

# Weichteilsarkome Extremitäten und oberflächlicher Körperstamm

## Ausgenommen:

Rhabdomyosarkome, Knochensarkome (Osteosarkom, Ewing Sarkom, Chondrosarkome), Riesenzelltumor, Chordome, alveoläre Weichgewebssarkom, Desmoide, desmoplastische Weichteilsarkome, primitiver neuroektodermaler Tumor, Dermatofibrosarcoma protuberans, maligner peripherer Nervenscheidentumor

## Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Sonja Hasenschwandtner (OKL), Clemens Venhoda (OKL), Georgios Koulaxouzidis (OKL), Paul Schlagnitweit (OKL), Andreas Reichinger (OKL), Björn Rath (KWG)
Leitlinie geprüft von:	Hans Geinitz (OKL), Ernst Rechberger (RI), Ferdinand Haslbauer (SK), Gudrun Piringer (KUK), Thomas Kühr (KUK)
Fachliche Freigabe:	Sonja Hasenschwandtner Revision vom 30.04.2024

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

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Allgemeines</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Diagnostik und Scoring</b> .....	<b>4</b>
2.1	TNM Klassifikation UICC 2017 - Extremitäten und oberflächlicher Stamm .....	4
2.2	Stadieneinteilung - Extremitäten und oberflächlicher Stamm .....	4
2.3	Diagnostik.....	5
2.4	Genetische Beratung.....	6
<b>3</b>	<b>Behandlungsplan</b> .....	<b>7</b>
3.1	Lokalisiertes Weichteilsarkom, klinisch resektabel.....	7
3.2	Lokalisiertes Weichteilsarkom, klinisch nicht resektabel.....	8
3.3	Metastasiertes Weichteilsarkom, klinisch resektabel.....	9
3.3.1	Synchron metastasiert .....	9
3.3.2	Metachron metastasiert.....	10
3.3.3	Metastasiertes Weichteilsarkom, klinisch nicht resektabel.....	11
<b>4</b>	<b>Besondere klinische Situationen</b> .....	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	<b>12</b>
5.1	Nachsorge.....	12
5.2	Nachsorge Extremitätensarkome G2 und G3.....	12
5.3	Nachsorge Extremitätensarkome G1 .....	12
<b>6</b>	<b>Literatur/Quellenangaben</b> .....	<b>13</b>
<b>Anhang 1 – Subtypen, prognostische Faktoren</b> .....		<b>13</b>
1.1	Liposarkome (LPS) .....	13
1.2	Leiomyosarkome .....	14
1.3	Undifferenzierte pleomorphe Sarkome (früher Malignes fibröses Histiozytom) .....	14
1.4	Synovialsarkome .....	14
1.5	Prognostische Faktoren.....	14
<b>Anhang 2 - Diagnostik</b> .....		<b>15</b>
2.1	Symptome .....	15
2.2	Bildgebende Diagnostik.....	15
2.3	Biopsie .....	16
<b>Anhang 3 - Operation</b> .....		<b>16</b>
3.1	Ungeplante Resektionen .....	17
3.2	Sarkome der Extremitäten .....	17
3.3	Sarkome des Körperstammes .....	17
3.4	Lokalrezidiv.....	18
3.5	Lungenmetastasen .....	18
3.6	Lymphknotenmetastasen.....	18

<b>Anhang 4 - Radiotherapie .....</b>	<b>19</b>
4.1 Neoadjuvante vs. adjuvante Radiotherapie .....	19
4.2 Voraussetzungen für die Durchführung einer Radiotherapie .....	20
4.3 Optimales Timing .....	20
4.4 R1-Resektion .....	20
4.5 IORT .....	21
4.6 Definitive Radiotherapie .....	21
4.7 Überblick Radiotherapie-Indikationen (diverse nationale und internationale Leitlinien) .....	21
4.8 Radiotherapie-Indikationen für die vorliegende Leitlinie .....	22
4.9 Dosisempfehlung.....	22
4.10 Radiotherapie von Lymphknoten.....	22
4.11 Neoadjuvante Radiochemotherapie .....	23
<b>Anhang 5 - Chemotherapie .....</b>	<b>23</b>
5.1 Adjuvante Chemotherapie .....	23
5.2 Neoadjuvante Chemotherapie .....	24
5.3 Palliative Chemotherapie .....	25
5.3.1 firstline Chemotherapie .....	25
5.3.2 secondline Chemotherapie .....	25
5.3.3 Folgetherapien .....	26
<b>Anhang - Chemotherapieprotokolle .....</b>	<b>27</b>

## 1 Allgemeines

Eine optimale Behandlungsstrategie für Weichgewebssarkome erfordert die Zusammenarbeit der verschiedenen Fachbereiche. Sie hat zwei Ziele: die lokoregionale Tumorkontrolle und die Prävention/Therapie der Fernmetastasierung. Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium, von der Lokalisation, den Prognosefaktoren wie Histologie, Grading und Größe sowie patientenindividuellen Faktoren bestimmt.

## 2 Diagnostik und Scoring

### 2.1 TNM Klassifikation UICC 2017 - Extremitäten und oberflächlicher Stamm

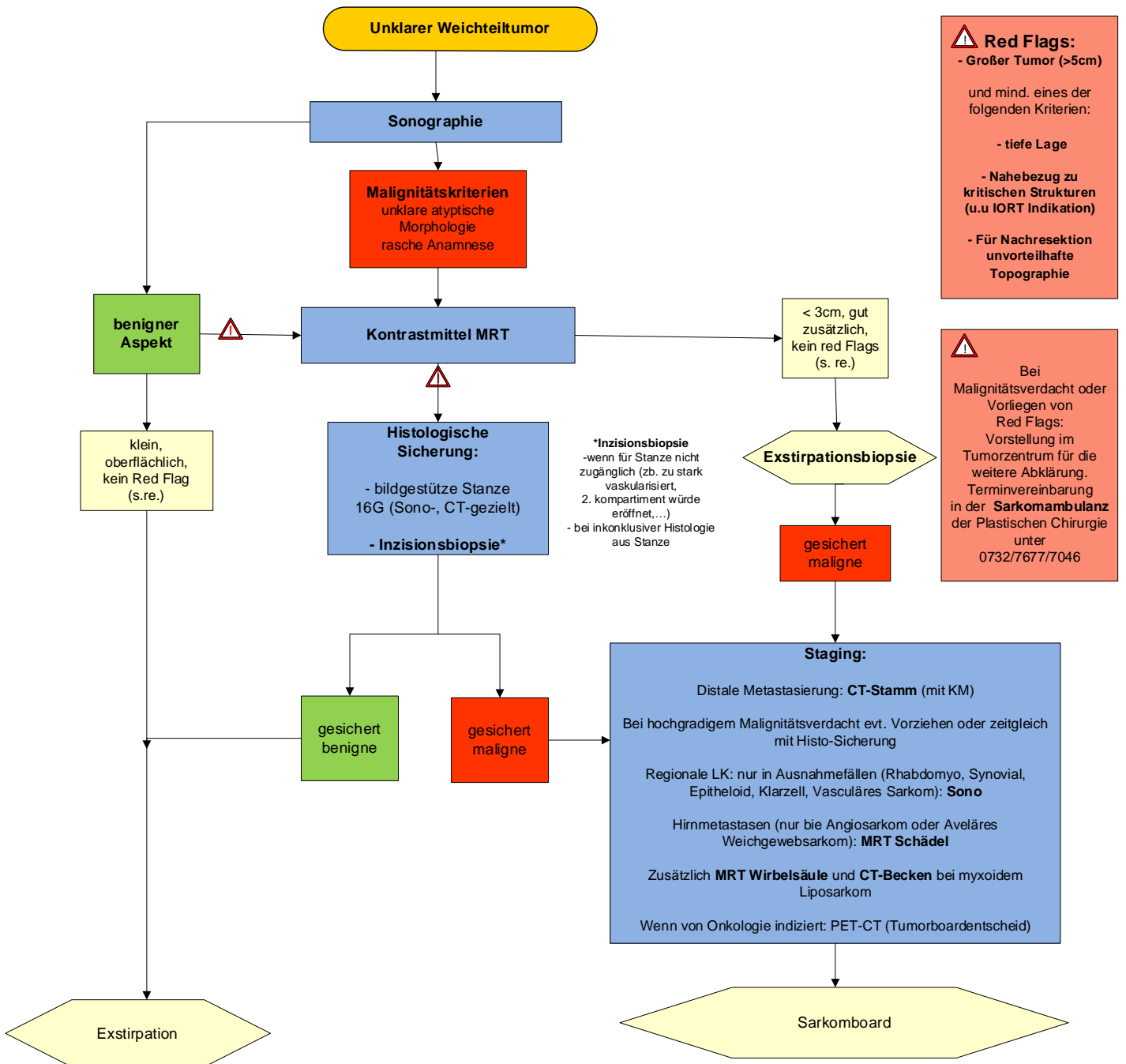
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ≤5cm
T2	Tumor >5 ≤10cm
T3	Tumor >10 und ≤15cm
T4	Tumor >15cm
Nx*	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0*	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen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

