

Weichgewebssarkome (Weichteilsar- kome) des Erwachsenen

Leitlinie

ICD-10 C48, ICD-10 C49

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	5
2 Grundlagen	5
2.1 Definition und Basisinformation.....	5
2.2 Epidemiologie	5
2.3 Pathogenese	7
2.4 Risikofaktoren	8
3 Vorbeugung und Früherkennung	8
4 Klinisches Bild	8
4.1 Symptome	8
5 Diagnose	9
5.2 Diagnostik.....	9
5.2.1 Erstdiagnose	9
5.2.1.1 Bildgebende Diagnostik	9
5.2.1.2 Biopsie	9
5.2.1.3 Pathologie	10
5.3 Klassifikation.....	10
5.3.1 Subtypen	10
5.3.1.1 Histologie.....	10
5.3.1.2 Histopathologisches Grading	11
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung.....	11
5.4 Prognostische Faktoren.....	13
6 Therapie	14
6.1 Therapiestruktur	14
6.2 Therapiemodalitäten.....	14
6.2.1 Operation (Chirurgische Therapie).....	14
6.2.1.1 Ungeplante Resektionen.....	14
6.2.1.2 Sarkome der Extremitäten	15
6.2.1.3 Sarkome des Körperstammes	15
6.2.1.4 Sarkome des Retroperitoneums.....	16
6.2.1.5 Metastasen Chirurgie	16
6.2.1.5.1 Lungenmetastasen	16
6.2.1.5.2 Lymphknotenmetastasen.....	16
6.2.1.6 Therapieoptionen bei Lokalrezidiven	17
6.2.2 Strahlentherapie	17
6.2.2.1 Präoperative Strahlentherapie	17

6.2.2.2 Postoperative Strahlentherapie	17
6.2.2.3 Intraoperative Strahlentherapie (IORT).....	18
6.2.2.4 Alleinige Strahlentherapie	18
6.2.2.5 Regionale Hyperthermie (RHT)	18
6.2.4 Medikamentöse Tumorthherapie	19
6.2.4.1 Neoadjuvante (präoperative) / adjuvante Chemotherapie bei lokal begrenzten Sarkomen	19
6.2.4.1.1 Klein-, blau-, rundzellige Sarkome	19
6.2.4.1.2 Weichgewebssarkome (mit Ausnahme der klein-, blau- und rundzel- ligen Sarkome)	19
6.2.4.2 Präoperative/neoadjuvante Therapiekonzepte bei lokal fortgeschrit- tenen Sarkomen in der Primär- oder Rezidivtherapie	21
6.2.4.2.1 Systemische Therapie.....	21
6.2.4.2.2 Isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit TNF- α und Melphalan.....	21
6.2.4.3 Chemotherapie bei metastasierter oder irresektabler Erkrankung	22
6.2.4.3.1 Standardtherapien bei Weichgewebssarkomen	22
6.2.4.3.1.1 Erstlinientherapie	22
6.2.4.3.1.2 Zweit- und Drittlinientherapie.....	23
6.2.4.3.2 Hochdosistherapie / dosisintensive Therapien.....	23
6.3 Subtypenspezifische Therapieaspekte.....	23
6.3.1 Liposarkome	24
6.3.1.1 Grundlagen	24
6.3.1.2 Medikamentöse Therapie.....	25
6.3.2 Leiomyosarkome (LMS).....	25
6.3.2.1 Grundlagen	25
6.3.2.2 Medikamentöse Therapie.....	26
6.3.2.3 Uterine Leiomyosarkome	27
6.3.3 Pleomorphe Sarkome / Undifferenzierte Sarkome, NOS (früher Mali- gnes Fibröses Histiocytom (MFH))	27
6.3.3.1 Grundlagen	27
6.3.3.2 Medikamentöse Therapie.....	27
6.3.4 Synovialsarkome	28
6.3.4.1 Grundlagen	28
6.3.4.2 Medikamentöse Therapie.....	29
6.3.5 Angiosarkome	29
6.3.5.1 Grundlagen	29
6.3.5.2 Medikamentöse Therapie.....	30
6.3.6 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)	31
6.3.6.1 Grundlagen	31

6.3.6.2	Medikamentöse Therapie.....	31
6.3.7	Desmoide / Aggressive Fibromatose (AF)	31
6.3.7.1	Grundlagen	31
6.3.7.2	Therapiekonzept	31
6.3.7.3	Medikamentöse Therapie.....	32
6.3.8	Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST).....	33
6.3.8.1	Grundlagen	33
6.3.8.2	Medikamentöse Therapie.....	33
6.3.9	Klarzellsarkome	33
6.3.9.1	Grundlagen	33
6.3.9.2	Medikamentöse Therapie.....	34
6.3.10	Alveoläre Weichgewebssarkome.....	34
6.3.10.1	Grundlagen	34
6.3.10.2	Medikamentöse Therapie.....	34
6.3.11	Epitheloide Sarkome	34
6.3.11.1	Grundlagen	34
6.3.11.2	Medikamentöse Therapie.....	35
6.3.12	Solitäre fibröse Tumoren (SFT)	35
6.3.12.1	Grundlagen	35
6.3.12.2	Medikamentöse Therapie.....	36
6.3.13	Chordome	36
6.3.14	Rhabdomyosarkome (RMS).....	36
6.3.14.1	Grundlagen	36
6.3.14.2	Medikamentöse Therapie.....	36
6.3.15	Endometriale Stromasarkome	37
6.3.15.1	Grundlagen	37
6.3.15.2	Medikamentöse Therapie.....	37
6.3.16	Tenosynoviale Riesenzelltumoren/ Pigmentierte villonoduläre Synovitis	37
6.3.16.1	Grundlagen	37
6.3.16.2	Medikamentöse Therapie.....	37
6.3.17	Inflammatorische myofibroblastische Tumoren	38
6.3.17.1	Grundlagen	38
6.3.17.2	Medikamentöse Therapie.....	38
6.3.18	PECome	38
6.3.18.1	Grundlagen	38
6.3.18.2	Medikamentöse Therapie.....	39
8	Verlaufskontrolle / Nachsorge	39

8.2 Nachsorge.....	39
9 Literatur	40
11 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle.....	51
12 Studienergebnisse.....	51
13 Zulassungsstatus	51
15 Anschriften der Verfasser	51
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	54

Weichgewebssarkome (Weichteilsarkome) des Erwachsenen

ICD-10 C48, ICD-10 C49
Stand: Juni 2017

Autoren: Jochen Schütte, Sebastian Bauer, Thomas Brodowicz, Viktor Grünwald, Silvia Hofer, Peter Hohenberger, Lorenz Jost, Bernd Kasper, Lars H. Lindner, Ron Pritzkeleit, Peter Reichardt, Meike Rensing, Christian Rothermundt, Per Ulf Tunn, Eva Wardelmann, Bernhard Wörmann
Autoren früherer Versionen: Volker Budach, Jörg Thomas Hartmann, Rolf D. Issels

1 Zusammenfassung

Unter dem Begriff ‚maligne Weichgewebstumoren‘ werden mehr als 100 verschiedene, histopathologisch definierte und zum Teil auch molekulargenetisch charakterisierbare Tumoren des Weich-/Stützgewebes, darunter subsummiert. Dabei kann es sich um Tumoren mit geringem Lokalrezidiv- und Metastasierungsrisiko, um Tumoren mit hohem Lokalrezidiv- aber geringem Metastasierungsrisiko oder um Tumoren mit hohem Metastasierungsrisiko handeln. Wegen ihrer Seltenheit werden Weichgewebssarkome für diagnostische und therapeutische Zwecke oft als eine Gruppe betrachtet. Dabei müssen die unterschiedliche Biologie und die häufig unterschiedliche Prognose der verschiedenen Entitäten angemessen berücksichtigt werden. Für einige Subentitäten wurden distinkte Therapiekonzepte erarbeitet, z. B. Rhabdomyosarkome, extraskelettale Knochensarkome (Osteosarkome, Tumoren der EWING-Familie), gastrointestinale Stromatumoren und uterine Leiomyosarkome.

Die Vielfalt und Heterogenität der Subentitäten mit ihren teilweise sehr unterschiedlichen tumorbiologischen Charakteristika, ihre Seltenheit im Vergleich zu den epithelialen Tumoren und die sich hieraus ergebenden Herausforderungen der histo- und molekularpathologischen Differenzialdiagnostik erfordern bereits bei Verdacht auf das Vorliegen eines Weichgewebstumors die Einbindung spezialisierter Behandlungsteams.

Einige Entitäten werden in eigenen Onkopedia-Leitlinien abgehandelt, siehe [Onkopedia Gastrointestinale Stromatumoren \(GIST\)](#), [Onkopedia Ewing Sarkom](#) und [Onkopedia Kaposi-Sarkom](#).

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Weichgewebssarkome repräsentieren eine Gruppe verschiedener Tumorentitäten mesenchymalen Ursprungs mit zum Teil charakteristischen molekulargenetischen Merkmalen.

2.2 Epidemiologie

Im Jahr 2013 sind in Deutschland ca. 3.650 Neuerkrankungen aufgetreten [Institut für Krebs Epidemiologie], siehe [Abbildung 1](#). Die Fallzahlen sind in den letzten zehn Jahren (2004-2013) bei Männern um durchschnittlich 2,9% und bei den Frauen um 3,9% pro Jahr gestiegen.

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland lag 2013 für Männer bei 3,6/100.000 und bei Frauen bei 2,7/100.000, siehe [Abbildung 2](#). In den letzten 10 Jahren ist die Rate bei

Frauen durchschnittlich um 1,5%, bei Männern um 1,2% gestiegen. Die Unterschiede in der zeitlichen Entwicklung zwischen der Erkrankungswahrscheinlichkeit (Raten) und den registrierten Fallzahlen sind mit der Veränderung des Altersaufbaus der Bevölkerung zu erklären.

Die Todesursachenstatistik des Bundes weist für das Jahr 2013 insgesamt 1.509 Sterbefälle für Weichteilsarkome aus (Männer 706, Frauen 803). Die Zahl der Sterbefälle ist in den letzten zehn Jahren (2004-2013) bei Männern um durchschnittlich 2,2% und bei Frauen um durchschnittlich 1% pro Jahr gestiegen

Die altersstandardisierte Mortalitätsrate betrug bei Männern 1,3/100.000 und bei Frauen 1,1/100.000. Die Mortalitätsraten waren in den letzten zehn Jahren bei beiden Geschlechtern nahezu konstant (Männer durchschnittlich +0,1%, Frauen durchschnittlich +0,6% pro Jahr).

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität der Weichteilsarkome in Deutschland [55]

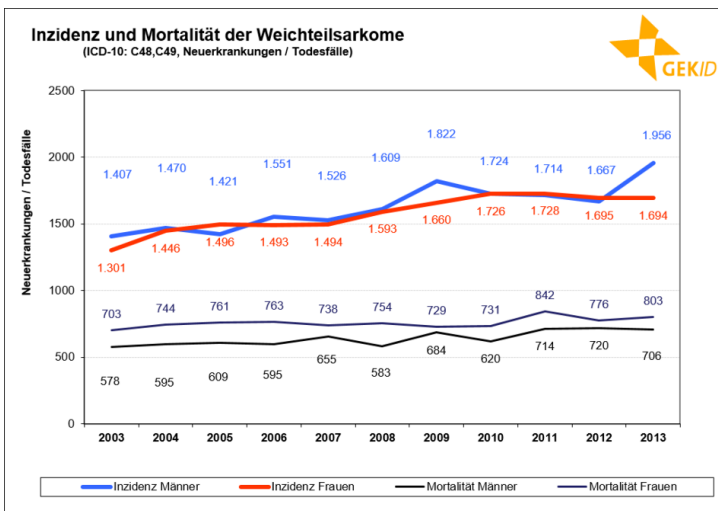
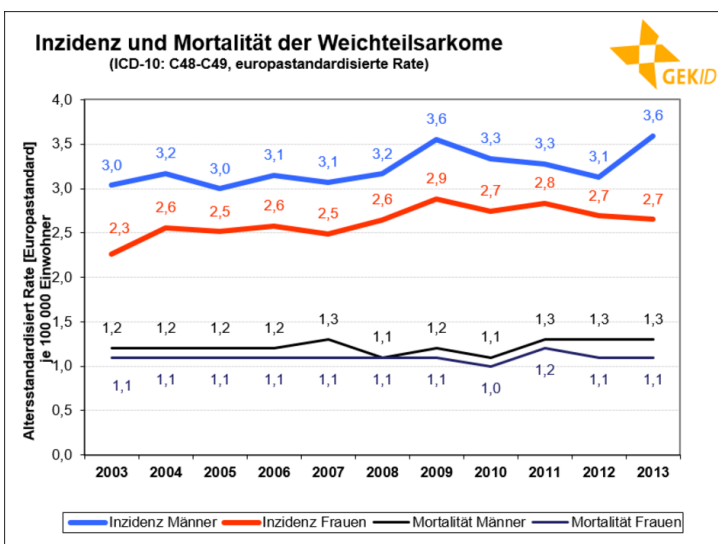
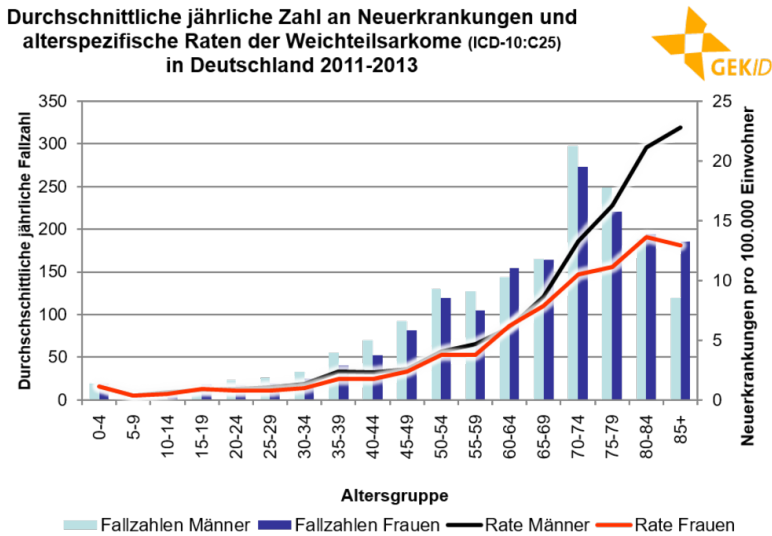


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität der Weichteilsarkome in Deutschland [55]



Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt für Frauen 71, für Männer 70 Jahre. Das mittlere (mediane) Sterbealter betrug für Frauen 74, für Männer 72 Jahre, siehe [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Altersspezifische Inzidenzraten und Fallzahlen [55]



Die Erkrankungsraten für Männer und Frauen sind etwa bis zum 70. Lebensjahr sehr ähnlich. Danach nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Männern deutlich stärker zu als die der Frauen und liegt in der höchsten Altersgruppe bei Männern fast doppelt so hoch. In der untersten Altersgruppe (unter 5 Jahre) erkranken etwa 11 von 1.000.000 Kindern. Danach nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit wieder ab. Bei den 5 bis 10 Jährigen liegt sie unter 4 pro 1.000.000, steigt aber ab dann kontinuierlich an. Obwohl die höchsten Erkrankungsraten bei den über 80-jährigen vorliegen, treten die meisten Erkrankungsfälle bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis 80 Jahre auf. Dieses ist der höheren Bevölkerungszahl in dieser Altersgruppe zu erklären.

Für die Gruppe des Weichteilgewebes inklusive des Kaposi-Sarkoms (ICD-10: C46) und der bösartigen Neubildung der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems (ICD-10: C47; beide zusammen machen weniger als 10% der Gesamtgruppe C46-C49 aus) weist das Zentrum für Krebsregisterdaten relative 5-Jahres-Überlebensraten von 62% für Männer und 52% für Frauen aus; die absoluten 5-Jahre-Überlebensraten liegen bei 54% (Männer) und 46% (Frauen).

2.3 Pathogenese

Bei etwa einem Drittel der Weichgewebssarkome lassen sich spezifische molekulare/chromosomale Aberrationen nachweisen. Bei einigen Tumorentitäten haben sich aus dem Verständnis der Pathogenese therapeutische Strategien entwickelt, die teilweise sehr erfolgreich sind, z.B. GIST, inflammatorischer myofibroblastärer Tumor, tenosynovialer Riesenzelltumor, PECOM, Dermatofibrosarcoma protuberans und hochdifferenziertes/dedifferenziertes Liposarkom. Häufiger jedoch ist der Pathomechanismus spezifischer genetischer Alterationen noch nicht ausreichend verstanden, um den Nachweis therapeutisch nutzbar machen zu können.

2.4 Risikofaktoren

Das Risiko, an einem Sarkom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht:

- hereditär
 - Li-Fraumeni-Syndrom mit Keimbahnmutation im *TP53* Gen; bei ca. 10-20% der Betroffenen treten Weichgewebssarkome auf, meist Rhabdomyosarkome, Fibrosarkome oder undifferenzierte pleomorphe Sarkome
 - hereditäres Retinoblastom mit Keimbahnmutation im *RB1*-Gen; erhöhtes Risiko für das Auftreten von Leiomyosarkomen
 - Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) mit Keimbahnmutationen innerhalb des *APC* Gens; ca. 7-16% der Betroffenen entwickeln Desmoide.
 - Neurofibromatose mit Keimbahnmutation im *NF1*-Gen; bei 5-10% der Betroffenen treten maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST), gehäuft auch gastrointestinale Stromatumoren (GIST) auf.
 - Carney-Stratakis-Syndrom mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
- infektiös
 - Humanes Herpes Virus Typ 8 (Kaposi Sarcoma Herpes Virus) beim Kaposi-Sarkom
- toxisch
 - Strahlentherapie vor allem bei Exposition im jüngeren Alter (<55 Jahre); am häufigsten sind undifferenzierte pleomorphe Sarkome und Angiosarkome [143, 151]

Die Mehrzahl der Sarkome entsteht sporadisch, ohne erkennbaren Hinweis auf spezifische Risikofaktoren.

