



CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Weichteilsarkome

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Weichteilsarkome – Leitlinien 2023



onkopedia leitlinien



2019

Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen



2021



SPECIAL ARTICLE

Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

S3-Leitlinie

2022

Adulte Weichgewebesarkome

Version 1.1 - Juni 2022

AWMF-Registernummer: 032/044OL

255 Seiten



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Soft Tissue Sarcoma

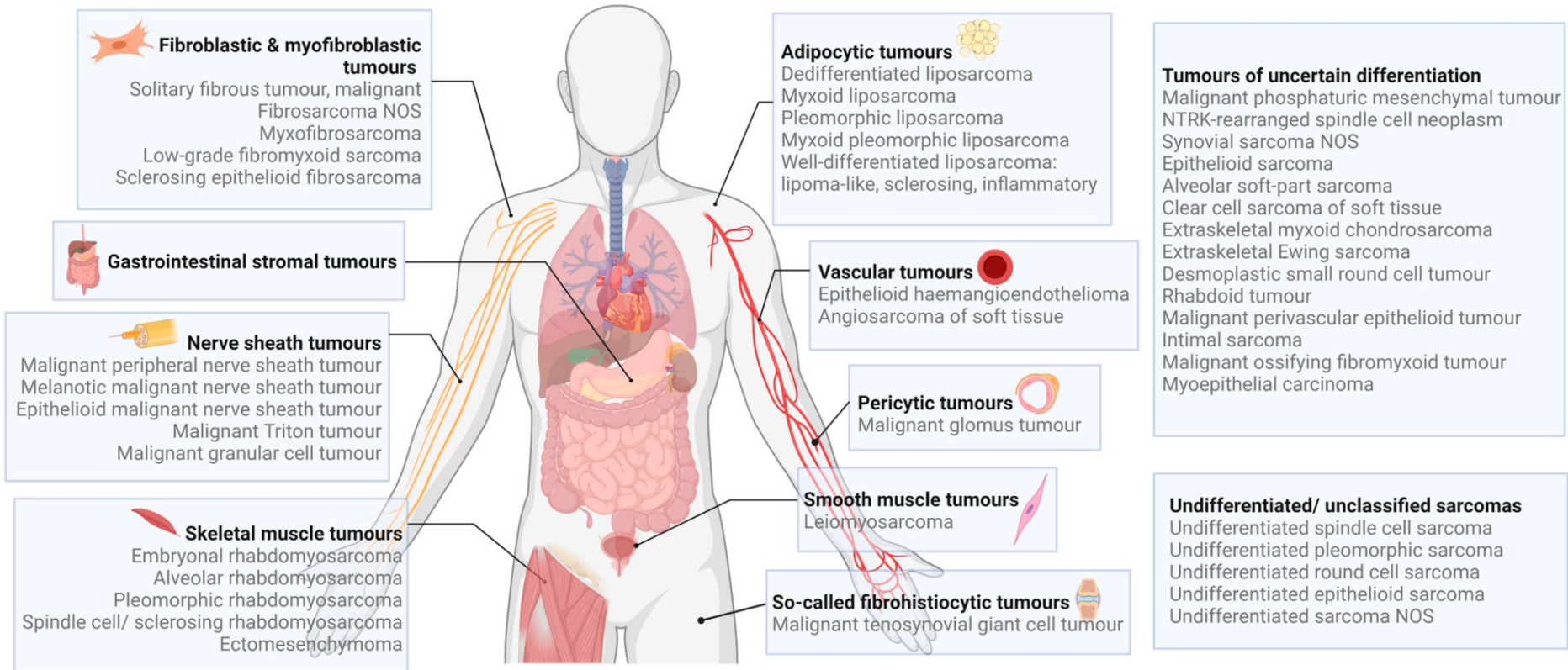
Version 2.2023 — April 25, 2023

NCCN.org

126 Seiten

Weichteilsarkome – WHO-Klassifikation 2020

Malignant Soft Tissue Sarcomas



Teo AYT et al, *Cancer* 2023;15:577

- n = 137 verschiedene Entitäten (*Sbaraglia M et al, Pathologica* 2021;11:70-84)

Histologischer Subtyp	N	Anteil in %
Gastrointestinale Stromatumoren	1.353	21,9
Sarkome, nicht weiter spezifiziert (NOS)	1060	17,1
Komplexe Neoplasien (ohne Synovialsarkome)	761	12,3
Leiomyosarkome	710	11,5
Liposarkome	639	10,3
Angiosarkome	399	6,5
Fibrosarkome (außer pleomorphe Sarkome, Dermatofibrosarkome)	299	4,8
Pleomorphe Sarkome (früher maligne fibröse Histiozytome (MFH))	271	4,4
Dermatofibrosarkome	192	3,1
Synovialsarkome	124	2,0
Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)**	112	1,8
Rhabdomyosarkome	87	1,4
Ewing-Sarkome	76	1,2
Phylloides-Tumoren	56	0,9
Chondrosarkome	31	0,5
Chordome	12	0,2
Osteosarkome	5	0,1
Tenosynoviale Riesenzelltumoren	1	0,0
Gesamt	6.188	100

Weichteilsarkome: Verteilung

Weichteilsarkome: Verteilung (2013)

Histologischer Subtyp	n	Anteil in %
Angiosarkome	135	5,7
Chondrosarkome	16	0,7
Chordome	6	0,3
Ewing-Familie	31	1,4
Fibrosarkome (außer pleomorphe Sarkome, Dermatofibrosarkome)	231	9,7
Dermatofibrosarkome	29	1,2
Pleomorphe Sarkome (früher maligne fibröse Histiocytozytome (MFH))	149	6,3
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	11	0,5
Leiomyosarkome	352	14,8
Liposarkome	549	23,1
Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)**	23	1,0
Osteosarkome	4	0,2
Rhabdomyosarkome	52	2,2
Synovialsarkome	108	4,5
- Klarzellsarkome	18	0,8
Sarkome, nicht weiter spezifiziert	658	27,6
- Epitheloide Sarkome	28	1,2
Komplexe Neoplasien (ohne Synovialsarkome)	27	1,2
- Alveoläre Weichgewebssarkome	10	0,3
Riesenzellneoplasien	1	0,0
Gesamt		100

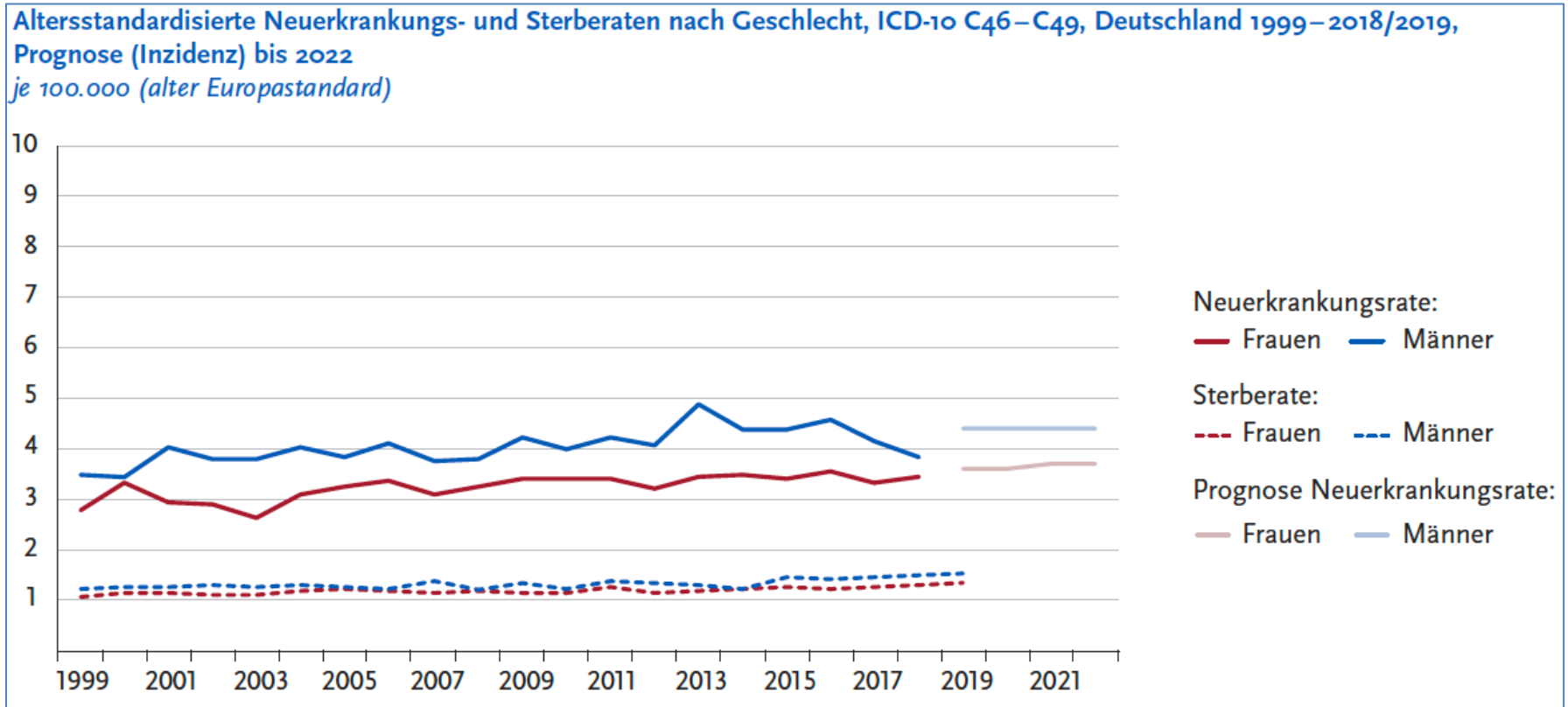
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>

Weichteilsarkome: Epidemiologie

- Jährliche Inzidenz (ohne GIST) ca. 4,8/100.000 Männer und 4,6/100.000 Frauen in Deutschland (*Ressing M et al, BMC Public Health 2018;18:235*)
- Mittleres Erkrankungsalter 69 Jahre (M + F)
- Relative 5-Jahres-Überlebensraten 64% für Männer und 49% für Frauen
 - Bei Weichgewebesarkomen der Haut (v.a. Dermatofibrosarcoma protuberans) $\geq 90\%$, bei Weichgewebesarkomen des Mediastinums oder des Herzens $< 15\%$
- In der untersten Altersgruppe (< 5 J.) erkranken etwa 11 von 1.000.000 Kindern.

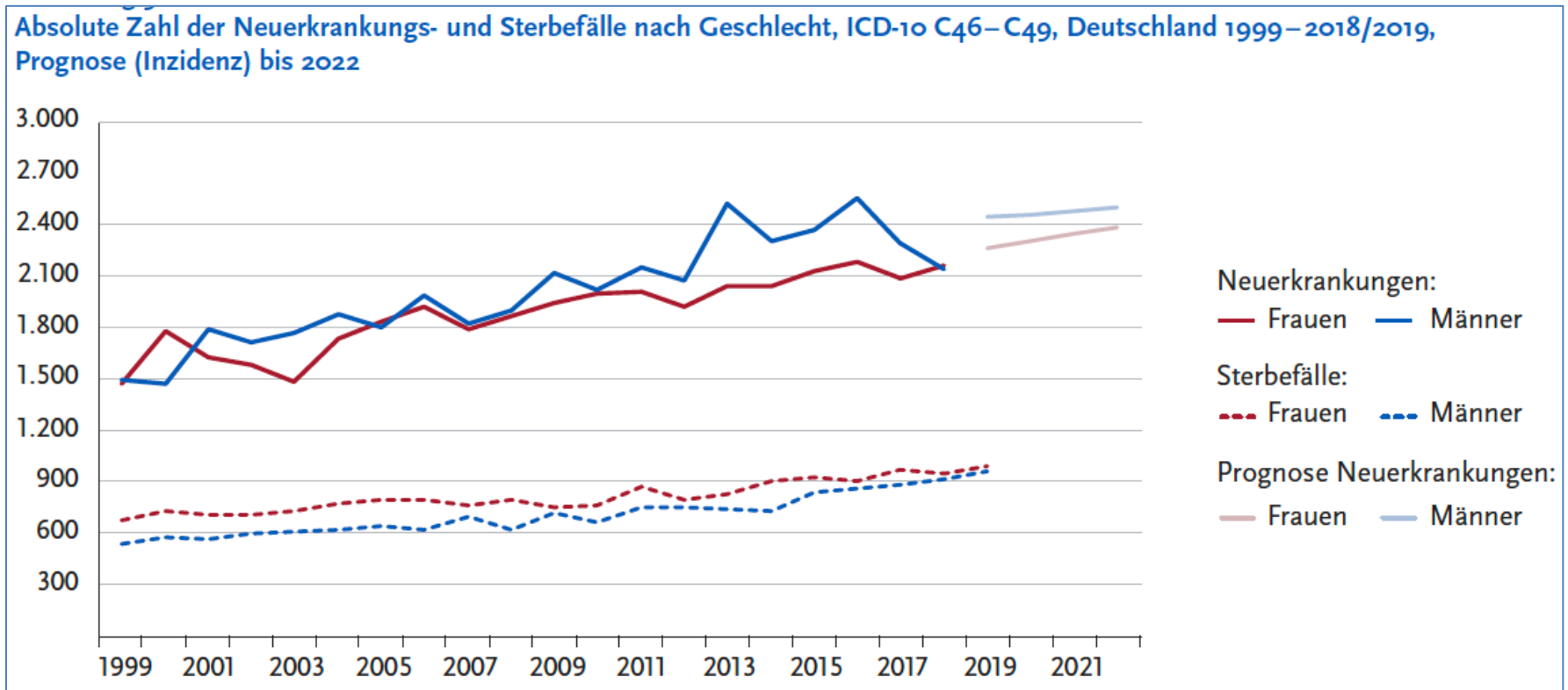
Weichteilsarkome: Inzidenz und Mortalität