### 2.2 Stadieneinteilung - Extremitäten und oberflächlicher Stamm

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
IIIB	jedes T	N1	M0	jedes G	
IV	jedes T	jedes N	M1	jedes G	

### 2.3 Diagnostik



- Checkliste Tumorboard**
- Gesicherte Histologie
  - Lokale Bildgebung
  - TNM + AJCC Staging
  - ECOG Status
  - Relevante Komorbiditäten:
    - Cardiale Vorerkrankungen, Herzinsuffizienz (Cave: Doxorubicin)
    - Höhergradige Niereninsuffizienz (Cave: Ifosfamid)
  - Konkretes Therapiekonzept als Fragestellung

## 2.4 **Genetische Beratung**

Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer genetischen Tumorveranlagung liegt bei Menschen mit Weichgewebesarkomen zwischen 6 und 14 %.

### **Li-Fraumeni Syndrom**

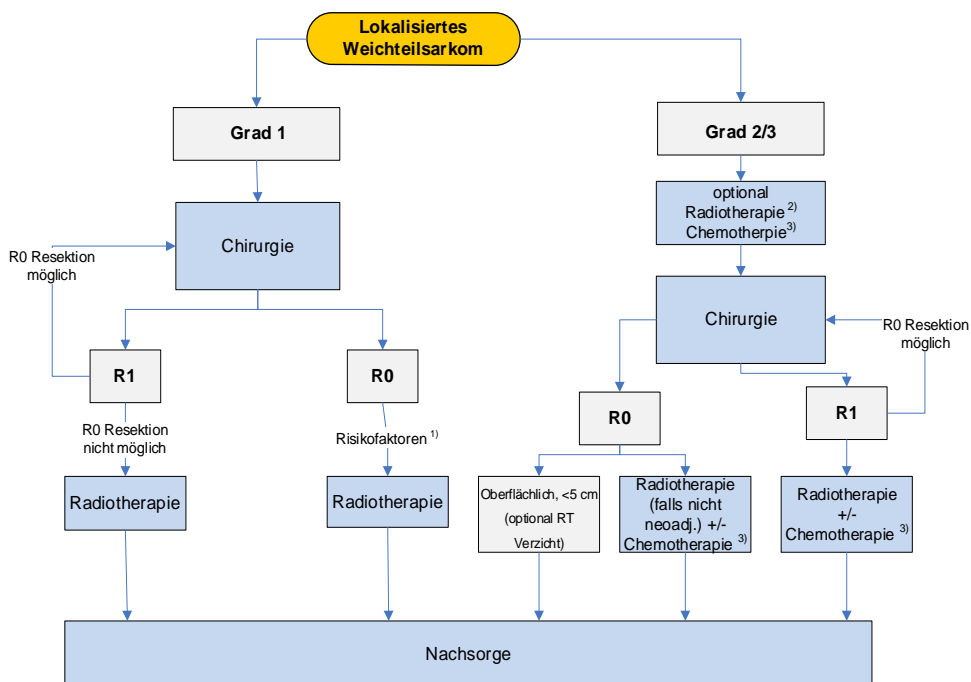
Eine genetische Untersuchung (TP53) soll angeboten werden, wenn die Kriterien zur klinischen Feststellung eines Li-Fraumeni Syndroms erfüllt sind:

- Diagnose eines Weichgewebesarkoms vor Vollendung des 46. Lebensjahres & Diagnose eines Li- Fraumeni Tumors (Weichgewebesarkom, Osteosarkom, Hirntumor, Choroidplexus-Tumor, prämenopausaler Brustkrebs, adrenokortikales Karzinom, Leukämie, Bronchial-Karzinom) bei einem Verwandten ersten oder zweiten Grades vor Vollendung des 56. Lebensjahres.
- Diagnose eines Weichgewebesarkoms bei einem Menschen, der vor Vollendung des 46. Lebensjahrs bereits an mindestens einem anderen Li-Fraumeni Tumor erkrankt ist.

### 3 Behandlungsplan

Durchführung Radiotherapie und Chemotherapie optional am jeweiligen Standort nach Besprechung im Sarkomboard.

#### 3.1 Lokalisiertes Weichteilsarkom, klinisch resektabel



#### Vorstellung Tumorboard:

- 1) nach histologischer Diagnosesicherung und Staging
- 2) postoperativ
- 3) Lokalrezidiv oder 1. Fernmetastasierung

#### 1) Risikofaktoren:

- Kritisch lokale Situation
- Knapper Resektionsabstand
- $T_u > 5$  cm
- Tiefe Lokalisation

Das Vorliegen eines Risikofaktors ist ausreichend für die Indikationsstellung

#### 2) Radiotherapie bevorzugt neoadjuvant

Ausnahme: chirurgisch nicht vertretbar wegen möglicher radiogener Wundheilungsstörungen (zB lokale Lappenplastik)

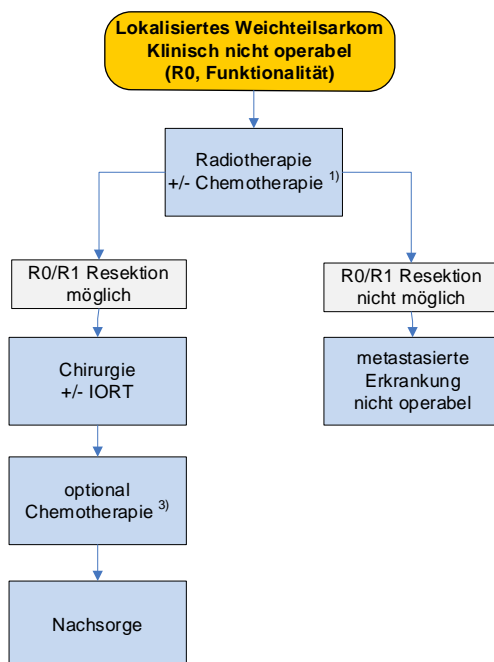
#### 3) optional Chemotherapie

Nach Nutzen/Risiko Abwägung (Alter, Komorbiditäten, cardiale und renale Funktion) bei Patienten mit chemosensitiven Hochrisikosarkomen