3 Vorbeugung und Früherkennung

Es gibt keine Evidenz für wirksame Maßnahmen zur Vorbeugung und Früherkennung in der Bevölkerung. Ausgenommen sind Personen mit bekannter hereditärer Belastung.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Sarkom-typische Symptome existieren nicht. Sicht- oder tastbare, umschriebene, progrediente Verhärtungen oder Raumforderungen der oberflächlichen Weich-/Stützgewebe sind als primär Sarkom-suspekt zu klassifizieren. Erst bei deutlicher Zunahme der Tumorgroße führen tief in den Extremitäten gelegene bzw. intrathorakal und vor allem intraabdominell lokalisierte Sarkome zu Symptomen durch Verdrängung und Kompression. Bei tief gelegenen Sarkomen der Extremitäten werden diese nicht selten zunächst fälschlich als ‚Hämatome‘ eingeordnet.

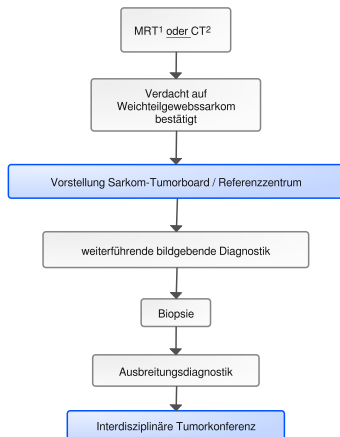
5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Das diagnostische Vorgehen bei klinischem Verdacht auf ein Weichgewebssarkom ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Algorithmus für die Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ein Weichgewebssarkom



Legende:

¹ MRT - Magnetresonanztomographie bei Lokalisation in den Extremitäten oder am Körperstamm; ² CT - Computertomographie bei abdomineller oder retroperitonealer Lokalisation;

5.2.1.1 Bildgebende Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Weichgewebssarkom erfolgt die lokale Ausbreitungsdiagnostik vor Durchführung der Biopsie. Methode der Wahl ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel. 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 nach histologischer Diagnosesicherung mittels einer CT-Untersuchung von Thorax, Abdomen/Becken. In Einzelfällen kann eine Ganzkörper-MRT-Untersuchung sinnvoll sein.

5.2.1.2 Biopsie

Die Biopsie erfolgt bei Verdacht auf ein Weichgewebssarkom nach der bildgebenden Diagnostik, nicht vorher. Ziel ist es, ausreichend repräsentatives Tumorgewebe für die histopathologische, immunhistochemische und molekularpathologische Klassifikation zu erhalten. Die Biopsie sollte zweckmäßigerweise an der Institution erfolgen, an der auch die weitere interdisziplinäre Therapie vorgehalten wird. Sie soll mit dem Sarkom-erfahrenen Operateur geplant werden, der die definitive Tumoresektion durchführt. Mögliche Verfahren sind die offene Inzisionsbiopsie oder die bildgebend gestützte Stanzbiopsie. In onkologischen Zentren liegt die diagnostische Sicherheit der Stanzbiopsie bei 97%. Dementsprechend ist die Stanzbiopsie der Inzisionsbiopsie

kaum unterlegen, sollte aber in interdisziplinärer Absprache mit dem späteren Operateur, den Strahlentherapeuten und ggf. mit dem Pathologen erfolgen [31, 33].

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.

Eine Feinnadelaspirationsbiopsie ist in der Sarkom-Diagnostik nicht ausreichend und nicht angemessen.

Bei kleinen (< 3cm) und oberflächlich (kutan, subkutan) lokalisierten Weichgewebstumoren kann eine primäre Resektion erwogen werden, wenn kein funktionelles Defizit zu erwarten ist [36].

5.2.1.3 Pathologie

Aufgrund der Seltenheit und der Vielfalt der Sarkome soll eine Begutachtung durch spezialisierte Referenzzentren erfolgen, wobei diese bislang formal nicht definiert sind. Die Typisierung der Weichgewebstumoren erfolgt gemäß phänotypischer Differenzierungsmerkmale des jeweils vorherrschenden Zelltyps, ergänzt durch immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungsmethoden zur Typisierung und zur Bestimmung der Subtypen [64].

5.3 Klassifikation

5.3.1 Subtypen

5.3.1.1 Histologie

Die häufigsten Weichgewebstumoren des Erwachsenen sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

Tabelle 1: Relative Häufigkeit verschiedener Subtypen von Weichgewebstumoren (ICD10 C48 und C49) des Erwachsenen in Deutschland* (%)

Histologischer Subtyp	N	Anteil in %
Angiosarkome	135	5,7
Chondrosarkome	16	0,7
Chordome	6	0,3
Ewing-Familie	31	1,4
Fibrosarkome (außer pleomorphe Sarkome, Dermatofibrosarkome)	231	9,7
Dermatofibrosarkome	29	1,2
Pleomorphe Sarkome (früher maligne fibröse Histiocytozytome (MFH))	149	6,3
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	11	0,5
Leiomyosarkome	352	14,8
Liposarkome	549	23,1

Histologischer Subtyp	N	Anteil in %
Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)**	23	1,0
Osteosarkome	4	0,2
Rhabdomyosarkome	52	2,2
Synovialsarkome	108	4,5
Klarzellsarkome	18	0,8
Sarkome, nicht weiter spezifiziert	658	27,6
Epitheloide Sarkome	28	1,2
Komplexe Neoplasien (ohne Synovialsarkome)	27	1,2
Alveoläre Weichgewebssarkome	10	0,3
Riesenzellneoplasien	1	0,0
Gesamt	1.	100

Legende:

*ohne Baden-Württemberg, Diagnosejahr 2013, gepoolter Datensatz des Zentrums für Krebsregisterdaten, Datenlieferung 31.12.2015, modifiziert nach Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, Jakob J, Kasper B, Emrich K, Eberle A, Blettner M, Zeissig SR. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: Sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. Manuskript eingereicht.

**inkl. eines bösartigen Neurinoms

Häufigkeiten in anderen Registern können durch unterschiedliche Erfassung von Patienten und abweichende, histologische Klassifikationen andere Verteilungen aufweisen [121].

5.3.1.2 Histopathologisches Grading

Das in Europa üblicherweise verwendete Grading-System ist das von Coindre et al. entwickelte 3-gradige Klassifikationsschema der französischen Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) [22], siehe [Tabelle 2](#).

Tabelle 2: Histopathologische Grading-Systeme [22, 137]

zweistufig	dreistufig	Vierstufig
niedriggradig	Grad 1	Grad 1
		Grad 2
hochgradig	Grad 2	Grad 3
	Grad 3	Grad 4

Das Ewing-Sarkom der Weichteile und der periphere primitive neuroektodermale Tumor (pPNET) werden als G4 klassifiziert. Nicht allen Sarkomen wird ein Grading zugeordnet. Einige Entitäten, z. B. das Angiosarkom, gelten per se als „hochgradig“.

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung

Prognostisch sind neben dem histopathologischen Differenzierungsgrad (Grading) die Tumorgöße und die Tumorklassifikation (oberflächliche vs. tiefsitzende Tumoren) relevant; diese drei Prognosefaktoren bilden die Grundlage der Stadieneinteilung der UICC bzw. AJCC [137].

Die Stadieneinteilung betrifft Weichteiltumoren in diesen anatomischen Bezirken und Unterbezirken:

- Bindegewebe, subkutanes und andere Weichgewebe (C49), periphere Nerven (C47)
- Retroperitoneum (C48.0)
- Mediastinum: vorderes (C38.1), hinteres (C38.2), ohne nähere Angaben (C38.3)

Für die folgenden histologischen Tumortypen gilt diese Klassifikation nicht:

- Kaposi-Sarkom
- Dermatofibrosarcoma (protuberans)
- Fibromatose (Desmoid-Tumor)
- Sarkome mit Ursprung in der Dura mater, im Gehirn, in parenchymatösen oder Hohlorganen (ausgenommen Sarkome der Brust)
- Angiosarkome, dessen schwer abschätzbarer klinischer Verlauf nicht durch die Klassifikation abgebildet wird.

Die kurzgefasste TNM-Klassifikation für Weichteiltumoren ist in [Tabelle 3](#), die Stadieneinteilung in [Tabelle 4](#) dargestellt.

Tabelle 3: Kurzgefasste TNM-Klassifikation für Weichteiltumoren (UICC/AJCC 2016, [137, 138])

Klassifikation	Extremitäten und oberflächlicher Stamm	Retroperitoneum	Kopf-Hals-Bereich	Eingeweide des Thorax und Abdomens
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden			
T0	kein Anhalt für Primärtumor			
T1	Tumor ≤5 cm	Tumor ≤5 cm	Tumor ≤2 cm	Tumor begrenzt auf ein Organ
T2a	T2 Tumor >5 ≤10 cm	T2 Tumor >5 ≤10 cm	T2 Tumor >2 ≤4 cm	Tumor infiltriert Serosa des viszeralen Peritoneums (kein Durchbruch)
T2b				Tumor mit mikroskopischer Ausbreitung jenseits der Serosa
T3	Tumor >10 ≤15 cm	Tumor >10 ≤15 cm	Tumor >4 cm	Tumor infiltriert ein zusätzliches Organ oder makroskopische Ausbreitung jenseits der Serosa
T4a	T4 Tumor >15 cm	T4 Tumor >15 cm	T4a Tumor infiltriert die Orbita, Schädelbasis oder Dura, zentrale Eingeweide, Gesichtsknochen oder Musculi pterygoidei	Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als zwei Lokalisationen in einem Organ
T4b			T4b Tumor infiltriert Gehirn, prävertebrale Muskulatur, umschließt die A. carotis oder Beteiligung des ZNS durch eine perineurale Ausbreitung	Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als zwei, aber nicht mehr als fünf Bezirken
T4c				Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als fünf Bezirken
NX*	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden			

Klassifikation	Extremitäten und oberflächlicher Stamm	Retroperitoneum	Kopf-Hals-Bereich	Eingeweide des Thorax und Abdomens
N0*	keine regionäre Lymphknotenmetastasen			
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen			
M0	keine Fernmetastasen			
M1	Fernmetastasen			

Legende:

* Regionär sind diejenigen Lymphknoten, die der Lage des Primärtumors entsprechen. Regionäre Lymphknotenmetastasen sind selten. Fälle, bei denen der Nodalstatus weder klinisch noch pathologisch bestimmt wird, können als N0 anstelle von NX oder pNX klassifiziert werden.

Tabelle 4: Stadieneinteilung - Extremitäten und oberflächlicher Stamm, Retroperitoneum (UICC/AJCC 2016 [137])

Stadium	T	N	M	Grading dreistufig	Grading zweistufig
IA	T1	N0	M0	G1	niedriggradig
IB	T2, T3	N0	M0	G1, GX	niedriggradig
II	T1	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3	hochmaligne
IIIC	jedes T	N1	M0	jeder	
IV	jedes T	jedes N	M1	jeder	

Bei Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sowie den Eingeweiden des Thorax und Abdomens werden derzeit keine Stadien empfohlen.

5.4 Prognostische Faktoren

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

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 5: Prognose erwachsener Patienten mit Weichgewebssarkom entsprechend Malignitätsgrad, Stadium bzw. Risikofaktoren

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%

Legende:

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

Zur Prognosebestimmung unter Berücksichtigung der Lokalisation (Extremität vs. Nicht-Extremität), Malignitätsgrad, Tumorgröße, Lage (tief vs. oberflächlich) und Histologie wurden verschiedene Nomogramme für Weichgewebssarkome entwickelt [18, 25]. Diese sind nicht prädiktiv für den Einsatz spezifischer Therapiemaßnahmen.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Eine optimale Behandlungsstrategie für Weichgewebssarkome 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, Prognosefaktoren wie Histologie, Grading, Größe und Lokalisation sowie patientenindividuellen Faktoren bestimmt.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Operation (Chirurgische Therapie)

Die chirurgische Therapie ist die Basis der lokalen Tumorkontrolle. Das definierte Ziel ist die Resektion des Weichgewebssarkoms im Gesunden, die R0-Resektion. Die weite Resektion erfolgt bei extrakompartimentaler Tumorresektion, eine kompartimentorientierte Resektion bei intrakompartimentaler Tumorlokalisierung. Je nach Histologie, Größe und Lokalisation schließt sich eine adjuvante Radiotherapie bei hochmalignen Tumoren an. 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.

Ist nach der Komplettierung des Stagings eine R0-Resektion im Stadium I-III [137] 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 Weichgewebssarkoms und nicht seine eigentliche Begrenzung. Histologisch konnten im peritumoralen Ödem vitale Tumorzellen nachgewiesen werden [149]. Dieser Aspekt scheint für die hohe Lokalrezidivrate verantwortlich zu sein. Ein onkologisch sicherer, metrischer Resektionsabstand ist bislang nicht definiert.

6.2.1.1 Ungeplante Resektionen

„Ungeplante Resektionen“ (whoops procedures) werden am häufigsten bei oberflächlichen (subkutanen) und kleinen (< 5cm) Weichgewebssarkomen unter der Verdachtsdiagnose einer benignen Läsion vorgenommen. Bei ungeplanter Resektion eines Weichgewebssarkoms ist eine Nachresektion stets anzustreben, um eine lokale Tumorkontrolle realisieren zu können. Anhand zweier aktueller Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Lokalrezidivrate dennoch trotz Nachresektionen nach primär ungeplanten Resektionen signifikant gegenüber den primär R0-

resezierten Tumoren erhöht ist, häufiger plastische Rekonstruktionen erforderlich sind, jedoch das Gesamtüberleben nicht beeinflusst wird [17, 39].

6.2.1.2 Sarkome der Extremitäten

Die meisten Weichgewebssarkome sind im Bereich der Extremitäten lokalisiert, die untere Extremität ist häufiger betroffen als die obere. Die Tumorsektion 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 Kompartiments 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 kompartimentorientierten Resektion ist nicht belegt. Extrakompartimental lokalisierte Weichgewebssarkome werden weit reseziert, wobei eine exakte Definition des Begriffes „weit“ nicht besteht. Methoden der Erfassung sind die Resektionsrandbestimmung nach Enneking und metrische Angaben des Resektionsrandes. 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 sowie 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 Tumorsektion inklusive der Gefäßstrukturen gibt es vielfältige Rekonstruktionsmöglichkeiten im Bereich der Extremitäten mittels autologer Interponate (z.B. Vena saphena magna, reversed) oder Gefäßprothesen [7, 8, 75]. Die Verfahren gehen jedoch mit einer erhöhten Komplikationsrate einher. Wesentlich problematischer ist die Mitresektion funktionell wichtiger Nerven, wie z.B. des N. ischiadicus und N. femoralis [61]. Rekonstruktionen sind hier kaum möglich und selten erfolversprechend. Insbesondere Spät komplikationen 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 Tumorinfiltration von funktionell 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, wobei auch alle Optionen der präoperativen Chemo-/Strahlentherapie und der isolierten Extremitätenperfusion zu berücksichtigen sind [134].

6.2.1.3 Sarkome des Körperstammes

Hinsichtlich der operativen Therapie gelten die gleichen Richtlinien wie bei den Extremitäten – Ziel ist die R0-Resektion. Ist dieses Ziel primär nicht zu realisieren, kommen die bereits aufgeführten neoadjuvanten Therapiekonzepte mit dem Ziel der lokalen Remission zum Tragen. Plas-

tische Rekonstruktionen sind hier häufiger notwendig als bei Weichgewebssarkomen der Extremitäten. Sie setzen sich aus Thoraxwand- und Bauchwandrekonstruktionen mit verschiedenen Techniken und Implantaten (freie und lokale Lappenplastiken, Goretex-Patch, Prolene-Netzen etc.) zusammen.

6.2.1.4 Sarkome des Retroperitoneums

Weichgewebssarkome des Retroperitoneums werden aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Vor der operativen Therapie ist die histologische Sicherung erforderlich, um die nicht seltenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) oder maligne Lymphome auszuschließen, die eine grundsätzlich andere therapeutische Konsequenz nach sich ziehen würden. Für uterine Sarkome gibt es eigene Empfehlungen [5].

Auch bei den retroperitonealen Sarkomen ist die Heilung nur durch eine R0-Resektion zu erreichen. Diese ist in den meisten Fällen nur durch eine multiviszzerale Resektion zu realisieren und stets individuell in Abhängigkeit von der Lokalisation zu planen [119]. 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 postoperativ häufig intestinale Organe im Bereich des ehemaligen Tumorbettes befinden. Die EORTC 62092-22092 STRASS-Studie zur Klärung der Rolle der neoadjuvanten Radiotherapie bei retroperitonealen Sarkomen ist noch nicht abgeschlossen.

6.2.1.5 Metastasen Chirurgie

6.2.1.5.1 Lungenmetastasen

Die Lunge ist das häufigste Zielorgan der Metastasierung von Weichgewebssarkomen. Die Resektion von Lungenmetastasen ist etabliert und Bestandteil des Therapiekonzeptes [103], obwohl es keine randomisierten Phase III-Studien zu dieser Fragestellung gibt. Es kann daher nur auf retrospektive Studien zurückgegriffen werden. Relevante Entscheidungskriterien sind u. a. vorheriges rezidivfreies Intervall, Histologie, Anzahl und Lokalisation der Metastasen. Für selektierte Patienten liegt das Gesamtüberleben nach einer chirurgischen Therapie von Lungenmetastasen von Weichgewebssarkomen 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.

