eine lokale Tumorkontrolle realisieren zu können. Anhand zweier aktueller Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Lokalrezidivrate nach Nachresektionen nach primär ungeplanten Resektionen signifikant erhöht ist, häufiger plastische Rekonstruktionen erforderlich sind, jedoch das Gesamtüberleben nicht beeinflusst wird.

### **Sarkome der Extremitäten**

Die meisten Weichteilsarkome sind im Bereich der Extremitäten lokalisiert, die untere Extremität ist häufiger betroffen als die obere. Die Tumorresektion erfolgt stets unter der Mitnahme des Biopsiekanals und der Drainageausleitung der Biopsie. Eine Kompartimentresektion, d.h. Resektion des Muskels / der Muskelgruppe vom Ursprung bis zum Ansatz ist nur bei einer Tumorkontamination des gesamten Kompartments indiziert. Liegen Ursprung und Ansatz des Muskels weit vom Tumor entfernt, können sie erhalten bleiben und für die Rekonstruktion unter funktionellen Aspekten verwandt werden. Ein Vorteil der Kompartimentresektion im Vergleich zur kompartmentorientierten Resektion ist nicht belegt. Extrakompartimental lokalisierte Weichteilsarkome werden weit reseziert, wobei eine Definition des Begriffes „weit“ nicht besteht. Unter Ausnutzung additiver Therapieverfahren kann durch die Mitresektion gesunder Hüllschichten (z.B. Muskelfaszie, Periost, Knochenlamelle, Epineurektomie, Gefäßadventitia etc.) eine R0-Resektion erreicht werden.

Plastisch-rekonstruktive Verfahren sind bei etwa 25% der Patienten mit einem Weichgewebssarkom erforderlich und gehen mit einer hohen Erfolgsquote einher. Bei freien Transplantaten dominiert der M. Latissimus dorsi-Flap, meistens handelt es sich um myokutane Flaps. Die Komplikationen sind trotz der häufig applizierten prä- oder postoperativen Strahlentherapie als auch der systemischen Chemotherapie tolerabel und stellen keine Limitation dieses Vorgehens dar. Eine Verbesserung der Funktionalität resultiert nur selten. Im Falle einer tumorösen Gefäßinfiltration muss nicht zwingend eine Amputation erforderlich werden. Nach der Tumorresektion inklusive der Gefäßstrukturen gibt es vielfältige Rekonstruktionsmöglichkeiten im Bereich der Extremitäten mittels autologer Interponate (z.B. Vena saphena magna, reversed) oder Gefäßprothesen. Die Verfahren gehen jedoch mit einer erhöhten Komplikationsrate einher. Wesentlich problematischer ist die Mitresektion funktionell wichtige Nerven, wie z.B. des N. ischiadicus und N. femoralis. Rekonstruktionen sind hier kaum möglich und selten erfolgversprechend. Insbesondere Spätkomplikationen wie ein erhöhtes Unfallrisiko, Frakturen oder trophische Ulzera, die zur Amputation führen können, sind zu berücksichtigen.

Die Indikation zur Amputation resultiert erst nach Ausschöpfung aller multimodalen Therapieoptionen. Sie kann gerechtfertigt sein bei einer Tumorfunktionell wichtigen Nervensträngen, die nach einer Resektion eine funktionslose Extremität hinterlassen würde. Weitere Indikationen können Tumorexulzeration mit Superinfektion und Sepsis oder eine konservativ nicht zu kontrollierende Tumorblutung darstellen. Im metastasierten Stadium der Erkrankung kann sie auch mit dem Ziel der Optimierung der Betreuung indiziert sein. Die Einholung einer Zweitmeinung ist vor diesem Eingriff zu erwägen.

### **Sarkome des Körperstammes**

Hinsichtlich der operativen Therapie gelten die gleichen Richtlinien wie bei den Extremitäten – es die R0-Resektion. Ist dieses Ziel primär nicht zu realisieren kommen die bereits aufgeführten neoadjuvanten Therapiekonzepte mit dem Ziel der lokalen Remission zum Tragen. Plastische Rekonstruktionen sind hier häufiger notwendig im Vergleich zu den Weichteilsarkomen der Extremitäten. Sie setzen sich aus Thoraxwand- und Bauchwandrekonstruktionen mit verschiedenen Techniken und Implantaten (frei- und lokale Lappenplastiken, Goretex-Patch, Prolene-Netzen etc.) zusammen.

### **Sarkome des Retroperitoneums**

Weichteilsarkome des Retroperitoneums werden aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Vor der operativen Therapie ist die histologische Sicherung anzustreben, um den nicht seltenen gastrointestinalen Stromatumor (GIST) oder ein Lymphom auszuschließen, die eine grundsätzlich andere therapeutische Konsequenz nach sich ziehen würden. Auch bei den retroperitonealen Sarkomen ist eine Kuration nur durch eine R0-Resektion zu erreichen. Diese ist in den meisten Fällen nur durch eine multiviszerele Resektion zu realisieren und stets individuell in Abhängigkeit von der Lokalisation zu planen. Die Rate an R1-Resektionen ist im Vergleich zu den Extremitätensarkomen erhöht. Liegt primär keine Resektabilität vor, so sind neoadjuvante Therapiekonzepte indiziert. Bei der operativen Therapieplanung ist zu berücksichtigen, dass die Möglichkeit einer adjuvanten Radiotherapie im Vergleich zu den



Extremitätensarkomen deutlich eingeschränkt ist, da sich meist intestinale Organe im Bereich des ehemaligen Tumorbettes postoperativ positionieren.

## **Metastasen Chirurgie**

### **Lungenmetastasen**

Die Lunge ist das häufigste Zielorgan der Metastasierung von Weichteilsarkomen. Die Resektion von Lungenmetastasen ist etabliert, 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.

### **Lymphknotenmetastasen**

Die generelle Indikation zur Lymphknotendisektion ist bei Weichteilsarkomen aufgrund der geringen Inzidenz (<5%) obsolet. Nur beim Nachweis einer lymphogenen Metastasierung kann sie z.B. beim Klarzellsarkom, beim Epitheloidzellsarkom oder beim Synovialsarkom in Erwägung kommen, auch wenn es keine Daten gibt, die einen Überlebensvorteil bislang erbracht haben. Der Stellenwert der „Sentinel Node-Biopsie“ ist bei Weichteilsarkomen noch nicht belegt. Erste Studien zeigen, dass diese Methode wahrscheinlich keinen klinischen Stellenwert haben wird.

## **Therapieoptionen bei Lokalrezidiven**

Die chirurgische Therapie des Lokalrezidives entspricht der des Primärtumors, die ausschließlich interdisziplinär und unter Berücksichtigung des Staging, der Tumorentität, der Lokalisation, des Alters, des rezidivfreien Intervalls und der Erwartung des Erfolgs erfolgt.

## **Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie hat im multimodalen Therapiekonzept einen wesentlichen Stellenwert. Sie erlaubt z.B. eine Extremitätenerhaltende Operation, wobei mithilfe der Strahlentherapie in bis zu 90% der Fälle eine lokale Kontrolle zu erzielen ist. Auf diese Weise können radikalchirurgische Maßnahmen wie Amputation oder Kompartimentresektion, die in der Regel mit einer Funktionseinbuße bzw. Mutilation verbunden sind, vermieden werden.

### **Postoperative Strahlentherapie**

Standardverfahren ist die postoperative perkutane Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen (6-18 MV) eines Linearbeschleunigers, die bei R0-

resezierten Tumoren 5-Jahres lokale Kontrollraten von 72-90% erzielen lässt. Indikationen:

- G1-Tumoren: nach marginaler und intraläsionaler Resektion (falls keine R0-Nachresektion mit  $\geq 2-3$  cm Sicherheitssaum möglich ist)
- G2/G3-Tumoren:
  - nach intraläsionaler Resektion (R2; vorherige Nachresektion erforderlich\*)
  - nach R1- Resektion (vorherige Nachresektion, falls möglich\*)  
[\* Signifikant schlechtere lokale Kontrollraten nach R1/2-Resektion vs. R0-Resektion!] (6)
- nach weiter Resektion (R0); Lokalrezidivrate nach weiter Exzision plus postop. Radiotherapie vergleichbar mit radikaler Resektion ohne postoperative Radiotherapie ( $\leq 15-20\%$ )
- Beginn. innerhalb 6 Wochen postoperativ.
- Strahlendosis: 60-66 Gy in konventioneller Fraktionierung

Im Rahmen der Primär-/Rezidiv-Therapiestrategie kommen in Einzelfällen folgende Verfahren zum Einsatz:

### **Präoperative Strahlentherapie**

Bei nicht sicher zu erwartender R0-Resektion und/oder ausgedehnter Feldgröße kann einer präoperativen Bestrahlung der Vorzug gegenüber der postoperativen Bestrahlung gegeben werden. Bei lokal fortgeschrittenen, primär nicht R0-resektablen Tumoren sind dabei auch die Indikationen zu kombinierten, multimodalen Konzepten zu prüfen (s.u.; Zentren: kombinierte Chemo-/Strahlentherapie, ILP, Chemotherapie + regionale Hyperthermie). An der unteren Extremität ist eine präoperative Strahlentherapie mit einer höheren Rate an Wundkomplikationen assoziiert; dies erfordert häufig spezielle OP-Techniken des Wundverschlusses. Langfristig ist die präoperative Strahlentherapie – bei häufig geringerer Feldgröße und Strahlendosis – mit einer geringeren Morbidität assoziiert. Hinsichtlich Lokalrezidivrate und progressionsfreiem Überleben sind die prä- und postoperative Strahlentherapie von Extremitätensarkomen vergleichbar.

### **Intraoperative Strahlentherapie [IORT]**

Mögliche Indikationen: Tumorlokalisationen (z.B. Retroperitoneum), die keine weite Resektion erlauben und bei denen eine hochdosierte perkutane Bestrahlung wegen benachbarter Risikoorgane (z.B. Dünn- und Dickdarm) zu toxisch wäre. Einzeldosis 15-20 Gy (kleinvolumiger Boost); Dosisaufsättigung durch prä- oder postoperative Strahlentherapie. Vorteil der IORT hinsichtlich der langfristigen Gesamtüberlebensrate nicht gesichert.

### **Alleinige Strahlentherapie:**

Selten indiziert bei aus internistisch anästhesiologischer Sicht inoperablen Tumoren, falls eine multimodale Therapie nicht durchführbar ist. Mit Photonen ( $\geq 70$  Gy in konventioneller Fraktionierung) können in Abhängigkeit von der Tumorgröße lokale Kontrollraten von 33-88% erzielt werden.

## Regionale Hyperthermie (RHT):

Die Kombination von prä- und postoperativer Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie ( $\pm$  Strahlentherapie) bei lokal fortgeschrittenen Weichteilsarkomen führte nach Ergebnissen einer Phase III-Studie zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrollrate und des progressionsfreien Überlebens. Dieser Gesamteffekt war vor allem bei Nicht-Extremitätensarkomen zu beobachten. Die regionale Hyperthermie kann unter dem Aspekt der lokalen Tumorkontrolle somit an geeigneten Zentren als zusätzliche oder alternative Option erwogen werden.

## Adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie (siehe auch Abb.1)

### Klein-, blau-, rundzellige Sarkome

Hierzu zählen Rhabdomyosarkome, Ewing-Tumoren bzw. PNET und desmoplastische, klein- und rundzellige Tumoren (desmoplastic small round cell tumor [DSRCT]). Hier gelten (neo)adjuvante Therapieempfehlungen im Kontext laufender Studien/Leitlinien.