#### Hochrisikosarkom

- hoher Malignitätsgrad (Grad 3) und
- 5 cm und
- Tiefe Lokalisation

### 3.2 Lokalisiertes Weichteilsarkom, klinisch nicht resektabel



<sup>1)</sup> optional bei high grade Sarkomen mit chemosensitiver Histologie (Leiomyosarkom (LMS), Liposarkom (LPS), Synovialsarkom (SS), undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS)) bei +/- Chemotherapie

Evaluation simultane Radiochemotherapie mit Trabectedin bei myxoiden LPS  
ansonsten sequentiell

#### <sup>3)</sup>optional Chemotherapie

Evaluation adjuvante Chemotherapie nach individueller Nutzen/Risiko Abwägung

Patienten mit chemosensitiven Hochrisikosarkomen

Beachtung Sarculator Risikoanalyse

Durchführbarkeit einer Anthrazyklin-haltigen Kombinationstherapie

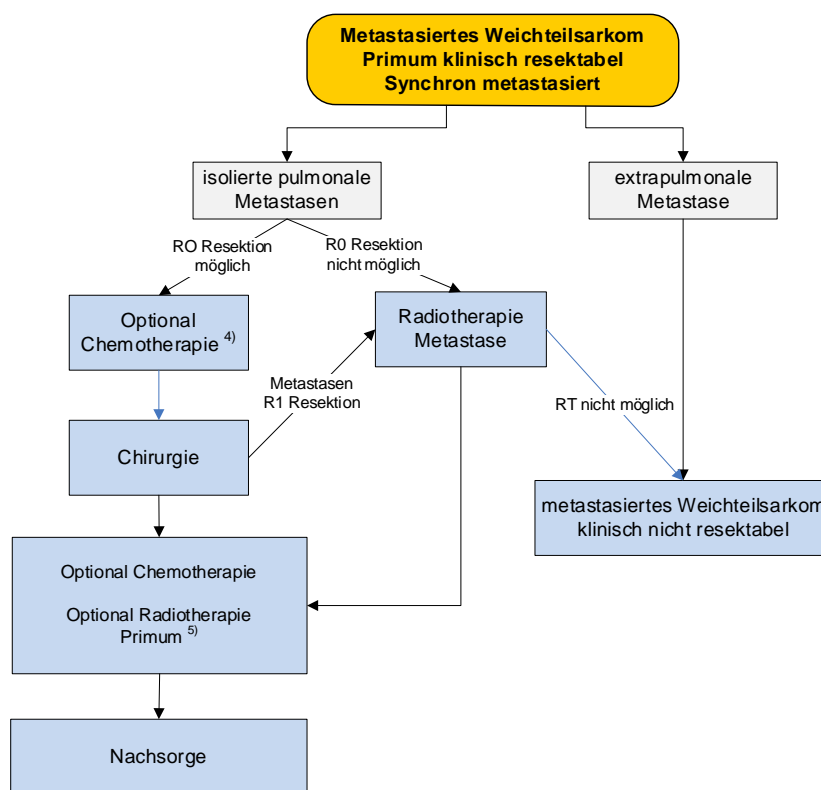
#### Hochrisikosarkom

- hoher Malignitätsgrad (Grad 3, optional Grad 2)
- Tumor > 5 cm und
- Tiefe Lokalisation



### 3.3 Metastasiertes Weichteilsarkom, klinisch resektabel

#### 3.3.1 Synchron metastasiert



#### <sup>4)</sup> optional Chemotherapie

Evaluation Chemotherapie nach individueller Nutzen/Risiko Abwägung

bei high grade Sarkomen mit chemosensitiver Histologie (Leiomyosarkom (LMS), Liposarkom (LPS), Synovialsarkom (SS), undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS))

Patienten mit chemosensitiven Hochrisikosarkomen

Beachtung Sarculator Risikoanalyse

Durchführbarkeit einer Anthrazyklin-haltigen Kombinationstherapie

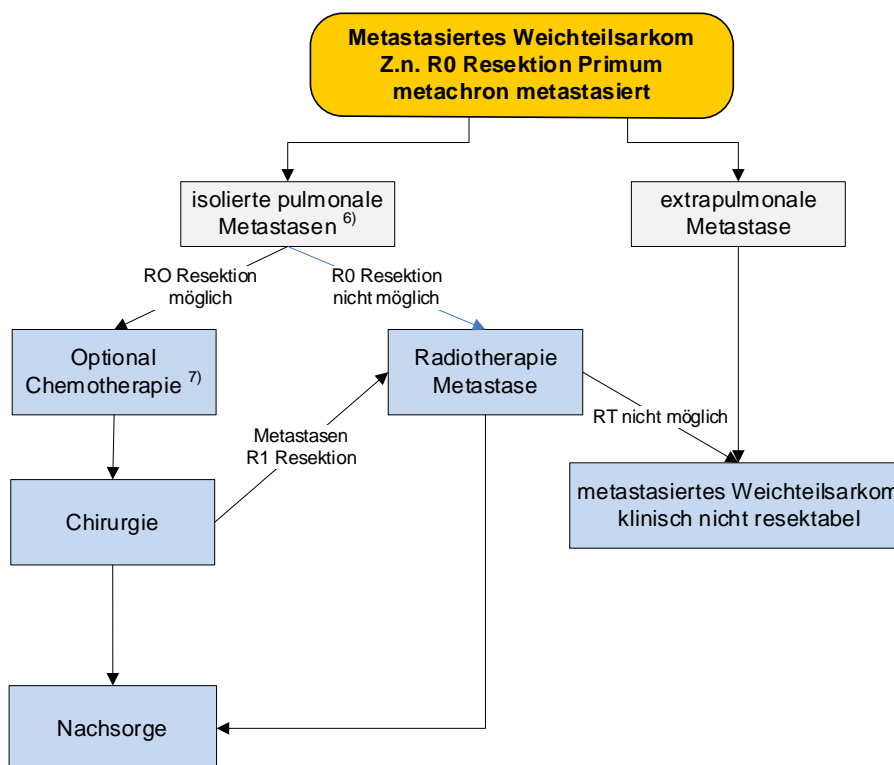
#### Hochrisikosarkom

- hoher Malignitätsgrad (Grad 3, optional Grad 2)
- Tumor > 5 cm und
- Tiefe Lokalisation

#### <sup>5)</sup> optional Radiotherapie Primum

wenn hohes Lokalrezidivrisiko und geringes systemisches Risiko

### 3.3.2 Metachron metastasiert



#### <sup>6)</sup> Entscheidungskriterien

- Möglichkeit R0 Resektion ohne ausgedehnten Parenchymverlust
- Dauer rezidivfreies Intervall (>12 Monate)
- Pleurale Beteiligung
- Anzahl der pulmonalen Metastasen
- Histologie