6.2.1.5.2 Lymphknotenmetastasen

Die generelle Indikation zur Lymphknotendisektion ist bei Weichgewebssarkomen aufgrund der geringen Inzidenz (<5%) obsolet. Nur bei Nachweis einer lymphogenen Metastasierung bei Patienten mit Klarzellsarkom, epitheloidem Sarkom oder Synovialsarkom wird sie in Erwägung gezogen, auch wenn es keine Daten für einen Überlebensvorteil gibt. Der Stellenwert der

„Sentinel Node-Biopsie“ ist bei Weichgewebssarkomen noch nicht belegt [3]. Erste Studien zeigen, dass diese Methode wahrscheinlich keinen klinischen Stellenwert haben wird.

6.2.1.6 Therapieoptionen bei Lokalrezidiven

Die chirurgische Therapie des Lokalrezidivs entspricht der des Primärtumors, die ausschließlich interdisziplinär und unter Berücksichtigung des Stagings, der Tumorentität, der Lokalisation, des Alters und des rezidivfreien Intervalls erfolgt.

6.2.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat im multimodalen Therapiekonzept einen wesentlichen Stellenwert. Sie erlaubt z.B. eine Extremitäten-erhaltende 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. Standardverfahren ist die postoperative Strahlentherapie. Im Rahmen der Primär-/Rezidiv-Therapiestrategie können auch die prä- und die intraoperative Bestrahlung, die alleinige Strahlentherapie und die Hyperthermie zum Einsatz kommen.

6.2.2.1 Präoperative Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie kann im interdisziplinären Therapiekonzept prä- oder postoperativ durchgeführt werden. Beim präoperativen Einsatz wird die perkutane Bestrahlung mit 50 Gy am Linearbeschleuniger mit hochenergetischen Photonen (6-18 MV) appliziert, danach folgt ein Intervall von 4-6 Wochen bis zur Operation.

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 wie kombinierter Chemo- plus Strahlentherapie oder Chemotherapie plus regionale Hyperthermie zu prüfen. 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 gleichwertig.

6.2.2.2 Postoperative Strahlentherapie

Durch die postoperative perkutane Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen (6-18 MV) eines Linearbeschleunigers werden bei R0-resezierten Tumoren 5-Jahres-Lokalkontrollraten von 72-90% erzielt. Indikationen sind in [Tabelle 6](#) zusammengestellt.

Tabelle 6: Indikationen zur postoperativen Strahlentherapie

Grading / Resektion	Indikation	Anmerkungen
G1-Tumoren	nach marginaler und intraläsionaler Resektion	falls keine R0-Nachresektion möglich ist

Grading / Resektion	Indikation	Anmerkungen
G2/G3-Tumoren	nach intraläsionaler Resektion	bei R2: vorherige Nachresektion erforderlich*
	nach R1-Resektion	vorherige Nachresektion, falls möglich*
	nach R0-Resektion bei tief infiltrativ wachsenden und großen Tumoren	in Abhängigkeit von Lokalisation, Histologie und individuellen Risikofaktoren

Legende:

* Signifikant schlechtere lokale Kontrollraten nach R1/2-Resektion vs. R0-Resektion [17]

Bei G2/G3 Tumoren ist die Lokalrezidivrate nach weiter Exzision plus postoperativer Radiotherapie vergleichbar mit radikaler Resektion ohne postoperative Radiotherapie ($\leq 15-20\%$).

Modalitäten der postoperativen Strahlentherapie sind

- Beginn innerhalb von 6 Wochen postoperativ
- Dosierung mit 60-66 Gy in konventioneller Fraktionierung

6.2.2.3 Intraoperative Strahlentherapie (IORT)

Eine neue Option der Radiatio ist die intraoperative Strahlentherapie (IORT). Mögliche Indikationen sind 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. Die Einzeldosis liegt bei 15-20 Gy (kleinvolumiger Boost), eine Dosisaufsättigung kann durch prä- oder postoperative Strahlentherapie erfolgen. Der Vorteil der IORT hinsichtlich der langfristigen Gesamtüberlebensrate ist nicht gesichert, eine umfassende Bewertung auf der Basis randomisierter Studien auch unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen steht aus.

6.2.2.4 Alleinige Strahlentherapie

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

6.2.2.5 Regionale Hyperthermie (RHT)

Die Kombination von prä- und postoperativer Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie (\pm Strahlentherapie) bei lokal fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen führte in einer Phase III-Studie zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrollrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [56, 57]. Die regionale Hyperthermie kann unter dem Aspekt der lokalen Tumorkontrolle an geeigneten Zentren als zusätzliche oder alternative Option erwogen werden.

6.2.4 Medikamentöse Tumorthherapie

6.2.4.1 Neoadjuvante (präoperative) / adjuvante Chemotherapie bei lokal begrenzten Sarkomen

6.2.4.1.1 Klein-, blau-, rundzellige Sarkome

Hierzu zählen Rhabdomyosarkome, Ewing-Tumoren bzw. PNET und desmoplastische Weichgewebssarkome (desmoplastic small round cell tumor (DSRCT). Hier gelten (neo)adjuvante Therapieempfehlungen im Kontext laufender Studien / Leitlinien [24, 36, 47].

6.2.4.1.2 Weichgewebssarkome (mit Ausnahme der klein-, blau- und rundzelligen Sarkome)

Für diese Weichgewebssarkome wird der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie mit Anthrazyklinen ± Ifosfamid international uneinheitlich bewertet und eine adjuvante Chemotherapie nicht generell empfohlen.

Die SMAC-Metaanalyse [112] fand signifikante Risikoreduktionen hinsichtlich der Raten eines lokalen Tumorrezidivs, einer Fernmetastasierung sowie des krankheitsfreien Überlebens. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich eine nicht signifikante 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 [102]. Dabei beinhaltet die kanadische Metaanalyse nicht die Daten der EORTC-Studie 62931, in die 350 Patienten eingeschlossen wurden und die in keinem der Endpunkte einen Vorteil durch die Chemotherapie beschrieb, siehe [Tabelle 7](#).

Tabelle 7: Metaanalysen prospektiver, randomisierter Studien zur adjuvanten Chemotherapie von Weichgewebssarkomen des Erwachsenen

		N	Fernmetastasen-freie Überlebenszeit ¹		Gesamtüberlebenszeit	
			absolut	p	absolut	P
SMAC [112]	Alle	1.	10% ↑	0,0003	4% ↑	0,12
	Extremitäten	886	-	-	7% ↑	0,029
Ontario [102]	Alle	1.	10% ↑	0,03	11% ↑	0,03
O'Connor [89]	Alle	1.	34% ↓ ²	0,000	5% ↑	0,02
Woll [150]	alle	1.	k.A. ³	k.A.	14% ² ↓	0,02

Legende:

¹ Fernmetastasen-frei Überlebenszeit - distant disease-free survival (DDFS); ² Risikoreduktion; ³ k.A. - keine Angaben

In einer weiteren Metaanalyse unter Einschluss der EORTC-Studie wurden, wie in der kanadischen Metaanalyse, signifikante Vorteile in allen o.g. Endpunkten beschrieben, inkl. eines absoluten Überlebensvorteils von 4,8% ($p=0,02$) [89]. Einen vergleichbaren Effekt beschrieb eine andere Metaanalyse unter Einschluss der Daten der EORTC-Studie; hier betrug die Risikoreduktion hinsichtlich des Überlebens 14% ($p=0,02$) [150]

In einer kürzlich publizierten retrospektiven Studie der ‚French Sarcoma Group‘ wurde der Effekt einer adjuvanten, anthrazyklinhaltigen Chemotherapie in Abhängigkeit vom histopathologischen Malignitätsgrad untersucht. Hierbei fanden sich signifikante Vorteile bezgl. des metastasenfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens bei Patienten mit G3-, nicht jedoch bei G2-Sarkomen. So lagen das metastasenfreie 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 [58, 59].

In einer weiteren retrospektiven Analyse wurden US-amerikanische Patienten im Stadium III untersucht, die in der ‚National Cancer Database‘ (NCDB) registriert waren und die im Zeitraum von 1998-2010 diagnostiziert und behandelt wurden [83]. Ausgeschlossen wurden Patienten mit eher chemotherapierefraktären Tumoren wie z.B. gut differenzierten Liposarkomen (WDLPS), Klarzellsarkomen (CSS), solitären fibrösen Tumoren (SFT), DFSP, alveolären WTS, GIST, ESS, DSRCT, Knochentumoren und epitheloiden Hämangioendotheliomen (EHE). Die Überlebensanalyse wurde begrenzt auf Patienten mit Diagnosestellung zwischen 2003 und 2007. Von insgesamt 16.370 Pat. mit Stadium III-WTS erhielten 27% eine adjuvante Chemotherapie. Häufigste Entitäten waren undifferenzierte pleomorphe Sarkome (UPS), Liposarkome und Leiomyosarkome. Für die Überlebensanalyse auswertbar waren 5.377 Patienten, von denen 1.494 eine Chemotherapie erhalten hatten. Die unkorrigierten medianen Überlebenszeiten betrugen 82,7 bzw. 51,3 Monate für die mit bzw. ohne Chemotherapie behandelten Patienten ($p<0,001$). Nach Korrektur für soziodemographische und tumorbezogene Faktoren war der Vorteil für die Chemotherapie weiterhin signifikant (Hazard ratio 0,85; $p<0,004$; Median plus 12 Monate). Bei univariater Analyse ergaben sich Vorteile für Patienten mit UPS, Angiosarkom, DDLPS, LMS und Sarkomen, die als „andere Histologien“ bezeichnet wurden. In der multivariaten Analyse war der Vorteil signifikant für Patienten mit UPS (HR 0,11; $p=0,02$; Median plus 18,7 Monate). Die Vorteile zugunsten der Chemotherapie zeigten sich erst nach 2 Jahren, und zwar vor allem bei Patienten mit UPS und Leiomyosarkomen.

Erste Daten der ISG-STSS 1001 Studie zeigen, dass eine neoadjuvante Therapie mit drei Zyklen Epirubicin/Ifosfamid gegenüber jeweils drei Zyklen einer Histologie-adaptierten Therapie (myxoides Liposarkom: Trabectedin; Leiomyosarkom: Gemcitabin/DTIC; undifferenziertes pleomorphes Sarkom: Gemcitabin/Docetaxel; Synovialsarkom: hochdosiertes Ifosfamid, maligner peripherer Nervenscheidentumor: Ifosfamid/Etoposid; jeweils 3 Zyklen) nach 46 Monaten zu einer höheren rezidivfreien Überlebensrate (62 vs 38%, $p=0,004$) und Gesamtüberlebensrate (89 vs 64%, $p=0,033$) führt [48]. Unklar in der Interpretation der ISG-STSS 1001 Studie ist, ob die Überlegenheit der neoadjuvanten Therapie mit Epirubicin/Ifosfamid oder eher die Unterlegenheit der Histologie-adaptierten Therapie gezeigt wurde.

Zusammenfassend zeigen die Daten der beiden größten prospektiven, randomisierten (EORTC-)Studien keine Vorteile für eine adjuvante Chemotherapie im jeweiligen Studienkollektiv. Hingegen zeigen die Daten der Metaanalysen, retrospektiver Analysen, Analysen von Subgruppen sowie einer kleinen prospektiv randomisierten italienischen Studie 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, Extremitätensarkome), die eine ausreichend dosierte (Kombinations-)Chemotherapie erhielten. Eine vorläufige Bekräftigung der Annahme, dass eine perioperative Chemotherapie mit Anthrazyklin/Ifosfamid zu einem prognostischen Vorteil bei Patienten im Stadium III führen kann, beruht auf den aktuellen Daten der ISG-STS 1001-Studie. Allerdings ist die mediane Beobachtungsdauer dieser Analyse mit einem Median von 1 Jahr noch recht kurz [48].

Auf der Basis der ISG-STS 1001 Studie kann eine neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten mit hochmalignem, chemosensitivem Sarkom im Stadium III mit adäquater Herz- und Nierenfunktion erwogen werden, wobei die Entscheidung über eine (neo)adjuvante Chemotherapie interdisziplinär bzw. in Absprache mit einem Sarkomzentrum getroffen werden soll.

Eine (neo)adjuvante Chemotherapie ist in der Regel nicht indiziert bei niedrigmalignen Sarkomen, einer Tumorgroße <5 cm sowie Chemotherapie-(Doxorubicin/Ifosfamid-)insensitiven Entitäten wie gut differenzierten Liposarkomen (WDLPS), Klarzellsarkomen (CSS), solitären fibrösen Tumoren (SFT), DFSP, alveolären WTS, GIST, ESS, DSRCT, Knochentumoren und epitheloiden Hämangioendotheliomen (EHE).

6.2.4.2 Präoperative/neoadjuvante Therapiekonzepte bei lokal fortgeschrittenen Sarkomen in der Primär- oder Rezidivtherapie

6.2.4.2.1 Systemische Therapie

Bei fortgeschrittenen Sarkomen der Stadien IIB und III (≥ 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 Ansätze wie eine kombinierte Radiochemotherapie oder Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie, ggfs. auch der Einsatz der isolierten Extremitätenperfusion mit TNF-alpha/Melphalan. Eine alleinige präoperative Chemotherapie kann bei bis ca. 30% der Patienten zu einer objektiven Remission führen, hatte bislang jedoch noch keinen klar definierten Stellenwert. Eine positive Neubewertung der alleinigen präoperativen Chemotherapie mit Anthrazyklin/Ifosfamid erfolgt derzeit durch die Ergebnisse der ISG-STS 1001 Studie, siehe [Anhang Studienergebnisse](#). 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 - wenn möglich/vorhanden - prospektiv erfolgen.

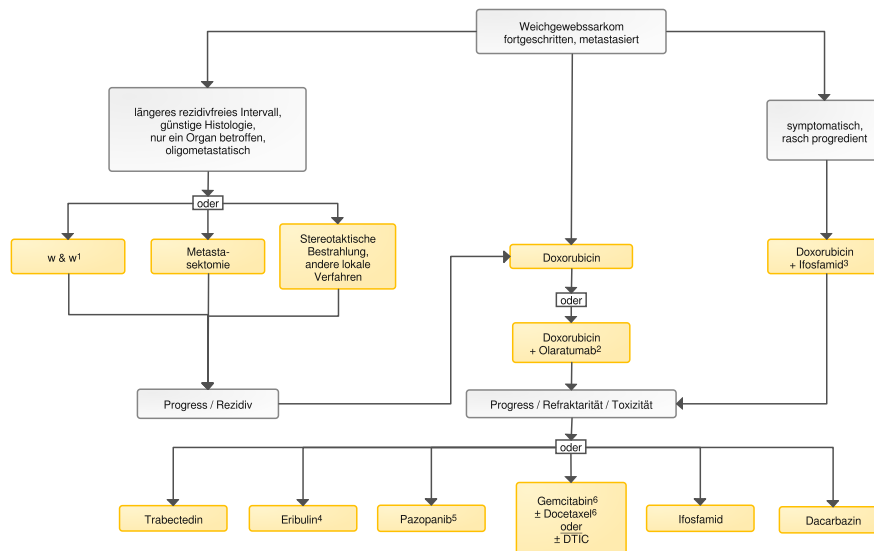
6.2.4.2.2 Isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit TNF- α und Melphalan

Dieses Therapieverfahren ist zu erwägen bei lokal fortgeschrittenen Extremitätensarkomen, die nicht im Gesunden und/oder nicht Extremitäten-erhaltend reseziert werden können [134]. 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.

6.2.4.3 Chemotherapie bei metastasierter oder irresektabler Erkrankung

Ein Algorithmus für die Therapie fortgeschrittener Weichgewebssarkome ist in [Abbildung 5](#) dargestellt.

Abbildung 5: Therapiealgorithmus für fortgeschrittene Weichgewebssarkome



Legende:

¹ w & w – abwartendes Verhalten; ² die Ergebnisse einer konfirmatorischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie stehen aus; ³ beim Leiomyosarkom auch Doxorubicin in Kombination mit Dacarbazin möglich; ⁴ nur beim Liposarkom zugelassen; ⁵ nicht beim Liposarkom zugelassen; ⁶ Off-Label-Use;

6.2.4.3.1 Standardtherapien bei Weichgewebssarkomen

6.2.4.3.1.1 Erstlinientherapie

Bisherige Standard-Erstlinientherapie ist eine Monotherapie mit Doxorubicin [27]. Für Patienten mit rasch progredienter, symptomatischer Erkrankung oder lokal fortgeschrittenem WTS ist eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Ifosfamid (ADM/IFS) gegenüber ADM Monotherapie aufgrund der höheren Remissionswahrscheinlichkeit (26% vs. 13%) und des längeren progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 4,6 Monate) bei etlichen WTS-Entitäten zu erwägen [125, 139], beim Leiomyosarkom in Kombination mit Dacarbazin. Das Gesamtüberleben wird durch eine ADM/IFS-Kombinationstherapie gegenüber einer sequenziellen Monotherapie jedoch nicht verbessert (2-Jahres-Überlebensrate 31% vs. 28%). Sofern das Erreichen eines Tumorprogressionsarrests im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen steht, ist die sequenzielle Monotherapie ein sinnvolles und weniger nebenwirkungsreiches Vorgehen. Die Monotherapie mit Doxorubicin in einer Dosierung von 70-80 mg/m² stellt somit bisher für die Mehrzahl der Patienten die Erstlinientherapie der Wahl dar. Auch die britische GEDDIS Phase III Studie, in der bei Erstlinientherapie zwischen Doxorubicin und Gemcitabin/Docetaxel randomisiert wurde, ließ keinen Vorteil für die Kombination, wohl aber eine etwas höhere Toxizität erkennen [120], so dass Doxorubicin erneut als Erstlinientherapie der Wahl bestätigt wurde. Neu zugelassen in Kombination mit Doxorubicin für die Erstlinientherapie oder die Zweitlinientherapie, wenn zuvor kein Doxorubicin verabreicht wurde, ist der Anti-PDGFR α -Antikörper Olaratumab. Er führte in einer randomisierten Phase-2-Studie gegenüber Doxorubicin zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,67; p=0,06; Median 2,5 Monate) und zur Verlänge-

zung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,46; Median 11,8 Monate), nicht jedoch zum Anstieg der Remissionsrate [135]. Die Ergebnisse einer konfirmatorischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie stehen aus.