### Adjuvante Chemotherapie bei Nicht-GIST-Weichteilsarkomen

Für die übrigen Nicht-GIST-Weichteilsarkome wird der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Adriamycin  $\pm$  Ifosfamid international uneinheitlich bewertet. Die SMAC-Metaanalyse (1997) fand signifikante Risikoreduktionen hinsichtlich der Raten eines lokalen Tumorrezidivs, einer Fernmetastasierung sowie des krankheitsfreien Überlebens. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich eine nichtsignifikante Verbesserung der Überlebensrate um 4% nach 10 Jahren. Hingegen fand sich in der Subgruppe der Patienten mit Extremitäten-WTS eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebensrate um 7%. In der Folgezeit dieser Analyse wurden nur noch wenige Studien publiziert. Unter Integration dieser Daten berichtete kürzlich eine kanadische Metaanalyse signifikante Vorteile durch eine adjuvante Chemotherapie für alle untersuchten Endpunkte: Lokalrezidivrate, Fernmetastasierungsrate und Gesamtüberleben. Nicht beinhaltet in die kanadische Metaanalyse sind die bislang nur beim ASCO-Kongreß vorgetragenen Daten der EORTC-Studie 62931, in die 350 Patienten eingeschlossen wurden und die in keinem der Endpunkte einen Vorteil durch die Chemotherapie beschrieb.

**Tabelle 4:** Metaanalysen prospektiver, randomisierter Studien zur adjuvanten Chemotherapie von Weichteilsarkomen des Erwachsenen

		N	DDFS		OS
			absolut	p	absolut
SMAC <sup>1</sup>	$\Sigma$	1.315	10% $\uparrow$	0,0003	4% $\uparrow$
	Extrem.	886	-	-	7% $\uparrow$
Ontario <sup>2</sup>	$\Sigma$	1.953	10% $\uparrow$	0,03	11% $\uparrow$
O'Connor <sup>3</sup>	$\Sigma$	2.170	34% $\downarrow^*$	0,000	5% $\uparrow$

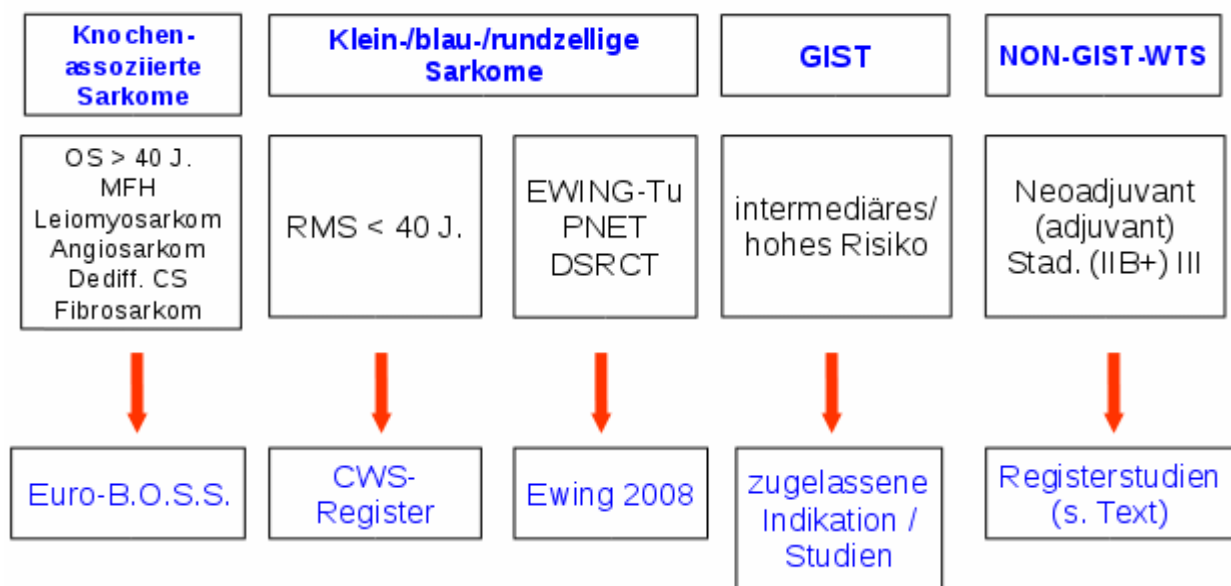
- DDFS, distant disease-free survival; OS, overall survival; \*Risikoreduktion  
<sup>1</sup>:SMAC, Lancet 1997; <sup>2</sup>:Pervaiz et al., Cancer 2008; <sup>3</sup>:O'Connor et al., 2008

In einer weiteren, bisher jedoch nur in Abstract-Form publizierten Metaanalyse unter Einschluß der EORTC-Studie (siehe Tabelle 4) wurden, wie in der kanadischen Metaanalyse, signifikante Vorteile in allen o.g. Endpunkten beschrieben, incl. eines absoluten Überlebensvorteils von 4,8% (p=0,02).

In einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie der ‚French Sarcoma Group‘ (N=1.513) wurde der Effekt einer adjuvanten, anthrazyklinhaltigen Chemotherapie in Abhängigkeit vom histopathologischen Malignitätsgrad untersucht. Hierbei fanden sich signifikante Vorteile bezgl. des metastasenfrenen Überlebens sowie des Gesamtüberlebens bei Patienten mit G3-Sarkom, nicht jedoch bei G2-Sarkomen. So lagen das metastasenfrenen Überleben und das Gesamtüberleben mit adjuvanter Chemotherapie bei G3-Sarkomen um 9% (p=0,01) bzw. 13% (p=0,0002) höher als in der chemotherapiefreien Kontrollgruppe.

Zusammenfassend zeigen die o.g. Daten der Metaanalysen Überlebensvorteile zugunsten der adjuvanten Chemotherapie im Bereich von 4-11%. Vorteile fanden sich dabei vorwiegend bei Patienten mit Hochrisikosarkomen (> 5-10 cm, hoher Malignitätsgrad, tiefe Lokalisation), die eine ausreichend dosierte (Kombinations-)Chemotherapie erhielten. Eine adjuvante oder präoperative/neoadjuvante Chemotherapie ist daher vertretbar bei Patienten mit o.g. Tumormerkmalen, chemosensitiven Entitäten sowie adäquater Herz- und Nierenfunktion, wobei die Entscheidung über eine (neo)adjuvante Chemotherapie immer in einem Sarkomzentrum getroffen werden sollte. Aktuell sollten diese Patienten präferentiell in kontrollierte Behandlungskonzepte eingeschlossen werden (IAWS-Registerstudie mit Radio-Chemotherapie (Sarkomzentrum Nord, Kiel) oder mit regionaler Hyperthermie (SarkUM-Register München) (Abb. 1b und 1c).

**Abbildung 1a:** Sarkome: (Neo)adjuvante Behandlungskonzepte entsprechend histopathologischer Unterformen

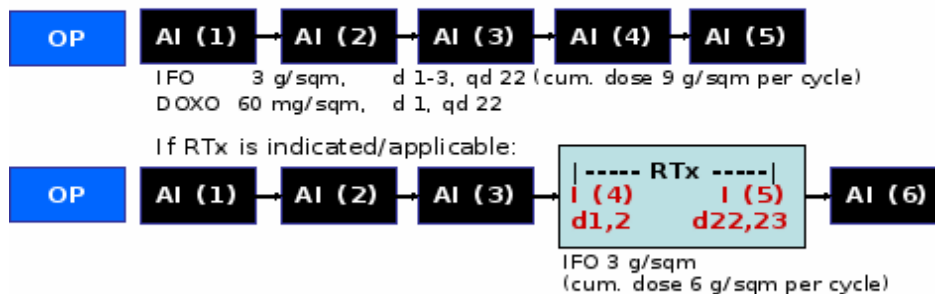


**Abbildung 1b:** Adjuvante und neoadjuvante Chemo-/Strahlentherapiekonzepte im Kontext

der IAWS-Registerprotokolle 1 und 2 (Ansprechpartner: Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Weichteilsarkome (IAWS) der deutschen Krebsgesellschaft, z.Hdn. Prof. Dr. J.T. Hartmann Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Tel. 0431-597-3667; Fax. 0431-597-3590; E-Mail: [joerg.hartmann@uk-sh.de](mailto:joerg.hartmann@uk-sh.de) )

### IAWS-Register -1

- A investigation to optimize adjuvant treatment strategies for adult patients with large sized, high grade non-rhabdomyo(soft tissue)sarcoma (NRSTS) following R0/I-resection

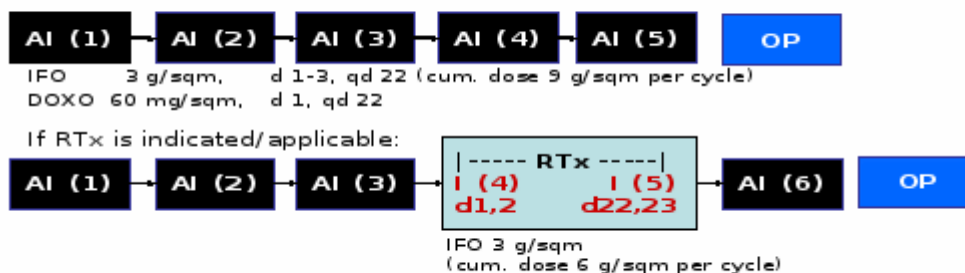


- Inclusion criteria: Age 0 to 65 years at date of biopsy, histopathologically confirmed, macroscopically resected NRSTS (R0/I), Tumor size  $\geq$  5 cm, deep location (b), Grading (FNCLCC) II/III

**Abbildung 1c:** Neoadjuvante und adjuvante/postoperative Therapiekonzepte im Kontext des SarkUM-Registers München (Ansprechpartner: Prof. Dr. R. Issels/PD Dr. L. Lindner, SarkUM, Klinikum der Universitäts München – Campus Großhadern, 81377 München, Tel. 089/7095-4768; E-Mail: [rolf.issels@med.uni-muenchen.de](mailto:rolf.issels@med.uni-muenchen.de) und [Lars.Lindner@med.uni-muenchen.de](mailto:Lars.Lindner@med.uni-muenchen.de) )

### IAWS-Register -2

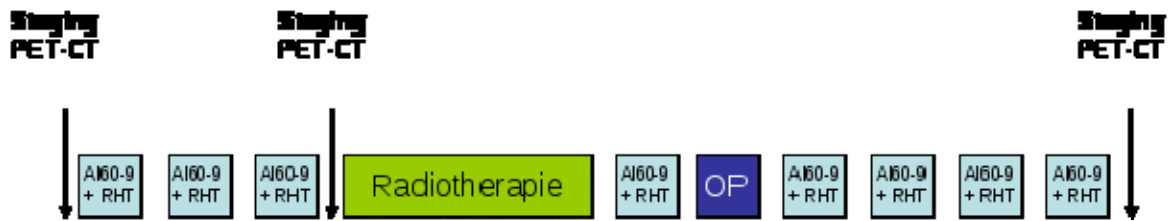
- A investigation to optimize neoadjuvant treatment strategies for adult patients with large sized, high grade non-rhabdomyo(soft tissue)sarcoma (NRSTS) following R0/I-resection



- Inclusion criteria: Age 0 to 65 years at date of biopsy, histopathologically confirmed, macroscopically resectable NRSTS, Tumor size  $\geq$  5 cm, deep location (b), Grading (FNCLCC) II/III

#### Präoperatives Schema

- T1a – b und T2a falls Funktionsverlust durch Resektion befürchtet
- T2b
- Vorangegangene inadäquate Tumorresektion (R0 mit Resektionsgrenzen  $\leq$  1 cm, R1 oder R2) und geplante Nachresektion



### Postoperatives Schema

- T2b mit vorangegangener inadäquater Tumorresektion (R0 mit Resektionsgrenzen  $\leq 1$  cm, R1 oder R2)



### **Präoperative, neoadjuvante Therapiekonzepte bei lokal fortgeschrittenen Sarkomen in der Primär- oder Rezidivtherapie**

Bei fortgeschrittenen Sarkomen der Stadien IIB und III ( $\geq 2$  der Risikofaktoren: hoher Malignitätsgrad, Tumordurchmesser  $>5$ cm, tiefe Lokalisation), bei denen nicht zuverlässig eine R0-Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann, sind präoperative/neoadjuvante Therapieverfahren zu erwägen. Zu den präoperativen/neoadjuvanten Therapieverfahren zählen neben einer alleinigen Strahlentherapie vor allem multimodale Therapieansätze wie beispielsweise eine kombinierte Chemostrahlentherapie (z.B. im Rahmen des IAWS Registers), Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie, ggfs. auch der Einsatz der isolierten Extremitätenperfusion mit TNF-alpha/Melphalan. Eine alleinige präoperative Chemotherapie kann bei ca. 30% der Patienten zu einer objektiven Remission führen, hat bislang jedoch keinen klar definierten Stellenwert. Zur Bedeutung der zusätzlichen Hyperthermie siehe unter 6.2.5. Die Entscheidung hinsichtlich der im Einzelfall geeigneten Therapie lokal fortgeschrittener und grenzwertig resektabler Sarkome sollte auf jeden Fall interdisziplinär mit/in einem Sarkomzentrum abgestimmt werden. Die Datenerfassung und Auswertung der Behandlungsergebnisse sollte in den Zentren prospektiv erfolgen, aktuell im Kontext der o.g. Registerstudien.

Isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit TNF- $\alpha$  und Melphalan Dieses Therapieverfahren ist zu erwägen bei nicht im Gesunden resektablen, lokal fortgeschrittenen Extremitätensarkomen. Auch in der Rezidivsituation und nach Vorbestrahlung kann hierdurch die lokale Tumorkontrolle verbessert, eine Resektion im Gesunden ermöglicht und eine potenziell mutilierende Operation vermieden werden. Als Palliativmaßnahme bei lokal irresektablem Tumor und bestehender Metastasierung kann die ILP ebenfalls in Einzelfällen indiziert sein.

## **Chemotherapie bei metastasierter oder irresektabler Erkrankung**

### **Standardtherapien bei Nicht-GIST-Weichteilsarkomen**

Für Patienten mit rasch progredienter, symptomatischer Erkrankung oder lokal fortgeschrittenem WTS ist eine Kombinationstherapie mit Adriamycin/Ifosfamid (ADM/IFS) aufgrund der höheren Remissionswahrscheinlichkeit und des längeren progressionsfreien Überlebens bei etlichen WTS-Entitäten zu erwägen. Das Gesamtüberleben wird durch eine ADM/IFS-Kombinationstherapie nicht verbessert. Sofern das Erreichen eines Tumorprogressionsarrests im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht, ist die sequenzielle Monotherapie ein sinnvolles und weniger nebenwirkungsreiches Vorgehen. Die Monotherapie mit Adriamycin in einer Dosierung von 70-80 mg/m<sup>2</sup> stellt daher für die Mehrzahl der Patienten die Erstlinientherapie der Wahl dar. Für die Zweitlinientherapie kommt Ifosfamid in einer Dosierung von ca. 9-12g/m<sup>2</sup> (über 3-5 Tage) in Betracht. Als Zweit-/Drittlinientherapie nach Versagen von Adriamycin und Ifosfamid ist Trabectedin zugelassen, wobei die meisten Studienerfahrungen mit dieser Substanz für Leiomyo- und Liposarkome vorliegen. Für DTIC sind nach Versagen von Adriamycin/Ifosfamid Ansprechraten von 8-17% in älteren Studien beschrieben. Patienten mit kardialen und/oder renalen Problemen, höherem Alter und reduziertem Allgemeinzustand können auch von der (off-label) Gabe von Trofosfamid profitieren. Das Therapieansprechen ist dabei meist durch Tumorstabilisierungen und eher selten durch Tumorremissionen gekennzeichnet. Aktuell wird der Stellenwert von Trofosfamid gegenüber Adriamycin bei älteren Patienten im Rahmen einer randomisierten AIO-Studie verglichen. Palifosfamid, der aktive Metabolit von Ifosfamid, der derzeit in Studien geprüft wird, zeichnet sich v.a. durch sein verbessertes Toxizitätsprofil (Neuro-/Urotheltoxizität) gegenüber Ifosfamid aus. Eine etablierte Therapieoption stellt auch Gemcitabin, ggfs. in Kombination mit Docetaxel (siehe auch weiter unten), dar. Topoisomerase I-Inhibitoren zeigten bei WTS des Erwachsenen nur eine unzureichende Aktivität. Von den neueren Substanzen ist derzeit nur Imatinib bei rezidiviertem/nicht-resektablem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) zugelassen. Vorläufige, experimentelle Daten liegen u.a. für Pazopanib vor (siehe weiter unten). Ergebnisse einer Studie zur Erhaltungstherapie mit Ridaforolimus sind noch nicht publiziert worden.

### **Hochdosistherapie / dosisintensive Therapien**

Ein relevanter klinischer Stellenwert einer hochdosierten, G-CSF- oder stammzellgestützten Therapie in der Behandlung irresektabler, lokal-fortgeschrittener oder metastasierter Weichteilsarkome ist nicht belegt.

## **Verlaufskontrolle / Nachsorge**

Valide, evidenzbasierte Daten zur Tumornachsorge bei Patienten mit Weichteilsarkomen existieren nicht. Die Nachsorgeempfehlungen nach kurativer Therapie lokal begrenzter Nicht-GIST-Weichteilsarkome orientieren sich an der Art und Qualität der Lokalthherapie, dem Malignitätsgrad, der Primärtumorlokalisation, dem histopathologischen Subtyp, den medianen Latenzzeiten für Lokal- und Fernrezidive sowie den im Einzelfall ggfs. vorhandenen Therapieoptionen. Die nachfolgende Tabelle 5 gibt Orientierungspunkte für eine individuelle, risikoadaptierte Nachsorge in Anlehnung an die NCCN-Leitlinien.

**Tabelle 5:** Optionaler Nachsorgeplan - Weichteilsarkome des Erwachsenen

Nachsorgejahre	Jahr 1-3	Jahr 4+5	> 5 Jahre
<b>Hochmaligne - Extremitäten, Körperstamm</b>			
Anamnese, Körperliche Untersuchung	alle 3-6 Monate	alle 6 Monate	1x/Jahr
CT-Thorax (Rö-Thorax)			
Sono-Abdomen	alle 6 Monate		1x/Jahr
Lokale Kontrolle: MRT, CT oder Sono	entspr. vermutetem Risiko, z.B. alle 6 Monate	entspr. vermutetem Risiko, z.B. 1x/Jahr	
<b>Niedrigmaligne - Extremitäten, Körperstamm</b>			
Anamnese, Körperliche Untersuchung	alle 3-6 Monate	1x/Jahr	
CT-Thorax (Rö-Thorax)	alle 6-12 Monate	1x/Jahr	optional
Sono-Abdomen	alle 6-12 Monate		optional
Lokale Kontrolle: MRT, CT oder Sono	entspr. vermutetem Risiko, z.B. alle 6-12 Monate		1x/Jahr
<b>Hochmaligne – intra-/retroperitoneal</b>			
Anamnese, körperliche Untersuchung	alle 3-6 Monate	alle 6 Monate	1x/Jahr
CT-Abdomen/Becken			
Rö-Thorax (CT-Thorax)	alle 6 Monate	alle 6-12 Monate	1x/Jahr
<b>Niedrigmaligne – intra-/retroperitoneal</b>			
Anamnese, körperliche Untersuchung	alle 3-6 Monate	1x/Jahr	
CT-Abdomen/Becken			
Rö-Thorax (CT-Thorax)	Optional, z.B. alle 6-12 Monate	1x/Jahr	

**Literatur:**

Andreou D, Tunn PU. Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma. Recent Results Cancer Res 2009; 179:25-36.

Barner-Rasmussen I, Popov P, Böhling T et al. Microvascular reconstructions after extensive soft tissue sarcoma resections in the upper limb. Eur J Surg Oncol 2010; 36(1):78-83.

Barner-Rasmussen I, Popov P, Böhling T, et al. Microvascular reconstruction after resection of soft tissue sarcoma of the leg. Br J Surg. 2009; 96(5):482-9. Bramwell VH, Eisenhauer EA, Blackstein M, Boos G, Knowling M, Jolivet J, Bogues W (1995) Phase II study of topotecan (NSC 609 699) in patients with recurrent or metastatic soft tissue sarcoma. Ann Oncol. 1995 Oct;6(8):847-9

Cahlon O, Spierer M, Brennan MF et al. Long-Term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. Cancer 2008; 112:2774-2779.



Casali PG, Blay JY on behalf of the ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5): v198-v203

Coindre JM. Grading of soft-tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1448-1453

Demetri GD, Elias AD (1995) Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. In: *Hematology/Oncology Clinics of North America; Sarcomas, Part II* (Hrsg.: Patel S, Benjamin RS), Vol. 9, W.B. Saunders Company, Philadelphia; S: 765-786

Deyrup AT, Weiss. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006; 48: 42-50

Dickinson IC, Whitwell DJ, Battistuta D et al. Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *ANZ J Surg* 2006; 76:104-109.

Domanski HA, Akerman M, Carlen B, et al. Core-needle biopsy performed by the cytopathologist: a technique to complement fine-needle aspiration of soft tissue and bone lesions. *Cancer* 2005; 105:229-239.

Dupuy DE, Rosenberg AE, Punyaratabandhu T, et al. Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. *Am J Roentgenol* 1998; 171:759-762.

Fiore M, Casali PG, Miceli R et al. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:110-117.

Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B. Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma*. 2010;2010:506182. Epub 2010 May 31

Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23:96-104.

Hartmann JT, Schütte J. Neoadjuvante Chemotherapie des lokalisierten Weichteilsarkoms. *Onkologie* 2009; 15:389-397

Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG); European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO). Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):561-70.

Jones KB, Ferguson PC, Deheshi B, et al. Complete femoral nerve resection with soft tissue sarcoma: functional outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(2):401-6.

Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1585-91

Katenkamp D, Katenkamp K. Pathologie der Weichgewebssarkome. *Onkologie* 2009; 15:352-358

Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002; 20:791–796

Mahendra A, Gortzak Y, Ferguson PC, et al. Management of vascular involvement in extremity soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res* 2009; 179:285-99.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. Version V2.2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/sarcoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf)

O'Connor JM, M. Chacón M, F. E. Petracci FE, Chacón RD. Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma (STS): A meta-analysis of published data. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10526)

Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, Papadopolous N, Burgess MA, Plager C, Plunkett W, Benjamin RS (2001) Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol*. 19(15):3483-9

Pervaiz N, Colterjohn N, Farrkhyar 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* 113; 2008: 573-581

Pfannschmidt J, Hoffmann H, Schneider T, Dienemann H. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified? *Recent Results Cancer Res* 2009; 179:321-36.

Potter BK, Adams SC, Pitcher JD Jr et al. Local recurrence of disease after unplanned excisions of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:3093-3100.

Reichardt P, Oechsle K, Pink D, Bokemeyer C, Schneller F, Issels R, Kanz L, Hartmann JT (2003) An open label, non-comparative phase II study of topotecan as salvage treatment for patients with soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs*. 2003 Nov;21(4):481-6.

Santoro A, Tursz T, Mouridsen H et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1537-1545

Sarcoma Meta-analysis Collaboration (1997) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 350: 1647-1654

Schütte J, Taeger G, Ruchholtz S, Stuschke M. Weichteilsarkome. In: *Therapiekonzepte Onkologie* (Hrsg. Seeber S, Schütte J); 2007; Springer-Verlag Heidelberg, S.944-985

Schwarzbach MH, Hohenberger P. Current concepts in the management of retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res* 2009; 179:301-19.

Sleijfer S, Ouali M, Van Glabbeke M, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing therapy (IFM) in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS) treated in EORTC-STBSG studies *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10509), und *Eur J Cancer* 2010; 46; 72-83

Taeger G, Grabellus F, Podleska LE et al. Isolierte Extremitätenperfusion zur lokalen Tumorkontrolle an den Gliedmaßen. *Onkologe* 2009; 15: 382-388

TNM-Klassifikation maligner Tumoren; 7. Auflage (2010) Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Tunn PU, Kettelhack C, Dürr RH: Standardized approach to the treatment of adult soft tissue sarcoma of the extremities. *Recent Results in Cancer Res* 2009; 179:211-228.

van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. (1999). Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 17:150-157

Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (2002) Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 38(4):543-9

Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al. Metaanalysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:339-347

Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M; Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow/stem cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a systematic review. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1197-205.