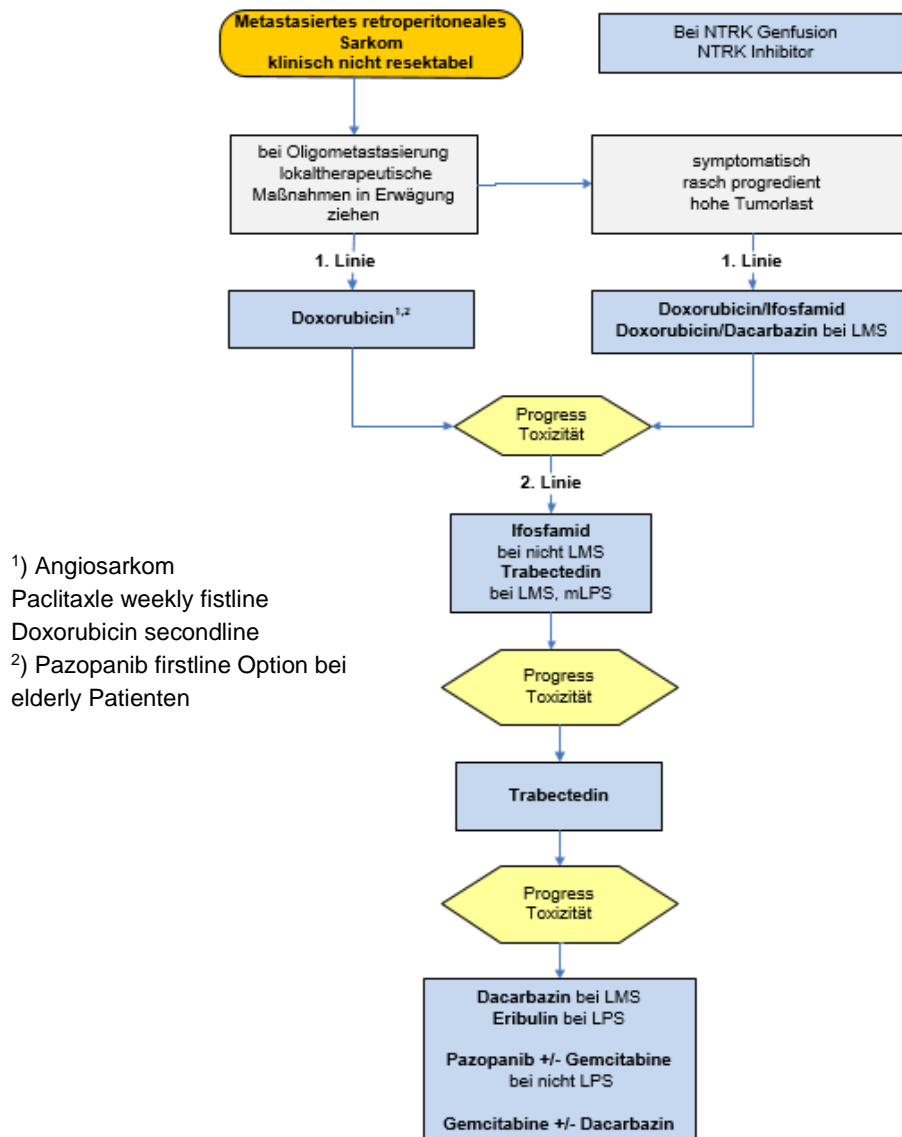
#### <sup>7)</sup> optional Chemotherapie

Evaluation Chemotherapie nach individueller Nutzen/Risiko Abwägung

bei high grade Sarkomen mit chemosensitiver Histologie (Leiomyosarkom (LMS), Liposarkom (LPS), Synovialsarkom (SS), undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS))

bei multiplen und/oder bilateralen pulmonalen Metastasen

### 3.3.3 Metastasiertes Weichteilsarkom, klinisch nicht resektabel



#### Abkürzungen:

LMS=Leiomyosarkom

LPS= Liposarkom

ddLPS=dedifferenziertes Liposarkom

mLPS=myxoides Liposarkom

#### Weitere mögliche Folgetherapien

##### Gemcitabin +/- Dacarbazin

alle Subtypen

bei LPS nach Trabectedin und Eribulin

##### Gemcitabin + Docetaxel

bei UPS, LMS

**4 Besondere klinische Situationen**

---

**5 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

**5.1 Nachsorge**

Die Evidenzlage im Hinblick auf die Durchführung und Gestaltung der Nachsorge ist unzureichend.

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 Nachsorge sollte individuell und risikoadaptiert erfolgen (Malignitätsgrad, histopathologischer Subtyp, Alter des Patienten, Art und Qualität der Lokaltherapie).

**5.2 Nachsorge Extremitätensarkome G2 und G3**

In den ersten 2 Jahren ab Tumorresektion sollen engmaschige Kontrollintervalle eingehalten werden, da in diesem Zeitraum die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv oder Auftreten einer Metastasierung am höchsten ist.

Jahr 1 und 2	Jahr 3 bis 5	Jahr 6 bis 10
Intervall: 3 Monate	Intervall: 6 Monate	Intervall: 12 Monate
Klinische Kontrolle	Klinische Kontrolle	Klinische Kontrolle
Labor	Labor	Labor
Tumorregion - kmMRT	Tumorregion - kmMRT	Tumorregion - kmMRT
Lunge – low dose CT	Lunge – low dose CT	Lunge – low dose CT

beim myxoiden Liposarkom zusätzlich  
CT Abdomen+Becken (lt. Nachsorgeschema)  
MRT Wirbelsäule 1xjährlich

**5.3 Nachsorge Extremitätensarkome G1**

Jahr 1 bis 5	Jahr 6 bis 10
Intervall: 6 Monate	Intervall: 12 Monate
Klinische Kontrolle	Klinische Kontrolle
Tumorregion - kmMRT	Tumorregion - kmMRT
Lunge – low dose CT	Lunge – low dose CT

beim myxoiden Liposarkom zusätzlich  
CT Abdomen+Becken (lt. Nachsorgeschema)  
MRT Wirbelsäule 1xjährlich

## 6 Literatur/Quellenangaben

Grundlagen der medizinischen Leitlinie sind die aktuellen Leitlinien der Onkopedia (Weichgewebssarkome des Erwachsenen, Stand April/2019, Kooperation DGHO, OeGHO, SGMO, SGH+SSH), der ESMO (Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Stand 2021) und der S3-Leitlinie Adulte Weichgewebssarkome (Stand 2021)

### Anhang 1 – 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%)

#### 1.1 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. Koamplifikation 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.

## 1.2 *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.

## 1.3 *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.

## 1.4 *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.

## 1.5 *Prognostische Faktoren*

Die Prognose wird neben den in die Stadieneinteilung eingehenden Parametern Grading, Tumorgröße und Lokalisation (tief – oberflächlich) u.a. auch durch den histopathologischen Subtyp, den Resektionsstatus und die Körperlokalisation mitbestimmt. Die Abhängigkeit von der Körperlokalisation ist durch 5-Jahresüberlebensraten von ca. 70-75% für Extremitätensarkome, 50% für retro-/intrapertoneale 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.

Eine 2010 durchgeführte Studie des Memorial Sloan Kettering Cancer Center ergab für die Stadien I,II und III 5- Jahres Überlebensraten von 86%, 72% und 52%.

## Anhang 2 - Diagnostik

### 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. Maligne Weichteiltumoren werden meist zufällig entdeckt, da sie – im Gegensatz zu den meist oberflächlich gelegenen benignen Weichteiltumoren – in der Regel tief liegen und keine (bzw. erst spät) Beschwerden verursachen.