6.2.4.3.1.2 Zweit- und Drittlinientherapie

Für die Zweitlinientherapie kommt Ifosfamid in einer Dosierung von ca. 9-12g/m² (über 3-5 Tage) in Betracht [10, 21, 34, 69, 87, 95, 118, 141]. Als Zweit-/Drittlinientherapie nach Versagen von Doxorubicin +/- Ifosfamid ist Trabectedin zugelassen, wobei die meisten Studienerfahrungen mit dieser Substanz für Leiomyo- und Liposarkome vorliegen [28, 70, 71]. Trabectedin ist in dieser Situation einer Monotherapie mit DTIC überlegen. Auch bei anderen Entitäten, u. a. dem Synovialsarkom, kann Trabectedin wirksam sein [29, 111].

Eine weitere Therapieoption als Zweit-/Drittlinientherapie ist Pazopanib [124], das jedoch nicht für Liposarkome zugelassen ist [138]. Das Zytostatikum Eribulin ist zugelassen bei Liposarkom-Patienten als Zweitlinientherapie nach Anthrazyklinen, oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline. Es führt gegenüber DTIC zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,51; Median 7,2 Monate) [28, 29]. Für DTIC sind nach Versagen von Doxorubicin/Ifosfamid Ansprechraten von 8-17% in älteren Studien beschrieben. Eine etablierte („off-label“) Therapieoption stellt auch Gemcitabin dar [51, 96, 117], ggfs. in Kombination mit Docetaxel (siehe auch weiter unten), die in einer Studie einer alleinigen Therapie mit Gemcitabin überlegen war [77]. Die Kombination von Gemcitabin+DTIC erwies sich in einer anderen Phase II-Studie gegenüber einer Therapie mit DTIC als überlegen [43].

Patienten mit kardialen und/oder renalen Problemen, höherem Alter und reduziertem Allgemeinzustand können im Einzelfall auch von einer (off-label) Gabe von Trofosfamid profitieren. Das Therapieansprechen ist dabei meist durch Tumorstabilisierungen und eher selten durch Tumorremissionen gekennzeichnet. Von den neueren Substanzen ist derzeit nur Imatinib bei rezidiviertem/nicht-resektablem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) zugelassen. Informationen zum Zulassungsstatus sind im Anhang [Weichgewebssarkome Zulassung](#) zusammengefasst.

6.2.4.3.2 Hochdosistherapie / dosisintensive Therapien

Ein relevanter klinischer Stellenwert einer hochdosierten, G-CSF- oder stammzellgestützten Therapie in der Behandlung irresektabler, lokal-fortgeschrittener oder metastasierter Weichgewebssarkome ist nicht belegt [142].

6.3 Subtypenspezifische Therapieaspekte

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

Informationen zum Zulassungsstatus sind im [Anhang Zulassungsstatus](#) zusammengefasst.

6.3.1 Liposarkome

6.3.1.1 Grundlagen

Liposarkome (LPS) zählen mit 10-15% aller Weichgewebssarkome zu den häufigsten Entitäten. Sie gehören zur Gruppe adipozytärer Sarkome und werden zusammen mit den Leiomyosarkomen auch als L-Sarkome bezeichnet. Histopathologisch werden mehrere Subtypen unterschieden, siehe Kapitel 5. 2. 1. 3.

Gut differenzierte (well differentiated) LPS (WDLPS) weisen ein geringes Metastasierungspotential von <10% auf. Dedifferenzierte LPS (DDLPS) repräsentieren eine Progressionsform der WDLPS oder einen primär dedifferenzierten Anteil. Sie weisen eine ungünstigere Prognose auf als die WDLPS. Genetisch sind WD/DD-LPS durch supernumerische Ringchromosomen oder Riesenstabchromosomen gekennzeichnet. Diese beinhalten amplifizierte Segmente der Chromosomenregion 12q13-15. In diesen enthalten sind verschiedene (Onko)Gene, z.B. *MDM2*, *CDK4*, *HMGA2*, *TSPAN31*. Eine Koamplifikation von *MDM2* und *CDK4* findet sich bei >90% der WD/DD-LPS und kann durch entsprechende FISH-Analysen nachgewiesen werden. Dies erlaubt eine Abgrenzung gegenüber undifferenzierten pleomorphen Sarkomen, was rein histomorphologisch mitunter schwierig ist.

Myxoide LPS (MLPS) stellen ca. 20-30% der Liposarkome dar und sind in 95% der Fälle durch eine Translokation $t(12;16)(q13;p11)$ und ein hieraus resultierendes *FUS-DDIT3* (CHOP)-Fusionsprotein charakterisiert. Selten kann statt des *FUS*-Gens alternativ das *EWSR1*-Gen Translokationspartner von *DDIT3* sein. Pathogenetische Relevanz haben vermutlich nachgeschaltete Tyrosinkinase wie *MET* und *RET* sowie die *PI3K/Akt* Signaltransduktionskaskade. Eine Dedifferenzierung der myxoiden LPS äußert sich in zunehmenden, rundzelligen Tumorarealen (RCLPS; Rundzellanteil >5%) und erhöhter Zelldichte. Sie sind im Vergleich zu myxoiden LPS ohne Rundzellanteil mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Myxoide LPS metastasieren häufiger als andere WTS in Weichgewebe sowie Knochen und treten häufiger primär multifokal auf.

Pleomorphe LPS (PLPS) repräsentieren nur ca. 5% aller LPS, treten zumeist bei älteren Menschen auf und sind mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert als andere LPS. Genetisch weisen PLPS meist vielfältige, komplexe Aberrationen auf.

Myxoide und pleomorphe LPS treten häufiger an den Extremitäten, WD-/DDLPS häufiger retroperitoneal und abdominell auf. Etwa 30-40% der Liposarkome weisen eine primär retroperitoneale/intraabdominelle Lokalisation auf; ca. 50-60% finden sich an den Extremitäten. Die Prognose ist abhängig vom LPS-Subtyp und der Lokalisation. Insgesamt ist die Prognose von Patienten mit LPS günstiger als bei anderen WTS-Subtypen. Die krankheitsspezifischen 5-/10-Jahresüberlebensraten liegen in zahlreichen Studien bei 70-90%. Für WDLPS und myxoide LPS wurden krankheitsspezifische 5-JÜR von >90%, für DDLPS und pleomorphe LPS in Höhe von 44-59% und für rundzellige LPS in Höhe von 74% beschrieben [40]. Auch im Stadium der Metastasierung ist die Prognose von LPS-Patienten in etlichen Studien günstiger als bei anderen WTS-Subtypen.

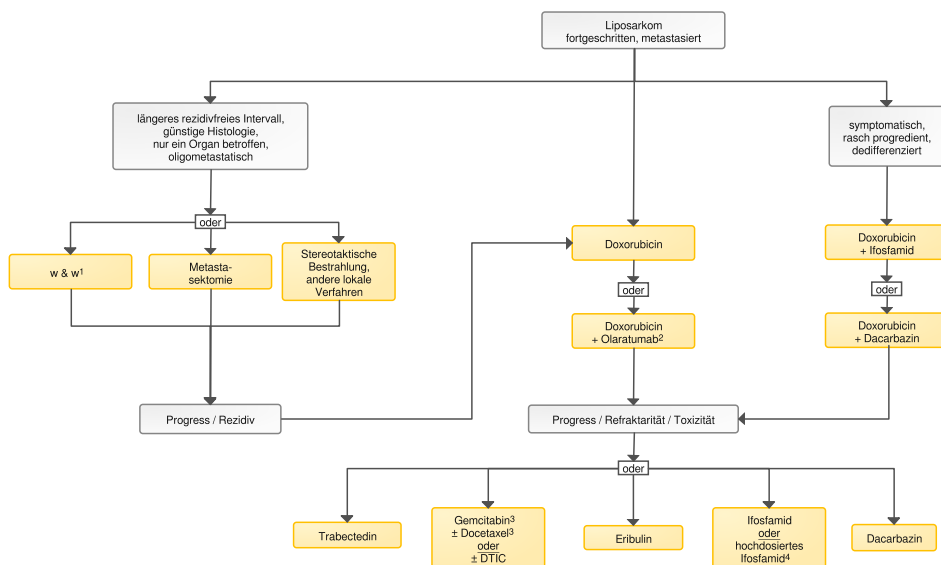
LPS weisen eine intermediäre Chemosensitivität auf klassische, in der Sarkomtherapie eingesetzte Zytostatika auf [62]. Die höchste Sensitivität besitzen M-/RC-LPS, die geringste die PLPS. Neben Doxorubicin/Ifosfamid-haltigen Regimen mit Ansprechraten um ca. 50% scheint insbesondere Trabectedin bei M/RC-LPS infolge einer Interaktion mit *FUS-DDIT3* eine hohe Wirksamkeit aufzuweisen.

6.3.1.2 Medikamentöse Therapie

Anthrazykline und Ifosfamid stellen die wirksamsten 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 LPS scheinen mit einer höheren Remissionsrate auf anthrazyklinhaltige Therapien assoziiert zu sein als gut differenzierte (WDLPS) /entdifferenzierte (DDLPS) und andere LPS (48% vs. 11% vs. 18%) [62]. Neben Doxorubicin und Ifosfamid sind Trabectedin und Eribulin als Zweit-/Drittlinientherapie zugelassen und einer Therapie mit DTIC überlegen [15, 49]. Eribulin führt gegenüber DTIC zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,51; Median 7,2 Monate), die Remissionsrate ist niedrig [116]. In Phase II-Studien mit Trabectedin wurden Remissionsraten von ca. 6-20% und ein Progressionsarrest bei 40% der Patienten beobachtet. Für myxoide LPS wurden mit Trabectedin Remissionsraten von bis zu ca. 50% beschrieben. Gemcitabin plus Docetaxel oder DTIC können bei LPS ebenfalls wirksam sein. Pazopanib ist für die Behandlung von Liposarkomen nicht zugelassen. Bei dedifferenzierten Liposarkomen kommt als potenzielle Folgetherapieoption, zumindest bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand, eine hochdosierte, 14-tägige Dauerinfusion mit Ifosfamid in Betracht [90]. Hiermit wurden Remissionsraten von 23-27% bei medianen PFS-Zeiten von 4-7 Monaten beschrieben.

Ein Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen Liposarkoms ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

Abbildung 6: Therapiealgorithmus beim fortgeschrittenen Liposarkom



Legende:

¹ w & w - abwartendes Verhalten; ² die Ergebnisse einer confirmatorischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie stehen aus; ³ Off-Label-Use; ⁴ hochdosierte Ifosfamid als 14 Tage-Infusion beim dedifferenzierten Liposarkom;

6.3.2 Leiomyosarkome (LMS)

6.3.2.1 Grundlagen

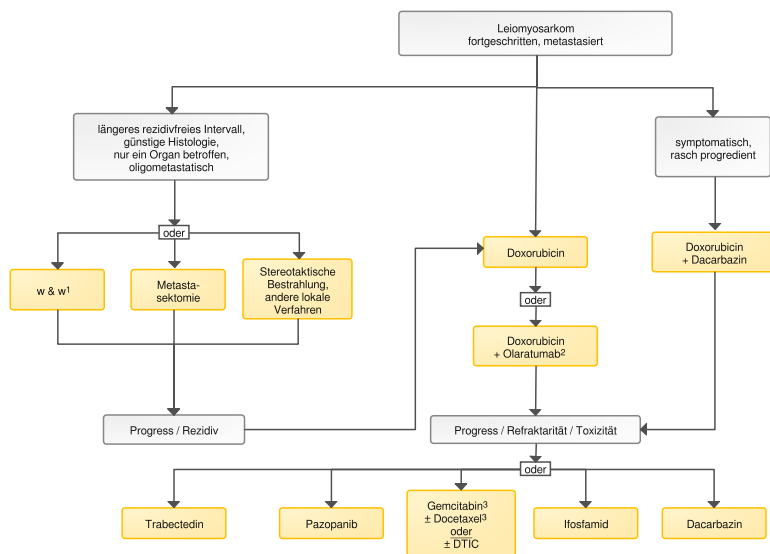
Leiomyosarkome (LMS) gehören ebenfalls zu den sogenannten L-Sarkomen, und mit 10-25% zu den häufigsten Entitäten. LMS weisen phänotypisch glattmuskuläre Differenzierungsmerkmale auf und treten meist in mittlerem bis höherem Lebensalter auf. Anatomisch lassen sich

folgende Lokalisationen unterscheiden: retroperitoneal, uterin, Extremitäten (tiefe Lokalisation), vaskulär und oberflächlich-kutan. LMS weisen komplexe chromosomale/genetische Aberrationen auf. Uterine LMS lassen sich von LMS anderer Lokalisation zytogenetisch und durch divergente Genexpressionsmuster unterscheiden. Die 5-Jahresüberlebensraten nach adäquater lokaler Therapie betragen 80-100% für oberflächliche, kutane und subkutane LMS, 20-60% für uterine LMS und 50-60% für retroperitoneale LMS. Vaskuläre LMS sind als prognostisch ungünstiger zu bewerten als andere LMS.

6.3.2.2 Medikamentöse Therapie

Doxorubicin zeigt bei LMS eine zufriedenstellende Aktivität. Für die Kombination mit Ifosfamid zeigte sich in retrospektiven Analysen kein Vorteil gegenüber einer Doxorubicin-Monotherapie. Demgegenüber erwies sich die Kombination von Doxorubicin+DTIC einer Doxorubicin-Monotherapie in einer älteren Studie hinsichtlich der Remissionsrate als signifikant überlegen, so dass diese Kombination bei symptomatischen Patienten als Erstlinientherapie zu erwägen ist [14]. Als Zweit-/Drittlinientherapie kommt ebenso wie bei Liposarkomen u.a. Trabectedin in Betracht. Die 6-Monats-Progressionsarrestrate für Trabectedin liegt bei ca. 35-50%. Weitere Optionen beinhalten Pazopanib und DTIC. Ein Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen Leiomyosarkoms ist in [Abbildung 7](#) dargestellt.

Abbildung 7: Therapiealgorithmus beim fortgeschrittenen Leiomyosarkom



Legende:

¹ w & w - abwartendes Verhalten; ² die Ergebnisse einer konfirmatorischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie stehen aus; ³ Off-Label-Use;

In zahlreichen Studien wurde beobachtet, dass LMS gegenüber anderen WTS eine höhere Ansprechrate auf Gemcitabin-haltige Therapien zu zeigen scheinen. Dies betrifft sowohl die Kombination Gemcitabin+DTIC [43] als auch die Kombination Gemcitabin+Docetaxel [120]. In zwei 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 [53], konnte dies in der Analyse der französischen TAXOGEM-Studie nicht beobachtet werden [98]. Auch in der GeDDis-Studie (ADM vs. GEM/DOC) ergaben sich keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen LMS und anderen Enti-

täten sowie zwischen uterinen und nicht uterinen LMS. In einer spanischen randomisierten Phase II-Studie war die Kombination von Gemcitabin+DTIC der Monotherapie mit DTIC überlegen. Das beste Ansprechen fand sich in der Gruppe der Leiomyosarkome.

6.3.2.3 Uterine Leiomyosarkome

Uterine LMS zeigen ein Ansprechen auf die zugelassenen, genannten Einzelsubstanzen Doxorubicin, Ifosfamid, Trabectedin, DTIC, Pazopanib sowie auf die Kombinationen Doxorubicin+Dacarbazin und Doxorubicin+ Trabectedin [99]. Die in nicht randomisierten Phase II-Studien geprüfte Kombination von Gemcitabin+Docetaxel ist aufgrund der Ergebnisse der GeDDiS-Studie nicht mehr als Therapie der Wahl für die Erstlinienbehandlung zu betrachten. Ebenso wie die Kombination von Gemcitabin+DTIC stellt sie bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline sowie in der Zweitlinientherapie eine mögliche Therapieoption dar. [2, 85, 131, 132].