Pro 100.000

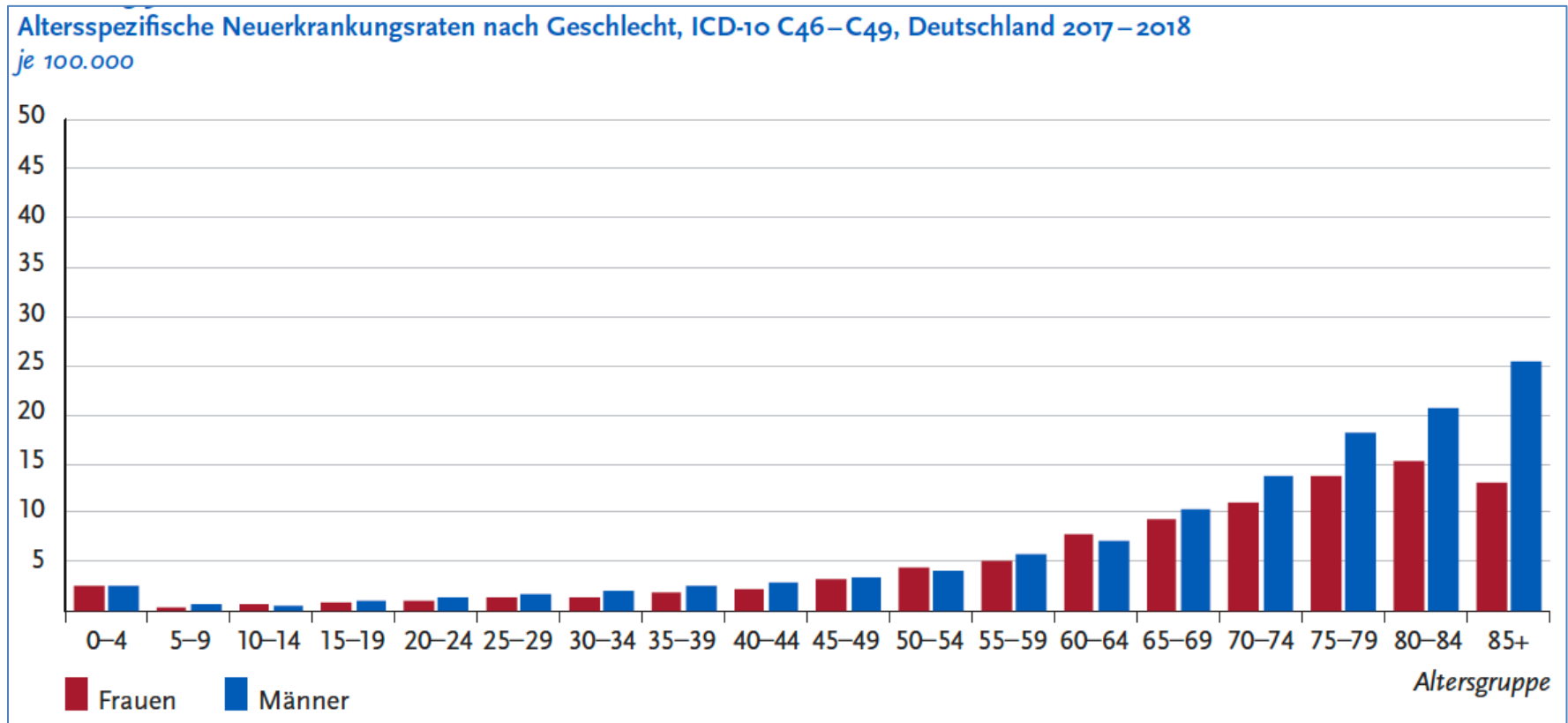


Weichteilsarkome: Inzidenz und Mortalität

Absolutzahlen

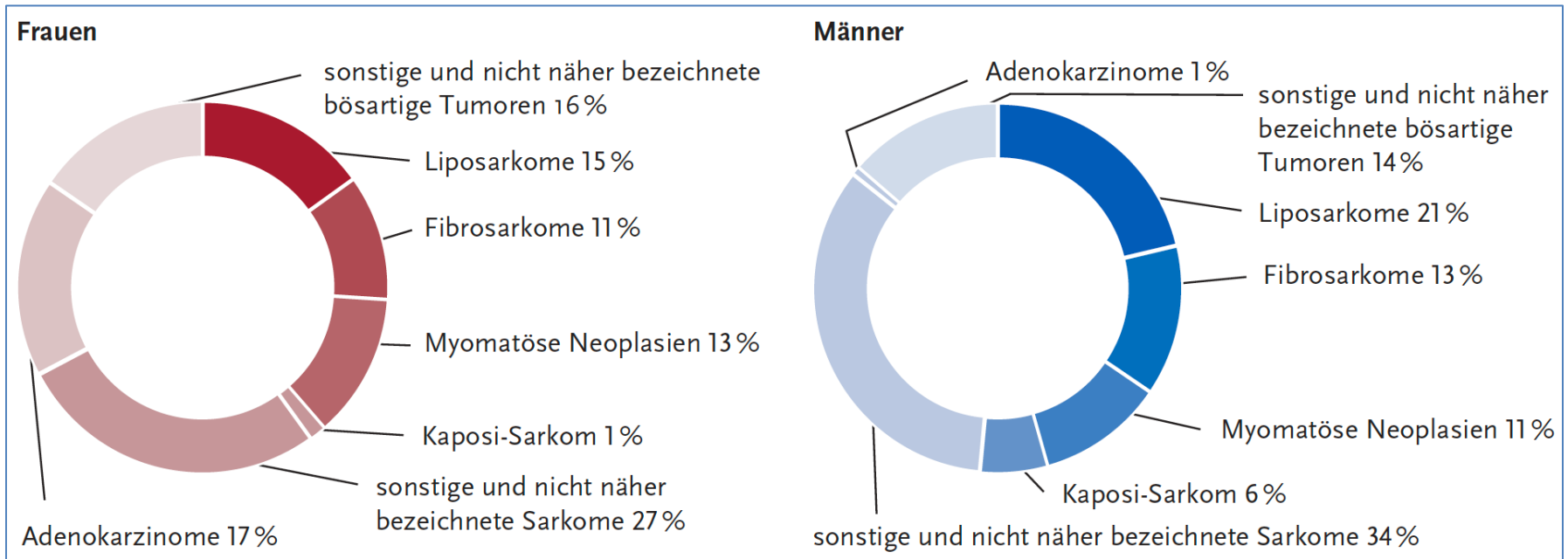


Weichteilsarkome: Inzidenz nach Alter

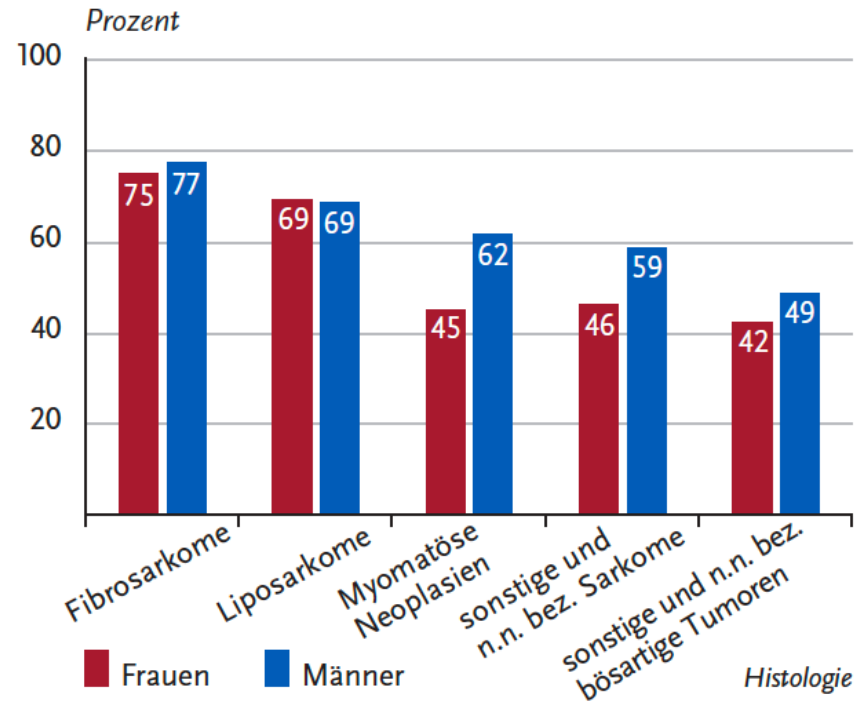
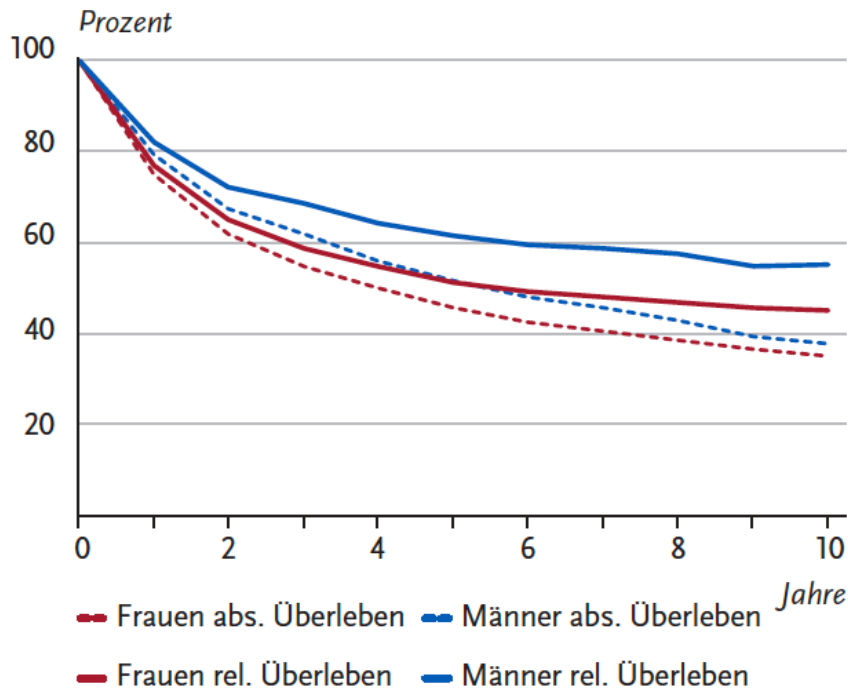


https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c46_c49_weichteilgewebe.pdf?__blob=publicationFile

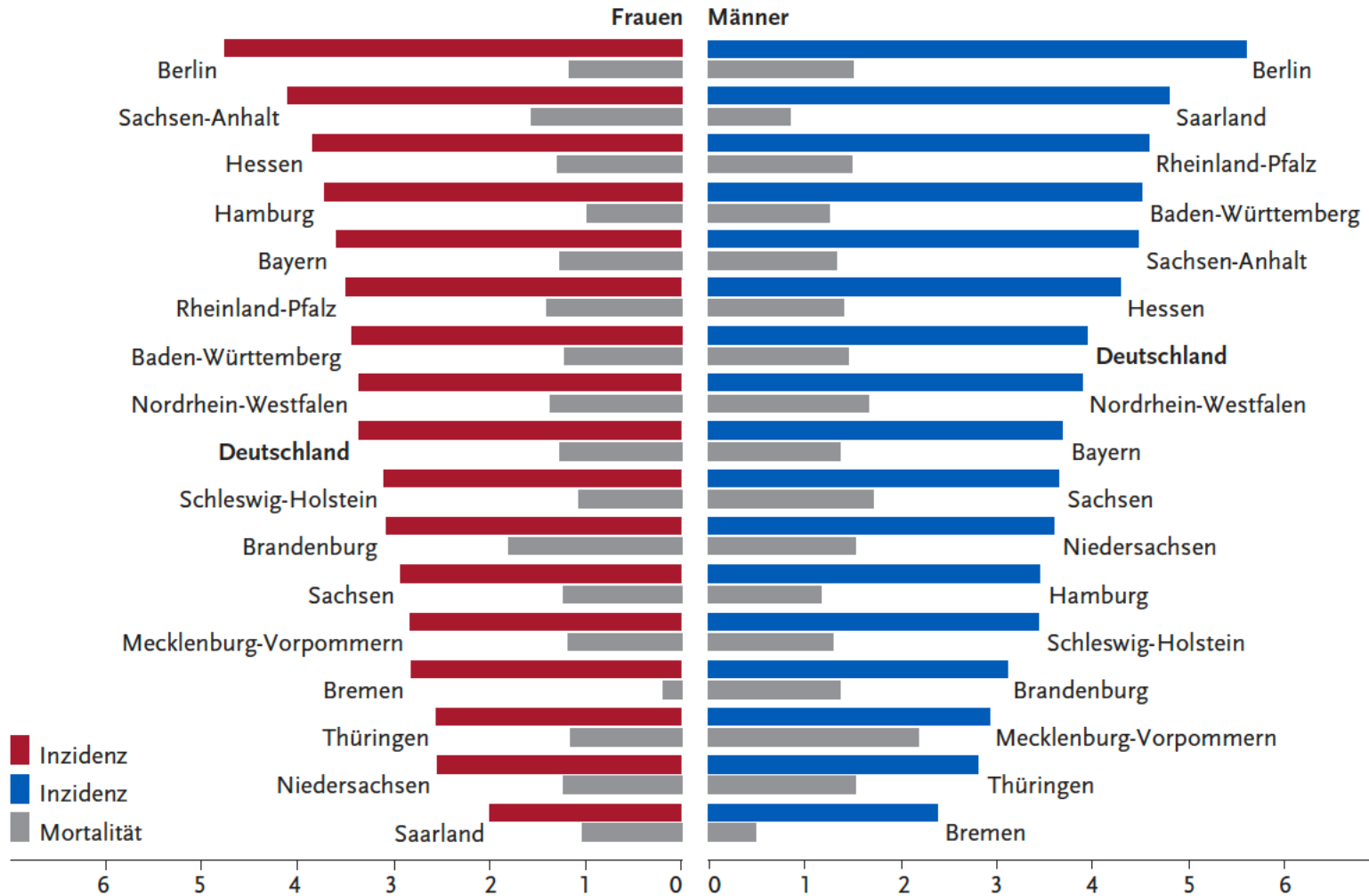
Weichteilsarkome: Inzidenz nach Subtypen



