

# Retroperitoneale Sarkome

## Eingeschlossen:

Liposarkome, Leiomyosarkome, UPS, Urogenitale Sarkome

## Ausgeschlossen:

Gynäkologische Sarkome, Kindliche Sarkome, Ewing Sarkom, Desmoid, GIST, MPNST

## Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pathologie: Alibegovic, Mühlböck</li> <li>▪ Onkologie: Hasenschwandtner, Reichinger</li> <li>▪ Plastische Chirurgie: Schlagnitweit, Koulaxouzidis</li> <li>▪ Radioonkologie: Venhoda, Gruber</li> <li>▪ Radiologie: Wurm</li> <li>▪ Chirurgie: Pressl, Rohregger</li> <li>▪ Urologie: Luger</li> </ul>
Leitlinie geprüft von:	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radioonkologie: Aschacher, Weis</li> <li>▪ Chirurgie: Stättner, Wundsam</li> <li>▪ Urologie: Stoiber</li> <li>▪ Plastische Chirurgie: Koulaxouzidis</li> </ul>
Fachliche Freigabe:	Prim. Priv.-Doz. Dr. Georgios Koulaxouzidis, MBA Revision v. 05.06.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüber hinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines .....	4
2	Diagnostik und Scoring .....	4
2.1	Symptome .....	4
2.2	Bildgebung .....	4
2.3	Biopsie .....	4
2.4	TNM Klassifikation UICC 2017 – Weichteilsarkome des Retroperitoneums .....	5
2.5	Grading nach FNCLCC .....	5
2.6	Einteilung Krankheitsstadium nach AJCC (8th ed, 2017) .....	6
3	Behandlungsplan .....	6
3.1	Strukturierte prätherapeutische Aufarbeitung .....	6
3.2	Primär Resektabel .....	7
3.3	Lokal Fortgeschritten .....	8
3.4	Rezidiv .....	8
3.5	Metastasiert, resektabel .....	9
3.5.1	Synchron metastasiert .....	9
3.5.2	Metachron metastasiert .....	10
3.6	Palliativ (metastasiert, nicht resektabel) .....	11
4	Verlaufskontrolle und Nachsorge .....	12
4.1	Nachsorge .....	12
5	Dokumentation und Qualitätsparameter .....	12
6	Literatur/Quellenangaben .....	13
Anhang 1 Chemotherapie .....		14
1.1	Adjuvante Chemotherapie .....	14
1.2	Neoadjuvante Chemotherapie .....	14
2.	Palliative Chemotherapie .....	15
2.1	Firstline Chemotherapie .....	15
2.2	Secondline Chemotherapie .....	16
2.3	Folgetherapien .....	16
Anhang 2 - Chemotherapieprotokolle .....		17
Anhang 3 - Subtypen, prognostische Faktoren .....		18
3.1	Liposarkome (LPS) .....	18
3.2	Leiomyosarkome .....	19
3.3	Undifferenzierte pleomorphe Sarkome (früher Malignes fibröses Histiozytom) .....	19
3.4	Synovialsarkome .....	19
3.5	Urogenitale Sarkome .....	19
3.6	Prognostische Faktoren .....	20

---

Anhang 4 – Operation .....	20
4.1 Ungeplante Resektionen .....	20
4.2 Lokalrezidiv.....	21
4.3 Lungenmetastasen .....	21
4.4 Lymphknotenmetastasen.....	21
4.5 Lebermetastasen.....	21
Anhang 5 – Radiotherapie.....	21
5.1 Radiotherapie des retroperitonealen Sarkoms.....	21
5.2 Optimales Timing .....	23
5.3 Radiotherapie von Lymphknoten.....	23

## 1 Allgemeines

Die Inzidenz retroperitonealer Sarkome (RPS) beträgt ca. 0,5-1 / 100.000. Retroperitoneal gelegene Sarkome machen nur etwa 10 - 15 % aller malignen Weichgewebstumore aus. Die häufigsten Entitäten sind das Liposarkom, gefolgt vom undifferenzierten pleomorphen Sarkom (UPS) sowie Leiomyosarkom (LMS).

In der hier vorgestellten Zentrums-Leitlinie für **retroperitoneale Sarkome** werden - neben den zuvor genannten Entitäten **urogenitale Sarkome** eingeschlossen. Ausgeschlossen werden hingegen *gynäkologische Sarkome, kindliche Sarkome, Ewing-Sarkome, Desmoide, Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sowie maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST)*.

Spezifische ätiologische Faktoren für RPS sind kaum bekannt.

Das biologische Verhalten, die Therapie, der Verlauf und die Prognose sind abhängig vom histologischen Subtyp. Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten des Retroperitonealraumes können Sarkome lange wachsen bis sie symptomatisch werden und werden häufig als Zufallsbefund identifiziert. Die mit dieser verbundenen unspezifischen Symptomatik ergibt sich meist durch Verdrängung benachbarter Strukturen. Eine optimale Behandlungsstrategie für RPS erfordert die Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche. Sie hat zwei Ziele: Die lokoregionale Tumorkontrolle und die Prävention/Therapie der Fernmetastasierung. Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium, der Lokalisation, den Prognosefaktoren wie Histologie, Grading und Größe, sowie patientenindividuellen Faktoren bestimmt.

## 2 Diagnostik und Scoring

### 2.1 Symptome

Sarkom-typische Symptome existieren nicht. Sicht- oder tastbare, umschriebene, progrediente Verhärtungen oder Raumforderungen des Weich-/Stützgewebes sind als primär Sarkom-suspekt zu klassifizieren. Allerdings sind diese im Retroperitoneum, aufgrund der tiefen Lage kaum relevant und werden daher meist erst in sehr fortgeschrittenem Stadium bemerkt. Indirekte Hinweise entstehen durch Symptome im Rahmen der Funktionseinschränkung retroperitoneal lokalisierter Organsysteme.

### 2.2 Bildgebung

Primär wird ein CT-Thorax/Abdomen und ein MRT Abdomen jeweils mit i.v. Kontrastmittel als Standard im Rahmen der lokalen Diagnostik definiert. Besteht auch im Rahmen der Bildgebung der Verdacht auf einen malignen Weichteiltumor, ist eine histologische Abklärung mittels Biopsie unumgänglich.

### 2.3 Biopsie

Bei Verdacht auf ein retroperitoneales Sarkom erfolgt die Biopsie nach Durchführung der lokalen Diagnostik, nicht vorher. Ziel ist es, ausreichend repräsentatives Tumorgewebe für die histopathologische, immunohistochemische und molekularpathologische Klassifikation zu erhalten. Die Biopsie sollte an der Institution erfolgen, an der auch die weitere interdisziplinäre Therapie durchgeführt wird.

Sie sollte mit dem Sarkom-erfahrenen Operateur geplant werden, der die definitive Tumorresektion durchführt.

Mögliche Verfahren sind die offene Inzisionsbiopsie oder die bildgebend gestützte Hohlnadel-Stanzbiopsie. Die Methode der Wahl ist die bildgeführte Nadelbiopsie (CT), bei der mindestens drei Nadelstanzzyylinder von mindestens 16G aus unterschiedlichen Tumorregionen gewonnen werden. Wird eine bildgestützte Biopsie durchgeführt, sollte die Region mit dem nach radiologischen Kriterien geringsten Differenzierungsgrad ausgewählt werden. Weiterhin sollten möglichst unbetroffene

Kompartimente von einer potentiellen Kontamination verschont werden (z.B. Biopsie bevorzugt in Bauchlage bei retroperitonealer Lokalisation). Daher ist eine Abstimmung mit dem Operateur (Resektion) entscheidend. Die Feinnadelbiopsie hat in der Sarkomdiagnostik keinen Stellenwert.

Bei Unklarheiten hinsichtlich der optimalen Histologie- Gewinnung (Zugangsweg), ist der Fall bereits vor der histologischen Sicherung im Tumorboard zu diskutieren. Somit kann vermieden werden, dass durch inadäquate Technik zukünftige Therapieoptionen erschwert werden (operativer Zugang, Eröffnung zusätzlicher Kompartimente)

Bei Großteiles lipomatösen Tumoren sollte die Region biopsiert werden, die Kontrastmittel aufnimmt oder solide Anteile enthält. Wenn das nicht der Fall ist, sollen gut zugängliche Lokalisationen gewählt werden (random biopsy).

## 2.4 TNM Klassifikation UICC 2017 – Weichteilsarkome des Retroperitoneums

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤5cm
T2	Tumor >5 ≤10cm
T3	Tumor >10 und ≤15cm
T4	Tumor >15cm
Nx*	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0*	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

*\*Regionäre Lymphknotenmetastasen sind selten. Fälle, bei denen der Nodalstatus weder klinisch noch pathologisch bestimmt wird, können als N0 anstelle von NX klassifiziert werden.*

## 2.5 Grading nach FNCLCC

Gx	Grading kann nicht beurteilt werden
G1	Differenzierungsgrad, mitotische Aktivität und Nekrosen Score 2-3
G2	Differenzierungsgrad, mitotische Aktivität und Nekrosen Score 4-5
G3	Differenzierungsgrad, mitotische Aktivität und Nekrosen Score 6,7 oder 8

## 2.6 Einteilung Krankheitsstadium nach AJCC (8th ed, 2017)

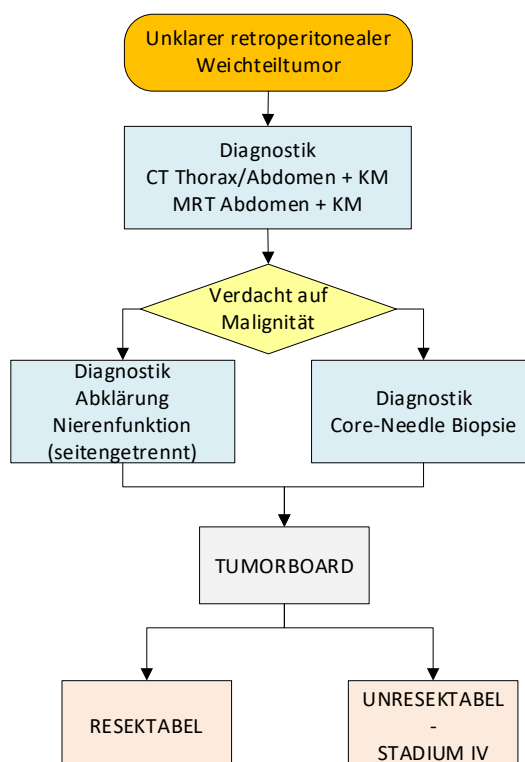
Stadium	T	N	M	Grading dreistufig	Grading zweistufig
IA	T1	N0	M0	G1	niedriggradig
IB	T2, T3	N0	M0	G1, GX	niedriggradig
II	T1	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3	hochgradig
IIIC	jedes T	N1	M0	jedes G	
IV	jedes T	jedes N	M1	jedes G	

### 3 Behandlungsplan

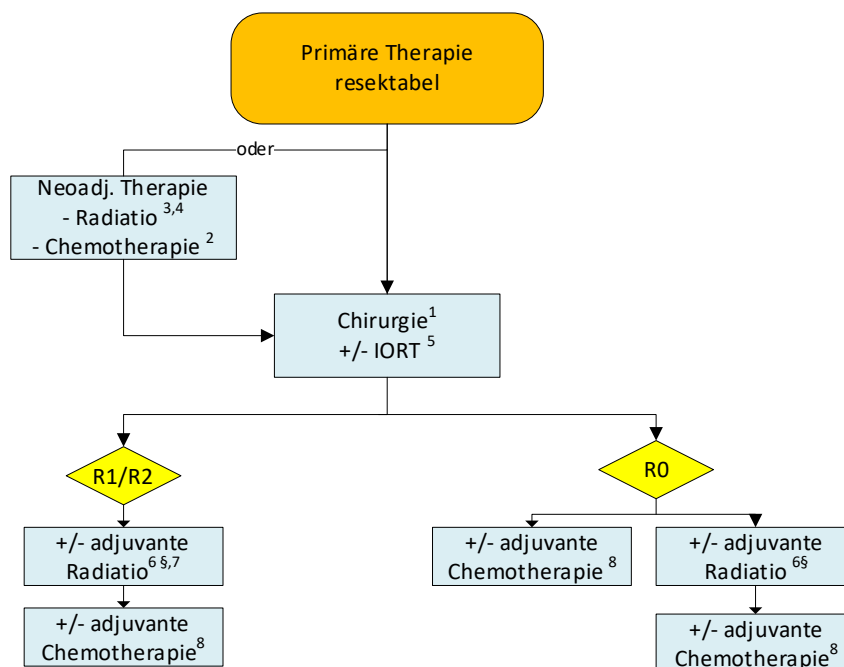
Spätestens nach Vorliegen der Lokale Bildgebung, der Histologie und des kompletten Stagings, sollte der Fall im Tumor Board interdisziplinär diskutiert werden und ein individueller Behandlungsplan für den Patienten erstellt werden.

Die nachfolgenden Algorithmen stellen eine Orientierungshilfe dar und sind dahin gerichtet einen überwiegenden Großteil der Fälle abzubilden, erheben jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Abweichende Individuelle Einzelfallentscheidungen auf Basis der Tumorbiologie, aktueller wissenschaftlicher Entwicklungen, sowie des Alters, der Komorbiditäten und des Patientenwillens sollten im Rahmen des Tumorboards evaluiert werden.

#### 3.1 Strukturierte prätherapeutische Aufarbeitung



### 3.2 Primär Resektabel



<sup>1</sup> En-bloc-Resektion (radikale Exzision)

<sup>2</sup> Evaluation neoadjuvante Chemotherapie nach individueller Nutzen/Risikoabwägung bei Leiomyosarkom (LMS) high grade der Vena cava inf.  $\geq T2$ , dedifferenziertes Liposarkom (ddLPS) G3  $\geq T3$ , Synovialsarkom  
Evaluation simultane Radiochemotherapie mit Trabectedin bei mLPS  
Restaging nach 3 Zyklen, bei Response Fortsetzung mit 3 weiteren Zyklen

<sup>3</sup> Bei neoadjuvanter Radiatio intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) bevorzugen zur Schonung angrenzender Strukturen.

<sup>4</sup> Alle Liposarkome (LPS) außer bei geringem Risiko für ein Lokalrezidiv und Indikation für eine neoadjuvante Chemotherapie [s. Prinzipien Strahlentherapie]

<sup>5</sup> Nach neoadjuvanter Strahlentherapie (RTx) (perkutan) sollte eine Resektion möglichst in intraoperative strahlentherapie (IORT) Bereitschaft erfolgen. Indikation zur IORT: knappe oder unvollständige Resektion

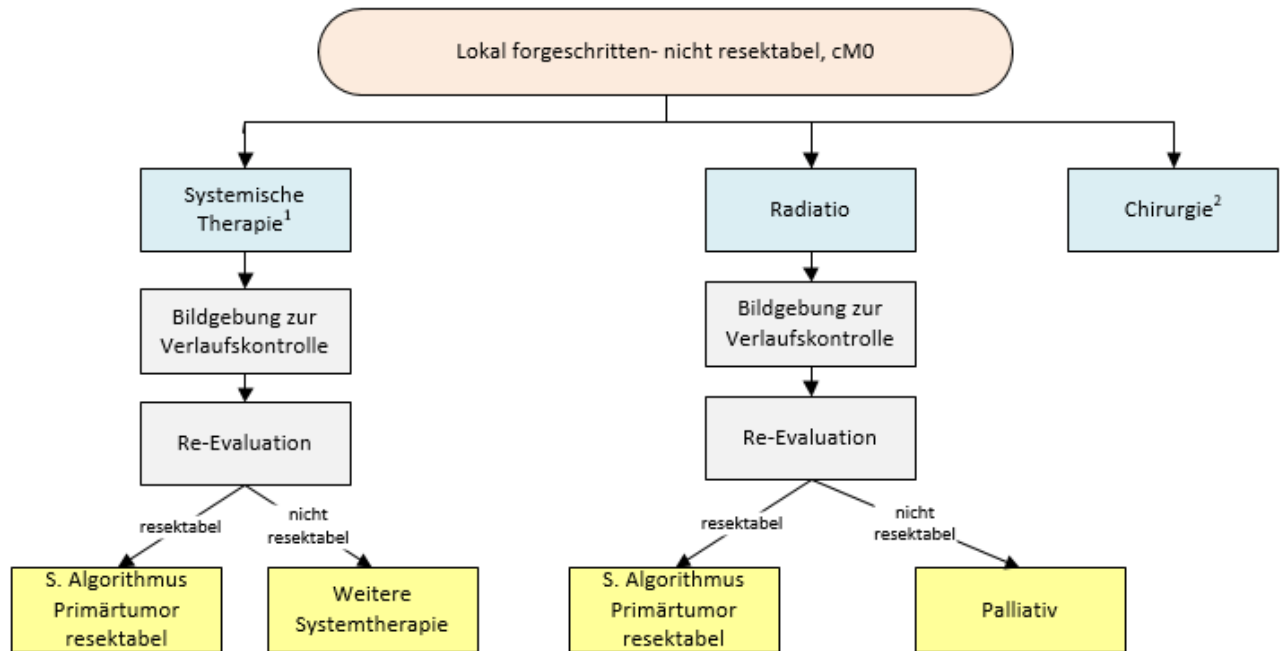
<sup>6</sup> Sollte bei R0 Resektion nicht routinemäßig Anwendung finden. Ausnahmen selektierte Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv chirurgisch nicht adressierbar ist.

<sup>8</sup> Wenn keine neoadjuvante Therapie erfolgte.

<sup>7</sup> In ausgewählten Fällen ist nach neoadjuvanter Strahlentherapie (und OP ohne IORT) eine Boostbehandlung mit 10-16 Gy indiziert.

<sup>8</sup> Evaluation adjuvante Chemotherapie nach individueller Nutzen/Risiko Abwägung  
Bevorzugt bei R1 Resektion und/oder chemosensitiver Histologie  $\geq T2/T3$  (LMS high grade, dedifferenziertes Liposarkom (ddLPS) G3, Synovialsarkom (SS), undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS), myxoides Liposarkom (mLPS))

### 3.3 Lokal Fortgeschritten

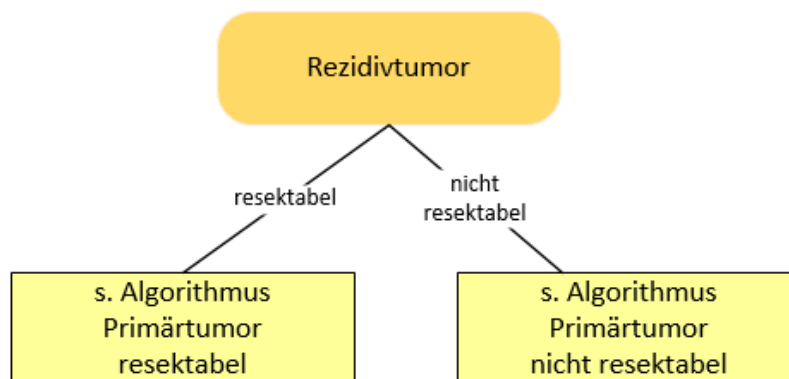


<sup>1</sup> vorrangig bei high grade Sarkomen mit chemosensitiver Histologie (LMS, ddLPS G3, SS, UPS, mLPS)

Evaluation simultane Radiochemotherapie mit Trabectedin bei mLPS

<sup>2</sup> Debulking OP bei G1 Liposarkom oder akuter Symptomatik

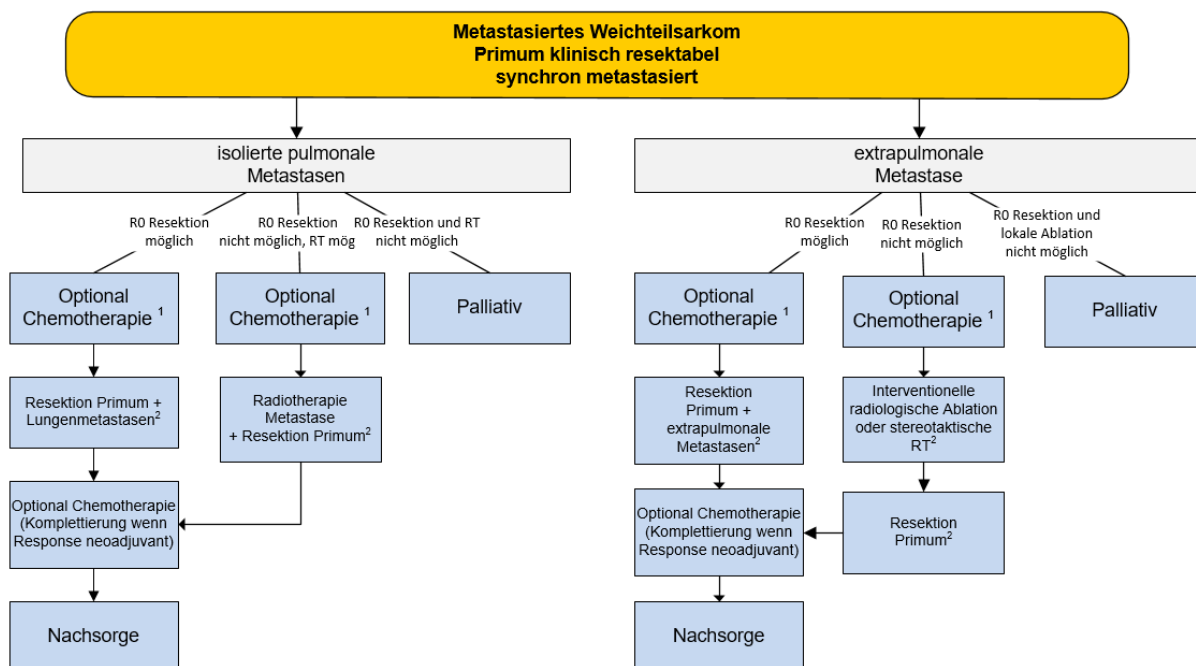
### 3.4 Rezidiv





### 3.5 Metastasiert, resektabel

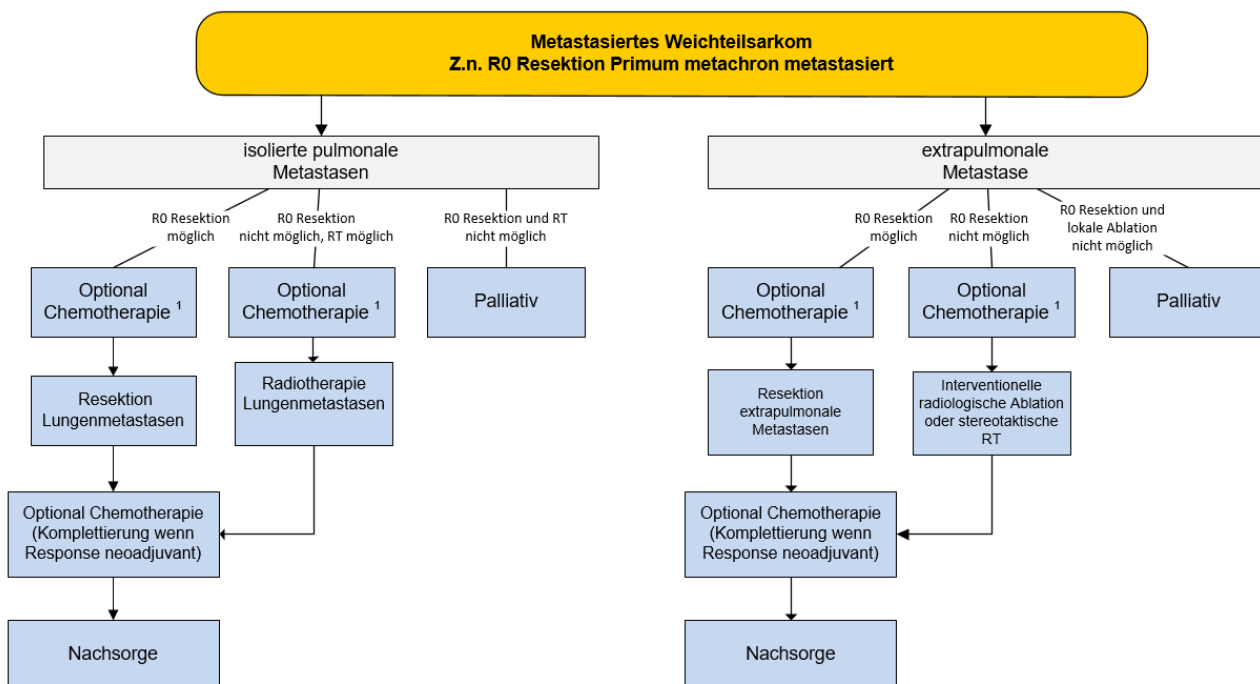
#### 3.5.1 Synchron metastasiert



<sup>1</sup> optional Chemotherapie  
vorrangig bei high grade Sarkomen mit chemosensitiver Histologie (LMS, ddLPS G3, SS, UPS, mLPS)

<sup>2</sup> Die Sequenz wird im Tumorboard festgelegt.

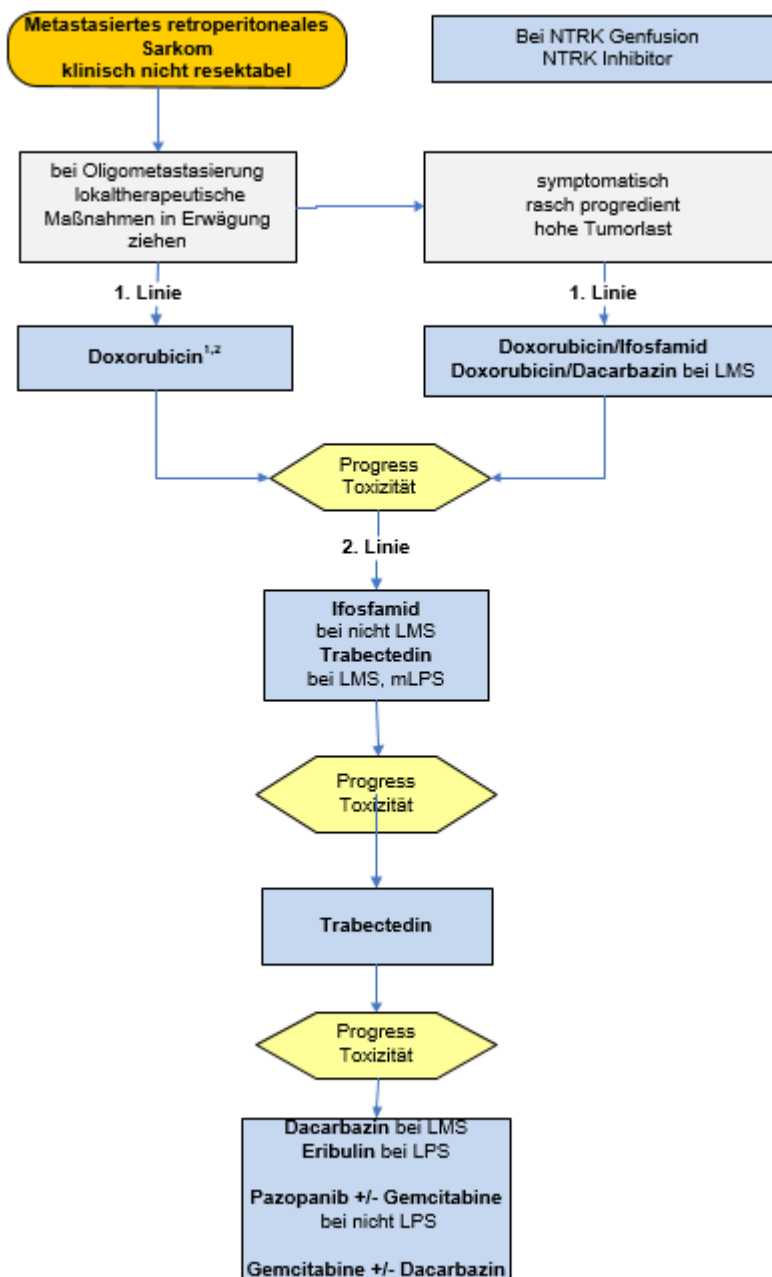
### 3.5.2 Metachron metastasiert



<sup>1</sup>optional Chemotherapie

vorrangig bei high grade Sarkomen mit chemosensitiver Histologie (LMS, ddLPS G3, SS, UPS, mLPS)  
bei kurzem Rezidiv-freien Intervall oder multiplen Metastasen

### 3.6 Palliativ (metastasiert, nicht resektabel)



LMS=Leiomyosarkom

LPS= Liposarkom

ddLPS=dedifferenziertes Liposarkom

mLPS=myxoides Liposarkom

## 4 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 4.1 Nachsorge

Evidenzbasierte Daten zur Tumornachsorge sind selten. Die Nachsorge sollte individuell und risikoadaptiert erfolgen (Malignitätsgrad, phytopathologischer Subtyp, Art und Qualität der Lokaltherapie).

Als Standard sollte folgende Nachsorge angestrebt werden:

- In der ersten fünf Jahren postoperativ – halbjährliche lokale und pulmonale Nachsorge – Bei high grade Sarkomen alle 3 Monate in den ersten 2 Jahren, dann halbjährlich.
- Ab dem 6ten bis einschließlich dem 10ten postoperativen Jahr – jährliche lokale und pulmonale Nachsorge.

Lokale Nachsorge: Bildgebung (CT mit KM). Bei Nachweis Lokalrezidiv ggf. MRT mit KM ergänzend. Darüber hinaus Labor, lokale klinische Kontrolle. Pulmonale Nachsorge: CT.

Individuelle Gegebenheiten der einzelnen Patienten sind Folge zu tragen. Insbesondere bei jungen Patienten sollte auch die kumulative Strahlendosis wiederholter CT- Untersuchungen bedacht werden (Zweitkarzinome) und im Zweifel dem MRT der Vorzug gegeben werden.

## 5 Dokumentation und Qualitätsparameter

Angestrebt wird die Etablierung folgender Qualitätsparameter:

Chirurgisch-Onkologisch:

- Resektionsstatus
- Differenzierung Residualtumor – Lokalrezidiv
- Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben (Stadium-stratifiziert)

Chirurgische-Morbidität:

- Clavien-Dindo-Klassifikation

Diagnostisch:

- Korrelation Stanzbiopsie – Hauptpräparat
  - Diagnose, Grading

Systemtherapie:

- Komplette / Abgebrochene Therapie ((neo-) adjuvant

Strukturell:

- Adhärenz Vorstellung Sarkomboard.

Die entsprechenden Parameter sollen im Rahmen von regelmäßigen Qualitätszirkeln (QZ) definiert werden. Darüber hinaus ist die Einstufung als Pflicht- oder Optionalen Parameter sowie der Zeitpunkt zu definieren. Ebenso sollte eine standardisierte IT-basierte Erhebung/Dokumentation etabliert werden.

**6 Literatur/Quellenangaben**

1. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, Rutkowski P, Strauss DC, Hayes AJ, Van Coevorden F, Fiore M, Stoeckle E, Hohenberger P, Gronchi A. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol.* 2012 Sep;19(9):2981-91.
2. Bonvalot S. et al: Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma.(EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(10): 1366-77.
3. Casali PG, Abecassis N, Aro HAT et al.; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv51-iv67. doi: 10.1093/annonc/mdy096. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv268-iv269.
4. Dingley B, Fiore M, Gronchi A. Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas: an update. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019 Jul;19(7):613-631.
5. Dotan ZA, Tal R, Golijanin D, Snyder M, Antonescu C, Brennan MF, Russo P. Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol.* 2006 Nov;176(5):2033
6. Lansu J. et al:Dose reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Jan 1;7(1):e205865.doi
7. Pasquali S. et l: Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: A Sarculator-based risk stratification analysis of the ISG-ST5 1001 randomized trial. *Cancer/Vol 128, Issue 1/p. 85-93*
8. von Mehren M, Kane JM, Bui MM et al. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Dec 2;18(12):1604-1612.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion Version 1.0, 2021, AWMF-Registernummer: 032/044OL, <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/> (abgerufen am: 05.01.2022)
10. National Comprehensive Cancer Network. Soft tissue sarcoma (Version 2.2021). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf). (abgerufen am: 05.01.2022)

## Anhang 1 Chemotherapie

### 1.1 Adjuvante Chemotherapie

Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Hochrisiko-Weichgewebesarkom (FNCLCC Grad 2-3, Tumordurchmesser  $\geq 5$  cm, tiefe Lage) haben ein hohes Risiko, trotz bestmöglicher Lokalthherapie an einem Lokalrezidiv oder dem Auftreten von Fernmetastasen zu versterben. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen abhängig von der Lokalisation bei etwa 40-60 % für retroperitoneale Sarkome. Inzwischen existieren Nomogramme sowohl für Weichgewebesarkome im Bereich der Extremitäten als auch für retroperitoneale Sarkome, die eine relativ genaue Abschätzung des Rückfallrisikos erlauben und neben der Lokalisation und Graduierung auch das Alter des Patienten und den histologischen Subtyp sowie bei retroperitonealen Sarkomen eine etwaige Multifokalität berücksichtigen.

Für Patienten, die nach der „SARCULATOR“ Risikoanalyse (retrospektive, risikoadaptierte Subgruppenanalyse der EORTC-Studie 62931) eine 10 Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von  $\leq 60\%$  haben, ergab sich ein signifikanter Vorteil durch die adjuvante Chemotherapie (HR 0.46,  $p=0.033$ ; 8-Jahresüberleben 42% vs 21%). In diese Risikoanalyse gingen Patientenalter, Tumorgröße, Grading sowie der jeweilige histologische Subtyp ein.

Insgesamt ist eine adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines lokalisierten retroperitonealen Weichgewebesarkoms nicht als Standard anzusehen. Der Stellenwert bzw. der Benefit einer adjuvanten Chemotherapie wird international uneinheitlich bewertet. Es sollte eine individuelle Nutzen/Risiko Abwägung erfolgen.

Mögliche Indikationen für eine adjuvante Kombinationschemotherapie sind:

- high grade Sarkom in lokal fortgeschrittenem Stadium ( $\geq T2$ ), chemosensitive Histologie
- mögliche erhöhte Lokalrezidivrate aufgrund eingeschränkter Möglichkeiten einer Nachbestrahlung
- hohes Risiko für Fernmetastasierung: high grade Leiomyosarkom der Vena cava inferior, großes dedifferenziertes Liposarkom Grad 3 (T3)

Die Indikationsstellung sollte unter Berücksichtigung des Alters des Patienten, Begleiterkrankungen und eventuell erfolgter Nephrektomie erfolgen.

Es sollte eine anthrazyklinhaltige Kombinationstherapie Verwendung finden.

Chemotherapie:

Leiomyosarkom high grade: Doxorubicin/Dacarbazin

Dedifferenziertes Liposarkom G3: Epirubicin/Ifosfamid

Synovialsarkom: Epirubicin/Ifosfamid

Undifferenziertes pleomorphes Sarkom: Epirubicin/Ifosfamid

### 1.2 Neoadjuvante Chemotherapie

In Einzelfällen kann eine präoperative Chemotherapie im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden, wenn hierdurch eine funktionserhaltende Chirurgie bzw. eine R0 Resektion ermöglicht wird. Die neoadjuvante Chemotherapie hat sowohl das Ziel, den Primärtumor zu verkleinern als auch radiologisch nicht erfassbare Mikrometastasen zu behandeln. Die OP erfolgt in der Regel innerhalb von 3-

4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie. Die Ansprechraten liegen im Bereich zwischen 16 und 34 %, abhängig von jeweiligem Subtyp. Voraussetzung ist das Vorliegen eines high-grade Sarkoms sowie einer Histologie, welche eine Chemosensitivität aufweist (Synovialsarkom, myxoides/rundzelliges Sarkom, Leiomyosarkom).

Bei folgenden Patienten sollte eine neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden:

- high grade Sarkom in lokal fortgeschrittenem Stadium mit chemosensitiver Histologie
- hohes Risiko für Fernmetastasierung: high grade Leiomyosarkom der Vena cava inferior, großes dedifferenziertes Liposarkom Grad 3 (T3)

Auswahl Chemotherapie:

Leiomyosarkom high grade: Doxorubicin/Dacarbazin

Dedifferenziertes Liposarkom G3: Epirubicin/Ifosfamid

Synovialsarkom: Epirubicin/Ifosfamid

Undifferenziertes pleomorphes Sarkom: Epirubicin/Ifosfamid

Der Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie wird international uneinheitlich bewertet. Die erste Studie dieser Art, die EORTC STRASS II Studie (randomisierte Phase 3 Studie) zielt darauf ab, die Auswirkungen einer präoperativen Chemotherapie bei Patienten mit Hochrisiko Retroperitonealen Sarkomen zu untersuchen (Chemotherapie+Chirurgie vs. Chirurgie alleine).

## **2. Palliative Chemotherapie**

### **2.1 Firstline Chemotherapie**

Die Wahl der Systemtherapie soll unter Berücksichtigung der Toxizität und Zielsetzung als Doxorubicin Monotherapie oder anthrazyklinhaltige Chemotherapie erfolgen.

Standard-Erstlinientherapie ist eine Monotherapie mit Doxorubicin. Für Patienten mit rasch progredienter oder symptomatischer Erkrankung ist eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Ifosfamid gegenüber einer Monotherapie mit Anthrazyklinen aufgrund der höheren Remissionswahrscheinlichkeit (26% vs. 13%) und des längeren progressionsfreien Überlebens (7,4 vs. 4,6 Monate) zu erwägen. Beim Leiomyosarkom ist bei Remissionsdruck die Kombination Doxorubicin/Dacarbazin zu bevorzugen. 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 Studie hinsichtlich der Remissionsrate als signifikant überlegen, so dass diese Kombination bei symptomatischen LMS Patienten als Erstlinientherapie zu erwägen ist.

Das Gesamtüberleben wird durch eine ADM/IFS-Kombinationstherapie gegenüber einer sequenziellen Monotherapie nicht verbessert. Sofern das Erreichen einer Tumorstabilisierung im Vordergrund steht, ist die sequenzielle Monotherapie ein sinnvolles und weniger nebenwirkungsreiches Vorgehen.

Bei Patienten mit undifferenzierten Sarkomen besteht unabhängig von der Ausdehnung der Metastasierung ein Überlebensvorteil durch die Kombination.

Anthrazykline und Ifosfamid stellen die wirksamsten Zytostatika bei Liposarkomen dar. Liposarkome weisen 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%).

Synovialsarkome weisen eine vergleichsweise höhere Chemosensitivität auf. Zu den wirksamsten Substanzen zählt neben Doxorubicin vor allem höher dosiertes Ifosfamid.

Wenn der diagnostische Nachweis für NTRK-Fusionen gesichert ist, stehen für Patienten im metastasierten Stadium/nicht operablem Stadium mit Larotrectinib und Entrectinib zugelassene Substanzen zur Verfügung.

## 2.2 Secondline Chemotherapie

Die Auswahl der Folgetherapie sollte individuell nach histologischem Subtyp, Patientenwunsch und Nebenwirkungsspektrum getroffen werden.

Für die Zweitlinientherapie kommt bei allen Subtypen bis auf das Leiomyosarkom Ifosfamid in Betracht, wenn primär Doxorubicin mono firstline verabreicht wurde (response rates im Durchschnitt 20%). Insbesondere bei Synovialsarkomen ist Ifosfamid als Zweitlinientherapie zu bevorzugen, da diese eine höhere Chemosensitivität auf Ifosfamid aufweisen.

Trabectedin ist zugelassen nach Versagen von Doxorubicin +/- Ifosfamid bzw. bei Kontraindikation gegen Anthrazykline. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Leiomyo- und Liposarkome (Wirksamkeit auch bei Synovialsarkomen). Die Behandlung sollte bis zur Progression erfolgen. Insbesondere myxoide Liposarkome weisen infolge einer Interaktion mit FUS-DDIT3 eine hohe Wirksamkeit auf Trabectedin (Remissionsraten bis 50%), bei den anderen LPS Subtypen werden Remissionsraten zwischen 5-20% beobachtet, Stabilisierungen bei 40%.

Das Zytostatikum Eribulin ist zugelassen bei Liposarkom-Patienten als Zweitlinientherapie nach Anthrazyklinen.

Bei Patienten mit dedifferenzierten Liposarkom sollte der Einschluss in die RAIN3201 Studie evaluiert werden. Es handelt sich um eine randomisierte Phase 3 Studie mit dem oralem MDM2 Inhibitor Milademetan bei Patienten mit nicht resektablen oder metastasierten dedifferenzierten Liposarkom nach mind. einer Vortherapie (incl. einer Anthrazyklin basierten Therapie), es wird die Effektivität und Sicherheit von Mildemetan versus Trabectedin geprüft.

## 2.3 Folgetherapien

Bei Patienten mit Progression nach Versagen einer Zweitlinientherapie kann eine erneute Chemotherapie mit noch nicht eingesetzten Medikamenten erfolgen.

Eine Therapieoption bei den Nicht-Liposarkomen ist der Tyrosinkinasehemmer Pazopanib.

Bei den Liposarkomen kommt Dacarbazin+/-Gemcitabin nach Trabectedin und Eribulin in Betracht. In den Studien war Dacarbazin einer Therapie mit Trabectedin oder Eribulin unterlegen. Bei den anderen Subtypen kann Dacarbazin+/-Gemcitabin nach Versagen von Anthrazyklinen ebenfalls in Betracht gezogen werden. Eine Ausnahme ist das undifferenzierte pleomorphe Sarkom, hier ist der Stellenwert von Dacarbazin unklar.



Eine weitere Therapieoption stellt auch Gemcitabin dar, ggfs. in Kombination mit Docetaxel. Die Datenlage ist widersprüchlich hinsichtlich höherer Ansprechrates bei LMS im Vergleich zu anderen Subtypen und Vorteil einer Kombination gegenüber Gemcitabin mono. Insgesamt scheinen LMS (und UPS) ein besseres Ansprechen auf Gemcitabin haltige Therapie zu zeigen und können eine Option bei Patienten mit einer Anthrazyklin Vorbehandlung sein. In Anbetracht der höheren Toxizität sollte die Kombination nur nach sorgfältiger Indikationsstellung eingesetzt werden.

## Anhang 2 - Chemotherapieprotokolle

### Epirubicin/Ifosfamid (neoadjuvant)

Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, d1+2

Ifosfamid 3g/m<sup>2</sup>/Tag, d1-3

WH Tag 22

### Epirubicin/Ifosfamid (adjuvant)

Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, d1+2

Ifosfamid 1.800 mg/m<sup>2</sup>/Tag, d1-5

5 Zyklen, WH Tag 22

### Doxorubicin/Dacarbazin

Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, d1

Dacarbazin 450mg/m<sup>2</sup>, d1+2

WH Tag 22

### Doxorubicin mono

Doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup>, WH Tag 22

### Doxorubicin/Ifosfamid

Doxorubicin 25mg/m<sup>2</sup> Tag 1-3

Ifosfamid 1.500mg/m<sup>2</sup> Tag 1-5, WH Tag 22

### Trabectedin

1,5mg/m<sup>2</sup> Tag 1, WH Tag 22

### Eribulin

1,23 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8, WH Tag 22

### Pazopanib

800mg tgl. po kontinuierlich

### Gemcitabin/Dacarbazin

Gemcitabin 1.800mg/m<sup>2</sup> Tag 1 + 15

Dacarbacin 500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 + 15, WH Tag 29

### Anhang 3 - Subtypen, prognostische Faktoren

Sarkome sind eine seltene und heterogene Gruppe, die unter 1% aller Tumore beim Erwachsenen und etwa 12% aller pädiatrischen Tumore ausmachen. Etwa 80% haben ihren Ursprung im Weichteilgewebe, der Rest entsteht aus ossärem Gewebe. Laut WHO Klassifikation werden mehr als 100 verschiedene histologische Subtypen unterschieden, die zum Teil molekulargenetisch charakterisiert werden.

Zu den häufigsten histologischen Subtypen zählen die Liposarkome (10-20%), Leiomyosarkome (10-25%), undifferenzierten pleomorphen Sarkome (10-15%) und Fibrosarkome (10%), weiters Synovialsarkome (5-10%)

#### 3.1 Liposarkome (LPS)

Die drei wichtigsten morphologischen Subtypen sind:

- gut differenzierte LPS (WDLPS) / dedifferenzierte LPS (DDLPS)
- Myxoide LPS (MLPS)
- Pleomorphe LPS (PLPS)

Etwa 60-70% der LPS entstehen primär an den Extremitäten, 30-40% weisen eine primär retroperitoneale/intraabdominelle Lokalisation auf. Myxoide und pleomorphe LPS treten häufiger an den Extremitäten, WD-/DDLPS häufiger retroperitoneal und abdominell auf.

**Gut differenzierte LPS (WDLPS)** weisen ein geringes Metastasierungspotential von <10% auf und haben eine deutlich bessere Prognose als dedifferenzierte LPS (DDLPS). **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. Komplifikation von MDM2 und CDK4 findet sich bei >90% der WD/DD-LPS und kann z. B. durch entsprechende FISH-Analysen nachgewiesen werden. Dies erlaubt eine Abgrenzung gegenüber undifferenzierten pleomorphen Sarkomen.

**Die myxoiden LPS (MLPS)** machen etwa 20-30% der LPS aus und weisen in 95% eine Translokation t(12;16) (q13;p11) und ein hieraus resultierendes FUS-DDIT3 (CHOP)-Fusionsprotein auf. Eine Dedifferenzierung der myxoiden LPS äußert sich in zunehmenden, rundzelligen Tumorarealen (RCLPS; Rundzellanteil >5%) und erhöhter Zelldichte und geht mit einer schlechteren Prognose einher. Myxoide LPS metastasieren häufiger als andere WTS in Weichgewebe sowie Knochen und treten häufiger primär multifokal auf.

Etwa 5% aller LPS sind **pleomorphe LPS (PLPS)**, welche vor allem im höheren Alter auftreten und eine schlechtere Prognose als andere LPS aufweisen. Genetisch weisen PLPS zumeist vielfältige, komplexe Aberrationen auf.

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. Auch im Stadium der Metastasierung ist die Prognose von LPS-Patienten in etlichen Studien günstiger als bei anderen WTS-Subtypen.

### 3.2 Leiomyosarkome

Leiomyosarkome treten vor allem im mittleren und höheren Lebensalter auf. Sie zeigen glattmuskuläre Differenzierungsmerkmale und lassen sich anatomisch in folgende Lokalisationen unterscheiden: retroperitoneal, uterin, Extremitäten (tiefe Lokalisation), vaskulär und oberflächlich kutan. LMS weisen komplexe chromosomale/genetische Aberrationen auf.

### 3.3 Undifferenzierte pleomorphe Sarkome (früher Malignes fibröses Histiozytom)

Undifferenzierte pleomorphe Sarkome sind durch hohes Metastasierungsrisiko, schnelle Progression und damit ungünstige Prognose charakterisiert. Sie sind am häufigsten an den Extremitäten und am Körperstamm lokalisiert und haben ihren Altersgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Früher beinhaltete diese Gruppe eine große Anzahl von nicht klassifizierbaren Sarkomen, vereint unter dem Namen malignes fibröses Histiozytom. Nach Reanalysen konnten jedoch viele dieser Sarkome histologisch und mittels Immunhistochemie reklassifiziert werden. Nun sind in dieser Subklasse alle Sarkome vereint denen spezifischen Linien einer Differenzierung fehlen.

### 3.4 Synovialsarkome

Der Altersgipfel bei Erstdiagnose liegt bei 35-40 Jahren. Sie können an allen Körperlokalisationen auftreten, finden sich vor allem an den Extremitäten, häufig an den unteren Extremitäten (60-70%). Morphologisch werden monophasische von biphasischen Synovialsarkomen unterschieden.

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 Transkriptionsrepressor gene SSX1 (ca. 60%), SSX2 (ca. 38%) oder SSX4 (ca. 2%) auf dem X-Chromosom resultiert. Biphasische Synovialsarkome weisen mehrheitlich die SYT-SSX1-Translokation auf, während SYT-SSX2 Translokationen fast ausschließlich bei monophasischen Synovialsarkomen auftreten.

Eine SYT-SSX1 zeigte in verschiedenen Studien eine prognostische Relevanz im Sinne einer häufigeren Entwicklung von Fernmetastasen. Diese konnte jedoch in nachfolgenden Studien bisher nicht bestätigt werden. Zytogenetik, FISH oder RT-PCR können die Translokation bzw. das Fusionsprotein detektieren. Die 5-JÜR betragen bei lokalisiertem Synovialsarkom etwa 70-80%, wobei Rezidive auch nach längerer Zeit noch auftreten können.

### 3.5 Urogenitale Sarkome

Etwa 5% aller Sarkome sind urogenitalen Ursprungs. In einer rezenten Analyse aufgrund der SEER Daten erfolgte die Einteilung in Primärsarkome der Blase (27%), Niere (24%), Hoden (9%), paratestikulär (17%), Skrotum (10%) und Prostata (8%) sowie Sonstige. Das Mediane Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, wenn man die pädiatrischen Patient/innen ausschließt. In Bezug auf die histologischen Subtypen sind das Liposarkom (30%) das Leiomyosarkom (28%) und das Carcinosarkom (18%) am häufigsten vertreten. Weitere histologische Subtypen mit Anteilen von unter 10% sind das Klarzellsarkom, das Rhabdomyosarkom und das Fibrosarkom. Ein nicht unbeträchtlicher Anteil von etwa 10% aller urogenitalen Sarkomen kann histologisch nicht weiter klassifiziert werden. Das OS von Patient/innen mit scrotalen oder paratestikulären Sarkomen ist deutlich höher als jener mit Sarkomen der Blase oder der Niere. Im Falle eines Leiomyosarkoms der Blase betrug das OS 62 Monate, bei einem Carcinosarkom der Blase 9 Monate. Bei der Niere zeigte sich im Falle eines Liposarkoms ein OS von 45 Monaten, im Falle eines Carcinosarkoms ein OS von 6 Monaten.

Bei den skrotalen und paratestikulären Rhabdomyosarkomen zeigte sich die beste Prognose wobei hier das mediane OS noch nicht erreicht ist, wobei die paratestikulären Fibrosarkome (OS 46 Monate) und die scrotalen Leiomyosarkome (OS 121 Monate) hier die schlechteste Prognose hatten.

Allen gemein ist dass das OS im Falle einer primären Metastasierung massiv absinkt.

Therapeutisch ist die möglichst radikale Exzision anzustreben.

Literatur: (Dotan et al. 2006)

### 3.6 Prognostische Faktoren

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

Die Risikofaktoren Malignitätsgrad, Tumorgöße und Lokalisation sind prognostisch relevant.

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%

RF 1 ... ein Risikofaktor, RF 2 ... zwei Risikofaktoren, RF 3 ... drei Risikofaktoren

Risikofaktor: Malignitätsgrad 3, Tumorgöße > 5cm, tiefe Lokalisation

Vor allem der histologische Malignitätsgrad ist ein wichtiger prognostischer Faktor und ein Indikator für das Metastasierungsrisiko und Gesamtüberleben.

#### Anhang 4 – Operation

Die chirurgische Therapie ist die Basis der lokalen Tumorkontrolle. Das definierte Ziel ist die Resektion des Weichgewebssarkoms im Gesunden, die R0-Resektion. Ein onkologisch sicherer, metrischer Resektionsabstand ist bislang nicht definiert, eine klinische und histologische R0 Resektion ist auf jeden Fall anzustreben. Auch ohne Nachweis der histologischen Infiltration von Nachbarorganen sollten im Rahmen einer En-bloc-Resektion (Anteile von) Nachbarorganen mit entfernt werden. Bei Orientierung an o.g. operativen Vorgehens sind 5-Jahresüberlebensraten von 65-70 % erreichbar [1,3].

Marginale (R1 Resektionen) oder intraläsionale Resektionen (R2-Resektion) sind zu vermeiden, da sie das Ziel der lokalen Tumorkontrolle auch unter Berücksichtigung adjuvanter Therapieoptionen in der Regel nicht erreichen. Marginale Tumorsektionen (R1-Resektion) entlang der Pseudotumorkapsel gehen mit einem deutlich erhöhten Lokalrezidivrisiko einher. Die Pseudotumorkapsel ist in der Regel die aktive Wachstumsfront des Weichgewebssarkoms und nicht seine eigentliche Begrenzung, sodass oft multiviscerale Resektionen nötig sind.

Ist nach der Komplettierung des Stagings eine R0-Resektion im Stadium I-III ohne einen mutilierenden Eingriff zu realisieren, so ist die chirurgische Therapie primär indiziert. Anderenfalls sind neoadjuvante Therapieoptionen (Radiotherapie +/- Chemotherapie) in der Therapieplanung interdisziplinär zu berücksichtigen und es sollte die anschließende Resektion in IORT Bereitschaft überlegt werden.

Literatur:

Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE et al. 2012

Dingley B, Fiore M, Gronchi A. et al. 2019

### 4.1 Ungeplante Resektionen

„Ungeplante Resektionen“ werden am häufigsten bei subkutanen und kleinen (< 5cm) Weichgewebssarkomen unter der Verdachtsdiagnose einer benignen Läsion vorgenommen. Sollte sich nach einer ungeplanten Resektion die Diagnose eines Weichgewebssarkoms ergeben, z.B. bei Samenstarnsarkomen, ist zeitnah eine Nachresektion anzustreben.

## 4.2 Lokalrezidiv

Bei einer R1 Resektion soll primär keine Nachresektion durchgeführt werden, da meist eine Nachresektion in Verhältnis zum erwarteten Eingriffsrisiko oft nicht in Relation steht ( S3).

Die chirurgische Therapie des Lokalrezidivs entspricht der des Primärtumors, die interdisziplinär und unter Berücksichtigung des Stagings, der Tumorentität, der Lokalisation, des Alters und des rezidivfreien Intervalls erfolgt. Oft ist in diesem Setting eine präoperative Bestrahlung sinnvoll um eine Devitalisierung des Tumors im Operationsgebiet zu erreichen.

## 4.3 Lungenmetastasen

Die Lunge ist das häufigste Zielorgan der Metastasierung. Die Resektion von Lungenmetastasen ist etabliert und Bestandteil des Therapiekonzepts, obwohl es keine randomisierten Phase III-Studien zu dieser Fragestellung gibt. Es kann daher nur auf retrospektive Studien zurückgegriffen werden. Nur eine komplette chirurgische Resektion der Lungenmetastasen stellt einen positiven prognostischen Faktor dar.

Relevante Entscheidungskriterien sind:

- Möglichkeit einer R0 Resektion ohne ausgedehnten Parenchymverlust
- Dauer rezidivfreies Intervall
- Histologie
- Anzahl und
- Lokalisation der Metastasen
- Ausschluss von extrapulmonalen Metastasen

## 4.4 Lymphknotenmetastasen

Die generelle Indikation zur Lymphknotendisektion ist bei Weichgewebssarkomen aufgrund der geringen Inzidenz (<5%) obsolet. Nur bei klinischen 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.

## 4.5 Lebermetastasen

Sind die 2.häufigsten Metastasen allerdings mit deutlich schlechterer Prognose als Lungenmetastasen. Prognostische Faktoren sind ein krankheitsfreies Intervall von >24 Monaten und natürlich eine R0 Resektion

Retrospektive Studien berichten über ein 5 Jahre Überleben von 27-49 %.

Thermische Ablation ist ein hocheffektives Verfahren zur Behandlung von Lebermetastasen, welches perkutan und intraoperativ sowohl minimal invasiv als auch konventionell einsetzbar ist. Es lassen sich äquivalente Ergebnisse zur Chirurgie erzielen, wenn Tumore < 2cm behandelt werden. Stereotaktische Multiablationssonden erlauben auch Ablationen von größeren Läsionen. Kontraindikationen stellen Nahebezug zu Gallenwegen, Zustand nach bilioenterischer Rekonstruktion sowie Nähe zum Zwerchfell oder intestinaler Organe dar. Auf adäquaten gesunden Leberrand ist so wie in der Resektion zu achten.

Die Indikation zu Resektion, Ablation oder einer Kombination aus beiden Verfahren muss individuell gestellt werden und hängt von Anzahl, Größe und Verteilungsmuster ab. Technische Behandlungsoptionen sind von biologisch sinnvollen Maßnahmen zu unterscheiden und im Tumorboard zu diskutieren. Hepatobiliäre Expertise ist hierfür essentiell.

## Anhang 5 – Radiotherapie

### 5.1 Radiotherapie des retroperitonealen Sarkoms

Die Bedeutung der Radiotherapie bei der Behandlung des retroperitonealen Sarkoms ist nicht abschließend geklärt. Der Grund dafür ist der Seltenheit der Erkrankung sowie der vielen

unterschiedlichen histologischen Differenzierungen geschuldet, sodass aussagekräftige randomisierte Studien fehlen. Aus den internationalen Leitlinien geht relativ klar und einheitlich hervor, dass eine perkutane adjuvante oder additive Radiotherapie nicht empfohlen werden kann. Die Ursache ist allerdings nicht die fehlende medizinische Indikation, sondern die Problematik, das Tumorbett mit einer ausreichend hohen Dosis von 60 bis 70Gy zu bestrahlen, ohne die dann im Zielvolumen befindlichen Risikoorgane (v.a. Dünndarm) zu schädigen.

Dies gilt nicht für eine perkutane neoadjuvante Radiotherapie, da wie bei den Sarkomen der Extremitäten eine Dosis von 50Gy ausreichend ist. Es gibt einige theoretische Vorteile der neoadjuvanten gegenüber der postoperativen Behandlung:

- ▶ die exakte Definition des Zielvolumens ist wesentlich leichter (man sieht, was man behandeln soll, keine postoperativen Veränderungen, die oft in ihrer Dignität unklar bleiben – Entzündung vs. Rest- oder Rezidivtumor).
- ▶ der Tumor selbst dient als Platzhalter und kann den empfindlichen Dünndarm aus dem Zielvolumen verdrängen, zudem besteht eine geringere Wahrscheinlichkeit für Adhäsionen des Dünndarms am Tumor und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass ein Dünndarmanteil während der kompletten Zeit der Radiotherapie nicht permanent im Zielvolumen liegt (damit weniger Nebenwirkungen anzunehmen).
- ▶ möglicherweise verringerte intraperitoneale Aussaat von Tumorzellen während der Resektion nach Vorbehandlung.
- ▶ erhöhte Strahlenempfindlichkeit durch bessere Durchblutung des Tumors und damit erhöhte Oxigenierung.
- ▶ eventuell Ermöglichung einer Resektion bei initial nicht operabler Erkrankung.
- ▶ bei aggressiver Tumorbiologie und rascher Fernmetastasierung unter der Radiotherapie keine „voreilige“ Resektion mit einhergehender Morbidität und letztlich auch geringer Mortalität.

Sollte sich zum Zeitpunkt der Operation zeigen, dass keine ausreichend weiten Resektionsränder erreicht werden können oder gar eine R1- oder R2-Resektion bestehen, empfiehlt sich eine intraoperative Radiotherapie (IORT) mit 10 bis 15Gy. Risikostrukturen wie der Dünndarm können dabei relativ einfach aus dem Bestrahlungsfeld verlagert werden, gemeinsam mit dem Operateur wird das zu bestrahlende Areal definiert.

Die einzige randomisierte Studie, die den Wert einer neoadjuvanten Radiotherapie zusätzlich zur Resektion untersuchte, ist der sog. STRASS Trial. In der Konklusion der Autoren wird angeführt, dass eine neoadjuvante Radiotherapie beim retroperitonealen Sarkom aufgrund ihrer Untersuchungen nicht als Standardbehandlung eingesetzt werden sollte. Die Ergebnisse der genannten Studie werden allerdings von einigen Seiten mit großer Skepsis gesehen, Hauptkritikpunkte sind ein ungewöhnlicher Endpunkt, ein zu kurzes follow-up von nur 43 Monaten (andere Studien zeigen, dass die Lokalrezidive auch nach vielen Jahren stetig ansteigen) und ein nur sehr kleiner Anteil von high-grade Tumoren. In einer nicht geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings ein Vorteil bei Liposarkomen hinsichtlich des Risikos für ein Lokalrezidiv: 32 von 100 Patienten ohne RT vs. nur 14 von 98 Patienten im RT Arm entwickelten ein Lokalrezidiv.

Somit wird in dieser vorliegenden Leitlinie eine neoadjuvante RT bei Patienten mit Liposarkom (v.a. low grade) und dedifferenziertem Liposarkom (v.a. low grade) empfohlen. Eine nachfolgende Resektion sollte möglichst in IORT Bereitschaft durchgeführt werden, sofern aufgrund der Histologie und eines hohen Metastasierungsrisikos keine neoadjuvante Systemtherapie zur Anwendung kommen kann.

## **5.2 *Optimales Timing***

OP nach neoadjuvanter RT: 4 bis 8 Wochen nach der letzten RT

## **5.3 *Radiotherapie von Lymphknoten***

Die elektive RT der loko-regionären Lymphknoten-Stationen ist nicht indiziert, bei manifestem Befall ist eine chirurgische Sanierung die Therapie der ersten Wahl. Ob eine ergänzende RT durchgeführt werden soll, muss im Tumorboard entschieden werden.