An Stamm und Extremitäten wird etwa ein Drittel der malignen Weichteiltumoren oberflächlich – mit einem mittleren Durchmesser von 5 cm – diagnostiziert, zwei Drittel in tiefer Lokalisation – bei einem mittleren Durchmesser von 9 cm. Häufig wird eine Läsion erst im Zusammenhang mit einem Trauma entdeckt, was evtl. zu einer Missdeutung als posttraumatisches Hämatom führen kann. Insgesamt sind zum Diagnosezeitpunkt ca. 10 Prozent der Sarkome metastasiert. Es handelt sich vorwiegend um pulmonale Metastasen. Die Gesamtl mortalität von Sarkomen liegt bei zumindest 33 Prozent.

Etwa 75 Prozent werden histologisch als hoch maligne eingestuft. Nicht immer aber ist schnelle Größenzunahme gleichbedeutend mit Malignität. Rasches Wachstum kann zwar auch durch regressive Veränderungen (v.a. Einblutung und Zystenbildung) vorgetäuscht werden und ist zudem auch als typisch für einige benigne Läsionen wie die noduläre bzw. proliferative Faszitis oder die proliferative Myositis, sollte aber grundsätzlich als verdächtig betrachtet werden.

### 2.2 Bildgebende Diagnostik

Bei Vorliegen eines unklaren Weichteiltumors ist eine Sonografie durchzuführen. Liegen in der Sonografie Kriterien vor, welche den Verdacht eines malignen Tumors unterstützen, ist als weiterführende Diagnostik eine Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig.

Zur umfassenden Abklärung im MRT gehören neben nativen Sequenzen auch kontrastmittelunterstützte Sequenzen.

Besteht auch im MRT der Verdacht auf einen malignen Weichteiltumor, ist eine histologische Abklärung mittels Biopsie unumgänglich.

Bei Kontraindikationen für ein MRT oder V.a. auf eine ossäre Beteiligung sollte ein konventionelles Röntgen sowie eine Computertomographie (CT) durchgeführt werden.

Die systemische Ausbreitungsdiagnostik erfolgt nach histologischer Diagnosesicherung mittels einer CT-Untersuchung von Thorax und Abdomen/Becken. In Einzelfällen kann eine ergänzende PET-CT Untersuchung erwogen werden.

Bei einem Angiosarkom und alveolären Weichgewebssarkom sollte auch ein MRT Schädel durchgeführt werden.

### **2.3 Biopsie**

Bei Verdacht auf ein Weichgewebssarkom erfolgt die Biopsie nach Durchführung der lokalen Diagnostik, nicht vorher. Ziel ist es, ausreichend repräsentatives Tumorgewebe für die histopathologische, immunhistochemische und molekularpathologische Klassifikation zu erhalten. Die Biopsie sollte an der Institution erfolgen, an der auch die weitere interdisziplinäre Therapie durchgeführt wird. Sie soll mit dem Sarkom-erfahrenen Operateur geplant werden, der die definitive Tumorresektion durchführt.

Mögliche Verfahren sind die offene Inzisionsbiopsie oder die bildgebend gestützte Stanzbiopsie. Die Methode der Wahl ist die bildgeführte Nadelbiopsie (Ultraschall, eventuell CEUS – Contrast-Enhanced US, CT), bei der mindestens drei Nadelstanzzyylinder von mindestens 14G aus unterschiedlichen Tumorregionen gewonnen werden. Dieses Verfahren ist minimal invasiv und praktisch komplikationslos.

In onkologischen Zentren liegt die diagnostische Sicherheit der Stanzbiopsie bei 97%. Dementsprechend ist die Stanzbiopsie der Inzisionsbiopsie kaum unterlegen.

Im Falle einer Inzisionsbiopsie ist diese an den Extremitäten immer im Längsverlauf durchzuführen und die Wunddrainage am Ende des Hautschnittes und nicht abseits davon auszuleiten.

Bei kleinen (< 3 - 5 cm, Abhängigkeit von der Lokalisation) und oberflächlich (kutan, subkutan) lokalisierten Weichgewebstumoren kann eine primäre Resektion erwogen werden, wenn kein funktionelles Defizit zu erwarten ist

### **2.4 NTRK Genfusion**

Die Frequenz der NTRK Genfusion liegt bei den adulten Sarkomen unter 5%. Die häufigsten Subtypen sind das Spindelzellsarkom, myoperizytäre/myofibroblastische Tumore, der maligne periphere Nervenscheidentumor und das undifferenziertes pleomorphes Sarkom.

Der Nachweis erfolgt mittels Next-Generation-Sequenzierung (NGS) basierten Verfahren. Die Testung sollte frühzeitig bei WTS in lokal fortgeschrittenem (nicht resektabel) oder metastasiertem Stadium erfolgen.

## **Anhang 3 - 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.

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 Tumorresektionen (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.



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 die anschließende Resektion in IORT Bereitschaft überlegt werden.

### **3.1 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 ist zeitnah eine Nachresektion anzustreben. Anhand zweier aktueller Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Lokalrezidivrate trotz Nachresektion nach primär ungeplanten Resektionen signifikant gegenüber den primär R0-resezierten Tumoren erhöht ist und häufiger plastische Rekonstruktionen erforderlich sind, jedoch das Gesamtüberleben nicht beeinflusst wird.

### **3.2 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 verwendet 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.

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. 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]. 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 Tumordinfiltration 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

### **3.3 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 neoadjuvante Therapiekonzepte mit dem Ziel der lokalen Remission zum Tragen.

Plastische 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, -Netzen etc.) zusammen.

### **3.4 Lokalrezidiv**

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.

### **3.5 Lungenmetastasen**

20-25 % aller Patienten mit Weichgewebesarkom entwickeln im Laufe der Erkrankung Lungenmetastasen, wobei die Häufigkeit des Auftretens von Lungenmetastasen abhängig vom Grading ist (G3: 40-60 %). Die Lunge stellt mit einem Anteil von 65-80 % das Organ dar, welches am häufigsten von Metastasen des Weichgewebesarkoms betroffen ist. Die meisten Lungenmetastasen treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Resektion des Primärtumors auf.

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. Die bisher beste, jedoch indirekte Evidenz, dass die Resektion von Lungenmetastasen einen Überlebensvorteil für Patienten mit metastasiertem Weichgewebesarkom bietet, stammt aus der METASARC Studie der French Sarcoma Group, die 2017 veröffentlicht wurden. Die Analyse von 1619 Patienten mit ausschließlich metastasiertem Weichgewebesarkom zeigte eine signifikante Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, bei denen Metastasen unterschiedlicher Lokalisationen chirurgisch behandelt wurden. Da Lungenmetastasen mit 65 % die bei weitem häufigste Metastasenlokalisierung in dieser Kohorte darstellten, lässt sich aus diesen Ergebnissen auf ein verbessertes Überleben für die pulmonale Metastasektomie beim Weichgewebesarkom schließen.

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 (> 12 Monate)
- Histologie
- Anzahl und
- Lokalisation der Metastasen
- Ausschluss von extrapulmonalen Metastasen

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand des Patienten sollten neben dem operativen Vorgehen auch andere lokal ablativ Verfahren geprüft werden.

Bei metachron resezierten Lungenmetastasen soll keine additive Chemotherapie erfolgen.

### **3.6 Lymphknotenmetastasen**

Die generelle Indikation zur Lymphknotendissektion 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. Der Stellenwert der „Sentinel Node-Biopsie“ ist bei Weichgewebssarkomen nicht belegt.

#### Anhang 4 - Radiotherapie

Sarkome galten und gelten für viele onkologisch tätige Ärzte immer noch als strahlenresistent. Untersuchungen u.a. an Zellkulturen und Tiermodellen haben gezeigt, dass die Strahlensensibilität von Sarkomen ungefähr der von HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen entspricht. Sarkome können daher auch mit einer alleinigen, hochdosierten Radiotherapie lokal langfristig kontrolliert werden, insbesondere wenn der größte Tumordurchmesser weniger als 10cm beträgt.