White LM, Wunder JS, Bell RS et al. Histological assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1439-1445.

WHO classification of soft tissue tumors (2002). In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens H (Hrsg) *Pathology & Genetics: Tumors of Soft Tissue and Bone*. IARC Press, Lyon; S. 9-224

Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P, Le Cesne A, Gronchi A et al. EORTC Soft Tissue & Bone Sarcoma Group. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): Interim analysis of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 25, 2007: 10008

## **Subtypenspezifische Therapieaspekte**

Voraussetzung für differenzielle, subtypenorientierte Therapieansätze ist eine verlässliche histopathologische Diagnosestellung bzw. referenzpathologische Begutachtung. Sofern diese fehlt, sind differenzialtherapeutische Behandlungsansätze kritisch zu bewerten.

**Tabelle 6:** Therapieoptionen mit möglicher präferenzzieller Aktivität bei verschiedenen WTS-Subtypen

Tumortyp	Eventuelle Therapieoptionen <sup>1</sup>
Synovialsarkom	Ifosfamid + Adriamycin, Trabectedin
Liposarkom	Adriamycin, Ifosfamid, Trabectedin, G
Leiomyosarkome	Adriamycin, Ifosfamid, Gemcitabin ± I
uterine Leiomyosarkome	Adriamycin (±DTIC / ±Ifosfamid), G Trabectedin
Endometriale Stromasarkome (low-grade)	Aromataseinhibitoren, Gestagene, GnR
Gastrointestinale Stromatumoren	Imatinib, Sunitinib
Dermatofibrosarcoma protuberans (t:17;12)	Imatinib
Desmoide	NSAID, Tamoxifen, Interferon, (lipo Methotrexat, Imatinib, Sorafenib
Angiosarkome (Haut/Kopf)	Adriamycin, Paclitaxel, Gemcitabin Bevacizumab*
Non-Lipo/Non-LMS (MFH; pleomorphe, undifferenzierte Sarkome, NOS, etc)	Adriamycin+Ifosfamid, Gemcitabin Sorafenib?*
Rhabdomyosarkome	Adriamycin/Actinomycin-D, O Topoisomerase-I-Inhibitoren
Alveolarzellsarkom	Sunitinib* , Cediranib*
MPNST	Adriamycin, Ifosfamid, Gemcitabin±V Kombinationen

Solitärer fibröser Tumor	Temozolomid+Bevacizumab, Sunitinib
Tenosynovialer Riesenzelltumor/ Pigmentierte villonoduläre Synovitis	Imatinib
Chordome	Imatinib, Sunitinib*, Erlotinib*

<sup>1</sup>: Die Reihenfolge der gelisteten Substanzen/Kombinationen präjudiziert keine Therapiesequenzen

\*: experimentell

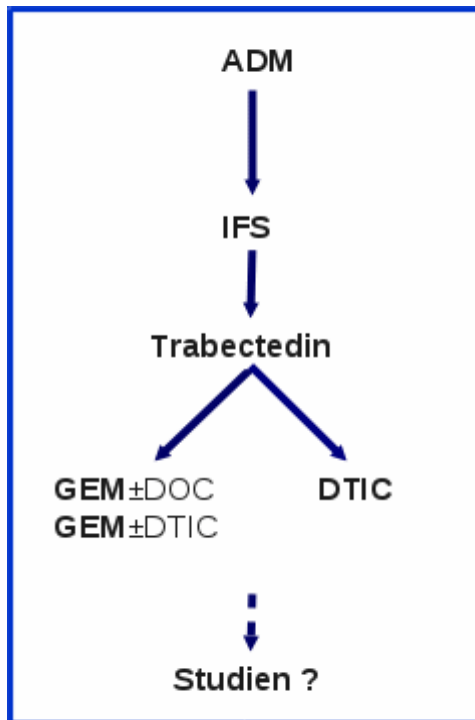
### **Lipo- und Leiomyosarkome (L-Sarkome)**

Liposarkome (LS) und Leiomyosarkome (LMS) stellen mit 10-15% und 15-25% die häufigsten Entitäten dar.

#### **Liposarkome**

Adriamycin und Ifosfamid stellen wirksame Zytostatika bei Liposarkomen dar. In einer EORTC-Analyse wiesen Liposarkome eine signifikant höhere Remissionsrate auf anthrazyklinhaltige Chemotherapien auf als andere Entitäten. Vor allem die myxoiden LS scheinen mit einer höheren Remissionsrate auf anthrazyklinhaltige Therapien assoziiert zu sein als gut-differenzierte/entdifferenzierte und andere LS (48% vs. 11% vs. 18%). Neben Adriamycin und Ifosfamid ist Trabectedin als Zweit-/Drittlinientherapie zugelassen. In Phase II-Studien mit Trabectedin wurden Remissionsraten von ca. 6-20% und ein Progressionsarrest bei 40% der Patienten beobachtet. Für myxoide LS wurde mit Trabectedin eine Remissionsrate von 51% in einer retrospektiven Analyse beschrieben, wobei diese Ergebnisse in einer prospektiven Studie nicht bestätigt wurden. Gemcitabin und DTIC können bei LS ebenfalls wirksam sein.

*Liposarkome: möglicher Therapiealgorithmus*



#### Literatur:

Benjamin R, Legha S, Patel S, Nicaise C (1993) Single-agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the M.D. Anderson Experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 31 (Suppl. 2): 174-179

Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT, Verweij J, Wagener T, Steward W, Poveda A, Vestlev PM, Thomas D, Sylvester R. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 1991 Apr;2(4):307-9.

Chawla S, Rosen G, Lowenbraun S (1990) High dose ifosfamide (HDI) therapy in metastatic soft tissue sarcomas (STS). *Proc Am Assoc Cancer Res* 31: 198

Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, Hande KR, Keohan ML, Samuels BL, Schuetze S, Lebedinsky C, Elsayed YA, Izquierdo MA, Gómez J, Park YC, Le Cesne A. . Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4188-96

Demetri GD, Elias AD (1995) Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. In: *Hematology/Oncology Clinics of North America; Sarcomas, Part II* (Hrsg.: Patel S, Benjamin RS), Vol. 9, W.B. Saunders Company, Philadelphia; S: 765-786

Elias AD, Eder JP, Shea T, Begg CB, Frei III E, Antman KH (1990) High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: A phase I study. *J Clin Oncol* 8: 170-178

Garcia Del Muro X, Fra J, Lopez Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez Trufero J, Casado A, Cruz J, Gómez España MA, Lavernia J. Randomized phase II study of

dacarbazine plus gemcitabine versus DTIC alone in patients with advanced soft tissue sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 10529)

Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, Sanfilippo R, Casieri P, Collini P, Dileo P, Spreafico C, Stacchiotti S, Tamborini E, Tercero JC, Jimeno J, D'Incalci M, Gronchi A, Fletcher JA, Pilotti S, Casali PG. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):595-602

Hartmann JT, Oechsle K, Huober J, Jakob A, Azemar M, Horger M, Kanz L, Bokemeyer C An open label, non-comparative phase II study of gemcitabine as salvage treatment for patients with pretreated adult type soft tissue sarcoma.. *Invest New Drugs*. 2006 May;24(3):249-53

Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 41; 2005: 2853-60

Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, van Oosterom AT, Clemons MJ, Kamby C, Hermans C, Whittaker J, Donato di Paola E, Verweij J, Nielsen S (2001) Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2001 May;37(7):870-7

LeCesne A, Anteine E, Spielmann M (1995) High-dose ifosfamide: Circumvention of resistance of standard-dose ifosfamide. *J Clin Oncol* 13: 1600-1608

Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetze SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2755-63. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3790

Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, et al. (1998) High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer* 78:1634-1639

Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q, et al. (2000) Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 36:61-67

Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, Gatti C, Raffo P, Villani G, Toma S (1997) Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 8: 1159-1162

Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopoulos N, Plager C, Burgess MA, Hays C, Benjamin RS (1997) High-dose ifosfamide in bone and soft tissuesarcomas: results of phase II

and pilot studies - dose-response and schedule dependence. J Clin Oncol 15: 2378-2384

Schütte J, Kellner R, Seeber S (1993) Ifosfamide in the treatment of soft-tissue sarcomas: experience at the West German Tumor Center, Essen. Cancer Chemother Pharmacol 31 (Suppl 2): S194-S198

Schütte J, Taeger G, Ruchholtz S, Stuschke M. Weichteilsarkome. In: Therapiekonzepte Onkologie (Hrsg. Seeber S, Schütte J); 2007; Springer-Verlag Heidelberg, S.944-985

Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, Hogendoorn PC, Verweij J, Blay JY. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas An exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). Eur J Cancer. 2010 Jan;46(1):72-83

van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. (1999). Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J Clin Oncol 17:150-157

van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (2002) Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. Eur J Cancer. 2002 Dec;38(18):2397-406.

### **Leiomyosarkome (LMS)**

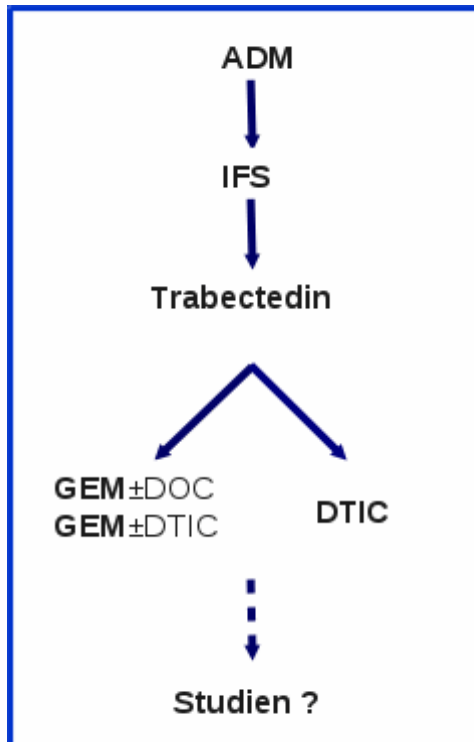
Sowohl Adriamycin als auch Ifosfamid zeigen bei LMS eine zufriedenstellende Aktivität, wobei die Kombinationstherapie nach retrospektiven Daten der EORTC nicht notwendigerweise zu besseren Remissionsraten führt. Als Zweit-/Drittlinientherapie kommt ebenso wie bei Liposarkomen vor allem Trabectedin in Betracht. Die 6-Monats-Progressionsarrestrate für Trabectedin liegt bei ca. 35-50%. Weitere Optionen beinhalten eine Therapie mit Gemcitabin +/- Docetaxel (siehe unten). Präliminäre Daten von Phase II-Studien mit dem Studienendpunkt des Progressionsarrests deuten auf eine mögliche Aktivität von Sorafenib und Pazopanib hin. Diese Daten bedürfen jedoch einer Bestätigung durch randomisierte Studien.