Weichteilsarkome: Überlebensraten

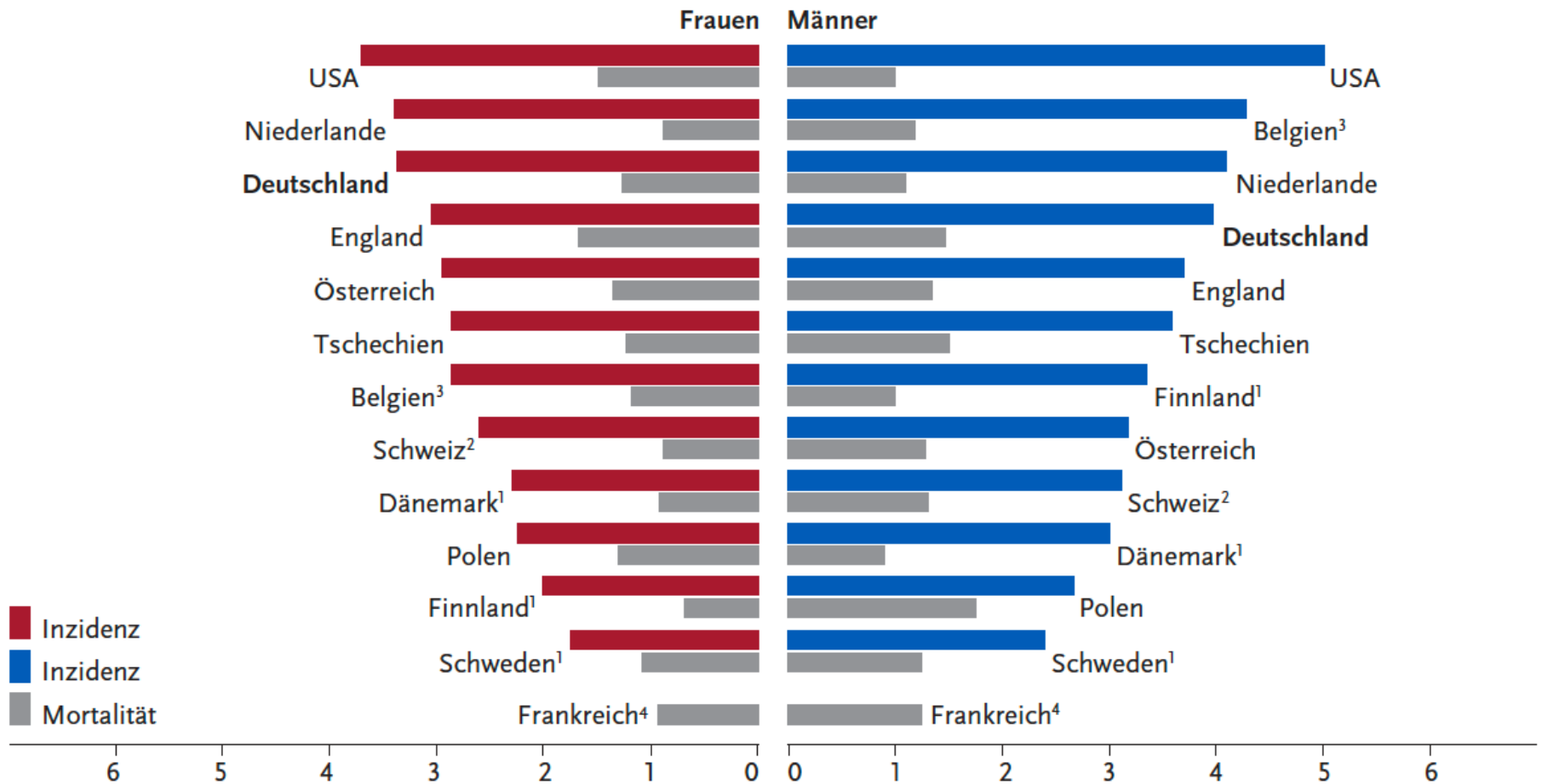


Weichteilsarkome: Inzidenz und Sterblichkeit



https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c46_c49_weichteilgewebe.pdf?__blob=publicationFile

Weichteilsarkome: Inzidenz und Sterblichkeit



https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c46_c49_weichteilgewebe.pdf?__blob=publicationFile

Weichteilsarkome: Risikofaktoren

- Bei Diagnose eines Weichgewebetumors bei Pat. mit angeborener oder erworbener **Immunschwäche** sollte das Vorliegen eines **EBV**-assoziierten Weichgewebetumors erwogen und eine EBV-encoded RNA-1 (EBER-1) in-situ-Hybridisierung durchgeführt werden
- Bei Diagnose eines EBV-assoziierten Weichgewebetumors mit Nachweis von EBV-encoded RNA-1 (EBER-1) in den Tumorzellen sollte das Vorliegen einer ursächlichen Immunabwehrschwäche abgeklärt werden
- Es besteht ein erhöhtes Risiko, nach **Chemotherapie** und/oder **Radiotherapie** an einem Weichgewebesarkom zu erkranken
- Chronische **Lymphödeme** => Angiosarkom (Stewart-Treves-Syndrom)
- Li-Fraumeni-Syndrom (TP53)
- Keimbahnmutationen in den SDH-Genen SDH A/B/C/D, NF1, C-KIT oder PDGFRA (=> GIST)
- NF1 => maligner peripherer Nervenscheidentumor oder plexiformes Neurofibrom; wt-GIST

Weichteilsarkome: Genetische Untersuchungen anbieten bei:

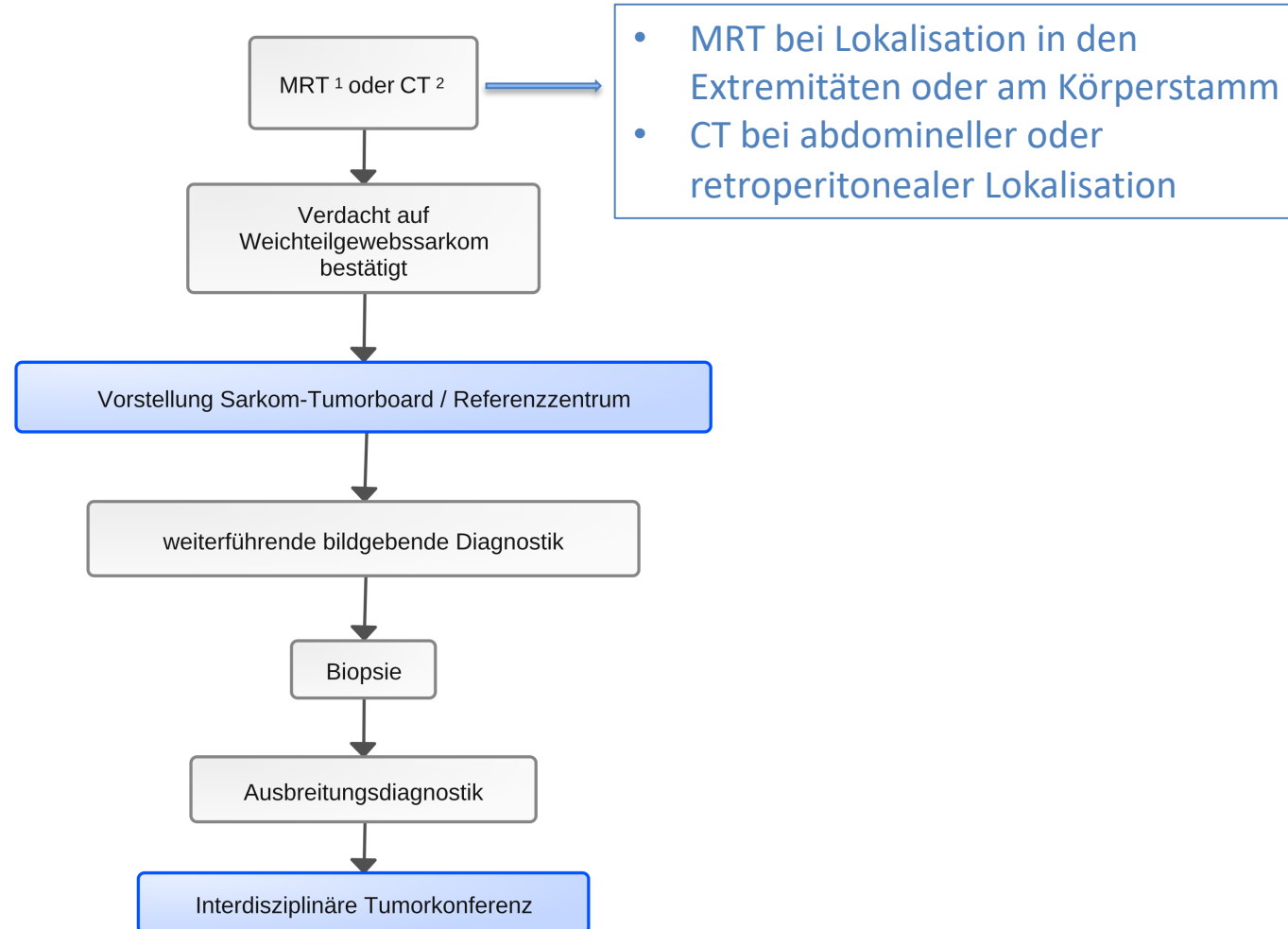
- Anaplastisches Sarkom der Niere (DICER1)
- Desmoid-Tumor/Aggressive Fibromatose ohne *CTNNB1*-Mutation (APC)
- Embryonales Rhabdomyosarkom der Zervix (DICER1)
- Angiomyolipom, PECom (TSC1, TSC2)
- Chordom (TBXT-Gen)

Weichteilsarkome: Symptome

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

Weichteilsarkome: Diagnostischer Algorithmus

Algorithmus für die Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ein Weichgewebssarkom



Legende:

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

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>

Weichteilsarkome: Biopsie

- Die Biopsie erfolgt bei Verdacht auf ein Weichgewebssarkom nach der bildgebenden Diagnostik, nicht vorher
- **Die Biopsie sollte zweckmäßigerweise an der Institution erfolgen, an der auch die weitere interdisziplinäre Therapie vorgehalten wird.**
- Sie soll mit dem Sarkom-erfahrenen Operateur geplant werden, der die definitive Tumorsektion durchführt.
- Mögliche Verfahren sind die offene Inzisionsbiopsie oder die bildgebend gestützte Stanzbiopsie.
- **Stanzbiopsie ist der Inzisionsbiopsie kaum unterlegen, sollte aber in interdisziplinärer Absprache mit dem späteren Operateur, den Strahlentherapeuten und mit dem Pathologen erfolgen.**
- **Im Falle einer Inzisionsbiopsie ist diese an den Extremitäten immer im Längsverlauf durchzuführen und die obligate Wunddrainage am Ende des Hautschnittes auszuleiten, um einem Hämatom, das zu einer Tumorzellkontamination unbeteiligter Kompartimente führen könnte, vorzubeugen.**
- Bei kleinen (< 3cm) und oberflächlich (kutan, subkutan) lokalisierten Weichgewebstumoren kann eine **primäre Resektion erwogen** werden.

Weichteilsarkome: Grading

Referenzpathologie dringend empfohlen! (8-11% major and 16-35% minor discordance)

Zweistufig	Dreistufig (üblicher)
niedriggradig	Grad 1
hochgradig	Grad 2
	Grad 3

- Das Ewing-Sarkom der Weichteile und der periphere primitive neuroektodermale Tumor (pPNET) werden als G4 klassifiziert.
- Nicht allen Sarkomen wird ein Grading zugeordnet. Einige Entitäten, z. B. das Angiosarkom, gelten per se als „G3“.

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

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

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>

Weichteilsarkome: Referenzpathologien

Institut für Gewebediagnostik Berlin,
Helios Klinikum Emil von Behring

PD Dr. med. habil. Mathias Werner
(SP: Knochen- und Weichgewebetumoren)
Facharzt für Pathologie
Vivantes MVZ Friedrichshain
Landsberger Allee 49, 10249 Berlin
E-Mail: mathias.werner@vivantes.de

Institut für Pathologie,
Sektion Kinderpathologie,
Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. C. Vokuhl
(SP: Pädiatrische Sarkome)
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
E-Mail: Christian.Vokuhl@ukbonn.de

Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Erlangen

Prof. Dr. F. Haller, Prof. Dr. A. Agaimy
(SP: GIST, Weichgewebetumoren)
Krankenhausstraße 8-10, 91054 Erlangen
E-Mail: florian.haller@uk-erlangen.de
E-Mail: abbas.agaimy@uk-erlangen.de

Dermatopathologie Friedrichshafen

Prof. Dr. T. Mentzel
(SP: Kutane und Weichgewebesarkome)
Siemensstraße 6 /1, 88048 Friedrichshafen
E-Mail: dermpath@dermpath.de

Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Göttingen

Prof. Dr. P. Ströbel
(SP: GIST, Weichgewebetumoren)
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
E-Mail: philipp.stroebel@med.uni-goettingen.de

Pathologisches Institut,
Universität Heidelberg

PD Dr. G. Mechttersheimer
(SP: Weichgewebetumoren)
Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg
E-Mail: gunhild.mechtersheimer@med.uni-heidelberg.de

Pathologisches Institut
der Ludwig-Maximilians Universität München

Prof. Dr. Thomas Knösel
(SP: Weichgewebetumoren)
Thalkirchner Straße 36, 80337 München
E-Mail: Thomas.Knoesel@med.uni-muenchen.de

Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Münster

Prof. Dr. E. Wardelmann, Prof. Dr. W. Hartmann
(SP: GIST, Weichgewebetumoren, Knochentumoren)
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D17, 48149
Münster
E-Mail: Eva.Wardelmann@ukmuenster.de
E-Mail: wolfgang.hartmann@ukmuenster.de

Weichteilsarkome: TNM und Stadieneinteilung (AJCC/UICC 2017)

Die Stadieneinteilung betrifft Weichteiltumoren in diesen anatomischen Bezirken und Unterbezirken:

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

Für die folgenden histologischen Tumortypen gilt diese Klassifikation nicht:

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

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>

Weichteilsarkome: TNM (AJCC/UICC 2017)

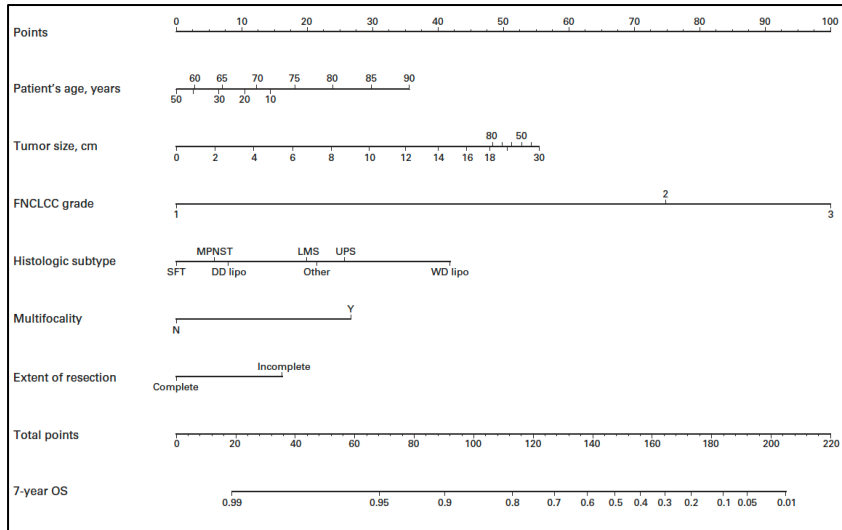
	Extremitäten und oberflächlicher Stamm	Retroperitoneum	Kopf-Hals-Bereich	Eingeweide des Thorax und Abdomens
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden			
T0	kein Anhalt für Primärtumor			
T1	Tumor ≤ 5 cm	Tumor ≤ 5 cm	Tumor ≤ 2 cm	Tumor begrenzt auf ein Organ
T2a	T2 Tumor > 5 bis ≤ 10 cm	T2 Tumor > 5 bis ≤ 10 cm	T2 Tumor > 2 bis ≤ 4 cm	Tumor infiltriert Serosa des viszeralen Peritoneums (kein Durchbruch)
T2b				Tumor mit mikroskopischer Ausbreitung jenseits der Serosa
T3	Tumor > 10 bis ≤ 15 cm	Tumor > 10 bis ≤ 15 cm	Tumor > 4 cm	Tumor infiltriert ein zusätzliches Organ oder makroskopische Ausbreitung jenseits der Serosa
T4a	T4 Tumor > 15 cm	T4 Tumor > 15 cm	T4a Tumor infiltriert die Orbita, Schädelbasis oder Dura, zentrale Eingeweide, Gesichtsknochen oder Musculi pterygoidei	Multifokaler Tumor mit Beteiligung von > 2 Lokalisationen in einem Organ
T4b			T4b Tumor infiltriert Gehirn, prävertebrale Muskulatur, umschließt die A. carotis oder Beteiligung des ZNS durch eine perineurale Ausbreitung	Multifokaler Tumor mit Beteiligung von > 2 bis ≤ 5 Bezirken
T4c			Multifokaler Tumor mit Beteiligung von > 5 Bezirken	
NX*	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden			
N0*	keine regionäre Lymphknotenmetastasen			
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen			
M0	keine Fernmetastasen			
M1	Fernmetastasen			

Weichteilsarkome: Stadien (AJCC/UICC 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	jeder	
IV	jedes T	jedes N	M1	jeder	

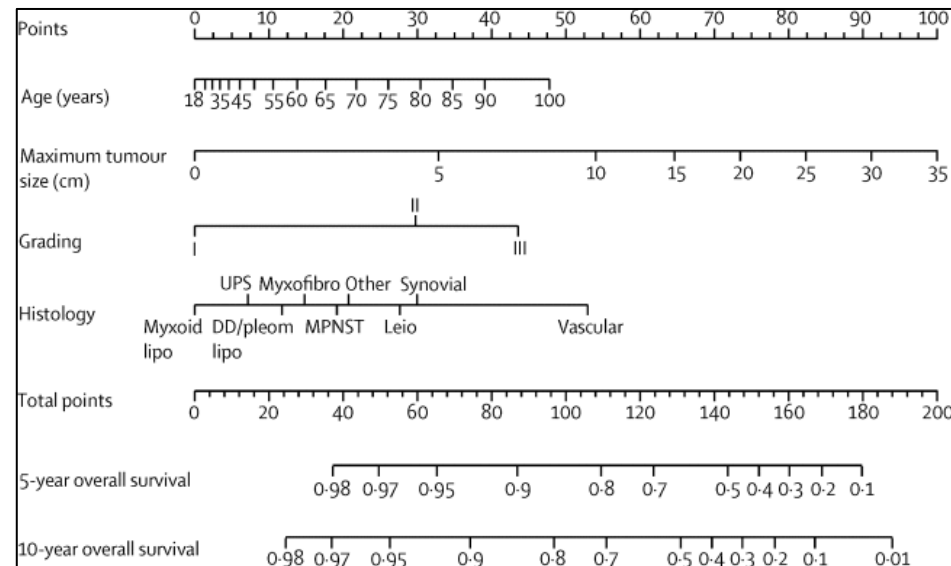
Weichteilsarkome: Prognoseabschätzung

- Available staging classifications (UICC/AJCC) are of limited clinical value
- Risk assessment is better obtained through the available nomograms



Extremitäten-WTS (Callegaro D et al, Lancet Oncol 2016;17:671-680)

Retroperitoneale WTS (Gronchi A et al, J Clin Oncol 2013;31:1649-1655)



Weichteilsarkome: Primär operative Therapie

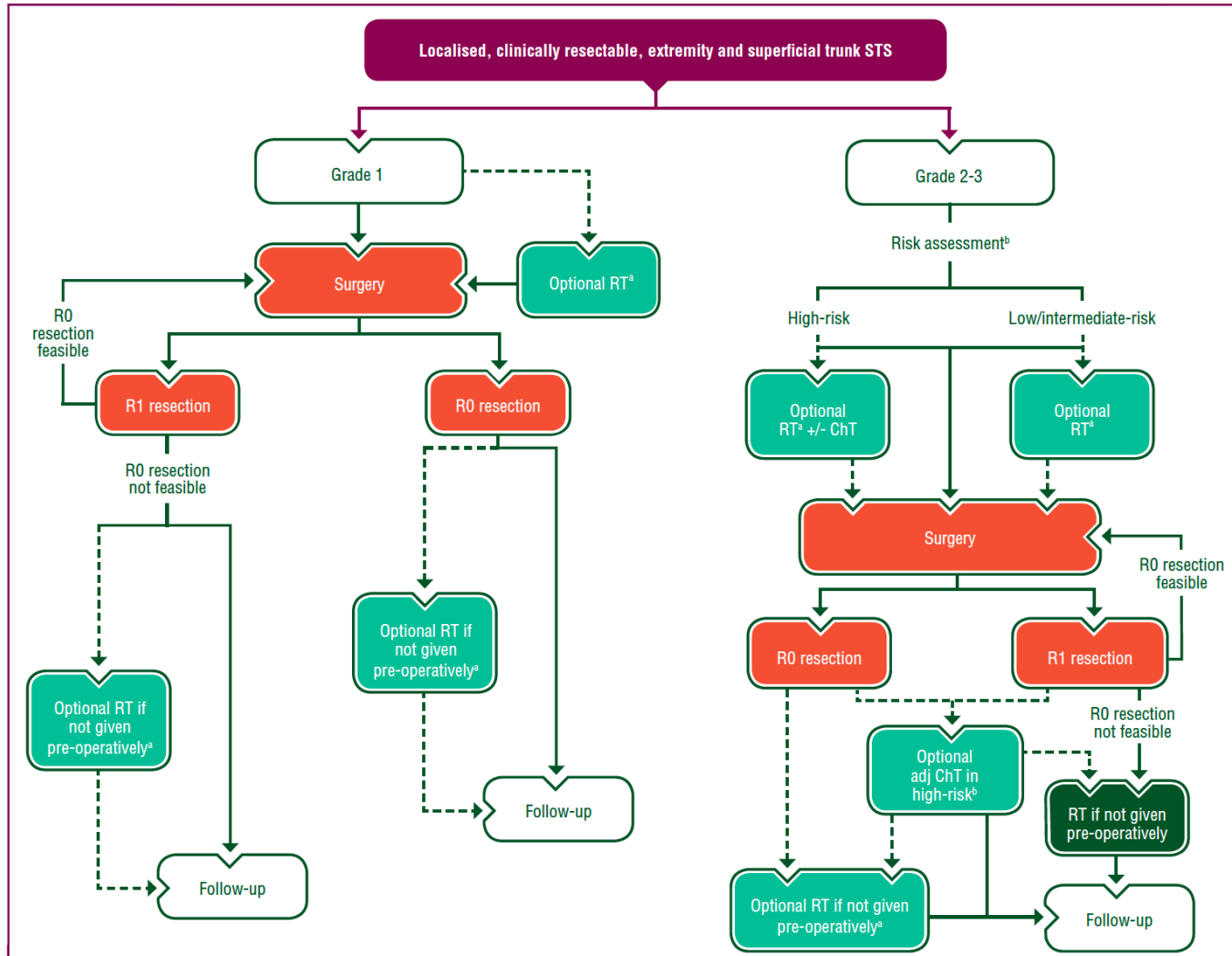
- Die **chirurgische Therapie** ist die Basis der lokalen Tumorkontrolle
- Das definierte Ziel ist die **R0-Resektion**. R1- oder R2-Resektionen sind nicht anzustreben
 - Ggf. **neoadjuvante** Therapie (z.B. systemische Chemotherapie +/- Hyperthermie, Radiotherapie, isolierte hypertherme Extremitätenperfusion)
- Je nach Histologie, Größe und Lokalisation **adjuvante Radiotherapie** bei hochmalignen Tumoren
- Ein onkologisch sicherer, metrischer Resektionsabstand ist bislang nicht definiert
- Plastisch-rekonstruktive Verfahren sind bei etwa 25% der Patienten mit einem Extremit.-Weichgewebssarkom erforderlich

Weichteilsarkome: Indikationen zur postoperativen Radiotherapie

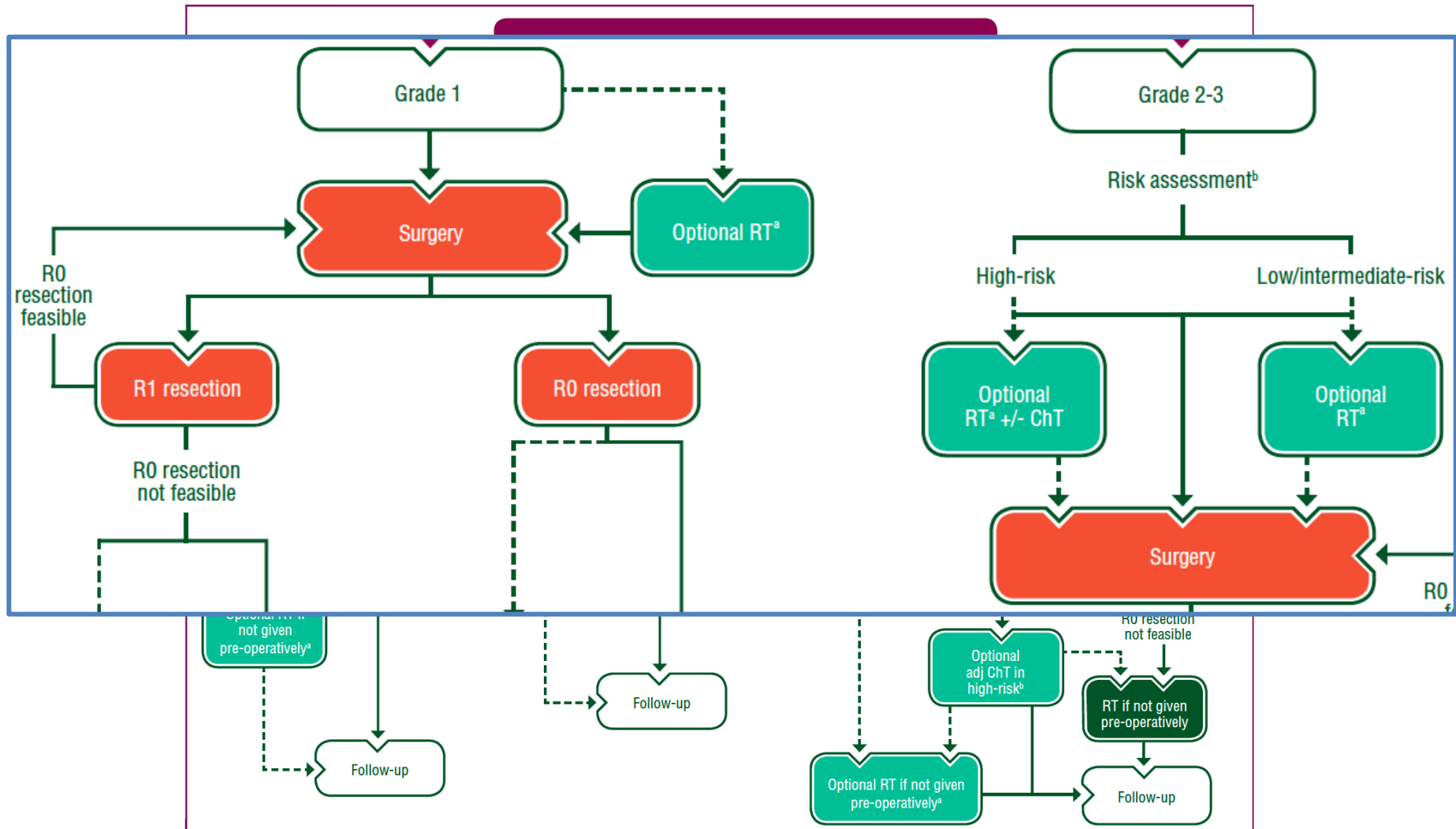
Grading / Resektion	Indikation	Anmerkungen
G1-Tumoren	nach marginaler und intraläsionaler Resektion	falls keine R0-Nachresektion möglich ist
G2/G3-Tumoren	nach intraläsionaler Resektion	bei R2: vorherige Nachresektion erforderlich*
	nach R1-Resektion	vorherige Nachresektion, falls möglich*
	nach R0-Resektion bei tief infiltrativ wachsenden und großen Tumoren	in Abhängigkeit von Lokalisation, Histologie und individuellen Risikofaktoren

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>

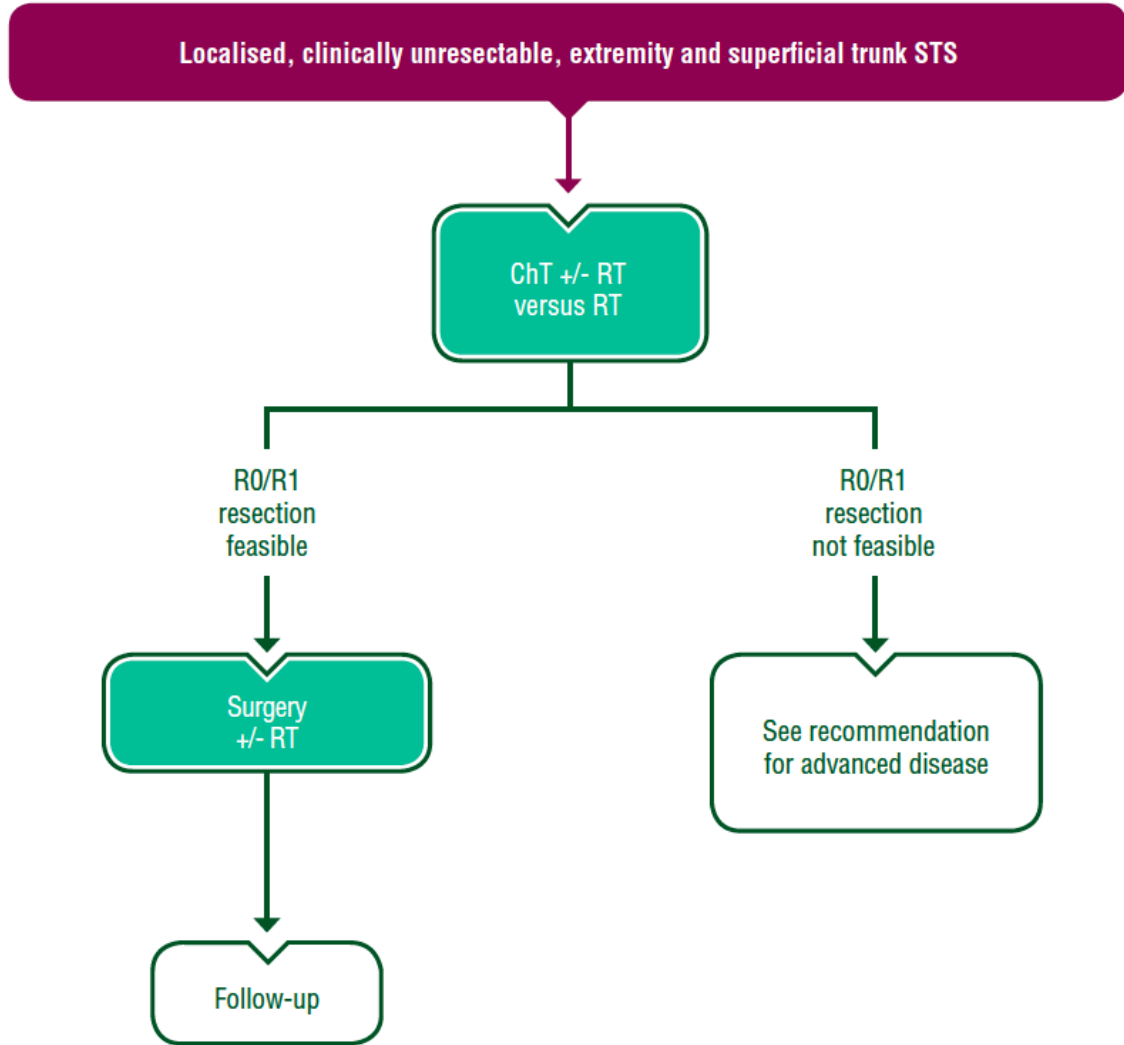
Therapiealgorithmus für lokal begrenzte, operable Weichteilsarkome



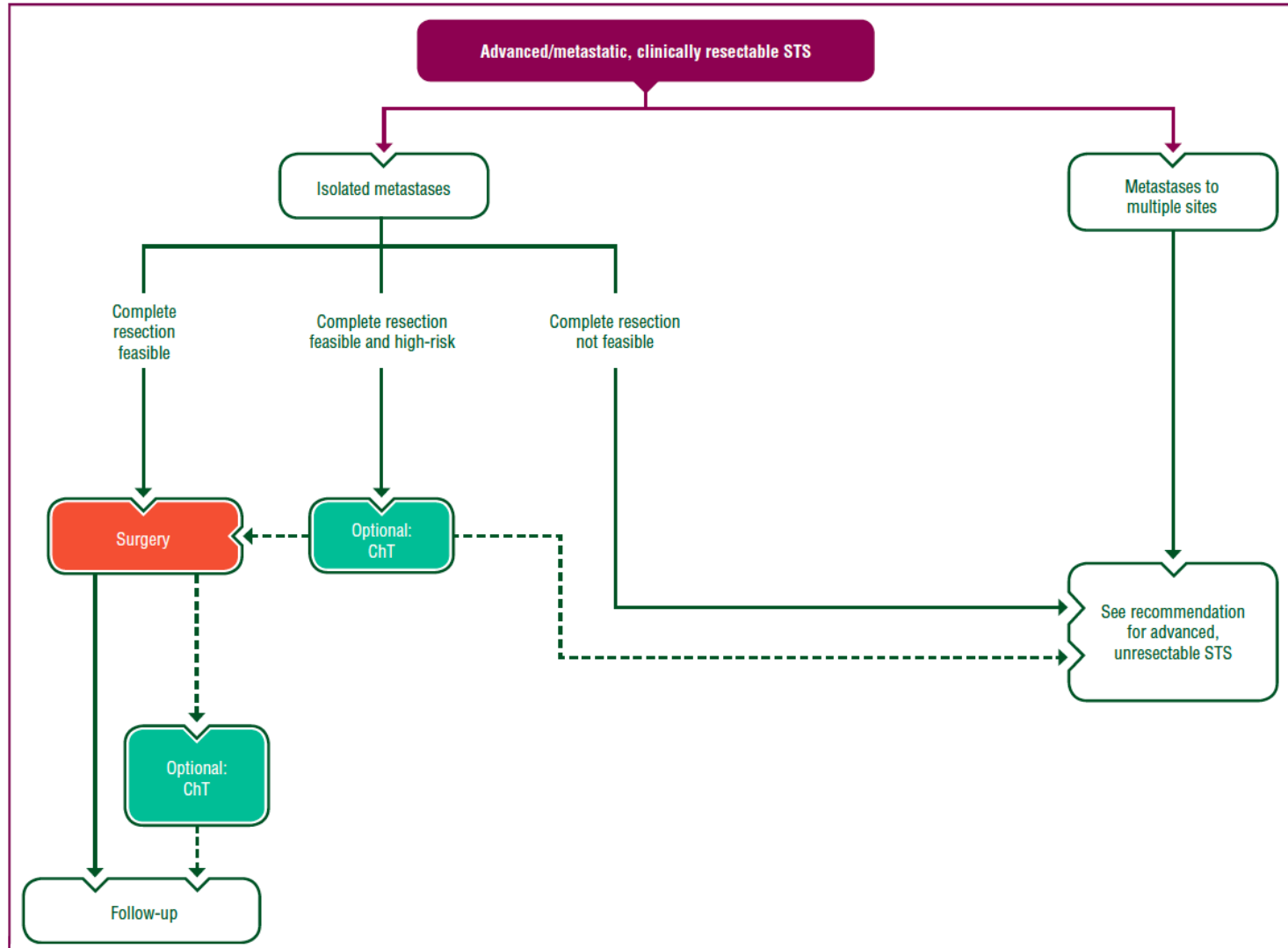
Therapiealgorithmus für lokal begrenzte, operable Weichteilsarkome



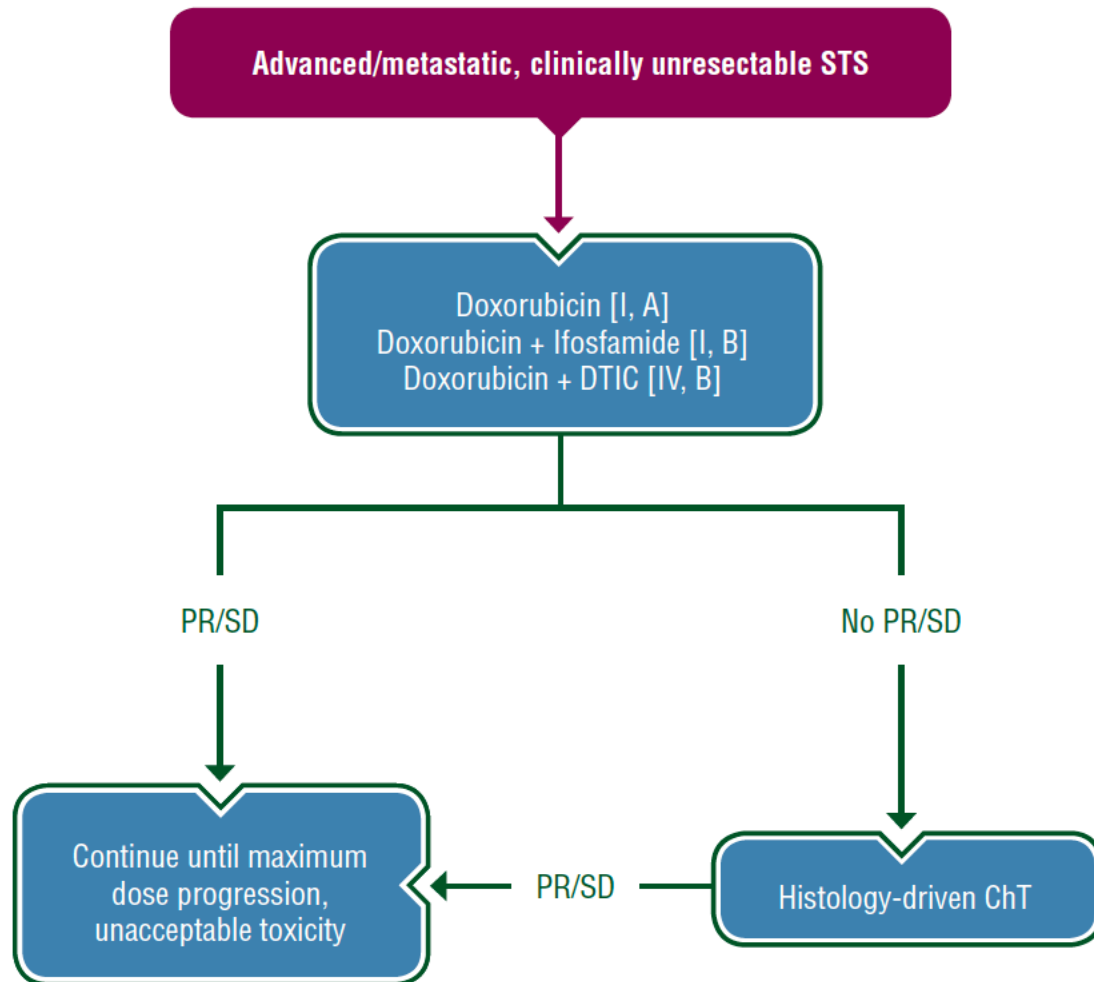
Therapiealgorithmus für lokal begrenzte, nicht resektable Weichteilsarkome



Therapiealgorithmus für fortgeschrittene, resektable Weichteilsarkome



Therapiealgorithmus für fortgeschrittene, nicht resektable Weichteilsarkome



S3-Leitlinie 2022: Optionen zur medikamentösen Erstlinientherapie

Erstlinientherapie

Monotherapie

Doxorubicin

Option

liposomales Doxorubicin

Kombinationstherapie

Doxorubicin
+
Ifosfamid

Option

Doxorubicin
+
Dacarbazin

Leiomyosarkom
oder Liposarkom

Bei Patienten mit Indikation zur Kombinationschemotherapie (hoher Behandlungsdruck bei rascher Progression oder symptomatischer Erkrankung) soll eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie-Kombination erfolgen.

S3-Leitlinie 2022: Optionen zur medikamentösen \geq Zweitlinientherapie

Folgetherapie

Eribulin

Ifosfamid

Pazopanib

Trabectedin

Optionen

Gemcitabin
 \pm
Docetaxel

Gemcitabin
 \pm
Dacarbazin

Bei leitliniengerecht chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten soll eine Folgetherapie mit Pazopanib, Trabectedin oder Eribulin angeboten werden.

Pazopanib ist beim Liposarkom nicht zugelassen und soll daher dort nicht eingesetzt werden.

Eribulin ist nur beim Liposarkom zugelassen und soll daher nur dort eingesetzt werden.

S3-Leitlinie 2022: Empfohlene Substanzen zur medikamentösen Therapie der Weichgewebesarkome nach Zulassung und klinischem Einsatz

Substanz	Klinischer Einsatz	Zulassung	Nutzenbewertung
Dacarbazin (DTIC)	Vorbehandelte Patienten*	Weichgewebesarkom	-
Docetaxel	Nur in Kombination	-	-
Doxorubicin	Erstlinie	Weichgewebesarkom	-
Liposomales Doxorubicin	Erstlinie	-	-
Eribulin	Vorbehandelte Patienten	Liposarkom nach Anthrazyklin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ¹
Gemcitabin	Vorbehandelte Patienten	-	-
Ifosfamid	Vorbehandelte Patienten*	Weichgewebesarkom	-
Pazopanib	Vorbehandelte Patienten	Nicht-adipozytische Weichgewebesarkome nach Anthrazyklin	-
Trabectedin	Vorbehandelte Patienten	Weichgewebesarkome nach Anthrazyklin +/- Ifosfamid	-

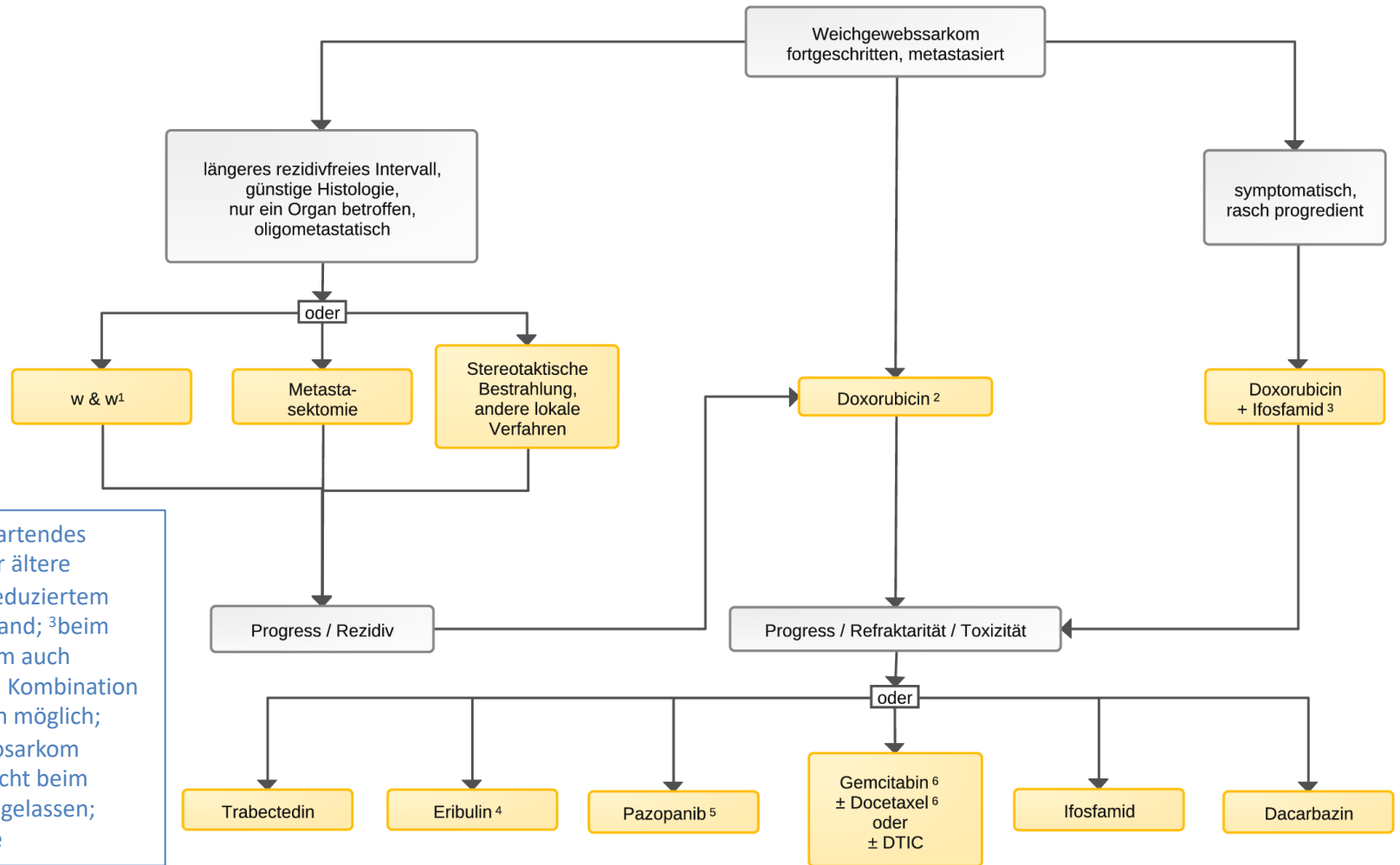
https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-044OLI_S3_Adulte_Weichgewebesarkome_2022-06.pdf

Weitere zugel. Substanzen: Nutzenbewertung

Substanz	Indikation	Zusatznutzen
Entrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit soliden Tumoren, die eine neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion aufweisen, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und die zuvor keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Eribulin	Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die vorher wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben.	Bei Dacarbazin als geeignete Therapieoption: Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen Bei anderen Therapieoptionen: Kein Zusatznutzen belegt
Larotrectinib	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-044OLI_S3_Adulte_Weichgewebesarkome_2022-06.pdf

Therapiealgorithmus für fortgeschrittene Weichteilsarkome (2019)



¹w & w – abwartendes Verhalten; ²für ältere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand; ³beim Leiomyosarkom auch Doxorubicin in Kombination mit Dacarbazin möglich; ⁴nur beim Liposarkom zugelassen ⁵nicht beim Liposarkom zugelassen; ⁶Off-Label-Use

NCCN 2.2023: Systemtherapie

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Neoadjuvant/ Adjuvant Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)¹⁻⁴ • Ifosfamide, epirubicin, mesna⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • AD (doxorubicin, dacarbazine)^{1,2,10,11} for LMS, or if ifosfamide is not considered appropriate • Doxorubicin^{1,2,6,7} • Gemcitabine and docetaxel^{20,21} 	<ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamide^{5,7,20-24} • Trabectedin (for myxoid liposarcoma)³⁰
First-Line Therapy Advanced/Metastatic	<ul style="list-style-type: none"> • Anthracycline-based regimens: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicin^{1,2,6,7} ▶ Epirubicin⁸ ▶ Liposomal doxorubicin⁹ ▶ AD (doxorubicin, dacarbazine)^{1,2,10,11,12} ▶ AIM^{1-4,6} ▶ Ifosfamide, epirubicin, mesna⁵ • <i>NTRK</i> gene fusion-positive sarcomas only <ul style="list-style-type: none"> ▶ Larotrectinib^{h,13} ▶ Entrectinib^{i,14} 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine-based regimens: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gemcitabine ▶ Gemcitabine and docetaxel^{20,21} ▶ Gemcitabine and vinorelbine²² ▶ Gemcitabine and dacarbazine²³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib^{k,15} (patients ineligible for IV systemic therapy or patients who are not candidates for anthracycline-based regimens) • MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)^{1,2,31,32} • Trabectedin and doxorubicin (for LMS)^{33,34} • Selpercatinib (for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors)³⁵
Subsequent Lines of Therapy for Advanced/Metastatic Disease	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib^{j,k,15} • Eribulin^{j,16} (category 1) recommendation for liposarcoma, category 2A for other subtypes • Trabectedin^{j,17-19} (category 1 recommendation for liposarcoma and LMS, category 2A for other subtypes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazine²³ • Ifosfamide^{5,7,21,22,24,25} • Temozolomide^{j,26} • Vinorelbine^{j,27} • Regorafenib^{k,28} • Gemcitabine-based regimens <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gemcitabine ▶ Gemcitabine and docetaxel^{20,21} ▶ Gemcitabine and vinorelbine¹² ▶ Gemcitabine and dacarbazine²³ ▶ Gemcitabine and pazopanib (category 2B)²⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{36,37} or Nivolumab ± ipilimumab³⁸⁻⁴¹ <ul style="list-style-type: none"> ▶ For myxofibrosarcoma, UPS,^f dedifferentiated liposarcoma, cutaneous angiosarcoma, and undifferentiated sarcomas OR ▶ For TMB-H (≥10 mutations/megabase [mut/Mb])^l regardless of soft tissue sarcoma sub-type • Pembrolizumab⁴² <ul style="list-style-type: none"> ▶ For MSI-H or dMMR tumors^m (regardless of soft tissue sarcoma sub-type)

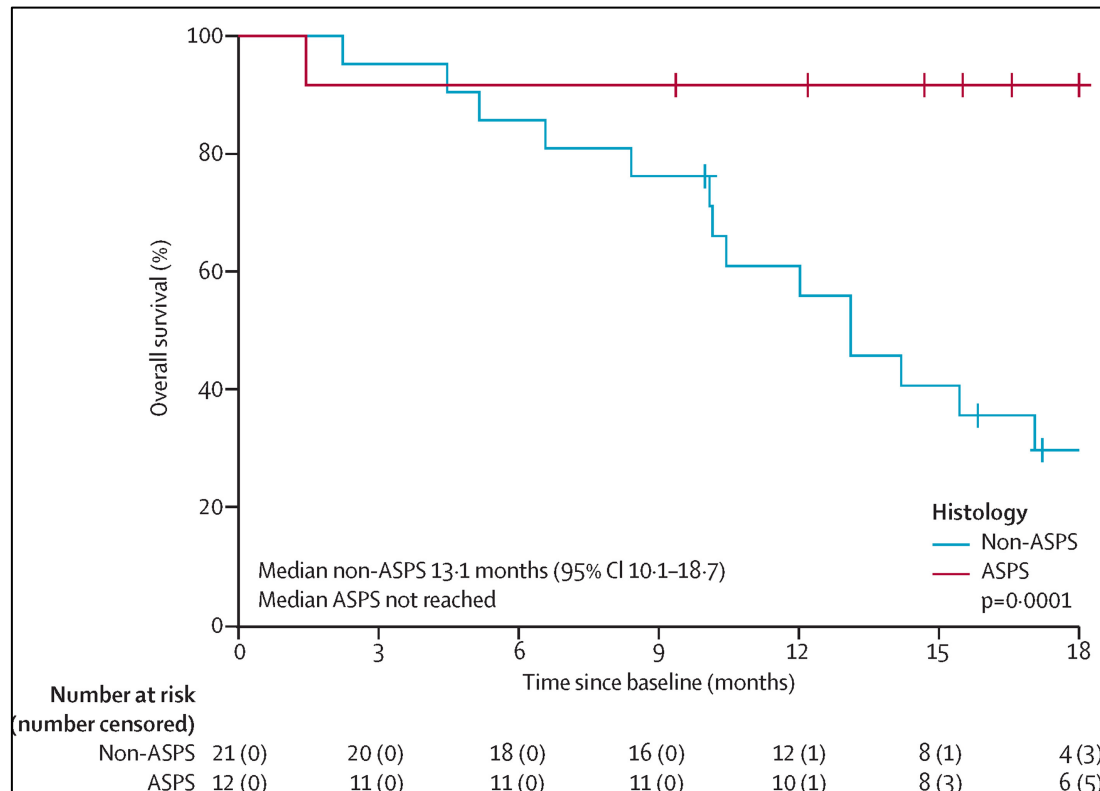
Zielgerichtete/Immuntherapie bei Weichteilsarkomen

Regimen	Sarcoma type	Treatment line	ORR (%)	mPFS (months)	Study type
Axitinib ⁸⁶	SFT	Any	5.9 (Choi)	5.1 (Choi)	Phase II, single-arm
Bevacizumab Temozolomide ⁸⁷	SFT	Any	79 (Choi)	9.7 (Choi)	Retrospective study
Crizotinib ⁸⁸	Inflammatory myofibroblastic tumour	Any	ALK-positive patients: 50 ALK-negative patients: 14 (RECIST)	N/A	Phase II, single-arm
Imatinib ⁸⁹	TGCT	Any	31 (RECIST)	N/A	Retrospective case series
Nilotinib ⁹⁰	TGCT	Any	6 (RECIST)	Not reached	Phase II, single-arm
PD-1/PD-L1 inhibitors monotherapy ⁹¹	Alveolar soft part sarcoma	Any	Ranges from 32 to 36 (RECIST)	7-not reached (RECIST)	Phase II, single-arm; subgroup analyses of phase II studies; case reports
PD-1/PD-L1 inhibitors ⁹²	Angiosarcoma	Second-line and beyond	71 (RECIST)	N/A	Case reports; retrospective case-series
Pexidartinib ⁹³	TGCT	Any	Pexidartinib versus placebo 39 versus 0 (RECIST)	N/A	Phase III, randomised
Regorafenib ^{94,95}	Leiomyosarcoma	Second-line and beyond	0 (RECIST)	Regorafenib versus placebo (RECIST) 3.7 versus 1.8	Phase II, randomised
	Synovial sarcoma		8 (RECIST)	5.6 versus 1.0	
	Other non-adipocytic STS		11 (RECIST)	2.9 versus 1.0	
	Non-adipocytic STS	Further-line, after pazopanib	0 (RECIST)	2.1 versus 1.1	Phase II, randomised
Selumetinib ⁹⁶	Neurofibromatosis type 1-related neurofibroma	Any	70 (volumetric assessment)	Not reached	Phase II, single-arm
Sirolimus ⁹⁷	Epithelioid Haemangioendothelioma	Any	10.8 (RECIST)	13 (RECIST)	Retrospective case series
Sirolimus ⁹⁸	PEComa	Any	41 (RECIST)	9 (RECIST)	Retrospective case series
Sorafenib ⁹⁹	Epithelioid Haemangioendothelioma	Any	13.3 (RECIST)	6 (RECIST)	Phase II, single-arm
Sunitinib ¹⁰⁰	SFT	Any	48 (Choi)	6 (RECIST)	Retrospective case series
Tazemetostat ¹⁰¹	Epithelioid sarcoma	Any	15 (RECIST)	5.5 (RECIST)	Phase II, single-arm

Gronchi A et al (ESMO-EURACAN-GENTURIS guideline), Ann Oncol 2021;32:1348-1365

Immuntherapie für r/r alveoläre Weichteilsarkome

- **Pembrolizumab + Axitinib**
- Einarmige Phase-II-Studie, rezidierte/refraktäre WTS
- n = 33, davon 12 alveoläre WTS: 3-Mo.-PFS 73%

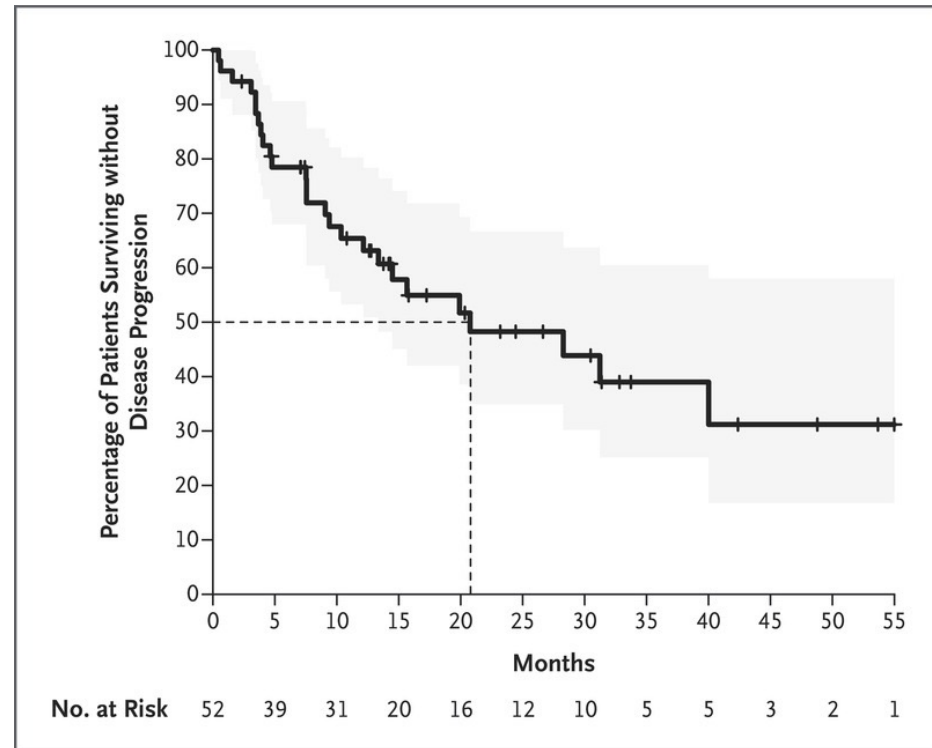


Keine
EU-Zulassung

Atezolizumab für fortgeschrittene **alveoläre** Weichteilsarkome

- **Atezolizumab-Monotherapie**
- Einarmige Phase-II-Studie, Primärtherapie
- n = 52 Kinder und Erwachsene, davon 48% nicht systemisch vorbehandelt
- ORR 37%, 1 CR, 18 PR
 - Medianes PFS 21 Mo.

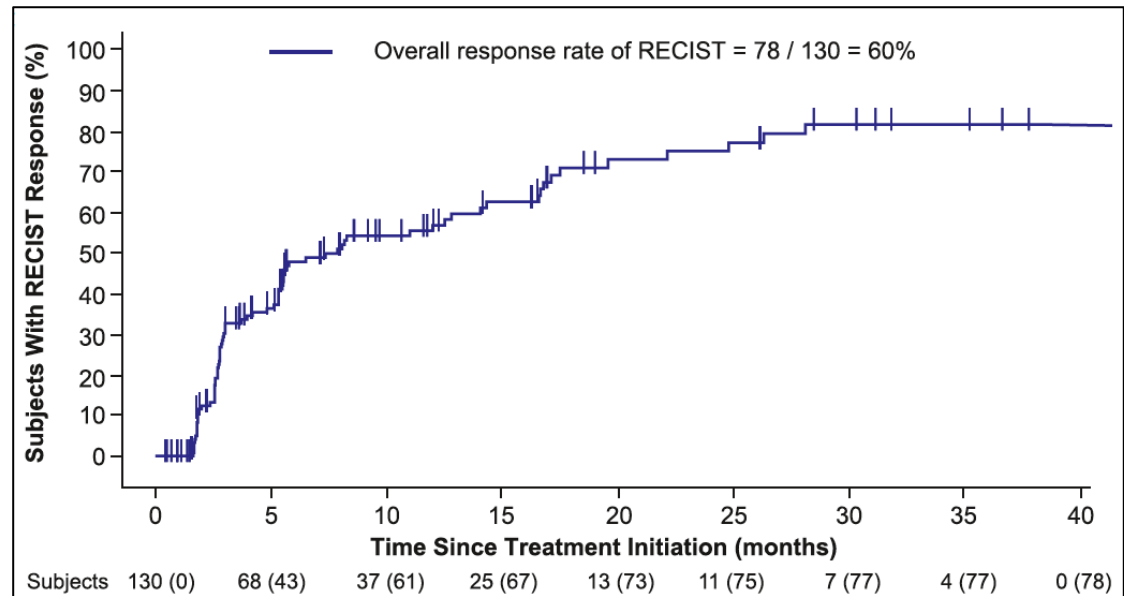
Keine EU-Zulassung



Pexidartinib für fortgeschrittene tenosynoviale Riesenzellsarkome

- **TGCT: Überexpression von CSF1; Pexidartinib = CSF1-Inhibitor**
- Randomisation gegen Placebo bei inoperablen Pat.
 - keine systemische Standardtherapie bekannt
- n = 120 Erwachsene, davon 9% mit Imatinib/Nilotinib vorbehandelt
- 15% CR, 25% PR, 39% SD
- Immer weiterer Anstieg!

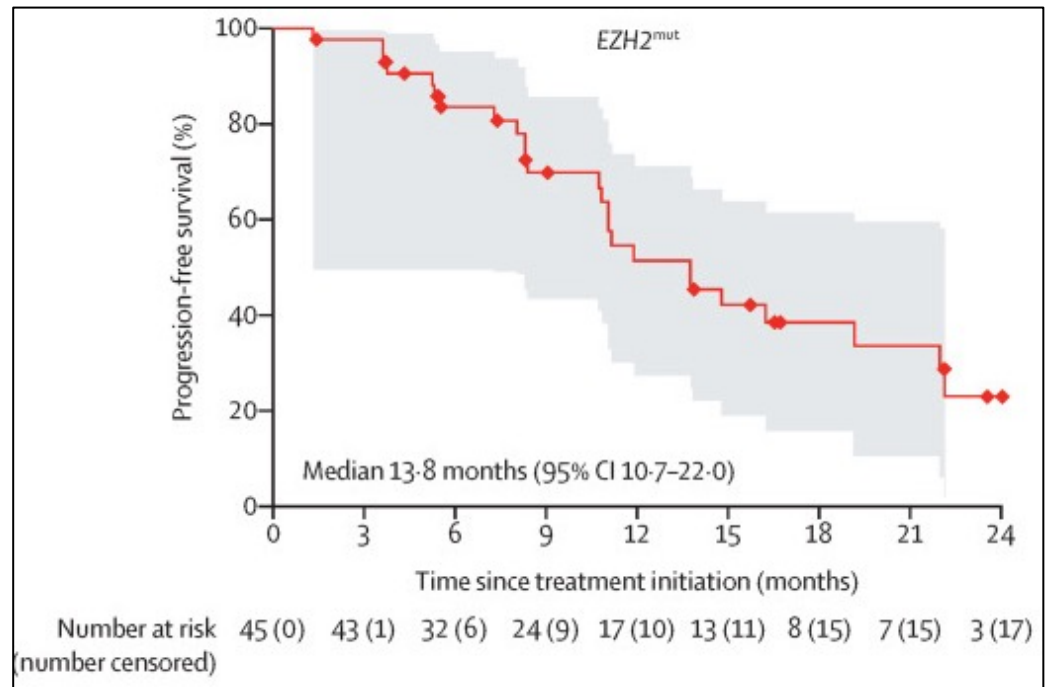
Keine EU-Zulassung



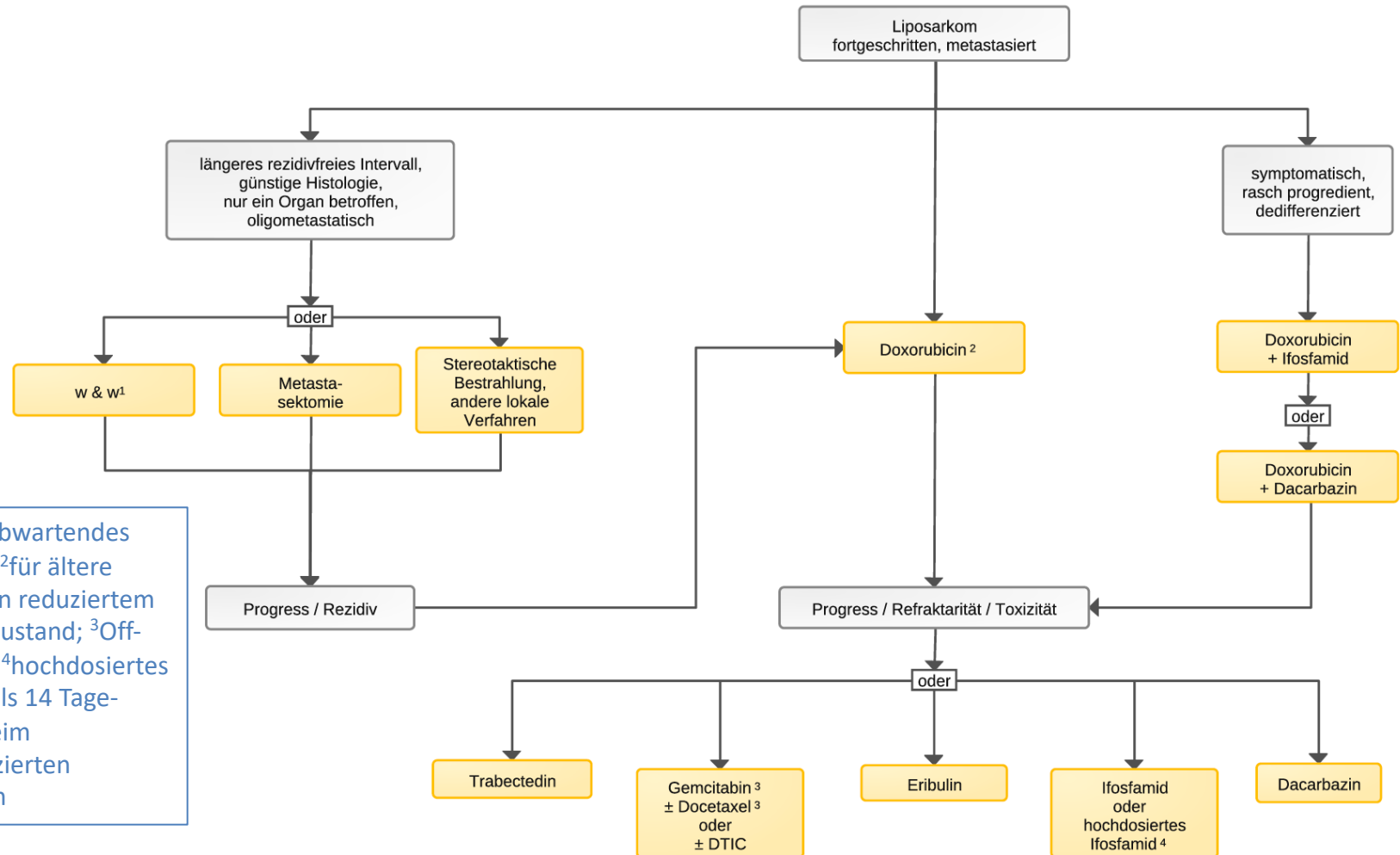
Tazemetostat für fortgeschrittene epitheloide WTS mit INI1/SMARCB1-Verlust

- **INI1-Verlust führt zu EZH2-Hochregulation; Tazemetostat = anti-EZH2**
- Einarmige Phase-II-Studie
- n = 62 Erwachsene, davon 15% „objective response“, 26% „disease control“ nach 32 Wo.

Orphan EU-Zulassung
für Mesotheliome und
Lymphome

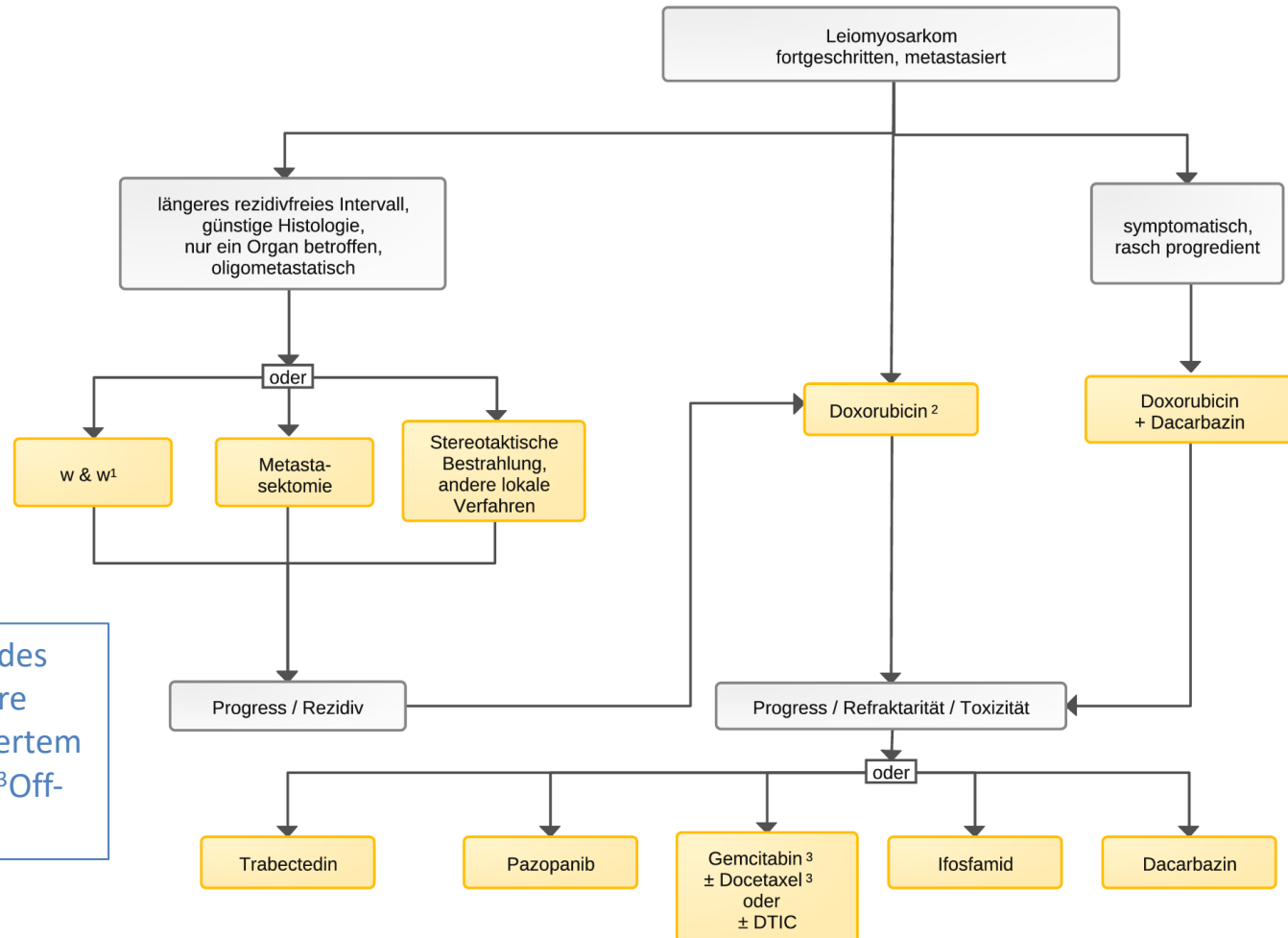


Therapiealgorithmus für fortgeschrittene Liposarkome



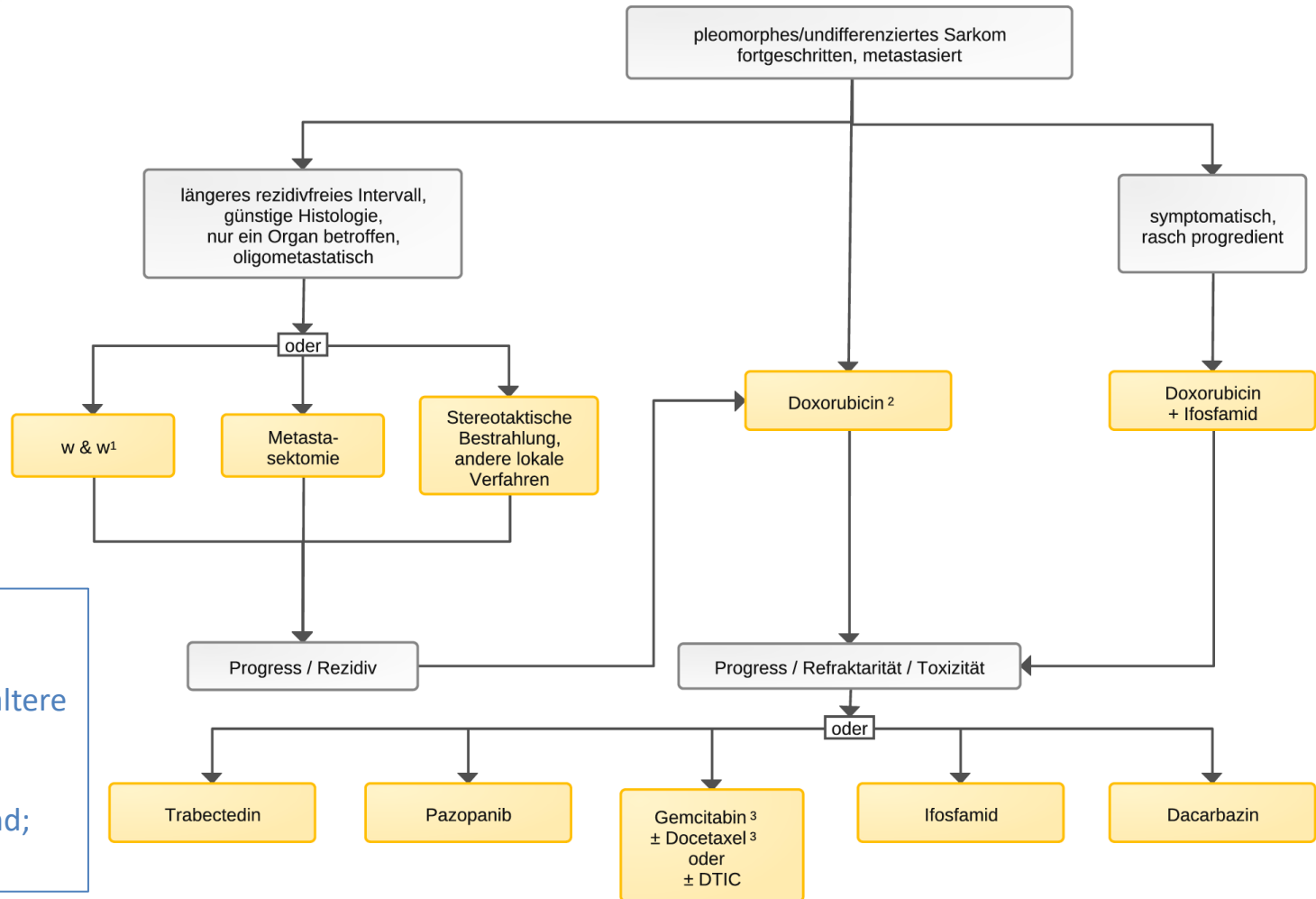
¹w & w – abwartendes Verhalten; ²für ältere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand; ³Off-Label-Use; ⁴hochdosiertes Ifosfamid als 14 Tage-Infusion beim dedifferenzierten Liposarkom

Therapiealgorithmus für fortgeschrittene Leiomyosarkome



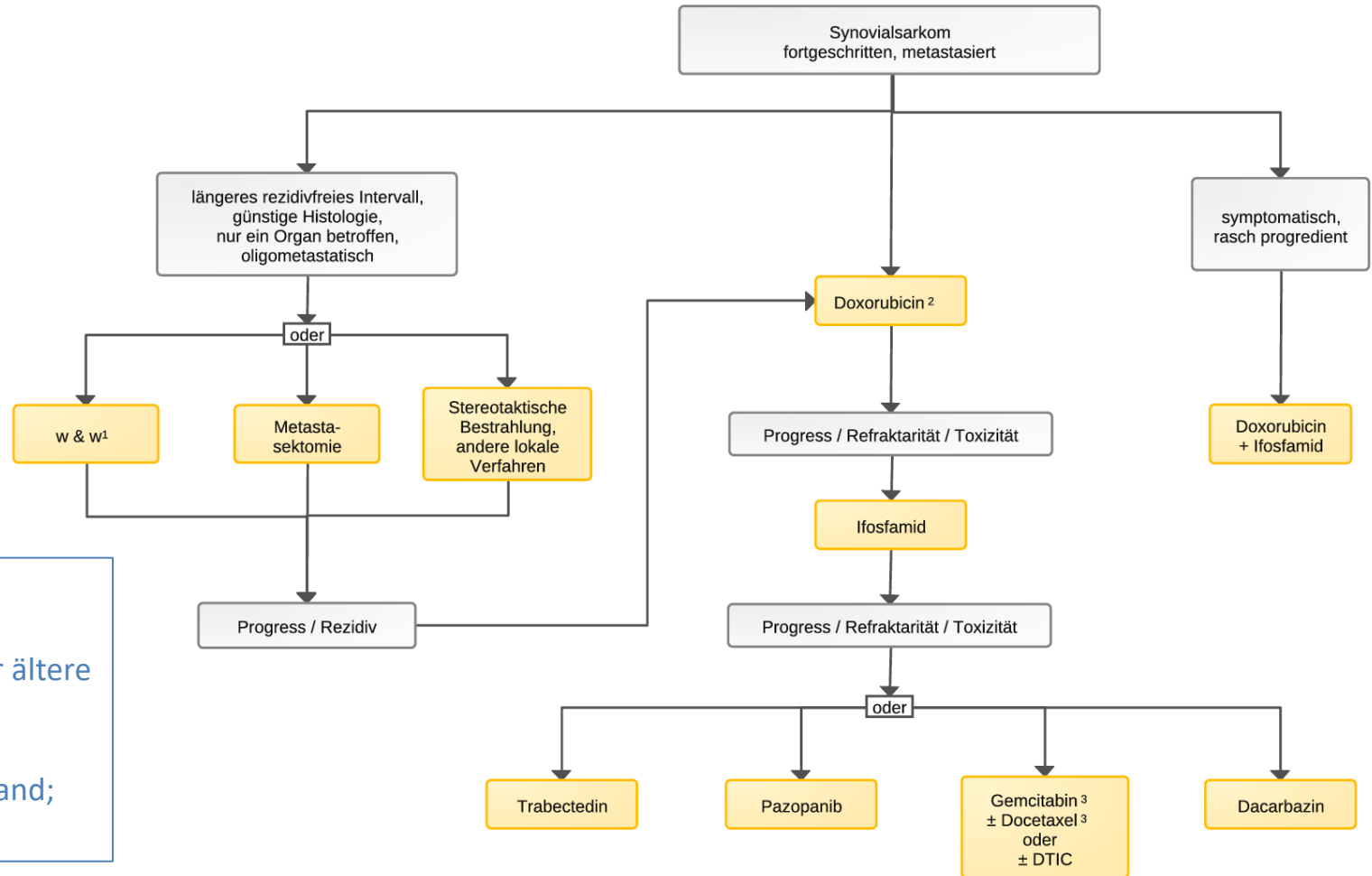
¹w & w – abwartendes Verhalten; ²für ältere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand; ³Off-Label-Use

Therapiealgorithmus für fortgeschrittene pleomorphe Sarkome (*früher MFH*)



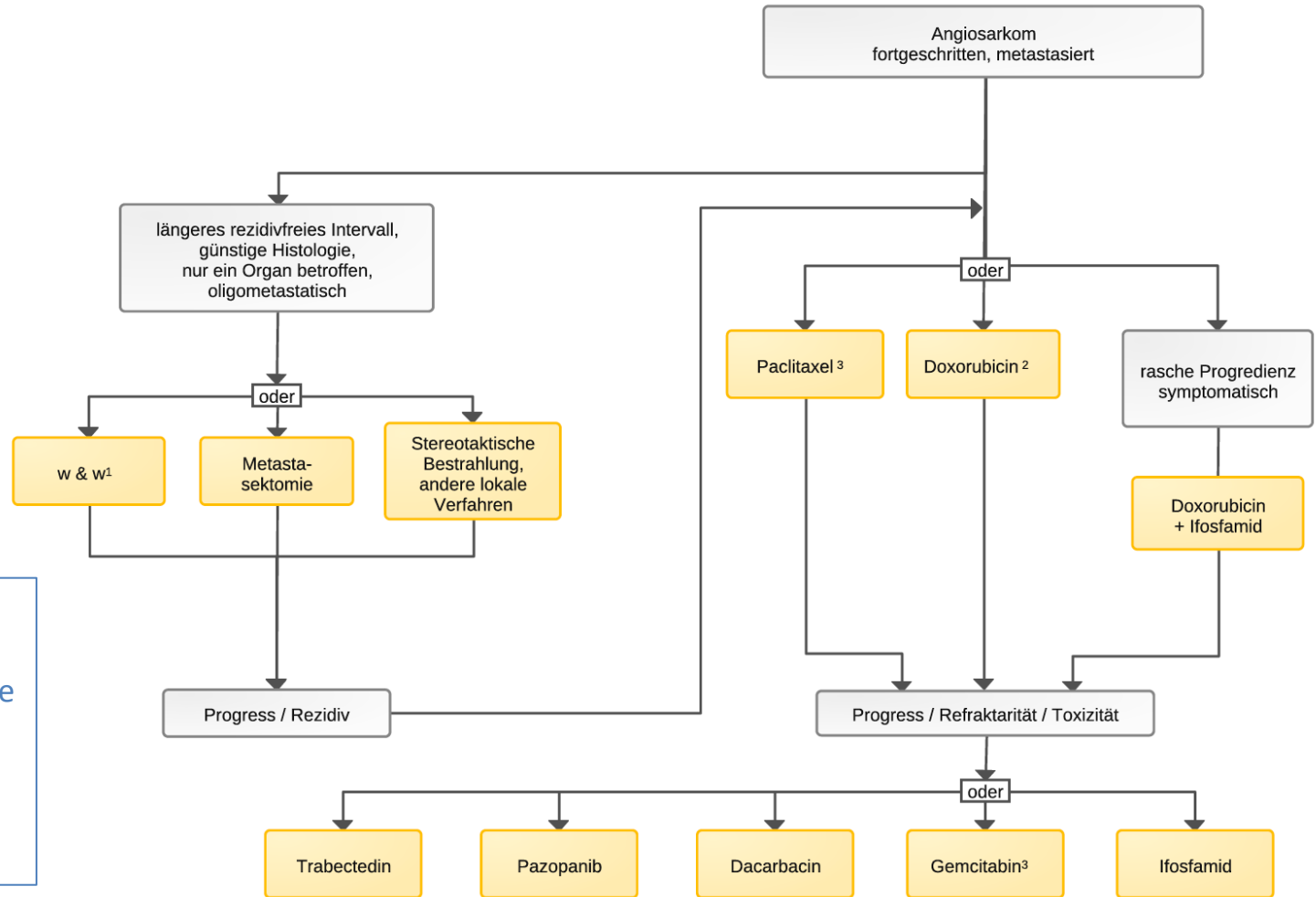
¹w & w–
abwartendes
Verhalten; ²für ältere
Patienten in
reduziertem
Allgemeinzustand;
³Off-Label-Use

Therapiealgorithmus für fortgeschrittene Synovialsarkome



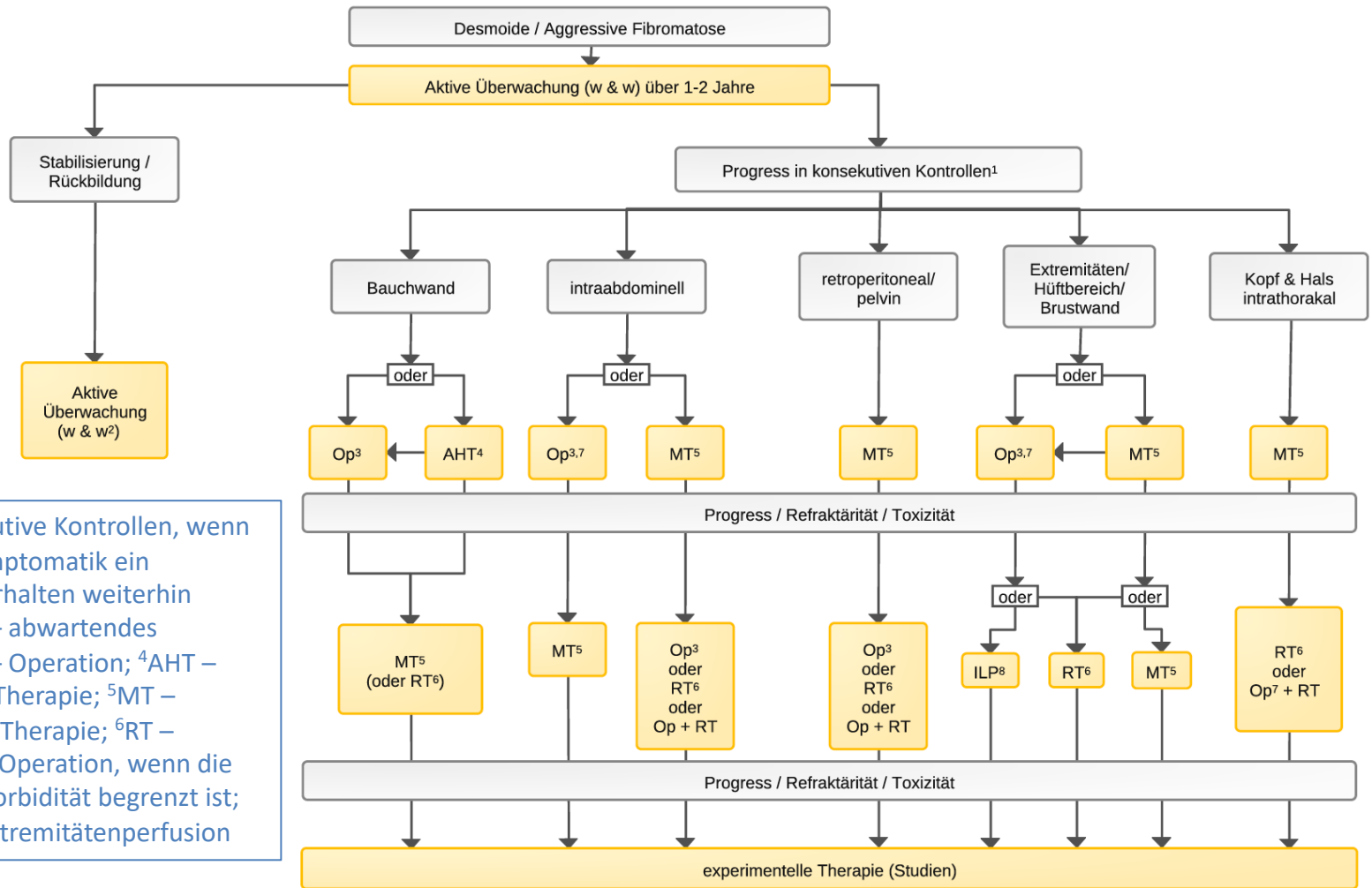
¹w & w –
abwartendes
Verhalten; ²für ältere
Patienten in
reduziertem
Allgemeinzustand;
³Off-Label-Use

Therapiealgorithmus für fortgeschrittene Angiosarkome



¹w & w – abwartendes Verhalten; ²für ältere Patienten in reduziertem Allgemeinzustand; ³Off-Label-Use

Therapiealgorithmus für fortgeschrittene Desmoide / Aggressive Fibromatose



¹bis zu 3 konsekutive Kontrollen, wenn die klinische Symptomatik ein abwartendes Verhalten weiterhin erlaubt; ²w & w – abwartendes Verhalten; ³Op – Operation; ⁴AHT – antihormonelle Therapie; ⁵MT – medikamentöse Therapie; ⁶RT – Radiotherapie; ⁷Operation, wenn die resultierende Morbidität begrenzt ist; ⁸ILP - Isolierte Extremitätenperfusion

Weichteilsarkome: Nachsorge

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

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>

Weichteilsarkome: Onkopedia-Experten



Prof. Dr. Jochen Schütte
(früher Düsseldorf)



Prof. Dr. Sebastian Bauer, Essen