Es ist zu beachten, dass im Gegensatz zu anderen malignen soliden Tumoren Sarkome nach einer definitiven RT (Radiotherapie) oft sehr langsam schrumpfen und avitale residuelle Raumforderungen noch jahrelang nachweisbar sein können.

Die Radiotherapie als eine wichtige Therapiemodalität in der Behandlung von Sarkomen kann prinzipiell in einer adjuvanten/additiven, neoadjuvanten oder definitiven Setting erfolgen. Zuletzt konnten durch die Anwendung moderner Therapietechniken wie IMRT (intensity-modulated radiotherapy), IGRT (image-guided radiotherapy) und IORT (intraoperative Radiotherapie) die Behandlungsergebnisse verbessert werden.

In einem rezenten Review mit einer Analyse von Daten aus 16 Studien mit 3958 Patienten konnte gezeigt werden, dass die RT bei Extremitätensarkomen zu einer Reduktion der Lokalrezidivrate führt. In einer retrospektiven SEER Analyse mit 6960 Patienten, von denen 47% eine RT erhielten, wurde erhoben, dass Patienten mit low grade Tumoren keinen signifikanten Vorteil im OS durch eine RT aufwiesen. Im Gegensatz dazu war das Überleben bei Patienten mit high grade Sarkomen und RT signifikant verlängert (73% vs. 63% 3aOS,  $p < 0.001$ ). Gingrich publizierte 2017 Daten von 27.969 Patienten der NCDB (National Cancer Database), er konnte darlegen, dass sowohl die neoadjuvante RT als auch eine adjuvante RT mit einem besseren OS assoziiert sind.

Vor jeder Tumorresektion bei Verdacht auf Sarkom ist eine Besprechung im Tumorboard mit abgeschlossenen Staging-Untersuchungen notwendig. Eine neoadjuvante oder definitive RT darf nur nach histologischer Sicherung eines malignen Tumors erfolgen.

Für die Indikationsstellung, Dosis und Fraktionierung einer Strahlentherapie können molekulare Marker in Ermangelung belastbarer Daten (noch) nicht eingesetzt werden.

Da Sarkome auch bei jungen Menschen auftreten ist das Thema Fertilität/Kinderwunsch speziell zu beachten.

#### 4.1 Neoadjuvante vs. adjuvante Radiotherapie

Die Frage, ob eine RT neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt werden sollte, ist nicht abschließend geklärt. Vorteile einer neoadjuvanten RT sind prinzipiell folgende:

- das Zielvolumen kann bei Vorhandensein eines manifesten Tumors besser definiert werden, damit ist das Risiko für einen sog. „geographic miss“, einem Verfehlen des tumortragenden Körperabschnitts, geringer. Zudem ist das bestrahlte Volumen kleiner, die erforderliche Dosis insgesamt niedriger und damit die Wahrscheinlichkeit für Spätnebenwirkungen wie Fibrosierung, Ödeme, Frakturen, Gelenkssteifheit, usw. reduziert. Damit kann mittel- und langfristig die Lebensqualität im Vergleich zu einer adjuvanten RT erhöht sein.
- die O<sup>2</sup> Konzentration ist im nicht vorbehandelten Gewebe höher, damit sollte die RT per se wirksamer sein.
- höhere Chance auf eine in-sano Resektion nach Vorbehandlung.

- das Abtöten von Tumorzellen könnte eine verminderte Verschleppung derselben lokal und systemisch bewirken, ev. könnte sich dies günstig auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Fernmetastasen auswirken.
- bei Entwicklung von Metastasen unter der neoadjuvanten RT ist die grundsätzlich geplante Resektion, die ev. mit einer hohen Morbidität einhergehen könnte, in manchen Fällen nicht sinnvoll – Stichwort biologische Selektion.

Nachgewiesen ist allerdings der Umstand, dass eine neoadjuvante RT zu vermehrten Wundheilungsstörungen führt (35% vs. 17%, p:0.01), relevant ist in der multivariaten Betrachtung auch die Tumorgroße und die anatomische Lage. Vermehrte Wundheilungsstörungen nach neoadjuvanter RT werden vor allem an der unteren Extremität beobachtet. Zudem ist eventuell nach einer neoadjuvanten RT die Beurteilung der Resektionsränder erschwert.

Insgesamt ergeben sich aus den großen Datenbanken klare Hinweise, dass die neoadjuvante RT bessere onkologische Ergebnisse erzielt als eine adjuvante Bestrahlung, wobei sich die bisher verfügbaren Daten vorwiegend auf Sarkome mit einem Durchmesser >5cm und schlechtem Differenzierungsgrad beziehen. In Hinblick auf histologische Subtypen dürften sich insbesondere myxoide Liposarkome aufgrund der hohen Strahlensensibilität für ein neoadjuvantes Verfahren eignen. Eine überdurchschnittliche Strahlensensibilität weisen auch synoviale Sarkome auf, im Gegensatz dazu gelten maligne periphere Nervenscheidentumoren als wenig strahlensensibel.

#### **4.2 Voraussetzungen für die Durchführung einer Radiotherapie**

Vorliegen eines Tumorboard-Beschlusses, einer MR Untersuchung bei neoadjuvanter und definitiver RT, nicht älter als 3 Wochen (bei sehr schnell wachsenden Tumoren ist eine Untersuchung unmittelbar, d.h. maximal 7 Tage, vor der RT Planung notwendig). Es ist anzustreben, die Lagerung des Patienten bzw. des tumortragenden Körperabschnitts am MR gleich zu gestalten wie bei der anschließenden Bestrahlungsplanung, um eine exakte Definition des Bestrahlungsvolumens zu ermöglichen.

Für die Planung einer adjuvanten oder additiven RT sollte grundsätzlich eine MR Untersuchung vor der Resektion vorliegen, bei unklaren postoperativen Verhältnissen hinsichtlich Resektionsstatus ist eine MR für die Planung der RT nötig.

#### **4.3 Optimales Timing**

OP nach neoadjuvanter RT: 4 Wochen nach der letzten RT

nach primärer Resektion: RT Beginn nach abgeschlossener Wundheilung, frühestens 3 Wochen postoperativ

#### **4.4 R1-Resektion**

Nach R1-Resektion steigt das Risiko für ein Lokalrezidiv nach additiver RT ungefähr um den Faktor 2-3 gegenüber einer R0-Resektion, verbunden mit einem schlechteren OS. Eine Nachresektion wird als sinnvoll angesehen, wenn diese chirurgisch mit vertretbarer Morbidität möglich ist. Nach R1-Resektion wird die lokale Rezidivrate trotz additiver RT auf 15-35% geschätzt.

In einer retrospektiven Auswertung ließ sich zeigen, dass Strahlendosen >64Gy die Lokalrezidivrate nach R1 Resektion von 29% auf 13% signifikant reduzieren.

Falls trotz neoadjuvanter RT eine R1-Resektion resultiert, ist wissenschaftlich nicht gesichert, ob eine additive RT (sog. Boost) nach Abschluss der Wundheilung das Therapieergebnis verbessert. Da die Chance besteht, dass die verbliebenen mikroskopischen Tumorzellresiduen im weiteren Verlauf noch postmitotisch absterben, ist eine R1-Resektion nach neoadjuvanter RT nicht mit einem sehr hohen Lokalrezidivrisiko verbunden. Aufgrund

der vorliegenden Daten und aus strahlenbiologischen Überlegungen kann ein Boost nicht routinemäßig empfohlen werden. Eine IORT ist wegen der hohen lokalen Dosis und des geringen Zeitabstands zur neoadjuvanten RT theoretisch effektiver.

#### 4.5 IORT

Sollte anhand der klinischen Information schon im Vorfeld zu erwarten sein, dass keine Resektion im Gesunden möglich ist, ist die Möglichkeit einer IORT zu erwägen.

#### 4.6 Definitive Radiotherapie

Eine definitive RT sollte grundsätzlich vermieden werden, sollten aber die Umstände (medizinische Inoperabilität, Patientenwunsch) keine chirurgische Intervention erlauben, ist eine definitive RT mit kurativer Zielsetzung durchzuführen.

#### 4.7 Überblick Radiotherapie-Indikationen (diverse nationale und internationale Leitlinien)

In den Leitlinien der **ESMO** (2018) werden folgende Indikationen für eine RT nach weiter Exzision angeführt: Differenzierungsgrad 2 und 3, tiefliegender Tumor, Größe > 5cm. Keine Indikation für eine RT wird gesehen nach einer „echten“ Kompartiment-Resektion. Nach interdisziplinärer Diskussion sind Ausnahmen möglich.

**SOP CCC AKH Wien 2017:** Nur nach radikaler Resektion (Kompartiment-Resektion oder Amputation über dem tumortragenden Kompartiment) und nach weiter Tumorresektion von niedrig malignen, subkutan-suprafaszial liegenden, kleinen Tumoren (T1a G1/2) kann auf eine adjuvante Strahlentherapie verzichtet werden.

**Onkopedia, DGHO April 2019:** bei G1 Tumoren: nach marginaler und intraläsionaler Resektion (Anmerkung: falls keine R0-Nachresektion möglich ist).

Bei G2 und 3 Tumoren:

1. nach intraläsionaler Resektion (Anmerkung: bei R2: vorherige Nachresektion erforderlich)
2. nach R1-Resektion (Anmerkung: vorherige Nachresektion, falls möglich)
3. nach R0-Resektion bei tief infiltrativ wachsenden und großen Tumoren (Anmerkung: in Abhängigkeit von Lokalisation, Histologie und individuellen Risikofaktoren)

#### NCCN 2.2019:

Laut flow charts: nach weiter Resektion und low grade, keine angemessenen onkologischen Resektionsränder: neben Nachresektion, Observanz (bei  $\emptyset < 5\text{cm}$  und G1) auch RT zu überlegen (Empfehlungsgrad 2B für  $\emptyset < 5\text{cm}$  und G1, Empfehlungsgrad 1 für  $\emptyset > 5\text{cm}$  und G1).

Bei Tumoren unter 5cm und G2 oder G3: neben alleiniger Resektion auch neoadjuvante oder adjuvante RT empfohlen.

Bei Tumoren über 5cm und G2 oder G3: adjuvante RT oder adjuvante Radiochemotherapie, neoadjuvante RT oder neoadjuvante Radiochemotherapie.

Bei Tumoren über 5cm und G2 oder G3, die nicht oder nur mit relevanten funktionellen Folgen sind: definitive RT oder definitive Radiochemotherapie.

Laut ausführlichem Text: nach Resektion von G1 Tumoren egal welcher Größe und einem Resektionsrand >10mm oder bei intakter Faszie ist keine adjuvante Therapie nötig. Bei einem Resektionsrand <10mm oder nicht intakter Faszie kann eine Re-Resektion nötig sein, Tumorboardentscheidung ob neuerliche OP oder Observanz. Adjuvante RT wird empfohlen bei einem Resektionsrand <10mm oder nicht intakter Faszie.

Stadium II und III (Cave: AJCC nicht TNM): keine ganz klar nachvollziehbare Empfehlung angeführt.

Nicht resektable oder nur mit relevanter funktioneller Einschränkung resektable Sarkome können mit primärer RT, Chemotherapie oder Radiochemotherapie behandelt werden. Bei Ansprechen und dem Erreichen einer Resektabilität ist die OP indiziert.

#### **4.8 Radiotherapie-Indikationen für die vorliegende Leitlinie**

Nach Berücksichtigung aller vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse werden für die vorliegende Leitlinie folgende Indikationen für eine RT gesehen:

Grundsätzlich sollten Tumoren, die aufgrund der klinischen (maximaler Tumordurchmesser, oberflächliche oder tiefe Lage) und der histologischen Befunde (Malignitätsgrad), antizipiert einer adjuvanten RT zugeführt werden müssten, neoadjuvant bestrahlt werden, dieses gilt insbesondere für Tumoren, die nicht an der unteren Extremität lokalisiert sind. Sollte von chirurgischer Seite allerdings ein hohes Risiko für eine postoperative Wundheilungsstörung nach neoadjuvanter RT bestehen, sollte eine primäre Resektion durchgeführt werden mit dann entsprechender adjuvanter Therapie.

Ausgenommen von einer neoadjuvanten und adjuvanten RT sind Sarkome unter 5cm Durchmesser, histologisch G1 und oberflächlicher Lage, wobei alle 3 Kriterien vorliegen müssen. Bei niedrigem Rezidivrisiko, trotz Fehlen der oben genannten günstigen Kriterien, insbesondere bei Tumordurchmesser über 5cm und Grading 1, kann im Tumorboard nach interdisziplinärer Diskussion auf eine ergänzende RT verzichtet werden.

#### **4.9 Dosisempfehlung**

**neoadjuvante RT:** 50Gy/ED2Gy, sollte anhand der klinischen Information schon im Vorfeld zu erwarten sein, dass keine Resektion im Gesunden möglich ist, kann als Alternative zu einer IORT (s.o.) auch ein SIB (simultan integrierter Boost) im Areal der zu vermutenden R1 Resektion im Tumorboard diskutiert werden (Dosis z.B. 25x2Gy/25x2.3Gy).

Nur beim myxoiden Liposarkom kann als Alternative zu 50Gy auch die Applikation einer Dosis von 36Gy/ED2Gy angedacht werden, da im DOREMY Trail (J.Lansu, JAMA Oncol.2020) bei gutem Ansprechen und einer lokalen Kontrollrate von 100% die Wundkomplikationsrate nur 17% betrug. Die Entscheidung zur Dosisreduktion muss im Tumorboard getroffen werden.

**adjuvante und additive RT:** zu Beginn großvolumige RT bis 50Gy (ehemaliger Primärtumor mit Sicherheitsabstand und Einschluss der Narbe und ev. vorhandene Drain-Austrittsstellen), dann Boost bis 60Gy (ehemaliger Primärtumor mit verkleinertem Sicherheitsabstand). Sollte nach einer R1 bzw. R2 Resektion keine weitere OP durchgeführt werden, sind diese Areale weiter bis 66 bzw. 70Gy aufzusättigen.

**definitive RT:** zumindest 70Gy/ED2Gy, je nach klinischem Befund, Prognose, Begleiterkrankungen eventuell Vorstellung am MedAustron zur Therapie mit Protonen.

**IORT:** nach 50Gy/ED2Gy perkutan neoadjuvant grundsätzlich bei R1 oder R2 Resektion 12Gy, bei Rx Resektion (klinische Beurteilung durch den plastischen Chirurgen intraoperativ) 10Gy.

#### **4.10 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.



#### 4.11 Neoadjuvante Radiochemotherapie

Ansätze wie eine kombinierte Radiochemotherapie können interdisziplinär diskutiert werden, allerdings ist ein optimales Vorgehen nicht etabliert bzw. nicht durch prospektive Studien belegt. Die Rate an Therapie-assoziierten Nebenwirkungen kann dadurch erhöht werden.

Beim Subtyp der myxoiden Liposarkome sollte eine Evaluierung einer simultanen Radiochemotherapie im Tumorboard erfolgen, insbesondere bei high risk Situationen. In der TRASTS Studie (Trabectedin and radiotherapy in soft-tissue sarcoma study: An international, prospective, phase II trial in localized myxoid liposarcoma) konnte gezeigt werden, dass Trabectedin (3 Zyklen) in Kombination mit Radiotherapie (45 Gy in 25 Fraktionen) wirksam und gut verträglich ist.

#### Anhang 5 - Chemotherapie

ausgenommen Dermatofibrosarkome protuberans, Klarzellsarkome, maligner peripherer Nervenscheidentumor, epitheloide Sarkome, solitär fibröser Tumor, inflammatorischer myofibroblastischer Tumor, Karzinosarkome, epitheloides Hämangioepitheliom

#### 5.1 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, bestehend aus Operation und in den meisten Fällen zusätzlicher Strahlentherapie, an einem Lokalrezidiv oder dem Auftreten von Fernmetastasen zu versterben. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen abhängig von der Lokalisation bei etwa 50-80 %. Inzwischen existieren Nomogramme für Weichgewebesarkome im Bereich der Extremitäten, die eine relativ genaue Abschätzung des Rückfallrisikos erlauben und neben der Lokalisation und Graduierung auch das Alter des Patienten und den histologischen Subtyp berücksichtigen.

Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie wird international uneinheitlich bewertet. In den aktuell gültigen Leitlinien wird eine adjuvante Chemotherapie nicht generell empfohlen, es sollte eine individuelle Nutzen/Risiko Abwägung erfolgen.

Die Daten der beiden größten prospektiven, randomisierten (EORTC-)Studien zeigen 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 im Bereich der Extremitäten (>5cm, hoher Malignitätsgrad, tiefe Lokalisation), die eine ausreichend dosierte (Kombinations-) Chemotherapie erhielten.

Aufgrund der besonderen Bedeutung des Tumorgradings sowohl für die Prognose als auch für das Ansprechen auf Chemotherapie, führte die französische Sarkomstudiengruppe eine retrospektive Analyse durch. Diese zeigt den Effekt der adjuvanter CTx in Abhängigkeit vom histopathologischen Malignitätsgrad. Das metastasenfremie Überleben und das Gesamtüberleben mit adjuvanter Chemotherapie lagen bei G3-Sarkomen um 9% ( $p=0,01$ ) bzw. 13% ( $p=0,0002$ ) höher als in der chemotherapiefreien Kontrollgruppe. Es fanden sich keine signifikanten Vorteile bei G2-Sarkomen

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.

Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach einer Nutzen/Risiko Abwägung (Alter, Komorbiditäten, cardiale und renale Funktion) bei Patienten mit Hochrisikosarkomen in Betracht gezogen werden.

Da Sarkome auch bei jungen Menschen auftreten ist das Thema Fertilität/Kinderwunsch speziell zu beachten.

### **Hochrisikosarkom**

- hoher Malignitätsgrad (Grad 3, optional Grad 2) und
- Tumor >5 cm und
- tiefe Lokalisation
- bzw. UICC Stadium III (mit G3)

Es sollte eine anthrazyklinhaltige Kombinationstherapie Verwendung finden, überlicherweise eine Kombination von Epirubicin mit Ifosfamid. Da Dacarbazin bei Leiomyosarkomen eine bessere Wirksamkeit aufweist, wird als adjuvantes Chemotherapie Schema bei Leiomyosarkomen eine Kombination aus Anthrazyklinen und Dacarbazin empfohlen.

Synovialsarkome weisen eine vergleichsweise höhere Chemosensitivität auf. Insbesondere bei Patienten mit Synovialsarkomen sollte in der adjuvanten Situation eine Kombination mit höher dosierten Ifosfamid angestrebt werden

Adjuvante Chemotherapie:

Epirubicin/Ifosfamid

Ausnahme Leiomyosarkom -> Doxorubicin/Dacarbazin

## **5.2 Neoadjuvante Chemotherapie**

Bei Weichgewebesarkomen mit hohem Rezidivrisiko (> 5cm, tiefsitzend, G2/3) und chemosensiblen Subtyp kann eine neoadjuvante Chemotherapie angeboten werden. Neoadjuvant bei Patienten im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes, bei denen nicht zuverlässig eine R0 Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erreicht werden kann. Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte eine Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapie sein. Eine positive Neubewertung der präoperativen Chemotherapie mit Anthrazyklin/Ifosfamid erfolgte durch die Ergebnisse der ISG-STG 1001-Studie.

Die OP erfolgt in der Regel innerhalb von 3-4 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie. Die bisher für diese Situation beschriebenen Ansprechraten liegen im Bereich zwischen 16 und 34 %. Die präoperative Chemotherapie wird in der Regel sequentiell zur Radiotherapie erfolgen.

Eine Analyse der Italienischen Sarkomgruppe zeigt eine Nichtunterlegenheit einer alleinigen präoperativen Chemotherapie mit 3 Zyklen im Vergleich mit der zusätzlichen Gabe von 2 postoperativen Gabe.

Da Dacarbazin bei Leiomyosarkomen eine bessere Wirksamkeit aufweist, wird als neoadjuvantes Chemotherapie Schema eine Kombination aus Anthrazyklinen und Dacarbazin empfohlen.

neoadjuvante Chemotherapie:

Epirubicin/Ifosfamid

Ausnahme Leiomyosarkom -> Doxorubicin/Dacarbazin



## 5.3 Palliative Chemotherapie

### 5.3.1 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.

Bei Angiosarkomen sollte Paclitaxel als Erstlinientherapie gewählt werden.

### 5.3.2 secondline Chemotherapie

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

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 oralen MDM2 Inhibitor Milademetan bei Patienten mit nicht resektablen oder metastasierten dedifferenzierten Liposarkom nach mind. einer

Vorthherapie (incl. einer Anthrazyklin basierten Therapie), es wird die Effektivität und Sicherheit von Milademetan versus Trabectedin geprüft.

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 oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline. Bei DDLPS und PLPS kommt Eribulin auch als Zweitlinie in Betracht. Bei den myxoiden LP ist Trabectedin als Zweitlinientherapie zu bevorzugen.

Bei Angiosarkomen ist Doxorubicin in Zweitlinie zu wählen.

Bei den undifferenzierten pleomorphen Sarkomen ist in der Zweitlinientherapie eine Kombination mit Gemcitabin/Docetaxel zu erwägen (cave: Toxizität).

### 5.3.3 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 Ansprechrate 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 - Chemotherapieprotokolle

### **Doxorubicin mono**

Doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup>, 6 Zyklen, WH Tag 22

### **Epirubicin/Ifosfamid (neoadjuvant)**

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

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

WH Tag 22

3-6 Zyklen

### **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> Tag 1

DTIC 450mg/m<sup>2</sup> Tag 1 + 2

6 Zyklen WH Tag 21

### **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

### **Gemcitabin/Docetaxel**

Gemcitabin 900 mg/m<sup>2</sup> Tag 1 und 8

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 8

WH Tag 22

### **Paclitaxel**

### **Pazopanib/Gemcitabin**