6.3.3 Pleomorphe Sarkome / Undifferenzierte Sarkome, NOS (früher Malignes Fibröses Histiocytom (MFH))

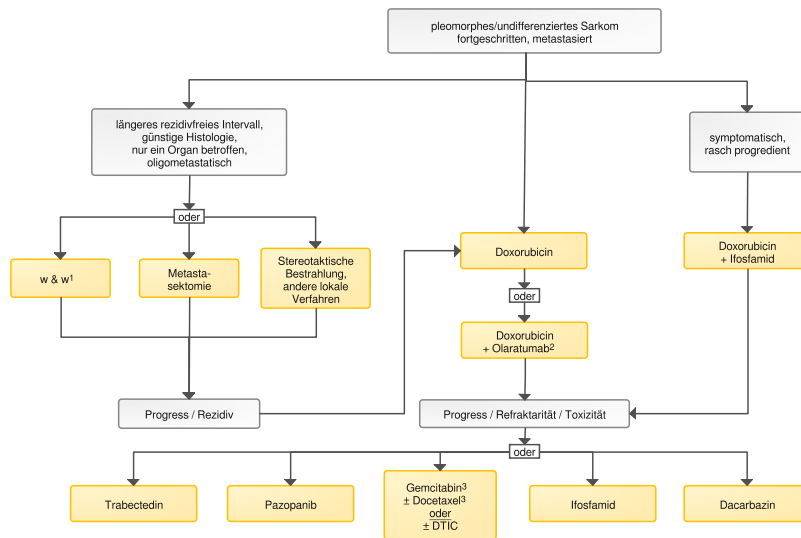
6.3.3.1 Grundlagen

Undifferenzierte, pleomorphe Sarkome (not otherwise specified' (NOS), früher als MFH klassifiziert, umfassen heute etwa 10-15% aller Weichgewebssarkome. Sie sind durch ein hohes Metastasierungsrisiko, eine zumeist rasche Progression und eine vergleichsweise schlechte Prognose gekennzeichnet. Der Altersgipfel des Auftretens liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Undifferenzierte, pleomorphe Sarkome treten in allen Körperlokalisationen auf, am häufigsten an Extremitäten und am Körperstamm. Molekulargenetisch weisen sie ein komplexes Aberrationsmuster auf.

6.3.3.2 Medikamentöse Therapie

Es gelten die Standardindikationen für die zugelassenen Substanzen. Bei symptomatischer, rasch progredienter Erkrankung ist eine Kombinationstherapie bestehend aus ADM/IFS, bei Kontraindikation gegen Anthrazykline oder in der Zweitlinientherapie auch die Kombination von Gemcitabin/Docetaxel angezeigt. Für beide der genannten Kombinationen sind Remissionsraten um ca. 30% beschrieben. Trabectedin und Pazopanib sind weitere Optionen in der Folgetherapie. Der Stellenwert von DTIC bei pleomorphen WTS ist weitgehend unklar. Eribulin ist für diese Entität aufgrund fehlender Studiendaten nicht zugelassen. Ein Algorithmus für die Therapie des pleomorphen/undifferenzierten Sarkoms ist in [Abbildung 8](#) dargestellt.

Abbildung 8: Therapiealgorithmus beim fortgeschrittenen pleomorphen / undifferenzierten Sarkom



Legende:

¹ w & w - abwartendes Verhalten; ² die Ergebnisse einer konfirmatorischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie stehen aus; ³ Off-Label-Use;

6.3.4 Synovialsarkome

6.3.4.1 Grundlagen

Synovialsarkome repräsentieren ca. 5-10% aller Weichgewebssarkome (WTS) des Erwachsenen und sind nach den Rhabdomyosarkomen die zweithäufigste Weichgewebssarkomentität bei Kindern/Jugendlichen. Sie können in allen Körperlokalisationen auftreten, finden sich jedoch am häufigsten an den unteren (60-70%) oder oberen (10-20%) Extremitäten. Das mediane Diagnosealter bei Erwachsenen beträgt 35-40 Jahre.

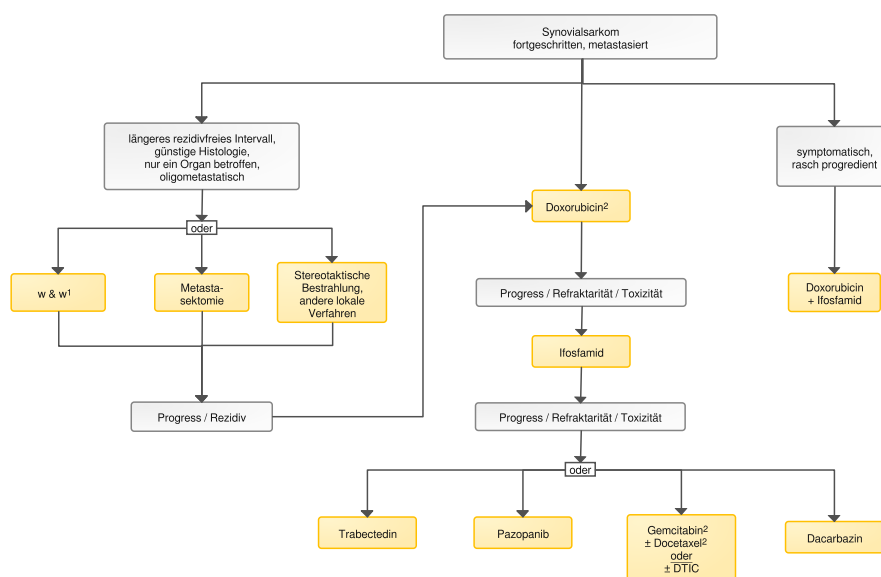
Histopathologisch werden mehrere Subtypen unterschieden, siehe Kapitel 5.2.1.3.

Mehr als 90% der Synovialsarkome weisen eine Translokation t(X;18)(p11.2; q11.2) auf, die in einer Fusion des SS18 (SYT) Gens auf Chromosom 18 mit einem der Transkriptionsrepressorgene SSX1 (ca. 60%), SSX2 (ca. 38%) oder SSX4 (ca. 2%) auf dem X-Chromosom resultiert. Fusionstranskripte der Translokation SYT-SSX1 finden sich bei monophasischen und biphasischen Synovialsarkome. Biphasische Synovialsarkome weisen mehrheitlich die SYT-SSX1-Translokation auf, während SYT-SSX2 Translokationen fast ausschließlich bei monophasischen Synovialsarkomen auftreten. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass sich bei Synovialsarkome mit SYT-SSX1-Translokation häufiger Fernmetastasen entwickeln. Die prognostische Relevanz der Translokationen konnte in anderen Studien hingegen nicht bestätigt werden, so dass diese bisher unklar bleibt. Die 5-Jahresüberlebensraten für Patienten mit lokalisierten Synovialsarkome betragen 70-80%. Rezidive können nicht selten auch noch nach 5 Jahren und später auftreten. Verglichen mit anderen WTS weisen Patienten mit metastasiertem SS eine etwas günstigere Prognose auf [127].

6.3.4.2 Medikamentöse Therapie

Synovialsarkome weisen eine vergleichsweise höhere Chemosensitivität auf klassische, in der Sarkomtherapie etablierte Zytostatika auf. Zu den wirksamsten Substanzen zählt neben Doxorubicin vor allem höher dosiertes Ifosfamid [109]. In einer retrospektiven Analyse des Royal Marsden Hospitals fand sich eine Remissionsrate von 58% für die Kombination von Doxorubicin+Ifosfamid. Neben den genannten Substanzen sind auch Trabectedin und Pazopanib mit Remissionsraten von ca. 15-20% wirksam und repräsentieren die zugelassenen und zu favorisierenden Zweit-/Drittlinientherapieoptionen [111]. Der Stellenwert von Olaratumab ist unklar, da in die zur Zulassung führende Studie nur 3 Patienten mit Synovialsarkom eingeschlossen waren [135]. Synovialsarkome sind von der Zulassung erfasst, siehe auch Anhang [Weichgewebssarkome Zulassung](#). Ein Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen Synovialsarkoms ist in [Abbildung 9](#) dargestellt.

Abbildung 9: Therapiealgorithmus beim fortgeschrittenen Synovialsarkom



Legende:

¹ w & w - abwartendes Verhalten; ² die Kombination mit Olaratumab ist zugelassen, der Stellenwert aber unklar, da nur 3 Patienten mit Synovialsarkom in die Phase II Studie eingeschlossen wurden; die Ergebnisse einer konfirmatorischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie stehen aus; ³ Off-Label-Use;

6.3.5 Angiosarkome

6.3.5.1 Grundlagen

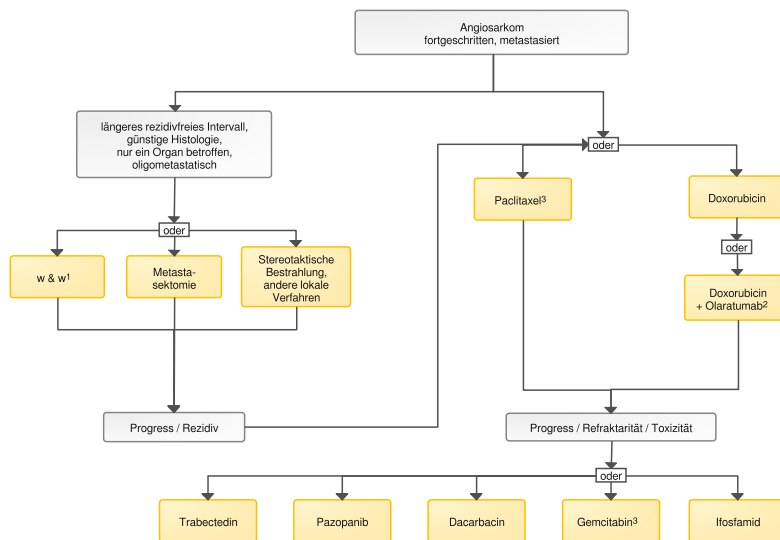
Angiosarkome (AS) werden den malignen vaskulären Tumoren zugeordnet und repräsentieren ca. 2% aller Weichgewebssarkome. Auch die epitheloiden Hämangioendotheliome (EHE) werden in der aktuellen WHO-Klassifikation nun den malignen Tumoren zugerechnet, während andere Hämangioendotheliom-Subtypen und die Kaposi-Sarkome (KS) den vaskulären Tumoren intermediärer Malignität zugerechnet werden. Zytogenetisch finden sich komplexe Aberrationen. Mehrheitlich sind eine VEGF(-A) und eine VEGFR-Expression nachweisbar, ohne dass deren pathogenetische Relevanz geklärt ist. In ca. 10% der Fälle lassen sich Aberrationen des VEGFR2/KDR-Gens nachweisen. Strahleninduzierte AS der Brust weisen häufig eine MYC- und FLT4 (VEGFR-3)-Überexpression/Amplifikation auf. Vaskuläre Sarkome zeigen eine überdurchschnittlich häufige lymphatische und hämatogene (meist pulmonale) Metastasierung und können sich multifokal manifestieren. Ein Auftreten ist an sämtlichen Körperlokalisationen

möglich (Kopf-Hals-Region: 25-30%; Brust 20%; Extremitäten 15%; Leber 6%; Herz (5%); andere Lokalisationen (18%). EHE finden sich häufig in Leber oder Lunge und sind durch spezifische Translokationen (WWTR1-CAMTA1 [35] oder YAP1-TFE3 [4]) charakterisiert. Die 5-Jahresüberlebensraten für Patienten mit Angiosarkom sind ungünstiger als bei anderen WTS-Subtypen und betragen in den meisten Analysen <40% [41].

6.3.5.2 Medikamentöse Therapie

Anthrazykline und Taxane (getestet wurde vorwiegend Paclitaxel) weisen eine hohe Wirksamkeit mit Remissionsraten von 30-70% für Doxorubicin und ca. 20-80% für Taxane (Paclitaxel) [37, 100, 113, 115, 123] auf. Eine besonders hohe Ansprechrate weisen dabei Angiosarkome der Kopfhaut 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 [44]. Der VEGFR-Inhibitor Pazopanib stellt eine weitere Therapieoption dar. Mit anderen, vormals getesteten VEGF(R)-Inhibitoren (Sorafenib, Bevacizumab, Brivanib) wurden Remissionsraten von ca. 10-15% beschrieben [1, 78, 106, 144]. Für Trabectedin liegen neben einzelnen Kasuistiken keine Daten vor, die eine vergleichende Wirksamkeitsbeurteilung erlauben. Der Stellenwert von Olaratumab ist unklar, da in die zur Zulassung führenden Studie nur 7 Patienten mit Angiosarkom eingeschlossen waren [135]. Synovialsarkome sind aber von der Zulassung erfasst, siehe auch Anhang [Weichgewebssarkome Zulassung](#). Ein Algorithmus für die Therapie des fortgeschrittenen Angiosarkoms ist in [Abbildung 10](#) dargestellt.

Abbildung 10: Therapiealgorithmus beim fortgeschrittenen Angiosarkom



Legende:

¹ w & w - abwartendes Verhalten; ² Stellenwert unklar, da nur 7 Patienten mit Angiosarkom in die Phase II Studie eingeschlossen wurden; die Ergebnisse einer confirmatorischen, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie stehen aus; ³ Off-Label-Use;

6.3.6 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

6.3.6.1 Grundlagen

DFSP stellen lokal rezidivierende Weichgewebstumoren dar, die durch eine Translokation t(17;22) charakterisiert sind. Sie werden üblicherweise chirurgisch mit weitem Sicherheitsabstand >3 cm behandelt, gefolgt von adjuvanter Strahlentherapie. Strahlentherapie kann auch primär oder nach einem Rezidiv eingesetzt werden.

6.3.6.2 Medikamentöse Therapie

Sofern die lokalen Therapiemaßnahmen 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 Studien Ansprechraten von 36-100% zeigte [114]. Imatinib kann auch bei entdifferenzierten, metastasierten DFSP (fibrosarkomatöse DFSP; DFSP-FS) wirksam sein [30, 76, 79, 80]. Die zugelassene Imatinib-Dosis bei DFSP beträgt 800 mg/Tag, wobei kürzlich ein Vergleich zwischen 400 mg und 800 mg – bei allerdings insgesamt kleinen Fallzahlen – keinen eindeutigen Unterschied zeigte [110]. 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.

6.3.7 Desmoide / Aggressive Fibromatose (AF)

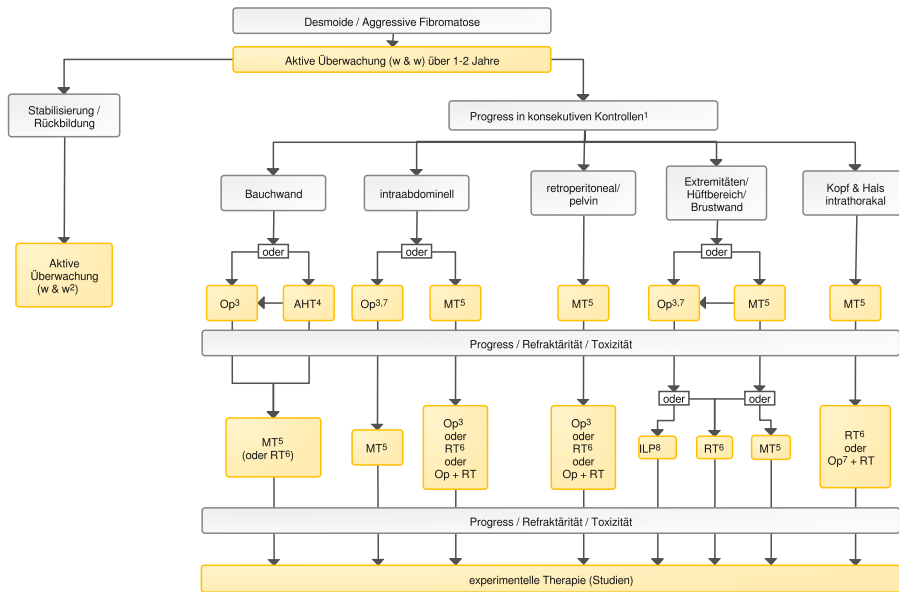
6.3.7.1 Grundlagen

Desmoide/AF sind Weichgewebstumoren, die formal nicht zu den Sarkomen gehören. Betroffene Patienten werden aber häufig in Sarkomzentren betreut. Desmoide/AF können spontan (extra- und intraabdominell) auftreten und finden sich gehäuft bei Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) bzw. Gardner-Syndrom (APC-Genmutationen). In letztgenannten Situationen liegt meist eine intraabdominelle, mesenteriale Tumorlokalisation mit Ummauerung der Mesenterialgefäße vor. Sporadische AF weisen zumeist eine Mutation in den Kodons 35, 41 oder 45 des Exon 3 des β -Catenin-Gens (CTNNB1) auf, sind meist am Körperstamm oder im Bereich der Extremitäten lokalisiert und sind lokalen Verfahren leichter zugänglich. Sowohl das CTNNB1- als auch das APC-Gen sind Teile des Wnt-Signalwegs; APC- bzw. CTNNB1-Mutationen führen zur Stabilisierung von β -Catenin mit der Folge transkriptioneller Veränderungen, die an der Genese/Pathogenese von Desmoiden beteiligt sind.

6.3.7.2 Therapiekonzept

Ein Algorithmus für die Therapie von sporadischen Desmoiden ist in [Abbildung 11](#) dargestellt. Er orientiert sich am gemeinsamen europäischen Positionspapier von Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) und der EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) [66].

Abbildung 11: Therapiealgorithmus beim Desmoide / Aggressiver Fibromatose (AF) [66]



Legende:

¹ bis zu 3 konsekutive Kontrollen, wenn die klinische Symptomatik ein abwartendes Verhalten weiterhin erlaubt; ² w & w - abwartendes Verhalten (watch & wait); ³ Op - Operation; ⁴AHT - antihormonelle Therapie; ⁵MT - medikamentöse Therapie; ⁶ RT - Bestrahlung (radiotherapy); ⁷ Operation, wenn die resultierende Morbidität begrenzt ist; ⁸ILP - Isolierte Extremitätenperfusion (isolated limb perfusion);

Bei asymptomatischen Patienten ohne nachweisbare Progression ist eine abwartende Strategie (Watch & Wait) mit aktiver Überwachung die Therapie der Wahl. Bei therapiebedürftigen Patienten sind Resektion und Strahlentherapie 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.