Bei LMS nicht-uterinen Ursprungs kommt neben den zugelassenen Standardsubstanzen Adriamycin, Ifosfamid und Trabectedin auch eine Therapie mit Gemcitabin ± Docetaxel in Betracht. In 2 prospektiven, randomisierten Phase II-Studien wurde eine Monotherapie mit Gemcitabin (als ‚fixed-dose-rate‘-Infusion) mit der Kombinationstherapie von Gemcitabin und Docetaxel verglichen. Während in der US-amerikanischen SARC-002 Studie, die neben LMS auch andere Entitäten beinhaltete, eine höhere Remissionsrate und ein verlängertes progressionsfreies Überleben für die Kombination beschrieben wurden, konnte dies in der Analyse der französischen TAXOGEM-Studie nicht beobachtet werden. Solange der Effekt von



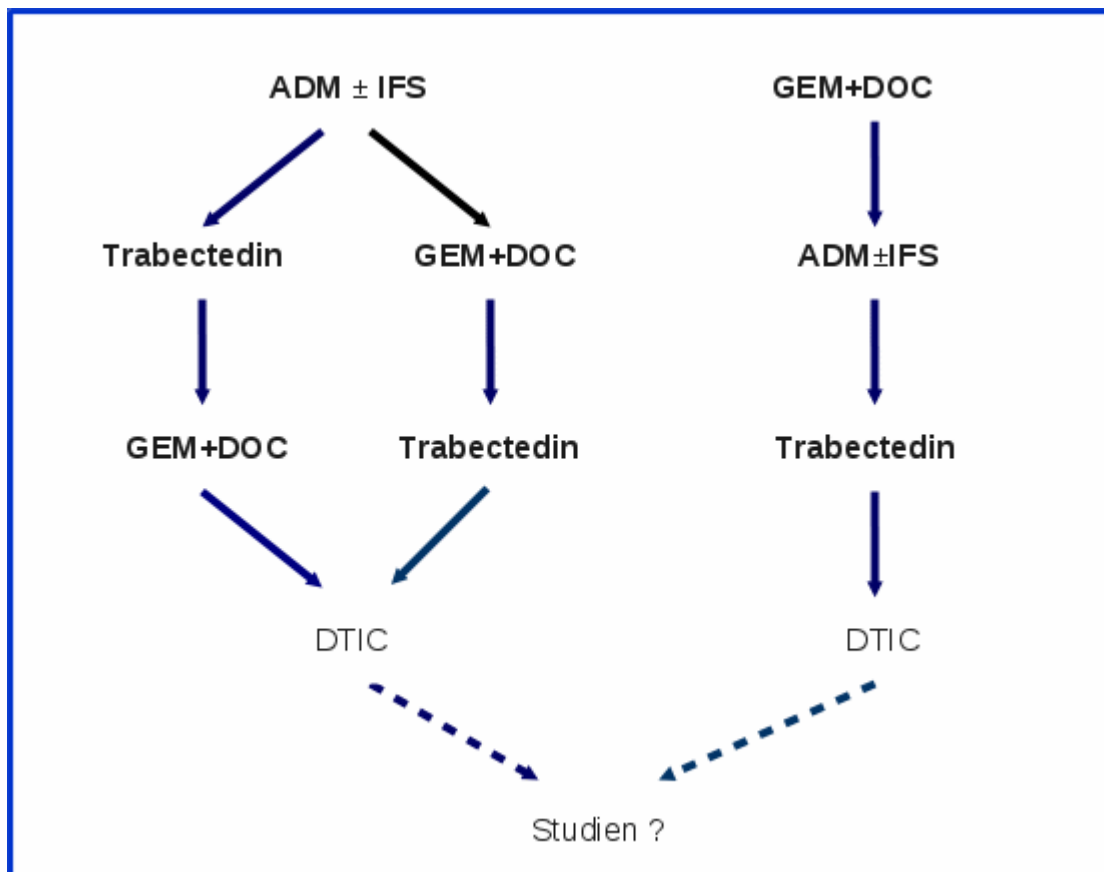
Docetaxel bei diesen Entitäten somit nicht geklärt ist, ist eine Gemcitabin-Monotherapie mit einer Remissionsrate von 5-10% und einer 6-Monats-Progressionsarrestrate von 40-50% als eine gut verträgliche, zusätzliche Therapieoption anzusehen.

*Nicht-uterine Leiomyosarkome: möglicher Therapiealgorithmus*



Uterine LMS zeigen ein Ansprechen u.a. auf Adriamycin, Ifosfamid, Trabectedin sowie Gemcitabin + Docetaxel. Obwohl der Stellenwert von Docetaxel anhand der Daten der TAXOGEM-Studie nicht eindeutig geklärt ist, gilt Gemcitabin+Docetaxel als etablierte Therapiekombination mit Remissionsraten von 27-36%. Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie bei uterinen LMS ist unklar.

*Uterine Leiomyosarkome: möglicher Therapiealgorithmus*



#### Literatur (siehe zusätzlich unter 'Liposarkome')

Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, Hande KR, Keohan ML, Samuels BL, Schuetze S, Lebedinsky C, Elsayed YA, Izquierdo MA, Gómez J, Park YC, Le Cesne A. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4188-96.

Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, Abulafia O, Rose PG, Homesley HD. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol*. 2008 Jun;109(3):323-8

Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2008 Jun;109(3):329-34

Judson IR et al. Trabectedin (Tr) in the treatment of advanced uterine leiomyosarcomas (U-LMS): Results of a pooled analysis of five single-agent phase II studies using the recommended dose. *J Clin Oncol* 28:7s, 2010 (suppl; abstr 10028)

Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, Livingston MB, Cooney MM, Hensley ML, Mita MM, Takimoto CH, Kraft AS, Elias AD, Brockstein B, Blachère NE, Edgar MA, Schwartz LH, Qin LX, Antonescu CR,

Schwartz GK. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. . J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3133-40

Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetze SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. J Clin Oncol. 2007 Jul 1;25(19):2755-63. Erratum in: J Clin Oncol. 2007 Aug 20;25(24):3790

Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, et al. (1985). Treatment of recurrent advanced uterine sarcoma: A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide. Cancer 55: 1648-1653

Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. (1983). A randomized study of adriamycin with and without dimethyl trazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. Cancer 52: 626-632

Pautier P, Bui Nguyen B, Penel N, et al. Final results of a FNCLCC French Sarcoma Group multicenter randomized phase II study of gemcitabine (G) versus gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma (LMS). J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 10527)

Seddon BM, Scurr MR , Jones RL, Wood Z, Propert-Lewis C, A'Hern R,. Whelan JS,. Judson IR. Phase II study of gemcitabine and docetaxel as first-line chemotherapy in locally advanced/metastatic leiomyosarcoma. ASCO Meeting Abstracts May 20 2009: 10528

Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schöffski P, Collin F, Pandite L, Marreaud S, De Brauwier A, van Glabbeke M, Verweij J, Blay JY. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3126-32.

Sutton G, Blessing J, Hanjani P, Kramer P.. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2005 Mar;96(3):749-52

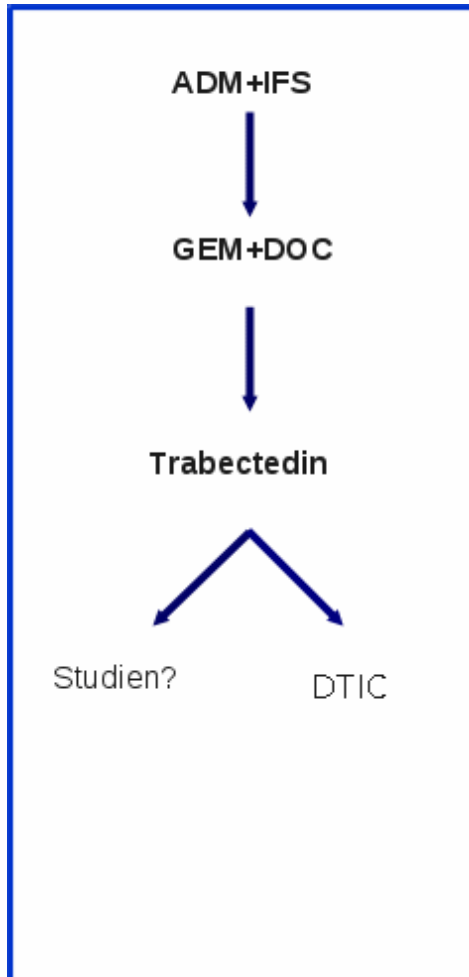
Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study Gynecol Oncol. 1996 Aug;62(2):226-9

### **Pleomorphe Sarkome / Undifferenzierte Sarkome, NOS (früher MFH)**

Für undifferenzierte, pleomorphe Sarkome (not otherwise specified' [NOS]) (früher meist MFH) gelten die Standardindikationen für Adriamycin und Ifosfamid. Bei symptomatischer, rasch progredienter Erkrankung ist eine Kombinationstherapie sinnvoll. Die Ergebnisse der SARC-002 Studie mit Gemcitabin+Docetaxel zeigten eine Remissionsrate von 32% bei 19 Patienten mit MFH bzw.

hochmalignem/undifferenziertem pleomorphen Sarkom. Für Trabectedin wurde in einer Phase II-Studie bei einigen MFH-Patienten (5/6) ein Progressionsarrest beobachtet. Daten zu Kinaseinhibitoren sind bisher als präliminär anzusehen.

*Pleomorphe/undifferenzierte Sarkome (NOS): möglicher Therapiealgorithmus*



**Literatur:**

Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, Lorigan P, Rodenhuis S, Ray-Coquard I, Bonvalot S, Collin F, Jimeno J, Di Paola E, Van Glabbeke M, Nielsen OS. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):576-84. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5276

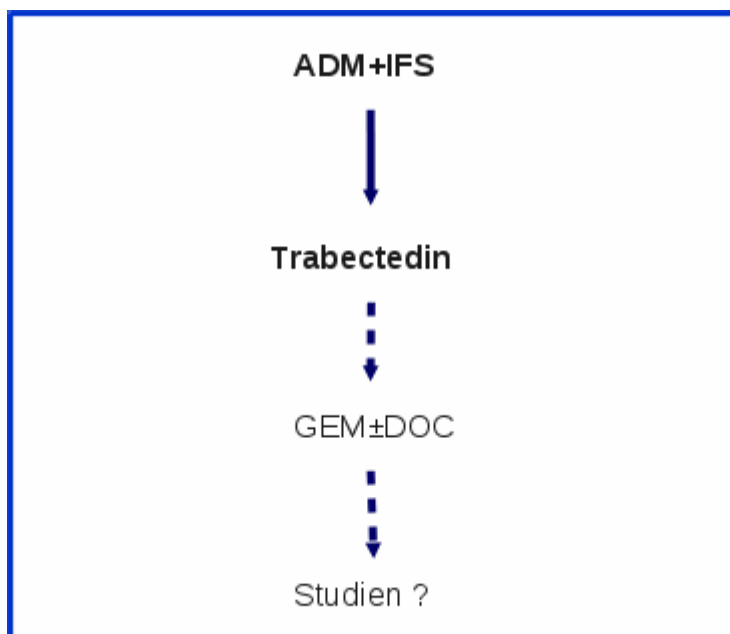
Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebe DA, Okuno SH, Samuels B, Fanucchi M, Harmon DC, Schuetz SM, Reinke D, Thall PF, Benjamin RS, Baker LH, Hensley ML. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1;25(19):2755-63. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3790

Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, Hogendoorn PC, Verweij J, Blay JY. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas An exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). Eur J Cancer. 2010 Jan;46(1):72-83

## Synovialsarkome

Synovialsarkome (SS) repräsentieren ca. 6-9% aller Weichteilsarkome (WTS). Etwa 80% treten an Extremitäten und 20% am Körperstamm auf. Histopathologisch wird zwischen mono- und biphasischen sowie undifferenzierten SS unterschieden. Mehr als 90% weisen eine Translokation t(X;18) auf (SYT/SSX1- oder SYT/SSX2 Fusion). Die prognostische Relevanz der unterschiedlichen Translokationen ist derzeit unklar. Synovialsarkome weisen ein gutes Ansprechen auf Adriamycin und vor allem auf höher dosiertes Ifosfamid auf. In einer retrospektiven Analyse des Royal Marsden Hospital fand sich eine Remissionsrate von 58% für die Kombination von Adriamycin+Ifosfamid. Für Trabectedin wurde in einer retrospektiven Analyse von 39 Patienten eine PR-Rate von 18%, eine Progressionsarretrate von 51% und eine 6-Mo-PFS-Rate von 23% beschrieben ; in einer weiteren Analyse wurde eine Progressionsarretrate von 61% bei 18 Patienten beobachtet.. In einer Phase II Studie der EORTC zeigten sich erste interessante Ergebnisse mit Pazopanib. Konfirmatorische Daten bzw. Ergebnisse einer randomisierten Studie mit dieser Substanz liegen derzeit jedoch nicht vor.

### *Synovialsarkome: möglicher Therapiealgorithmus*



### Literatur:

Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, Lorigan P, Rodenhuis S, Ray-Coquard I, Bonvalot S, Collin F, Jimeno J, Di Paola E, Van Glabbeke M, Nielsen OS. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue

sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial.

Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, et al. Synovial sarcoma: uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*. 1994;73:2506-2511

Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):437-44

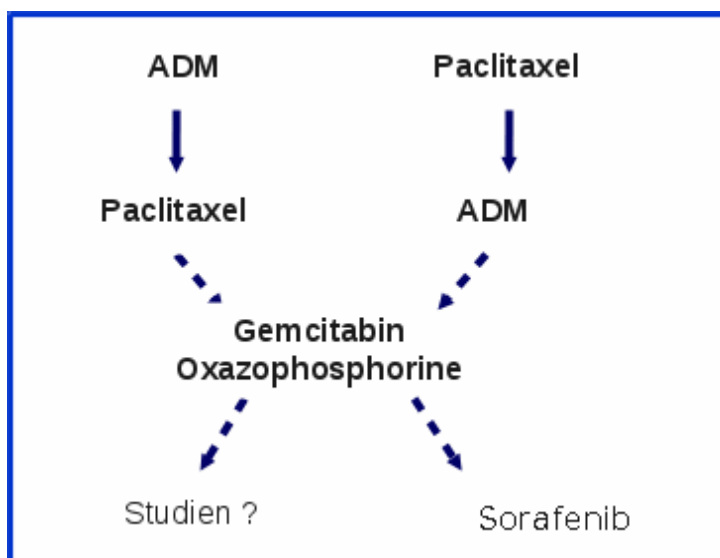
Dileo P, Sanfilippo R, Grosso F, et al. Trabectedin (T) in advanced, pretreated synovial sarcomas (SS): A retrospective analysis of 39 patients (pts) from three European institutions. *J Clin Oncol* 28, No 7S (abstract 10030), 2010

### Angiosarkome

Angiosarkome, die neben den epitheloiden Hämangioendotheliomen zur Gruppe der vaskulären Sarkome zählen, repräsentieren ca. 2% aller Weichteilsarkome. Anthrazykline und Taxane (getestet wurde vorwiegend Paclitaxel) weisen eine hohe Wirksamkeit mit Remissionsraten von 50-80% für Adriamycin und ca. 20-80% für Taxane (Paclitaxel) auf. Auch für Gemcitabin wurden in mehreren Phase II-Studien und Kasuistiken Patienten beschrieben, die ein teilweise langanhaltendes Therapieansprechen zeigten, so dass Gemcitabin neben Oxazophosphorinen als weitere Therapieoption in Betracht kommt.

Der VEGFR-Inhibitor Sorafenib wurde bisher in 3 Studien untersucht und zeigte Remissionsraten von 11-14% mit medianen Zeiten bis zur Progression von ca. 5 Monaten. In bisher nur einer Studie mit 26 Patienten wurde für Bevacizumab eine Remissionsrate von 12% beschrieben.

*Angiosarkome: möglicher Therapiealgorithmus*



**Literatur:**

Agulnik M, Okuno SH, Von Mehren M, et al. An open-label multicenter phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 10522)

Fata F, O'Reilly E, Ilson D, Pfister D, Leffel D, Kelsen DP, Schwartz GK, Casper ES (1999) Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer*. 86(10):2034-7

Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy [published correction appears in *Cancer J*. 2005;11:354]. *Cancer J*. 2005;11:241-247

Gautam U, Hurley J, Silva OE, Benedetto PW, Robles C. Gemcitabine: an active chemotherapeutic agent for angiosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 2002 (abstr 2931)

Maki RG, Keohan ML, Undevia SD, et al. Sorafenib Sarcoma Study Group. Updated results of a phase II study of oral multi-kinase inhibitor sorafenib in sarcomas, CTEP study #7060. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10531)

Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, Livingston MB, Cooney MM, Hensley ML, Mita MM, Takimoto CH, Kraft AS, Elias AD, Brockstein B, Blachere NE, Edgar MA, Schwartz LH, Qin LX, Antonescu CR, Schwartz GK. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(19): 3133–3140

Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998;16:2445-2451

Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Kerbrat P, Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5269-74

Penel N, I. Ray-Coquard I, A. Cioffi A et al. A stratified phase II trial investigating sorafenib (SORA) in patients (pts) with metastatic or locally advanced angiosarcoma (AS). *J Clin Oncol* 28: abstract 10026, 2010

Ryan CW, von Mehren M, Rankin CJ, Goldblum JR, Demetri GD, Bramwell VH, Borden EC. Phase II intergroup study of sorafenib (S) in advanced soft tissue sarcomas (STS): SWOG 0505. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 10532)

Saroha S, Litwin S, von Mehren M. Retrospective review of treatment for angiosarcoma at Fox Chase Cancer Center over the past 15 years. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 10034

Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, Hartmann JT, Judson I, Thyss A, Hogendoorn PC, Marreaud S, Van Glabbeke M, Blay JY. Paclitaxel in patients with advanced

angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer. 2008 Nov;44(16):2433-6 Schwartz LH, Qin LX, Antonescu CR, Schwartz GK. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3133-40

Skubitz KM, Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. Cancer. 2005 Jul 15;104(2):361-6

### **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)**

DFSP stellen lokal rezidivierende Weichgewebstumoren dar, die durch eine Translokation t(17;22) charakterisiert sind und die üblicherweise lokal - chirurgisch mit weitem Sicherheitsabstand > 3 cm und strahlentherapeutisch - behandelt werden. Sofern die o.g. Massnahmen ausgeschöpft sind oder aufgrund eines zu grossen Resektionsausmasses nicht in Betracht kommen, ist eine Therapie mit Imatinib indiziert, das als PDGFR-Inhibitor in mehreren kleinen eine Ansprechraten von 36-100% zeigte. Imatinib kann auch bei entdifferenzierten, metastasierten DFSP (fibrosarkomatöse DFSP; DFSP-FS) wirksam sein, sofern sich eine t(17;22) nachweisen lässt. Die zugelassene Imatinib-Dosis bei DFSP beträgt 800 mg/Tag, wobei ein kürzlicher Vergleich zwischen 400 mg und 800 mg – bei allerdings insgesamt kleinen Fallzahlen - keinen eindeutigen Unterschied zeigte. Die Dauer einer präoperativen Imatinib-Therapie zur Reduktion des Resektionsausmasses ist nicht geklärt und sollte nach vorliegenden Daten – je nach Ansprechen – ca. 3-4 Monate betragen.

#### **Literatur:**

Maki RG, Awan RA, Dixon RH, Jhanwar S, Antonescu CR. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. Int J Cancer 2002;100:623-626

McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. J Clin Oncol. 2005 Feb 1;23(4):866-73

McArthur GA. Molecular targeting of dermatofibrosarcoma protuberans: a new approach to a surgical disease. J Natl Compr Canc Netw. 2007 May;5(5):557-62

Rutkowski P, van Glabbeke M, Rankin CJ et al. Imatinib Mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: Pooled analysis of two phase II clinical trials. J Clin Oncol, 2010:1772-1779

Sawyers CL. Imatinib GIST keeps finding new indications: successful treatment of dermatofibrosarcoma protuberans by targeted inhibition of the platelet-derived growth factor receptor. J Clin Oncol 2002 Sep 1;20(17):3568-9.

### **Desmoide / Aggressive Fibromatose (AF)**

Desmoide /AF können spontan (extra- und intraabdominell) auftreten und finden sich gehäuft bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) bzw. Gardner-



Syndrom. In letztgenannten Situationen liegt meist eine intraabdominelle, mesenteriale Tumorlokalisation mit Ummauerung der Mesenterialgefäße vor. Sporadische AF sind meist am Körperstamm oder im Bereich der Extremitäten lokalisiert und sind lokalen Verfahren leichter zugänglich. Resektion und Strahlentherapie sind die bevorzugten Therapiemodalitäten bei diesen zu Lokalrezidiven neigenden, niedrigmalignen Weichgewebstumoren. Im Fall nicht resektabler Desmoide im Bereich der Extremitäten ist auch eine isolierte Extremitätenperfusion mit TNF-alpha und Melphalan zu erwägen. Bislang nicht eindeutig geklärt sind der Stellenwert einer R0-Resektion zulasten mutilierender Resektionsverfahren und die Bedeutung einer adjuvanten Strahlentherapie. Auch bei resektablen Tumoren können präoperative medikamentöse Verfahren diskutiert werden, wodurch bei einem kleinen Teil der Patienten eine Resektion vermieden werden kann.

Zur medikamentösen Therapie der lokal rezidierten, nicht resektablen oder nur mutilierend resektablen und nicht strahlentherapeutisch therapierbarer AF gibt es verschiedene Optionen. Hierzu zählen beispielsweise antihormonelle Therapien, wobei neben Gestagenen und Androgenen v.a. Tamoxifen und Toremifen eingesetzt wurden. Sowohl für antihormonelle Maßnahmen als auch für nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) und Interferon gilt, dass die optimalen Dosierungen unbekannt sind und dass nur wenige Fallserien mit kleinen Patientenzahlen und heterogenen Patientenkollektiven (sporadische AF, FAP-assoziierte AF, Primär- oder Rezidivtherapie) existieren. Die in kleinen Fallserien mit einer Antiöstrogentherapie erzielten Ansprechraten betragen zwischen ca. 25-50% und etwa 20-30% Tumorstabilisierungen. Die verwendeten Dosierungen betragen 20-160 mg Tamoxifen/Tag bzw. 200 mg Toremifen/Tag. Mit NSAID/COX-2-Inhibitoren wie Indomethacin (75-300 mg/Tag) oder Sulindac (300 mg/Tag) wurden in kleinen Fallserien heterogener Patientenkollektive Ansprechraten von etwa 20-50% und Stabilisierungen bei ca. 20-30% beschrieben. Mit der Kombination von Tamoxifen (120 mg/Tag) und Sulindac (300 mg/Tag) bzw. Celecoxib (400 mg/Tag) wurden Ansprechraten von 13-63% berichtet. Für Interferon-alpha liegen nur wenige Fallberichte oder Fallserien < 5 Patienten vor, so dass eine vergleichende Einschätzung der Ansprechraten nicht möglich ist. Die verwendete Dosierung von Interferon-alpha betrug 3x10<sup>6</sup> IU dreimal wöchentlich bis täglich. Für eine Erhaltungstherapie nach weiter Resektion plus/minus Strahlentherapie mit antihormoneller Therapie, NSAID oder Interferon gibt es keine gesicherte Datenlage, wobei in einzelnen Fällen so verfahren wurde. Als PDGFR-Inhibitoren wurden Imatinib und Sorafenib getestet. Mit Imatinib (400 mg/Tag mit Dosisescalation bei Progression) wurden im Fall lokal progredienter/rezidivierter AF bei teils ausgiebig vorbehandelten Patienten Remissionsraten von 10-15% und eine 12-Monats-Progressionsarrestrate von 37-66% beschrieben. Für Sorafenib (400 mg/Tag) wurden in einer kleineren Serie von 13 Patienten eine Remissions- und Progressionsarrestrate von je 46% berichtet.

Sofern diese Maßnahmen für eine Krankheitskontrolle nicht ausreichen, kommt eine konventionelle Chemotherapie in Betracht. Dabei scheinen anthrazyklinhaltige Regime entsprechend retrospektiven Daten die besten Ansprechraten aufzuweisen, gefolgt von Methotrexat und Vinka-Alkaloid-haltigen Regimen. Letztere sind vorrangig aufgrund der oftmals längerfristig notwendigen Therapiedauer und der Langzeittoxizitäten der Therapie zu erwägen. Auch Vinorelbin weist eine Aktivität auf und kann Vinblastin ersetzen. Vorrangig in Fällen rasch progredienter,

lebensbedrohlicher AF kommen klassische anthrazyklinbasierte Chemotherapien (z.B. Adriamycin plus DTIC [ADIC], in Betracht. Die Therapiedauer erstreckt sich häufig über > 4-6 Monate, da sich Remissionen sowohl bei antihormoneller Therapie, NSAID, Tyrosinkinaseinhibitoren und Chemotherapie oft erst nach etlichen Monaten manifestieren. *Desmoide / aggressive Fibromatose: mögliche medikamentöse Therapieoptionen*

en 120 mg/Tag + NSAID (z.B. n oder Indometacin oder andere)	<b>Interferon-α</b> 3x10 <sup>6</sup> IU 3x/Wo	<b>Vinblastin</b> 6 mg/m <sup>2</sup> (max. 10 mg GD) (ersatzweise <i>Vinorelbin</i> ) + <b>Methotrexat</b> 30 mg/m <sup>2</sup> (max. 60 mg GD) q 1Wo	<b>VAC</b> Vincristin 1,5 mg/m <sup>2</sup> T1 Actinomycin 1 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-3 Cyclophosphamid 1200 mg/m <sup>2</sup> T 1, q 3-4 Wo
<b>Doxorubicin</b> (vorzugsweise liposomales, Langzeittoxizität)	<b>ADIC</b> ADM 20 mg/m <sup>2</sup> DI + DTIC 150 mg/m <sup>2</sup> DI Tag 1-4, q 4 Wo	<b>Sorafenib</b> 400 mg/Tag	<b>Imatinib</b> 400 mg/Tag (Dosisescalation)

### Literatur:

Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 2001;92:1259-1264.

Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2006;24:102-105.

Gounder et al.; Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis (DT/DF). *J Clin Oncol* 28: abstract 10013, 2010

Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004;100:612-620.

Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol*. 2006;24:1195-1203

Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol*. 2003 Feb;14(2):181-90

Mace J, Sybil Biermann J, Sondak V, et al. Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer*. 2002;95:2373-2379.

Patel SR, Benjamin RS. Desmoid tumors respond to chemotherapy: defying the dogma in oncology. [editorial]. *J Clin Oncol* 2006 Jan 1;24:11-12.

Skapek SX, Hawk BJ, Hoffer FA, et al. Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children. *J Clin Oncol* 1998;16:3021-3027.

Wcislo G, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Control of aggressive fibromatosis by treatment with imatinib mesylate: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007 Aug;133:533-538.

Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999;22:193-195.

Weiss AJ, Lackman RD. Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer* 1989;64:1192-1194.

### **Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)**

Maligne Schwannome bzw. MPNST können sporadisch oder vor allem im Kontext der Neurofibromatose-1 (NF-1) auftreten. Sie machen ca. 5% aller Weichgewebstumoren aus. Für Adriamycin + Ifosfamid wurde in einer britischen Analyse eine Remissionsrate von 18% beschrieben. In einer kürzlichen EORTC-Analyse von 175 Patienten wurde eine Ansprechrate von 21% für adriamycinhaltige Therapien beschrieben, wobei die Kombination von ADM/IFS die besten Ergebnisse zeigte (RR: ADM 11%; IFS 5%; ADM/IFS 46%; 6-Mo-PFS: ADM 21%, IFS 19%, ADM/IFS 50%). Auch über die Wirksamkeit platinhaltiger Therapien wurde in Einzelfällen berichtet. Für Gemcitabin bzw. Gemcitabin/Vinorelbin liegen ebenfalls Fallberichte vor mit einer partiellen Remission und einer Befundstabilität von > 4 Monaten. In einem Fallbericht wurde über die Wirksamkeit von Sorafenib bei einer Patientin mit MPNST berichtet. In der CTEP-7060-Studie wurde bei 2 Patienten mit MPNST ein ‚minor response‘ mit Sorafenib-Therapie beschrieben.

### **Literatur:**

Ambrosini G, Cheema HS, Seelman S, Teed A, Sambol EB, Singer S, Schwartz GK. Sorafenib inhibits growth and mitogen-activated protein kinase signaling in malignant peripheral nerve sheath cells. *Mol Cancer Ther*. 2008 Apr;7(4):890-6

Ammoun S, Flaiz C, Ristic N, Schuldt J, Hanemann CO. Dissecting and targeting the growth factor-dependent and growth factor-independent extracellular signal-regulated kinase pathway in human schwannoma. *Cancer Res*. 2008 Jul 1;68(13):5236-45

Gudena V, Verma N, Post G, Kizziah M, Fenning R, Montero AJ. Metastatic chest wall malignant schwannoma responding to sorafenib: case report and literature review. *Cancer Biol Ther*. 2008 Jun;7(6):810-3

Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S et al. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer* 2008; 112(7): 1585–1591

Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histologic soft tissue sarcoma (STS) subtypes and as a prognostic factor for MPNST: An EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) study. *Ann Oncol*.2011; 22(1):207-14;

Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(19): 3133–3140

Morgan JA, George S, Desai J, St. Amand M, Horton D, Wilkins E, Manola J, Demetri GD. Phase II study of gemcitabine/vinorelbine (GV) as first or second line chemotherapy in patients with metastatic soft tissue sarcoma. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 9009

Schoeler D, Kunitz A, Reichardt P. Gemcitabine in heavily pretreated adult soft tissue sarcoma patients. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 20524

Steins MB, Serve H, Zühlendorf M et al. Carboplatin/etoposide induces remission of metastasised malignant peripheral nerve tumours (malignant schwannoma) refractory to first-line therapy. Oncol Rep. 2002 May-Jun;9(3):627-30.

### **Klarzellsarkome**

Klarzellsarkome, früher als maligne Melanome der Weichteile bezeichnet, lassen sich heute durch RT-PCR oder FISH mit Nachweis spezifischer genetischer Aberrationen (EWS-ATF1; t(12;22) von Melanomen differenzieren. Meist treten sie an Extremitäten jüngerer Patienten auf mit Beteiligung von Sehnen, Aponeurosen und fasziärer Strukturen. Lymphknotenmetastasen sind bei bis zu 40% der Patienten nachweisbar. Klarzellsarkome sind durch eine hohe Chemotherapieresistenz gekennzeichnet, so dass vorzugsweise chirurgische Therapiemaßnahmen (Metastasektomien; Lymphadenektomien) oder der Einfluß in Therapiestudien zu erwägen sind. Prinzipiell kommen zwar für Sarkome zugelassene Substanzen/Regime in Betracht. Jedoch sind nicht nur die Ansprechraten sondern vor allem auch das mediane progressionsfreie Intervall mit 2-3 Monaten selbst nach nebenwirkungsintensiveren Therapieregimen wie Adriamycin/Ifosfamid sehr gering.

### **Literatur:**

Constantinidou et al., Systemic therapy in clear cell sarcoma. J Clin Oncol 28: abstract 10098, 2010

Stacchiotti et al. Clear cell sarcoma (CCR): Clinical behaviour and response to chemotherapy. J Clin Oncol 28: abstract 10096, 2010

### **Alveolarzellsarkome**

Alveolarzellsarkome (alveoläre Weichteilsarkome; ASPS) sind durch eine t(X;17)-Translokation gekennzeichnet und weisen häufig - auch unbehandelt - nur eine geringe Progression oder einen Wachstumsarrest über längere Zeiträume auf. ASPS sind als relativ chemotherapieinsensitive Tumoren anzusehen. Valide Daten zu Progressionsarresten verschiedener konventioneller Zytostatika liegen nicht vor. Im Rahmen von Phase II-Studien wurde kasuistisch über ein Ansprechen auf Sunitinib berichtet und auch in einer retrospektiven italienischen Analyse von 8 Patienten, die mit Sunitinib behandelt wurden, wurden 5 PR (n. RECIST) und eine SD beschrieben. Die Dauer des Tumoransprechens betrug > 9 Monate; ein Patient erreichte eine > 27 Monate anhaltende Remission. Systematische, weitere Daten zu TKIs bei o.a. Tumorentitäten liegen nicht vor. Patienten mit Alveolarzellsarkom

können aktuell auch in eine Therapiestudie mit einem mTOR-Antagonisten eingebracht werden.

### **Literatur:**

George S, Merriam P, Maki RG et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 154–3160

E. Palassini E, Stacchiotti S, Negri T et al. Sunitinib malate (SM) in alveolar soft part sarcoma (ASPS). *J Clin Oncol* 28: abstract 10014, 2010

Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A et al. Response to sunitinib malate (SM) in alveolar soft part sarcoma (ASPS). *Clin Cancer Res* 2009 15; 1096

### **Epitheloidzellsarkome**

Dieses klassischerweise bei jüngeren Patienten an den distalen Extremitätenbereichen auftretende Sarkom ist sehr selten und zeigt eine hohe Rezidivneigung aufgrund seiner lokalen Ausdehnung entlang Faszien und Sehnen, teils mit „skip lesions“ und letztlich auftretender Metastasierung. Die sarkomgerechte Operation, Strahlentherapie und gelegtl. die isolierte Extremitätenperfusion stellen die Grundlagen der lokalen Therapie dar. Systematische Daten zur Chemotherapie liegen kaum vor. Sarkomtypische Therapieregime wie Adriamycin und Ifosfamid können in Einzelfällen eine gute Wirksamkeit aufweisen und auch im Kontext multimodaler Therapiekonzepte eingesetzt werden.

### **Solitäre fibröse Tumoren (SFT) / Hämangiopericytome (HPC)**

Diese Tumoren werden heute als verschiedene Formen eines Erkrankungskomplexes angesehen. HPC sind am häufigsten lokalisiert an den unteren Extremitäten, retroperitoneal und im Kopf-Hals-Bereich (v.a. meningeal), können aber ubiquitär auftreten. Auch SFT, die zunächst im Bereich der Serosa, vor allem pleural, beschrieben wurden, können in allen Körperregionen auftreten. SFTs sind nicht selten mit dem paraneoplastischen Syndrom der hypertrophen pulmonalen Osteoarthropathie assoziiert. Auch Hypoglykämien durch eine ektope Sekretion von Insulin-like-Growth Factor (IGF) können charakterischerweise auftreten (Doege-Potter-Syndrom). Nach Ausschöpfen lokaler Therapiemaßnahmen durch Resektion und Strahlentherapie und bei Metastasierung können klassische Zytostatika - in Einzelfällen - wirksam sein. In Betracht kommen Adriamycin-haltige Regime (ggf. in Kombination mit DTIC oder Ifosfamid) sowie Gemcitabin+Docetaxel. Tumorstabilisierungen wurden für eine Therapie mit Interferon-alpha beschrieben. Neuere Ansätze beinhalten eine Kombination von Bevacizumab plus Temozolomid, mit der bei 11/14 Patienten eine partielles Ansprechen (nach Choi-Kriterien), bei 2/14 eine Tumorstabilisierung und bei 1/14 eine Progression beschrieben wurde. Der VEGFR-/PDGFRA-Inhibitor Sunitinib wurde ebenfalls geprüft. In einer Fallserie von 5 Patienten beschrieben Casali et al. ein Tumoransprechen nach Choi-Kriterien (entspr. stable disease nach RECIST) bei 4/5 Patienten im kurzfristigen Verlauf. In einer Phase II-Studie mit Sunitinib wurde bei 2 von 3 Patienten eine Tumorstabilisierung beschrieben. Für Imatinib wurde in einer Kasuistik eines

PDGF(R)-exprimierenden SFT eine lang anhaltende Tumorstabilisierung von 21 Monaten beschrieben.

### **Literatur:**

Beadle GF, Hillcoat BL. Treatment of advanced malignant hemangiopericytoma with combination adriamycin and DTIC: a report of four cases. *J Surg Oncol* 1983; 22: 167–170

Casali PG, Stacchiotti S, Palassini E et al. Evaluation of the antitumor activity of sunitinib malate in solitary fibrous tumor. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S) (abstract 10571)

Chamberlain MC, Glantz MJ. Sequential salvage chemotherapy for recurrent intracranial hemangiopericytoma. *Neurosurgery* 2008; 63: 720–727

De Pas T, Toffalorio F, Colombo P, Trifiro G, Pelosi G, Vigna PD, Manzotti M, Agostini M, de Braud F. Brief report: activity of imatinib in a patient with platelet-derived-growth-factor receptor positive malignant solitary fibrous tumor of the pleura. *J Thorac Oncol*. 2008 Aug; 3(8): 938–41

Kirn DH, Kramer A. Long-term freedom from disease progression with interferon alfa therapy in two patients with malignant hemangiopericytoma. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 764–765

Lackner H, Urban C, Dornbusch HJ et al. Interferon alfa-2a in recurrent metastatic hemangiopericytoma. *Med Pediatric Oncol* 2003; 40: 192–194

Mulamalla K, Truskinovsky AM, Dudek AZ. Rare case of hemangiopericytoma responds to sunitinib. *Transl Res* 2008; 151: 129–133

Park MS, Lazar AJ, Trent JC et al. Combination therapy with temozolomide and bevacizumab in the treatment of hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor: an updated analysis [abstract #35064]. In: 14th Connective Tissue Oncologic Society Annual Meeting; 13–15 November 2008; London

Park MS, Patel SR, Ludwig JA et al. Combination therapy with temozolomide and bevacizumab in the treatment of hemangiopericytoma/malignant solitary fibrous tumor [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26: 10512

### **Chordome**

Chordome sind seltene Tumoren, die entlang der Wirbelsäule auftreten. Meist findet sich ein langsames, lokal destruierendes Tumorstadium. Aufgrund ihrer Lage sind R0-Resektionen nur bei einem kleineren Teil der Patienten erreichbar. Die Strahlentherapie incl. Protonentherapie und moderner IMRT sind Standardverfahren bei der Chordom-Therapie. Im Fall lokal unkontrollierter Tumoren oder der seltenen metastasierten Formen sind medikamentöse Therapieansätze zu erwägen. Hierzu liegen bisher jedoch nur wenige Fallberichte vor. Tumorstabilisierungen wurden u.a. mit Imatinib beschrieben. Bei 4/9 Patienten wurde auch für Sunitinib eine Tumorstabilisierung für Zeiträume von 17-70+ Wochen berichtet. Kasuistisch wurde auch über die Wirksamkeit von EGFR-Inhibitoren berichtet.

## Literatur:

Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, Tamborini E, Crippa F, Gronchi A, Orlandi R, Ripamonti C, Spreafico C, Bertieri R, Bertulli R, Colecchia M, Fumagalli E, Greco A, Grosso F, Olmi P, Pierotti MA, Pilotti S. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 2004; 101(9): 2086–2097

Chugh R, Dunn R, Zalupski MM, Biermann JS, Sondak VK, Mace JR, Leu KM, Chandler WF, Baker LH. Phase II study of 9-nitro-camptothecin in patients with advanced chordoma or soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3597–3604

George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, Akhurst T, Harmon DC, Bhuchar G, O'Mara MM, D'Adamo DR, Morgan J, Schwartz GK, Wagner AJ, Butrynski JE, Demetri GD, Keohan ML. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3154–3160

Hof H, Welzel T, Debus J. Effectiveness of cetuximab/gefitinib in the therapy of a sacral chordoma. *Onkologie* 2006; 29(12): 572–574

Schonegger K, Gelpi E, Prayer D, Dieckmann K, Matula C, Hassler M, Hainfellner JA, Marosi C. Recurrent and metastatic clivus chordoma: systemic palliative therapy retards disease progression. *Anticancer Drugs* 2005; 16(10): 1139–1143

## Rhabdomyosarkome (RMS)

Der Anteil von RMS bei Erwachsenen beträgt ca. 2% der Sarkome. Die Prognose ist mit 5-Jahresüberlebensraten von ca. 20-40% schlechter als bei Kindern/Jugendlichen (5-JÜR: 60-75%). Dies mag teilweise in einer anderen Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen (embryonal, alveolär, pleomorph) und anderer Prognosefaktoren begründet sein. Patienten mit embryonalem oder alveolärem Rhabdomyosarkom sollen bis zu einem Alter von von 40 Jahren im Kontext der pädiatrisch-onkologischen Therapieregisterprotokolle (CWS-Register / CWS-SoTiSaR, Stuttgart; [cws@olgahospital-stuttgart.de](mailto:cws@olgahospital-stuttgart.de) ; [www.cws.olgahospital-stuttgart.de](http://www.cws.olgahospital-stuttgart.de)) behandelt werden. Pleomorphe Rhabdomyosarkome, für die aus den pädiatrischen Therapiestudien kaum Erfahrungen vorliegen, sind am ehesten entsprechend sarkomtypischen Therapieprotokollen für Erwachsene zu behandeln. Topoisomerase I-Inhibitoren (Topotecan, Irinotecan) können bei jungen Patienten mit rezidiviertem embryonalen und alveolären RMS wirksam sein.

## Literatur:

CWS-SoTiSaR-Register: [www.cws.olgahospital-stuttgart.de](http://www.cws.olgahospital-stuttgart.de)

Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D et al. Cooperative Trial CWS-91 for Localized Soft Tissue Sarcoma in Children, Adolescents, and Young Adults. *JCO* 2009: 1446–1455 Ferrari A, Dileo P, Casanova M, Bertulli R, Meazza C, Gandola L, Navarra P, Collini P, Gronchi A, Olmi P, Fossati-Bellani F, Casali PG. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003; 98(3): 571–580

Hawkins WG, Hoos A, Antonescu CR, Urist MJ, Leung DH, Gold JS, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Clinicopathologic analysis of patients with adult rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2001; 91(4): 794–803

Little DJ, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, Patel SR, El-Naggar AK, Garden AS, Benjamin RS. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer* 2002; 95(2): 377–388

Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH; Children's Oncology Group. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3844–3851

Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MC, Meyer WH, Carli M, Anderson JR. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2384-9.

Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, Donaldson SS, Wiener E, Parham D, Crews KR, Houghton P, Meyer WH; Children's Oncology Group. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(4): 362–369

Vassal G, Couanet D, Stockdale E, Geoffray A, Georger B, Orbach D, Pichon F, Gentet JC, Picton S, Bergeron C, Cisar L, Assadourian S, Morland B; French Society of Pediatric Oncology; United Kingdom Children's Cancer Study Group. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(4): 356–361

Wachtel M, Runge T, Leuschner I, Stegmaier S, Koscielnak E, Treuner J, Odermatt B, Behnke S, Niggli FK, Schaefer BW. Subtype and Prognostic Classification of Rhabdomyosarcoma by Immunohistochemistry. *JCO* Feb 10, 2006:816-822

Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP, Qualman SJ, Wharam MD, Meyer WH. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1398–1403. Erratum in: *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3205

## **Endometriale Stromasarkome**

Endometriale Stromasarkome (ESS) repräsentieren einen Subtyp uteriner Sarkome, zu denen darüber hinaus die Leiomyosarkome (s.o.) und die undifferenzierten, hochmalignen, pleomorphen Sarkome (s.o.) zählen. ESS stellen per definitionem niedrig-maligne Sarkome dar, die häufig Hormonrezeptoren (ER/PR) exprimieren. In diesen Fällen kommt am ehesten eine Therapie mit Aromataseinhibitoren, Gestagenen und GnRH-Analoga in Betracht, womit oft lang anhaltende Remissionen beobachtet werden können. Tamoxifen sollte aufgrund potenziell agonistischer



Wirksamkeit nicht verwendet werden. Hormonrefraktäre/rezidierte Stromasarkome werden wie undifferenzierte, pleomorphe Sarkome (NOS) behandelt (siehe oben).

#### **Literatur:**

Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol*. 2009 Dec;10(12):1188-98.

Burke C, Hickey K. Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 Pt 2): 1182–1184

Dupont NC and DiSaia PJ. Recurrent Endometrial Stromal Sarcoma: Treatment with a Progestin and Gonadotropin Releasing Hormone Agonist. *Sarcoma*. 2010; 2010: 353679

Leunen M, Breugelmans M, De Sutter P, Bourgain C, Amy JJ. Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 2004; 95(3): 769–771

Spano JP, Soria JC, Kambouchner M, Piperno-Neuman S, Morin F, Morere JF, Martin A, Breau JL. Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol* 2003; 20(1): 87–93

#### **Tenosynoviale Riesenzelltumoren / Pigmentierte villonoduläre Synovitis**

Die meist bei jungen Erwachsenen von der Synovia ausgehenden Tumoren sind durch eine t(1;2)-Translokation gekennzeichnet, die zu einer Fusion des Collagen 6A3-Gens und des ‚macrophage colony-stimulating factor‘ (M-CSF; oder CSF1)-Gens und durch parakrine Effekte zu einer vermehrten M-CSFR-Expression führt. Nach Versagen lokaler Therapieverfahren oder bei metastasierter Erkrankung können mit Imatinib (400 mg/Tag) teils lang anhaltende Remissionen, eine Tumorkontrollrate (CR+PR+SD) von 70-80% und ein medianes progressionsfreies Intervall von 21 Monaten induziert werden.

#### **Literatur:**

Blay JY, El Sayadi H, Thiesse P, Garret J, Ray-Coquard I. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):821-2.

Cassier et al.; Imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *J Clin Oncol* 28: 7s, abstract 10012, 2010

Ravi et al.; Imatinib in the treatment of tenosynovial giant-cell tumor and pigmented villonodular synovitis. *J Clin Oncol* 28: 7s, abstract 10011, 2010

#### **Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**

siehe gesondertes Kapitel

## Sarkomtypische ChemoTherapieregime:

Adriamycin	75 mg/m <sup>2</sup> q 3 Wo
Epirubicin	120-150 mg/m <sup>2</sup> q 3 Wo
Lipos. ADM	50 mg/m <sup>2</sup> q 3 Wo
Ifosfamid	3 g/m <sup>2</sup> Tag 1-3 (4h-Inf.), q 3 Wo 2,5-3 g/m <sup>2</sup> Tag 1-4 (4h-Inf.), q 3 Wo 2-2,4 g/m <sup>2</sup> Tag 1-5 (4h-Inf.), q 3 Wo  NICHT: 5 g/m <sup>2</sup> als 24h-Inf.
ADM+IFS	ADM (50-)60 mg/m <sup>2</sup> T1 + IFS 2,5 g/m <sup>2</sup> Tag 1-4, q 3 Wo
Gemcitabin	1200 mg/m <sup>2</sup> T1+8 (FDR 10 mg/m <sup>2</sup> /min), q 21 T 1000 mg/m <sup>2</sup> T1,8+15 (FDR 10 mg/m <sup>2</sup> /min), q 28 T
GEM+DOC	Gemcitabin 900 mg/m <sup>2</sup> Tag 1+8 (FDR 10 mg/m <sup>2</sup> /min = 90 min) + Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> Tag 8 (60 min) + G-CSF ab Tag 9-15, q 21 Tage
GEM+DTIC	Gemcitabin 1800 mg/m <sup>2</sup> FDR + DTIC 500 mg/m <sup>2</sup> , q 2 Wo
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> Tag 1,8,15, q 4 Wo 175 mg/m <sup>2</sup> Tag 1, q 3 Wo
Trabectedin	1,5 mg/m <sup>2</sup> 24-h-Inf., q 3 Wo
DTIC	300-350 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-3, q 3 Wo
Trofosfamid	150 mg/Tag kontinuierlich (200 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-14, q 3 Wo)
Bevacizumab + Temozolomid	Bevacizumab 5 mg/kg Tag 8+22, plus Temozolomid 150 mg/m <sup>2</sup> Tag 1-7 und Tag 15-21, q 4 Wo

Weichteilsarkome des Erwachsenen (zuletzt geändert am 2011-02-01 11:07:57 durch [BernhardWoermann](#))

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr