

Weichteilsarkome des Erwachsenen

Autoren: J. Schütte (Korr), V. Budach, J.T. Hartmann, R.D. Issels, P. Reichardt, P.M. Schlag

Expertengruppe: V. Budach (DEGRO), J.T. Hartmann, R.D. Issels, E. Koscielniak (GPOH), P. Reichardt, P.M. Schlag (DGCH), J. Schütte, P.-U. Tunn (DGCH)

1. Definition und Basisinformation (1,2)

- Inzidenz: 2-3/10⁵/Jahr.
- Geschlechtsprädisposition: keine.
- Altersverteilung: Kindes- bis hohes Erwachsenenalter; Kinder: 7-10% aller malignen Neoplasien (53% Rhabdomyosarkome, vorwiegend im Alter von 13-60 Monaten); Erw: alle Altersdekaden, 1% aller malignen Tumore).
- Ätiologie: weitgehend ungeklärt; selten nach Strahlentherapie; gehäuft bei Li-Fraumeni-Syndrom, Neurofibromatose Typ I, Gardner-Syndrom, tuberöser Sklerose, intestinaler Polyposis
- Lokalisationen: etwa 15% an den oberen Extremitäten, 45% an den unteren Extremitäten; 30% am Körperstamm, 10 % im Kopf-Hals-Bereich

2. Diagnostik (1,2)

Lokal-bildgebend:

- Sonografie
- MRT
- CT (bei ossärer Destruktion; Kontraindikation zum MRT)

Systemisch-bildgebend:

- CT des Thorax.
- Sonographie, ggf. CT des Abdomens/Beckens
- Skelettszintigraphie

Histologische Sicherung des Primärtumors:

- sonografisch navigierte Stanzbiopsie, besser sonografisch navigierte Vakuumsaugbiopsie
- offene Inzisionsbiopsie (falls Stanzbiopsie: häufig unzureichend hinsichtlich Grading und Typisierung)

Histologische Sicherung des Lokalrezidivs:

- sonografisch navigierte Stanzbiopsie meist ausreichend bei vorausgegangener Diagnostik des Primärtumors

Planung und Durchführung der Biopsie **nach** Abschluss der bildgebenden Diagnostik (Planung und Durchführung durch onkologisch erfahrenen Operateur auf kürzestem Weg (Cave: Kontamination zusätzlicher Kompartimente), unter Berücksichtigung des später notwendigen chirurgischen Eingriffes; Tätowierung/Markierung des Biopsiekanals

3. Histologie

- Weichteilsarkome umfassen > 50 unterschiedliche Tumorentitäten.
- Entstehung aus Gewebestrukturen mesodermaler, selten (neuro-)ektodermaler Herkunft.

- spezifische zytogenetische Aberrationen nachweisbar bei Klarzellsarkom, Alveolarzellsarkom, Synovialsarkom, Liposarkom, Rhabdomyosarkom, Neurofibrosarkom, Fibrosarkom, Leiomyosarkom, Hämangioperizytom.
- für Prognose und Therapiestrategie erforderlich sind:
 - die histopathologische *Typisierung*,
 - die Bestimmung des *Malignitätsgrades* (siehe unten)
 - die immunhistochemische Bestimmung der c-KIT (CD 117)-Expression bei intraabdominellen/gastrointestinalen Sarkomen spindelzelliger oder epitheloider Differenzierung zur therapeutisch relevanten Abgrenzung des gastrointestinalen Stromatumors (GIST)
 - die exakte histopathologische Aufarbeitung mit Bestimmung der Sicherheitsabstände

4. Stadieneinteilung (gemäß UICC/AJCC 2002):

- *TNM-Klassifikation*
 - T Primärtumor***
 - T1 Tumordurchmesser ≤ 5 cm
 - T1a oberflächlich
 - T1b tief*(s.u.)
 - T2 Tumordurchmesser > 5 cm
 - T2a oberflächlich
 - T2b tief
 - N Regionäre Lymphknoten**
 - N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen
 - M Fernmetastasen**

* Ein oberflächlicher Tumor ist vollständig oberhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert und infiltriert diese nicht. Ein tiefer Tumor ist entweder ausschließlich unterhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert oder oberhalb der Faszie mit Infiltration der oder durch die Faszie. Retroperitoneale, mediastinale und Weichteilsarkome des Beckens werden als tiefe Tumoren klassifiziert.

- *Stadieneinteilung:*

| | | | | |
|-------------|---------|---------|---------|----|
| Stadium IA | G1,2 | T1a/b | N0 | M0 |
| Stadium IB | G1,2 | T2a/b | N0 | M0 |
| Stadium IIA | G3,4 | T1a/b | N0 | M0 |
| Stadium IIB | G3,4 | T2a | N0 | M0 |
| Stadium III | G3,4 | T2b | N0 | M0 |
| Stadium IV | jedes G | jedes T | N1 | M0 |
| | jedes G | jedes T | jedes N | M1 |

Histopathologisches Grading

Es existieren verschiedene Grading-Klassifikationen. In Europa ist das Grading-System der French Federation of Anticancer Centers (FNCLCC) mit den Graden 1 bis 3 verbreitet (3); die aktuelle TNM-Klassifikation verwendet nur noch „low-grade“ und „high-grade“.

| | |
|---------------|-----------------------------|
| TNM aktuell | Dreistufiges Gradingssystem |
| niedriggradig | Grad 1 |
| | |
| hochgradig | Grad 2 |
| | Grad 3 |

5. Therapie (1,2)

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

5.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie steht im Vordergrund der lokalen Tumorkontrolle. Die Behandlungsstrategie wird vom Tumorstadium und der Lokalisation bestimmt. Ziel ist die R0-Resektion. Eine Amputation ist nur nach Ausschöpfung aller multimodalen Therapieoptionen und nach Einholung einer Zweitmeinung zu rechtfertigen. Vor der operativen Lokalthherapie hat die histologische Sicherung zu erfolgen. Ausnahmen stellen oberflächlich lokalisierte Tumoren, die einen Längsdurchmesser von maximal 3 cm aufweisen, dar. Diese kleinen Tumoren können primär ohne funktionelle Einschränkungen weit reseziert werden.

5.1.1 Sarkome der Extremitäten

Unter kurativer Zielstellung ist unabhängig vom Resektionsverfahren die R0-Situation anzustreben.

Intrakompartimental lokalisierte Weichteilsarkome der Extremitäten werden als Kompartimentresektion oder häufiger - kompartmentorientiert - reseziert. Die Resektion erfolgt unter Mitnahme des Biopsiekanals und der Drainageausleitung. Eine Kompartimentresektion, d.h. Resektion des Muskels / der Muskelgruppe vom Ursprung bis Ansatz ist nur bei einer Tumorkontamination des gesamten Kompartiments notwendig. Liegen Ursprung und Ansatz des Muskels weit vom Tumor entfernt, können sie erhalten bleiben und für die Rekonstruktion unter funktionellen Aspekten verwandt werden. Ein onkologisches Benefit der Kompartimentresektion im Vergleich zur kompartmentorientierten Resektion ist nicht belegt (**Empfehlungsgrad B**).

Extrakompartimental lokalisierte Weichteilsarkome werden weit reseziert. Auch hier ist ein Sicherheitsabstand von 2-3 cm gefordert, der jedoch häufig zur Faszie, dem Knochen als auch Gefäß- und Nervenstrukturen nicht realisiert werden kann. Unter Ausnutzung additiver (z.B. isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNF alpha und Melphalan, Radiotherapie, systemische Chemotherapie) Therapieverfahren kann durch die Mitresektion gesunder Hüllschichten (z.B. Muskelfaszie, Periost, Knochenlamelle, Epineurektomie, Gefäßadventitia) eine R0-Resektion erreicht werden. Liegen Gefäßinfiltrationen vor, so ist eine Mitresektion mit anschließender Rekonstruktion (autolog/Prothesen) obligat. Gleiches gilt für funktionell wichtige Nerven. Hier sind Rekonstruktionen (N. ischiadicus, N. femoralis) nur selten (z.B. Suralisinterponat) möglich (**Empfehlungsgrad B**).

Häufig resultieren ausgedehnte Defekte nach Resektion von Weichteilsarkomen der Extremitäten. Derzeit ist bei ca. 1/4 aller Patienten mit Extremitätensarkomen eine plastische Rekonstruktion erforder-

derlich. Diese reicht von freien über lokoregionäre Lappenplastiken, Meshgraft, Gefäßersatz, Nerveninterponat bis hin zur Tumorendoprothetik. Neben der rein weichgeweblichen Defektrekonstruktion kann auch eine Verbesserung der Funktionalität resultieren.

Die Indikation zur Amputation kann unter kurativer und palliativer Intention gegeben sein. Sie liegt unter kurativer Intention vor, wenn auch unter Einbeziehung additiver Therapieoptionen (Radiatio, Extremitätenperfusion, systemische Chemotherapie) eine R0-Resektion nicht zu erreichen ist. Ursächlich können Tumordinfiltrationen von Gelenken, mehrerer Kompartimente, Nerven etc. sein, die nach der R0-Resektion eine funktionslose Extremität / Extremitätenabschnitt hinterlassen würde. Unter palliativer Intension kann die Amputation bei Tumorexulzeration, nicht beherrschbarer Tumorblutung, drohender Sepsis und Verbesserung der Pflege/Lebensqualität gerechtfertigt sein.

Marginale (entlang der Pseudotumorkapsel) oder gar intraläsionale Resektionen sind onkologisch inadäquat und durch additive Therapieverfahren in der Regel nicht zu kompensieren .

5.1.2. Sarkome am Übergang zum Körperstamm

Sie können primär operationstechnische Probleme darstellen. Gerade bei diesen Tumorlokalisationen ist eine neoadjuvante Therapie (Strahlentherapie, Chemo-/Strahlentherapie) mit dem Ziel der lokalen Remission des Tumors zu erwägen. Die Anwendung der plastisch-rekonstruktiven Maßnahmen gilt hier im Besonderen.

5.1.3. Sarkome der Thorax- und Bauchwand

Es gelten die gleichen chirurgisch-onkologischen Prinzipien wie im Bereich der Extremitäten. Diese Tumoren erfordern häufig eine Resektion der Thoraxwand (inkl. Rippen) oder der Bauchdecke, ggf. unter Mitnahme der Pleura/Peritoneum und einer sich anschließenden Rekonstruktion (Lappenplastiken, Goretex-Patch etc.). Bei primär nicht R0-resektablen Tumoren ist eine neoadjuvante Therapie obligat (**Empfehlungsgrad B**).

5.1.4. Sarkome des Retroperitoneums

Die prätherapeutische histologische Sicherung ist zum Ausschluss eines lymphogen metastasierten Keimzelltumors oder eines Lymphoms anzustreben. Auch bei retroperitonealen Sarkomen kann eine Kuration nur durch eine R0-Resektion erreicht werden. Diese ist meist nur durch eine multiviszerale Resektion zu realisieren. Liegt primär keine Resektabilität vor, so sind neoadjuvante Therapiekonzepte indiziert (**Empfehlungsgrad B**).

5.1.5. Metastasen Chirurgie

5.1.5.1. Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen sind selten (<3%). Bei einzelnen Entitäten, wie dem Synovialsarkom, Rhabdomyosarkom, Epitheloidzellsarkom kommen sie häufiger vor (5-15%). Eine generelle Dissektion des lokoregionären Lymphabstromgebietes kann nicht empfohlen werden (**Empfehlungsgrad B**). Perspektivisch ist bei den o.g. Tumorentitäten die prätherapeutische Durchführung einer SN (Sentinel node) Biopsie bei negativem klinischen und sonografischen Lymphknotenstatus im Sinne eines Superstaging zu empfehlen.

5.1.5.2. Lungenmetastasen

Die operative Therapie von syn- oder metachronen singulären Lungenmetastasen auch nach einem Ansprechen von multiplen Metastasen auf eine präoperative Chemotherapie ist ein fester Bestandteil der multimodalen Behandlung (**Empfehlungsgrad B**). Eine günstige Prognose geht mit

einem langen symptomfreien Intervall sowie einer geringen Zahl von Lungenmetastasen einher. Überlebensraten von etwa 30% nach kombinierter Therapie von Lungenmetastasen stützen dieses Vorgehen.

5.1.6 Therapieoptionen bei Lokalrezidiven

siehe 5.3.4

5.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie hat im multimodalen Therapiekonzept einen wesentlichen Stellenwert (1,2,4,5). Sie erlaubt z.B. eine extremitätenerhaltende Operation, wobei mithilfe der Strahlentherapie in bis zu 90% der Fälle eine lokale Kontrolle zu erzielen ist. Auf diese Weise können radikalchirurgische Maßnahmen wie Amputation oder Kompartimentresektion, die in der Regel mit einer Funktionseinbuße bzw. Mutilation verbunden sind, vermieden werden!

5.2.1 Postoperative Strahlentherapie

Standardverfahren ist die postoperative perkutane Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen (≥ 6 MV) eines Linearbeschleunigers, die bei R0-resezierten Tumoren 5-Jahres lokale Kontrollraten von 72-90% erzielen lässt.

Indikationen (Empfehlungsgrad B):

- G1-Tumoren: nach marginaler und intraläsionaler Resektion (falls keine R0-Nachresektion mit ≥ 2 -3 cm Sicherheitssaum möglich ist)
- G2/G3-Tumoren:
 - nach intraläsionaler Resektion (R2; vorherige Nachresektion erforderlich*)
 - nach R1- Resektion (vorherige Nachresektion erwünscht, falls möglich*)
- [* Schlechtere lokale Kontrollraten nach R1/2-Resektion vs. R0-Resektion!] (6)
- nach weiter Resektion (R0); Lokalrezidivrate nach weiter Exzision plus postop. Radiotherapie vergleichbar mit radikaler Resektion ohne postoperative Radiotherapie (≤ 15 -20%)
- Beginn. innerhalb 6 Wochen postoperativ.
- Strahlendosis: 60-70 Gy in konventioneller Fraktionierung

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

5.2.2 Präoperative Strahlentherapie

Bei nicht sicher zu erwartender R0-Resektion und/oder ausgedehnter Feldgröße kann einer präoperativen Bestrahlung der Vorzug gegenüber der postoperativen Bestrahlung gegeben werden (**Empfehlungsgrad B**). Bei lokal fortgeschrittenen, primär nicht R0-resektablen Tumoren sind dabei auch die Indikationen zu kombinierten, multimodalen Konzepten zu prüfen (s.u.; Zentren: Hyperthermie [in Studien]; kombinierte Chemo-/Strahlentherapie, ILP). An der unteren Extremität ist eine präoperative Strahlentherapie mit einer höheren Rate an Wundkomplikationen assoziiert; dies erfordert häufig spezielle OP-Techniken des Wundverschlusses. Langfristig ist die präoperative Strahlentherapie – bei häufig geringerer Feldgröße und Strahlendosis – mit einer geringeren Fibroserate assoziiert. Hinsichtlich Lokalrezidivrate und progressionsfreiem Überleben sind die prä- und postoperative Strahlentherapie von Extremitätensarkomen vergleichbar. (**Empfehlungsgrad B, 5**).

5.2.3 Intraoperative Strahlentherapie [IORT]

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

5.2.4 Alleinige Strahlentherapie:

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

5.2.5 Hyperthermie (RHT):

- Ob durch eine RHT der Effekt einer Strahlentherapie oder der Chemotherapie erhöht werden kann wird in derzeitlaufenden Studien geprüft. Der Nutzen der Hyperthermie mit einer neoadjuvanten Chemotherapie wird derzeit in einer Phase-III-Studie (EORTC 62961/ESHO RHT 95-Protokoll) untersucht (7,8).

5.3 Chemotherapie

5.3.1 Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie

- alleinige präoperative Chemotherapie ausserhalb von Studien derzeit nicht indiziert
- in Studien:
 - Für Hochrisiko-Weichteilsarkome (Tumor > 5 cm + G2/3 + tief + extrakompartmental) mit Primärtumor (S1) oder Rezidiv (S2) oder vorausgegangener, inadäquater R₁- und R₂-Resektion (S3) kombiniert mit/ohne regionaler Hyperthermie (RHT) im Rahmen EORTC

62961/ESHO RHT 95 randomisiert (Phase III Studie).

- Phase II Studien (RHT 91, RHT 95) zeigten bei retroperitonealen Hochrisiko-Weichteilsarkomen einen signifikanten Überlebensvorteil für ‚Responder‘ auf die präoperative Kombinationstherapie
- Die Interimsanalyse (ASCO 2005) der Phase III Studie (n=213 Patienten) zeigt eine lokale Kontrollrate von 86% und ein 3-Jahresüberleben von 80% für Extremitäten-Hochrisiko-Weichteilsarkome. Die Frührate für diese Patienten liegt bei 9%. (7,8)
- Präoperative, kombinierte Chemo- plus Strahlentherapie (in Zentren; siehe unten: lokal fortgeschrittene / rezidierte Weichteilsarkome) (**Empfehlungsgrad C**)

5.3.2 Postoperative (adjuvante) Chemotherapie

Eine auf individuellen Patientendaten beruhende Metaanalyse beschreibt eine Risikoreduktion hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven (27%) und dem Auftreten von Fernmetastasen (30%), aber keinen Vorteil hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate (**Empfehlungsgrad A,9**).

Bis zur Publikation der Ergebnisse der Ende 2003 abgeschlossenen randomisierten Phase III E-ORTC Studie 62931 kann eine adjuvante Chemotherapie auf individueller Basis bei Patienten mit Hochrisiko-Extremitätensarkom oder bei Patienten mit stammnahem Hochrisiko-Sarkom und unzureichender Möglichkeit einer lokalen Tumorkontrolle erwogen werden.

Tabelle 1: Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen - Ergebnisse der Metaanalyse (SMAC, 1997) (9)

| Parameter | ‚hazard ratio‘ | p-Wert | Absoluter Vorteil nach 10 Jahren |
|----------------------------------|----------------|--------|----------------------------------|
| Lokalrezidivfreies Überleben | 0.73 | 0.016 | 6% (75% → 81%) |
| Fernmetastasenfreies Überleben | 0.70 | 0.0003 | 10% (60% → 70%) |
| Rezidivfreies Überleben (gesamt) | 0.75 | 0.0001 | 10% (45% → 55%) |
| Gesamtüberleben | 0.89 | 0.121 | 4% (50 → 54%) |

Tabelle 2: Ergebnisse der adjuvanten Chemotherapie bei Extremitäten-WTS

| | SMAC, 1997 (Subgruppenanalyse; n=886) (9) | | Frustaci et al., 2001 (n=104) (10) | | Eilber et al., 2004** (n=101) (11) |
|------|---|-------------------------|---------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| | hazard ratio | Vorteil absolut (10 J.) | hazard ratio | Vorteil absolut (4 J.) | Vorteil absolut (4 J.) |
| DFS | 0,68 | 15 %* | 0,59 | 13 % | 21 %* |
| DMFS | 0,64 | 13 %* | n.a. | n.s. | 19 %* |
| OS | 0,80 | 7%* | 0,52 | 19 %* | n.a. |

DFS, krankheitsfreies Überleben; DMFS, fernmetastasenfreies Überleben; OS, Gesamtüberleben

* signifikant ($p < 0,05$)

** retrospektive Analyse betr. Synovialsarkomen mit (n=68) bzw. ohne (n=33) ifosfamidhaltige adjuvante Chemotherapie

5.3.3 Weitere Therapieoptionen bei lokal fortgeschrittenen oder rezidivierten Weichteilsarkomen

- Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit $TNF\alpha$ und Melphalan (**Empfehlungsgrad B**) (12,13)
- Präoperative Chemo-/Strahlentherapie (**Empfehlungsgrad C, 8, 14,15,16**)

Diese Verfahren, die eine enge interdisziplinäre Kooperation voraussetzen, können nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Sie können auch in lokal fortgeschrittenen Stadien noch lokale Kontrollraten von >75% erzielen.

5.3.4 Therapieoptionen bei Lokalrezidiven

Die Rezidivtherapie erfordert eine interdisziplinäre Kooperation von Chirurgen, Radioonkologen und medizinischen Onkologen und basiert auf individuellen Therapiekonzepten. Im Vergleich zu Lokalrezidivraten von ca. 10-28% an den Extremitäten werden Lokalrezidive am Rumpf mit 40% bzw. retroperitoneal mit bis zu 50% wegen technisch insuffizienter Primärtumorresektion (R1/2) häufiger beobachtet. Die meisten Weichteilsarkomrezidive (60-80%) sind einer erneuten funktionserhaltenden Tumorresektion mit oder ohne plastisch rekonstruktive Maßnahmen zugänglich, die bei tumorfreien Resektionsrändern Überlebensraten von 46-70% ermöglichen. Zusätzlich zur Tumorresektion ("salvage resection") muß individuell abgestimmt die prä-, intra- oder postoperative Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder Hyperthermie eingesetzt werden. Bei Extremitätensarkomen sind die Indikationen zu einer ILP zu prüfen. Die Auswahl der Therapiemodalität hängt letztlich von den apparativen Möglichkeiten und individuellen Gegebenheiten des Rezidivs (Größe, Lokalisation und Beziehung zu umliegenden anatomischen Strukturen) ab (17-19).

5.3.5 Palliative Chemotherapie bei disseminierter Erkrankung

Aufgrund der weiterhin unzureichenden Daten zur Therapie fortgeschrittener WTS sollten Patienten/Innen innerhalb von Studien behandelt werden. Siehe hierzu die mit den Studien der EORTC abgestimmten Studien der AIO-Weichteilsarkomgruppe (**aktuelle Studien siehe unter AIO-Arbeitsgruppe Weichteilsarkome www.aio-portal.de bzw. auf den Internet-Homepages der Zentren**).

(Empfehlungsgrad A,1, 2, 20)

- Wirksamste Einzelsubstanzen sind Adriamycin, Ifosfamid und DTIC mit Remissionsraten von ca. 15-30%.
- Ausreichend dosierte Monotherapien erzielten in großen multizentrischen Studien meist vergleichbare Remissionsraten und Überlebenszeiten wie Kombinationstherapien.
- Für Ifosfamid wurde eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen. Die anzustrebende Gesamtdosis pro Zyklus beträgt 9 bis 12 g/m² und über wird 3-5 Tage als tägliche 2-4-Stundeninfusion aufgeteilt
- In monoinstitutionellen, kleineren Studien wurden mit Kombinationstherapien (ADM + IFO ± DTIC) oft höhere Remissionsraten (30-50%) beschrieben als mit Monotherapien zu erwarten sind. Komplette Remissionen (CR) sind bei ≤ 15 %, anhaltende CR bei ≤ 5% der Patienten erreichbar. Bei rascher Tumorprogression sowie potentiell sekundär resektablen Tumoren ist eine Kombinationschemotherapie zu erwägen (s. neoadjuvante Chemotherapie).
- bei Kontraindikationen gegen Ifosfamid (Niereninsuffizienz, Neurotoxizität etc.) kommt ersatzweise eine Kombination aus Doxorubicin und DTIC in Betracht
- Meist palliative Therapieindikation mit Ziel des Erreichens eines Progressionsarrests (PA = CR+PR+NC)
- In der Primärtherapie kann ein PA mit Adriamycinallein oder in Kombination mit Ifosfamid bei 50-75% der Patienten erzielt werden. Bei einer sequentiellen Monotherapie sollte mit einem Anthrazyklin begonnen werden, da höher dosiertes Ifosfamid in der Sekundärtherapie noch Remissionsraten von bis zu 20-30% erzielt (**Empfehlungsgrad B**). Bei älteren Patienten und/oder schlechtem AZ sowie nachl zuvor dokumentiertem Tumoransprechen auf Ifosfamid, kann auch mit oralem Trofosfamid bei einem Teil der Patienten ein PA, in Einzelfällen ein objektives Tumoransprechen erreicht werden (**Empfehlungsgrad C/B**)

Außerhalb von Studien:

Monotherapie (Empfehlungsgrad A)

- Adriamycin 75 mg/m² i.v., Tag 1;
Wdlg. nach 3 Wochen
- Ifosfamid 9-12 g/m² pro Zyklus
z.B. 2-2,4 g/m² als 2-4-Std.-Infusion, Tag 1-5 (+ Mesna Std. 0, 4, 8); Wdlg. nach 3 Wochen (10-12 g/m² pro Zyklus);

oder

3 g/m² als 2-4-Std.-Infusion, Tag 1-3 (+ Mesna Std. 0, 4, 8);

Wdlg. nach 3 Wochen (9 g/m² pro Zyklus)

- DTIC 350-400 mg/m² i.v., Tag 1-3, oder
1000-1200 mg/m² i.v., Tag 1;
Wdlg. nach 3 Wochen

Dosisintensive Kombinationsregime zur Induktionschemotherapie bei potentiell sekundär resektablen WTS oder rasch progredienten WTS mit drohenden Komplikationen (Empfehlungsgrad B):

z.B.

- Adriamycin 50-60 mg/m² i.v., Tag 1 *plus*
Ifosfamid 1,8-2,0 g/m² als 4-Std.-Inf., Tag 1-5 (+ Mesna Std. 0,4,8)
[± G-CSF] Wdlg. nach 3 Wochen
- Adriamycin 25 mg/m² i.v., Tag 1-3 *plus*
Ifosfamid 2,5 g/m² als 4-Std.-Inf., Tag 1-4 (+ Mesna Std. 0,4,8)
[+G-CSF] Wdlg. nach 3 Wochen
(im Rahmen der EORTC-Studie 62012)

Neuere Zytostatika / experimentelle Therapien / Zweitlinientherapien bei anthrazyklin- und/oder ifosfamidrefraktären Sarkomen (1,2,20-24)

Für *Gemcitabin* und *Ecteinascidin (ET-743)* wurden Remissionsraten von 5-18% beschrieben. Ihr Stellenwert wird derzeit noch geprüft (**Empfehlungsgrad B**). Der therapeutische Stellenwert einer Kombination eines *Platinderivats* mit Etoposid ist unklar, ein Nutzen von *Topoisomerase-I-Inhibitoren* (z.B. Topotecan) bei Weichteilsarkomen des Erwachsenen (incl. der Rhabdomyosarkome, die bei Kindern hohe Remissionsraten nach Topotecan zeigen) ist nicht belegt. *Taxane* haben bislang keinen gesicherten Stellenwert, wobei jedoch in einer kleinen Behandlungsserie über Remissionen mit Paclitaxel bei Angiosarkomen und mit der Kombination von Gemcitabine und Taxotere eine Remissionsrate von ca. 50% bei Patientinnen mit uterinen LMS berichtet wurde (**Empfehlungsgrad B**). Für pegyliertes *liposomales Adriamycin* (50 mg/m² alle 4 Wochen) wurde vergleichbare Remissionsrate wie für Adriamycin (75 mg/m² alle 3 Wochen) beobachtet (**Empfehlungsgrad A**). Antikörper/Substanzen gegen EGFR und VEGF(R) haben bisher keinen gesicherten Stellenwert.

Leiomyosarkome/Liposarkome:

- Gemcitabin (ggf. als ‚fixed dose rate‘-Infusion) (21-23)
- Gemcitabin + Taxotere (s.u.)
- ET743 (in Studien)
 - uterine Leiomyosarkome (23):
Gemcitabin 900 mg/m² T 1+8 + Docetaxel 100 mg/m² T8 + G-CSF T9-15 q 3 Wochen

Angiosarkome:

- Paclitaxel oder Gemcitabin + Paclitaxel

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): - Imatinib

Kaposi-Sarkom (AIDS-assoziiert): Imatinib

Tabelle 3: Sarkomsubtypen mit möglicherweise präferentieller Sensitivität für antitumorale Substanzen (Empfehlungsgrad B/C)

| Tumortyp | Substanz(en) mit fraglich präferentieller Aktivität |
|---|---|
| Synovialsarkom | Ifosamid |
| Liposarkom | Adriamycin |
| uterine Leiomyosarkome | Gemcitabin (+ Docetaxel) DTIC + Adriamycin |
| Rhabdomyosarkome (Kinder/Adoleszente) | Topoisomerase I-Inhibitoren (+ Oxazophosphorin) |
| Endometriale Stromasarkome (low-grade) | Antihormonelle Therapie (Aromataseinhibitoren, Gestagene, LHRH-Analoga, |
| Malignant mixed mesodermal tumors (MMMT) = Carcinosarcoma | Ifosamid (ggf. in Kombination mit Cisplatin) |
| Gastrointestinale Stromatumoren | Imatinib / SU11248 |
| Dermatofibrosarcoma protuberans | Imatinib |
| Angiosarkome (Haut/Kopf) | Paclitaxel +/- Gemcitabin |
| Lipo-/Leiomyosarkome | ET-743 |

- **Hochdosischemotherapie:** bisher ohne gesicherten Nutzen hinsichtlich Überlebenszeit, Prüfung in klinischen Studien.

5.4 Nachsorge

Die medianen Latenzzeiten bis zum Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen liegen zwischen 1 – 1½ Jahren. Spätrezidive wurden in einzelnen Serien mit 5-15% nach 5 Jahren beschrieben. Nach kurativer Therapie mit Erreichen eines 'NED'- oder CR-Status während der ersten 2 Jahre ca. 2-3 monatliche Kontrollen (Anamnese, körperliche Untersuchung) inkl. Lokalbefundkontrolle und Röntgenthorax, im 3.-5. Jahr ca. 4-6 monatliche Kontrollen; anschließend 6-12 monatlich.

6. Rhabdomyosarkome (25)

- Embryonale und alveoläre Rhabdomyosarkome werden innerhalb oder analog der pädiatrisch-onkologischen Therapieprotokolle behandelt (beispielsweise CWS-2002P). Patienten bis zu einem Alter von 21 Jahren sollten in entsprechende Protokolle eingeschlossen werden. Bei Patienten (bis ca. 40 Jahren wird eine Therapie analog dieser Protokolle empfohlen (**Empfehlungsgrad C, 25**). Ob eine Therapie mit Adriamycin / Ifosamid – entsprechend den Behandlungsempfehlungen für Erwachsene (siehe oben) - vergleichbare Ergebnisse erzielt, ist bislang nicht geprüft.

- pleomorphe Rhabdomyosarkome sind entsprechend der o.a. Therapieprotokolle für Erwachsene

zu behandeln.

7. Uterussarkome (26-35)

7.1 Pathologie

- Leiomyosarkome (LMS)
- endometriale Stromasarkome (ESS; definitionsgemäß von geringem Malignitätsgrad; ‚low grade‘)
- undifferenzierte Sarkome (hoher Malignitätsgrad; incl. undifferenzierte endometriale Stromasarkome oder heterologe Sarkome)
- Carcinosarcome.

7.2 Stadieneinteilung

Sarkome: entsprechend TNM-Klassifikation für Weichteilsarkome (s.o.)

Carcinosarcome.: entsprechend Uterus-/Endometriumkarzinomen

7.3 Therapie

- Primärtherapie

- operabel: TAH +/- BSO (Stellenwert BSO nicht gesichert) +/- Lymphadenektomie
- inoperabel: Strahlentherapie und/oder Chemo- oder antihormonelle Therapie

- Postoperative Therapie (Empfehlungsgrad B/C)

Stadium I und II (TNM entspr. Uteruskarzinomen)

- ESS : therapiefreie Nachsorge
- undiff. Sarkome, LMS, MMT: Radiotherapie +/- Brachytherapie (verbessert lokale Tumorkontrolle, kein gesicherter Einfluss auf Gesamtüberleben)

Stadium III (TNM entspr. Uteruskarzinomen):

- ESS: antihormonelle Therapie +/- Radiotherapie
- undiff. Sarkome, LMS, MMT: Strahlentherapie und/oder Chemotherapie

- Hormonelle Therapie (Empfehlungsgrad B/C)

ESS: Gestagene, Aromatase-Inhibitoren, LHRH-Agonisten

- Chemotherapie (Empfehlungsgrad B)

Wirksame Substanzen / Kombinationen sind: Adriamycin/Ifosfamid, Adriamycin,

Ifosfamid, bei LMS auch Gemcitabin/Taxotere

Adriamycin/Dacarbazin

8. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) (1,2, 36-40)

8.1 Epidemiologie:

Inzidenz: 1,5 / 100.000 und Jahr

Alter: 58 Jahre (Bereich: 16-94 Jahre)

Geschlechtsverteilung: m/w = 59% / 41%

Lokalisationen: Magen: 50%; Dünndarm 25%; Kolon 6%; Rektum 9%; Ösophagus 2%;
 Omentum/Mesenterium 5%.

8.2 Pathologie:

Histologie: spindelzellig / epitheloid / gemischtzellig

Immunhistochemie: CD117 (c-KIT)-positiv: $\geq 95\%$ / CD34-positiv 60-70

Genotyp/Mutationstyp:

c-KIT: Exon 11: ca. 70%; Exon 9: ca. 10%,
 PFGDR(Exon 18 und 12): ca. 4-8%

Tabelle 4: Histopathologische / prognostische Klassifikation (NIH, 2001) (36,37):

| Risikogruppe | Tumorgröße | Mitosen/50 HPF | Häufigkeit | med. ÜLZ (Mo) (37) |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------|------------|---------------------------------------|
| Very low risk | < 2 cm | < 5 | 12% | kein Unterschied zur Normalpopulation |
| Low risk | 2-5 cm | < 5 | 33% | |
| Intermediate risk | < 5 cm 5-10 cm | 6-10 < 5 | 20% | |
| High risk | 5-10 cm > 10 cm jede Größe | 6-10 jede Zahl > 10 | 23% | 30 |
| Metastasen | - | - | - | 18 |

8.3 Tumorausdehnung bei Diagnose

Lokal: ≤ 5 cm: $\leq 30\%$ / > 5 cm: $> 70\%$

Lokoregional: 50%

Metastasiert: 50%

8.4 Metastasen bei Diagnosestellung

Intraabdominell: 90% (Leber 50-65% / Peritoneum \pm Leber 20-35%, LK 5%)

Extraabdominell: 10% (Knochen 6% / Lunge 2% / andere 1-2%)

8.5 Stadieneinteilung

Lokoregional – resektabel (R0)

Lokoregional – nicht resektabel

Metastasiert – resektabel / nicht resektabel

8.6 Diagnostik

Obere/untere Intestinoskopie

Endosonographie

CT-Abdomen/Becken

CT-Thorax

Knochenszintigramm

¹⁸FDG-PET (Sensitivität von CT und PET 86-93%)

8.7 Therapie (Empfehlungsgrad A)

8.7.1 Behandlungsprinzipien:

Lokal/lokoregional – resektabel: ⇒ Resektion

Lokal/lokoregional – nicht resektabel: ⇒ neoadjuvante/Induktionstherapie mit Imatinib

Metastasiert – nicht resektabel: ⇒ (Induktions-)Therapie mit Imatinib, Überprüfung der Resektabilität bei Ansprechen

8.7.2 Therapie mit Imatinib:

8.7.2.1. Adjuvant:

- Bei Hochrisikopatienten (s.o.) im Rahmen einer Studie (SSG XVIII/CSTI571BFI03): Imatinib 12 vs. 36 Monate (*siehe www.aio-portal.de*)
- Bei Patienten mit ‚intermediate und high risk‘ (s.o.) im Rahmen einer EORTC-Studie (Imatinib vs. therapiefreie Verlaufskontrolle) (*siehe www.aio-portal.de*)
- Außerhalb von Studien derzeit keine gesicherte Indikation für eine adjuvante Imatinib-Therapie bei Patienten mit R₀-reseziertem Primärtumor ohne Metastasennachweis
- Kontakt mit Zentren

8.7.2.2. Patienten mit irresektabler, metastasierter Erkrankung:

- Konventionelle/klassische Zytostatika haben keinen Stellenwert
- Patienten mit metastasiertem/irresektablem GIST werden mit einer initialen Imatinib-Dosis von 400 mg/Tag behandelt. CR-Raten von bis zu 5%, PR-Raten von ca. 40-45% , NC-Raten von ca. 35%, entsprechend einer Progressionsarrestrate von ca. 75-90%. Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt 80-85%, verglichen mit einer 2-JÜR von ca. 20% mit klassischer Chemotherapie (**Empfehlungsgrad A**).
- Patienten mit Exon 9 – Mutation (häufig bei Dünndarm-GIST) weisen mit einer Dosierung von 400 mg/Tag ein geringeres progressionsfreies Überleben auf als mit einer Imatinib-Dosis von 800 mg. Inwieweit dies für das Gesamtüberleben relevant ist, ist derzeit noch nicht geklärt.
- Bei Tumorprogression unter 400 mg ist die Dosis auf 800 mg Imatinib/Tag (2 x 400 mg/Tag) zu erhöhen (**Empfehlungsgrad A,38**).
- Bei isolierter Progression von Einzelherden sind zusätzlich lokal-ablative Therapieverfahren unter gleichzeitiger Fortführung der Imatinib-Therapie in erhöhter Dosierung zu erwägen.
- Bei generalisierter Tumorprogression unter fortlaufender Imatinib-Therapie (bis 800 mg/Tag) ist

der Einschluß in aktuelle Therapiestudien (z.B. mit anderen Kinaseinhibitoren) zu prüfen.

8.7.2.3. Patienten mit sekundärer Resektabilität nach neoadjuvanter Imatinib-Therapie:

- Die Resektabilität ist bei einer Tumorremission alle 3-4 Monate zu prüfen. Bei Lebermetastasen sollte die Expertise eines leberchirurgisch orientierten Zentrums in Anspruch genommen werden. Bei Resektabilität sollte die Operation nicht verzögert werden, da die Resektionschancen und die Prognose bei sekundärer Resistenz und nachfolgender Tumorprogression geringer zu sein scheinen als bei Resektion während anhaltender Tumorremission. Postoperativ sollte die Imatinib-Therapie unbedingt fortgesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).

8.7.2.4. Zweitlinientherapie bei Progression unter oder Unverträglichkeit von Imatinib:

- Bei Progression unter der Dosierung von 800 (2 x 400) mg Imatinib oder bei medikamentös nicht kontrollierbarer Unverträglichkeit von Imatinib ist eine Folgetherapie mit alternativen Substanzen anzustreben. Aktuell sind dies u.a. Studien mit den Tyrosinkinaseinhibitoren SU11248 (Sunitinib) und AMG706 bzw. Kombinationsstudien mit Imatinib + RAD001 oder Imatinib + AMN107.

-

8.7.2.5. Bildgebende Diagnostik für das Therapiemonitoring:

- Das Therapiemonitoring erfolgt mit CT erfolgen und umfasst Größen- und Dichtemessung. Die klassischen WHO-/RECIST-Remissionskriterien sind nur bedingt relevant. Eine Größenabnahme > 10-20% und eine Dichteabnahme > 15-25% (der Ausgangs-HU-Werte) korrelieren signifikant mit einem PET-Ansprechen und der Prognose und gelten als Kriterien einer Tumorremission (**Empfehlungsgrad B**).

8.8 Nachsorge

Nach R₀-Resektion von Primärtumoren langfristige Nachsorge: Innerhalb der ersten 3 Jahre alle 3-4 Monate; im 4. und 5. Jahr, ggfs. längerfristig, alle 6 Monate; später jährlich. Die Nachsorge umfasst die klinische Untersuchung sowie eine CT des Abdomens/Beckens und Laborkontrollen. Die weitergehende Diagnostik ist abhängig vom Sitz des Primärtumors und der klinischen Symptomatik.

9. Literatur

1. Schütte J, Stuschke M. (2002) Weichteilsarkome. In: Seeber S., Schütte J. (Hrsg.): Therapiekonzepte Onkologie, 4. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 1124-1162
2. Issels RD. Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Hrsg. Tumorzentrum München. W. Zuckschwerdt Verlag. 4. Auflage 2004.
3. Coindre JM, Binh Bui N, Bonichon F, de Mascarel I, Trojani M. Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988; 61: 2305-2309.
4. Khanfir K, Alzieu L, Terrier P, Le Péchoux C, Bonvalot S, Vanel D, Le Cesne A (2003). Does adjuvant radiation therapy increase loco-regional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities? *Eur. J. Cancer* 39: 1872-1880
5. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359: 2235-2241.
6. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efid J (1993) Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 52:223-230
7. Wendtner, CM, Abdel-Rahman S, Krych M, Baumert J, Lindner LH, Baur A, Hiddemann W, Issels RD (2002). Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.*, 20: 3156-3164
8. Lindner LH, Schlemmer M, Hohenberger P, Wust P, Schmidt M, Verweij J, Judson I, Jauch KW, Hiddemann W, Issels RD (2005) Risk assessment of early progression among 213 pts with high-risk soft tissue sarcomas (HR-STS) treated with neoadjuvant chemotherapy ± regional hyperthermia: EORTC 62961/ESHO RHT-95 intergroup phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:(abstr. 9020)
9. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (1997). Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 350: 1647-1654
10. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. (2001) Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 19:1238-1247
11. Eilber FC et al (2004) Impact of ifosfamide-based chemotherapy on survival in patients with primary extremity synovial sarcoma. *Proc. Am Soc Clin Oncol* 23: (abstr. 9017)
12. Lejeune FJ, Kroon BB, Di Filippo F, Hoekstra HJ, Santinami M, Lienard D, Eggermont AM (2001) Isolated limb perfusion: the European experience. *Surg Oncol Clin N Am* 10:821-832
13. Taeger G, Ruchholtz S, Niebel W, Muller S, Nast-Kolb D. (2004) Isolated extremity perfusion with TNF-alpha and melphalan in unresectable soft tissue sarcoma. Indications, principles and technique. *Unfallchirurg* 107(7):619-23.
14. Eilber FC, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson SD, Selch M, Dorey F, Eilber FR (2001) Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival sarcomas. *J Clin Oncol* 19:3203-3209
15. Hartmann JT, Oechsle K, Brugger W, Mergenthaler G, Aebert H, Teichmann R, Rudert M, De Zwart, Budach W, Kanz L: Phase II of neoadjuvant dose-intensive chemotherapy with adriamycin and ifosfamide followed by high-dose ICE in locally advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* (2004) 15(suppl.3): 198-9 (abstr. 752)
16. Young MM, Kinsella TJ, Miser JS, Triche TJ, Glaubiger DL, Steinberg SM, Glatstein E (1989) Treatment of sarcomas of the chest wall using intensive combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:49-57

17. Budach V, Stuschke M, Budach W (1995) Local recurrences of soft tissue sarcomas - A therapeutic challenge. *Rec Res Cancer Res* 138:95-108
18. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D (1987) Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 205:349-359
19. Singer S, Antman K, Corson JM, Eberlein TJ (1992) Long-term salvageability for patients with locally recurrent soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 127:548-553
20. Hartmann JT, Patel S. Recent developments in salvage chemotherapy for patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Drugs* (2005) 65:167-78.
21. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, Papadopolous N, Burgess MA, Plager C, Plunkett W, Benjamin RS (2001) Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol* 19:3483-3489
22. Bauer S, Seeber S, Schutte J (2004) Gemcitabine in the treatment of soft tissue sarcomas. *Onkologie*. 27(2):180-186
23. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, Sabbatini P, Tong W, Barakat R, Spriggs DR (2002 und 2004) Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2824-31 / *J Clin Oncol* 2004; 22 (No 14 S, Suppl) 9010
24. Delaloge S, Yovine A, Taamma A, Riofrio M, Brain E, Raymond E, Cottu P, Goldwasser F, Jimeno J, Misset JL, Marty M, Cvitkovic E (2001) Ecteinascidin-743: a marine-derived compound in advanced, pretreated sarcoma patients--preliminary evidence of activity. *J Clin Oncol* 19:1248-1255
25. Ferrari A. et al. (2003) Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 98:571-80.
26. Leunen M, Breugelmans M, De Sutter P, Bourgain C, Amy JJ (2004) Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol*. 2004 Dec;95(3):769-71
27. Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE (2003) Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol*. 90(1):170-6
28. Burke C, Hickey K (2004) Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue. *Obstet Gynecol*. 104(5 Pt 2):1182-4
29. Spano JP, Soria JC, Kambouchner M, Piperno-Neuman S, Morin F, Morere JF, Martin A, Breau JL (2003) Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol*. 2003;20(1):87-93
30. Christensen B, Annweiler H, Schütte J, Schindler A (1994) Maligne Müllersche Mischtumoren – Prognose, Verlauf und chemotherapeutische Möglichkeiten bei fortgeschrittenen Tumoren und Rezidiven. *Tumordign. u. Ther* 15: 53-56
31. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, Lentz SS, Sorosky J, Hsiu JG (2000) A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 79(2):147-53
32. van Rijswijk RE, Vermorken JB, Reed N, Favalli G, Mendiola C, Zanaboni F, Mangili G, Vergote I, Guastalla JP, ten Bokkel Huinink WW, Lacave AJ, Bonnefoi H, Tumulo S, Rietbroek R, Teodorovic I, Coens C, Pecorelli S (2003) Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female genital tract. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC 55923). *Eur J Cancer*. 39(4):481-7.
33. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K (2001) Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 83(2):268-70
34. Campos SM, Matulonis UA, Penson RT, Lee H, Berkowitz RS, Duska LR, Fuller AF Jr, Wilson KS, Puchalski TA, Supko JG, Seiden MV (2003) Phase II study of liposomal

- doxorubicin and weekly paclitaxel for recurrent Müllerian tumors. *Gynecol Oncol.* 90(3):610-8.
35. Matulonis U, Campos S, Duska L, Fuller A, Berkowitz R, Gore S, Roche M, Colella T, Lee H, Seiden MV; Gynecologic Oncology Research Program at Dana Farber/Partners Cancer Care; Dana Farber-Harvard Cancer Care (2003) A phase II trial of three sequential doublets for the treatment of advanced müllerian malignancies. *Gynecol Oncol.* 91(2):293-8
 36. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465
 37. Buemming P et al. (2003) Is there an indication for adjuvant treatment with imatinib mesylate in patients with aggressive gastrointestinal stromal tumors (GISTs)? *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: page 818 (abstr 3289)
 38. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, van Oosterom A, Hogendoorn PCW, van Glabbeke M, ertulli R, Judson (2004). Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364: 1127-1134.
 39. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, Niebel W, Erhard J, Ebeling P, Zeth M, Taeger G, Seeber S, Flasshove M, Schütte J. (2005) Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 117:316-25.
 40. Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J, Bockisch A, Debatin J, Freudenberg LS (2004) Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Nucl Med* 2004; 45:357–365

10. Anschriften der Verfasser und der Mitglieder der Expertengruppe

Prof. Dr. med. J. Schütte (Korr.)
Marien Hospital Düsseldorf
Interdisziplinäres Onkologisches Zentrum
Klinik für Onkologie / Hämatologie
Rochusstraße 2
40479 Düsseldorf
E-Mail:
jochen.schuette@uni-essen.de
jochen.schuette@marien-hospital.de

Privatdozent Dr. med. J.T. Hartmann
Südwestdeutsches Tumorzentrum
Zentrum für Weichteilsarkome, GIST und Kno-
chentumore
Universitätsklinikum der Eberhard-Karls-
Universität
Medizinische Klinik II
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
E-Mail:
joerg.hartmann@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Volker Budach
Klinik und Poliklinik für Radioonkologie
Tumorzentrum Berlin-Charité
Schumannstr. 20/21
10117 Berlin
E-Mail: volker.budach@charite.de

OA Dr. med. P.-U. Tunn
Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie
Robert-Rössle Klinik
Charité - Campus Berlin-Buch
13125 Berlin
E-Mail:
Per-Ulf.Tunn@charite.de

Prof. Dr. med. Dipl. biochem. R. Issels
Medizinische Klinik III – Großhadern
Klinikum der Universität München
Marchioninistraße 15
81377 München
E-Mail:
Rolf.Issels@med.uni-muenchen.de

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reichardt
Med. Klinik m. S. Hämatologie, Onkologie
und Tumorummunologie
Robert-Rössle-Klinik
Charité Campus Buch
Lindenberger Weg 80
13125 Berlin
E-Mail:
peter.reichardt@charite.de

Prof. Dr. med. Dr. h.c. P. M. Schlag
Klinik für Chirurgie und Chirurgische
Onkologie
Robert-Rössle Klinik
Charité - Campus Berlin-Buch
13125 Berlin
E-Mail:
pmschlag@charite.de