6.3.7.3 Medikamentöse Therapie

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 wie hochdosiertes Tamoxifen [60, 66]. Allerdings gilt sowohl für antihormonelle Maßnahmen als auch für nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) und Interferon, 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. Daher kann eine endgültige Empfehlung hinsichtlich dieser Therapiemöglichkeiten nicht gegeben werden, siehe [Weichgewebssarkome Medikamentöse Tumorthherapie](#). Die in kleinen Fallserien mit einer antihormonellen Therapie erzielten Ansprechraten betragen zwischen ca. 25-50% sowie in etwa 20-30% Tumorstabilisierungen. Mit NSAID/COX-2-Inhibitoren wie Indomethacin oder Sulindac wurden in kleinen Fallserien heterogener Patientenkollektive Ansprechraten von etwa 20-50% und Stabilisierungen bei ca. 20-30% beschrieben [50]. Als Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden vor allem Imatinib und Sorafenib getestet. Mit Imatinib wurden im Fall lokal progredienter/rezidivierter AF bei teilweise ausgiebig vorbehandelten Patienten prospektiv Remissionsraten von 10-15% und eine 12-Monats-Progressionsarrestraten von 37-66% beschrieben [52, 65, 74, 101]. Für Sorafenib wurde in einer kleineren, retrospektiven Serie von 26 Patienten eine Ansprechraten von 25%

berichtet [46], allerdings liegen keine prospektiv erhobenen Daten vor. Eine Wirksamkeit wurde auch für Pazopanib gezeigt [133].

Bei aggressiveren Verläufen, bei symptomatischer oder gar lebensbedrohlicher Erkrankung kommt eine konventionelle Chemotherapie in Betracht [45, 97]. Dabei scheinen anthrazyklin-haltige Regime entsprechend retrospektiven Daten die höchsten Ansprechraten aufzuweisen [42], gefolgt von Methotrexat und Vinka-Alkaloid-haltigen Regimen [6, 122]. Auch Vinorelbin weist eine Aktivität auf und kann Vinblastin ersetzen [82, 147, 148]. Pegyliertes liposomales Doxorubicin zeigt in kleinen retrospektiven Fallserien signifikante Aktivität bei guter Verträglichkeit, und insbesondere bei weniger Kardiotoxizität in dieser jungen Patientenpopulation [23, 91].

6.3.8 Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)

6.3.8.1 Grundlagen

Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) stellen etwa 5-8% der malignen Weichgewebstumoren dar. Etwa 25-50% der Tumoren finden sich bei Patienten mit Neurofibromatose I (NF-I; M. von Recklinghausen); ansonsten treten MPNST sporadisch auf. Das lebenslange Risiko eines NF-I Patienten für die Entstehung eines MPNST beträgt ca. 10%. Das mediane Alter bei Diagnosestellung eines MPNST beträgt ca. 25-30 Jahre bei NF-I Patienten und ca. 40-50 Jahre bei sporadischem MPNST. Mehrheitlich (70-75%) handelt es sich um hochmaligne Sarkome mit histopathologischem Malignitätsgrad 3. Die Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen ist wie folgt: Körperstamm 50-70%; Extremitäten 25-45%, Kopf-Hals-Region ca. 5%. Abgesehen von den Aberrationen des NF-1 Gens bei NF-1 Patienten zählen MPNST zu Weichgewebssarkomen mit einem komplexen genetischen/molekulargenetischen Profil.

6.3.8.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie irresektabler/metastasierter MPNST orientiert sich an den allgemeinen Leitlinien zur Behandlung metastasierter WTS [36, 47]. Für Doxorubicin + 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 Anthrazyklin-haltige 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%) [Kroep]. 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.

6.3.9 Klarzellsarkome

6.3.9.1 Grundlagen

Klarzellsarkome, früher als maligne Melanome der Weichteile bezeichnet, lassen sich heute durch RT-PCR oder FISH mit Nachweis spezifischer genetischer Aberrationen (EWSR1-ATF1; t(12;22), EWSR1-CREB1; t(2;22) oder FUS-ATF1 t (12;16)) von Melanomen differenzieren. Zumeist treten sie an Extremitäten jüngerer Patienten auf mit Beteiligung von Sehnen, Aponeurosen und/oder Faszien. Lymphknotenmetastasen sind bei bis zu 40% der Patienten nachweisbar.

6.3.9.2 Medikamentöse Therapie

Klarzellsarkome sind durch eine hohe Chemotherapierefraktärität gekennzeichnet, so dass vorzugsweise chirurgische Therapiemaßnahmen (Metastasektomien; Lymphadenektomien) oder der Einschluss in Therapiestudien zu erwägen sind [129]. 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 Doxorubicin/Ifosfamid sehr gering [62]. Vereinzelt wurde ein Ansprechen auf antiangiogenetische Substanzen beobachtet.

6.3.10 Alveoläre Weichgewebssarkome

6.3.10.1 Grundlagen

Alveoläre Weichgewebssarkome (alveolar soft-part sarcoma; ASPS) sind selten ($\leq 1\%$). Sie treten überwiegend bei jüngeren Erwachsenen (Median: 20-30 Jahre) und etwas gehäuft bei Frauen (m/w: 40:60%) auf. ASPS können an diversen Körperlokalisationen entstehen; gehäuft finden sie sich im Bereich der Extremitäten (60-70% einschl. Gesäß-/Hüftregion), überwiegend an den unteren Extremitäten, sowie am Körperstamm, Kopf-Hals-Region und Retroperitoneum und selten im Urogenital- oder Gastrointestinaltrakt. Etwa 20-60% der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits eine Metastasierung auf. Neben Lungen-, Knochen- und - seltener - Lebermetastasen, entwickeln 20-30% der Patienten eine ZNS-Metastasierung. Alveoläre Weichgewebssarkome sind charakterisiert durch eine Translokation $der(17)t(X;17)(p11;p25)$. Diese Translokation resultiert in der Fusion eines Gens, ASPL (ASPSCR1), auf Chromosom 17 mit dem TFE3-Gen auf dem X-Chromosom. TFE3 gehört zu einer spezifischen Gruppe von Transkriptionsfaktoren, zu der auch MITF, TFEB und TFEC gehören. Das ASPL-TFE3-Fusionsprotein aktiviert u.a. die Transkription des c-MET-Gens. Alveoläre Weichgewebssarkome zeigen meist eine langsame Progressionstendenz. Die krankheitsfreien 5- und 10-Jahresüberlebensraten von Patienten mit primär lokalisiertem ASPS betragen ca. 60-70% bzw. 40%. Im metastasierten Stadium werden langsam progrediente, oft indolente Verläufe mit medianen Überlebenszeiten von 36-40 Monaten, einer 5-Jahresüberlebensrate von ca. 20%, aber auch Verläufen von bis zu 10 Jahren berichtet.

6.3.10.2 Medikamentöse Therapie

Alveoläre Weichgewebssarkome gelten als refraktär gegenüber konventioneller Chemotherapie. Es wurden vereinzelt Remissionen mit den antiangiogenetisch wirksamen Substanzen Sunitinib, Cediranib, Pazopanib und Bevacizumab erzielt [128], siehe Anhang [Weichgewebssarkome Zulassung](#). Für Trabectedin wurden Tumorstabilisierungen bei progredienten Alveoläre Weichgewebssarkomen beschrieben, so dass auch diese Substanz bei Progress und Symptomatik als mögliche Therapie in Betracht kommt.

6.3.11 Epitheloide Sarkome

6.3.11.1 Grundlagen

Dieses klassischerweise bei jüngeren Patienten an den distalen Extremitäten 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.

Molekularpathologisch konnte bislang keine spezifische rekurrende Translokation identifiziert werden, vielmehr finden sich zumeist komplexe Karyotypen. Recht häufig zeigen sich dabei auch auf Chromosom 22q11-12 Alterationen, wodurch es zumeist zu einem Verlust des Tumorsuppressorgens SMARCB1 (hSNF5, INI1) kommt. Diese Alterationen ähneln dabei denen, die beim pädiatrischen Rhabdoidtumor der Niere und des ZNS (AT/RT) sowie verschiedenen anderen Tumoren beschrieben sind. Durch inaktivierende Mutationen fällt der Switch/Sucrose nonfermenting (SWI/SNF) Komplex, ein ATPase-abhängiger, aus multiplen Komponenten bestehender Komplex aus, was Auswirkungen auf das Chromatin-Remodeling und die transkriptionelle Regulation hat. Neben der Möglichkeit einer Deletion von SMARCB1 kommen pathogenetisch auch epigenetische Mechanismen der Inaktivierung von INI1 in Betracht. Diagnostisch ist diese Aberration hilfreich, da die Tumoren regelhaft einen immunhistochemisch nachweisbaren Verlust von INI1 aufweisen. Die sarkomgerechte Operation, Strahlentherapie und gelegentlich die isolierte Extremitätenperfusion stellen die Grundlagen der lokalen Therapie dar.

6.3.11.2 Medikamentöse Therapie

Systematische Daten zur Chemotherapie liegen infolge der Seltenheit dieser Entität kaum vor. In der Sarkomtherapie etablierte Therapieregime wie Doxorubicin und Ifosfamid können in Einzelfällen eine gute Wirksamkeit aufweisen und auch im Kontext multimodaler Therapiekonzepte eingesetzt werden. Eine neue Arbeit zeigt die Wirksamkeit von Gemcitabin + Docetaxel [104].

6.3.12 Solitäre fibröse Tumoren (SFT)

6.3.12.1 Grundlagen

Solitäre fibröse Tumoren (SFT) und Hämangioperizytome (HPC) werden heute als unterschiedliche Formen eines Spektrums mesenchymaler Tumoren mit fibroblastischer oder myofibroblastischer Differenzierung betrachtet [WHO] und unter dem Begriff der Solitären Fibrösen Tumoren zusammengefasst. Unterschieden werden eine benigne und eine maligne Variante. SFT können ubiquitär auftreten und wurden zunächst - besonders häufig - in der Pleura beschrieben. Heute ist klar, dass alle Körperregionen betroffen sein können. Auszunehmen von dieser Gruppe sind die sinunasalen Hämangioperizytome, die eine andere Pathogenese mit CTNNB1-Mutationen aufweisen und eine eigenständige Entität darstellen. Die Häufigkeiten der SFT-Lokalisationen werden wie folgt beschrieben: pleuropulmonal 20-30%, ZNS 20-30%, viszeral/intraabdominell 25-35%, Extremitäten/Körperstamm ca. 15-25%. Der Anteil maligner Formen beträgt 0-30% und scheint u.a. mit der Lokalisation assoziiert zu sein, mit einem höheren Anteil bei extrapulmonalen Tumoren. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei etwa 50-60 Jahren.

Solitäre fibröse Tumoren sind in ca. 5-10% der Fälle mit einem paraneoplastischen Syndrom assoziiert. Am häufigsten beschrieben sind Hypoglykämien (Doege-Potter-Syndrom) infolge vermehrter Sekretion einer unprozessierten bzw. hochmolekularen Form des ‚insulin-like growth factor II‘ (IGF-II), der zu einer Aktivierung des Insulinrezeptors und hierdurch zur Hypoglykämie führen kann. Ebenfalls beschrieben sind hypertrophe Osteoarthropathien i.S. von Trommelschlegelfingern (Pierre-Marie-Bamberg Syndrom).

Solitäre fibröse Tumoren weisen spezifische Translokationen von NAB2 und STAT6 auf, die durch eine Inversion auf Chromosom 12 (inv12(q13q13)) bedingt sind. Erste Arbeiten weisen darauf hin, dass die verschiedenen Fusionstranskripte mit unterschiedlichen Subtypen von SFT assoziiert sind. Die nukleäre Überexpression von STAT6 (und NAB2) kann auch immunhistochemisch

nachgewiesen werden, was sich diagnostisch als sehr hilfreich erweist, insbesondere bei CD34-negativen SFT und dedifferenzierten Formen. Lediglich bei dedifferenzierten Liposarkomen kann es ebenfalls zu einer solchen Expression kommen, weshalb bei entsprechendem Verdacht eine für DDLPS charakteristische MDM2-Amplifikation ausgeschlossen werden sollte. Aufgrund des überwiegenden Anteils wenig aggressiver SFT ist die Prognose für die Mehrzahl der Patienten mit SFT/HPC günstig, ein kleiner Teil entwickelt allerdings Metastasen. Es werden mediane Überlebenszeiten von 13-15 Jahren und 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) >80% beschrieben. Die 5-JÜR der Patienten mit malignen SFT beträgt hingegen nur etwa 50-60%.

6.3.12.2 Medikamentöse Therapie

Solitäre fibröse Tumoren sind als mehrheitlich Chemotherapie-insensitive WTS anzusehen. Eine ‚Standardtherapie‘ für diese Tumoren existiert derzeit nicht. Nach Ausschöpfen lokaler Therapiemaßnahmen durch Resektion und Strahlentherapie und bei Metastasierung können klassische Zytostatika - in Einzelfällen - wirksam sein. In Betracht kommen Doxorubicin-haltige Regime (ggf. in Kombination mit DTIC oder Ifosfamid [9]) sowie Gemcitabin+Docetaxel [94]. Tumorstabilisierungen wurden für eine Therapie mit Interferon-alpha beschrieben [68]. Eine Kasuistik beschreibt ein ca. 8-monatiges Tumoransprechen auf Trabectedin [20].

Neuere Ansätze beinhalten antiangiogenetisch wirksame Substanzen. Für Sunitinib wurden Tumorstabilisierungen (nach RECIST) und vereinzelt partielle Remissionen nach Choi-Kriterien mit einer medianen PFS-Dauer von 6 Monaten beschrieben [84]. Beschrieben wurde 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 die Kombination von Temozolomid/Bevacizumab wurden bei 14 Patienten 11 Remissionen (n. Choi) und 2 Tumorstabilisierungen beschrieben mit einer medianen PFS-Dauer von 10 Monaten [93].

6.3.13 Chordome

Chordome gehören zu den malignen Knochentumoren. Aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie sind in einem internationalen Positionspapier zusammengefasst [130].

6.3.14 Rhabdomyosarkome (RMS)

6.3.14.1 Grundlagen

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%) [26, 38, 73, 81]. Während bei Kindern embryonale und alveoläre Rhabdomyosarkome dominieren, stehen bei Erwachsenen die pleomorphen Rhabdomyosarkome ganz im Vordergrund [54, 88, 145]. Der alveoläre Subtyp kann im Zweifel durch Ausschluss einer FKHR-Translokation mit Beteiligung von PAX 3 oder 7 ausgeschlossen werden.

6.3.14.2 Medikamentöse Therapie

Patienten mit embryonalem oder alveolärem Rhabdomyosarkom sollen bis zu einem Alter von 40 Jahren im Kontext der pädiatrisch-onkologischen Therapieregisterprotokolle (*CWS-Register / CWS-SoTiSaR*, Stuttgart; cws@olgahospital-stuttgart.de; www.cws.olgahospital-stuttgart.de) behandelt werden. Pleomorphe Rhabdomyosarkome, für die aus den pädiatrischen Therapiestu-

dien kaum Erfahrungen vorliegen, sind am ehesten in der Sarkomtherapie der Erwachsenen etablierten Therapieprotokollen zu behandeln. Topoisomerase I-Inhibitoren (Topotecan, Irinotecan) können bei jungen Patienten mit rezidiviertem embryonalen und alveolären RMS wirksam sein [92, 108, 140, 146].

6.3.15 Endometriale Stromasarkome

6.3.15.1 Grundlagen

Endometriale Stromasarkome (ESS) repräsentieren einen Subtyp uteriner Sarkome, zu denen darüber hinaus die Leiomyosarkome (Kapitel 6.3.2.) und die pleomorphen Sarkome (Kapitel 6.3.3.) zählen. ESS stellen per definitionem niedrigmaligne Sarkome dar, die häufig Hormonrezeptoren (ER/PR) exprimieren.

Aktuelle Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie sind in einer S2k-Leitlinie der AWMF zusammengefasst [5].

6.3.15.2 Medikamentöse Therapie

Bei nachgewiesener Estrogen- und/oder Progesteronrezeptorexpression kommt am ehesten eine Therapie mit Aromataseinhibitoren, Gestagenen und GnRH-Analoga [16, 22, 72, 126] in Betracht, womit oft lang anhaltende Remissionen beobachtet werden können [126]. Der Einsatz von Tamoxifen ist aufgrund potenziell agonistischer Wirksamkeit kontraindiziert. Hormonrefraktäre/rezidierte Stromasarkome werden wie pleomorphe Sarkome (Kapitel 6.3.3.) behandelt.

6.3.16 Tenosynoviale Riesenzelltumoren/ Pigmentierte villonoduläre Synovitis

6.3.16.1 Grundlagen

Tenosynoviale Riesenzelltumoren gehören formal nicht zu den Sarkomen, betroffene Patienten werden aber häufig in Sarkomzentren betreut. 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 ‚colony-stimulating factor 1‘ (CSF1)-Gens und durch parakrine Effekte zu einer vermehrten CSFR-Expression führt. Die Hauptmasse der Tumoren bilden daher nicht die translozierten Tumorzellen sondern aktivierte Histozyten, was die Detektion der Translokation per FISH-Analyse erschwert.

6.3.16.2 Medikamentöse Therapie

Nach Versagen lokaler Therapieverfahren oder bei metastasierter Erkrankung können mit Imatinib (400 mg/Tag) teilweise lang anhaltende Remissionen, eine Tumorkontrollrate (CR+PR+SD) von 70-80% und ein medianes progressionsfreies Intervall von 21 Monaten induziert werden [12, 19, 107]. Für Nilotinib wurde bei 27 auswertbaren Patienten fand sich eine Befundstabilisierung nach 3 Monaten von 89%; bei einem Patienten wurde eine partielle Remission berichtet. Nach einer Verlaufsbeobachtung von 1 Jahr lag die Rate der Progressionsfreiheit bei >80%. Da es sich in der Regel um eine Langzeitbehandlung handelt, sind die Nebenwirkungen der Therapie besonders zu berücksichtigen. Nilotinib stellt somit neben Imatinib eine weitere Substanz

dar, mit der diese mutilierende Erkrankung bei einem großen Teil der Patienten aufgehalten werden kann. Ein Vergleich der Effektivität von Imatinib und Nilotinib liegt nicht vor.

6.3.17 Inflammatorische myofibroblastische Tumoren

6.3.17.1 Grundlagen

Inflammatorische myofibroblastische Tumoren (IMT) sind seltene Weichgewebstumoren meist peritonealer, retroperitonealer oder pulmonaler Lokalisation bei Kindern und jüngeren Erwachsenen. Die Tumoren wachsen oft lokal invasiv. Eine Metastasierung findet sich nur bei ca. 5% der Fälle. Bei etwa 50-60% der IMT ist eine Translokation des ALK-Gens (Chromosom 2p.23.13) nachweisbar, ein weiterer Teil der Tumoren weist alternativ ROS1-Translokationen auf. Inflammatorische myofibroblastische Tumoren ohne ALK-Translokation haben eine schlechtere Prognose.

6.3.17.2 Medikamentöse Therapie

Bei ALK-positiven IMT können ALK/MET-Inhibitoren zu ausgeprägten und lang anhaltenden Remissionen führen, ebenso bei ROS1-transloziertem IMT. Bei Metastasierung und Refraktärität auf ALK-Inhibitoren und bei ALK/ROS1-negativen IMT kommen etablierte, in der Sarkombehandlung eingesetzte Therapieregime in Betracht.

6.3.18 PECome

6.3.18.1 Grundlagen

Die Familie der Tumoren der perivaskulären epitheloiden Zellen (PEC) -Tumoren (PECome) umfasst eine Gruppe mesenchymaler Tumoren mit myomelanozytärem Phänotyp, gekennzeichnet durch Expression melanozytischer (HMB-45 und/oder Melan A) und glattmuskulärer Marker (Aktin und/oder Desmin). Die Gruppe der PECome beinhaltet die Lymphangioliomyomatose (LAM) mit pulmonaler Manifestation meist bei jüngeren Frauen; ferner die Angiomyolipome (AML), die sich meist renal manifestieren; die pulmonalen ‚clear cell sugar tumors‘ (CCST) sowie eine Gruppe von PEComen (not otherwise specified; PECOMA-NOS), die im Gastrointestinaltrakt, Retroperitoneum, Uterus oder anderen Organen oder Weichgeweben auftreten. LAM und AML finden sich häufig bei Patienten mit tuberöser Sklerose, einer genetisch bedingten, autosomal dominanten Erkrankung mit Inaktivierung des TSC1 oder TSC2-Gens. Meist treten PECome sporadisch/spontan auf, weisen jedoch auch in diesen Fällen häufig Inaktivierungen des TSC1 oder TSC2 Gens und/oder eine Aktivierung des mTOR Signaltransduktionswegs auf. In einigen Fällen lassen sich alternativ Translokationen des TFE3-Gens nachweisen.

PECome finden sich häufiger bei Frauen (ca. 70-80%). Meist handelt es sich um benigne Tumoren. Lymphknotenmetastasen sind selten. Eine Metastasierung findet sich bei Diagnosestellung bei ca. 7% der Patienten. Merkmale einer ungünstigen Tumorzellbiologie/eines ‚malignen‘ Phänotyps [113] finden sich bei ca. 50%-70% der Fälle mit Metastasierung oder Rezidiven nach vorheriger Lokalbehandlung. Im Fall einer Metastasierung finden sich Metastasen häufig pulmonal, hepatisch, zerebral und/oder ossär.

6.3.18.2 Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie kommt bei LAM im Fall einer zunehmenden Verschlechterung der Lungenfunktion und bei den übrigen Fällen in Situationen eines lokal invasiven oder verdrängenden, nicht resektablen Tumorwachstums sowie bei Metastasierung in Betracht. Konventionelle, in der Sarkomtherapie etablierte Chemotherapien sind üblicherweise erfolglos. Es existieren nur wenige Kasuistiken, in denen über ein Ansprechen auf klassische Chemotherapien berichtet wird. mTOR-Aktivierungen lassen sich nicht nur typischerweise bei TSC-assoziierten PEComen (meist AML und LAM) sondern auch häufig bei sporadischen PEComen (meist PECOMA-NOS) nachweisen (z. B. durch immunhistochemischen Expressionsnachweis des ‚phospho-ribosomalen Proteins S6/phospho-p70S6K). In diesen Fällen kommt eine Therapie mit einem mTOR-Antagonisten, z.B. Sirolimus, Temsirolimus oder Everolimus, in Betracht [11]. Die Ansprechrate (PR+CR) berechnet auf der Basis kleiner Fallzahlen liegt bei ca. 50-60% mit zum Teil lang anhaltenden Tumorremissionen. Die Resistenzmechanismen sind bislang weitgehend unbekannt. Zum einen mögen dies Fälle ohne TSC1/-2 Inaktivierung und/oder ohne mTOR-Aktivierung, Autophagie-Mechanismen durch alleinige mTORC1 Inhibition durch die bekannten, o.g. mTOR-Antagonisten (ohne parallele Inhibition von mTORC2), zum anderen beispielsweise Fälle mit TFE3-Translokation sein. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass eine Antiöstrogen-therapie (z. B. Fulvestrant bei hormonrezeptorpositiven LAM), eine VEGFR-Inhibition und/oder eine simultane mTORC2-Inhibition zusätzlich zu einer mTORC1-Inhibition evaluiert werden könnte. Der CRP-Wert korreliert mit der Krankheitsaktivität.

8 Verlaufskontrolle / Nachsorge

8.2 Nachsorge

Valide, evidenzbasierte Daten zur Tumornachsorge bei Patienten mit Weichgewebssarkomen sind selten [86]. Eine strukturierte Nachsorge erscheint jedoch sinnvoll, da Lokalrezidive und auch eine resektable Mono- oder Oligometastasierung häufig noch mit kurativer oder langfristiger Prognoseperspektive lokal behandelbar sind. Die Nachsorgeempfehlungen nach kurativer Therapie lokal begrenzter Weichgewebssarkome orientieren sich an der Art und Qualität der Lokaltherapie, dem Malignitätsgrad, der Primärtumorlokalisation, dem histopathologischen Subtyp, den medianen Latenzzeiten für Lokal- und Fernrezidive sowie den im Einzelfall ggfs. vorhandenen Therapieoptionen. Die nachfolgenden Tabellen 9, 10, 11 und 12 geben Orientierungspunkte für eine individuelle, risikoadaptierte Nachsorge in Anlehnung an die NCCN-Leitlinien [105].

Tabelle 8: Nachsorge nach kurativer Therapie - hochmaligne: Extremitäten / Körperstamm

	Zeitpunkt (Monate)																
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	>5 Jahre
Anamnese, körperliche Untersuchung, Beratung	(X)1	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	X	X	X	X	X
CT2 Thorax (Röntgen Thorax)	(X)1	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	X	X	X	X	X
Lokale Kontrolle: MRT3, CT oder Sonographie		X		X		X		X		X		X		X		X	X

Legende:

¹ Intervall entsprechend vermutetem Rezidivrisiko; ² CT - Computertomographie; ³ MRT - Magnetresonanztomographie;

Tabelle 9: Nachsorge nach kurativer Therapie - niedrigmaligne: Extremitäten / Körperstamm

	Zeitpunkt (Monate)																
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	>5 Jahre
Anamnese, körperliche Untersuchung, Beratung	(X) ¹	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	X	X	X	X	X
CT1 Thorax (Röntgen Thorax)		(X)		X		(X)		X		(X)		X		X		X	(X)
Lokale Kontrolle: MRT ³ , CT oder Sonographie		(X)		X		(X)		X		(X)		X		X		X	(X)

Legende:

¹ Intervall entsprechend vermutetem Rezidivrisiko; ² CT - Computertomographie; ³ MRT - Magnetresonanztomographie;

Tabelle 10: Nachsorge nach kurativer Therapie - hochmaligne: intra-/retroperitoneal

	Zeitpunkt (Monate)																
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	>5 Jahre
Anamnese, körperliche Untersuchung, Beratung	(X) ¹	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	X	X	X	X	X
CT1 Abdomen/ Becken	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	X	X	X	X	X
Röntgen Thorax (CT Thorax)		X		X		X		X		X		X		X		X	X

Legende:

¹ Intervall entsprechend vermutetem Rezidivrisiko; ² CT - Computertomographie;

Tabelle 11: Nachsorge nach kurativer Therapie - niedrigmaligne: intra-/retroperitoneal

	Zeitpunkt (Monate)																
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	>5 Jahre
Anamnese, körperliche Untersuchung, Beratung	(X) ¹	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X		X		X	X
CT1 Abdomen/ Becken	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X	(X)	X		X		X	X
Röntgen Thorax (CT Thorax)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)		(X)	(X)

Legende:

¹ Intervall entsprechend vermutetem Rezidivrisiko; ² CT - Computertomographie, ³ MRT - Magnetresonanztomographie;

9 Literatur

1. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH et al.: An open-label multicenter phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. Ann Oncol 24:257-263, 2013. [DOI:10.1093/annonc/mds237](https://doi.org/10.1093/annonc/mds237)

2. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al.: Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 10:1188-1198, 2009. DOI:[10.1016/S1470-2045\(09\)70226-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70226-8)
3. Andreou D, Tunn PU: [Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma](#). *Recent Results Cancer Res* 179:25-36, 2009. DOI:[10.1007/978-3-540-77960-5](https://doi.org/10.1007/978-3-540-77960-5)
4. Antonescu CR, Le Loarer F, Mosquera JM et al.: Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer* 52:775-784, 2013. DOI:[10.1002/gcc.22073](https://doi.org/10.1002/gcc.22073)
5. AWMF: Uterine Sarkome, S2k Leitlinie 2015. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-074I_S2k_Uterine_Sarkome2015-08.pdf
6. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al.: Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 92:1259-1264, 2001. PMID:[11571741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11571741/)
7. 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* 36:78-83, 2010. DOI:[10.1016/j.ejso.2009.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.08.003)
8. Barner-Rasmussen I, Popov P, Böhling T et al.: [Microvascular reconstruction after resection of soft tissue sarcoma of the leg](#). *Br J Surg* 96:482-489, 2009. DOI:[10.1002/bjs.6581](https://doi.org/10.1002/bjs.6581)
9. Beadle GF, Hillcoat BL: Treatment of advanced malignant hemangiopericytoma with combination adriamycin and DTIC: a report of four cases. *J Surg Oncol* 22: 167-170. 1983. PMID:[6682161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6682161/)
10. Benjamin R, Legha S, Patel S, Nicaise C: Single-agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the M.D. Anderson Experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 31 (Suppl. 2): 174-179, 1993. PMID:[8453693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8453693/)
11. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al.: Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 381:817-824, 2013. DOI:[10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X)
12. Blay JY, El Sayadi H, Thiesse P et al.: [Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor \(PVNS/TGCT\)](#). *Ann Oncol* 19:821-822, 2008. DOI:[10.1093/annonc/mdn033](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn033)
13. Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL: Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma* 2012:541626, 2012. DOI:[10.1155/2012/541626](https://doi.org/10.1155/2012/541626)
14. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C et al.: Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 5:840-850, 1987. DOI:[10.1200/JCO.1987.5.6.840](https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.6.840)
15. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom AT et al.: [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* 2:307-309, 1991. PMID:[1868027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1868027/)
16. Burke C, Hickey K.: Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Obstet Gynecol* 104: 1182-1184, 2004. PMID:[15516445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516445/)
17. 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* 112:2774-2779, 2008. DOI [10.1002/cncr.23493](https://doi.org/10.1002/cncr.23493)

18. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S et al.: Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 17:671-680, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00010-3
19. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S al.: Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer* 118:1649-1655, 2012. DOI:10.1002/cncr.26409
20. Chaigneau L, Kalbacher E, Thierry-Vuillemin A et al.: Efficacy of trabectedin in metastatic solitary fibrous tumor. *Rare Tumors* 11:e29, 2011. DOI:10.4081/rt.2011.e29
21. Chawla S, Rosen G, Lowenbraun S: High dose ifosfamide (HDI) therapy in metastatic soft tissue sarcomas (STS). *Proc Am Assoc Cancer Res* 31: 198, 1990
22. Coindre JM: Grading of soft-tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 130:1448-1453, 2006. PMID:17090186
23. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer* 45:2930-2934, 2009. DOI:10.1016/j.ejca.2009.08.016
24. CWS Guidance **guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma (STS) and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults.** https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebsinfotherapies-tudien/cws_guidance/index_eng.html
25. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al.: Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg* 244: 381-391, 2006. DOI:10.1097/01.sla.0000234795.98607.00
26. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D et al.: Cooperative Trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young Adults. *J Clin Oncol* 27:1446-1455, 2009. DOI:10.1200/JCO.2007.15.0466
27. Demetri GD, Elias AD: 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, 1995. PMID:7490240
28. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al.: 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* 27:4188-4196, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.21.0088
29. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL et al.: Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 34:786-793, 2016. DOI:10.1200/JCO.2015.62.4734
30. De Pas T, Toffalorio F, Colombo P et al.: 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* 3: 938-941, 2008. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181803f08
31. 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* 105:229-239, 2005. DOI:10.1002/cncr.21154

32. Dupont NC, DiSaia PJ: Recurrent Endometrial Stromal Sarcoma: Treatment with a Progestin and Gonadotropin Releasing Hormone Agonist. *Sarcoma* 353679, 2010. DOI: [10.1155/2010/353679](https://doi.org/10.1155/2010/353679)
33. Dupuy DE, Rosenberg AE, Punyaratabandhu T, et al.: Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. *Am J Roentgenol* 171:759-762, 1998. PMID: [9725312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9725312/)
34. Elias AD, Eder JP, Shea T, Begg CB, Frei III E, Antman KH: High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: A phase I study. *J Clin Oncol* 8: 170-178, 1990. PMID: [2104923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2104923/)
35. Errani C, Sung YS, Zhang L et al.: Monoclonality of multifocal epithelioid hemangioendothelioma of the liver by analysis of WWTR1-CAMTA1 breakpoints. *Cancer Genet* 205:12-17, 2012. DOI: [10.1016/j.cancergen.2011.10.008](https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2011.10.008)
36. ESMO European Sarcoma Network Group: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 suppl 3:iii102-iii112, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdu254](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu254)
37. Fata F, O'Reilly E, Ilson D et al.: Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 86:2034-2037, 1999. PMID: [10570428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10570428/)
38. Ferrari A, Dileo P, Casanova M et al.: Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 98: 571-580, 2003. DOI: [10.1002/cncr.11550](https://doi.org/10.1002/cncr.11550)
39. Fiore M, Casali PG, Miceli R et al.: Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 13:110-117, 2006. DOI: [10.1245/ASO.2006.03.030](https://doi.org/10.1245/ASO.2006.03.030)
40. Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S et al.: Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 109:2522-2531, 2007. DOI: [10.1002/cncr.22720](https://doi.org/10.1002/cncr.22720)
41. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ et al.: 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* 11:241-247, 2005. PMID: [16053668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053668/)
42. Garbay D, Le Cesne A, Penel N et al.: Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol* 23:182-186, 2012. DOI: [10.1093/annonc/mdr051](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr051)
43. Garcia Del Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel A et al.: Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with advanced soft tissue sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study. *J Clin Oncol* 29:2528-2533, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.33.6107](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.6107)
44. Gautam U, Hurley J, Silva OE et al.: Gemcitabine: an active chemotherapeutic agent for angiosarcoma. *J Clin Oncol* 21: ASCO Annual Meeting, Abstract 2931, 2002.
45. 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* 24:102-105, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.02.1923](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1923)
46. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML et al.: Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 17:4082-4090, 2011. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-10-3322](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3322)

47. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B: Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 506182, 2010. DOI:10.1155/2010/506182
48. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V et al.: Full-dose neoadjuvant anthracycline + ifosfamide chemotherapy is associated with a relapse free survival (RFS) and overall survival (OS) benefit in localized high-risk adult soft tissue sarcomas (STS) of the extremities and trunk wall: Interim analysis of a prospective randomized trial. ESMO 2016, Abstract LBA6, 2016.
49. Grosso F, Jones RL, Demetri GD et al.: Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 8:595-602, 2007. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70175-4
50. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G: High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 100:612-620, 2004. DOI:10.1002/cncr.11937
51. Hartmann JT, Oechsle K, Huober J et al.: 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* May;24(3):249-253, 2006. DOI:10.1007/s10637-005-3537-1
52. 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* 24:1195-1203, 2006. DOI:10.1200/JCO.2005.04.0717
53. Hensley ML, Blessing JA, Degeest K et al.: Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 109:323-328, 2008. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.02.024
54. Hettmer S, Li Z, Bilin AN et al.: Rhabdomyosarcoma: current challenges and their implications for developing therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4:a025650, 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a025650
55. Institut für Krebsepidemiologie, Methodik entsprechend der Hochrechnungen für den GEKID-Atlas (<http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Methoden%20GEKID%20Atlas.pdf>); Februar 2017; Todesursachenstatistik des Bundes: Abfrage über www.gbe-bund.de (Zugriff: 16.2.2017); Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) 2015: Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin. http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Ergebnisse%20GEKID%20Atlas%20Deutschland_2016.pdf
56. 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* 11:561-570, 2010. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70071-1
57. Issels, R.D. et al.: 13LBA Improved overall survival by adding regional hyperthermia to neo-adjuvant chemotherapy in patients with localized high-risk soft tissue sarcoma (HR-STS): Long-term outcomes of the EORTC 62961/ESHO randomized phase III study. *Eur J Cancer* 51: LBA 13, S716, 2016.
58. Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S et al.: Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol* 21:2436-2441, 2010. DOI:10.1093/annonc/mdq238

59. Italiano A, Le Cesne A, Mendiboure J et al.: Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer* 120:3361-3369, 2014. DOI:10.1002/cncr.28885
60. Janinis J, Patriki M, Vini L et al.: The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 14:181-190, 2003. PMID:12562642
61. Jones KB, Ferguson PC, Deheshi B et al. Complete femoral nerve resection with soft tissue sarcoma: functional outcomes. *Ann Surg Oncol* 17(2):401-406, 2010. DOI:10.1245/s10434-009-0745-5
62. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 41:2853-2860, 2005. DOI:10.1016/j.ejca.2005.07.023
63. Jones RL, Constantinidou A, Thway K et al.: Systemic therapy in clear cell sarcoma. *Med Oncol* 28:859-863, 2011. DOI:10.1007/s12032-010-9502-7
64. Katenkamp D, Katenkamp K. Pathologie der Weichgewebssarkome. *Onkologe* 15:352-358, 2009. DOI:10.1007/s00761-009-1599-y
65. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P et al.: Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumors - final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer* 76:60-67, 2017. DOI:10.1016/j.ejca.2017.02.001
66. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S et al.: Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative. *Eur J Cancer* 51:127-136, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2014.11.005; Updated version 2017 submitted
67. 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* 22(1):207-214, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdq338
68. Lackner H, Urban C, Dornbusch HJ et al.: Interferon alfa-2a in recurrent metastatic hemangiopericytoma. *Med Pediatric Oncol* 40: 192-194, 2003. DOI:10.1002/mpo.10122
69. Le Cesne A, Anteine E, Spielmann M: High-dose ifosfamide: Circumvention of resistance of standard-dose ifosfamide. *J Clin Oncol* 13: 1600-1608, 1995. PMID:7541449
70. Le Cesne A, Blay JY, Judson I et al.: 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* 23:576-584, 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.01.180 Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5276
71. Le Cesne A, Blay JY, Domont J et al.: Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:457-465, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70031-8
72. Leunen M, Breugelmans M, De Sutter P et al.: Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 95: 769-771, 2004. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.063
73. Little DJ, Ballo MT, Zagars GK et al.: Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer* 95:377-388, 2002. DOI:10.1002/cncr.10669

74. Mace J, Sybil Biermann J, Sondak V, et al.: Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer* 95:2373-2379, 2002. [PMID:12436445](#)
75. Mahendra A, Gortzak Y, Ferguson PC, et al. [Management of vascular involvement in extremity soft tissue sarcoma](#). *Recent Results Cancer Res* 179:285-299, 2009. [DOI: 10.1007/978-3-540-77960-5](#)
76. Maki RG, Awan RA, Dixon RH et al.: Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 100:623-626, 2002. [PMID:12209598](#)
77. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML et al.: [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* 25:2755-2763, 2007. [DOI:10.1200/JCO.2006.10.4117](#) Erratum in: *J Clin Oncol* 25:3790, 2007.
78. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan MLet al.: Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 27:3133-3140, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.20.4495](#)
79. [McArthur GA](#), [Demetri GD](#), [van Oosterom A](#) et al.: Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 23:866-873, 2005. [DOI:10.1200/JCO.2005.07.088](#)
80. [McArthur GA](#). Molecular targeting of dermatofibrosarcoma protuberans: a new approach to a surgical disease. *J Natl Compr Canc Netw* 5:557-562, 2007. [PMID:17509258](#)
81. 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* 24: 3844-3851, 2006. [DOI:10.1200/JCO.2005.05.3801](#)
82. Mir O, Rahal C, Rimareix F et al.: Efficacy of oral vinorelbine in advanced/progressive desmoid tumours: An updated retrospective study in 50 patients. *ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 11050), 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/record/123140/abstract>
83. Movva S, von Mehren M, Ross EA, Handorf E: Patterns of chemotherapy administration in high-risk soft tissue sarcoma and impact on overall survival: A National Cancer Database (NCDB) analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 13: 1366-1374, 2015. [PMID:26553766](#)
84. Mulamalla K, Truskinovsky AM, Dudek AZ: Rare case of hemangiopericytoma responds to sunitinib. *Transl Res* 151: 129-133, 2008. [DOI:10.1016/j.trsl.2007.12.007](#)
85. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, et al.: Treatment of recurrent advanced uterine sarcoma: A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide. *Cancer* 55: 1648-1653, 1985. [PMID:3884128](#)
86. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. Version V2.2010. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf
87. Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q, et al.: 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. 2000. [PMID:10741296](#)

88. Oberlin O, Rey A, Lyden E et al.: Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 26:2384-2389, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.14.7207
89. 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: (May 20 suppl; abstr 10526), 2008.
90. Palumbo R, Palmeri S, Antimi M et al.: Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 8: 1159-1162, 1997. PMID:9426338
91. Pang A, Macedo DVG, Carhini M, Maki RG: Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) as an active treatment option for desmoid tumor (DT) patients. ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol* 34(suppl; abstr 11032), 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/record/123158/abstract>
92. Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P et al.: 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* 25: 362-369, 2007. DOI:10.1200/JCO.2006.07.1720
93. Park MS, Patel SR, Ludwig JA et al.: Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer* 117:4939-4947, 2011. DOI:10.1002/cncr.26098
94. Park MS, Patel SR, Ravi V et al.: The role of chemotherapy in advanced hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *J Clin Oncol* 29(15_suppl), Abstract 10097, 2011.
95. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopoulos N et al.: High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies - dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 15: 2378-2384, 1997. PMID:9196153
96. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J et al.: Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol* 19:3483-3489, 2001. PMID:11481354
97. Patel SR, Benjamin RS.: Desmoid tumors respond to chemotherapy: defying the dogma in oncology. [editorial]. *J Clin Oncol* 24:11-12, 2006. DOI:10.1200/JCO.2005.03.6566
98. Pautier P, Floquet A, Penel N et al.: Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma : a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group study (TAXOGEM study). *Oncologist* 17 :1213-1220, 2012. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0467
99. Pautier P, Floquet A, Chevreau C et al.: Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:457-464, 2015. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70070-7
100. Penel N, Bui BN, Bay JO et al.: Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 26:5269-5274, 2008. DOI:10.1200/JCO.2008.17.3146
101. Penel N, LeCesne A, Bui BN et al.: Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol* 22:452-457, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdq341

102. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrkhyar F et al.: A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 113: 573-581, 2008. DOI:[10.1002/cncr.23592](https://doi.org/10.1002/cncr.23592)
103. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Schneider T, Dienemann H: [Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified?](#) *Recent Results Cancer Res* 179:321-336, 2009. DOI:[10.1007/978-3-540-77960-5](https://doi.org/10.1007/978-3-540-77960-5)
104. Pink D, Richter S, Gerdes S et al.: Gemcitabine and docetaxel for epithelioid sarcoma: results from a retrospective, multi-institutional analysis. *Oncology* 87:95-103, 2014. DOI:[10.1159/000362602](https://doi.org/10.1159/000362602)
105. Puri A, Gulia A, Hawaldar A et al.: Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial. *Clin Orthop Relat Res* 472:1568-1575, 2014. DOI:[10.1007/s11999-013-3385-9](https://doi.org/10.1007/s11999-013-3385-9)
106. Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E et al.: Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: a phase II trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist* 17:260-266, 2012. DOI:[10.1634/theoncologist.2011-0237](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0237)
107. Ravi V, Wang W, Araujo DM et al.; [Imatinib in the treatment of tenosynovial giant-cell tumor and pigmented villonodular synovitis.](#) *J Clin Oncol* 28: 7s, abstract 10011, 2010
108. Reichardt P, Oechsle K, Pink D et al.: An open label, non-comparative phase II study of topotecan as salvage treatment for patients with soft tissue sarcoma. *Invest New Drugs* 21:481-486, 2003. PMID:[14586217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14586217/)
109. Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S et al.: Synovial sarcoma: uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 73:2506-2511, 1994. PMID:[8174046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8174046/)
110. 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, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.7899](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7899)
111. Sanfilippo R, Dileo P, Blay JY et al.: Trabectedin in advanced synovial sarcomas: A multi-centre, retrospective study from four European institutions and the Italian Rare Cancer Network. *Anticancer Drugs* 26:678-681, 2015. DOI:[10.1097/CAD.0000000000000228](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000228)
112. Sarcoma Meta-analysis Collaboration: Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 350: 1647-1654, 1997. PMID:[9400508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9400508/)
113. Saroha S, Litwin S, von Mehren M: Retrospective review of treatment for angiosarcoma at Fox Chase Cancer Center over the past 15 years. *J Clin Oncol* 25, 18S (suppl. abstract 10034), 2007.
114. 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* 20:3568-3569, 2002. PMID:[12202652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12202652/)
115. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J et al.: Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 44:2433-2436, 2008. DOI:[10.1016/j.ejca.2008.07.037](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.07.037)
116. Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al.: Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet* 387:1629-1637, 2016. DOI:[10.1016/S0140-6736\(15\)01283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01283-0)

117. Schöler D, Kunitz A, Reichardt P: Gemcitabine in heavily pretreated adult soft tissue sarcoma patients. *Journal of Clinical Oncology* 25: ASCO Annual Meeting, Abstract 20524, 2007.
118. Schütte J, Kellner R, Seeber S: Ifosfamide in the treatment of soft-tissue sarcomas: experience at the West German Tumor Center, Essen. *Cancer Chemother Pharmacol* 31 (Suppl 2): S194-S198, 1993. [PMID:8453697](#)
119. Schwarzbach MH, Hohenberger P: [Current concepts in the management of retroperitoneal soft tissue sarcoma](#). *Recent Results Cancer Res* 179:301-319, 2009. [DOI: 10.1007/978-3-540-77960-5](#)
120. Seddon BM, Scurr MR, Jones RL et al.: Phase II study of gemcitabine and docetaxel as first-line chemotherapy in patients with unresectable leiomyosarcoma. *Clin Sarcoma Res* 16:13, 2015. [DOI:10.1186/s13569-015-0029-8](#)
121. SEER Cancer Statistics Review 1975-2012, Soft Tissue Sarcomas, Übersicht 34.1. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/results_merged/sect_34_soft_tissue_sarcomas.pdf
122. 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* 16:3021-3027, 1998. [PMID:9738571](#)
123. [Skubitz KM](#), [Haddad PA](#): Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer* 104:361-366, 2005. [DOI:10.1002/cncr.21140](#)
124. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z et al.: 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* 27:3126-3132, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.21.3223](#)
125. 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. *Eur J Cancer* 46; 72-83, 2010. [DOI: 10.1016/j.ejca.2009.09.022](#)
126. Spano JP, Soria JC, Kambouchner M et al.: Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol* 20: 87-93, 2003. [DOI: 10.1385/MO:20:1:87](#)
127. [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* 16:437-444, 2005. [DOI:10.1093/annonc/mdi082](#)
128. Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A et al.: Response to sunitinib malate (SM) in alveolar soft part sarcoma (ASPS). *Clin Cancer Res* 15; 1096-1104, 2009. [DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2050](#)
129. Stacchiotti S, Plassini E, Negri T et al.: Clear cell sarcoma (CCR): Clinical behaviour and response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 28: ASCO Annual Meeting, Abstract 10096, 2010.
130. Stacchiotti S, Sommer J, Chordoma Global Consensus Group: Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol* 16:e71-82, 2015. [DOI:10.1016/S1470-2045\(14\)71190-8](#)
131. [Sutton G](#), [Blessing JA](#), [Malfetano JH](#): Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study *Ann Oncol* 62:226-229, 1996. [PMID:8751554](#)

132. 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* 96:749-752, 2005. DOI:10.1016/j.ygyno.2004.11.036
133. Szucs Z, Messiou C, Wong HH et al.: Pazopanib, a promising option in the landscape of treatment for aggressive fibromatosis. *Anticancer Drugs* 28:421-426, 2017. DOI:10.1097/CAD.0000000000000474
134. Taeger G, Grabellus F, Podleska LE et al.: Isolierte Extremitätenperfusion zur lokalen Tumorkontrolle an den Gliedmaßen. *Onkologie*; 15: 382-388, 2009. DOI 10.1007/s00761-009-1601-8
135. Tap WD, Jones RL, van Tine BA et al.: Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 388:488-497, 2016. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30587-6
136. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). Wiley Blackwell, 2016.
137. UICC/AJCC 2016; <https://cancerstaging.org/About/news/Documents/NCRA%20AJCC%20Cancer%20Staging%20Manual%208th%20Edition%20Update.pdf>
138. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al.: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379:1879-1886, 2012. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60651-5
139. van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al., EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group: 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* 38:2397-2406, 2002. PMID: 12460784
140. Vassal G, Couanet D, Stockdale E et al.: 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* 25: 356-361, 2007. DOI:10.1200/JCO.2006.06.1960
141. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al.: Metaanalysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 34:339-347, 2008. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.01.005
142. 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*:1197-205, 2008. DOI:10.1002/cncr.23302
143. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A: Angiosarcoma after radiotherapy: a cohort study of 332,163 Finnish cancer patients. *Br J Cancer* 97:115-117, 2007. DOI:10.1038/sj.bjc.6603805
144. von Mehren M, Rankin CJ, Goldblum JR et al.: Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup study (S0505) of sorafenib (S) in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 118:770-776, 2012. DOI:10.1002/cncr.26334
145. Wachtel M, Runge T, Leuschner I et al.: Subtype and prognostic classification of rhabdomyosarcoma by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 10: 24, 816-822, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.4934

146. Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP et al.: 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 22: 1398-1403, 2004. [DOI:10.1200/JCO.2004.05.184](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.184) Erratum in: J Clin Oncol 22: 3205, 2004.
147. Weiss AJ, Lackman RD. Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. Cancer 64:1192-1194, 1989. [PMID:2766217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2766217/)
148. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD: Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. Am J Clin Oncol 22:193-195, 1999. [PMID:10199460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10199460/)
149. White LM, Wunder JS, Bell RS et al.: Histological assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1439-1445, 2005. [DOI:10.1016/j.ijrobp.2004.08.036](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.08.036)
150. Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P 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: ASCO Annual Meeting, Abstract 10008, 2007.
151. Zwahlen DR, Bischoff LI, Gruber G et al.: Estimation of second cancer risk after radiotherapy for rectal cancer: comparison of 3D conformal radiotherapy and volumetric modulated arc therapy using different high dose fractionation schemes. Radiat Oncol 11:149, 2016. [DOI:10.1186/s13014-016-0723-6](https://doi.org/10.1186/s13014-016-0723-6)

11 Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle

- [Weichgewebssarkome - medikamentöse Tumorthherapie](#)

12 Studienergebnisse

- [Weichgewebssarkome - Studienergebnisse](#)

13 Zulassungsstatus

- [Weichgewebssarkome - Zulassungsstatus von Medikamenten](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Jochen Schütte

Überörtliche Schwerpunktpraxis für
Hämatologie/Onkologie/ambulante Tumorthherapie
Düsseldorf-Oberhausen
Schadowstr. 80
40212 Düsseldorf
Tel: 0211 877449-0
Fax: 0211 877449-29
mail@onkologie-duesseldorf.de

Prof. Dr. Sebastian Bauer

Universitätsklinikum Essen
Innere Klinik (Tumorforschung)
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel: 0201 723-85011
Fax: 0201 723-5896
sebastian.bauer@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Thomas Brodowicz

Medizinische Universität Wien
Klinik f. Onkologie
Währinger Gürtel 18 - 20
A-1090 Wien
Tel: 0043 1 40400-4445
thomas.brodowicz@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Viktor Grünwald

Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Tel: 0201 723-85584
Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

Dr. med. Silvia Hofer

Luzerner Kantonsspital
Medizinische Onkologie
Spitalstr.
CH-6000 Luzern 16
Tel: 0041 41 20558-60
Fax: 0041 41 20558-62
silvia.hofer@luks.ch

Univ.-Prof. Dr. Peter Hohenberger

Universitätsmedizin Mannheim
Chirurgische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-2609/2447
peter.hohenberger@umm.de

Dr. med. Lorenz Jost

Kantonsspital Baselland
CH-4101 Bruderholz
Tel: +41 061 436 2185
lorenz.jost@ksbl.ch

Prof. Dr. med. Bernd Kasper

Universitätsmedizin Mannheim
Interdisziplinäres Tumorzentrum
Mannheim (ITM)
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel: 0621 383-2580
Fax: 0621 383-6018
bernd.kasper@umm.de

Prof. Dr. Lars H. Lindner

Klinikum der LMU Grosshadern
Medizinische Klinik III
Marchioninstr.15
81377 München
Tel: 089 7095-4768
Fax: 089 7095-4776
Lars.Lindner@med.uni-muenchen.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebs epidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel: 0451 500-5446
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

PD Dr. med. Peter Reichardt

HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Klinik für Interdisziplinäre Onkologie
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin
Tel: 030 9401 54800
Fax: 030 9401 54809
peter.reichardt@helios-gesundheit.de

Dr. med. Meike Rissing

Krebsregister Rheinland-Pfalz gGmbH
Am Pulverturm 13
55131 Mainz
Tel: 06131-17 3002
ressing@uni-mainz.de

Dr. med. Christian Rothermundt

Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St.Gallen
Tel: +41 71 4941111
christian.rothermundt@kssg.ch

Dr. med. Per Ulf Tunn

HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Department Tumororthopädie
Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg
Schwanebecker Chaussee 50
13125 Berlin
Tel: 030 9401-54800
per-ulf.tunn@helios-kliniken.de

Prof. Dr. Eva Wardelmann

Universitätsklinikum Münster
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
Tel: 0251 83-55441
eva.wardelmann@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
Tel: 030 450553219
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen