

S3-Leitlinie

Adulte Weichgewebesarkome

Version 1.0 - September 2021
AWMF-Registernummer: 032/044OL

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	9
1.1.	Herausgeber	9
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	9
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	9
1.4.	Kontakt.....	9
1.5.	Zitierweise	9
1.6.	Besonderer Hinweis	10
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	10
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	11
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	12
1.9.1.	Koordination und Redaktion.....	12
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	13
1.9.3.	Patientenbeteiligung	17
1.9.4.	Methodische Begleitung	17
1.10.	Verwendete Abkürzungen	19
2.	Einführung	27
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	27
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	27
2.1.2.	Adressaten	29
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	30
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	31
2.2.1.	Evidenzbewertung nach GRADE.....	31
2.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	32
2.2.3.	Empfehlungen	33
2.2.4.	Statements	33
2.2.5.	Expertenkonsens (EK).....	33
2.2.6.	Umgang mit Interessenkonflikten.....	34
2.3.	Redaktioneller Hinweis	35
3.	Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention	36

3.1.	Epidemiologie	36
3.1.1.	Inzidenz und histologische Verteilung	36
3.1.2.	Mortalität und Überlebenszeit	38
3.2.	Modifizierbare Risikofaktoren	38
3.2.1.	Infektionen	38
3.2.2.	latrogene Risikofaktoren	39
3.2.3.	Andere Risikofaktoren	40
3.3.	Nicht modifizierbare Risikofaktoren und genetische Risikofaktoren	42
3.3.1.	Einschlusskriterien für eine genetische Beratung	42
3.3.2.	Risikokommunikation	45
3.3.3.	Früherkennung	46
3.3.4.	Therapie	47
3.3.4.1.	Therapie von Weichgewebesarkomen, die im Rahmen einer genetischen Tumorprädisposition auftreten	47
4.	Diagnostik, Prognosemarker und –scores	48
4.1.	Diagnostik	48
4.1.1.	Bildgebung	48
4.1.1.1.	Primäre Bildgebung bei Erstdiagnose	48
4.1.1.2.	Sonstige Bildgebung vor histologischer Diagnosesicherung	50
4.1.2.	Biopsie	50
4.1.2.1.	Bioptische Histologiegewinnung mittels Feinnadelbiopsie	50
4.1.2.2.	Bioptische Histologiegewinnung mittels Stanzzyylinderbiopsie	51
4.1.2.3.	Bioptische Histologiegewinnung mittels Inzisions- oder Exzisionsbiopsie	53
4.1.2.4.	Relevanz der Schnellschnittuntersuchung	54
4.1.2.5.	Biopsieversand an die Pathologie	54
4.1.3.	Versand des Tumorsektats an die Pathologie	55
4.1.4.	Aufarbeitung des Tumorsektats	56
4.1.4.1.	Makroskopische Aufarbeitung	56
4.1.4.2.	Mikroskopische Aufarbeitung des Gewebes	57
4.1.4.3.	Histopathologische Subtypisierung und Graduierung von Weichgewebetumoren	59
4.1.5.	Molekularpathologie von Weichgewebetumoren	62
4.1.5.1.	Molekularpathologische Aufarbeitung von Weichgewebetumoren	62
4.1.5.2.	Molekularpathologische Methoden	65
4.1.6.	Referenzpathologische Zweitmeinung bei Weichgewebetumoren	67
4.2.	Prognosecores für Sarkome und GIST	68
5.	Therapie des lokalisierten Weichgewebetumors	70

5.1.	Operative Therapie	70
5.1.1.	Sarkome der Extremitäten	71
5.1.1.1.	Resektion.....	74
5.1.1.2.	Management der regionalen Lymphknoten	79
5.1.1.2.1.	Lymphadenektomie.....	81
5.1.2.	Stamm / Thorax.....	81
5.1.2.1.	Resektion.....	82
5.1.3.	Kopf und Hals	83
5.1.3.1.	Operative Therapie des Primärtumors.....	83
5.1.3.2.	Halslymphknoten-Management.....	84
5.1.3.3.	Rekonstruktive Verfahren	84
5.1.4.	Haut	85
5.1.4.1.	Operative Therapie des Primärtumors.....	85
5.1.5.	Retroperitoneum.....	88
5.1.5.1.	Präsentation und spezifische Problemstellung	88
5.1.5.2.	Diagnostik und Biopsie	89
5.1.5.3.	Resektionsbehandlung	90
5.1.5.4.	Präoperative Therapie	92
5.1.5.5.	Präoperative Maßnahmen	93
5.1.5.6.	Vorgehen bei R1-Resektion.....	94
5.1.6.	Viszeral	95
5.1.6.1.	Biopsie	95
5.1.7.	Gynäkologie – Uterine Sarkome.....	97
5.1.7.1.	Leiomyosarkome.....	97
5.1.7.2.	Low-grade endometriale Stromasarkome	98
5.1.7.3.	High-grade endometriale Stromasarkome und undifferenzierte uterine Sarkome	99
5.2.	Plastisch-rekonstruktive Therapie	100
5.3.	Standards vor der histopathologischen Beurteilung des Resektats	104
5.3.1.	Markierung des Resektats	104
5.3.2.	Versand des Resektats	104
5.3.3.	Aufarbeitung	105
5.3.4.	Aufarbeitung nach präoperativer Vortherapie	106
5.4.	Strahlentherapie: Sarkome der Extremitäten und des Körperstamms	107
5.4.1.	Strahlenempfindlichkeit von Weichgewebesarkomen.....	107
5.4.2.	Postoperative Strahlentherapie (Extremitäten, Körperstamm, nicht retroperitoneal).....	107
5.4.3.	Präoperative Strahlentherapie (Extremitäten, Körperstamm, nicht retroperitoneal).....	110
5.4.4.	Strahlentherapie bei Weichgewebesarkomen des Körperstamms (nicht retroperitoneal/viszeral)	112
5.4.5.	Strahlentherapie bei nicht resektablen Tumoren oder nach R2-Resektion	113

5.4.6.	Präoperative Strahlentherapie in Kombination mit systemischer Therapie bei primär nicht oder nur marginal resektablen Tumoren.....	113
5.4.7.	Strahlentherapie bei retroperitonealen Weichgewebesarkomen (RPS).....	114
5.4.8.	Durchführung der Strahlentherapie	115
5.5.	Zusätzliche Therapiemodalitäten	118
5.5.1.	Hyperthermie.....	118
5.5.1.1.	Systemische Ganzkörperhyperthermie.....	118
5.5.1.2.	Regionale Tiefenhyperthermie.....	118
5.5.2.	Isolierte Extremitätenperfusion	120
5.5.2.1.	Technik der isolierten Extremitätenperfusion (ILP)	120
5.5.2.2.	Rekombinanter humaner Tumornekrosefaktor α	121
5.6.	Chemotherapie	123
5.6.1.	Neoadjuvante Chemotherapie	123
5.6.2.	Adjuvante Chemotherapie	125
5.7.	Planung multimodaler Therapiekonzepte	127
5.7.1.	Geplante Marginale Resektion/Senkung der Rezidivrate.....	127
5.7.2.	Verbesserung des Überlebens	129
5.7.3.	Patientenaufklärung.....	130
6.	Therapie des isolierten Lokalrezidivs.....	134
6.1.	Häufigkeit und Prognose	134
6.2.	Allein chirurgisch vorbehandelte Lokalrezidive.....	135
6.2.1.	Operative Therapie	135
6.2.2.	Präoperative / neoadjuvante Therapien (ohne Vortherapie)	135
6.2.3.	Strahlentherapie (ohne vorhergehende Strahlentherapie)	136
6.2.4.	Adjuvante Chemotherapie (ohne vorherige Chemotherapie).....	137
6.3.	Therapie nach präoperativer/neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie	137
6.3.1.	Präoperative Chemotherapie	140
6.3.2.	Additive Chemotherapie.....	141
7.	Therapie der metastasierten Erkrankung	142
7.1.	Systemtherapie	145
7.2.	Zielsetzung der medikamentösen Therapie.....	145
7.2.1.	Erstlinientherapie.....	145
7.2.1.1.	Monotherapie	147
7.2.1.2.	Kombinationstherapie.....	148

7.2.2.	Zweitlinientherapie	150
7.2.3.	Folgetherapie.....	152
7.3.	Metastasen Chirurgie	153
7.4.	Lokal ablative und lokoregionäre Verfahren	156
7.5.	Supportive Maßnahmen	157
7.5.1.	Supportivtherapie bei Trabectedin-Therapie.....	157
7.5.1.1.	Hepatotoxizität.....	158
7.5.1.2.	Neutropenie.....	158
7.5.1.3.	Übelkeit und Erbrechen.....	158
7.5.1.4.	Extravasat.....	159
7.5.2.	Prophylaxe einer Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie.....	159
8.	Rehabilitation und Nachsorge	160
8.1.	Nachsorge im lokalisierten und metastasierten Stadium.....	160
8.1.1.	Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchungen	161
8.1.1.1.	Retroperitoneale Sarkome	163
8.1.2.	Klinische Untersuchung und apparative Diagnostik.....	164
8.1.2.1.	Anamnese und körperliche Untersuchung	164
8.1.2.2.	Bildgebende Untersuchungen.....	164
8.1.2.3.	Labordiagnostik.....	165
8.1.3.	Nachsorge im metastasierten Stadium.....	166
8.2.	Medizinische Rehabilitation	167
9.	Psychoonkologische und psychosoziale Aspekte, Palliativversorgung	171
9.1.	Psychoonkologische Aspekte.....	171
9.2.	Psychosoziale Aspekte	173
9.3.	Palliativversorgung.....	175
10.	Spezifika von Sarkomsubtypen und –lokalisationen	176
10.1.	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST).....	176
10.1.1.	Pathologische Diagnostik von GIST.....	181
10.1.1.1.	Minimalanforderungen Berichte.....	181
10.1.1.2.	Molekulare Diagnostik	182
10.1.1.3.	Risiko-Klassifikation lokalisierter Tumoren	183

10.1.2.	Staging	186
10.1.3.	Adjuvante medikamentöse Therapie des lokalisierten, R0 resezierten GIST	186
10.1.4.	Klinisches Management metastasierter GIST	188
10.1.5.	Follow-up	196
10.2.	Epitheloide Sarkome	197
10.3.	Solitäre fibröse Tumoren (SFT)	197
10.4.	Angiosarkome	198
10.5.	Klarzellsarkome	198
10.6.	Alveoläre Weichgewebesarkome	199
10.7.	Inflammatorische myofibroblastische Tumoren	199
10.8.	PECome	200
10.9.	Epitheloide Hämangioendotheliome (EHE)	200
10.10.	Sarkome der Leber	202
10.11.	Sarkome des Samenstrangs/Leiste	203
11.	Qualitätsindikatoren / Versorgungsstrukturen	205
12.	Forschungsfragen	213
12.1.	Versorgungsforschung	213
12.2.	Pathomorphologische Untersuchungen	213
12.3.	Diagnostik und Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms	213
12.4.	Diagnostik und Therapie des Tumorrezidivs	214
12.5.	Diagnostik und Therapie des metastasierten Weichgewebesarkoms	214
12.6.	Tumorigenese und Risikofaktoren	214
12.7.	Follow-up: Länge und Intensität der Nachsorge	214
13.	Anhang	215
13.1.	Liste der Morphologie-Codes*	215
14.	Abbildungsverzeichnis	220

15. Literaturverzeichnis	222
--------------------------------	-----

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und German Interdisciplinary Sarcoma Group e.V. (GISG)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion Version 1.0, 2021, AWMF-Registernummer: 032/044OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Stiftung Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu

schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Dokument mit Extraktionstabellen zur Leitlinie
- Evidenzbericht
- Kurzversion der Leitlinie
- Patientenleitlinie (Laienversion)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/>)
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net/>)

1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Die Koordinatoren wurden von der federführenden Fachgesellschaft (GISG) beauftragt. Von ihnen wurden Zusammensetzung und Aufgabenteilung der Leitliniensteuergruppe wie folgt festgelegt:

Koordinatoren	Prof. Dr. med. Peter Hohenberger; Mannheim Prof. Dr. med. Bernd Kasper; Mannheim Prof. Dr. med. Viktor Grünwald; Essen
Redaktion	Dr. rer. nat. Vlada Kogosov; Mannheim

Zu den Aufgaben der Steuergruppe gehörten die Kontaktaufnahme und Rückkoppelung zu den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, Umsetzung der methodischen Vorgaben, Erstellung eines Projektplanes, Verwaltung der finanziellen Ressourcen, Unterstützung der inhaltlichen Arbeit der Experten, Zusammenführung und redaktionelle Bearbeitung der von den Experten und Arbeitsgruppen vorbereiteten Texte und die Dokumentation eines Leitlinienreportes.

Steuergruppe	Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr; München Prof. Dr. med. Viktor Grünwald; Essen Prof. Dr. med. Peter Hohenberger; Mannheim Prof. Dr. med. Bernd Kasper; Mannheim PD Dr. med. Peter Reichardt; Berlin Prof. Dr. med. Eva Wardelmann; Münster
Beratung	An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz-Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind nicht für den Inhalt dieser Leitlinie verantwortlich.

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter aufgeführt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Organisationen	Fachgesellschaften	und	Mandatsträger	Stellvertreter
ABO (Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG)			Prof. Dr. med. Benedikt Schaarschmidt, Essen	
ADO (AG Dermatologische Onkologie der DKG)			Prof. Dr. med. Selma Ugurel, Essen	<i>Dr. med. Carsten Weishaupt, Münster</i>
AET (Arbeitsgemeinschaft Tumorerkrankungen der DKG)	Erbliche		Prof. Dr. med. Jens Chemnitz, Koblenz	
AGO (Arbeitsgemeinschaft Onkologie in der DGGG und DKG)	Gynäkologische		Prof. Dr. med. Ingolf Juhasz-Böss, Homburg	
AGORS (Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation und Sozialmedizin)	Onkologische		Dr. med. Mario Schubert, Badenweiler	
AGSMO (Arbeitsgemeinschaft Maßnahmen in der Onkologie)	Supportive		Prof. Dr. med. Gerlinde Egerer, Heidelberg	
AIO (AG Internistische Onkologie der DKG)			Prof. Dr. med. Sebastian Bauer, Essen	
AOP (Arbeitsgemeinschaft Pathologie der DKG)	Onkologische		Prof. Dr. med. Eva Wardelmann, Münster	
AOT (Arbeitsgemeinschaft Thoraxchirurgie der DKG)	Onkologische		Prof. Dr. med. Thomas Graeter, Löwenstein	
APM (Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der DKG)			Prof. Dr. med. Karin Oechsle, Hamburg	<i>Prof. Dr. med. Anne Letsch, Kiel</i>
APO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Onkologie in der GPOH und DKG)			PD Dr. med. Simone Hettmer, Freiburg	
ARO (Arbeitsgemeinschaft Onkologie der DKG)	Radiologische		Dr. med. Christina Jentsch, Dresden	<i>Dr. med. Anna Simeonova-Chergou, Mannheim</i>
AUO (Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG)			Prof. Dr. med. Jens Bedke, Tübingen	

Beteiligte Organisationen	Fachgesellschaften und	Mandatsträger	Stellvertreter
BDC (Berufsverband der Deutschen Chirurgen e.V.)		Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel , Düsseldorf	<i>Dr. med Hany Ashmawy</i> , Düsseldorf
BDP (Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.)		Prof. Dr. med. Abbas Agaimy , Erlangen	
BNHO (Berufsverband der niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V.)		Prof. Dr. med. Joachim Schütte , Düsseldorf	
BVDST (Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V.)		Prof. Dr. med. Oliver Micke , Bielefeld	
BVOU (Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.)		PD. Dr. med. Dimosthenis Andreou , Bad Saarow (2019-) Prof. Dr. med. Hanns-Peter Scharf , Mannheim (2017-2019)	
DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.)		Prof. Dr. med. Moritz Felcht , Mannheim	
DeGIR (Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie)		Prof. Dr. med. Andreas Mahnken , Marburg	
DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.)		Prof. Dr. med. Wilfried Budach , Düsseldorf	
Deutsche Sarkom-Stiftung		Markus Wartenberg , Wölfersheim	
DGAV (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V.)		Prof. Dr. med. Robert Grützmann , Erlangen	
DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.)		Prof. Dr. med. Dominik Denschlag , Bad Homburg v.d.H.	<i>Prof. Dr. med. Alexander Mustea</i> , Bonn
DGHNOKHC (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, e.V.)		PD Dr. med. Johannes Veit , Mannheim	
DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.)		Prof. Dr. med. Lars Lindner , München	
DGMKG (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer-		Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann , Heidelberg	<i>Prof. Dr. Dr. Benedicta Beck-</i>

Beteiligte Organisationen	Fachgesellschaften und	Mandatsträger	Stellvertreter
und Gesichtschirurgie e.V.)		(2019-) PD Dr. Dr. Falk Birkenfeld , Kiel (2017-2019)	Broichsitter , Berlin (2019-)
DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.)		Prof. Dr. med. Klemens Scheidhauer , München	
DGNC (Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V.)		Prof. Dr. med. Cordula Matthies , Würzburg	PD Dr. med. Rezvan Ahmadi , Heidelberg
DGOOC (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Unfallchirurgie e.V.)		PD Dr. med. Burkhard Lehner , Heidelberg	Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr , München
DGP (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.)		Prof. Dr. med. Karin Oechsle , Hamburg	Prof. Dr. med. Anne Letsch , Kiel
DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.)		Prof. Dr. med. Philipp Ströbel , Göttingen	
DGPRÄC (Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V.)		Prof. Dr. med. Marcus Lehnhardt , Bochum	PD Dr. med. Kamran Harati , Münster
DGT (Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e.V.)		PD Dr. med. Steffen Frese , Löstau	
DGU (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V.)		Prof. Dr. med. Thomas Gössling , Braunschweig	
DRG (Deutsche Röntgengesellschaft e.V.)		Prof. Dr. med. Rolf Janka , Erlangen	
GISG (German Interdisciplinary Sarcoma Group e.V.)		PD Dr. med. Peter Reichardt , Berlin	
IAWS (Interdisziplinäre AG Weichgewebesarkome der DKG)		Prof. Dr. med. Peter Hohenberger , Mannheim	
NOGGO (Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e.V.)		Prof. Dr. med. Jalid Sehoul , Berlin	Prof. Dr. med. Alexander Mustea , Bonn
PRIo (Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie der DKG)		Prof. Dr. med. Jörg Thomas Hartmann ,	

Beteiligte Organisationen	Fachgesellschaften und	Mandatsträger	Stellvertreter
		Bielefeld	
PSO (Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG)		Dipl.-Psych. Beate Hornemann , Dresden	Dipl.-Psych. Leopold Hentschel , Dresden
Beteiligte Fachexperten mit Stimmrecht		Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr , München Prof. Dr. med. Viktor Grünwald , Essen Susanne Gutermuth , Darmstadt Prof. Dr. med Florian Haller , Erlangen Prof. Dr. med. Jens Jakob , Göttingen Prof. Dr. med. Bernd Kasper , Mannheim Dr. med. Ulrike Schneider , Obermoschel	
Beteiligte Fachexperten ohne Stimmrecht		Prof. Dr. med Anja Hermann , Berlin PD Dr. med. Sylke Zeißig , Mainz	

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben:

- DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie); diese hat auf die Anfrage jedoch nicht reagiert und keine Vertreter benannt.
- ATO (Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie in der DKG); nimmt aufgrund mangelnder Ressourcen nicht an der Leitlinienerstellung teil.
- KOK (Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG); nimmt aufgrund mangelnder Ressourcen nicht an der Leitlinienerstellung teil.
- ZVK (Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.); nimmt aufgrund mangelnder Ressourcen nicht an der Leitlinienerstellung teil.

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe (AG-Leiter fett markiert)
AG 3: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention	Hettmer , Agaimy, Wardelmann, Sehouli, Chemnitz, Zeißig
AG 4: Diagnostik, Prognosemarker und -scores	Wardelmann , Agaimy, Mahnken, Janka, Ströbel, Lehner, Scheidhauer, Felcht, Schaarschmidt, Haller
AG 5: Therapie des lokalisierten Weichgewebetumors	Hohenberger , Gössling, Lehner, Grützmann, Lehnhardt, Graeter, Veit, Denschlag, Juhasz-Böss, Budach, Lindner, Ugurel, Dürr, Reichardt, Jakob
AG 6: Therapie des isolierten Lokalrezidivs	Budach , Andreou, Knoefel, Hoffmann, Jentsch, Bedke, Matthies, Micke
AG 7: Systemtherapie	Kasper , Bauer, Grünwald, Lindner, Wartenberg, Mahnken, Frese, Jentsch, Schütte, Reichardt, Dirksen
AG 8: Rehabilitation und Nachsorge	Schubert , Egerer, Dürr, Janka, Lehnhardt, Hartmann, Gutermuth
AG 9: Psychoonkologie, psychosoziale und palliativmedizinische Aspekte	Schneider , Wartenberg, Hornemann, Oechsle, Hermann
AG 10: Qualitätsindikatoren	Wesselmann , Follmann, Rückher, Hohenberger, Kasper, Andreou, Jakob, Zeißig
AG 11: Spezifika von Sarkomsubtypen und -lokalisationen	Bauer , Hohenberger, Wardelmann

1.9.3. Patientenbeteiligung

Bei der Leitlinienerstellung sind durch Frau Susanne Gutermuth und Herr Markus Wartenberg zwei Vertreter der Deutschen Sarkom-Stiftung aktiv und stimmberechtigt integriert, um die Perspektive der Patienten adäquat zu berücksichtigen. Beide sind in den Arbeitsgruppen vertreten und in den Prozess der Erstellung von Empfehlungen und Hintergrundtexten eingebunden. Die Mandatsträger sind in die Gestaltung und finale Abnahme der Patientenleitlinie involviert.

1.9.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Prof. Ina Kopp (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement)
- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement)

- Dr. Markus Follmann, MPH, MSc (Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.)
- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.)
- Dipl. Biologe Gregor Wenzel (Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.)

Durch externe Auftragnehmer:

- Jessica Breuing (IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke)
- Dr. Tim Mathes (IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke)
- Katharina Doni (IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke)
- Tanja Rombey (IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke)
- Barbara Prediger (IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke)
- Dr. Dawid Pieper (IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten/Herdecke)
- PD Dr. Simone Wesselmann, MBA (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Bereich Zertifizierung) – Koordination bei der Erstellung der Qualitätsindikatoren
- Dr. Johannes Rückher, M.Sc. (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Bereich Zertifizierung) – Koordination bei der Erstellung der Qualitätsindikatoren

1.10. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
5-HT ₃ -RA	5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonist
ACS-NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
AFX	atypisches Fibroxanthom
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AHB	Anschlussheilbehandlung
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	atypischer lipomatöser Tumor
AML	akute myeloische Leukämie
AR	Anschlussrehabilitation
ARMS	Alveoläres Rhabdomyosarkom
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
bzw.	beziehungsweise
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Centers for Disease Control
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
c-KIT	Rezeptor-Tyrosinkinase KIT
CoI	Interessenkonflikt (conflict of interest)

Abkürzung	Erläuterung
COSMIC	Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer
CR	Vollremission (Complete Remission)
CT	Computertomographie
CTV	Klinisches Zielvolumen (clinical target volume)
CTX	Chemotherapie
CWS	Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe
DFS	krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSS	krankheitsspezifisches Überleben (Disease-Specific Survival)
DTIC	Dacarbazin
EBV	Epstein-Barr-Virus
EHE	Epitheloide Hämangioendotheliome
EIA	Etoposid, Ifosfamid, Adriamycin
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAP	Familiäre adenomatöse polyposis coli
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Erläuterung
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FSG	French Sarcoma Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren
Ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinal
G-I-N	Guidelines International Network
GISG	German Interdisciplinary Sarcoma Group e.V.
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GTV	makroskopisches Tumolvolumen (gross tumor volume)
HG-ESS	High-grade endometriales Stromasarkom
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPF	High-power field (hochauflösendes Gesichtsfeld)
HR	Hazard Ratio
HT	Hyperthermie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IFOM	Institut für Forschung in der Operativen Medizin

Abkürzung	Erläuterung
IGRT	bildgeführte Strahlentherapie (image-guided radiation therapy)
ILP	isolierte Extremitätenperfusion (Isolated Limb Perfusion)
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie (intensity-modulated radiation therapy)
IMT	inflammatorischer myofibroblastärer Tumor
INKA	Informationsnetz für Krebspatienten und Angehörige
IOERT	Intraoperative electron radiation therapy
IORT	intraoperative Strahlentherapie (intraoperative radiation therapy)
IRLM	International Registry of Lung Metastases
ISG	Italian Sarcoma Group
ISKS	International Sarcoma Kindred Study
i.v.	intravenös
<i>KIT</i>	KIT-Protoonkogen
KM	Kontrastmittel
LDH	Lactatdehydrogenase
LG-ESS	Low-grade endometriales Stromasarkom
LK	Lymphknoten
LMS	Leiomyosarkom
LGFMS	Low-grade Fibromyxoid-Sarkom
LPFS	lokal progressionsfreies Überleben (local progression-free survival)
LPS	Liposarkom
LR	Lokalrezidiv
LRFS	Lokalrezidivfreies Überleben (local recurrence-free survival)
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung

Abkürzung	Erläuterung
MFH	malignes fibröses Histiozytom
MFS	Metastasenfreies Überleben (metastasis-free survival)
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
nb	Nicht bestimmbar
NCDB	National Cancer Database
NCI	National Cancer Institute
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NGS	Next-Generation Sequencing
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institutes of Health
NK ₁ -RA	Neurokinin-1-Rezeptorantagonist
NOCCA	Nordic Occupational Cancer
NOS	not otherwise specified
NTRK	Neurotrophe Tyrosinkinase
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OR	Quotenverhältnis (Odds-Ratio)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Progression (Progressive Disease)

Abkürzung	Erläuterung
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Rezeptor
PDS	Pleomorphes dermales Sarkom
PEOPSA	Psychosoziale Erstberatung onkologischer Patienten durch Soziale Arbeit in der stationären Versorgung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PICO	Patienten, Intervention, Kontrolle, Outcome/Endpunkte
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor
PR	Partielle Tumor Remission (Partial Remission)
PTV	Planungszielvolumen
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RFA	Radiofrequenzablation
RHT	regionale Tiefenhyperthermie
RNA	Ribonukleinsäure
RPS	Retroperitoneales Sarkom
RR	Relatives Risiko
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
RTX	Strahlentherapie
SDH	Succinat-Dehydrogenase
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA Datenbank)
SEF	Sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom
SFT	Solitärer fibröser Tumor
SGB	Sozialgesetzbuch
SGHT	systemische Ganzkörperhyperthermie

Abkürzung	Erläuterung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
SPV	spezialisierte Palliativversorgung
SS	Synovialsarkom
STS	Weichgewebesarkom (soft tissue sarcoma)
s. u.	siehe unten
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TARPSWG	Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM-Klassifikation	Klassifikation zur Einteilung von Tumorerkrankungen (T - Tumor, N - Nodus/Lymphknoten; M - Metastasen)
TRK	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
UESL	Undifferenziertes embryonales Sarkom der Leber
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UPS	undifferenziertes pleomorphes Sarkom
UUS	Undifferenziertes uterines Sarkom
v. a.	vor allem
VAC	Vakuumtherapie (vacuum assisted closure-therapy)
vgl.	vergleiche
VMAT	volumenadaptierte Strahlentherapie (volumetric modulated arc therapy)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WT	Wildtyp

Abkürzung	Erläuterung
z. B.	zum Beispiel

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Ziel der vorliegenden S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ ist die Entwicklung von Empfehlungen für eine evidenzbasierte Diagnostik und Therapie in Abhängigkeit von Histologie und Tumorstadium. Dies gilt für die adäquate Bildgebung, die histologische Sicherung, die chirurgische Primärtherapie, die medikamentöse Behandlung, insbesondere deren zeitliche und modulare Kombinationen in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, und die spezielle Tumornachsorge. Auch die Behandlung seltener Subtypen sowie erblicher Varianten wird thematisiert. Dadurch sollen das Gesamtüberleben der Patienten verlängert und die Lebensqualität erhöht werden. Bisher gibt es im deutschsprachigen Raum, aber auch in Europa, lediglich Expertenempfehlungen für eine optimale Behandlung; eine durch die Fachgesellschaften und weitere an der Versorgung beteiligte Organisationen getragene Leitlinie steht jedoch nicht zur Verfügung.

Die Erstellung der S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ soll zur Qualitätsverbesserung und Vereinheitlichung der Vorgehensweisen beim adulten Weichgewebesarkom führen und die notwendigen und erforderlichen diagnostischen Maßnahmen, operative und medikamentöse oder sonstige, auch lokale Therapie-maßnahmen standardisieren. Insbesondere die histopathologische und molekularbiologische Aufarbeitung der Tumoren ist für eine bestmögliche Therapie zu standardisieren. Darüber hinaus ist es erforderlich, einheitliche Therapieangebote und Qualitätsvorgaben vorzuhalten. Die verschiedenen verfügbaren Komponenten der Therapie und deren bestmögliche Kombination werden vergleichend evaluiert.

Für die Therapie der Weichgewebesarkome werden einige Behandlungsverfahren fast exklusiv dieser Patientengruppe vorgehalten, wie die isolierte Extremitätenperfusion mit rekombinantem humanem Tumornekrosefaktor alpha, die regionale Tiefenhyperthermie oder liposomale Zytostatika. Es ist Ziel der Leitlinienerstellung auch für diese Verfahren den Stellenwert zu beschreiben und Empfehlungen für Einsatz/Nicht-Einsatz zu formulieren. Für die Patienten mit Weichgewebesarkom soll dadurch eine optimierte flächendeckende Versorgung erzielt werden. Als weiteres spezifisches Ziel definiert diese Leitlinie, dass die postoperative Mortalität für die Patienten mit retroperitonealem Sarkom (RPS) erhoben werden soll.

Durch die Umsetzung der S3-Leitlinie „Adulte Weichgewebesarkome“ soll eine bessere qualitätsorientierte Versorgung der Patienten, auch unter Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Aspekte, erreicht werden.

Die vorliegende S3-Leitlinie untersucht folgende klinische Fragestellungen:

- **Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention**
 - Wie häufig tritt ein Weichgewebesarkom getrennt nach Geschlecht in Deutschland auf?
 - Wie ist die Häufigkeitsverteilung in Bezug auf das Alter?
 - Wie ist die Häufigkeit der verschiedenen Subtypen des Weichgewebesarkoms?

- Wie hoch ist der Anteil sekundärer Sarkome nach einem anderen Malignom, vor allem nach erfolgter Strahlentherapie?
- Gibt es validierte Risikofaktoren für das Auftreten eines Weichgewebesarkoms? Betrifft dies bestimmte histologische Subtypen?
- Welche hereditären Tumorsyndrome gehen mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von Weichgewebesarkomen einher?
- Gibt es validierte präventive Maßnahmen (bzgl. Ernährung, Suchtgewohnheiten, Sport), die dem Auftreten eines Weichgewebesarkoms vorbeugen?
- **Diagnostik, Prognosemarker und -scores**
 - Welche bildgebenden Verfahren sollten zur Diagnostik eingesetzt werden?
 - In welchen Fällen sollte eine Biopsie erfolgen (Empfohlenes Vorgehen, Technik)?
 - Welche Verfahren der histopathologischen Diagnostik sind zur Diagnosesicherung erforderlich (Minimalanforderungen an den Befund)?
 - Gibt es klinische Parameter, die die Prognose der Erkrankung beeinflussen?
 - Gibt es validierte klinische Prognosescores?
 - Welche molekularen Marker sind als prognostische oder prädiktive Marker, abhängig vom histologischen Subtyp, gesichert? (Stellenwert im klinischen Alltag)
- **Therapie des lokalisierten Weichgewebetumors**
 - Was ist das Standardverfahren bei der Operation lokalisierter Weichgewebesarkome (z.B. Extremitäten, Stamm, retroperitoneal, viszeral etc.)?
 - Welche Standards sind vor der histopathologischen Beurteilung einzuhalten?
 - Was gilt bei Resektionsrändern?
 - Welche plastischen/rekonstruktiven Maßnahmen sind ggf. in der Behandlung der lokalisierten Erkrankung erforderlich?
 - Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie beim lokalisierten Weichgewebesarkom?
 - Welche Bestrahlungsdosis und welches Bestrahlungsfeld sind in Abhängigkeit von Tumortyp und Lokalisation indiziert (neoadjuvant, intraoperativ, adjuvant)?
 - Welchen Stellenwert hat die neoadjuvante/adjuvante Systemtherapie?
 - Welchen Stellenwert hat die Anwendung von Hyperthermie und isolierter Extremitätenperfusion?
 - Patientenaufklärung
- **Therapie des isolierten Lokalrezidivs**
 - Was ist die Häufigkeit und Prognose bei Lokalrezidiven?
 - Welchen Stellenwert hat die Systemtherapie?
 - Welche Vorgehensweise gilt bei allein chirurgisch vorbehandelten Patienten?
 - Welche Maßnahmen gelten bei bereits erfolgter Strahlentherapie?
- **Therapie der metastasierten Erkrankung**

- Welche Substanzen stehen in der Erstlinie/Zweitlinie für die Behandlung des metastasierten Weichgewebesarkoms zur Verfügung?
- Gibt es bereits empfohlene Therapiesequenzen oder Therapiekombinationen?
- Welchen Stellenwert, in Abhängigkeit für die verschiedenen Metastasenlokalisationen, haben lokal ablativ Verfahren (Chirurgie, Strahlentherapie, RFA, SIRT, etc.)? Welche Techniken sollten angewandt werden?
- Welche supportiven Maßnahmen sind im Zusammenhang mit der Therapie des metastasierten Weichgewebesarkoms sinnvoll?
- **Rehabilitation und Nachsorge**
 - Welche Rolle spielen Physiotherapie und Rehabilitation in der Komplettierung der Therapie für die Patienten?
 - Welche Langzeittoxizitäten (z.B. kardiovaskuläre Toxizität) müssen beachtet und wie kontrolliert werden?
 - In welchen Abständen und über wie viele Jahre soll im lokalisierten Stadium nachgesorgt werden?
 - In welchen Abständen soll im metastasierten Stadium nachgesorgt werden?
 - Welche Maßnahmen umfasst die Nachsorge (lokalisiert/metastasiert)? Welche Bildgebung soll erfolgen (CT, MRT)? Wie häufig ist Bildgebung indiziert?
- **Psychoonkologische, psychosoziale und palliativmedizinische Aspekte**
 - Welches psychoonkologische Angebot sollte einem Patienten mit einem Weichgewebesarkom zur Verfügung stehen?
- **Gastrointestinale Stromatumoren**
 - Welche Anforderungen gelten an die Diagnostik des GIST?
 - Welche Anforderungen gelten an die pathologische Diagnostik?
 - Welchen Stellenwert hat die Imatinib-sensitive Mutation?
 - Was ist das Standardverfahren bei der Operation Gastrointestinaler Stromatumoren?
 - Was gilt bei Resektionsrändern?
 - Welchen Stellenwert hat die adjuvante Imatinibtherapie (400 mg/Tag) bei GIST?
 - Welche Substanzen stehen in der Erstlinie/Zweitlinie/Drittlinie und für spezifische GIST Subtypen zur Behandlung der metastasierten Situation zur Verfügung?

2.1.2. Adressaten

Primäre Adressaten der Leitlinie sind Ärzte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, die an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten mit einem Weichgewebesarkom beteiligt sind (alle Stadien; ambulante und stationäre Versorgung sowie Rehabilitation). Hier seien Chirurgen/Chirurgische Onkologen, Medizinische Onkologen, Hämatologen, Pathologen, Orthopäden/Tumororthopäden, Radiologen, Nuklearmediziner, Psychoonkologen, Radioonkologen und Internisten genannt.

Die Leitlinie soll in ihrer Form als Patientenleitlinie sowohl Patienten als auch Selbsthilfegruppen erreichen. Hierzu gehören vorrangig die Deutsche Sarkom-Stiftung

(in der Leitliniengruppe vertreten durch Markus Wartenberg und Susanne Gutermuth) aber auch Organisationen, die sich nicht spezifisch auf Sarkome ausrichten wie der Krebsinformationsdienst, INKA, und andere.

Die Leitliniengruppe setzt sich aus einem interdisziplinären Expertenkomitee zusammen. Damit wurden alle an der Versorgung beteiligten Leistungserbringer sowie deren Patientenvertreter bei der inhaltlichen Mitarbeit an der Leitlinie berücksichtigt. Die Leitlinie dient zur Information für Ärzte in der hausärztlichen Versorgung, Physiotherapeuten und Pflegekräfte.

Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene
- Organisationen der Patientenberatung
- Krankenhäuser
- Krankenkassen sowie Vertragsverantwortliche von integrierten Versorgungsverträgen
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:

weichgewebesarkome@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1. Evidenzbewertung nach GRADE

Zur Graduierung der Studien, die im Rahmen der externen Recherche analysiert wurden, wurde in dieser Leitlinie, das von der GRADE Working Group (<http://www.gradeworkinggroup.org>) entwickelte System angewendet.

Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die einzelnen PICO-Fragen von den AG-Leitern priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils (endpunktspezifisch) das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wird. Das System sieht eine strukturierte und transparente Ab- und Aufwertung des Evidenzgrads in Abhängigkeit von maßgeblichen Faktoren für die Ergebnissicherheit eines Effektschätzers.

Zur Abwertung des Evidenzgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika [1]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [1]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [2]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [3]
- Ein Ergebniswert, der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [4]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [5]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [6]

Folgende Charakteristika führen zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [1, 7]:

- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Residuelles Confounding

Ab- und Aufwertungen der Evidenzgrade sind in den Extraktionstabellen dargestellt (dort mit +/- Symbolik). Das GRADE-System sieht ein vierstufiges Schema der Evidenzqualität vor (siehe [Tabelle 3](#), das in den Empfehlungskästen bei allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen jeweils endpunktbezogen angegeben wird.

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. „We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect“	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. „We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different“	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. „Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect“	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer. „We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect“	⊕⊖⊖⊖

2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [8]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe [Tabelle 1](#)) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in [Tabelle 5](#) den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen die Qualität der Evidenz nach GRADE (siehe Kapitel [2.2.1](#)) sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 4](#)) die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport (siehe dort Kapitel 5.3.2) zu dieser Leitlinie erläutert.

2.2.3. Empfehlungen

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie, die durch die Leitliniengruppe erarbeitet und im Rahmen von formalen Konsensusverfahren abgestimmt werden.

2.2.4. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.5. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt.) Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 4](#).

2.2.6. Umgang mit Interessenkonflikten

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Einholung von Interessenerklärungen

Von allen Leitliniengruppenmitgliedern (Koordinatoren, Mandatsträgern, Autoren, Fachexperten) wurden zu Beginn des Leitlinienprojektes Erklärungen zum Darlegen von Interessen eingeholt. Hierzu wurde die geltende Vorlage der AWMF „Erklärung zu den Interessen“, Betaversion für Praxistest, Stand 29.06.2016, verwendet. Die offengelegten Angaben sind im Leitlinienreport (siehe Kapitel 12) zu dieser Leitlinie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) aufgeführt. Die Erklärungen aller abstimmungsberechtigten Personen waren bis zur ersten Konsensuskonferenz (28.06.2018) vollständig. Sie befinden sich im Leitliniensekretariat. Im Fall einer Ummandatierung durch die Fachgesellschaft oder einer Nachnominierung eines Fachexperten mit Stimmrecht wurde die Interessenkonflikterklärung zeitnah nachgereicht. Angegeben werden sollten Drittmittel aus der Industrie und Advisory Boards, sowie Eigentümerinteressen (Aktienbesitz, Patente). Der Firmenname (Drittmittel) sollte dabei genannt werden. Bei Drittmittelzuwendungen sollte zudem transparent gemacht werden, von welcher Firma diese stammen und wofür diese ausgegeben wurden.

Umgang mit Interessenkonflikten

Die Leitliniengruppenmitglieder, bei welchen nach Durchsicht einer tabellarischen Zusammenfassung der Interessenerklärungen seitens des OL-Office ein Interessenkonflikt (Col, jegliche finanziellen Verbindungen zur Industrie) festgestellt wurde, sind vor der ersten Konsensuskonferenz darüber in Kenntnis gesetzt worden (für Details siehe Leitlinienreport Kapitel 8) Im Rahmen der ersten Konsensuskonferenz wurde über das Vorgehen mit Interessenkonflikten gesprochen und einstimmig konsentiert, dass stimmberechtigte Personen mit identifiziertem Col, bei Abstimmungen mit entsprechendem Themenbezug in der Abstimmung identifiziert werden und als Enthaltung gerechnet werden. Allerdings sollten in diesen Fällen Doppelabstimmung durchgeführt werden. Eine Abstimmung mit allen stimmberechtigten Personen und eine Abstimmung mit Enthaltung derjenigen mit Interessenkonflikten. Dabei sollten Kontrollauswertungen erfolgen (Ergebnis der Gesamtgruppe vs. Personengruppe ohne Col). Maßgeblich für die Abstimmung war hier das Ergebnis der Personengruppe ohne Col.

Wir möchten darauf hinweisen, dass mögliche unangemessene Beeinflussung durch Interessenkonflikte dadurch reduziert wurde, dass die evidenzbasierte Recherche, Auswahl, Auswertung und Bewertung der Literatur durch die Mitarbeiter des IFOM erfolgte. Die formale Konsensbildung mit externer, unabhängiger Moderation, die interdisziplinäre Erstellung der Leitlinie und die öffentliche Begutachtung dieser bilden weitere Aspekte zur Reduktion von Verzerrungen.

An dieser Stelle möchten wir allen Beteiligten für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

2.3. Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

3. Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention

3.1. Epidemiologie

Weichgewebesarkome repräsentieren insgesamt eine sehr heterogene und seltene Gruppe von Malignomen mit unterschiedlichem pathologischen und klinischen Erscheinungsbild, einem Auftreten in praktisch jeder anatomischen Lokalisation und einem Anteil von 7 % der Krebserkrankungen bei Kindern, jedoch weniger als 1 % aller Malignome bei Erwachsenen [9, 10].

3.1.1. Inzidenz und histologische Verteilung

International werden für Weichgewebesarkome Inzidenzen von 1,8 bis 5,0 per 100.000 Personen pro Jahr berichtet [11, 12]. Regionale Unterschiede in den Inzidenzraten beruhen unter anderem auf Unterschieden in der ethnischen Zusammensetzung der Bevölkerung, der Neuerkrankungsrate von Kaposi-Sarkomen, den verwendeten Klassifikationssystemen und diagnostischen Möglichkeiten.

Inzidenzschätzungen für Tumoren der Weichgewebe vom Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut fassen Tumoren nach ICD-10 C46-C49 zusammen. Damit sind auch rund 16% Tumoren enthalten, die in diesen Lokalisationen auftreten, aber keine Sarkome sind. Darüber hinaus werden organspezifische Sarkome nicht betrachtet, da beispielsweise Sarkome in der Lunge in Krebsregistern mit C34 oder die relativ häufigen Leiomyosarkome und Karzinosarkome/Müller-Mischtumoren der Frau mit C54 kodiert werden [13]. Für Deutschland wird damit die spezifische Neuerkrankungsrate von Weichgewebesarkomen in der Routineberichterstattung unterschätzt. Gastrointestinale Stromatumoren als häufigste Subentität der Weichgewebetumoren werden je nach Organ unspezifisch („nicht näher bezeichnet“) mit C15.9 (Ösophagus), C16.9 (Magen, C17.9 (Duodenum, Dünndarm), C18.9 (Kolon) und C20.9 (Rektum), ggf. auch als C52 (Spatium recto-vaginale) klassifiziert.

In einer spezifischen Analyse der deutschlandweiten Krebsregisterdaten (ohne Baden-Württemberg) für das Diagnosejahr 2013 mit Identifikation der Sarkome über die Histologie und Einschluss aller Neuerkrankungsfälle von Personen ab 15 Jahren wurden inkl. gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)- 3.048 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 3.140 Diagnosen von Weichgewebesarkomen bei Frauen registriert. Dies entspricht einer Inzidenz von 6,3 pro 100.000 bei Männern und 5,7 pro 100.000 bei Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei beiden Geschlechtern bei ca. 69 Jahren. Für GIST wurden 1.353 Fälle berichtet, entsprechend einer altersstandardisierten Inzidenz von 1,5 pro 100.000 Männern und 1,1 pro 100.000 Frauen [14].

Rhabdomyosarkome und Synovialsarkome machen rund ein Drittel der Diagnosen bei Weichgewebesarkomen bei jungen Erwachsenen aus [15]. Die häufigsten Diagnosen bei älteren Erwachsenen sind demgegenüber Sarkome mit undifferenzierter Histologie, komplexe Neoplasien, Leiomyosarkome, Liposarkome, Fibrosarkome, und pleomorphe Sarkome [14, 16]. [Tabelle 6](#) zeigt die Aufteilung nach histologischen Subtypen im gepoolten Datensatz der deutschen Krebsregister für das Diagnosejahr 2013 [14].

Tabelle 6: Relative Häufigkeit verschiedener Subtypen adulter Weichgewebe- und Knochentumoren (alle Sarkome außer ICD-10 C40 und C41) in Deutschland* (%), Diagnosejahr 2013 (modifiziert nach [14])

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 Histiocytozytome (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

* gepoolter Datensatz des Zentrums für Krebsregisterdaten (ohne Baden-Württemberg); nur Erkrankungsfälle ab 15 Jahren

** inkl. 10 maligner Neurinome

Die weltweit im Lauf der Jahre zunehmende Inzidenz von Weichgewebesarkomen [9, 14, 17] lässt sich durch eine verbesserte Diagnostik und Dokumentation erklären, sowie durch die deutliche Zunahme der Inzidenz des Kaposi-Sarkoms während der HIV/AIDS- Epidemie der späten 80er/frühen 90er Jahre [18]. Für Deutschland nahm die Inzidenz von Weichgewebesarkomen (ohne GIST) bei Frauen nach 2009 signifikant ab, während sie bei Männern über den Zeitraum von 2004 bis 2013 konstant geblieben ist.

Für GIST bestätigte sich auch an den deutschen Daten ein signifikanter Anstieg der Inzidenz bei beiden Geschlechtern im genannten Zehnjahreszeitraum [14]. Der signifikante Anstieg der Inzidenz von GIST zu Beginn dieses Jahrhunderts kann durch die Etablierung der Entität 1998 durch Erkennung ihrer Treibermutationen erklärt werden [19]. Durch den Routineeinsatz von Markern wie CD 117 und DOG1 hat die Reliabilität der Diagnose zugenommen, zudem ist die Erkrankung zunehmend in den Blick ärztlicher Diagnosestellungen geraten [20, 21].

3.1.2. Mortalität und Überlebenszeit

Angaben zu Mortalität und Sterberaten von Patienten mit Weichgewebetumoren in Deutschland haben die gleiche Limitation wie die Inzidenzschätzung in der Routinegesundheitsberichterstattung: eine Darstellung erfolgt zusammengefasst nach ICD-10 C46-C49 als Gruppe des Weichgewebes inklusive des Kaposi-Sarkoms (C46) und der bösartigen Neubildungen der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems (C47). Für das Jahr 2015 dokumentiert die Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamts für Deutschland insgesamt 1.770 Sterbefälle für diese Gruppe (Männer 843, Frauen 927). Die altersstandardisierte Mortalitätsrate betrug damit bei Männern 1,4 pro 100.000 und bei Frauen 1,3 pro 100.000.

Für C46-C49 in den Jahren 2013 und 2014 weist das Zentrum für Krebsregisterdaten relative 5-Jahres-Überlebensraten von 64 % für Männer und 49 % für Frauen aus. Die absoluten 5-Jahres-Überlebensraten liegen entsprechend etwas niedriger bei 55 % (Männer) und 44 % (Frauen) [13]. Für Europa insgesamt wurde im Rahmen des RARECARE-Projekts das relative 5-Jahres-Überleben bei Weichgewebesarkomen mit durchschnittlich 58 % angegeben. Dabei schwanken die Überlebensraten von Weichgewebesarkomen der Haut (v.a. Dermatofibrosarcoma protuberans) von 90 % und höher bis hin zu Weichgewebesarkomen des Mediastinums oder des Herzens mit Überlebensraten unter 15 % [12]. Entscheidend für die Prognose ist neben dem histologischen Subtyp v.a. der Grad der Differenzierung [17, 22].

3.2. Modifizierbare Risikofaktoren

Das Risikopotential zahlreicher Umgebungsfaktoren wurde im Hinblick auf die Entstehung von Weichgewebesarkomen untersucht. Die Mehrzahl der entsprechenden Studien ist jedoch klein, unterliegt einer erheblichen Bias und muss mit Vorsicht interpretiert werden [10].

3.2.1. Infektionen

3.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Diagnose eines Weichgewebetumors bei einem Patienten mit angeborener oder erworbener Immunschwäche sollte das Vorliegen eines EBV-assoziierten Weichgewebetumors erwogen und eine Epstein-Barr virus-encoded RNA-1 (EBER-1) in-situ-Hybridisierung durchgeführt werden.</p> <p>Bei Diagnose eines EBV-assoziierten Weichgewebetumors mit Nachweis von Epstein-Barr virus-encoded RNA-1 (EBER-1) in den Tumorzellen sollte das Vorliegen einer ursächlichen Immunabwehrschwäche abgeklärt werden.</p>
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Menschen mit einer Immunabwehrschwäche wurde ein erhöhtes Weichgewebesarkomrisiko dokumentiert. Eine Erhebung des US-amerikanischen Centers for Disease Control (CDC) zeigt, dass zwischen 1983 und 1986 die Kaposi-Sarkom-Rate bei HIV Patienten zwischen 14,2 % und 30,9 % lag [23]. Darüber hinaus ergab eine systematische Literaturrecherche 176 Fälle publizierter nicht-Kaposi-Weichgewebesarkome in immunsupprimierten Patienten; 75 Fälle wurden in HIV/AIDS Patienten und 101 Fälle in Transplantationspatienten diagnostiziert. Die Weichgewebesarkomdiagnosen umfassten Leiomyosarkome (n=101), Angiosarkome (n=23) und fibrohistiozytäre Tumoren (n=17), Rhabdomyosarkome (n=8), GISTs (n=6), Liposarkome (n=4), Sarkome interdigitierender dendritischer Zellen (n=3), Fibrosarkome (n=3), Nervenscheidentumoren (n=2), Ewing Sarkome (n=2), Synovialsarkome (n=1), Osteosarkome (n=1), Karzinosarkome (n=1) und andere Sarkome (n=4) [24].

Die Entwicklung von Weichgewebesarkomen in immunsupprimierten Patienten wurde mit viralen Infektionen kausal assoziiert. Das humane Herpes Virus 8 lässt sich in > 90 % aller Kaposi-Sarkome nachweisen, unabhängig davon, ob die Betroffenen an HIV erkrankt oder immunsupprimiert sind [25, 26].

Ferner enthalten 85-88 % der bei immunsupprimierten Patienten diagnostizierten Leiomyome und Leiomyosarkome das Epstein Barr Virus (EBV) [24, 27], während Leiomyome und Leiomyosarkome in immunkompetenten Patienten EBV-negativ sind [28]. Die Inzidenz von Leiomyosarkomen in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,81–1,23 Erkrankungen pro Jahr und 100.000 Menschen [11]. Die Inzidenz EBV-assoziiierter Weichgewebetumoren nach Transplantation eines soliden Organs wird mit 0,7 pro 1000 Patientenjahre angegeben [29]. Nach einer Herztransplantation im Kindesalter liegt die Inzidenz bei 2,6 pro 1000 Patientenjahre [29]. Zahlreiche Fallberichte belegen außerdem, dass Menschen mit angeborenen zellulären Immundefekten ein erhöhtes Risiko tragen, EBV-assoziierte Weichgewebetumoren zu entwickeln [27, 30, 31]. Die kausale Behandlung des Immundefekts ist oft mit einer spontanen Remission der EBV-assoziierten Weichgewebetumoren verbunden.

3.2.2. Iatrogene Risikofaktoren

3.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Es besteht ein erhöhtes Risiko, nach Chemotherapie und/oder Radiotherapie an einem Weichgewebesarkom zu erkranken.</p> <p>Im Rahmen der Nachsorge nach Strahlentherapie sollte das erhöhte Risiko des Auftretens von Weichgewebesarkomen im ehemaligen Strahlenfeld vor allem jüngeren Patienten kommuniziert werden.</p>
	Konsens

Hintergrund

Nach einer Strahlentherapie besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Weichgewebesarkom zu erkranken. Rubino et al. verfolgten 6.597 Patientinnen mit Brustkrebs für durchschnittlich 8,3 Jahre und identifizierten 14 Sarkome (4 Angiosarkome, 4 maligne fibröse Histiocytozytome, 5 Fibrosarkome und 1 Osteosarkom)

in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. Jede Patientin, die ein sekundäres Sarkom entwickelte, wurde mit jeweils 7 anderen Patientinnen aus der Gesamtkohorte gematcht und mit der Inzidenz von Sarkomen in der französischen Allgemeinbevölkerung verglichen. Die Untersuchung ergab ein 7-fach erhöhtes Sarkomrisiko für die ehemaligen Brustkrebspatientinnen. Die Sarkome traten allesamt im oder in enger Nachbarschaft zum ehemaligen Strahlenfeld auf. Alle 14 Sarkome entstanden in Lokalisationen, die mindestens 11,8 Gy erhalten hatten. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen Dosis und Effekt ($p < 0,001$) [32]. Virtanen et al. benutzten das finnische Krebsregister, um das Sarkomrisiko von 295.712 Krebspatienten zu untersuchen. Das Sarkomrisiko innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose war 3,2-fach erhöht nach Strahlentherapie, 4,9-fach erhöht nach Chemotherapie und 3,4-fach erhöht nach Radiotherapie und Chemotherapie. Das Sarkomrisiko nach Radiotherapie war höher für Patienten unter 55 Jahren [33].

Menu-Branthomme et al. verfolgten 4.400 Patienten aus Frankreich und Großbritannien mit soliden Tumoren im Kindesalter für durchschnittlich 15 Jahre und identifizierten 16 Weichgewebesarkome in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie. Jeder Patient und jede Patientin, die ein sekundäres Sarkom entwickelten, wurde mit jeweils 5 anderen Patienten aus der Gesamtkohorte gematcht und mit der Inzidenz von Sarkomen im dänischen Krebsregister verglichen. Das dänische Register wurde gewählt, weil französische Krebsregister den relevanten Zeitraum nicht abdeckten und andere europäische Krebsregister für Patienten unter 45 Jahren zu klein waren. Das Weichgewebesarkomrisiko war 19-fach erhöht nach Strahlentherapie, 28-fach erhöht nach Chemotherapie und 113-fach erhöht nach Radiotherapie und Chemotherapie [34]. Eine britische Studie zeigte, dass das Risiko, nach einer Bestrahlung mit einer Dosis $> 30\text{Gy}$ im Kindesalter, ein Weichgewebesarkom zu entwickeln, 38-fach erhöht war [35].

Wenn Sarkome als Sekundärmalignomen nach einer vorausgegangenen Tumorbehandlung auftreten, ist immer auch das Vorliegen einer Tumorprädisposition zu erwägen. Patienten mit krebssprädisponierenden Keimbahndefekten erkranken häufiger an Sekundärmalignomen [36] (siehe Kapitel [3.3](#)).

Chronische Lymphödeme der Extremitäten, beispielsweise nach Therapie von Mammakarzinomen, sind assoziiert mit dem Auftreten von sekundären kutanen Angiosarkomen (Stewart-Treves-Syndrom) [37, 38].

Das Röntgenkontrastmittel Thorotrast wurde von 1930 bis 1960 in Europa, Japan und den USA für angiographische Untersuchungen eingesetzt. Schätzungsweise 100.000 Menschen wurden exponiert. Thorotrast wurde erstmals 1947 mit Angiosarkomen der Leber assoziiert. Es besteht auch eine Assoziation mit Cholangiokarzinomen und hepatozellulären Karzinomen. Tumoren treten zwischen 16 und über 45 Jahren nach Thorotrastexposition auf [39]. Im Jahr 2014 wurde ein Fall publiziert, bei dem ein hepatisches Angiosarkom 65 Jahre nach Thorotrastexposition aufgetreten war [40].

3.2.3. Andere Risikofaktoren

Berufliche Expositionen, die mit einem erhöhten Weichgewebesarkomrisiko verbunden sind, wurden in mehreren Populationsstudien untersucht. Das Nordic Occupational Cancer (NOCCA) Projekt in Skandinavien zeigte unter Männern ein leicht erhöhtes Weichgewebesarkomrisiko für Hausmeister (SIR 1,30, 95 % CI 1,08-1,56) und militärisches Personal (SIR 1,27, 95 % CI 1,01 - 1,59) [41]. In der US-amerikanischen Selected Cancers Study ergab sich eine gewisse Korrelation zwischen dem Auftreten von Weichgewebesarkomen und Kontakt mit Chlorphenol (adjusted OR 1,79, 95 % CI 1,10 - 2,88) und Schneideölen (adjusted OR 1,65, 95 % CI 1,04 - 2,61) [42]. Der

Zusammenhang zwischen einer beruflichen Exposition gegenüber Vinylchlorid und dem Auftreten von Angiosarkomen der Leber gilt als gesichert [43].

Publizierte Studien bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen Alkohol- oder Tabakgenuss und dem Auftreten von Weichgewebesarkomen lieferten widersprüchliche Ergebnisse, so dass letztendlich keine Aussage möglich ist [44, 45].

Es wurde kein Zusammenhang zwischen Unterschieden im Geburtsgewicht, Wachstum/Entwicklung im Adoleszentenalter, Alter bei Menopause, Zahl der Geburten und dem Auftreten von Weichgewebesarkomen beobachtet [10].

3.3. Nicht modifizierbare Risikofaktoren und genetische Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer genetischen Tumorveranlagung liegt bei Menschen mit Weichgewebesarkomen zwischen 6 und 14 % [46, 47]. Mit größerer Wahrscheinlichkeit betroffen sind jüngere Menschen, Menschen mit mehr als einer malignen Diagnose oder einer Häufung maligner Erkrankungen in der Familie, Menschen bei denen neben der Sarkom-Diagnose Fehlbildungen oder andere seltene Erkrankungen vorliegen, und Menschen mit spezifischen, meist atypischen Manifestationen von Sarkomen [48].

3.3.1. Einschlusskriterien für eine genetische Beratung

3.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine genetische Untersuchung (<i>TP53</i>) soll angeboten werden, wenn die Chompret Kriterien zur klinischen Feststellung eines Li-Fraumeni Syndroms erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
	Starker Konsens

GISTs können in Menschen auftreten, die Keimbahnmutationen in den *SDH* Genen *SDH A/B/C/D*, *NF1*, *C-KIT* oder *PDGFRA* tragen. Daher gilt folgende Empfehlung.

3.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine genetische Untersuchung (<i>SDH A/B/C/D</i>) sollte angeboten werden bei Diagnose eines Wildtyp (WT) GIST ohne Nachweis einer <i>KIT</i> oder <i>PDGFRA</i> Mutation und mit immunhistochemischem SDHB-Verlust im Tumor.</p> <p>Bei Diagnose eines Wildtyp (WT) GIST sollte geprüft werden, ob die klinischen Kriterien zur Diagnose einer Neurofibromatose Typ 1 (<i>NF1</i>) erfüllt sind.</p> <p>Bei Diagnose eines Wildtyp (WT) GIST kann eine genetische Untersuchung (<i>NF1</i>) angeboten werden.</p>
	Starker Konsens

3.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Diagnose eines malignen peripheren Nervenscheidentumors (MPNST) oder plexiformen Neurofibroms sollte geprüft werden, ob die klinischen Kriterien zur Diagnose einer Neurofibromatose Typ 1 erfüllt sind. Bei Diagnose eines malignen peripheren Nervenscheidentumors oder plexiformen Neurofibroms kann eine genetische Untersuchung (<i>NF1</i>) angeboten werden.
	Konsens

3.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine genetische Untersuchung kann angeboten werden bei Vorliegen einer der nachfolgenden Risikodiagnosen: <ul style="list-style-type: none"> • Anaplastisches Sarkom der Niere (<i>DICER1</i>) • Desmoid-Tumor/Aggressive Fibromatose ohne <i>CTNNB1</i>-Mutation (<i>APC</i>) • Embryonales Rhabdomyosarkom der Zervix (<i>DICER1</i>) • Angiomyolipom, PECom (<i>TSC1</i>, <i>TSC2</i>) • Chordom (<i>TBXT</i>-Gen)
	Starker Konsens

Hintergrund

Das Li-Fraumeni Syndrom ist ein erbliches Tumorprädispositionssyndrom, welches in mindestens 70 % der Fälle durch eine Keimbahnmutation im *TP53* Gen verursacht wird [47, 48]. Bei 8 von 667 Familien mit Li-Fraumeni like Syndrom wurden *CDKN2A* Keimbahnmutationen gefunden [46].

Weichgewebesarkome treten bei 12-21 % von Menschen mit Li-Fraumeni Syndrom auf [48], und machen 15 % - 25 % aller mit einem Li-Fraumeni Syndrom assoziierten Krebserkrankungen aus [47, 49, 50]. Mit einem Li-Fraumeni Syndrom assoziierte Weichgewebesarkome treten in jüngerem Alter auf als sporadische Weichgewebesarkome [49]. In einer Untersuchung von 475 Tumoren in 91 Familien mit *TP53* Keimbahnmutationen wurde gezeigt, dass Rhabdomyosarkome (55 %), Fibrosarkome (13 %) und undifferenzierte pleomorphe Sarkome (10 %) die häufigsten mit einer *TP53* Keimbahnmutation assoziierten Weichgewebesarkome darstellen [51]. Bei Rhabdomyosarkomen werden in 1-4 % aller Betroffenen *TP53* Keimbahnmutationen gefunden [52, 53]. Bei Rhabdomyosarkomen mit einem Diagnosealter unter 3 Jahren steigt die *TP53* Keimbahnmutationsrate auf 23 % [54]. Bei Kindern mit anaplastischen Rhabdomyosarkomen liegt die Frequenz von *TP53* Keimbahnmutationen bei 73 % [55].

Die familiäre polyepöse Adenomatosis coli (FAP) ist ein autosomal dominant erbliches Krebsprädispositionssyndrom, welches durch Keimbahnmutationen im *APC* Gen verursacht wird. Die familiäre polyepöse Adenomatosis coli prädisponiert betroffenen Menschen zur frühen Bildung kolorektaler Polypen, aus denen sich typischerweise bis zu einem Alter von 25 bis 40 Jahren Kolon-Karzinome entwickeln.

Das Gardner Syndrom ist eine FAP Variante, die sich durch extrakolonische Manifestationen auszeichnet [48]. Dazu gehört auch die Entwicklung von Desmoid-

Fibromatosen in 7,5-16 % der Betroffenen [48]. In Fallserien wurden bei Menschen mit Desmoid-Fibromatosen in 0-16% der Betroffenen *FAP* Keimbahnmutationen gefunden. Die Keimbahnmutationsrate bei Kindern mit Desmoiden war 16 % [56-58].

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine autosomal dominante Erkrankung, die mit einer Inzidenz von 1/3000 Lebendgeburten das häufigste bekannte Tumorprädispositionssyndrom darstellt. Eine positive Familiengeschichte liegt in ca. 50 % der Fälle vor. Die klinische Diagnose einer NF1 wird gestellt, wenn zwei der nachfolgenden sieben Kriterien erfüllt sind: (1) ≥ 6 Café au lait Spots der Haut (mindestens 5 mm Durchmesser in präpubertären und mindestens 15 mm Durchmesser in postpubertären Menschen), (2) ≥ 2 Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom, (3) Freckling in der Axilla oder Leiste, (4) ≥ 2 Lisch-Knötchen (Iris-Hamartome), (5) Diagnose eines Opticus-Glioms, (6) Dysplasien der langen Röhrenknochen mit und ohne Pseudarthrose, (7) Neurofibromatose bei einem Verwandten ersten Grades. Verursacht wird die NF1 durch Loss-of-function Mutationen im *NF1* Gen, die zu einer Aktivierung des MAPK Signalwegs führen.

Menschen mit NF1 haben ein 8-13%iges Risiko, einen malignen peripheren Nervenscheidentumor [59-61] und ein 7%iges Risiko einen GIST im Laufe ihres Lebens zu entwickeln [59]. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für Rhabdomyosarkome [62].

Das Carney-Stratakis-Syndrom ist ein autosomal dominant erbliches Tumorprädispositionssyndrom, welches mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und Paragangliomen assoziiert ist. Das Carney-Stratakis-Syndrom wird durch Keimbahnmutationen in den *SDH* Gen Subunits (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) verursacht [48, 63]. Boikos et al. identifizierten *SDHX* Keimbahnmutationen in 31 Menschen mit Wildtyp (WT) GIST. Die assoziierten Tumoren trugen keine *KIT* oder *PDGFRA* Mutationen, und die Expression von *SDHB* war immunhistochemisch nicht nachweisbar [64, 65]. Ein Teil der WT GISTs war mit einer Neurofibromatose Typ 1 assoziiert [63, 66].

KIT-mutierte GISTs können bei Menschen mit *KIT* Keimbahnmutationen auftreten, ggfs. assoziiert mit Dysphagie mit oder ohne Hyperpigmentierung und verschiedenen Manifestationsformen einer Mastozytose [63]. *PDGFRA*-mutierte GISTs können bei Menschen mit *PDGFRA* Keimbahnmutationen vorkommen, ggfs. assoziiert mit Lipomen, intestinalen Fibromen und großen Händen [63].

Menschen, die als Kinder ein hereditäres Retinoblastom hatten, erkrankten mit höherer Wahrscheinlichkeit an Weichgewebesarkomen. Die Weichgewebesarkome treten sowohl im ehemaligen Bestrahlungsfeld wie auch außerhalb des Bestrahlungsfeldes auf und erreichen eine 60-Jahresinzidenz von 9,3% (95% CI 7,0-11,7%) im Kopf-Hals Bereich. Demgegenüber treten Sarkome der Extremitäten nach dem Adoleszentenalter nicht mehr gehäuft auf [67]. In 7 von 525 Frauen mit hereditären Retinoblastomen wurden im weiteren Verlauf uterine Leiomyosarkome diagnostiziert [68].

Schließlich wurden in Fallserien die folgenden Weichgewebesarkom-Histotypen mit Keimbahnmutationen in spezifischen Krebs-relevanten Genen assoziiert: In 4 von 9 Patienten mit anaplastischen Nierensarkomen wurden *DICER1* Keimbahnmutationen gefunden [69]; letztere wurden auch bei Patienten mit embryonalem Rhabdomyosarkomen der Zervix detektiert [70]. In 4 Familien mit Chordomen wurden Keimbahnmutationen im *TBXT* Gen (Brachyurie) identifiziert [71].

Neben dem Li-Fraumeni Syndrom, dem Dicer1 Syndrom und der Neurofibromatose Typ 1 werden embryonale Rhabdomyosarkome in seltenen Fällen mit dem Bloom Syndrom, Mismatch Repair Defizienz Syndrom, Costello Syndrom (*HRAS* Keimbahnmutationen), Gorlin Syndrom (*PTCH1*), Nijmegen Breakage Syndrom, Noonan Syndrom (*PTPN11*), Rubinstein Taybi Syndrom und Werner Syndrom assoziiert [59, 72, 73].

Angiomyolipome und PEOme treten bei Menschen mit tuberöser Sklerose auf und sind assoziiert mit *TSC1* oder *TSC2* Keimbahnmutationen [59].

3.3.2. Risikokommunikation

Der folgende Abschnitt ist aus der S3-Leitlinie Mammakarzinom (S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>) [74] adaptiert.

3.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Beratung soll eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglichen. Das setzt eine umfassende Information der betroffenen Patienten und die Klärung und Einbeziehung ihrer Präferenzen in den Entscheidungsprozessen voraus.</p> <p>Bei der Risikoberatung vor genetischer Testung sollten insbesondere folgende Inhalte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Keimbahnmutation • Erkrankungsrisiken bei positivem Befund • Nutzen und Schaden präventiver und therapeutischer Optionen, einschließlich der Option nichts zu tun • Möglichkeit falsch negativer Befunde • Bedeutung der genetischen Testung für die Familienangehörigen <p>Nach Erhalt des genetischen Befunds sollten bei der Risikoberatung vor dem Angebot präventiver Maßnahmen die folgenden Inhalte vertieft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implikationen für Krankheitsverlauf und Risiko assoziierter Tumoren abhängig von genetischem Befund, Alter und Begleiterkrankungen • Nutzen und Risiken präventiver Optionen • Wahrscheinlichkeit für falsch positive und falsch negative Ergebnisse präventiver Maßnahmen • Psychoonkologische Beratungsangebote
	<p>Leitlinienadaptation: [74] Starker Konsens</p>

Hintergrund

Der Wunsch von Frauen und Männern nach ausführlichen Informationen und einer gemeinsamen Entscheidung über Präventions- und Behandlungsoptionen ist mehrfach belegt. Bei einer Befragung von 1200 Teilnehmern der International Sarcoma Kindred Study (ISKS) gaben 60 % der befragten Weichgewebesarkompatienten an, gegenüber der genetischen Diagnostik zum Nachweis erblicher Veranlagungen eine positive Einstellung zu haben [75].

Die Ergebnisse der Fallkontrollstudie zeigen, dass 638 Patienten (55%) eine signifikant erhöhte Rate pathologischer Keimbahnveränderungen aufwiesen (OR 1.43, 95% CI

1·24-1·64, $p < 0.0001$) [76]. Alle pathogenen Varianten waren mit einem früheren Auftreten von Krebserkrankungen vergesellschaftet. Zusätzlich zu den bekannten TP53, ATM, ATR, und BRCA2 Veränderungen fanden sich auch überzufällig häufig pathogene Varianten von ERCC2. Diese Ergebnisse haben Auswirkungen auf das Risikomanagement und auch die aktuelle Behandlung.

Die konsensbasierte Empfehlung 3.7. wurde aus den Empfehlungen 3.31. und 3.32. der S3-Leitlinie Mammakarzinom adaptiert.

3.3.3. Früherkennung

3.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei <i>TP53</i> Mutationsträgern sollte das Früherkennungsprogramm entsprechend dem Toronto Protokoll Anwendung finden. Unabhängig vom Alter der Betroffenen umfasst das Toronto Protokoll die Empfehlung zur Durchführung einer jährlichen Ganzkörper MRT-Untersuchung.
	Starker Konsens

Hintergrund

In prospektiven Studien wurde gezeigt, dass die Anwendung eines Früherkennungsprogramms bei *TP53* Keimbahnmutationsträgern im Kindes- und Erwachsenenalter, einschließlich jährlicher Ganzkörper-MRT Untersuchungen, bei 40 Betroffenen zur Früherkennung von Tumoren und einer verbesserten Überlebenschance führte (89 % nach 5 Jahren, im Vergleich zu 60 % in der Kontrollgruppe) [77, 78]. In einer weiteren Studie wurde bei 578 *TP53* Keimbahnmutationsträgern eine Baseline Ganzkörper MRT Untersuchung durchgeführt; es fanden sich dabei 42 maligne Tumoren bei 39 Betroffenen, von denen 35 mit kurativem Intent behandelt wurden [79]. Das Toronto Protokoll sieht die folgenden Vorsorgeuntersuchungen vor:

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene:

- Komplette körperliche Untersuchung alle vier Monate, einschließlich Blutdruck, neurologischer Untersuchung und bei Kindern Wachstum und Pubertätszeichen.
- Labor alle vier Monate: BB/diff, LDH, BSG, 17-OH-Progesteron, Testosteron, DHEA-S, Androstendion.
- Cortisol Spiegel im 24h-Sammelurin alle vier Monate.
- Ultraschall des Abdomens und des Beckens alle vier Monate.
- Schädel-MRT einmal jährlich.
- Ganzkörper MRT einmal jährlich.

Zusätzlich für Erwachsene über 18 Jahren:

- Frauen: Selbstuntersuchung der Brust einmal pro Monat, ärztliche Untersuchung der Brüste alle sechs Monate, MRT der Brust einmal jährlich ab 20-25 Jahren oder 5-10 Jahre vor frühester Brustkrebsdiagnose in der Familie.
- Darmspiegelung/Gastroskopie alle 2-5 Jahre ab 25 Jahren, oder 10 Jahre vor der ersten Darmkrebserkrankung in der Familie.
- Dermatologische Untersuchung einmal jährlich.

3.3.4. Therapie

3.3.4.1. Therapie von Weichgewebesarkomen, die im Rahmen einer genetischen Tumorprädisposition auftreten

3.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Weichgewebesarkome, die in <i>TP53</i> Mutationsträgern auftreten, sollen entsprechend den allgemeinen Behandlungsempfehlungen therapiert werden. Die Indikation zur Bestrahlung und/oder Chemotherapie sollte jedoch wegen des erhöhten Sekundärmalignomrisikos sorgfältig geprüft werden.
	Konsens

Hintergrund

Technologische Fortschritte und der rasche Erkenntnisgewinn im Bereich der Tumorgenetik machen es wahrscheinlich, dass in den nächsten Jahren bei einer steigenden Zahl von Patienten mit Weichgewebesarkomen Hinweise auf eine genetische Tumorveranlagung gefunden werden. Die direkten Auswirkungen vieler Sarkom-relevanter Keimbahn-Gendefekte auf Therapieansprechen und Behandlungsrisiken sind jedoch noch unklar, und systematische Programme zur Früherkennung von Tumoren sind aufwendig, mit Belastungen verbunden und vielerorts im klinischen Alltag nicht verfügbar. Den Anspruch von Menschen mit einer Sarkomprädisposition auf individuelle Beratung, Diagnose, Therapie und Vorsorge umzusetzen, ist eine große Herausforderung für die nächsten Jahre.

4. Diagnostik, Prognosemarker und -scores

4.1. Diagnostik

Der leitliniengerechten Diagnostik kommt bei Sarkomen eine besondere Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere für die histologische Diagnosesicherung, deren korrekte Vorgehensweise in erheblichem Maße die weitere Prognose des Patienten und seine Heilungschancen beeinflusst. Aufgrund ihrer Seltenheit bereiten Weichgewebetumoren nicht selten auch dem Pathologen diagnostische Schwierigkeiten, sodass eine referenzpathologische Zweitbegutachtung häufiger als bei anderen Tumorentitäten stattfinden wird und sollte. Die Einbindung verschiedener Fachdisziplinen mit besonderer Sarkomexpertise in Sarkomzentren wird daher zunehmend als Notwendigkeit erkannt, um Sarkompatienten von Beginn an optimal versorgen zu können. Ein Konsensus über die Unterschiede von typischen (<6/100.000) zu ultraseltenen (<2/100.000) Sarkomen wurde von einer Expertengruppe verabschiedet [80].

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnostik und Therapie eines Weichgewebesarkoms soll durch bzw. in Abstimmung mit einem zertifizierten Sarkomzentrum oder assoziierten Kooperationspartner erfolgen.
	Starker Konsens

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Planung der Therapie von Sarkomen soll prätherapeutisch im interdisziplinären Tumorboard erfolgen. Es sollen mindestens eine chirurgische Fachdisziplin mit Behandlungsschwerpunkt Weichgewebesarkome, sowie Hämatologie/ Onkologie, Pathologie, Radiologie und Radioonkologie vertreten sein. Lokalisationsspezifische Expertise soll fallabhängig hinzugezogen werden.
	Starker Konsens

4.1.1. Bildgebung

4.1.1.1. Primäre Bildgebung bei Erstdiagnose

Für die primäre Bildgebung eines oberflächlichen Tumors oder eines Tumors an den Extremitäten ist die Sonographie eine Methode der Wahl. Mit der Sonographie können erfahrene Untersucher auffällige Tastbefunde primär entweder in nicht tumorsuspekte Läsionen wie Lipome, Zysten, Abszesse oder Hämatome oder in tumorsuspekte Befunde einordnen. Die Lokalisation und Begrenzung des Tumors durch den Ultraschall kann auch für eine gezielte Stanzbiopsie genutzt werden.

4.3.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Verdacht auf einen malignen Weichgewebetumor ist die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie die primäre Bildgebungsmethode der Wahl.
	Starker Konsens
4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wird eine bildgeführte Biopsie durchgeführt, sollten die Region(en) mit dem nach radiologischen Kriterien geringstem Differenzierungsgrad ausgewählt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Verdacht auf einen malignen Weichgewebetumor ist die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) als primäre Bildgebungsmethode zu favorisieren, da hiermit die beste Darstellung der Tumorgrenzen und eine Differenzierung fetthaltiger Tumoren [81] aber auch zystischer sowie nekrotischer und nicht nekrotischer Tumoranteile gelingt [81].

Weichgewebetumoren sind oft heterogen aufgebaut, wobei der aggressivste Tumoranteil zumeist am niedrigsten differenziert ist (also das höchste Grading aufweist) und daher das biologische Verhalten des Tumors bestimmt. Häufig sind dies Regionen mit der höchsten Tumorzelldichte, der stärksten Vaskularisation und daher der höchsten Glukoseaufnahme [82]. Die Bildgebung vor Biopsie sollte primär mittels MRT mit i.v. Kontrastmittel und Diffusionswichtung durchgeführt werden, um die Tumorgrenzen bestmöglich einschätzen zu können [83]. Bei Kontraindikationen gegenüber einer i.v. kontrastangehobenen MRT sollte alternativ eine i.v. (und ggf. enteral) kontrastangehobene CT oder PET-CT mit i.v. Kontrastmittel durchgeführt werden.

Die wichtigste Schnittebene zur Bestimmung der Tumorgrenze ist in der MRT die axiale Schnittrichtung. Das Untersuchungsprotokoll der MRT sollte mindestens eine T1w Sequenz (SE oder TSE) in einer Langachse (coronar oder sagittal), zwei T2w Sequenzen in axialer Schichtrichtung und einer Langachse und zwei T1w Sequenzen nach i.v. Kontrastmittel in axialer Schichtrichtung und einer Langachse beinhalten. Dabei sollte eine T1w Sequenz ohne Fettsättigung vor und nach Kontrastmittelgabe mit identischen Aufnahmeparametern gemessen werden, um die „echte“ Kontrastmittelaufnahme erkennen zu können. Die Ortsauflösung sollte in Schichtrichtung etwa 0,5 x 0,5 mm betragen, die Schichtdicke 3 bis 5 mm. Eine axiale T2-Sequenz ohne Fettsättigung ist obligat Teil des Untersuchungsprotokolls. Eine DIXON-Sequenz ist bei entsprechender Ortsauflösung als Alternative akzeptabel.

Ergänzend zu den oben genannten Sequenzen sollte eine diffusionsgewichtete Sequenz durchgeführt werden. Dies ist hilfreich zur Bestimmung der Dignität, der höchsten Zelldichte vor einer Biopsie und zur Abgrenzung von einem Hämatom.

Zur Detektion von Kalkanteilen im Tumor, einer knöchernen Beteiligung des Tumors oder zur Abschätzung einer Frakturgefährdung sollte ein konventionelles Röntgenbild oder eine CT in Nativtechnik durchgeführt werden. Der Kalkanteil eines

Weichgewebetumors kann mittels MR-Diagnostik unterschätzt oder nicht erkennbar sein.

Bei retroperitonealen Tumoren kann die CT mit i.v. KM der MRT bezüglich des lokalen Stagings ebenbürtig sein und kann hier alternativ eingesetzt werden. Die CT scheint relativ gut zwischen gut- und gering differenzierten Sarkomen unterscheiden zu können [84, 85]. Für die Abgrenzung von Sarkomen zu neurovaskulären Bündeln und bei der Frage nach einer Infiltration der Knochen bietet sich hingegen eher die MRT an [86-88].

4.1.1.2. Sonstige Bildgebung vor histologischer Diagnosesicherung

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor der Therapie eines Weichgewebesarkoms soll ein Staging erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Das frühzeitige Staging bei malignitätsverdächtigen Weichgewebetumoren kann in einigen Fällen die interdisziplinäre Diagnosefindung und Dignitätsbeurteilung erleichtern, wenn eine bereits metastasierte Erkrankung festgestellt wird. Dies erlaubt eine zeitnahe weitere Therapieplanung und die Einleitung weiterer diagnostischer, insbesondere auch molekularpathologischer Untersuchungsmethoden (z. B. Mutationsanalyse bei metastasiertem gastrointestinalem Stromatumor).

4.1.2. Biopsie

Die Technik der histologischen Diagnosesicherung spielt bei Weichgewebetumoren eine zentrale Rolle. Bei klinischem Verdacht auf ein Sarkom sollte bereits die erste Gewebentnahme in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Der Standard der Biopsie ist entweder die offene Biopsie oder die Stanzbiopsie (möglichst $\geq 16G$) mit Entnahme mehrerer Stanzzyylinder [89-91]. Sofern dies nicht möglich ist, oder kein Ergebnis bringt, kann eine offene Exzisionsbiopsie erfolgen. Bei oberflächlichen Läsionen < 3 cm ist die primäre offene Exzisionsbiopsie eine praktikable Option zur Diagnosesicherung [90]. Der Entnahmeort der Biopsie sollte im multidisziplinären Team festgelegt werden und im nach bildgebenden Kriterien am geringsten differenzierten, nicht nekrotischen Tumoranteil erfolgen. Der Zugangsweg ist so zu wählen, dass die komplette Mitentfernung des Biopsiekanals bzw. der Entnahmestelle/Narbe bei der sich anschließenden Resektion sicher gewährleistet ist.

4.1.2.1. Biopische Histologiegewinnung mittels Feinnadelbiopsie

4.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Feinnadelbiopsie zur Erstdiagnose eines Weichgewebesarkoms soll nicht durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Aufgrund der steigenden Anforderungen an die Zahl und Qualität der an einer Biopsie durchzuführenden diagnostischen Methoden wird vom regulären Einsatz einer Feinnadelbiopsie zur Sicherung der Erstdiagnose abgeraten, da hier quantitative und qualitative Einschränkungen bestehen. Auch wird durch diese Maßnahme das Einholen einer referenzpathologischen Zweitmeinung durch das limitierte Material erschwert. Eine verlässliche Graduierung von Sarkomen ist an einer Feinnadelbiopsie zumeist nicht möglich, insbesondere bei hoch differenzierten Läsionen oder spindelzelligen Sarkomen mit geringer Proliferationsaktivität [92]. Bei der Diagnose von high-grade Sarkomen ist diese Technik besser geeignet, erreicht aber auch nur eine „accuracy“ von 91 % [93]. Bei geplanter neoadjuvanter Therapie wird von einer ausschließlich feinnadelbiopsischen Diagnosesicherung generell abgeraten. Durch den Einsatz kaliberstärkerer Stanzbiopsienadeln, idealerweise in „Full Core“ Technik, kann deutlich mehr diagnostisches Material gewonnen werden, das dann auch für immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen zur Verfügung steht.

Auch wenn die Feinnadelaspirationsbiopsie erhebliche Limitationen in der definitiven histologischen Zuordnung haben kann, ist sie mit hoher Sensitivität und Spezifität in der Lage, maligne von benignen Läsionen zu trennen [94]. Eine Feinnadelaspirationsbiopsie kann somit zur histologischen Sicherung eines Lokalrezidivs oder von Metastasen bereits zuvor histologisch gesicherter Weichgewebesarkome erwogen werden.

4.1.2.2. Biopsische Histologiegewinnung mittels Stanzzyylinderbiopsie

4.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur histologischen Sicherung eines Weichgewebesarkoms soll eine Stanzbiopsie oder eine Inzisionsbiopsie erfolgen. Entscheidend für die Wahl des Verfahrens ist die Erfahrung bei der Durchführung sowie der Verarbeitung und Untersuchung des gewonnenen Gewebes.
	Starker Konsens
4.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine bildgeführte Stanzbiopsie zur Diagnosesicherung eines Weichgewebetumors durchgeführt wird, sollte diese in Koaxialtechnik mit $\geq 16G$ Stanzen erfolgen. Es sollten mehrere Stanzzyylinder gewonnen werden.
	Starker Konsens

4.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Biopsiezugang sollte so gewählt werden, dass er bei der definitiven Resektion ohne Erweiterung des Resektionszuganges mit entfernt werden kann. Bei einer Inzisionsbiopsie soll der Biopsiezugang immer mit dem Resektat en bloc entfernt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Zugangsweg sollte in einer interdisziplinären Besprechung vor der Biopsie festgelegt werden.

Die Stanzbiopsie ist heutzutage ein vielfach in Leitlinien empfohlenes Verfahren zur Probengewinnung bei Weichgewebetumoren. In Studien konnte gezeigt werden, dass diese Technik hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit in erfahrenen Händen der offenen Biopsie vergleichbar [95] oder allenfalls geringgradig unterlegen ist [96]. Perkutane Biopsien benötigen einen kleineren Zugangsweg als offene Biopsien, was die Resektion des Punktionstraktes im Rahmen der späteren definitiven Operation erleichtert [97-99]. Die Stanzbiopsie erfolgt, auch wenn mehrere Gewebeasservierungen vorgenommen werden, typischerweise über einen Zugang. Dies ist bedeutsam, da sowohl bei der offenen Biopsie als auch bei der perkutanen Biopsie Tumorzellabsiedlungen im Punktionstrakt gefunden werden können. Es konnte gezeigt werden, dass nach offener Biopsie signifikant häufiger Zellabsiedlungen im Biopsietrakt vorliegen als nach perkutaner Biopsie [100]. Die Summe dieser Faktoren haben dazu geführt, dass die Stanzbiopsie in Kombination mit optimaler Bildgebung als geeignet angesehen werden kann, das weitere therapeutische Vorgehen zu steuern [101, 102]. Ein systematischer Review mit Metaanalyse belegte, dass die Stanzbiopsie eine hohe diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Dignität eines Weichgewebetumors aber auch hinsichtlich der Subtypisierung eines Weichgewebesarkoms hat. Auch aufgrund der geringeren Komplikationsrate kann die Stanzbiopsie als Methode der ersten Wahl angesehen werden [103].

Für eine adäquate histologische Diagnostik sind besondere Anforderungen an die Biopsie zu stellen. In der Regel stellen kleinere Läsionen eine Herausforderung an die Biopsie dar; sowohl was die technische Erreichbarkeit der Läsion als auch was die Gewinnung der Probe angeht. Für Weichgewebesarkome konnte die technische Machbarkeit auch bei kleinen Läsionen gezeigt werden, jedoch bestehen auch hier Einschränkungen. Die Stanzbiopsie ist bei Läsionen ab etwa 1 cm Durchmesser einsetzbar, jedoch sinkt bei Läsionen < 2 cm die diagnostische Genauigkeit dieses Verfahrens [104]. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die histologische Untersuchbarkeit ist die Länge und insbesondere die Anzahl der Proben. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer Anzahl ab 4 Proben bei Weichgewebetumoren ein Plateau in der diagnostischen Genauigkeit erreicht wird [105]. Entsprechend existierender Empfehlungen sollten Nadeln von zumindest 16G Durchmesser eingesetzt werden [89].

4.1.2.3. Bioptische Histologiegewinnung mittels Inzisions- oder Exzisionsbiopsie

4.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Entnahme einer Biopsie sollte an einem spezialisierten Zentrum, durch oder in Absprache mit dem späteren Operateur, erfolgen.
	Konsens

4.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine zugangsnahе Drainage soll zusammen mit einem Kompressionsverband angelegt werden, um eine Hämatabildung zu vermeiden.
	Konsens

4.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Exzisionsbiopsie kann bei oberflächigen Tumoren kleiner 3 cm erwogen werden, sofern eine sichere Entfernung des Tumors im Gesunden gewährleistet ist.
	Konsens

Hintergrund

Die Inzisionsbiopsie erbringt üblicherweise die größte diagnostisch verwertbare Gewebemenge und damit die höchste diagnostische Sicherheit. Die Schnittführung soll so gewählt werden, dass keine gesunden Strukturen, besonders Nerven und Gefäße, kontaminiert werden. Der Zugang muss bei der später erfolgenden Tumorsektion komplett mit entfernt werden. Die Inzision sollte möglichst longitudinal erfolgen. Eine Drainage durch die Inzision oder ausgeleitet direkt in Verlängerung der Inzision soll zusammen mit einem Verband eine Hämatabildung vermeiden.

Eine Exzisionsbiopsie als erste diagnostische Maßnahme kann bei oberflächlichen, scharf begrenzten Läsionen unter 3 cm Durchmesser erwogen werden, sofern eine sichere Entfernung des Tumors im Gesunden gewährleistet ist [90]. Britische Chirurgen analysierten die Daten von 3018 Patienten mit primären benignen (52 %) und malignen Weichgewebstumoren in einer hierarchischen Analyse, die Trennschwelle zwischen benigne/maligne in der Größenregion zwischen 3 und 5cm zu finden. Eine Analyse nach dem Bayesain Modell zeigte die praktisch relevante Tumorgroße an, ab der mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einem Malignom ausagnegen werden konnte [106]. Konsequenterweise wurde an alle britischen Chirurgen ein Golfball versendet mit dem Begeleittext „If your lump is bigger than a golf ball and growing, think Sarcoma“.

4.1.2.4. Relevanz der Schnellschnittuntersuchung

4.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Schnellschnittuntersuchung soll nicht zur Dignitätsbewertung und Subtypisierung von Weichgewebetumoren eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Schnellschnittuntersuchungen sind bei Weichgewebetumoren weder zur Dignitätsbeurteilung noch zur Subtypisierung oder Graduierung geeignet und werden daher nicht empfohlen. In Einzelfällen kann die Schnellschnittuntersuchung bei der Beurteilung knapper Resektionsränder am Tumorsektat helfen. Dies gilt explizit nicht für differenzierte lipomatöse Tumoren.

4.1.2.5. Biopsieversand an die Pathologie

4.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Biopisches Material soll in gepuffertem, 4%igem Formalin an die Pathologie übersandt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Stanzbiopsate sollten nach Möglichkeit vor der weiteren pathologischen Aufarbeitung mindestens 6 Stunden in ausreichend 4%igem gepuffertem Formalin fixiert werden. Eine native Übersendung kann nicht empfohlen werden, da gerade Stanzmaterial sehr schnell austrocknet. Von einer Versendung in NaCl wird dringend abgeraten, da sich dies sehr ungünstig auf die Morphologie auswirkt. Der Ersatz von Formalin durch Alkohol ist ebenfalls nicht angezeigt, da das Gewebe hierdurch unnötig aushärtet und die weitere Prozessierung erheblich erschwert wird. Von Spezialfixantien wie z. B. Bouin'scher Lösung wird dringend abgeraten, da dies eine DNA-Extraktion für eventuell nötige molekularpathologische Zusatzuntersuchungen behindert. Die Elektronenmikroskopie spielt in der Sarkomdiagnostik nur noch eine sehr untergeordnete Rolle, sodass eine Asservierung von Tumorgewebe in entsprechendem Spezialfixans im Allgemeinen nicht vorgesehen ist. Eine Spezialasservierung von Tumorgewebe für eine spätere RNA-Extraktion (z.B. RNA-later) erfolgt zumeist nur in Studien.

4.1.3. Versand des Tumorresektats an die Pathologie

4.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das operativ entnommene Resektat soll als Mindestanforderung durch den Operateur so mit Fadenmarkierungen versehen werden, dass eine dreidimensionale Orientierung für den Pathologen möglich ist. Gegebenenfalls ist eine Schemazeichnung zur Entnahmelokalisation beizufügen.
	Starker Konsens

4.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall einer makroskopisch knappen Resektion sollen - wenn intraoperativ nachgewiesen oder vermutet - die Absetzungsränder <i>in situ</i> und am Resektat markiert werden.
	Starker Konsens

4.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Bereitstellung von radiologischen Bildern bzw. von Körperschemata (elektronisch/digital oder Ausdruck/Röntgenbild) sollte mit dem Pathologen besprochen werden.
	Starker Konsens

4.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Tumorresektat sollte - sofern logistisch möglich - nativ in unfixiertem Zustand auf direktem Wege in die Pathologie verbracht werden, um dort eine sofortige optimale Weiterverarbeitung zu ermöglichen. Anderenfalls soll das Präparat in einer ausreichenden Menge 4%igen gepufferten Formalins schnellstmöglich in die Pathologie überstellt werden.
	Konsens

Hintergrund

Vor dem Versand von Tumorresektaten an die Pathologie sind relevante anatomische Strukturen oder Schnittländer durch den Operateur so zu markieren, dass eine eindeutige dreidimensionale Orientierung möglich ist. Besonders wichtige Resektionsstrukturen (z.B. Faszien, Periost, Gefäße) sind z.B. mit Fadenmarkierungen besonders zu kennzeichnen. Ideal ist es, die Lage des Präparates in einem entsprechenden Körperschema einzuzichnen und ggf. Bildgebung zur Verfügung zu stellen. Ein Einschneiden des Resektats durch den Operateur ist unbedingt zu vermeiden, da dies die Beurteilung der Resektionsgrenzen erheblich behindern kann.

Die native Übersendung des Resektats unter Schnellschnittbedingungen ist zu begrüßen, da dies die Entnahme von Nativmaterial (Abklatschpräparate, Gewebeproben für eine Biobank) ermöglicht. Nach Möglichkeit sollte auch zusätzlich zum Präparat eine Blutprobe an die Pathologie versandt werden, sofern dort die technischen Voraussetzungen für deren weitere Verarbeitung und Lagerung vorhanden sind. Durch die immer häufiger notwendigen molekularen Zusatzuntersuchungen ist das Vorhandensein von Normal-DNA/RNA zum Abgleich mit der Tumorprobe sehr hilfreich. In diesem Kontext muss die generelle Einholung einer entsprechenden Patienteneinwilligung erfolgen.

Sollte die native Übersendung nicht in einem vertretbaren Zeitrahmen möglich sein, so muss das Präparat in einer ausreichenden Menge (Gewebe:Formalin 1:4) 4%igen gepufferten Formalins fixiert werden. Das derart fixierte Präparat kann bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden. Eine Kühlung ist nicht erforderlich.

4.1.4. Aufarbeitung des Tumorresektats

4.1.4.1. Makroskopische Aufarbeitung

4.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nativ übersandtes Material eines Tumorresektats soll unmittelbar nach seinem Eintreffen in der Pathologie von einem hierfür qualifizierten Pathologen angesehen werden. Bei fixierten Präparaten soll der Pathologe die ausreichende Menge des beigefügten Formalins überprüfen und das Resektat ggf. zur besseren Fixation mehrfach einschneiden.
	Starker Konsens
4.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die makroskopische Beschreibung von Weichgeweberesektaten soll Tumorheterogenität, Umfang der Nekrosen und vorausgegangene Gewebentnahmen umfassen.
	Starker Konsens
4.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Mindestabstände zu relevanten Resektionsrändern und kritischen Strukturen sollen im histopathologischen Befund angegeben werden. Als R0-Status gilt „no tumor on ink“.
	Starker Konsens

Hintergrund

Das in der Pathologie eingegangene Präparat sollte - falls nativ übersandt - unverzüglich oder - falls fixiert - zeitnah von einem qualifizierten Pathologen in

Augenschein genommen und fotografisch dokumentiert werden. Vor der Entnahme von Nativproben soll die Probe vermessen und gewogen werden. Die Entnahmestelle von Nativproben soll entsprechend markiert werden, um die spätere Beurteilung der Resektionsränder nicht zu gefährden. Bei größeren Proben sollen diese vor der weiteren detaillierten Aufarbeitung mehrfach eingeschnitten werden, um ein adäquates Eindringen des Formalins in das Gewebe zu gewährleisten. Nach ausreichender Fixierung (zumeist über Nacht) ist eine makroskopische Aufarbeitung nach den Empfehlungen der EORTC [107] vorzunehmen.

Hierzu gehört nach entsprechender Farbmarkierung der verschiedenen Resektionsränder die Auflamellierung in etwa 1 cm breite Scheiben und die Fotodokumentation dieser Lamellen. Auf den entsprechenden Fotos kann eingezeichnet werden, wo Proben entnommen wurden. Als Faustregel gilt die Entnahme von einem Paraffinblock pro cm Tumordurchmesser plus die gesonderte Entnahme von Tumorproben mit Beziehung zu den Resektionsrändern. Das Ausmaß von Nekrosen und Infarktzone sollte makroskopisch beschrieben und näherungsweise in % quantifiziert werden. Besonderes Augenmerk gilt den Mindestabständen zu relevanten Resektionsrändern und kritischen anatomischen sowie klinischerseits gesondert gekennzeichneten Strukturen. Die tumornahen Resektionsränder werden angefärbt, um eine Beurteilung der Tumordinfiltration zu erleichtern. Als R0 Resektion gilt: keine Tumormanifestation am gefärbten Resektionsrand („no tumor on ink“) [108, 109]. Sofern eine neoadjuvante Therapie vorausgegangen ist, sollte die Aufarbeitung entsprechend der Vorschläge der EORTC-STBSG [107] erfolgen.

4.1.4.2. Mikroskopische Aufarbeitung des Gewebes

Sämtliche entnommenen Proben werden entsprechend der Standardprotokolle nach ausreichender Fixation in 4%igem gepufferten Formalin automatisiert (zumeist über Nacht) entwässert, in Paraffin eingebettet und gegossen. Von den Paraffinblöcken werden anschließend 2 bis 4 µm dicke Schnitte angefertigt. Diese werden mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H&E) gefärbt. Generelle Empfehlungen für weitere histochemische Färbungen existieren nicht.

4.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Diagnose von Weichgewebesarkomen sollten kontext-abhängig immunhistochemische Antikörperpanels verwendet werden.
	Starker Konsens

4.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die verwendeten immunhistochemischen Antikörper sollen durch interne Qualitätskontrollen bezüglich ihrer Eignung validiert werden. Dabei wird eine on-slide Kontrolle für jeden verwendeten Antikörper empfohlen.
	Starker Konsens

4.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die regelmäßige Teilnahme an externen zertifizierten Ringversuchen als externe Qualitätskontrolle soll erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Klassifikation von Weichgewebesarkomen basiert auf der Erkennung spezifischer Wuchsmuster (z.B. spindelzellig, klein-blau-rundzellig, biphasisch), dem Gefäßmuster sowie ggf. dem inflammatorischen Begleitinfiltrat und auf dem Nachweis einer linienspezifischen Differenzierung (z.B. lipomatös, muskulär, neuronal, etc.), oder dem Nachweis eines spezifischen Genotyps, sodass immunhistochemische und ggf. molekulare Untersuchungen bei der Diagnostik von Weichgewebesarkomen eine Schlüsselstellung einnehmen [110]. Außerdem müssen Sarkome von anderen Tumoren mit ähnlicher Morphologie wie z.B. sarkomatoiden Karzinomen, malignen Melanomen, Mesotheliomen, Keimzelltumoren oder auch hämatologischen Neoplasien abgegrenzt werden. Viele der verwendeten Antikörper (z.B. CD34, S100) sind nicht entitätsspezifisch und müssen je nach Kontext unterschiedlich interpretiert und für die Diagnose gewichtet werden. Aus diesen Gründen sind häufig bei der Primärdiagnostik umfangreiche immunhistochemische Analysen (sog. Antikörper-Panels) notwendig, die heute bevorzugt in automatisierten Systemen eingesetzt werden.

Für die Basisdiagnostik von Weichgewebetumoren haben sich u.a. folgende Antikörper bewährt: Breitspektrumkeratine, EMA, Ki67, S100, CD45/PanLeu, CD21, CD23, SOX10, MelanA, HMB45, ER/PR, CD10, smooth muscle Actin, Desmin, Caldesmon oder Calponin, Myogenin, WT1, Calretinin, BAP1, Podoplanin/D2-40, CD34, ERG, CD117, DOG1, NSE, Synaptophysin, Chromogranin, CD56, CD99.

Für eine erweiterte immunhistochemische Diagnostik existieren eine Reihe relativ spezifischer Marker, die teilweise auch zum Screening auf zugrundeliegende genetische Veränderungen verwendet werden können. Zu dieser sich ständig erweiternden Gruppe zählen u.a. beta-Catenin (z.B. Desmoid-Fibromatose), MDM2/CDK4 (hochdifferenziertes/de-differenziertes Liposarkom), BRAF V600E (malignes Melanom), TLE1 (Synovialsarkom), STAT6 (solitärer fibröser Tumor, SFT) [111], MUC4 (low grade fibromyxoides Sarkom, sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom) [112], TFE3 (alveoläres Weichgewebesarkom), SDHB (SDH-mutierte gastrointestinale Stromatumoren, GIST), HHV8 (Kaposi-Sarkom), c-MYC (strahleninduzierte Sarkome, insbesondere Angiosarkome), CAMTA1 (epitheloide Hämangioendotheliome), FOSB (pseudomyogenes Hämangioendotheliom, epitheloides Hämangiom), INI-1 (maligner Rhabdoidtumor, epitheloides Sarkom, epitheloider maligner Nervenscheidentumor), H3K27me (maligner peripherer Nervenscheidentumor) [111], Brachyury (Chordom), ALK (inflammatorischer myofibroblastärer Tumor), NKX2.2 (Ewing Sarkom), WT1/ETV4 (CIC-rearrangierte kleinzellige Sarkome), BCOR (BCOR-rearrangierte kleinzellige Sarkome) [112, 113]. Sofern eine neoadjuvante Therapie vorausgegangen ist, sollte die Aufarbeitung entsprechend der Vorschläge der EORTC-STBSG [107] erfolgen.

4.1.4.3. Histopathologische Subtypisierung und Graduierung von Weichgewebetumoren

4.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die histopathologische Subtypisierung soll anhand der jeweils aktuell gültigen WHO-Klassifikation erfolgen. Der Tumor soll in die Dignitätsgruppen benigne, intermediär (lokal aggressiv), intermediär (selten metastasierend) oder maligne eingeordnet werden. Als Zusatzinformation sollte die ICD-O-Codierung (sofern vorhanden) angefügt werden.
	Starker Konsens
4.26.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die jeweils aktuelle TNM-Klassifikation sollte angewendet werden.
	Starker Konsens
4.27.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Graduierung von Sarkomen sollte entitätenabhängig mittels des europäisch bevorzugten FNCLCC-Systems (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) oder nach dem NCI-System (National Cancer Institute) erfolgen. Die hierfür maßgeblichen drei Parameter Differenzierungsgrad, Mitosezahl pro 10 HPFs und Ausmaß der Nekrosen sollten dem Befund zu entnehmen sein.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Tumorgraduierung hat bei einigen Tumorentitäten (u.a. Angiosarkome, dedifferenzierte und myxoid-rundzellige Liposarkome, Rhabdomyosarkome, Ewing-Sarkome, alveoläre Weichgewebesarkome, epitheloide Sarkome, Klarzell-Sarkome) eine geringere prognostische Aussagekraft als der histopathologische Subtyp und sollte bei Tumoren der intermediären Dignitätsgruppe (z.B. Dermatofibrosarcoma protuberans, solitärer fibröser Tumor, inflammatorischer myofibroblastärer Tumor u.a.) nicht angewendet werden [114-116]. Bei den Dignitätsgruppen „intermediär – lokal aggressiv“ und „intermediär – selten metastasierend“ sollten diese Begriffe in der Beurteilung stattdessen im Hinblick auf ihre biologische Bedeutung erläutert werden. Falls ein Grading aus guten Gründen also nicht erfolgt, sollte dies im Befund erwähnt werden, um etwaige Nachfragen zu vermeiden. Auch auf eine TNM-Klassifikation wird bei den intermediären Dignitätsgruppen im Allgemeinen verzichtet (Ausnahme gastrointestinale Stromatumoren).

Tabelle 7: FNCLCC Grading System: Definition of Parameters*

Tumor differentiation (siehe Tabelle 8)	
Score 1	Sarcomas closely resembling normal adult mesenchymal tissue (eg, well-differentiated liposarcoma)
Score 2	Sarcomas for which histologic typing is certain (eg, myxoid liposarcoma)
Score 3	Embryonal und undifferentiated sarcomas, sarcomas of doubtful type, synovial sarcomas, osteosarcomas, PNET
Mitotic count	
Score 1	0-9 mitoses per 10 HPF**
Score 2	10-19 mitoses per 10 HPF
Score 3	≥20 mitoses per 10 HPF
Tumor necrosis	
Score 0	No necrosis
Score 1	<50% tumor necrosis
Score 2	≥50% tumor necrosis
Histologic grade	
Grade 1	Total score 2, 3
Grade 2	Total score 4, 5
Grade 3	Total score 6, 7, 8

* Modified from Trojani et al. [117]. FNCLCC indicates Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; PNET, primitive neuroectodermal tumor

** A high-power field (HPF) measures 0.1734 mm².

Tabelle 8: FNCLCC Grading System: Tumor Differentiation Score According to Histologic Type*

Histologic Type	Tumor Differentiation Score
Well-differentiated liposarcoma	1
Myxoid liposarcoma	2
Round cell liposarcoma	3
Pleomorphic liposarcoma	3
Well-differentiated fibrosarcoma	1
Conventional fibrosarcoma	2
Poorly-differentiated fibrosarcoma	3
Myxofibrosarcoma	2
Pleomorphic MFH with storiform pattern	2
Pleomorphic MFH with no storiform pattern	3
Giant cell MFH	3
Well-differentiated leiomyosarcoma	1
Conventional leiomyosarcoma	2
Poorly-differentiated/pleomorphic/epithelioid leiomyosarcoma	3
Embryonal/alveolar/pleomorphic rhabdomyosarcoma	3
Mesenchymal chondrosarcoma	3
Osteosarcoma	3
PNET	3
Malignant triton tumor	3
Synovial sarcoma	3
Well-differentiated/conventional angiosarcoma	2
Poorly-differentiated/epithelioid angiosarcoma	3
Epithelioid sarcoma	3
Clear cell sarcoma	3

* Modified from Guillou et al. [118]. FNCLCC indicates Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; MFH, malignant fibrous histiocytoma; PNET, primitive neuroectodermal tumor

Bei manchen Tumorentitäten existieren stattdessen alternative Einteilungen zur Risikobewertung, wie z. B. die AFIP-Klassifikation nach Miettinen et al. 2006 [119] oder die Nomogramme von Joensuu et al. [120] (siehe [Abbildung 3](#)) bei gastrointestinalen Stromatumoren (s. Kapitel [10.1](#)). Für PECome wurden Prognosefaktoren von Folpe et

al. und von Doyle et al. vorgeschlagen, die unter anderem Parameter wie Mitosezahl, Nekrosen, infiltratives Tumorstadium und Tumorstadium beinhalten [121, 122].

Es wird darauf hingewiesen, dass ein angegebenes Grading an stanzbiotischem Material ggf. nicht repräsentativ ist und zu niedrig ausfällt, da Nekrosen und höhergradige Tumoreareale ggf. nicht erfasst sind. Dies gilt insbesondere bei Entitäten mit häufiger Heterogenität wie z.B. lipomatösen Tumoren und Myxofibrosarkomen. Es sind zumeist nicht genügend Gesichtsfelder für eine repräsentative Auszählung der Mitosen vorhanden. Das Ausmaß der Nekrosen kann nicht adäquat abgeschätzt werden. Die in diesem Kontext sicherlich hilfreiche Bildgebung liegt dem Pathologen zumeist nicht vor (auch wenn dies dringend angestrebt werden sollte). Inwieweit zukünftig die Berücksichtigung der Ergebnisse der radiologischen Bildgebung das Grading beeinflussen und verbessern kann, ist bislang nicht an größeren prospektiven Fallserien untersucht worden.

4.1.5. Molekularpathologie von Weichgewebetumoren

4.1.5.1. Molekularpathologische Aufarbeitung von Weichgewebetumoren

4.28.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Entitäten mit rekurrenter genetischer Aberration sollte eine Bestätigung der Diagnose durch den molekularpathologischen Nachweis der jeweiligen Veränderung erfolgen.
	Starker Konsens
4.29.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Nachweis einer diagnostisch relevanten Translokation kann mittels einer geeigneten FISH-Sonde erbracht werden, die einen Bruch für einen der beiden an der Translokation beteiligten Genloci zeigt.
	Starker Konsens
4.30.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Nachweis prädiktiver Genfusionen soll mittels eines geeigneten Next-Generation Sequencing-Panels (NGS-Panels) erfolgen, bei dem die genaue Genfusionsvariante ermittelt wird.
	Starker Konsens

4.31.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Fällen mit nicht eindeutiger Zuordnung zu einer bekannten Entität mittels Morphologie und Immunhistochemie soll eine Untersuchung mit einem NGS-Panel angestrebt werden, welches die bekannten häufigen Genfusionen und Treiberänderungen von Weichgewebesarkomen abdeckt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Zahl der identifizierten molekularpathologischen Aberrationen nimmt in Weichgewebetumoren stetig zu [123-127]. Dabei handelt es sich um chromosomale Translokationen, Amplifikationen oder spezifische Mutationen. Durch die Technologie des Next-Generation Sequencing (NGS) konnten für zahlreiche Entitäten in den letzten Jahren rekurrende Genfusionen oder andere genetische Alterationen identifiziert werden. Der Nachweis einer rekurrenten genetischen Veränderung kann diagnostisch genutzt werden, und hat teilweise auch eine prädiktive Bedeutung [126-128]. Bei den Tumoren mit reziproker chromosomaler Translokation bzw. Genfusion liegt in der überwiegenden Mehrzahl der Entitäten nur eine spezifische Genfusion vor, die für diese Entität charakteristisch ist. Selten können die gleichen Genfusionen auch in verschiedenen Tumorentitäten nachweisbar sein, häufiger ist die Beteiligung eines Gens (z. B. EWSR1) an unterschiedlichen Genfusionen in verschiedenen Entitäten. Eine Übersicht über Genfusionen findet sich in der Mitelman Datenbank (<https://mitelmandatabase.isb-cgc.org/>) [129] und in der COSMIC Datenbank (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/fusion>) [130]. Die häufigsten Translokationstypen und genetischen Aberrationen bei Weichgewebetumoren sind in [Tabelle 9](#) „Ausgewählte diagnostisch relevante rekurrente Genfusionen und Treiberänderungen“ aufgeführt [123]. Für jede genetische Aberration sind verschiedene Nachweis-Möglichkeiten angegeben (z.B. Immunhistochemie, RT-PCR, FISH, NGS).

Bei den nicht pleomorphen Sarkomen gibt es gehäuft Translokationen deren Nachweis therapeutische Konsequenzen haben kann (z.B. NTRK). NTRK-Genfusionen kommen bei manchen Tumorsubtypen z.B. beim Inflammatorischen myofibroblastären Tumor (IMT) in max. 1 % vor. Nach dieser sehr gut therapeutisch zu nutzenden Alteration sollte zielgerichtet nach definierten Algorithmen gesucht werden [131, 132].

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

Bei den nicht pleomorphen Sarkomen gibt es gehäuft Translokationen deren Nachweis therapeutische Konsequenzen haben kann (NTRK). NTRK-Genfusionen kommen bei manchen Tumorsubtypen z.B. beim Inflammatorischen myofibroblastären Tumor (IMT) in max. 1 % vor.

Tabelle 9: Ausgewählte diagnostisch relevante rekurrente Genfusionen und Treiberänderungen [123]

Tumorentität	Rekurrente Genveränderung	Nachweismethoden
Atypischer lipomatöser Tumor (ALT) / hochdifferenziertes Liposarkom	<i>MDM2/</i> Amplifikation <i>CDK4</i>	<i>MDM2/</i> <i>CDK4</i> Immunhistochemie, <i>MDM2/ CDK4</i> FISH, <i>MDM2/ CDK4</i> CISH
Dedifferenziertes Liposarkom	<i>MDM2/</i> Amplifikation <i>CDK4</i>	<i>MDM2/</i> <i>CDK4</i> Immunhistochemie, <i>MDM2/ CDK4</i> FISH, <i>MDM2/ CDK4</i> CISH
Myxoides Liposarkom	<i>FUS-DDIT3/ EWSR1-DDIT3</i> Genfusion	<i>DDIT3</i> FISH, NGS
Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP)	<i>COL1A1-PDGFB</i> Genfusion	<i>COL1A1-PDGFB</i> FISH, NGS
Solitärer fibröser Tumor (SFT)	<i>NAB2-STAT6</i> Genfusion	<i>STAT6</i> Immunhistochemie, NGS
Infantiles Fibrosarkom	<i>ETV6-NTRK3</i> Genfusion	<i>ETV6</i> FISH, panTRK Immunhistochemie
Low-grade Fibromyxoid-Sarkom (LGFMS)	<i>FUS-CREB3L2</i> Genfusion, seltener <i>EWSR1-CREB3L1</i> Genfusion	<i>MUC4</i> Immunhistochemie, NGS
Sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom (SEF)	<i>EWSR1-CREB3L1</i> Genfusion, <i>EWSR1-CREB3L2</i> Genfusion	<i>MUC4</i> Immunhistochemie, <i>EWSR1-FISH</i> , NGS
Inflammatorischer myofibroblastärer Tumor (IMT)	<i>ALK</i> Genfusion, seltener <i>ROS1</i> Genfusion	<i>ALK</i> Immunhistochemie, <i>ALK</i> FISH, <i>ROS1</i> FISH, NGS
Alveoläres Rhabdomyosarkom (ARMS)	<i>PAX3-FOXO1</i> Genfusion, <i>PAX7-FOXO1</i> Genfusion	<i>PAX3</i> FISH, <i>PAX7</i> FISH, <i>FOXO1</i> FISH, NGS
Synovialsarkom (SS)	<i>SS18-SSX1/ SS18-SSX2/ SS18-SSX4</i> Genfusion	<i>SS18</i> FISH, NGS
Alveoläres Weichteilsarkom	<i>ASPSCR1-TFE3</i> Genfusion	<i>TFE3</i> FISH, <i>TFE3</i> Immunhistochemie, NGS

Tumorentität	Rekurrente Genveränderung	Nachweismethoden
Klarzellsarkom	<i>EWSR1-CREB1/ EWSR1-ATF1</i> Genfusion	<i>EWSR1</i> FISH, NGS
Extraskelettales myxoides Chondrosarkom	<i>EWSR1-NR4A3/ TAF15-NR4A3</i> Genfusion	<i>NR4A3</i> FISH, <i>EWSR1</i> FISH, NGS
Desmoplastischer klein-blau-rundzelliger Tumor	<i>EWSR1-WT1</i> Genfusion	<i>WT1</i> FISH, <i>WT1</i> (c-Terminus)-Immunhistochemie, NGS
Ewing-Sarkom	<i>WSR1-ERG/ EWSR1-ETV1/ EWSR1-ETV4/ EWSR1-FEV/ EWSR1-FLI1</i> Genfusion	<i>EWSR1</i> FISH, NGS
Undifferenziertes/unklassifiziertes Sarkom mit <i>BCOR-CCNB3</i> Genfusion	<i>BCOR-CCNB3</i> Genfusion	<i>CCNB3</i> Immunhistochemie, <i>BCOR</i> Immunhistochemie, NGS
Epitheloides Hämangioendotheliom	<i>WWTR1-CAMTA1</i> Genfusion, <i>YAP1-TFE3</i> Genfusion	<i>CAMTA1</i> -Immunhistochemie, <i>TFE3</i> -Immunhistochemie, NGS
Pseudomyogenes Hämangioendotheliom	<i>SERPINE1-FOSB</i> Genfusion	<i>FOSB</i> -Immunhistochemie, NGS
Undifferenziertes/unklassifiziertes Sarkom mit <i>CIC-DUX4</i> Genfusion	<i>CIC-DUX4</i> Genfusion	<i>WT1</i> Immunhistochemie, <i>ETV4</i> Immunhistochemie, NGS (nicht alle Assays geeignet)

4.1.5.2. Molekularpathologische Methoden

4.32.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das für den Nachweis einer Genfusion oder einer anderen genetischen Treiberänderung verwendete Nachweisverfahren muss eine für den beabsichtigten Zweck ausreichende Sensitivität und Spezifität aufweisen und soll durch interne und wenn möglich externe Qualitätskontrollen bezüglich der Eignung validiert werden.

4.32.	Konsensbasierte Empfehlung
	Starker Konsens

Hintergrund

Es gibt verschiedene Methoden, um spezifische Genfusionen und Treiberänderungen nachzuweisen, die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität aufweisen [133, 134].

Hybridisierungs-basierter Nachweis (Fluoreszenz in-Situ Hybridisierung, FISH):

Bei der FISH erfolgt der Nachweis einer Translokation oder Genamplifikation durch Verwendung Gen-spezifischer Sonden auf DNA-Ebene. Je nach verwendeter Sondenkombination können ein oder beide an einer Translokation beteiligten Gene durch Split-Signale (z.B. EWSR1 break-apart Sonde) oder Fusions-signale (z.B. COL1A1-PDGFB Fusions Sonde) nachgewiesen werden. Eine fokale Amplifikation eines Genlokus (z.B. MDM2) wird durch Verwendung einer Genlokus-spezifischen Sonde in Kombination mit einer Centromer-Kontroll-Sonde nachgewiesen.

Vorteile der FISH-Untersuchung sind die einfache Durchführung, geringe Kosten, hohe Sensitivität und Spezifität für das entsprechende Bruchereignis und eine kurze Zeit bis zum Ergebnis (ca. 2 Arbeitstage). Nachteilig ist, dass in der Regel nur ein Translokationspartner untersucht wird (z.B. EWSR1), was durch die Beteiligung dieses Translokationspartners an unterschiedlichen, Entitäten-spezifischen Translokationen zu Fehlinterpretationen führen kann, sowie die mangelnde Breite des Verfahrens. Unbekannte oder nicht erwartete Translokationen werden nicht angezeigt. Auch falsch-positive Ergebnisse, bedingt durch koexistente genetische Defekte (wie z.B. falsch-positiver EWSR1-FISH bei INI1-Deletionen, etc.), können auftreten.

Sequenzierungs-basierter Nachweis (RT-PCR, NGS):

Bei den Sequenzierungs-basierten Nachweisen von Translokationsereignissen kann der Nachweis grundsätzlich auf DNA- oder RNA-Ebene erfolgen, wobei aufgrund der teilweise sehr großen intronischen Sequenzen, in denen die Translokationsereignisse auftreten, in der Regel der RNA-basierte Nachweis verwendet wird, da hier die Untersuchung exonischer Bereiche ausreicht. Die Anreicherung der zu untersuchenden Genfusionsabschnitte kann entweder PCR-basiert (RT-PCR, Amplifikations-basiertes NGS Verfahren) oder über Sequenz-spezifische Anreicherung (Hybrid-Capture basiertes NGS Verfahren) erfolgen. Bei den erstgenannten können nur bereits bekannte Genfusionen nachgewiesen werden, da beide Translokationspartner und die genauen Bruchpunkte bekannt und durch entsprechende Primer abgedeckt sein müssen. Bei dem letztgenannten Verfahren können über die Verwendung von genspezifischen Anreicherungsverfahren prinzipiell auch bisher unbekannte Genfusionen nachgewiesen werden, wenn zumindest eines der beiden beteiligten Gene in dem Anreicherungsansatz entsprechend abgedeckt ist.

Vorteil der RT-PCR ist die hohe Spezifität und Sensitivität für das jeweilige Fusionsereignis und die niedrigen Kosten. Der große Nachteil liegt darin, dass zum einen bei bisher unbekanntem und nicht abgedecktem Partnergen die Untersuchung negativ ausfällt, und dass zum anderen wie bei der FISH-Untersuchung nur bekannte und erwartete Fusionen getestet werden können. Der erstgenannte Nachteil trifft auch für Amplifikations-basierte NGS Verfahren zu. Vorteil der Hybrid-Capture basierten

NGS-Methodik ist, dass auch bisher unbekannte Genfusionen nachgewiesen werden können, wenn zumindest eines der Partnergene im Assay enthalten ist, sowie die Möglichkeit – bei entsprechender Panelgröße – auch bisher in der Differenzialdiagnose nicht vermutete Fusionsereignisse/Entitäten nachweisen zu können. Nachteil der NGS-Verfahren sind die höheren Kosten, die längere Bearbeitungszeit und die teilweise sehr aufwändige Validierung.

4.1.6. Referenzpathologische Zweitmeinung bei Weichgewebetumoren

4.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Tumoren mit definierten genetischen Veränderungen sollte die Diagnose durch molekularbiologischen Nachweis der jeweiligen Veränderung gesichert werden. In Fällen, in denen dies in der Einrichtung nicht möglich ist oder keine ausreichende Erfahrung mit der Methode besteht, sollte eine Referenzbeurteilung in einem spezialisierten Labor erfolgen.
	Starker Konsens
4.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Weichgewebetumoren mit unsicherer diagnostischer Zuordnung zu einer definierten Entität oder mit unerwarteten genetischen Befunden soll eine histopathologische Zweitmeinung in einem spezialisierten Referenzzentrum eingeholt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Klassifikation von Weichgewebesarkomen ist komplex und muss epidemiologische, klinische, anatomische und histopathologische Aspekte einschließlich immunhistochemischer und molekularpathologischer Befunde berücksichtigen. Für die Bewertung und Gewichtung dieser unterschiedlichen Aspekte ist eine ausreichende spezifische Erfahrung im Umgang mit den eingesetzten Methoden erforderlich.

In den vergangenen Jahren konnten mehrere europäische Sarkomgruppen zeigen, dass die Anzahl der Fehldiagnosen bzw. der Diagnoseabweichungen zwischen lokaler und zentralisierter Pathologie bei bis zu 30 % lag [135, 136]. In einem Teil der Fälle war dabei nicht nur der Subtyp, sondern auch die Dignitätsbestimmung different. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Outcome der Patienten durch Einholen einer histopathologischen Zweitbefundung und die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum verbessert [137].

4.2. Prognosescores für Sarkome und GIST

4.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine molekulare Abschätzung des individuellen Rezidivrisikos bei Sarkomen soll nicht standardmäßig durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Prognose von Weichgewebesarkomen ist vorwiegend durch die Tumorgroße, die Lokalisation (Extremität vs. Stamm und epifaszial vs. subfaszial), den histologischen Tumortyp und vor allem das Grading (siehe Empfehlung 4.27. und [Tabelle 7](#)) bestimmt. Die Kumulation dieser Faktoren mit dem Resektionsstatus (R0 vs. R1 und R2) kann eine besonders ungünstige Prognose anzeigen [138, 139]. Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten wie z.B. Lungenkarzinomen [140] sind die TNM-Kategorien (nach UICC und AJCC) für Sarkome kaum in der Lage, Überlebenszeitunterschiede durch Stadienklassifikationen abzugrenzen [141, 142]. Die beruht vor allem auf dem unterschiedlichen Einfluss der vielen verschiedenen Sarkomsubtypen.

Klinisch wichtig ist die Definition von ‚Hochrisiko‘-Sarkom für den Einschluss in Therapiestudien. Hierfür werden üblicherweise Tumorgroße (>5cm, in manchen Arbeiten auch >8cm), subfaszial gelegener Tumor und ein Grading 2 oder 3 nach FNCLCC herangezogen. Diese Faktoren definieren die Hochrisiko-Patientengruppe nicht hinreichend, da vor allem Patienten nach marginaler R0- oder R1-Resektion z.B. am meisten von der adjuvanten Chemotherapie profitieren [143].

Es wurden deshalb Nomogramme entwickelt, die in der Arbeit von Kattan 2002 auf der Datenbasis des MSKCC das Gesamtüberleben nach 12 Jahren prognostizieren [144]. Dieses Nomogramm wurde an zwei weiteren Sarkomzentren und der NCDB [145] validiert. Problematisch an diesem Nomogramm ist vor allem die Verwendung heute nicht mehr existenter histologischer Subtypen. In den Folgejahren wurden Histologietypische Nomogramme, z.B. für Synovialsarkome [146] im Hinblick auf systemische Chemotherapie und retroperitoneale Sarkome [147] publiziert.

Für erwachsene Patienten nach Resektion von Extremitätensarkomen kann das Gesamtüberleben sowie das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen nach R0-Resektion mit Hilfe des als App verwendbaren ‚Sarculator‘-Nomogramms kalkuliert werden [148]. Das Prognosewerkzeug wurde auf der Datenbasis von 7926 Patienten entwickelt und an über 4600 Patienten (Primärtumor-OP 1994-2013) und vier Zentren (Mailand, Paris, Toronto, London) validiert [149]. Für die beiden Nomogramme werden Alter, maximale Tumorgroße, Grading nach FNCLCC, und 9 verschiedene histologische Subtypen bewertet. Die Tumorgroße wurde im Nomogramm dichotomisch ≤5cm vs. >5cm bewertet und dieses Vorgehen gibt Anlass zur Kritik. Wichtig für die Einschätzung ist, dass die Daten eigentlich nur für die Therapie in Sarkomzentren gelten [148].

Molekulare Charakteristika, die über die hinausgehen, die für die korrekte Diagnosestellung notwendig sind spielen somit bisher keine Rolle in der Einschätzung der Prognose von Patienten mit Sarkomen. Insofern sind auch kommerziell angebotene

(und nicht validierte) ‚Molekulare Tests‘ nicht geeignet, eine sinnvolle Hilfestellung für die Prognosebeurteilung zu geben.

4.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die Beurteilung des individuellen Rezidivrisikos soll eine Risiko-Klassifikation verwendet werden, die neben der Primärlokalisierung, der absoluten Mitosezahl/5mm ² und der Tumorgroße auch die Tumorruptur einbezieht. Hierbei haben sich die modifizierten Konsensuskriterien und die Konturkarten am meisten bewährt. Die TNM-Klassifikation für GIST hat keinen klinischen Mehrwert.
	Starker Konsens
4.37.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Am Resektat des primären, lokalisierten GIST ohne Hinweis für Fernmetastasen (cMO) soll eine Beurteilung des individuellen Rezidivrisikos durchgeführt werden, um die Indikation zur adjuvanten Imatinib-Therapie prüfen zu können.
	Starker Konsens
4.38.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei jedem GIST mit intermediärem/hohem Risiko sowie bei jedem metastasierten GIST soll eine Mutationsanalyse zumindest der Gene <i>KIT</i> (Exon 9, 11) und <i>PDGFRA</i> (Exon 18) durchgeführt werden. Wenn in diesen drei Loci keine Mutation zu detektieren ist, sollen weitere hot spot-Regionen molekularpathologisch untersucht oder der Fall an ein Referenz-Labor übersandt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

zu Empfehlung 4.36.:

Für detailliertere Informationen siehe auch Kapitel [10.1.1.1](#) „Minimalanforderungen Berichte“ im Kapitel der pathologischen Diagnostik von GIST.

zu Empfehlung 4.37.:

Für ausführliche Informationen siehe Kapitel [10.1.1.3](#) „Risiko-Klassifikation lokalisierter Tumoren“ im Kapitel der pathologischen Diagnostik von GIST und Kapitel [10.1.3](#) „Adjuvante medikamentöse Therapie des lokalisierten, R0 resezierten GIST“.

zu Empfehlung 4.38.:

Für den kompletten Hintergrundtext siehe Kapitel [10.1.1.2](#) „Molekulare Diagnostik“ im Kapitel der pathologischen Diagnostik von GIST.

5. Therapie des lokalisierten Weichgewebetumors

5.1. Operative Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur Primärtherapie

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischem Verdacht und/oder bildgebendem Verdacht auf ein Weichgewebesarkom soll dieses primär histologisch gesichert werden.
	Starker Konsens
5.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Planung der Therapie von Sarkomen soll prätherapeutisch im interdisziplinären Tumorboard erfolgen. Es sollen mindestens eine chirurgische Fachdisziplin mit Behandlungsschwerpunkt Weichgewebesarkome, sowie Hämatologie/ Onkologie, Pathologie, Radiologie und Radioonkologie vertreten sein. Lokalisationspezifische Expertise soll fallabhängig hinzugezogen werden.
	Starker Konsens
5.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinischem Verdacht und/oder bildgebendem Verdacht auf ein Weichgewebesarkom, das kleiner als 3 cm im Durchmesser und oberflächlich gelegen ist, kann eine primäre R0-Resektion erfolgen.
	Starker Konsens

Allgemeine Aspekte

Die chirurgische Resektion mit tumorfreien Präparaträndern (R0-Resektion) stellt das therapeutische Kernelement für Patienten mit adultem, lokalisiertem Weichgewebesarkom aller Lokalisationen dar. Eine En-bloc-Resektion sowohl des Tumors als auch des Biopsiezugangs ist anzustreben [150]. Die Beurteilung, ob ein Tumor R0 resektabel ist, kann nur durch einen in dieser Thematik erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden. Dementsprechend müssen in diesem Zusammenhang das Tumorstadium, die anatomische Lokalisation, die Komorbiditäten und die zu erwartende funktionelle Einschränkung des Patienten berücksichtigt werden.

Zur Resektion von Extremitätensarkomen wurde der Begriff der ‚Kompartimentresektion‘ durch Enneking geprägt und später als Behandlungskonzept angewendet. Die Operationstechnik wurde für die Behandlung des Osteosarkoms entwickelt [151]. Sie bedeutete, den Knochentumor zusammen mit den ihn umgebenden Muskeln zu reseziieren, um hierdurch die Tumorbedeckung zu erhalten.

Die Kompartimentresektion nach Enneking beinhaltet die Mitresektion von Ansatz und Ursprung der Muskeln.

Unter einem Kompartiment (lat. ‚compartimentum‘, deutsch ‚Loge‘) versteht man funktionell zusammengehörige Skelettmuskeln, die von einer gemeinsamen Aponeurose umgeben sind. Allerdings liegen nur relativ wenige anatomisch definierte Kompartimente an den Extremitäten. Hierzu gehören am Oberschenkel die Adduktorenloge, die Quadrizeps-Loge, das Beuger-Kompartiment am dorsalen Oberschenkel, am Unterschenkel die Anteriorloge sowie die Loge der Beuger und der Fibularisgruppe. Am Arm existieren Bizeps- bzw. Tricepsloge am Oberarm sowie Extensoren- und Beugerloge am Unterarm.

Unter dem Aspekt der Resektion von Weichgewebesarkomen ist die Radikalität einer Kompartimentresektion nicht erforderlich, wenn nicht der Tumor im Bereich von Ansatz und Ursprung von Muskeln lokalisiert ist. Liegen Ursprung und Ansatz des Muskels weit vom Tumor entfernt, können sie erhalten bleiben. Hierdurch wird unnötige Morbidität (Polsterung von Gelenken durch Muskelanteile) und Funktionalität (Ausdehnung des Strahlenfeldes auf das gesamte Operationsgebiet) vermieden [152]. Übertragen auf die Resektion von Weichgewebesarkomen, die innerhalb eines Kompartiments wachsen, sollen diese mit Anteilen der sie umgebenden Muskeln reseziert werden. Eine komplette Kompartimentresektion ist nicht erforderlich, sofern durch die Resektion einer Schale von Muskulatur der Tumor hierdurch komplett gedeckt werden kann (weite Resektion). Der Erhalt von Muskelanteilen, unabhängig ob longitudinal oder transversal, mindert die Morbidität des resezierenden Eingriffs.

Die Begriffe für die Weite der Resektionsränder können beschrieben werden analog Enneking [151]:

Intraläsional: Der Resektionsrand geht durch den Tumor und lässt Tumor zurück.

Marginal: Der Resektionsrand geht entlang der Pseudokapsel (reaktive Zone).

Weite Resektion: Der Tumor bleibt allseits von einer Schicht gesunden Gewebes bedeckt.

Kompartimentresektion: Vollständige Resektion des tumortragenden Muskelkompartiments einschließlich Ursprung und Ansatz der Muskeln.

Die Qualität der Resektionsränder ist nicht nur nach metrischem Sicherheitsabstand zu bemessen [108]. Durch verschiedene Arbeitsgruppen wurde das Konzept der Barriere propagiert, d.h. die anatomische Grenzschicht von nicht-tumorbefallenem Gewebe (Faszie, Periost etc.), ist ebenfalls von großer Bedeutung [153].

5.1.1. Sarkome der Extremitäten

Chirurgische Resektion / Amputation

Häufig wurde früher die Indikation zur Amputation der Extremität gestellt. Insbesondere die vergleichende Kohortenstudie von Shiu et al. [154] an Patienten mit Sarkomen der unteren Extremität legte nahe, dass das Lokalrezidivrisiko nach Amputation mit einem RR von 0,62 (CI 0,39-0,98) niedriger sei als nach Monobloc Resektion. Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren war nach Amputation nicht signifikant günstiger (RR 4,11, CI 0,85-19,76). Zu berücksichtigen ist, dass in dieser Kohorte auch Patienten mit Rhabdomyosarkomen und Angiosarkomen eingeschlossen waren und

keinerlei medikamentöse oder strahlentherapeutische Zusatzbehandlung stattfand. Auch wurde annähernd die Hälfte der Patienten aufgrund eines Tumorrezidivs operiert.

Eine 2:1 randomisierte Studie von extremitätenerhaltenden Sarkomresektionen in Kombination mit einer adjuvanten Chemo- und Strahlentherapie vs. Amputation und adjuvanter Chemotherapie konnte keinen Überlebensvorteil für die Amputation nachweisen. Patienten mit R0-Resektion hatten eine signifikant niedrigere Lokalrezidivrate (p<0.0001). Auf dieser Studie basiert die Empfehlung zur extremitätenerhaltenden Sarkomresektion [155].

Eine Amputation kann indiziert sein bei Infiltration neurovaskulärer Bündel oder bei vitaler Bedrohung durch Blutung oder Exulceration bzw. Verjauchung wenn zu erwarten ist, dass der Patient nicht mehr in eine für ihn bewältigbare Lebenssituation zurückkehren kann. In einer Patientenkohorte über 15 Jahre von 1597 Patienten mit Sarkomen wurden 2,3 % einer großen Amputation (Hemipelvektomie, thorako-scapulär) unterzogen [156]. Die Autoren berichten über eine hohe Komplikationsrate, eine kurze Überlebenszeit und schwerste Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

In einer Kohortenstudie mit 413 Patienten wurden 6 % einer primären Amputation unterzogen [157]. Diese Patientengruppe hatte signifikant größere Tumoren, war in höherem Alter und hatte ein höheres Metastasierungsrisiko. Die multivariate Analyse zeigte jedoch keinen Einfluss auf eine systemische Metastasierung, die durch die Größe und das Grading des Tumors bestimmt wurde.

5.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnostik und Therapie eines Weichgewebesarkoms der Extremitäten soll durch bzw. in Abstimmung mit einem zertifizierten Sarkomzentrum oder assoziierten Kooperationspartner erfolgen.
	Starker Konsens

5.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Nachweis eines Weichgewebesarkoms der Extremitäten soll primär ein extremitätenerhaltendes Vorgehen angestrebt werden.
	Starker Konsens

5.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Resektion eines primären Weichgewebesarkoms der Extremitäten soll als weite Resektion erfolgen. Ziel ist die R0-Resektion.
GRADE	[158-169]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Lokalrezidiv
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ moderate	Metastasenfreies Überleben
	Konsens

Hintergrund

Die R0-Resektion stellt einen positiven prädiktiven Faktor für das lokalrezidivfreie und das Gesamtüberleben dar. In einer Analyse der Scandinavian Sarcoma Group an 559 Patienten mit einem Sarkom (mediane Tumorgröße 7 cm) und einer Nachbeobachtungszeit von median 88 Monaten bestand nach einer adäquaten Tumorresektion ein hochsignifikant niedrigeres Risiko, ein Tumorrezidiv zu entwickeln als nach einer intraläsionären oder marginalen Resektion (RR 2,9 [1,8-4,6], $p < 0,001$). Die Patienten wurden keiner adjuvanten Therapie unterzogen [167].

Eine spätere Analyse an 426 Patienten, die nach Sarkomresektion eine adjuvante Bestrahlung erhalten hatten, bestätigte, dass Patienten mit einer weiten Resektion ein günstigeres lokalrezidivfreies Überleben hatten als nach marginaler Resektion (HR 1,62 [0,62-4,20], $p < 0,001$) [162].

Für die Subgruppe der Liposarkome berichtet die gleiche Arbeitsgruppe über 237 Patienten, bei denen entweder eine weite Resektion oder eine marginale Resektion erfolgt war [159]. Die weite Resektion führte zu einem signifikant geringeren Risiko eines Lokalrezidivs (RR 0,36 [0,23-0,56], $p < 0,001$) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren. Ähnliche Ergebnisse für Liposarkome wurden früher berichtet. In einer multivariaten Analyse war nach dem Grading und der Tumorgröße der Resektionsabstand mit adäquatem Sicherheitsabstand gegenüber einer marginalen Resektion mit einer niedrigeren Lokalrezidivrate assoziiert [170].

Eine Datenbankanalyse der National Cancer Data Base von 2003-2012 an 27.969 Patienten, von denen 79,3 % mit einer R0-Resektion behandelt worden waren (12,4 % R1-Resektion, 8,5 % R2-Resektion) belegte, dass die R0-Resektion gegenüber der R1-Resektion mit einem verbesserten Überleben assoziiert ist (HR 1,1438, CI 1,024-1,1869, $p < 0,001$) [160].

Unabhängig vom klinischen Ergebnis zieht die Notwendigkeit der Re-Operation nach R1-Resektion auch erhebliche zusätzliche finanzielle Lasten nach sich [171].

In der Analyse von 687 Patienten mit hochmalignem Sarkom der Extremitäten aus 4 tertiären Referenzzentren [169] ließ sich zeigen, dass der chirurgische Sicherheitsabstand einen günstigen Effekt gegenüber dem Auftreten eines Lokalrezidivs hatte mit einer HR von 0,61 (95 % CI 0,33-1,12) für einen Abstand von 0-2 mm, und einer HR von 0,16 (95 % CI 0,07-0,41) bei einem Abstand von größer als 2 mm.

Eine Ausnahme ist dabei der Atypische Lipomatöse Tumor (Liposarkom G1 der Extremitäten). Hier ist aufgrund des eher benignen Verhaltens mit äußerst seltener Dedifferenzierung und Metastasierung eine zwar vollständige aber marginale Resektion im Primär- und Rezidivfall möglich. Dies gilt auch unter dem Aspekt eines sehr häufigen Einschlusses vitaler Strukturen in den Tumor [172].

5.1.1.1. Resektion

5.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Wundverschluss sollte spannungsfrei erfolgen.
	Starker Konsens
5.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ist ein Wundverschluss nicht primär spannungsfrei möglich, so soll eine Wunddeckung mit plastisch-rekonstruktiven Maßnahmen angestrebt werden.
	Starker Konsens
5.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Wachstum eines Sarkoms an knöchernen Strukturen oder Verdacht darauf sollte das Periost des betreffenden Knochenabschnitts mit reseziert werden.
	Starker Konsens
5.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei dringendem Verdacht auf die Infiltration von Knochenstrukturen durch ein Sarkom soll die Mitresektion des betreffenden Knochenabschnittes großzügig indiziert werden.
	Starker Konsens
5.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf die Infiltration von Blutgefäßen durch ein Sarkom soll eine präoperative Gefäßdarstellung durch geeignete Bildgebung z.B. CT-Angiografie, MR-Angiografie, DSA durchgeführt werden.
	Starker Konsens
5.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Nachweis auf die Infiltration von Blutgefäßen durch ein Sarkom sollten die betroffenen Gefäße segmental reseziert und rekonstruiert werden.
	Konsens

5.13.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei Nachweis der Infiltration funktionsrelevanter Nerven sollten die entsprechenden Nerven reseziert werden. Die Infiltration eines derartigen Nervs stellt allein keine Amputationsindikation dar.
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Tumorsektion soll den Zugangsweg einer Inzisionsbiopsie durch monobloc-Exzision einer Hautspindel miteinschließen. Bei Stanzbiopsien ist dieses Vorgehen nicht eindeutig mit Daten belegt.

Wichtig ist, dass der Wundverschluss in einer spannungsfreien Form erfolgt, so dass z.B. eine adjuvante Strahlentherapie unproblematisch durchführbar ist. Hierzu sind lokale Verschiebelappen geeignet. Ist ein Wundverschluss nicht spannungsfrei möglich, so sollte ggf. über ein VAC-Saugsystem ein steriler Wundverschluss erfolgen. Vor einem definitiven Wundverschluss sollte der histologische Befund der Resektionsränder abgewartet werden. Eine Meshgraft-Deckung stellt keinen bestrahlungsfähigen Wundverschluss dar.

Bei einem resultierenden größeren Hautdefekt ist es sinnvoll, eine plastisch-rekonstruktive Deckung durch eine regionale, gestielte Lappenplastik oder durch einen Lappentransfer großzügig und frühzeitig zu diskutieren.

Die R0-Resektion stellt einen positiven prädiktiven Faktor für das lokalrezidivfreie und das Gesamtüberleben dar. Demgegenüber sind eine Infiltration von neurovaskulärem Bündel und Knochen durch das Sarkom negative prädiktive Faktoren für das lokalrezidivfreie Überleben [170]. Diese Situationen bedürfen einer besonderen Aufmerksamkeit, um eine R1-Resektion zu vermeiden. Die R1-Resektion ist ebenfalls ein hochsignifikanter negativer prädiktiver Faktor für lokalrezidivfreies und das Gesamtüberleben.

In besonderen Fällen, z.B. günstige Tumorbiologie (Liposarkom) oder Z.n. präoperativer Devitalisierung des Tumors kann eine Gewebeschicht wie Perineurium, Faszie, Adventitia oder Periost ausreichen, eine komplette Tumorsektion zu ermöglichen.

Liegt das Weichgewebesarkom dem Knochen an, ohne ihn zu infiltrieren, muss das Resektionsausmaß interdisziplinär festgelegt werden [173]. Bei strahlensensitiven Läsionen kann eine neoadjuvante RTX die Vermeidung einer knöchernen Resektion erlauben. Dies ist jedoch eine individualisierte Einzelfallentscheidung in die Entität, Grading, Tumorausdehnung und Status des Patienten eingehen. Das Periost ist in diesen Fällen mit zu entfernen, da es als infiltriert gelten muss. Aufgrund der Deperiostierung und der Strahlentherapie ist von einer im Verlauf zunehmenden biomechanischen Schwächung des Knochens auszugehen. Um deshalb eine meist schlecht heilende Insuffizienzfraktur zu vermeiden, stellt ggf. eine intramedulläre prophylaktische Osteosynthese nach Abschluss der Tumortherapie eine Behandlungsmöglichkeit dar [174].

Eine ähnliche Konstellation kann auch nach isolierter Extremitätenperfusion bei der Tumorresektion unter Einschluss eines Strippings des Periosts und nachfolgender Radiatio induziert werden [175].

Ein enger Bezug zum Knochen durch ein Weichgewebesarkom betrifft etwa 5-6 % der Patienten, wovon nur wenige (kleiner 1 %) eine echte Infiltration aufweisen [176]. Es ist präoperativ oft schwierig zu entscheiden, ob eine echte Knocheninfiltration vorliegt. Häufig ist die Mitresektion des zum Sarkom benachbarten Knochens erforderlich, um das tumortragende Muskelareal nicht zu eröffnen. Häufig ist hierfür das Periost im Sinne des ‚Barrier‘-Konzeptes [153] ausreichend, gelegentlich muss eine Knochenlamelle mit reseziert werden. Eine vollständige Resektion des Knochens und Rekonstruktion ist in Betracht zu ziehen bei Ummauerung des Knochens durch das Sarkom oder bei echter Tumorinfiltration des Knochens.

Für Sarkome mit Infiltration in Blutgefäße ist zur sicheren Gewährleistung einer R0-Resektion häufig eine venöse oder arterielle Gefäßresektion und -rekonstruktion erforderlich. Typischerweise handelt es sich hierbei um hochmaligne Sarkome des Stadium III, die einer multimodalen Therapie bedürfen.

Ausgenommen hiervon können primär vaskuläre Sarkome sein, die oft ein Grading 1 aufweisen, aber ebenfalls einer Gefäßresektion und -rekonstruktion bedürfen.

Es können verschiedene Formen des Bezuges von einem Sarkom zu den Gefäßen unterschieden werden, hierzu zählen Verdrängung, direkte Infiltration, Ummauerung oder Kompression [177].

Die Gefäßresektion und -rekonstruktion erfordert eine komplexe Operationsplanung unter Beteiligung von Gefäßchirurgen [178]. Bei adäquater operativer Expertise sind die Behandlungsergebnisse nicht ungünstiger als nach Sarkomresektion der Extremitäten ohne Gefäßbeteiligung [179, 180]. Aus der Gefäßinfiltration kann alleine keine Amputation abgeleitet werden.

Bei Infiltration von Sarkomen in neurovaskuläre Bündel sind häufig auch Nerven mit betroffen. Analog zur Klassifikation des anatomischen Bezugs von Gefäßen zu Sarkomen wurde auch eine Klassifikation hinsichtlich des Bezugs zu Nerven erstellt [181]. Die früher durchgängige Indikation zur Amputation bei z.B. Notwendigkeit einer Resektion des N. ischiadicus kann nicht aufrechterhalten werden [182, 183]. In der Evaluation der Gehfähigkeit nach N. ischiadicus Resektion mithilfe des MSTs Rating Scale haben die Hälfte der Patienten einen Score von 25 oder mehr Punkten (von 30 möglichen), die eine ungestörte Funktion der Extremität anzeigt. Aus der Notwendigkeit, den N. ischiadicus reseziieren zu müssen, kann keine Amputationsindikation per se abgeleitet werden.

Die Resektion des N. femoralis ist durch den Verlust der Innervation des M. quadriceps die für die Beinfunktion die weitaus ungünstigere Konstellation.

Funktionalität, Beweglichkeit

5.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall einer makroskopisch knappen Resektion sollen - wenn intraoperativ nachgewiesen oder vermutet - die Absetzungsränder <i>in situ</i> und am Resektat markiert werden.

5.14.	Konsensbasierte Empfehlung
	Starker Konsens

Hintergrund

Ist der Tumor nahe an kritischen Gefäßen oder Nerven lokalisiert, müssen diese nicht routinemäßig entfernt werden, solange keine direkte Infiltration vorliegt. Eine Resektion der Adventitia bzw. des Perineuriums kann ausreichend sein, auch in Abhängigkeit des histologischen Tumorsubtyps (am ehesten bei Liposarkomen) und des Gradings (am ehesten beim Grading 1).

Eine Resektion mit mikroskopisch tumorbefallenem Absetzungsrand (R1-Resektion) stellt einen wichtigen, negativen Prädiktor für das Auftreten von Lokalrezidiven bei STS dar [184, 185]. Mikroskopisch positive Absetzungsränder sind sowohl mit einer höheren Rate an Lokalrezidiven, als auch mit einem kürzeren krankheitsfreien Intervall (DFS) bei STS vergesellschaftet [184, 186]. In einer Kohorten-Studie (N=1668) von Patienten mit STS der Extremitäten und des Körperstamms, die die Hauptprädiktoren für das lokale Rezidiv in Patienten mit STS untersuchte, zeigte sich nach einem 10-jährigen Verlauf eine signifikant höhere Rate an Lokalrezidiven für Patienten mit tumorbefallenen Absetzungsändern ($p < 0,001$) [185].

Ist eine Resektion mit mikroskopisch positiven Absetzungsändern zu erwarten, sollten diese Stellen intraoperativ für eine nachfolgende Strahlentherapie markiert werden. Für ein optimales Behandlungsergebnis ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Pathologen und Strahlentherapeuten erforderlich. Nach Abwägung von Therapiealternativen, der zu erwartenden funktionellen postoperativen Einschränkung und der Komorbidität kann auch ein weniger aggressives chirurgisches Vorgehen sinnvoll sein, auch wenn präoperativ zu erwarten ist, dass die mikroskopischen Absetzungsränder nicht sicher tumorfrei sind [187].

Siehe auch Kapitel [5.7.1](#) „Geplante marginale Resektion“ und Akzeptanz minimaler Sicherheitsabstände [109].

Stadienabhängige Behandlung:

5.15.	Konsensbasiertes Statement
EK	Nach Resektion eines primären Sarkoms und histologischem Befund einer R1-Resektion (außer ALT) soll eine Vorstellung an einem Sarkomzentrum zur Prüfung einer Nachresektion erfolgen.
	Starker Konsens

5.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Weichgewebesarkom des Stadiums III soll präoperativ im Rahmen eines interdisziplinären Sarkomboards eine multimodale Therapie angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Stadium I: T1 G1 = *Stadium IA*, Tumor <5cm

Stadium IB: T2a G1, Tu >5<10cm

Die komplette Resektion ist das primäre Behandlungsziel bei Patienten im Stadium IA, tumorfreie Absetzungsränder mit einem weiten Sicherheitsabstand sollen angestrebt werden [188]. Eine adjuvante Therapie ist im Regelfall nicht indiziert.

Im Stadium IB (T2a G1) ist in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation und der Tumorgröße ein circumferentieller Sicherheitsabstand (früher gefordert 1 cm) manchmal nicht erreichbar. Sollte die endgültige Histologie eine marginale Resektion zeigen, kann eine Nachresektion oder eine adjuvante RTX notwendig werden [189]. Beim Atypischen Lipomatösen Tumor (ALT) reicht die marginale Resektion aus, um eine lokale Langzeitkontrolle zu erzielen [190].

Stadium II: T1 G2/3

Auch im Stadium II ist die komplette R0-Resektion des Tumors anzustreben. Ein alleiniges chirurgisches Vorgehen kann allenfalls eine Option sein für Patienten mit kleinen Tumoren, die mit sehr weitem Sicherheitsabstand entfernt werden können. Eine adjuvante Strahlentherapie auch nach R0-Resektion ist in jedem Fall zu prüfen.

In einer Phase II Studie (RTOG 9514) bei 66 Patienten mit hochmalignem Sarkom und einer Tumorgröße von ≥ 8 cm erbrachte die Kombination einer präoperativen Strahlentherapie von 44 Gy kombiniert mit einer Chemotherapie aus Doxorubicin/DTIC/Ifosfamid bei 88 % der Patienten eine R0-Resektion [191]. Nach 7 Jahren betrug die Lokalrezidivrate und die Metastasenrate jeweils 22 %. Allerdings führte dieses Vorgehen bei 97 % der Patienten zu einer Grad 3 und Grad 4 Morbidität sowie zu einer Mortalität von 4,7 %.

Eine randomisierte Phase II/III Studie der EORTC mit dieser Fragestellung konnte keinen Überlebensgewinn für diese Patienten zeigen. Bei 134 Patienten der Phase II zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens. Die für die Analyse der Überlebenszeit geplante Phase III Studie wurde wegen langsamer Rekrutierung nicht durchgeführt [192]. Patienten mit Tumoren größer als 8 cm haben dabei ein erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv bzw. der Entwicklung von Fernmetastasen. Es gibt zudem Hinweise dafür, dass ein alleiniges chirurgisches Vorgehen bei ausgewählten Patienten mit high-grade-Läsionen durchaus adäquat sein kann. Hier zeigte eine prospektive Studie in den Langzeitergebnissen, dass bei Erzielung einer R0-Situation eine akzeptable lokale Kontrolle und gutes Langzeitüberleben erzielt werden können [193]. Die Lokalrezidivraten nach 5 und 10 Jahren lagen hierbei bei 7,9 % und 10,6 % für Patienten mit einer R0-Resektion. In einer anderen Analyse von 242 Patienten zeigte sich, dass die Lokalrezidivrate deutlich erhöht war, wenn ein Sicherheitsabstand von weniger als 1 cm zum Resektionsrand vorlag [194]. Ein chirurgisches Vorgehen gefolgt von Strahlentherapie ist dabei im Stadium II immer zu prüfen [195]. Auch eine präoperative Strahlentherapie kann hierbei eine Option sein.

Plastische Rekonstruktionsverfahren mittels künstlichen Gewebes zur Stabilisierung der Brustwand aber auch mit myo-cutanen Muskelplastiken sind gegebenenfalls nötig. (siehe Kapitel [5.2](#))

Stadium III: T2G2/3 = *Stadium IIIA*, T3/4 (Tu > 10 bzw. >15cm G2/3)

Auch im Stadium III ist die komplette R0-Resektion des Tumors anzustreben, diese ist aber oft durch die Größe des Tumors und sein aggressives Wachstum schwierig.

Tabelle 10: Stadieneinteilung - Extremitäten und oberflächlicher Stamm, Retroperitoneum (UICC/AJCC 2017 [196])

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

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

5.1.1.2. Management der regionalen Lymphknoten

5.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Inbesondere Rhabdomyosarkome, Klarzellsarkome, epitheloide Sarkome, und Synovialsarkome können lymphogen metastasieren. Staginguntersuchungen bei diesen Tumortypen sollten die Lymphabflusswege einschließen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Mehrzahl der Sarkomsubtypen metastasiert bevorzugt hämatogen. Daher wird eine systematische Lymphknotenentfernung nicht empfohlen. Es gibt allerdings Sarkomentitäten, bei denen diese Regel nicht anzuwenden ist.

In einer aktuellen Serie von Keung et al. fanden sich bei 3,5 % der Sarkompatienten Lymphknotenmetastasen (pN1 und cN1), und zwar bei 6,1 % der Angiosarkome, 13,1 % der epitheloiden Sarkome, 15,9 % der Klarzellsarkome und 19,1 % der undifferenzierten kleinzelligen Sarkome [197]. Andere Arbeitsgruppen kommen zu ähnlichen Ergebnissen (z. B. Daigeler et al. 2009 [198]).

Die Frequenz von Lymphknotenmetastasen bei anderen Sarkomsubtypen liegt unter 10 %, so z. B. bei Rhabdomyosarkomen und Synovialsarkomen (4,2 % in der Arbeit von Jacobs et al., die in der SEER Datenbank bei 5,3 % von 15.525 Patienten mit Sarkomen Lymphknotenmetastasen diagnostiziert fanden [199]). Es ist dabei zu berücksichtigen, welche Alterskohorten untersucht werden. In der Arbeit von Jacobs et al. erklären sich

die hohen raten der LK-Metastasen für Rhabdomyosarkome durch den hohen Anteil pädiatrischer Patienten im untersuchten Kollektiv mit einem medianen Alter von 35 Jahren.

Nicht selten bestehen neben LK-Metastasen weitere Fernmetastasen, sodass die Frage der lokalen Resektion von Lymphknoten im Kontext der übrigen Stagingergebnisse beantwortet werden muss. Prognoserelevant sind LK-metastasen nur im lokalisierten Tumorstadium. Generell treten LK-metastasen seltener bei Sarkomen des Stamms und der Extremitäten als z. B. bei Sarkomen im Kopf-Hals-Bereich, Thorax oder Abdomen auf.

5.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine histologische Sicherung von Lymphknotenmetastasen soll erfolgen, sofern sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben.
	Starker Konsens
5.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Routinemäßig sollte bei Patienten mit Weichgewebesarkomen keine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie durchgeführt werden.
	Starker Konsens
5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei fehlendem Hinweis auf eine lymphogene Metastasierung sollte eine Lymphadenektomie im Rahmen der Primärtumorresektion nicht erfolgen.
	Konsens
5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei lokoregionärem Lymphknotenbefall ohne systemische Metastasierung kann eine Lymphadenektomie erwogen werden.
	Starker Konsens
5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei kutanen Sarkomen soll keine Wächterlymphknotendiagnostik (SLNB) durchgeführt werden.
	Starker Konsens

5.1.1.2.1. Lymphadenektomie

5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Lymphknotendisektion soll im Rahmen der Resektion eines Weichgewebesarkoms standardmäßig nicht vorgenommen werden.
	Starker Konsens

5.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In Abhängigkeit von Resektabilität und Histologie sollte bei lokoregionärem Lymphknotenbefall eines entsprechenden Sarkomsubtyps eine radikale Lymphadenektomie als Resektionstherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Lymphknotenmetastasen stellen bei Sarkomen nur für bestimmte Tumorsubtypen einen Ausbreitungsweg dar (siehe Kapitel [5.1.1.2](#)), vorwiegend für Klarzellsarkome, Rhabdomyosarkome, epitheloide Sarkome und myxoid-rundzellige Sarkome. Eine Lymphadenektomie stellt somit keinen Standard in der chirurgischen Primärtherapie dar. Für Patienten mit lokoregionärem Lymphknotenbefall kann die radikale Lymphadenektomie allerdings eine Behandlungsoption sein. In der Analyse einer Datenbank von 1772 Patienten zwischen 1982 und 1991 zeigte sich, dass bei einem Vergleich zwischen Patienten mit einer radikalen Lymphadenektomie und Patienten ohne diese das mediane Überleben von 4,3 auf 16,3 Monate gesteigert werden konnte [200]. Für die Patienten mit radikaler Lymphadenektomie und Lymphknotenbefall lag das 5-Jahres-Überleben bei 46 %.

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen kann in Einzelfällen durch eine Sentinel-Node-Biopsie erfolgen, um nicht-tumorbedingte LK-Vergrößerungen durch lymphatische Umgehungskreisläufe bei großen Primärtumoren auszuschließen. Der Nachweis eines Tumorbefalls durch Sentinel-Node-Biopsie gelang in einer Arbeit an 62 konsekutiven Patienten bei 2 von 42 Patienten mit Synovialsarkom und 6 von 12 Patienten mit Klarzellsarkom [201]. Eine generelle Indikationsstellung kann somit nicht abgeleitet werden.

5.1.2. Stamm / Thorax

Primäre Weichgewebesarkome des Körperstammes und des Brustkorbes kommen selten vor. Daher existieren auch nur wenige Studien, insbesondere kaum prospektive und randomisierte Studien. Dabei ist das klinische Verhalten von adulten Weichgewebesarkomen des Körperstammes/Thorax ähnlich zu bewerten wie das von Sarkomen der Extremitäten [150]. Für dieses Kapitel wurden deshalb auch Erkenntnisse aus Studien herangezogen, die sowohl Patienten mit STS der Extremitäten und des Körperstammes betreffen, als auch solche Studien, die nur Ergebnisse bei Patienten mit Befall der Extremitäten ausgewertet haben. Eine besondere Stellung nehmen strahlen-induzierte Sarkome nach multimodaler Therapie eines Mammakarzinoms ein. Bei Sarkomen der Thoraxwand ist deren Rekonstruktion ein sehr wichtiger Bestandteil der Therapieplanung.

5.1.2.1. Resektion

Die Behandlungsprinzipien für Sarkome des Stamms/Thorax sind identisch zu denen bei Sarkomen der Extremitäten (siehe Kapitel [5.1.1](#)).

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Weichgewebesarkom des Stadiums III des Stamms oder Thorax soll präoperativ im Rahmen eines interdisziplinären Sarkomboards eine multimodale Therapie angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die chirurgische Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion) stellt auch am Körperstamm und Thorax das therapeutische Kernelement für Patienten mit adultem, lokalisiertem Weichgewebesarkom dar. Die Beurteilung, ob ein Tumor R0 resektabel ist, kann nur durch einen in dieser Thematik erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden. Dementsprechend müssen in diesem Zusammenhang das Tumorstadium, die anatomische Lokalisation, die Komorbiditäten und die zu erwartende funktionelle Einschränkung des Patienten berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit lokalisierten STS ist eine Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern (R0-Resektion) anzustreben. Weichgewebesarkome der Brustwand können bei einer kompletten chirurgischen Resektion mit weitem Abstand gut kontrolliert werden [150]. Eine En-bloc-Resektion sowohl des Tumors als auch des Inzisionsbiopsiezugangs ist anzustreben.

5.1.2.2. Nachresektion

5.26.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Resektion eines primären Sarkoms und histologischem Befund einer R1-Resektion soll eine Vorstellung an einem Sarkomzentrum zur Prüfung einer Nachresektion erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Weisen die Absetzungsränder des Resektats histologisch Tumorzellen auf (R1-Resektion), soll eine Nachresektion erwogen werden. Makroskopisch wie auch mikroskopisch residueller Tumor bedeuten eine schlechtere Prognose, und auch die lokale Kontrolle kann mit einer additiven Strahlentherapie nicht sicher erreicht werden [202]. In einer Analyse von 666 Patienten mit lokalisiertem STS und einem chirurgischen Vorgehen war eine Nachresektion bei 295 Patienten mit residuellem Tumor notwendig. Nach 5, 10 und 15 Jahren waren dabei 85 %, 85 % und 82 % der Patienten mit Nachresektion ohne Lokalrezidiv. Bei Patienten, die keine Nachresektion erhielten, lag die lokale Rezidivfreiheit entsprechend bei 78 %, 73 % und 73 % (p=0,03). Die Nachresektion war dabei ein signifikanter Prädiktor zur lokalen Tumorkontrolle [203].

5.1.2.3. Neoadjuvante/adjuvante Therapie

Ist der Tumor aufgrund der Größe oder Lokalisation nur grenzwertig als resektabel einzuschätzen, besteht die Möglichkeit einer neoadjuvanten Behandlung mittels Systemtherapie und/oder Strahlentherapie (siehe Kapitel [5.6](#)) [204]. Diese Entscheidung wird von der zu erwartenden Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine systemische Behandlung, der Histologie des Tumors, als auch vom Allgemeinzustand des Patienten beeinflusst.

Chirurgisch sollte auch hier die Resektion in einer weiten, lokalen Resektion wenn möglich mit einem Saum von gesundem Gewebe erfolgen (siehe auch Kapitel [5.4](#) und [5.6](#)). Bei Durchführung der Resektion nach neoadjuvanter Vorbehandlung können in Abhängigkeit vom Ansprechen des Tumors auch weite Resektionen mit kleinen Sicherheitsabständen zielführend sein (z.B. Sicherheitsabstand < 2 mm).

5.1.3. Kopf und Hals

5.1.3.1. Operative Therapie des Primärtumors

Die chirurgische „weite Resektion“ im Gesunden stellt bei Weichgewebesarkomen im Kopf-Hals-Bereich die primäre kurative Therapiesäule dar [205-212]. Die weite Resektion im ersten Versuch ist - neben der Tumorgröße und dem Tumorstadium bei Erstdiagnose [206, 207, 211, 213-217] - der wichtigste Prognosefaktor für die lokale Tumorkontrolle, das rezidivfreie Überleben, und das Gesamtüberleben [206, 210-212, 218-221]. Die weite Resektion entspricht einer kompletten Entfernung des Tumors allseits umgeben von gesundem Gewebe inklusive eines möglichen Punktionskanals oder einer Biopsienarbe. Hinsichtlich der Sicherheitsabstände und Definitionen („Marginale Resektion“) bzw. „eine Schicht nicht tumorinfiltrierten Gewebes“ insbesondere nach präoperativer multimodaler Therapie wird auf die Kapitel [5.1](#) „Operative Therapie - Allgemeine Aspekte“ und Kapitel [5.7.1](#) „Geplante marginale Resektion“ verwiesen.

Die makroskopische non-in-sano Resektion (R2) weist die ungünstigste Prognose gegenüber der mikroskopischen non-in-sano Resektion (R1), der knappen Resektion (close margin) bzw. der Resektion im Gesunden auf (R0). Einzelne Kohorten-Studien diskutieren den Benefit einer Resektion im Gesunden für das Überleben kritisch und konnten in retrospektiven Analysen keinen klaren Überlebensvorteil der in-sano Resektion zeigen [205, 209, 215, 216, 222-225]. Die Tumorinvasion in Nachbarstrukturen wie z.B. Knochen oder Blutgefäße konnte als unabhängiger negativer Risikofaktor identifiziert werden [205, 217, 224].

Im Kopf-Hals-Bereich liegt eine hohe räumliche Dichte von kritischen und essentiellen Strukturen vor, wie z.B. die extrakraniellen Hirnnerven, die A. carotis, die Orbitae oder die Schädelbasis. Zudem stellt die Unversehrtheit der Funktion und Ästhetik im Kopf- und Gesichtsbereich eine wesentliche Voraussetzung für die Lebensqualität dar. Der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der genannten Strukturen bzw. Funktionen kann bei radikalen chirurgischen Therapieansätzen nicht immer gewährleistet werden. Durch Modifikation radikaler chirurgischer Verfahren aufgrund der genannten komplexen und vital bedeutenden Strukturen im Kopf-Hals-Bereich resultiert in publizierten Kohorten-Studien eine non-in-sano Resektion von 8-42 % [206, 211, 217, 220, 221, 224, 226]. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die zu erwartende chirurgische Morbidität bzw. Radikalität im Vorfeld mit jedem Patienten offen und ausführlich zu besprechen.

Im Kopf-Hals-Bereich greifen die andernorts entwickelten Konzepte der „weiten Resektion“ aufgrund der engen anatomischen Beziehung zu wichtigen funktionellen Strukturen nicht in einfacher Analogie zu beispielsweise den Kriterien bei den Extremitäten.

Bei kurativem Therapieansatz (lokalisierter Primärtumor, lokoregionäre resektable Halslymphknoten- und resektable Fernmetastasen) ist die Operationsindikation für den Kopf-Hals-Bereich unter Beachtung funktioneller und ästhetischer Aspekte im interdisziplinären Sarkomboard zu diskutieren. Auch für den Kopf-Hals-Bereich gilt, dass eine Resektion des Tumors im Gesunden unter Mitnahme der Biopsienarbe ohne Tangierung des Tumorgewebes und der Pseudokapsel (R0) angestrebt werden sollte [227].

5.1.3.2. Halslymphknoten-Management

Im Gegensatz zu Plattenepithel-Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs weisen Weichgewebesarkome selten Lymphknoten-Metastasen auf (3-15 %); bei deren Nachweis besteht jedoch eine ungünstigere Prognose entsprechend einer Fernmetastasierung [205, 220, 224]. Da es sich bei Weichgewebesarkomen um eine sehr heterogene Gruppe maligner Erkrankungen handelt, kann eine generelle Empfehlung zur Halslymphknoten-Ausräumung (Neck Dissection) nicht ausgesprochen werden. Somit soll eine Neck Dissection bei klinischem und radiologischem Verdacht auf Halslymphknotenmetastasen erst nach Vorstellung im interdisziplinären Tumorboard durchgeführt werden. Die Primärdiagnostik stellt die B-Mode Sonographie dar, die bei Sarkomverdacht jedoch durch Schnittbildgebung ergänzt wird. Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich sind ab 10-12 mm Durchmesser, einer Entrundung, Konglomeratbildung oder fehlendem Hiluszeichen als suspekt zu bezeichnen. Pathologische Kontrastmittelaufnahme oder Nekrosen können ein Malignitätszeichen darstellen [205, 212, 220, 224].

5.27.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Im Rahmen der Resektion von Weichgewebesarkomen oder Rezidiven sollten klinisch und/oder radiologisch auffällige Lymphknoten im Sinne einer modifiziert radikalen Neck Dissection mono-bloc möglichst nach histologischer Sicherung mit entfernt werden. Dies gilt vor allem für Sarkomsubtypen, die bevorzugt in Lymphknoten metastasieren (z.B. Rhabdomyosarkom*, Klarzellsarkom, epitheloides Sarkom, myxoid-rundzelliges Sarkom).</p> <p>Für die Subgruppen wie Rhabdomyosarkome werden die Empfehlungen der CWS-Studiengruppe (Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe) herangezogen.</p> <p>* Dies gilt nur für Erwachsene, nicht ARMS und ERMS.</p>
	Konsens

5.1.3.3. Rekonstruktive Verfahren

5.28.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Die plastisch-rekonstruktive, insbesondere mikrovasculäre, Chirurgie stellt bei Weichgewebesarkomen im Kopf-Hals-Bereich eine wesentliche Therapiesäule zum Erhalt bzw. der Wiederherstellung der Lebensqualität dar.</p>

5.28.	Konsensbasiertes Statement
	Starker Konsens

Hintergrund

Aufgrund des Gewebeverlusts durch die Tumorresektion ist die Anwendung von plastisch-rekonstruktiven Verfahren im Kopf-Hals-Bereich häufig geboten. Neben lokalen Lappenplastiken stellen Gefäß-gestielte Fernlappen (z.B. Latissimus dorsi Lappen, Pectoralis-Major-Lappen) wichtige Optionen dar. Darüber hinaus kommt mikrovaskulärer Gewebettransfer wie der Unterarmlappen, Latissimus-Dorsi-Lappen oder der antero-laterale Oberschenkel-Lappen häufig zum Einsatz [228-230]. Bei Befall von Ober- oder Unterkiefer werden meist der mikrovaskuläre Skapula-Lappen, das mikrovaskuläre Crista-iliaca-Transplantat oder das Fibularis-Transplantat verwendet [206, 231].

Neben den chirurgisch-rekonstruktiven Verfahren besitzt die Epithetik und Prothetik eine wichtige Rolle zur Wiederherstellung von Funktion und Ästhetik. Die epithetischen Verfahren können zudem auch mit chirurgisch-rekonstruktiven Verfahren kombiniert oder als temporärer oder dauerhafter Ansatz verwendet werden [232, 233]. Dies kann insbesondere bei multimorbiden Patienten, die mehrzeitigen Verfahren und multiplen Narkosen nicht zugänglich sind, der Fall sein.

5.1.4. Haut

Das folgende Kapitel bezieht sich auf primär kutane Weichgewebesarkome, die bei Diagnosestellung keinen klinischen oder apparativen Nachweis einer Metastasierung aufweisen. Es handelt sich um eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren der Dermis und Subkutis. Die häufigsten primär kutanen Weichgewebesarkome sind das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), das atypische Fibroxanthom (AFX), dermale undifferenzierte pleomorphe Sarkom (UPS), und das Leiomyosarkom.

5.1.4.1. Operative Therapie des Primärtumors

5.29.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei primär kutanen Weichgewebesarkomen ohne Vorliegen einer Metastasierung soll eine chirurgische Resektion im Gesunden (R0) erfolgen.
	Starker Konsens

5.30.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Je nach Entität, Tumorgrading, und Lokalrezidivrate sollten bei kutanen Sarkomen spezifische Sicherheitsabstände eingehalten werden.
	Starker Konsens

5.31.	Konsensbasierte Empfehlung
--------------	-----------------------------------

5.31.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei kutanen Sarkomen soll keine Wächterlymphknotendiagnostik (SLNB) durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Therapie der Wahl des primär kutanen Sarkoms ohne Anhalt für das Vorliegen einer Metastasierung stellt die chirurgische Resektion im Gesunden (R0) dar. Bei histopathologisch knappen (close margin) oder non-in-sano Resektionen (R1, R2) sollte nach Möglichkeit eine Nachresektion zur Erreichung eines R0 Status durchgeführt werden.

Je nach Sarkomentität, Grading, und histopathologischer Aufarbeitung werden für die Resektion / Nachresektion verschiedene endgültige Sicherheitsabstände empfohlen (siehe [Tabelle 11](#)). Für das Dermatofibrosarkom (DFSP) wird nach S1 Leitlinie der ADO bei konventioneller histologischer Schnittrandkontrolle ein Sicherheitsabstand von 2 cm empfohlen, bei Einsatz der dreidimensionalen mikrographischen Schnittrandkontrolle, wird ein Sicherheitsabstand von 1 cm als ausreichend erachtet [234]. Die dreidimensionale, mikrographische Schnittrandkontrolle soll am Paraffinschnitt und nicht am Kryoschnitt erfolgen und ist von der Mohs Surgery abzugrenzen. Für das kutane Angiosarkom wird nach S1 Leitlinie der ADO ein weiter Sicherheitsabstand als erstrebenswert angesehen, jedoch ohne exakte Größenangabe [235]. Anders beim kutanen Kaposi-Sarkom, bei dem aufgrund des häufig multilokulären Auftretens und guter Therapiealternativen, wie primärer Radiatio, knappe Sicherheitsabstände für die Operation des Primärtumors als ausreichend angesehen werden [235]. Für seltenere Entitäten gibt es keine leitlinienbasierten Empfehlungen. Es wird jedoch generell eine dem Tumorgrading und der lokalen Rezidivneigung angepasste Wahl des Sicherheitsabstandes als sinnvoll angesehen. Für das atypische Fibroxanthom (AFX) mit hoher Neigung zu Lokalrezidiven empfiehlt sich eine dreidimensionale, mikrographische Schnittrandkontrolle oder ein Sicherheitsabstand von 1-2 cm. Für das dermale oberflächliche undifferenzierte pleomorphe Sarkom (UPS), welches nicht in Assoziation mit einer aktinischen Schädigung ist, wird eine weite Resektion mit dreidimensionaler, mikrographischer Schnittrandkontrolle empfohlen. Für die pleomorph dermalen Sarkome (PDS) in aktinisch geschädigter Haut mit p53 Mutation wurden Hinweise auf eine bessere Prognose gefunden, so dass hier ein Sicherheitsabstand von 1 cm mit dreidimensionaler, mikrographischer Schnittrandkontrolle empfohlen wird [236]. Für das kutane Leiomyosarkom wird eine weite Resektion mit dreidimensionaler, mikrographischer Schnittrandkontrolle empfohlen [237]. Die in [Tabelle 11](#) vorgeschlagenen Sicherheitsabstände beruhen auf Fallserien, retrospektiven Studien und Expertenmeinungen.

Tabelle 11: Sicherheitsabstände kutane Weichgewebesarkome

Entität	Sicherheitsabstand (SA)	Alternatives Verfahren	Referenz
Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)	1 cm + DMS* alleinige DMS, wenn SA nicht möglich	2 cm	[238] [239] (n=5249,

Entität	Sicherheitsabstand (SA)	Alternatives Verfahren	Referenz
			retrospektiv) [240] (n=70, prospektiv)
Fibrosarkomatös transformiertes DFSP	weite Resektion** + DMS, 2 cm sind anzustreben		[241] (n=13, Fallserie)
Pleomorphes dermales Sarkom, oberflächlich, assoz. mit aktinischer Schädigung und p53 Mutationen	1 cm + DMS		[242-245]
Undifferenziertes pleomorphes Sarkom, oberflächlich, nicht in aktinisch geschädigter Haut	weite Resektion** + DMS, 2 cm sind anzustreben		
Atypisches Fibroxanthom	DMS		[246] (n=91, retrospektiv) [243] (n=907, retrospektiv)
Leiomyosarkom, kutane Lage	1 cm + DMS		[247] (n=71, retrospektiv) [248]
Leiomyosarkom, subkutane Lage	weite Resektion** + DMS, 2 cm sind anzustreben		[248]
Liposarkom	weite Resektion** + DMS		keine Studien, Fallserien
Angiosarkom	weite Resektion** + DMS		
Kaposi-Sarkom	knapper SA		

* DMS: Dreidimensionale, mikrographische Schnitttrandkontrolle; diese soll am Paraffinschnitt und nicht am Kryoschnitt erfolgen und ist von der Mohs Surgery abzugrenzen.

** Weite Resektion: Komplette Entfernung des Tumors allseits umgeben von gesundem Gewebe inklusive eines möglichen Punktionskanals oder einer Biopsienarbe. Wenn eine weite Resektion nicht möglich oder prognosebestimmend ist, sollte eine funktionserhaltende OP mit dem Ziel einer R0-Resektion erfolgen.

Zur Wächterlymphknotendiagnostik (SLNB) gibt es für die kutanen Sarkome keine belastbaren Daten; eine Durchführung wird daher nicht empfohlen.

Hochmaligne kutane Sarkome, insbesondere Angiosarkome, werden nach den gleichen adjuvanten Prinzipien wie andere Sarkome behandelt, z.B. im Hinblick auf eine Strahlentherapie [249].

Eine besondere Problematik bieten die Bestrahlungs-assoziierten Angiosarkome nach Therapie eines Mammakarzinoms. Diese Tumoren sind stets hochmaligne und haben

eine hohe Rate an lokoregionalen und Fernmetastasen. Prospektive Studiendaten liegen derzeit nicht vor. Eine deutsche prospektive Studie evaluiert Pazopanib und Paclitaxel (GISG-06, EVA Studie, NCT02212015).

Das Risiko bei Frauen mit Mammakarzinom und Bestrahlung, ein Angiosarkom zu entwickeln, ist 26mal höher als bei Therapie ohne Bestrahlung. Auch wenn die Tumoren lokalisiert erscheinen, liegt fast stets eine Feldkanzerisierung vor. Dementsprechend ist bei diesen Tumoren die Erzielung einer R0-Resektion nicht mit einer niedrigeren Rate an Fernmetastasen oder einem günstigeren Überleben vergesellschaftet [250]. Eine Ablatio mammae als erster Therapieschritt ist deshalb meist nicht zielführend und von einer Rezidivrate von 55 % gefolgt. Demgegenüber konnte eine prä- oder perioperative Chemotherapie einer verbesserten lokalen Kontrolle erzielen [250].

5.1.5. Retroperitoneum

5.1.5.1. Präsentation und spezifische Problemstellung

Retroperitoneale Sarkome (RPS, C48.0 nach ICD-10) machen etwa 12 % aller Weichgewebesarkome aus [251]. Die Tumoren präsentieren sich oft mit nur geringer Symptomatik von abdominalen Umfangszunahme und Unwohlsein über einen längeren Zeitraum. Ein rasches Tumorwachstum deutet auch bei RPS auf einen höhergradig malignen Tumor hin, z.B. auf ein Rhabdomyosarkom. Durch internationale Kooperation (Transatlantische Retroperitoneale Sarkomgruppe, TARPSWG) konnte in den letzten Jahren eine große Datenbasis generiert werden, die es besser erlaubt, prognostische Kriterien zu erarbeiten [252-254], aber auch die Basis für randomisierte Studien zu schaffen [255].

Bei Diagnose haben RPS im Median einen Durchmesser von etwa 20 cm [253]. Allein die Tumorgröße und der enge Bezug zu Umgebungsorganen bedingen oft ein komplexes operatives Vorgehen. Einer Umfrage unter deutschen Chirurgischen Kliniken aus dem Jahr 2017 zufolge bestehen große Divergenzen zwischen Kliniken mit geringer und größerer Erfahrung im Umgang mit diesen Tumoren, insbesondere was Biopsie, angestrebte Sicherheitsabstände, Ausmaß der Resektion oder eine Lymphadenektomie angeht [256].

Histologische Subtypisierung und therapeutische Konsequenzen

Die Verteilung der histologischen Subtypen von Sarkomen im Retroperitoneum unterscheidet sich erheblich von Sarkomen der Extremitäten und des Stamms.

Häufigste Subtypen im Retroperitoneum sind dedifferenzierte Liposarkome (36 %), gut differenzierte Liposarkome (26 %) und Leiomyosarkome (19 %). Mit geringerer Häufigkeit kommen solitäre fibröse Tumoren (SFT), undifferenzierte pleomorphe Sarkome und maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) vor [253, 257]. Für dedifferenzierte und gut differenzierte Liposarkome lässt sich eine Cluster-Amplifikation von MDM2 und zumeist auch von CDK4 auf Chromosom 12q13-15 nachweisen.

Differentialdiagnostisch sind vor allem Rhabdomyosarkome, maligne Lymphome, Keimzelltumoren, Karzinosarkome, Desmoidfibromatosen, Gastrointestinale Stromatumoren sowie auch benigne Tumoren wie z.B. Leiomyome und Schwannome

auszuschließen [258]. Aus diesen Differentialdiagnosen ergeben sich erhebliche Konsequenzen für die Therapie (z.B. systemische Therapie anstelle Operation, watch and wait bei Desmoiden). Deswegen ist eine histologische Abklärung vor einer Resektion zwingend erforderlich. Eine primäre Operation ohne Diagnose des Tumors kann eine Fehlbehandlung darstellen.

5.1.5.2. Diagnostik und Biopsie

5.32.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf RPS soll vor einer Biopsie und therapeutischen Maßnahmen eine Schnittbildgebung von Abdomen und Becken, wenn möglich mit Kontrastmittelgabe, vorgenommen werden.
	Starker Konsens

5.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine histologische Sicherung von Weichgewebetumoren des Retroperitoneums soll präoperativ vorgenommen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Vor jeglicher therapeutischen Maßnahme ist eine Schnittbildgebung mit Kontrastmittelgabe von Thorax, Abdomen und Becken erforderlich, um das Tumorausmaß (Zwerchfell, Blase, Ureter, Gefäße), Gefäßversorgung und Vaskularisation des Sarkoms zu beurteilen sowie eine Metastasierung auszuschließen. Eine sagittale und koronare Rekonstruktion sind neben der transversalen Darstellung hilfreich. Als Biopsieort ist das Areal mit der höchsten Kontrastmittelaufnahme anzustreben, da hier von der besten Durchblutung und höchsten Proliferation (am ehesten repräsentativ für das Grading) ausgegangen werden kann.

Das Resektionsausmaß, d. h. die evtl. Akzeptanz einer marginalen Resektion, und die Indikation zur präoperativen Strahlen- oder Chemotherapie hängen vom histologischen Subtyp ab [259]. Der Zeitbedarf für eine CT-gestützte Stanzbiopsie und deren histologische Auswertung ist angesichts der oft lange zurückreichenden Vorgeschichte nicht bedeutend. Auch bei Verdrängungserscheinungen durch den Tumor besteht meist keine Indikation zu einer raschen Operation oder gar zu einem Notfalleingriff. Die perkutane Stanzbiopsie hat keine negativen Folgen im Hinblick auf das Lokalrezidivrisiko [260, 261].

Eine Ausnahme hinsichtlich der Biopsie bilden allenfalls homogene lipomatöse Tumoren ohne fokale Kontrastmittelanreicherung oder zentrale Nekroseareale, bei denen von einem erfahrenen Team aus Radiologe und Chirurg mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem niedrig malignen Liposarkom ohne Dedifferenzierung ausgegangen werden kann.

5.1.5.3. Resektionsbehandlung

5.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die komplette chirurgische Resektion (R0) soll als Standardtherapie retroperitonealer Weichgewebesarkome vorgenommen werden. Auch ohne Nachweis der histologischen Infiltration von Nachbarorganen sollten im Rahmen einer En-bloc-Resektion (Anteile von) Nachbarorganen mit entfernt werden.
	Starker Konsens

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die operative Therapie eines retroperitonealen Sarkoms soll in einem Sarkomzentrum mit spezieller Expertise in der Chirurgie von RPS erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die komplette makroskopische Resektion des Tumors ergibt die beste Chance auf ein langfristiges tumorfreies Überleben. Die optimale Planung der chirurgischen Therapie ist deshalb der entscheidende Aspekt für die Behandlung. Beim Operationsziel im Hinblick auf die Resektion muss zwischen einer marginalen Resektion und einem kompartiment-orientierten Vorgehen unterschieden werden.

Anatomisch ist der retroperitoneale Raum nicht wirklich ein Kompartiment analog der Muskelgruppen der Extremitäten. Es lassen sich jedoch seine 3-dimensionalen Grenzen festlegen. Diese sind nach ventral das Peritoneum und ipsilaterale Mesenterium/Mesokolon und Kolon. Nach cranial ist es linksseitig vom Pankreasschwanz und der Milz begrenzt. Nach posterior und lateral begrenzen Muskeln (M. transversus abdominis, M. iliopsoas, und M. quadratus lumborum) den retroperitonealen Raum, nach kranial beidseits das Zwerchfell.

Die meisten RPS haben nur einen minimalen Abstand zu den Umgebungsorganen, d.h. Niere, Kolon, Pankreas, Zwerchfell, Aorta, V. cava, Ureter, M. psoas, N. femoralis und Nebenniere haben fast stets direkten Kontakt zum Tumor. Fälschlicherweise wird oft angenommen, dass RPS gekapselte Tumoren darstellen, was faktisch nicht korrekt ist. Durch den Wachstumsdruck des Tumors ist das Umgebungsgewebe ausgespannt und weist regelmäßig eine Tumordinfiltration auf.

Früher wurden vorwiegend Ausschälungsoperationen unter Belassung der an den Tumor angrenzenden Strukturen vorgenommen. Eine Resektion innerhalb dieser Grenzen führt zu Rezidivraten bis zu 63 % [262], und 80 % dieser Patienten sterben am Lokalrezidiv. Die Resektion des Sarkoms zusammen mit seinen Umgebungsstrukturen und -organen (kompartimentorientierte-Resektion) hat zu einer drastisch reduzierten Lokalrezidivrate, geringerer Rate von Fernmetastasen und verbessertem Überleben geführt [263-265].

Die internationalen Empfehlungen halten die En-bloc-Resektion unter Mitresektion der angrenzenden Organe und Gewebe, die den Tumor bedecken für den Therapiestandard (primäre multiviszerales Resektion). Die Organe müssen nicht notwendigerweise tumorinfiltriert sein, sie bilden jedoch diejenige Gewebeschicht, die

das Sarkom bedeckt. Die Strategie folgt den Prinzipien der Sarkomchirurgie an den Extremitäten: dort, wo ein adäquater Resektionsabstand morbiditätsarm möglich ist (Mitresektion des Kolons und Mesokolons), wird eine Organresektion vorgenommen; dort, wo die induzierte Morbidität signifikant ist (z.B. zusätzliche Pankreatektomie), wird eher eine fokal-marginale Resektion geplant. Dies impliziert auch Konsequenzen hinsichtlich der Applikation einer präoperativen Bestrahlung (s. unten)

Eine Kompartiment-orientierte Resektion im rechtsseitigen Retroperitoneum schließt so, je nach Tumorlokalisation, typischerweise das rechte Hemikolon, die rechte Niere ggf. Nebenniere und Zwerchfell und den M. transversus abdominis sowie die Faszie oder Anteile des M. psoas ein. Linksseitig sind das linke Hemikolon, der M. transversus abdominis, Faszie oder Anteile des M. psoas, Pankreaskorpus/schwanz und Milz, ggf. Zwerchfell, die den Tumor begrenzen, Teil des Resektats [258, 265].

Historisch war die Prognose von RPS schlecht, mit 5-Jahresüberlebensraten von 50-55 % [263]. Bei Adoption des oben beschriebenen operativen Vorgehens sind 5-Jahres-Überlebensraten von 65-70 % erreichbar [252, 264, 265].

Die Daten der TARPSWG-Gruppe [253, 266] unterstreichen die entscheidende Rolle der prätherapeutischen Abklärung der RPS und der histologie-adaptierten Operationsplanung. Die Analyse einer Patientengruppe von 586 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren zeigte, dass neben der Infiltration von Nachbarorganen durch das Sarkom die Durchführung des Eingriffs durch ein spezialisiertes Zentrum der wichtigste Prognoseparameter für die Lokalrezidivrate und das Gesamtüberleben war [259]. Die Durchführung eines derartigen Eingriffes in einem spezialisierten Zentrum und die Vermeidung inkompletter Resektionen stellen sich dabei als die beiden wichtigsten Prognosefaktoren für RPS heraus. Es ließ sich zeigen, dass durch diese Verbesserungen von Diagnostik und Therapie sich auch die Langzeitprognose der Patienten signifikant positiv beeinflussen lässt [267]. Im Vergleich von drei 5-Jahreszeiträumen von 2002 bis 2017 verbesserte sich bei der Analyse von 1942 Patientenverläufen die 5-JÜLR von 61,2 % über 67 % auf 71,9 % im jüngsten Zeitraumnachweis. Gleichzeitig ging die Rate von inkompletten (R2) Resektionen von 7,1 % auf 4,7 % zurück.

Unter derartigen Bedingungen betraf eine schwere perioperative Morbidität (Clavien-Dindo 3) 16,8 % der Patienten und die 30-Tage Mortalität betrug 1,8 % [268]. Die 90-Tage-Mortalität verbesserte sich zwischen 2002 und 2017 von 4,3 % auf 2,3 % [267]. Im Median wurde eine Blutkonserve transfundiert, die Hälfte der Patienten kam ohne Transfusion aus. Nur Eingriffe unter Einschluss einer Pancreatico-Duodenektomie oder eines Ersatzes großer Gefäße hatte mit einer Odds Ratio von 1,5 eine höhere Morbidität.

Die Daten eines jüngst publizierten systematischen Reviews liegen mit einer Morbidität von 23 % und einer Mortalität von 3 % höher [269]. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Hälfte der Patienten dieser Datenbankanalyse (SEER, NCDB, ACS-NSQIP) vor dem Jahr 2000 operiert worden waren.

5.1.5.4. Präoperative Therapie

5.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine neoadjuvante multimodale Therapie sollte bei retroperitonealen Sarkomen im interdisziplinären Sarkomboard diskutiert werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Für RPS gelten die gleichen Therapieprinzipien wie für Sarkome an anderer Lokalisation, d.h. bei hochmalignen Sarkomen besteht die Indikation zur Prüfung einer neoadjuvanten Therapie und die Indikation zur adjuvanten Radiatio nach R0-Resektion. Allerdings stellen sich einige besondere Probleme:

- Angesichts der Größe der Tumoren ist eine Biopsie oft nicht repräsentativ, so dass hochmaligne Tumoranteile präoperativ nicht entdeckt werden.
- Eine adjuvante postoperative Strahlentherapie ist meist nicht durchführbar, da die Dünndarmschlingen den ehemaligen Raum des Tumors einnehmen. Die eingeschränkte Tolerabilität des Dünndarms verhindert fast stets die Applikation der notwendigen Bestrahlungsdosis.
- Die Größe und Komplexität des Resektionspräparates schränken die Möglichkeit für den Pathologen, die Resektionsränder im Hinblick auf eine R0-Resektion zu überprüfen, deutlich ein.

Unter diesen Aspekten erscheint es naheliegend zu versuchen, eine eventuelle postoperative adjuvante Therapie als neoadjuvante Behandlung vorzunehmen. Weder für eine Strahlentherapie noch eine Chemotherapie gibt es derzeit hinreichende Belege für eine langfristige Verbesserung des Behandlungsergebnisses.

Die Daten der einzigen randomisierten Phase III Studie an 266 Patienten (EORTC 62092-22092, NCT01344018, STRASS) konnten keine Überlegenheit einer präoperativen Strahlentherapie belegen [270]. In die Studie waren 266 Patienten mit einer 1:1 Randomisierung von 31 Zentren mit Expertenstatus aus Europa und den USA eingeschlossen worden. Die Patienten im Bestrahlungsarm erhielten 50,4 Gy in 28 Fraktionen von 1,8 Gy als 3D-konformale Radiotherapie oder als Intensitätsmodulierte Bestrahlung (IMRT) nach den Qualitätsstandards der EORTC Radiation Oncology Group (ROG).

Der primäre Endpunkt der Studie war das ‚Intraabdominelle rezidivfreie Intervall (IARFS)‘. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43,1 Monaten war das mediane rezidivfreie Überleben in der Gruppe der alleinigen Operation mit 5 Jahren (95 % CI 3,4-nb) gegenüber der Gruppe mit präoperativer Strahlentherapie mit 4,5 Jahren (95 % CI 3,9-nb) nicht signifikant verschieden. Dies galt für alle Subtypen (gut differenziertes Liposarkom, dedifferenziertes Liposarkom, Leiomyosarkom). In der Subgruppe mit gut differenziertem Liposarkom zeigte sich in einer post-hoc Analyse nach 3 Jahren das IARFS im Arm ‚Bestrahlung+Operation‘ mit 75,7 % (95 % CI 65,6-83,2) gegenüber dem Arm ‚alleinige Operation‘ mit 65,2 % (95 % CI 54,5-74,0) tendenziell günstiger (HR 0,62, 95 % CI 0,38-1,02).

Aus diesen Daten kann keine generelle Indikation für eine Radiatio vor Operation eines RPS abgeleitet werden. Insofern ist eine Diskussion der Indikation einer präoperativen Strahlentherapie bei RPS abhängig von der individuellen Tumorsituation.

Ebenso wie in früheren kleineren Studien, die eine Strahlentherapie alleine oder in Kombination mit einer z.B. antiangiogenen Therapie anwendeten, zeigt sich eine gute Verträglichkeit und keine relevante Interaktion mit dem operativen Eingriff [271, 272]. Bei zwei Interims-Sicherheitsanalysen nach 66 bzw. 132 Patienten hatte sich in der STRASS Studie keine signifikant unterschiedliche Rate von Re-Operationen gezeigt. Nur 3 % der Patienten im Bestrahlungsarm konnten aufgrund von Nebenwirkungen nicht zum vorgesehenen Zeitpunkt operiert werden. Die perioperative Komplikationsrate betrug 37 % im Bestrahlungsarm gegenüber 27 % in der Patientengruppe mit ausschließlicher Operation und war damit im Rahmen der von der TARPS Gruppe an über 1000 operierten Patienten berichteter Morbidität [268]. Die Notwendigkeit zur Bluttransfusion betraf 19 % der nur operierten gegenüber 29 % der vorbestrahlten Patienten. In beiden Behandlungsarmen verstarben 2 Patienten postoperativ.

Diskutiert wurde, inwieweit es notwendig ist, das ganze Tumorumfang zu bestrahlen. Ein Rezidiv nach adäquater Primäroperation tritt typischerweise dorsal paravertebral oder entlang des Zwerchfells bzw. des Rippenverlaufes auf. Insofern ist eine Bestrahlung der ventralen Tumorzirkumferenz, die chirurgisch gut zu kontrollieren ist, möglicherweise verzichtbar und kann durch ein sog. ‚Bananenfeld‘ perivertebral oder eine IORT ersetzt werden [273, 274].

RPS wurden auch in der neoadjuvanten Studie zum Vergleich einer systemischen anthrazyklinhaltigen Chemotherapie +/- regionale Tiefenhyperthermie eingeschlossen [275]. Bei einer Subgruppenanalyse von 149 Patienten mit abdominalem oder retroperitonealem Sarkom zeigte sich ein analoges Ergebnis wie in der Gesamtstudie mit einem Langzeitvorteil der Patienten mit Hyperthermie. Die Studie belegt auch, dass präoperative systemische Chemotherapie auch in Kombination mit Tiefenhyperthermie das operative Vorgehen und die perioperative Morbidität nicht beeinträchtigt [275].

5.1.5.5. Präoperative Maßnahmen

5.37.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten, bei denen eine multiviszzerale Resektion eines RPS geplant ist, sollen präoperativ mit einer seitengetrenten Nierenfunktionsclearance abgeklärt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei einer angestrebten Kompartiment-orientierten Resektion ist eine seitengetrennte Nierenfunktionsuntersuchung präoperativ obligat, um sicherzustellen, dass eine einseitige Nephrektomie vorgenommen werden kann, ohne die Gesamtnierenfunktion des Patienten zu gefährden.

Eine Schienung des Ureters ist in Anhängigkeit von der Tumorlokalisierung optional.

Ist präoperativ ersichtlich, dass eine Resektion der Milz erforderlich ist, so sollte eine Vakzinierung entsprechend den Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes gegen Asplenie erfolgen (Pneumokokken, Haemophilus influenzae Typ B und Meningokokken) [276].

5.1.5.6. Vorgehen bei R1-Resektion

5.38.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim Befund einer R1-Resektion eines Weichgewebesarkoms des Retroperitoneums sollte eine Re-Resektion nicht vorgenommen werden.
	Starker Konsens

5.39.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach R1- oder R2-Resektion eines primären RPS soll eine Vorstellung an einem Sarkomzentrum zur Prüfung weiterer Therapiemodalitäten erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Nach multiviszeraler Resektion eines RPS ist die Bestimmung des R-Status besonders schwierig. Die Aufarbeitung der gesamten Zirkumferenz des Präparats ist weder zielführend noch durch den Pathologen effizient durchzuführen. Wenn der Operateur einen möglichen Bereich einer R1-Resektion markiert oder Resektionsrand-Biopsien gesondert eingeschickt hat, hat der Pathologe eine höhere Chance, eine R1-Resektion histologisch zu sichern.

Unter pragmatischen Aspekten werden international – im Gegensatz zu Sarkomen der Extremitäten und des Stamms - R0- und R1-Resektion zusammengefasst. Es muss jedoch sichergestellt sein, dass der Tumor makroskopisch komplett entfernt ist und keine R2-Resektion vorliegt. Insbesondere beim gut differenzierten Liposarkom (G1) sind die klinischen Verläufe so, dass auch nach R1-Resektion ein Tumorrezidiv oft erst nach vielen Monaten detektierbar wird.

Eine Nachresektion zum Erzielen verbesserter Resektionsränder in Relation zum schon vorgenommenen operativen Eingriff ist meist nicht sinnvoll.

Ist im Rahmen des Ersteingriffs eine inadäquate Resektion (z. B. E nukleation, Resektion in multiplen Tumorteilen) erfolgt, ist auch hier im Allgemeinen eine Re-Resektion nicht Mittel der ersten Wahl. Bei erfolgter E nukleation besteht eine geringe Chance, dass der Tumor trotzdem komplett entfernt ist. In Abhängigkeit vom Alter des Patienten und histologischen Subtyp des RPS muss das weitere Vorgehen abgesprochen werden. Beim G1 Liposarkom ist ein abwartendes Verhalten zu rechtfertigen. Bei Patienten, bei denen der Tumor in multiplen Teilen entfernt wurde, ist es sinnvoll abzuwarten, an welcher Stelle ein Tumorrezidiv auftritt oder ob sich ein multifokales Rezidiv entwickelt. Unter den geschilderten Bedingungen ist dann eine präoperative Bestrahlung des Tumorrezidivs fast stets indiziert, um eine Devitalisierung der Tumoranteile im Operationsbereich zu erreichen.

5.1.6. Viszeral

GIST sind mit etwa 90 % die häufigsten Weichgewebesarkome des Verdauungstraktes. Daneben kommen vorwiegend Leiomyosarkome in nennenswerter Häufigkeit vor, insbesondere im Ösophagus und Magen. Zudem sind auch solitäre fibröse Tumoren (SFT), PEComa, dedifferenzierte Liposarkome und maligne Lymphome differentialdiagnostisch zu bedenken.

5.1.6.1. Biopsie

5.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine histologische Sicherung von Weichgewebetumoren (nicht-GIST) des Verdauungstraktes soll bei lokal fortgeschrittenen Tumoren vorgenommen werden, die nur durch komplette Resektion des betroffenen Organs oder durch multiviszerale Resektion zu entfernen sind.
	Starker Konsens

5.41.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die komplette chirurgische Resektion (R0) soll als Standardtherapie lokalisierter Weichgewebesarkome (nicht GIST) des Verdauungstraktes vorgenommen werden. Bei Infiltration von Nachbarorganen soll durch eine En-bloc-Resektion unter Einschluss von Anteilen von Nachbarorganen eine R0-Resektion angestrebt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ moderate	[158-169] Lokalrezidiv Gesamtüberleben Metastasenfreies Überleben
	Starker Konsens

5.42.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einer R1-Resektion eines Weichgewebesarkoms der Viszeralorgane/des Abdomens sollte eine Nachresektion angestrebt werden, wenn diese gezielt in Kenntnis des Ortes der inkompletten Resektion und mit vertretbarer Morbidität vorgenommen werden kann.
	Starker Konsens

5.43.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Kann nach einer R1-Resektion eines Weichgewebesarkoms der Viszeralorgane/des Abdomens eine Nachresektion nicht erfolgen, so soll die Möglichkeit einer additiven Strahlentherapie geprüft werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei hochgradigem Verdacht auf einen GIST und bei primärer Resektabilität ohne Organfunktionsverlust kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Für alle anderen Tumoren, die differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen (Leiomyosarkom, SFT, PCom, Desmoid, dedifferenziertes Liposarkom), ist eine histologische Sicherung obligat. Die Therapie der Tumoren ist sehr unterschiedlich in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp. Vor allem ist der Ausschluss eines Lymphoms, Carcinoids oder nicht-maligner Tumoren (Desmoid) erforderlich. Analog zu den Empfehlungen bei Sarkomen der Extremitäten ist eine Grenze zur Durchführung einer Biopsie von ca. 3 cm sinnvoll, abhängig von der Lokalisation. Eine histologische Sicherung ist bei allen lokal fortgeschrittenen Tumoren anzustreben, die nur durch Organresektion (Gastrektomie, Rektumexstirpation) zu entfernen sind und solchen Tumoren, deren Resektion zu Funktionsveränderungen des GI Traktes führt (ösophago-kardialer Übergang, Duodenum, tiefes Rektum).

Für nicht-GIST Weichgewebesarkome gelten hinsichtlich der Einschätzung der Prognose die gleichen Kriterien wie für Tumorlokalisationen außerhalb des Abdomens (Grading und Tumorgröße). Die Indikation zu neoadjuvanten und postoperativ adjuvanten Therapieverfahren wie Chemotherapie und/oder Strahlentherapie folgt den gleichen Überlegungen wie für Sarkome der Extremitäten oder des Retroperitoneums, d.h. sie sind vorwiegend im TNM Stadium III indiziert.

Hinsichtlich des Resektionsausmaßes sind Sicherheitsabstände analog zu extraabdominalen Tumoren anzustreben: metrisch 1-2 cm, anatomisch: zumindest eine Schicht nicht tumorinfiltrierten Gewebes (z. B. Zwerchfell, Fascie, etc).

Bei Weichgewebesarkomen, die nicht von den Hohlorganen Magen und Dünndarm ausgehen, ist eine R0-Resektion oft nur unter Mitnahme von angrenzenden Strukturen wie Bauchwand, Zwerchfell, oder Organen wie Leber und Blase zu erzielen. Ist dies präoperativ absehbar, kann eine präoperative Strahlen- und/ oder Chemotherapie das Behandlungsergebnis verbessern [277].

Ist ohne eine Vortherapie (Chemo-, Strahlentherapie) eine R1-Resektion des Tumors erfolgt, muss abgewogen werden, inwieweit das Areal der R1-Resektion identifizierbar ist. Kann dies mit hinreichender Sicherheit durch den Operateur und die Befundung des Resektats angenommen werden, ist zu prüfen, ob durch eine Nachresektion mit vertretbarer Morbidität und akzeptablem potentiell funktionellem Verlust der abdominalen Strukturen und Organe eine R0-Resektion erreicht werden kann. Insbesondere die Ergebnisse einer postoperativen Bestrahlung sind nach R0-Resektion besser als nach R1-Resektion. Zu berücksichtigen ist auch, dass gerade die abdominalen Strukturen sehr oft nur eingeschränkt durch eine externe Strahlentherapie mit der angestrebten Zieldosis belegt werden können.

Die Daten der adjuvanten Chemotherapie für hochmaligne Sarkome zeigen, dass die Prognose bei Patienten mit R1-Resektion durch eine postoperative Chemotherapie verbessert werden kann [143, 278]. Aufgrund des relativ geringen Anteils von Patienten mit abdominalen Weichgewebesarkomen in den entsprechenden Studien können diese Daten nicht ohne weiteres übertragen werden. Es ist darüber hinaus zu berücksichtigen, dass die Studien zu einer Zeit vorgenommen wurden, als GIST noch nicht als eigenständige Tumorentität etabliert war und so auch GIST-Patienten in diese Studien rekrutiert wurden. Hierdurch ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse noch weiter eingeschränkt.

5.1.7. Gynäkologie - Uterine Sarkome

In diesem Kapitel befinden sich Empfehlungen zur operativen Therapie von uterinen Sarkomen. Für weitere Informationen wird auf die S2k Leitlinie „Uterine Sarkome“, 2021 AWMF Registernummer: 015-074, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html> [279] verwiesen. Die früher zu den uterinen Sarkomen gerechneten Karzinosarkome des Uterus (maligne Müllersche Mischtumoren) verhalten sich nach neuen Erkenntnissen biologisch wie die Endometriumkarzinome und werden deshalb in der entsprechenden S3-Leitlinie (AWMF 032/034-OL) [280] abgehandelt.

Uterine Sarkome bezeichnen eine heterogene Gruppe insgesamt seltener Malignome der Uterusmuskulatur, des endometrialen Stromas oder des uterinen Bindegewebes. Sie machen 3-9 % aller Malignome des Uterus aus. Die Inzidenz liegt bei ca. 1,5 (Kaukasier) - 3 (Afro-Amerikaner) / 100.000 Einwohner [281].

Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-, die Stadieneinteilung nach der FIGO- bzw. TNM-Klassifikation [282]. In der WHO-Klassifikation sind folgende Entitäten als maligne mesenchymale Tumoren aufgeführt [283, 284]:

- Leiomyosarkome (LMS)
- Low-grade endometriale Stromasarkome (LG-ESS)
- High-grade endometriale Stromasarkome (HG-ESS)
- Undifferenzierte uterine Sarkome (UUS)

Das operative Management soll im Folgenden für diese häufigeren Entitäten vorgestellt werden, wobei HG-ESS und UUS aufgrund ihrer vergleichbaren Tumorbiologie zusammen in einem Kapitel abgehandelt werden sollen.

5.1.7.1. Leiomyosarkome

5.44.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim auf den Uterus beschränkten Leiomyosarkom soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen.
	Konsens

5.45.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim Leiomyosarkom soll eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei diagnostisch unauffälligen Lymphknoten nicht durchgeführt werden.
	Konsens

Hintergrund

Die Entfernung des Uterus in toto bildet den Goldstandard des operativen Managements. Die Indikation zur Adnexektomie ist fakultativ in Abhängigkeit vom Menopausenstatus zu stellen. Bei prämenopausalen Frauen mit auf den Uterus beschränkten Tumoren können die Ovarien erhalten werden [285-287]. Ein

intraperitoneales Morcellement führt zu einer Verschlechterung der Prognose; deshalb ist von zerstückelnden Maßnahmen wie z.B. laparoskopischer suprazervikaler Hysterektomie oder aber laparoskopischem uteruserhaltendem Vorgehen mit intraperitonealem Morcellement bei Sarkomverdacht abzuraten [288, 289].

Die Inzidenz von primären pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen ist beim LMS sehr niedrig. Sind die Lymphknoten – hierbei häufig bereits intraoperativ auffällig - befallen, liegt meist auch schon eine hämatogene Metastasierung vor. Insofern ist eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie nicht mit einer verbesserten Prognose verbunden und wird im Allgemeinen nicht empfohlen [290]. Suspekte Lymphknoten sollten dennoch entfernt werden. Bezüglich eines fertilitätserhaltenden Vorgehens liegen nur sehr limitierte Daten vor, so dass dies nicht empfohlen werden kann.

Bei ausgedehnten, fortgeschrittenen Befunden und Symptomatik sollte der Versuch der operativen Tumorreduktion erfolgen [285]. Die Empfehlung zum Verzicht auf eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie weicht von der Empfehlung der S2k-Leitlinie „Uterine Sarkome“ ab, in welcher es eine „sollte-Empfehlung“, also eine schwache Empfehlung ist. Das Leitliniengremium fand eine stärkere Empfehlung sinnvoll.

5.1.7.2. Low-grade endometriale Stromasarkome

5.46.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim low-grade endometrialen Stromasarkom sollen die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen.
	Starker Konsens

5.47.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim low-grade endometrialen Stromasarkom sollte eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei diagnostisch unauffälligen Lymphknoten nicht durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Therapie der Wahl ist die totale Hysterektomie (ohne Morcellement) mit Entfernung beider Adnexe [291].

Die endokrine Abhängigkeit des LG-ESS ist gut belegt. So zeigt eine retrospektive Analyse von 153 LG-ESS Patientinnen eine signifikant erhöhte Rezidiv-Rate bei Belassen der Ovarien bei prämenopausalen Patientinnen. Sowohl in dieser Analyse als auch in zwei weiteren Auswertungen der SEER Datenbank ergab sich allerdings kein negativer Einfluss auf das Gesamtüberleben. Insofern sollten die Vorteile eines Ovarerhaltes bei jungen Patientinnen gegenüber dem Risiko einer höheren Rezidiv-Wahrscheinlichkeit sorgfältig abgewogen und mit den Patientinnen kritisch diskutiert werden [292-296].

Ein Lymphknotenbefall ist selten und scheint keinen Einfluss auf die Prognose zu haben. Insofern ist von einer systematischen Lymphadenektomie, als auch von darauf

aufbauenden adjuvanten Therapie-Optionen kein verlängertes Überleben zu erwarten, so dass die Lymphadenektomie insgesamt nicht als Standard empfohlen werden kann [295, 297, 298].

Ob bei fortgeschrittenen Tumoren eine Zytoreduktion einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat, ist unklar [299]. Die Indikation hierzu ergibt sich – ggf. in palliativer Intention – aus dem klinischen Beschwerdebild der Patientin.

5.1.7.3. High-grade endometriale Stromasarkome und undifferenzierte uterine Sarkome

5.48.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim auf den Uterus beschränkten high-grade endometrialen Stromasarkom soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement bzw. Uterusverletzung erfolgen.
	Starker Konsens

5.49.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim high-grade endometrialen Stromasarkom soll eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei diagnostisch unauffälligen Lymphknoten nicht durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Therapie der Wahl besteht auch hier in einer totalen Hysterektomie (ohne Morcellement) [300]. Ob die Adnexe in der Prämenopause belassen werden können, ist unklar. Nach einer Analyse der National Cancer Database (NCDB) der Jahre 1998-2013 an 3797 Patientinnen spielt bei der Resektion von HG-ESS die R0-Resektion eine relevante Rolle für das Überleben [164]. Patientinnen mit einer R1-Resektion haben eine 5-Jahresüberlebensrate von 14,2 % im Vergleich zu 41,8 % bei Erreichen einer R0-Resektion.

Zwar sind positive pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert, allerdings gibt es keinen Hinweis darauf, dass durch die operative Entfernung und darauf aufbauende adjuvante Therapie-Optionen diese eingeschränkte Prognose verbessert wird [301-305]. Die Empfehlung zum Verzicht auf eine systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie weicht von der Empfehlung der S2k-Leitlinie „Uterine Sarkome“ ab, in welcher es eine „sollte-Empfehlung“, also eine schwache Empfehlung ist. Das Leitliniengremium fand eine stärkere Empfehlung sinnvoll.

Ob bei fortgeschrittenen Tumoren eine Zytoreduktion einen Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat, ist unklar. Eine multizentrische retrospektive Analyse konnte jedoch diesbezüglich - im Gegensatz zu den Low-Grade ESS - einen positiven Effekt einer Zytoreduktion auf das Überleben nachweisen [299].

5.2. Plastisch-rekonstruktive Therapie

Die Rekonstruktion nach operativer Entfernung eines Weichgewebesarkoms stellt immer eine individuelle Entscheidung dar, die von Fall zu Fall stark variieren kann.

5.50.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim Entschluss zur Rekonstruktion sollen folgende drei Rekonstruktionsarten berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> • funktionelle Wiederherstellung • Knöcherner- und Weichgeweberekonstruktion • reine Defektdeckung
	Konsens
5.51.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die onkologiegerechte En-bloc-Resektion des Sarkoms (Primärtumor oder Rezidiv) im Gesunden stellt die Basis einer jeden erfolgreichen rekonstruktiven Therapie dar.
	Starker Konsens
5.52.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Falle eines spannungsfreien Primärverschlusses nach der Tumorsektion soll dieser unter Vermeidung von Hohlräumen angestrebt werden.
	Starker Konsens
5.53.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine Drainage angelegt wird, so soll diese wundrandnah ausgeleitet werden.
	Starker Konsens
5.54.	Konsensbasiertes Statement
EK	Größere Weichgewebedefekte, die mehrere Gewebeschichten wie subkutanes Fettgewebe, Faszien und Muskulatur beinhalten und nicht durch spannungsfreien Primärverschluss geschlossen werden können, sollen durch einen adäquaten Weichgewebeersatz gedeckt werden.
	Starker Konsens
5.55.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine neoadjuvante/präoperative Radiotherapie stellt keine Kontraindikation zur Durchführung mikrochirurgischer Eingriffe dar.

5.55.	Konsensbasiertes Statement
	Starker Konsens
5.56.	Konsensbasiertes Statement
EK	Die funktionelle Wiederherstellung kann einzeitig oder zweizeitig erfolgen.
	Starker Konsens
5.57.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einer Indikation zur Rekonstruktion von Blutgefäßen soll eine enge Abstimmung mit Radioonkologen und Chirurgen erfolgen.
	Starker Konsens
5.58.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Entscheidung zur Amputation soll eine Einzelfallentscheidung nach interdisziplinärer Diskussion und Berücksichtigung aller Optionen zum Extremitätenerhalt sein, einschließlich CTX, ILP, RHT und HT.
	Konsens
5.59.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Planung der Resektion und der plastischen Rekonstruktion soll als interdisziplinäre Therapieentscheidung erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Es gilt die funktionelle Wiederherstellung (z.B. motorische Ersatzplastik), die knöcherne- und Weichgeweberekonstruktion (v.a. Lappenplastiken) und die reine Defektdeckung (z.B. Spalthauttransplantation) zu unterscheiden.

Folgende Aspekte sollten bei der Entscheidung zur jeweiligen Rekonstruktion Beachtung finden:

- Resektionsstatus/Rezidivwahrscheinlichkeit
- kurativer-/palliativer Ansatz
- adäquate Weichgeweberekonstruktion (z.B. besondere Anforderungen der Fußsohle)
- sichere Bedeckung rekonstruierter / freiliegender Gefäße, Nerven, Sehnen
- optimaler Zeitpunkt zur Durchführung funktioneller Rekonstruktionen (einzeitig/mehrzeitig)
- Berücksichtigung möglicher Folgen adjuvanter Therapie und hier insbesondere Bestrahlungsfolgen, da eine adjuvante Strahlentherapie die Heilung des rekonstruierten Gewebes (z. B. Nerven- und Gefäßinterponate) beeinträchtigen kann (siehe Empfehlungen 5.56 und 5.57)
- Prophylaxe der Ausbildung einer Seromhöhle
- primäre Wundheilung (Verzögerung adjuvanter Behandlung)

Hierzu kann eine einfache Mobilisation der Wundränder, welche zur Sicherstellung der Durchblutung an den Extremitäten subfaszial vorgenommen wird (sog. Vorschubklappen), Verwendung finden. In der Mehrzahl der Fälle ist dies z.B. an der häufigsten Lokalisation, dem Oberschenkel, für einen sicheren Wundverschluss ausreichend. Am Abdomen kann die Mobilisation der Wundränder auch in der Ebene der Scarpa-Faszie (Fascia abdominalis superficialis) erfolgen.

Die Drainagen sollten nahe zum Wundrand ausgeleitet werden, so dass im Falle einer notwendigen Nachresektion der ehemalige Drainagekanal ohne ausgedehnte Hautexzision mitentfernt werden kann. Zur Prophylaxe der Ausbildung einer Seromhöhle sollten Drainagen in das ehemalige Tumorbett eingelegt und auf eine konsequente Blutstillung beim operativen Vorgehen geachtet werden. Bei der postoperativen Behandlung ist zudem auf eine suffiziente Kompressionstherapie zu achten.

Zur Rekonstruktion der resezierten Weichgewebe eignen sich generell alle Techniken von der Spalthauttransplantation bis zur freien, mikrochirurgisch anastomosierten Lappenplastik. Bei der Wahl der entsprechenden Technik sollte neben tumorspezifischen und patientenbezogenen Faktoren auch das postoperative Procedere berücksichtigt werden. Funktionell kann im Bereich der Fußsohle eine Spalthaut besser als eine Lappenplastik sein, die zu stark aufrägt. Umgekehrt bietet die Spalthaut im Bereich des Gesäßes nicht genügend Weichgewebepolster, um schmerzfrei sitzen zu können [306]. Im Bereich der Kopfhaut können die meisten Defekte durch Spalthaut oder Rotationslappenplastiken gedeckt werden. Tiefere Defekte bis auf den Schädelknochen können durch freie Lappenplastiken sicher gedeckt werden.

Prinzipiell ist trotz der aufwändigeren Technik eine freie oder gestielte Lappenplastik einer Spalthauttransplantation vorzuziehen, da so eine allschichtige Weichgeweberekonstruktion resultiert und ein stabiler Haut-Weichgewebemantel geschaffen wird. Eine Spalthauttransplantation ist insbesondere bei angestrebter postoperativer Radiotherapie nicht ausreichend zur Herbeiführung eines dauerhaften Wundverschlusses [307]. Postoperative Wundheilungsstörungen treten nach adjuvanter Radiotherapie besonders häufig auf [308, 309].

Die Weichgeweberekonstruktion muss auch die Frage eines möglichen Rezidivs bedenken: während klassische myokutane Lappenplastiken, wie der Latissimus-Lappen, lebenslang ihre Durchblutung über den Stiel erhalten, randomisiert ein moderner Perforatorlappen innerhalb von 3 Monaten. So kann im Rezidivfall ohne

drohenden Durchblutungsverlust längs oder quer durch den Lappen inzidiert werden [152, 307, 310].

Die funktionelle Wiederherstellung, beispielsweise der Streckfunktion der Hand nach proximaler Resektion des N. radialis mittels Radialisersatzplastik, kann einzeitig (im Rahmen der Tumoroperation) oder zweizeitig erfolgen. Oftmals bietet die einzeitige Vorgehensweise eine Verkürzung des operativen Procedere und den Beginn der onkologischen Nachsorge und verbessert zudem das funktionelle Ergebnis [152].

Umgekehrt gilt es, nach einer adjuvanten Radiatio die Strahlenwirkung auf das Gewebe zu berücksichtigen, die oftmals für motorische Ersatzplastiken schlechte Voraussetzungen bieten, während die Bestrahlung einer bereits erfolgten Ersatzplastik tendenziell eher gut toleriert wird [152].

Insbesondere die Indikation zur Rekonstruktion von Gefäßen verlangt eine enge Abstimmung mit Strahlentherapeuten und Gefäßchirurgen. So geht die Bestrahlung eines Gefäßersatzes mit einer deutlich erhöhten Rate an Thrombosierungen einher [309]. Allerdings scheint eine adjuvante Bestrahlung 6 Wochen vor dem Eingriff sicher zu sein und beeinträchtigt z.B. nicht den Durchfluss von mikrovaskulären Gefäßanastomosen [311].

Die Amputation einer betroffenen Extremität sollte immer auch unter dem Aspekt der rekonstruktiven Chirurgie betrachtet werden. Fortgeschrittene oder exulzierende Rezidivtumoren, die langstreckige Infiltration von funktionell wichtigen Nerven und Gelenken können Indikationen zur Amputation darstellen, die Entscheidung hierfür sollte jedoch immer eine Einzelfallentscheidung sein und patientenbezogen erfolgen. Die Indikationsstellung zu einer Amputation sollte in der interdisziplinären Tumorkonferenz eines Sarkomzentrums gestellt werden, wo alle Extremitäten-erhaltenden Optionen vorher eruiert werden sollen.

Durch die moderne Endoprothetik kann selbst bei fortgeschrittenen Tumoren mit knöcherner Infiltration oftmals unter Erhalt der Extremität operiert werden [312]. Die segmentale Infiltration zentraler Nerven stellt ebenfalls keine primäre Indikation zur Amputation dar. Nach intensiver physiotherapeutischer Nachbehandlung zeigten Patienten mit Weichgewebesarkomen und Resektion des N. ischiadicus ein gutes funktionelles Ergebnis [183].

Sollte eine Amputation indiziert sein, kann sie in der chirurgischen Abteilung des Sarkomzentrums oder eines heimatnahen Krankenhauses erfolgen, welche dann auch die weitere prothetische Versorgung einleitet.

5.3. Standards vor der histopathologischen Beurteilung des Resektats

5.3.1. Markierung des Resektats

5.60.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das operativ entnommene Resektat soll als Mindestanforderung durch den Operateur so mit Fadenmarkierungen versehen werden, dass eine dreidimensionale Orientierung für den Pathologen möglich ist. Gegebenenfalls ist eine Schemazeichnung zur Entnahmelokalisation beizufügen.
	Starker Konsens

5.61.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Übersendung des operativ entnommenen Resektats sollte von einer entsprechenden radiologischen Bildgebung begleitet sein, mit dem das übersandte Resektat korreliert werden kann. Dies erleichtert dem Pathologen nicht nur die Orientierung, sondern auch die makroskopisch für das Grading notwendige prozentuale Abschätzung des Nekroseausmaßes.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die adäquate Aufarbeitung eines lokalisierten Weichgewebe-/Knochtumors setzt voraus, dass der Pathologe das vom Chirurgen übersandte ex-situ-Präparat dreidimensional orientieren kann. Optimal ist die Übersendung des Resektats mit einer entsprechenden Bildgebung mit intraoperativen digitalen Fotografien und radiologischen Bildern. In der Praxis wird dies häufig nicht gewährleistet sein. Die Mindestanforderung ist daher die Übersendung des Präparats mit einer entsprechend vorbereiteten standardisierten Schemazeichnung, in die das Resektat eingezeichnet wird. In diesem sollen dann auch die entsprechenden Markierungen des Operateurs erläutert werden, idealerweise nach einem interdisziplinär konsentierten Standard (z. B. bei Fadenmarkierungen lang-lateral, kurz-kranial etc.).

5.3.2. Versand des Resektats

5.62.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die unverzügliche Übersendung des operativ entnommenen Resektats soll angestrebt werden, idealerweise in frischem, unfixierten Zustand. Für die Entnahme von Frischgewebe soll eine schriftliche Einwilligung des Patienten im Voraus eingeholt werden.
	Starker Konsens

5.63.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ist eine unfixierte Übersendung des operativ entnommenen Resektats im Frischzustand aus lokalen Gründen nicht möglich, so soll eine Fixierung in einer ausreichenden Menge gepuffertem 4%igen Formalin erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Das operativ entnommene Präparat soll so schnell wie möglich in die Pathologie überbracht werden. Die unfixierte sofortige Übersendung ermöglicht die Entnahme von Frischgewebsproben für die Biobank, was für die weitere Analytik und für Forschungszwecke von erheblichem Vorteil ist. Die Asservierung von Frischgewebe für die Biobank setzt eine entsprechende schriftliche Einwilligung des Patienten voraus, welche je nach den lokalen Regelungen entweder bereits bei Aufnahme (z. B. im Aufnahmevertrag) oder präoperativ zusammen mit der Operationsaufklärung eingeholt werden soll.

Sollte aufgrund der lokalen Verhältnisse eine sofortige Übermittlung des Resektats im unfixierten Zustand nicht möglich sein, so ist die Fixierung des Materials in einer ausreichenden Menge von gepuffertem 4%igem Formalin zu gewährleisten (ausreichend bedeutet, dass das Präparat in einer solchen Menge Formalin übersandt wird, dass das Präparat in einem ausreichend großen Gefäß schwimmt).

5.3.3. Aufarbeitung

5.64.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Entnahme von Gewebe aus dem operativ entnommenen Resektat soll eine Farbmarkierung der Resektionsränder erfolgen, um später den R-Status bestimmen zu können.
	Starker Konsens

Hintergrund

Nach Ankunft des unfixierten oder fixierten Präparats sollte dieses in der Pathologie unverzüglich von einem mit dem Zuschnitt von Weichgewebe-/Knochentumoren vertrauten Pathologen inspiziert werden. Hierbei wird die Art der weiteren Aufarbeitung festgelegt. Bei Frischgewebe erfolgen die unverzügliche Entnahme von Tumor- und Normalgewebe und die sofortige Überführung der Proben in die Biobank. Bei fixiertem Material sollte die Menge des Formalins kontrolliert und ggf. modifiziert werden. Bei großen Präparaten kann es sinnvoll sein, diese nach den internen Standards des Instituts vor der weiteren Fixierung mehrfach einzuschneiden, um eine adäquate Fixierung zu gewährleisten. Hierfür ist Voraussetzung, dass die anatomische Orientierung des Resektats durch die angebrachten Markierungen und die mitgesandte Bildgebung möglich ist. Vor dem Einschneiden des Präparates sollen die entsprechenden Resektionsränder zuvor farblich markiert werden, um die Beurteilung der Resektionsränder bei der späteren Aufarbeitung nicht zu gefährden.

Bei der weiteren Aufarbeitung nach hinreichender Fixierung (zumeist über Nacht) sind dann systematische Farbmarkierungen der klinisch relevanten Resektionsränder obligatorisch. Anschließend erfolgt eine Lamellierung des Präparats in gleichmäßige, ca. 1 bis 1,5 cm dicke Scheiben entsprechend der Achsenführung der beigefügten Bildgebung. Dies erlaubt eine Korrelation von Bildgebung und Pathologie. Anschließend erfolgt eine Fotodokumentation der so entstandenen Tumorscheiben, bevor eine weitere systematische Einbettung stattfindet. Als Faustregel für die Mindestmenge an einzubettenden Proben gilt die Entnahme von mindestens einem Block pro Zentimeter des maximalen Tumordurchmessers. Zusätzlich sollen die Beziehungen des Tumors zu relevanten Resektionsrändern und klinisch markierten relevanten anatomischen Strukturen mittels Gewebeentnahme dokumentiert werden. Ebenfalls ist beim Zuschnitt die Ausdehnung von Tumornekrosen in Prozent festzuhalten.

5.3.4. Aufarbeitung nach präoperativer Vortherapie

Nach präoperativer Strahlen- und/oder Chemotherapie kommt der Korrelation des Resektats mit der Bildgebung eine besondere Bedeutung zu, denn nur so ist gewährleistet, dass das Ausmaß des Ansprechens auf die Therapie adäquat dokumentiert werden kann. Dies gilt insbesondere auch für Tumoren mit Knochenbeteiligung, bei denen die Präparateradiographie - idealerweise in der Pathologie - eine besonders große Rolle spielt. Die möglichst präzise Abschätzung des prozentualen Anteils vitalen Resttumors (z. B. nach Salzer-Kuntschik [313]) ist für die Prognose und Therapieplanung von Knochentumoren von höchster Bedeutung und setzt eine systematische Aufarbeitung des Präparates voraus. Für Weichgewebetumoren wurden von der EORTC-STBSG 2016 ebenfalls Standards der Präparateaufarbeitung und der Beurteilung des Tumoransprechens vorgeschlagen [107], in dem der Anteil anfärbarer Resttumorzellen abgeschätzt wird. Die prognostische und prädiktive Bedeutung dieses Scores muss in prospektiven klinischen Studien noch geprüft werden.

5.4. Strahlentherapie: Sarkome der Extremitäten und des Körperstamms

5.4.1. Strahlenempfindlichkeit von Weichgewebesarkomen

Entgegen der immer noch weit verbreiteten Auffassung, dass Weichgewebesarkome strahlenresistent seien, weisen experimentelle und klinische Daten darauf hin, dass die Strahlensensibilität von Sarkomen ungefähr der Strahlenempfindlichkeit von HPV-negativen Plattenepithelkarzinomen entspricht [314-316]. Weichgewebesarkome lassen sich daher auch mit einer alleinigen hochdosierten Radiotherapie (> 66 Gy) langfristig lokal kontrollieren, insbesondere bei < 10 cm großen Befunden [317]. Allerdings schrumpfen Weichgewebesarkome nach Strahlentherapie sehr langsam und residuelle Raumforderungen können noch jahrelang nachweisbar sein. Nach präoperativer Bestrahlung kommt es daher nur selten zur Volumenabnahme, obwohl histologisch häufig hohe Nekroseanteile induziert werden [318, 319]. Unterschiede der Strahlenempfindlichkeit verschiedener histologischer Subtypen sind nicht reproduzierbar nachgewiesen. Klinische Daten weisen auf eine unterdurchschnittliche Strahlenempfindlichkeit von malignen peripheren Nervenscheidentumoren [138] und eine überdurchschnittliche Empfindlichkeit von synovialen Sarkomen hin. Besonders strahlensensitiv ist auch das myxoide Liposarkom [320]. Bei dieser Entität sollte eine neoadjuvante Strahlentherapie bevorzugt berücksichtigt werden. Der Malignitätsgrad korreliert nicht mit der Strahlenempfindlichkeit.

5.4.2. Postoperative Strahlentherapie (Extremitäten, Körperstamm, nicht retroperitoneal)

5.65.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei gut differenzierten (G1) Weichgewebesarkomen, die allseits im Gesunden reseziert wurden, sollte auf eine postoperative Strahlentherapie verzichtet werden.
	Konsens

5.66.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei G2 und G3 Weichgewebesarkomen soll eine prä- oder postoperative Strahlentherapie erfolgen.
GRADE	[321-324]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben (Follow-up: 16 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Krankheitsspezifisches Überleben (Follow-up: 76 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben low-grade STS (Follow-up: 67 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Lokalrezidiv (Follow-up: 76 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Frei von weit entfernten Metastasen (Follow-up: 76 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Follow-up: 240 Monate) ¹
⊕⊕⊕⊕ moderate	Lokalrezidiv (Follow-up: 232,7 Monate) ¹
	¹ [321]
	Starker Konsens

5.67.	Konsensbasiertes Statement
EK	Im Fall einer R1- oder R2-Resektion ersetzt die Bestrahlung die Nachresektion nicht.
	Starker Konsens
5.68.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unabhängig vom Ergebnis der Nachresektion soll bei nicht erfolgter präoperativer Strahlentherapie bei G2 und G3 Weichgewebesarkomen eine postoperative Strahlentherapie erfolgen.
	Starker Konsens
5.69.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die postoperative perkutane Strahlentherapie sollte innerhalb von 3-6 Wochen nach der Operation beginnen oder nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie. Im Falle einer postoperativen Brachytherapie sollte diese 5 Tage nach der Operation begonnen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

In randomisierten Studien, in denen ganz überwiegend R0 (86 %) resezierte Weichgewebesarkome behandelt wurden, konnten Yang et al. [195] für die adjuvante perkutane Strahlentherapie (45 Gy/1,8 Gy Einzeldosis + 18 Gy/1,8 Gy Einzeldosis Boost) und Pisters et al. [322] für die adjuvante Brachytherapie (45 Gy low dose rate) zeigen, dass sich die lokale Rückfallrate durch die Strahlentherapie hochsignifikant senken lässt. In der letzteren Studie betrug bei Patienten mit G2/G3 Sarkomen die lokale Kontrollrate mit Brachytherapie 89 % gegenüber 66 % ohne Brachytherapie ($p=0,0025$). Die Bestrahlung war allerdings ohne Einfluss bei G1 Sarkomen ($p=0,49$) [322].

Weitere randomisierte Studien mit dieser Fragestellung wurden nicht durchgeführt. Analysen aus großen prospektiven Datenbanken haben den deutlichen Effekt der adjuvanten Strahlentherapie auf die lokale Rückfallrate bestätigt [161]. Lediglich bei kleinen (T1), im Subkutangewebe liegenden Tumoren mit niedriger Malignität, die weit im Gesunden reseziert wurden, konnte keine signifikante Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle festgestellt werden. In einer Metaanalyse mit 3.155 Patienten überwiegend aus Kohortenanalysen (nur 4,5 % randomisiert) konnten Albertsmeier et al. [325] zeigen, dass die adjuvante Strahlentherapie die lokale Rückfallrate halbiert (Odds Ratio 0,49 [95 % CI 0,31–0,77]).

Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil konnte in den randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden. Die Fallzahlen in den Studien waren zum Nachweis eines Überlebensvorteils aber auch zu klein. Auch in den großen Datenbanken und deren Metaanalyse [325] ergab sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. Eine mögliche Ursache für den fehlenden Überlebensvorteil, trotz deutlich verbesserter lokaler Tumorkontrolle, könnte der sogenannte „prescription bias“ sein, d.h. die

Tendenz in nicht randomisierten Vergleichen die Strahlentherapie bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko häufiger einzusetzen. Qu et al. [326] haben die verfügbaren Studien nach dem „risk of bias“ stratifiziert, indem sie aus den Raten der R1-Resektionen und der G3-Tumoren in den Therapiearmen im Vergleich zu den Kontrollarmen der Untersuchungen den „risk of bias“ quantifiziert haben. Insgesamt wurden 5 Studien mit verfügbaren Hazard Ratios und einem sehr geringen „risk of bias“ (0,9–1,1) identifiziert. Für diese Studien mit geringem Bias (n = 2.294) ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten der adjuvanten Strahlentherapie (Hazard Ratio 0,65 [95 % CI 0,52–0,82], p < 0,001).

Im Falle einer R1-Resektion ist die Lokalrezidivrate nach adjuvanter Strahlentherapie ungefähr um den Faktor 2-3 gegenüber einer R0-Resektion erhöht, verbunden mit einem schlechteren Gesamtüberleben [138]. Bei vorhersehbarer R1-Resektion sind daher neoadjuvante Behandlungskonzepte interdisziplinär zu diskutieren. Eine Nachresektion wird als sinnvoll angesehen, sofern diese chirurgisch mit vertretbarer Morbidität möglich ist. Ist eine Nachresektion nur unter Inkaufnahme einer deutlichen Funktionseinbuße möglich, z. B. einer Amputation, sollten Risiko und Nutzen gegeneinander abgewogen werden. Nach R1-Resektionen im Bereich der Extremitäten werden lokale Rückfallraten zwischen 15 % – 35 % berichtet, trotz additiver Strahlentherapie. DeLaney et al. [327] konnten in einer retrospektiven Auswertung zeigen, dass Strahlendosen von > 64 Gy nach R1-Resektion die lokale Rückfallrate von 29 % auf 13 % (p < 0,01) reduzieren.

Einen Sonderfall stellt die Subgruppe der atypischen lipomatösen Tumoren (G1 Liposarkom) dar. Die French Sarcoma Group (FSG) analysierte retrospektiv 283 Patienten von denen 132 eine adjuvante Strahlentherapie erhalten hatten [328]. Bei Lokalisation der Entität an den Extremitäten konnte eine adjuvante Strahlentherapie nach R0-Resektion die Lokalrezidivrate nicht signifikant verringern (HR 1). Nach marginaler Resektion reduzierte die additive Strahlentherapie die lokale Rückfallrate dagegen signifikant (HR 6,49 (1,89–22,25), p<0,003). Für die Lokalisation am Körperstamm war das Kollektiv zu klein (n=25), um eine valide Aussage zu machen.

Das Zeitintervall zwischen der Resektion und dem Beginn der postoperativen Strahlentherapie lag bei der Majorität der in den Studien und Datenbanken registrierten Patienten zwischen 3 Wochen und 2 Monaten. Da residuelle Tumorzellen postoperativ weiter proliferieren können, ist ein zeitnahe Beginn der postoperativen Strahlentherapie anzustreben. Allerdings sollte die Wundheilung weitestgehend abgeschlossen sein, so dass die Bestrahlung frühestens 3 Wochen nach der Operation beginnen kann.

Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten wie z. B. beim Mammakarzinom [329] und bei Kopf-Hals-Tumoren [330], ist der negative Effekt eines langen Intervalls zwischen Chirurgie und Beginn der Strahlentherapie wissenschaftlich nicht gut belegt. Das liegt vor allem daran, dass dieser Zusammenhang bisher nur in kleinen Kollektiven [331–333] untersucht wurde, in denen nur wenige Patienten ein langes Intervall zwischen Operation und Strahlentherapie aufwiesen. Angesichts der eindeutigen Daten bei anderen Tumorentitäten und in Abwesenheit eines plausiblen Grundes, warum residuelle Zellen von Weichgewebesarkomen nicht postoperativ proliferieren sollten, wird ein zeitnahe Beginn der Strahlentherapie möglichst innerhalb von 6 Wochen nach Resektion empfohlen. Die adjuvante Brachytherapie wurde in der randomisierten Studie von Pisters et al. [323] 5 Tage nach der Chirurgie begonnen. Ein früherer Beginn war mit einer erhöhten akuten Komplikationsrate verbunden.

5.4.3. Präoperative Strahlentherapie (Extremitäten, Körperstamm, nicht retroperitoneal)

5.70.	Evidenzbasiertes Statement
	Die prä- oder postoperative Strahlentherapie ist mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert. Es gibt Hinweise, aber keine Belege, dass der Überlebensvorteil bei einer präoperativen Strahlentherapie größer ist als bei einer postoperativen Strahlentherapie.
GRADE ⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕ low	[334] Gesamtüberleben (Follow-up: 39,6 Monate) Lokalrezidiv (Follow-up: 39,6 Monate)
	Starker Konsens

5.71.	Evidenzbasiertes Statement
	Sarkome der Extremitäten: Eine präoperative Strahlentherapie (50 Gy/25 Fraktionen) senkt die Lokalrezidivrate trotz geringerer Gesamtdosis ebenso effektiv wie eine höher dosierte postoperative Strahlentherapie (66 Gy/ 33 Fraktionen).
GRADE ⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕ low	[334] Gesamtüberleben (Follow-up: 39,6 Monate) Lokalrezidiv (Follow-up: 39,6 Monate)
	Starker Konsens

5.72.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die chirurgische Resektion nach präoperativer Strahlentherapie soll erst nach Abklingen der akuten Strahlenreaktion frühestens 3 Wochen und sollte nicht später als 8 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die präoperative Strahlentherapie mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie wurde ursprünglich bei großen, nicht oder grenzwertig resektablen Weichgewebesarkomen in Rahmen von Fallsammlungen und Phase-II-Studien eingesetzt. Bei den meisten der Weichgewebesarkomen traten in > 90 % des Tumolvolumens Nekrosezonen auf. Bei einem kleineren Teil der Sarkome waren histopathologisch keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisbar. Studien mit zusätzlicher Chemotherapie oder 2x täglicher Bestrahlung berichteten über durchschnittlich höhere Nekroseraten als nach alleiniger konventionell-fraktionierter Strahlentherapie [318, 319]. Gerade das myxoide Liposarkom zeigt häufig ein gutes Ansprechen auf eine neoadjuvante Strahlentherapie mit erheblicher Tumorregredienz: derzeit wird eine präoperative Strahlentherapie mit nur 36 Gy im Rahmen einer prospektiven Studie geprüft (NCT02106312). Diese

Beobachtungen waren Ausgangspunkt, um auch bei gut resektablen Weichgewebesarkomen die präoperative Strahlentherapie zu testen.

O'Sullivan et al. [334, 335] randomisierten Patienten (n = 188) mit resektablen Weichgewebesarkomen der Extremitäten entweder zu einer präoperativen Strahlentherapie mit 50 Gy in 25 Fraktionen oder zu einer postoperativen Strahlentherapie mit 64 Gy in 32 Fraktionen. Trotz der um gut 20 % niedrigeren präoperativen Dosis, waren die lokale Tumorkontrolle und die Fernmetastasierungsrate gleich. Das Gesamtüberleben war im präoperativen Arm signifikant besser. Ursächlich hierfür war eine geringe Sterblichkeit an nicht-Sarkom-bedingten Todesfällen. Nach präoperativer Strahlentherapie kam es doppelt so häufig zu Wundheilungsstörungen wie im Kontrollarm (35 % vs. 17 %, $p < 0,001$). Allerdings waren davon ganz überwiegend nur Patienten mit Weichgewebesarkomen der unteren Extremität betroffen. Grad-III-IV-Spätfolgen der Strahlentherapie (Ödem, Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit oder subkutane Fibrosen) traten seltener im präoperativen Arm auf, wahrscheinlich als Folge der geringeren Strahlendosis und der signifikant kleineren Strahlenfelder durch das präoperativ besser definierbare Zielvolumen [336].

Sampath et al. [337] wertete ein Kollektiv von 816 gut dokumentierten Sarkompatienten mehrerer großer Zentren multivariat bezüglich des Effekts einer prä- versus einer postoperativen Strahlentherapie aus (50,4 Gy vs. 60 Gy in 1,8 Gy–2,0 Gy Einzeldosis). Die präoperative Strahlentherapie resultierte in einem signifikant besseren Fernmetastasen-freien und Gesamtüberleben bei gleichem Effekt bezüglich der lokalen Rückfallrate. Gingrich et al. [160] analysierten die Daten von Patienten mit Sarkomen der Extremitäten der National Cancer Database (USA). 14.263 wurden nur chirurgisch behandelt. Präoperativ hatten 3.309 und postoperativ 10.397 Patienten eine Strahlentherapie erhalten. Die Rate an R0-Resektion nach präoperativer Strahlentherapie war signifikant ($p < 0,001$) höher (90,1 %) als nach postoperativer Strahlentherapie (74,9 %). Die höhere Rate an R0-Resektionen war ebenso wie der Einsatz der Strahlentherapie mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben verbunden.

In einer Metaanalyse basierend auf einer Reihe von Kohortenstudien und einer randomisierten Studie [325] war die präoperative Strahlentherapie im Vergleich zur postoperativen Strahlentherapie mit einer signifikant geringeren lokalen Rückfallrate (n=1663, Odds ratio: 0,67, 95 % CI 0,49–0,92) und einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben verbunden [n = 1486, Odds ratio: 0,67, 95 % CI 0,47–0,94]. Die Rate der postoperativen Wundheilungsstörungen war allerdings erhöht [Odds ratio: 2,92, 95 % CI 1,74–4,88]. Zusammenfassend ergeben sich aus den großen Datenbasen Hinweise, dass die präoperative Strahlentherapie bessere onkologische Ergebnisse ergibt als eine postoperative Strahlentherapie, wobei die bisher verfügbaren Daten sich vorwiegend auf Sarkome mit mehr als 5 cm Durchmesser und hohem Malignitätsgrad beziehen. Bei diesen Tumoren ist eine präoperative Strahlentherapie eine sinnvolle Option.

5.73.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Falle einer präoperativ wahrscheinlichen oder intraoperativ belegten R1/R2 Resektion kann eine intraoperative Strahlentherapie (IORT) als Boost erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Falls trotz präoperativer Strahlentherapie eine R1-Resektion erfolgt, ist wissenschaftlich ungesichert, ob eine postoperative Dosisaufsättigung (Boost) die Therapieergebnisse verbessert. Da die Chance besteht, dass die verbliebenen mikroskopischen Tumorzellresiduen durch die präoperative Strahlentherapie im weiteren Verlauf noch postmitotisch absterben, ist eine R1-Resektion nach präoperativer Bestrahlung nicht mit einem sehr hohen Lokalrezidivrisiko verbunden.

Dagan et al. [338] beobachteten in einer Gruppe von 17 Patienten nach präoperativer Strahlentherapie (50 Gy/25 Fraktionen) und anschließender R1-Resektion lediglich ein Lokalrezidiv, welches nach knapp 9 Jahren auftrat. Al Yami et al. [339] verglich beide Vorgehensweisen in einer retrospektiven Aufarbeitung von 93 Patienten mit R1-Resektion nach präoperativer Strahlentherapie mit 50 Gy in 15 Fraktionen. Die lokale Rückfallrate nach 7 Jahren betrug 34 %, wenn ein Boost von 16 Gy appliziert wurde (n = 41) und 19 %, wenn kein Boost gegeben wurde (n = 52, p = 0,13). Bekannte Risikofaktoren für lokale Rezidive waren in beiden Gruppen ungefähr gleich verteilt. Selbst wenn ein Selektionsbias zu Ungunsten der mit einem Boost therapierten Gruppe angenommen wird, deuten die Daten nicht auf einen Vorteil durch einen postoperativen Boost hin. Eine R1-Resektion nach präoperativer Bestrahlung ist im Gegensatz zur postoperativen Strahlentherapie nicht mit einer wesentlich erhöhten Lokalrezidivrate verbunden.

Aufgrund der vorliegenden Daten und aus strahlenbiologischen Überlegungen heraus kann ein Boost nicht routinemäßig empfohlen werden. Eine intraoperative Strahlentherapie oder eine wenige Tage nach der Operation beginnende Brachytherapie ist wegen der hohen lokalen Dosis und des geringen Zeitabstandes zur präoperativen Strahlentherapie theoretisch effektiver. Die vorliegenden Erfahrungen [340] sind allerdings zu gering, um einen klinischen Vorteil belegen zu können.

5.4.4. Strahlentherapie bei Weichgewebesarkomen des Körperstamms (nicht retroperitoneal/viszeral)

5.74.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Sarkomen des Körperstammes (nicht RPS) soll die Strahlentherapie analog zu den Weichgewebesarkomen der Extremitäten erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Randomisierte Studien zum Stellenwert einer prä- oder postoperativen Strahlentherapie sind für Weichgewebesarkome in dieser Lokalisation nicht vorhanden. In den größeren prospektiven Fallsammlungen [161] und der Metaanalyse [325] aus diesen Fallsammlungen wurden die Ergebnisse der Weichgewebesarkome des Körperstammes mit denen der Extremitäten zusammengefasst, da sich für den Effekt einer Strahlentherapie keine unterschiedlichen Effekte ergaben. Wie bei den Weichgewebesarkomen der Extremitäten halbiert eine prä- oder postoperative Strahlentherapie die lokale Rückfallrate. Zur Beurteilung eines möglichen Effektes auf das Gesamtüberleben sind die verfügbaren Daten nicht geeignet. Nach präoperativer Strahlentherapie wird keine wesentlich erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen beschrieben [341]. Es ist als wahrscheinlich anzusehen, dass sich die Effekte einer

zusätzlichen Strahlentherapie nicht relevant von denen bei der Behandlung von Weichgewebesarkomen der Extremität unterscheiden.

5.4.5. Strahlentherapie bei nicht resektablen Tumoren oder nach R2-Resektion

5.75.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei primär oder nach neoadjuvanter Therapie nicht mit vertretbarer Morbidität resektable Tumoren sollte eine lokale Strahlentherapie alleinig oder auch in Kombination mit simultaner Chemotherapie und/oder Hyperthermie interdisziplinär diskutiert werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei nicht resektablen Weichgewebesarkomen oder nach R2-Resektion wurde die Radiotherapie in einigen Fallsammlungen auch hochdosiert in kurativer Intention eingesetzt. In der größten Fallserie [317] bestehend aus 112 Patienten konnte gezeigt werden, dass eine dauerhafte lokale Tumorkontrolle mit der alleinigen Bestrahlung bei einem relevanten Anteil der Patienten erreichbar ist. Sofern sich diese Patienten nicht für eine neoadjuvante Therapie eignen bzw. auch nach neoadjuvanter Therapie ein nicht mit vertretbarer Morbidität resektabler Befund verbleibt kann die Strahlentherapie alleinig oder in Kombination mit Chemotherapie und/oder lokaler Hyperthermie als lokal definitive Therapie erfolgreich eingesetzt werden [342-344].

5.4.6. Präoperative Strahlentherapie in Kombination mit systemischer Therapie bei primär nicht oder nur marginal resektablen Tumoren

Der Stellenwert einer neoadjuvanten Chemotherapie simultan und sequentiell zu einer präoperativen Strahlentherapie, wurde bei lokal-fortgeschrittenen oder primär nicht als komplett resektabel eingestuft Weichgewebesarkomen in insgesamt 17 Phase-I-II-Studien und Fallserien untersucht (zur Übersicht: [345]). Dabei wurden durchschnittlich höhere Nekroseraten berichtet als in Fallserien mit alleiniger Strahlentherapie. Die Lokalrezidivrate und das Gesamtüberleben waren im Vergleich zu historischen Kontrollen vorteilhaft. In einigen Fallserien wurden diesen Therapien auch mit einer Tiefenhyperthermie kombiniert mit zum Teil hohen Nekroseraten und im indirekten Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie besseren Ergebnissen [342, 346-350]. In Ermangelung randomisierter Studien, lässt sich die Überlegenheit einer der genannten Therapien jedoch nicht eindeutig belegen. Am besten untersucht sind Adriamycin (Doxorubicin) und Ifosfamid in Kombination als Monosubstanzen oder in Kombination mit Dacarbazin. Ein etabliertes Behandlungsschema, das als Standardtherapie angesehen werden kann, ist bis heute nicht etabliert. Bei gering differenzierten Weichgewebesarkomen (G2-G3) ab einer Größe von ca. > 5cm sollten diese präoperativen Therapiestrategien im Tumorboard in Betracht gezogen werden, insbesondere, wenn das Weichgewebesarkom die Kompartimentgrenze überschreitet, ein Wachstum bis an größere Gefäße oder Nerven oder eine Infiltration von Knochen oder Organen vorliegt.

5.4.7. Strahlentherapie bei retroperitonealen Weichgewebesarkomen (RPS)

Weichgewebesarkome des Retroperitoneums werden häufig erst bei Tumordurchmessern von > 15 cm diagnostiziert, da sich klinische Symptome spät entwickeln. Liposarkome stellen mit Abstand die häufigste Entität dar. Retroperitoneale Liposarkome sind charakterisiert durch ein lokales Größenwachstum und metastasieren seltener in die Lunge als andere Weichgewebesarkome. Der Stellenwert einer prä- oder postoperativen Strahlentherapie bei retroperitonealen Weichgewebesarkomen lässt sich aus den Ergebnissen einer randomisierten Studie sowie retrospektiven und prospektiven Fallsammlungen [270, 351-353] einschätzen

Bei den häufig sehr großen retroperitonealen Tumoren ist es manchmal nicht möglich eine ausreichend wirksame Bestrahlungsdosis unter Einhaltung der Strahlentoleranz der angrenzenden Organe, insbesondere des Dünndarms, postoperativ mit vertretbarem Risiko zu applizieren. Dies betrifft vor allem Patienten mit abdominellen Voroperationen und Fixation des Dünndarms im potentiellen Bestrahlungsgebiet. Die Anwendung neuer Bestrahlungstechniken, insbesondere der intensitätsmodulierten Strahlentherapie hat hier zwar Verbesserungen erbracht, das Problem aber nicht wirklich gelöst.

Postoperativ zur Resektion eines retroperitonealen Sarkoms (adjuvante oder additive Indikation) ergeben sich in der Regel komplex konkav geformte Zielvolumen, mit in Richtung Darm und Mesenterium, aufgrund der nicht seltenen massiv durch die OP veränderten Anatomie schlecht definierbarem Zielvolumen. Das Zielvolumen kann präoperativ sehr viel besser definiert werden. Eine darmschonende Bestrahlung ist gut möglich, da der Tumor den Darm häufig unter Ausbildung einer Konvexität weitgehend aus dem Zielvolumen verdrängt. Es lassen sich daher konformalere Zielvolumenerfassungen erreichen als bei einer postoperativen Strahlentherapie [354]. Vermehrte Wundheilungsstörungen nach einer präoperativen Strahlentherapie von retroperitonealen Weichgewebesarkomen wurden in retrospektiven Vergleichen bisher nicht berichtet [340, 355] und konnten auch in der prospektiv randomisierten STRASS Studie nicht als signifikanter Unterschied gefunden werden (siehe hierzu auch die Darstellung der Ergebnisse der STRASS Studie (Seite 92). Zusammen mit den Ergebnissen prospektiver Fallsammlungen kann als belegt gelten, dass wenn für RPS eine Strahlentherapie indiziert ist (Tumorrezidiv, zu erwartende R2-Resektion) die präoperative Bestrahlung zu einer Reduktion der lokalen intraabdominellen Rückfallrate bei geringer Toxizität führen kann.

Direkte Vergleiche mit anderen präoperativen Therapien wie einer Chemotherapie in Kombination mit Tiefenhyperthermie (Subgruppe einer Phase III Studie [277] oder einer kombinierten Radiochemotherapie (Fallsammlung, einarmige Phase II Studien [356, 357] sind nicht verfügbar. Dabei ist zu beachten, dass in die Therapieprotokolle mit Chemotherapie nur geringer differenzierte (G2, G3) Weichgewebesarkome aufgenommen werden konnten, so dass für gut differenzierte (G1) Weichgewebesarkome ausschließlich belastbare Daten zur alleinigen präoperativen Strahlentherapie verfügbar sind. Ob und welche neoadjuvante Therapie bei retroperitonealen Weichgewebesarkomen durchgeführt werden soll, bleibt eine Ermessensentscheidung, die im interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden sollte.

5.4.8. Durchführung der Strahlentherapie

5.76.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die perkutane, postoperative Strahlentherapie soll so konformal wie möglich erfolgen. Der Einsatz von IMRT/VMAT-Techniken auch mit integriertem Boost sollte bei besserer Konformalität bevorzugt werden.
	Starker Konsens

5.77.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Strahlentherapie soll bezüglich Zielvolumen, Dosierung, und Sicherheitsabständen definierten Anforderungen genügen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die prä- oder postoperative Strahlentherapie sollte im Regelfall als intensitätsmodulierte (IMRT) oder volumenadaptierte Strahlentherapie (VMAT) durchgeführt werden. Eine 3D-geplante Therapie führt in den meisten Fällen selbst bei konvexen Zielvolumina zu unterlegenen Dosisverteilungen. In einigen Instituten wird auch die IORT oder die Brachytherapie in Multikathetertechnik benutzt. Bei nicht komplett resektablen Tumoren sollte auch eine Protonentherapie überlegt werden. Im Folgenden wird nur auf die Therapie mit Photonen eingegangen.

Nach den Empfehlungen des RTOG-Konsensus-Panels [358] umfasst das klinische Zielvolumen (clinical target volume = CTV) postoperativ das chirurgische Bett bzw. bei präoperativer Bestrahlung den makroskopischen Tumor (gross tumor volume=GTV) in der Ausdehnung der T1-Wichtung im präoperativen MRT mit Kontrastmittel mit einem Sicherheitsabstand von 3 cm in Richtung des Muskelfaserverlaufs (in der Regel longitudinal) und von 1,5 cm in transversaler Richtung des Muskelfaserverlaufs (in der Regel axial). Sofern postoperativ bestrahlt wird, sind die durch die Resektion des Tumors und eventueller rekonstruktiver Maßnahmen bedingten, zum Teil erheblichen Modifikationen der Anatomie zu berücksichtigen, was bei großen Tumoren zu Unsicherheiten in der Definition des CTVs führen kann. Das CTV ist daher im Regelfall postoperativ größer als bei einer präoperativen Therapie mit eindeutig definierbaren CTV.

Die früher bei hochmalignen Weichgewebesarkomen vorgeschlagenen longitudinalen Sicherheitssäume von bis zu 10 cm beim Vorliegen einer präoperativen Schnittbildgebung sind nicht mehr adäquat. Kein Konsens besteht, ob die bei vielen Patienten in der T2-Wichtung erkennbare peritumorale Ödemzone in das CTV einbezogen werden sollte. Wenn durch die Vergrößerung des Zielvolumens keine wesentlich erhöhte Morbidität der Strahlentherapie zu erwarten ist, sollte diese ins CTV eingeschlossen werden. In der RTOG-0630-Studie (Phase II) wurden für eine präoperative Radiotherapie mit 50 Gy in 25 Fraktionen reduzierte Sicherheitsabstände prospektiv untersucht [359]: Bei G2-G3-Weichgewebesarkomen mit weniger als 8 cm Ausdehnung und allen G1-Sarkomen wurden die Sicherheitsabstände für das CTV auf longitudinal 2 cm und axial 1 cm reduziert. Für G2-G3-Tumoren > 8 cm wurden 3 cm longitudinal und 1,5 cm axialer Sicherheitsabstand verwendet. Für die PTV wurden

unter der Voraussetzung der Anwendung einer bildgeführten Strahlentherapie 5 mm Sicherheitsabstand benutzt. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren wurden 5 Lokalrezidive (alle G3) beobachtet. Alle Rückfälle waren innerhalb der 95 % Isodose, 3 nach R1-Resektion. Die Studie belegt, dass die reduzierten Sicherheitsabstände bei einer präoperativen Therapie als sicher einzustufen sind und klinisch eingesetzt werden sollten. Die berichteten späten Nebenwirkungen waren deutlich geringer als erwartet.

Klinisches Zielvolumen (CTV) für die postoperative Strahlentherapie

Das CTV für die postoperative perkutane Strahlentherapie [358] umfasst bei gering differenzierten (G2-G3) Weichgewebesarkomen das chirurgische Bett mit einem Abstand von 3 cm longitudinal zur Muskelfaserrichtung und von 1,5 cm axial zur Muskelfaserrichtung. Anatomische Modifikationen aufgrund knöcherner Strukturen oder großer Faszien sind dabei zu beachten. Eventuell vorhandene Ödemzonen im präoperativen MRT sind mit in das CTV einzuschließen. Bei sehr großen Ödemzonen ist klinisch zu entscheiden, ob die zusätzliche Morbidität durch die Ausweitung des CTVs im vernünftigen Verhältnis zum möglichen Nutzen steht.

Bei gut differenzierten (G1) Weichgewebesarkomen reichen Sicherheitsabstände um das chirurgische Bett von 2 cm longitudinal und 1 cm axial aus.

Das „Boost“-CTV umfasst die ehemalige Tumorregion in der Ausdehnung im präoperativen MRT mit 1,5 - 2 cm longitudinalen und 1,0 - 1,5 cm axialen anatomisch sinnvoll modifizierten Sicherheitsabständen.

Die zusätzlichen Sicherheitsabstände für das Planungszielvolumen (PTV) hängen von der Möglichkeit der Immobilisation der zu bestrahlenden Region beim individuellen Patienten sowie von der Nutzung der an den Linearbeschleunigern verfügbaren Bildgebungen ab. Im Regelfall sind Abstände von 5-10 mm ausreichend. Bei atembeweglichen Regionen sollten ein ITV-Konzept sowie die Möglichkeit einer Atemgetriggerten Strahlentherapie zur Minimierung des PTV überprüft werden.

Bei der postoperativen Brachytherapie umfasst das CTV das chirurgische Tumorbett mit 2 cm longitudinalen (in Muskelfaserrichtung) und 1,5 cm axialen Sicherheitsabstand [322, 323].

Ein zusätzlicher Sicherheitsabstand für das PTV bei guter Fixierung der Katheter ist im Regelfall nicht notwendig.

Zur Vermeidung einer erhöhten Wundheilungskomplikationen sollte die Brachytherapie erst ab dem 5. postoperativen Tag eingeleitet werden [322, 323].

Dosierung bei postoperativer Strahlentherapie

In der postoperativen Situation nach R0-Resektion sind bei perkutaner Strahlentherapie Gesamtdosen von 60 bis 64 Gy (1,8-2,0 Gy Einzeldosis) als Standard anzusehen [195], wobei zunächst 45-50,4 Gy mit den oben beschriebenen Sicherheitsabständen gegeben werden sollten und nachfolgend ein Boost von 10-14 Gy mit isotropen Sicherheitsabständen von 1,0-1,5 cm in Bezug auf die ehemalige Tumorausdehnung. Die empfohlenen Dosierungen mit den o. g. Sicherheitsabständen sind, insbesondere bei retroperitonealen Weichgewebesarkomen, aufgrund notwendiger Dosisrestriktionen durch umliegende Risikoorgane häufig nicht erreichbar. Ob man in dieser Situation mit deutlich reduzierten Sicherheitsabständen oder auf 45-50,4 Gy verringerten Gesamtdosen das lokale Rückfallrisiko wesentlich senkt, ist aus Studien

und Fallserien nicht gut belegbar. Da die Dosiswirkungsbeziehungen bei einer adjuvanten Strahlentherapie als relativ flach anzunehmen sind, wäre zu erwarten, dass man nach R0-Resektion auch mit den erniedrigten Dosen noch effektiv sein kann. Im Falle einer R1-Resektion sollte die Gesamtdosis, sofern möglich, auf 66 Gy erhöht werden. Dosiskompromisse nach R1-Resektion führen nachgewiesenermaßen [327] zu einer deutlich höheren lokalen Rückfallrate.

Für die postoperative Brachytherapie wurde in den Studien entweder 45 Gy in „low dose rate“ oder 36 Gy in „high dose rate“ (10 Fraktionen) innerhalb von 4-6 Tagen appliziert [323], siehe auch Kapitel [5.4.2](#).

Klinisches Zielvolumen (CTV) für die präoperative Strahlentherapie

Bei einer präoperativen Strahlentherapie ist zunächst der makroskopische Tumor (GTV) anhand der Ausdehnung der Schnittbildgebung (MRT mit Kontrastmittel empfohlen, siehe Empfehlung 4.3). Wegen möglicher schwer ausgleichbarer Unterschiede in der Rotation ist es sinnvoll insbesondere an der oberen Extremität auch das Planungs-CT mit Kontrastmittel durchzuführen.

Das CTV für die präoperative perkutane Strahlentherapie umfasst bei hoch malignen Weichgewebesarkomen (G2-3) mit ≥ 8 cm Ausdehnung das GTV mit einem Abstand von 3 cm longitudinal zur Muskelfaserrichtung und von 1,5 cm axial zur Muskelfaserrichtung. Bei Weichgewebesarkomen mit weniger als 8 cm Ausdehnung sowie allen G2 Weichgewebesarkomen umschließt das CTV das GTV mit einem Abstand von 2 cm longitudinal zur Muskelfaserrichtung und von 1 cm axial zur Muskelfaserrichtung. Anatomische Modifikationen aufgrund knöcherner Strukturen oder großer Faszienvläufe sind dabei zu beachten. Eventuell vorhandene Ödemzonen im präoperativen MRT sollten mit in das CTV eingeschlossen werden [359]. Bei sehr großen Ödemzonen ist klinisch zu entscheiden, ob die zusätzliche Morbidität durch die Ausweitung des CTVs im vernünftigen Verhältnis zum möglichen Nutzen steht.

Für das PTV gelten die gleichen Empfehlungen wie für die postoperative perkutane Strahlentherapie (siehe Empfehlungen 5.69. und 5.76).

Cave: Bei ungefähr 20 % der Fälle, insbesondere bei über 10 cm großen Weichgewebesarkomen, kommt es während der präoperativen Strahlentherapie zu einer signifikanten Volumenzunahme des Tumors. Daher sind zumindest wöchentliche Conebeam-CT Kontrollen und ggf. eine Adaptation der Zielvolumina notwendig. Diese ödembedingte Größenzunahme ist nicht als Tumorprogression zu werten.

Dosierung bei präoperativer Strahlentherapie

Bei präoperativer perkutaner Strahlentherapie wurden in den klinischen Fallserien überwiegend Gesamtdosen von 45-50,4 Gy (1,8-2,0 Gy Einzeldosis) eingesetzt. Die Operation erfolgte in den Studien zwischen 4-8 Wochen nach präoperativer Strahlentherapie, weswegen von anderen Intervallen abzuraten ist. Eine Bildgebung nach Abschluss der Strahlentherapie zur Abschätzung des Therapieeffektes ist frühestens nach 3-4 Wochen sinnvoll [334].

5.5. Zusätzliche Therapiemodalitäten

5.5.1. Hyperthermie

Unter Hyperthermie wird in dieser Leitlinie die Anwendung einer Ganzkörperhyperthermie oder einer regionalen Tiefenhyperthermie in Kombination mit einer zytostatischen Chemotherapie und intratumoraler Temperaturmessung verstanden. Für andere Hyperthermieformen liegen keine überprüften Erkenntnisse zum Einsatz bei Weichgewebesarkomen vor.

5.5.1.1. Systemische Ganzkörperhyperthermie

5.78.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die systemische Ganzkörperhyperthermie hat keinen Stellenwert in der Therapie von Patienten mit Weichgewebesarkomen und soll außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei der systemischen Ganzkörperhyperthermie (SGHT) wird der gesamte Organismus erwärmt. Es werden zwei Anwendungsformen unterschieden, die moderate SGHT mit Temperaturen von 40,5 °C und die extreme SGHT mit 41,8 °C. Sie verfolgen das Ziel der Stimulation des Immunsystems und finden Anwendung in der Komplementärmedizin. Die Erwärmung erfolgt durch Ganzkörper-Infrarotbestrahlung in Sedierung und unter Intensivüberwachungsbedingungen. Bislang liegen keine kontrollierten klinischen Studien vor, die den Einsatz der SGHT für Patienten mit Weichgewebesarkomen rechtfertigen.

5.5.1.2. Regionale Tiefenhyperthermie

Technik

Bei der regionalen Tiefenhyperthermie (RHT) erfolgt eine nicht-invasive Erwärmung des Tumors sowie des umgebenden Gewebes auf Temperaturen von 40-43 °C über 60 Minuten durch Einstrahlung elektromagnetischer Wellen. Sie wird aufgrund von chemo- und radiosensibilisierenden Eigenschaften ergänzend zu Standardtherapieverfahren, aber nicht als alleinige Behandlungsmethode eingesetzt. Zusätzlich wird ein Immuneffekt postuliert [360]. Die RHT eignet sich für Tumoren des Beckens und Abdomens sowie für Stamm- oder Extremitätentumoren. Die Abstrahlung der elektromagnetischen Wellen erfolgt im Frequenzbereich von 27 MHz bis etwa 120 MHz über Antennen, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind. Um Reflektionen an der Körperoberfläche zu vermeiden, befindet sich zwischen den Antennen und dem Patienten ein Wasserbolus. Dieser erfüllt zusätzlich die Funktion der Kühlung der Hautoberfläche. Die elektromagnetischen Wellen können innerhalb des Zielgebiets fokussiert werden. Der Temperaturüberwachung kommt eine zentrale Rolle zu. Sie erfolgt möglichst direkt durch in den Tumor eingebrachte Temperatursonden (CT- oder Sonografie-gesteuert) oder bei Beckentumoren näherungsweise über Sonden in Rektum, Blase oder Vagina. Durch die Entwicklung von Hyperthermiesystemen mit integrierter MRT-Bildgebung (MRT-Tiefenhyperthermie-Hybridsystem) ist zunehmend

eine nicht-invasive Thermometrie über temperaturempfindliche MR-Sequenzen möglich.

Für Patienten stellt die RHT eine nebenwirkungsarme und in der Regel gut verträgliche Therapieform dar. Mögliche Belastungen umfassen ein durch den Wasserbolus ausgelöstes Druck- und Engegefühl sowie lokale Missempfindungen durch die Einstrahlung der Radiowellen. Thermische Gewebeschäden treten nur sehr selten in Form von leichten Hautverbrennungen oder Fettgewebnekrosen auf. Patienten mit Herzschrittmachern oder Metallimplantaten im Behandlungsbereich können nicht mit RHT behandelt werden.

Die radiative RHT in Kombination mit neo-adjuvanter Chemotherapie wurde innerhalb einer randomisierten Phase III Studie für den Einsatz von lokal fortgeschrittenen Hochrisikoweichgewebesarkomen geprüft (s. u.). Für die ebenfalls zur lokalen Tumorthherapie eingesetzten kapazitiven Hyperthermiesysteme bestehen keine ausreichenden Erfahrungen über die im Tumor erreichten Temperaturen, so dass sie außerhalb von Studien nicht für die Therapie von Weichgewebesarkomen empfohlen werden können.

Klinische Studien

5.79.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine neo-adjuvante Chemotherapie für Patienten mit Weichgewebesarkomen des Beckens, Abdomens und der Extremitäten sollte/kann mit einer Tiefenhyperthermie kombiniert werden.
GRADE	[275, 277, 361]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben (Follow-up: 98,4 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	DFS (Median Follow-up: 99 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	LPFS (Median Follow-up: 99 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Überleben (Follow up: 135,6 Monate) ITTerleben
⊕⊕⊕⊕ moderate	LPFS (Follow up: 135,6 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	DFS (Follow up: 135,6 Monate)
	Konsens

Hintergrund

Bedingt durch die eingeschränkte Verfügbarkeit der regionalen Tiefenhyperthermie an nur wenigen spezialisierten Kliniken sowie dem gegenüber der Hyperthermie-Studie inzwischen veränderten Chemotherapie-Standard (AI vs. EIA) wurde trotz der positiven Phase 3 Studie mit einem Überlebensvorteil im Rahmen der Abstimmung kein Konsens für eine „sollte“-Empfehlung erzielt. Der Kompromissvorschlag „sollte/kann“ hingegen im Sinne von „Einsatz der regionalen Tiefenhyperthermie im Rahmen neo-adjuvanter Chemotherapiekonzepte falls verfügbar“ fand eine breite Mehrheit.

Der Stellenwert der RHT in Kombination mit systemischer Chemotherapie wurde im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie (EORTC 62961 / ESHO RHT-95) bei Patienten mit Hochrisiko-Weichgewebesarkomen untersucht. Die Patienten erhielten 4 neoadjuvante Zyklen EIA-Chemotherapie bestehend aus Etoposid (250 mg/m²), Ifosfamid (6 g/m²) und Doxorubicin (50 mg/m²) gefolgt von der Operation und, falls möglich, Bestrahlung sowie 4 adjuvante Zyklen EIA-Chemotherapie. Im experimentellen

Arm erhielten die Patienten parallel zu jedem Zyklus EIA-Chemotherapie 2 RHT-Behandlungen (insgesamt maximal 16 RHT). Es wurden 341 Patienten entweder in den Hyperthermie-Arm oder den alleinigen Chemotherapie-Arm (1:1) randomisiert. Einschlusskriterium war das Vorliegen eines Hochrisiko-Weichgewebesarkoms (FNCLCC Grad 2-3, Tumordurchmesser > 5 cm, tiefe Lage im Bezug zur oberflächlichen Faszie) oder dessen Rezidiv. Beachtenswert ist die große Anzahl an Patienten mit retroperitonealen oder intraabdominellen Weichgewebesarkomen (n=192) in der Studie.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 34 Monaten zeigte sich durch die Hinzunahme der Hyperthermie zur neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des lokal progressionsfreien Überlebens (LPFS; Hazard Ratio 0,58; 95 % CI 0,41-0,83; p=0,003), krankheitsfreien Überlebens (DFS; Hazard Ratio 0,70; 95 % CI 0,54-0,92; p=0,011) sowie eine Verdopplung des Therapieansprechens (28,8 % vs. 12,7 %). Das Risiko einer Progression unter präoperativer Chemotherapie war zudem im Hyperthermie-Arm deutlich verringert (6,8 % vs. 20,6 %) [361]. Für Patienten mit retroperitonealen und viszerale Sarkomen (N=149) mit makroskopisch vollständiger Tumorsektion war der Vorteil im LPFS und DFS durch die Hinzunahme der RHT ebenfalls gegeben [275]. Nach Langzeit-follow-up mit einer medianen Beobachtungszeit von 11,3 Jahren war auch das Überleben für die zusätzlich mit RHT behandelten Patienten signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,73; 95 %-CI 0,54-0,98; p=0,04) [362].

Das derzeitige therapeutische Schema bei Hochrisiko-Weichgewebesarkomen an Zentren mit Tiefenhyperthermie-Einrichtungen orientiert sich an dieser Studie. Aufgrund des durch Etoposid bedingten Risikos für die Entwicklung einer sekundären AML und des voraussichtlich geringen Stellenwerts bei der Behandlung von Erwachsenen mit Weichgewebesarkomen wird die EIA-Chemotherapie nicht mehr eingesetzt und dafür Doxorubicin und Ifosfamid (AI) mit RHT kombiniert.

5.5.2. Isolierte Extremitätenperfusion

Das Behandlungsziel der isolierten Extremitätenperfusion (englisch isolated limb perfusion, ILP) ist die lokale Tumorkontrolle und der Extremitätenerhalt bei lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen. Es besteht jeweils eine unterschiedliche Ausgangslage bei Indikationsstellung zur Extremitätenperfusion (s. u.). Alternativ zur Extremitätenperfusion können andere multimodale Therapien oder die Amputation in Erwägung gezogen werden. Das Management hängt stark von Patienten- und tumoreigenen Faktoren sowie bereits durchgeführten Vortherapien ab.

5.5.2.1. Technik der isolierten Extremitätenperfusion (ILP)

Die isolierte Extremitätenperfusion ist eine zugelassene Standardbehandlung [363, 364]. Das technisch aufwendige Verfahren beinhaltet die chirurgische, vaskuläre Isolierung der Extremität mit Etablierung eines gesonderten Kreislaufs unter Vollnarkose und Vollheparinisierung zum Ziel. Innerhalb des Perfusionskreislaufs wird eine milde Gewebhyperthermie von 38-39,5 °C induziert und durch nuklearmedizinische Verfahren sichergestellt, dass keine Leckage zum systemischen Kreislauf besteht. Im Perfusionskreislauf werden 3-4 mg rhTNF α -1a („recombinant human necrosis factor α -1a“, Tasonermin) kombiniert mit 10 mg Melphalan/Liter perfundiertem Extremitätenvolumen über 90 Minuten appliziert. Andere Substanzen kommen nur in Einzelfällen zur Anwendung.

Postoperative Komplikationen wie Rötung, Überwärmung, Blasenbildung und Desquamation der Hornhaut sind typisch. Eine Rhabdomyolyse bis hin zum Kompartmentsyndrom sowie eine kardiale Belastung bei Applikation von rhTNF- α können auftreten [365]. Die Toxizität der Prozedur wird nach Wieberdink klassifiziert [366].

5.5.2.2. **Rekombinanter humaner Tumornekrosefaktor α**

Der Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) ist ein multifunktionales Zytokin, das eine wichtige Rolle bei der angeborenen und erworbenen Immunität spielt. TNF α bindet an zwei verschiedene Rezeptoren und führt zu hämodynamischen und antitumoralen Effekten [367]. Klinische Studien an Patienten mit soliden Tumoren haben bisher nicht nachweisen können, dass durch eine systemische Gabe eine effektive Tumorkontrolle möglich ist. Die Applikationsform induziert eine vitale Gefährdung der Patienten durch ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) [368, 369]. Die Verabreichung von rhTNF- α während der ILP vermeidet die hämodynamischen Effekte und zeigt eine starke synergistische Antitumor-Wirkung mit Chemotherapeutika bei Melanom- und Sarkompatienten [370]. Im Setting einer ILP hat rhTNF- α zwei möglicherweise synergistische Antitumor-Eigenschaften: eine erhöhte Aufnahme von Melphalan und eine selektive Zerstörung der Tumervaskularisierung [371].

Die Extremitätenperfusion ohne rhTNF- α , ist hinsichtlich des Tumoransprechens gegenüber der TNF-ILP deutlich unterlegen [372, 373]. Eine ILP mit rhTNF- α darf nur an akkreditierten Zentren durchgeführt werden. Tasonermin (Beromun[®]) wird vom Hersteller nur nach Prüfung der logistischen, technischen und medizinischen Kompetenz abgegeben. Extremitätenperfusionsen ohne rhTNF- α werden daher ausschließlich in Kliniken durchgeführt, denen das Medikament nicht zur Verfügung steht. Ein Datenvergleich von ILP-Kohorten mit oder ohne rhTNF- α kann wegen des Selektionsbias deshalb nicht erfolgen.

5.5.2.3. **Indikation zur isolierten Extremitätenperfusion**

Die Zulassung von rhTNF- α folgte einer europäischen Multicenterstudie an 186 Patienten mit lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen (107 Primärtumoren, 79 Lokalrezidive, medianer Tumordurchmesser 16 cm, 42/186 multifokale Tumoren) [374]. Einschlusskriterium der Studie war das Vorliegen eines extremitätengefährdenden Tumors bzw. die bereits gestellte Amputationsindikation. Bei 82 % der Patienten wurde ein Tumoransprechen beobachtet, so dass eine extremitätenerhaltende Resektion möglich wurde. Das Behandlungsergebnis zeigte 33 vollständige Remissionen (CR) (18 %), 106 partielle Remissionen (PR) (57 %), bei 42 Patienten keine Veränderung (NC) (22 %) und in fünf Fällen eine progressive Erkrankung (PD) (3 %). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 (6-58) Monaten konnte auch langfristig bei 82 % der Patienten eine Amputation vermieden werden. Bei 23/25 Patienten mit metastasierter Erkrankung bei Indikationsstellung zur ILP konnte die Extremität erfolgreich erhalten werden. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Weichgewebesarkom ist daher unabhängig vom Status der Metastasierung die Indikation zur Extremitätenperfusion dann zu überprüfen, wenn keine andere effektive Therapieoption gegeben ist.

Kohortenstudien nach Zulassung von Tasonermin berichten über einen Extremitäten-erhalt von 76 bis 96 % bei lokal fortgeschrittenen Tumoren [372, 375-380]. Dabei wurden pathologische Tumoransprechraten (vitaler Tumorrest weniger als 10 % bzw. < 50 %) von 29 bis 47 % bzw. von 67 bis 90 % erreicht. Kritisch kann gesehen werden, dass nach ILP gelegentlich eine Tumorsektion mit funktioneller Morbidität und

hohem rehabilitativem Aufwand erforderlich ist, insbesondere bei Einbeziehung neurovaskulärer oder knöcherner Strukturen. Die Amputation kann die weniger aufwendige Behandlung darstellen. Eine kontrollierte, randomisierte Studie (ILP plus Resektion vs. multimodale Therapie plus Resektion) ist ethisch kaum zu rechtfertigen [381]. Behandelnde Einrichtungen haben eine Therapiepräferenz in Abhängigkeit der Verfügbarkeit der ILP [382]. Auch aus der Perspektive der Patienten ist eine Randomisierung zwischen den Behandlungsalternativen schwer zu rechtfertigen.

5.80.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der isolierten Extremitätenperfusion zur Therapie von lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen sollen als wirksame Substanzen rekombinanter humaner Tumornekrosefaktor- α in Kombination mit Melphalan appliziert werden.
	Starker Konsens
5.81.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Durchführung einer Amputation soll die Indikation zur isolierten Extremitätenperfusion im interdisziplinären Sarkomboard geprüft werden.
	Starker Konsens
5.82.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Extremitätenperfusion kann bei lokal fortgeschrittenen Primärtumoren oder Lokalrezidiven von Weichgewebesarkomen als präoperative Therapie mit dem Ziel der Tumordevitalisierung und Vermeidung mutilierender und stark funktionseinschränkender Eingriffe indiziert werden.
	Starker Konsens
5.83.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Extremitätenperfusion kann unabhängig vom Tumorstadium mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle als palliative Maßnahme indiziert werden.
	Starker Konsens

5.6. Chemotherapie

5.6.1. Neoadjuvante Chemotherapie

5.84.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Weichgewebesarkomen kleiner 5 cm (T1) soll unabhängig von Grading und Lokalisation keine neoadjuvante Chemotherapie erfolgen. Diese Empfehlung gilt nicht für extraossäre Ewing Sarkome und embryonale Rhabdomyosarkome.
	Konsens

5.85.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Weichgewebesarkomen mit hohem Rezidivrisiko (> 5cm, tiefsitzend, G2/3) und chemosensiblen Subtyp kann unabhängig von der Lokalisation eine neoadjuvante Chemotherapie angeboten werden.
GRADE	[192]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 7,3 Jahre)
⊕⊕⊕⊕ low	DFS (Median Follow-up: 7,3 Jahre)
	Starker Konsens

5.86.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte eine Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapie sein.
GRADE	[383]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 12,3 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	DFS (Median Follow-up: 12,3 Monate)
	Starker Konsens

Hintergrund

In Einzelfällen kann eine präoperative Chemotherapie im Sinne eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden, wenn hierdurch in Kombination mit einer marginalen Resektion an kritischen Resektionsrändern (Nerven, Gefäße, etc.) eine funktionserhaltende Chirurgie ermöglicht wird.

Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Hochrisiko-Weichgewebesarkom (FNCLCC Grad 2-3, Tumordurchmesser \geq 5 cm, tiefe Lage) haben ein hohes Risiko, trotz bestmöglicher Lokaltherapie, 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 % für Extremitäten und 40-60 % für retroperitoneale Sarkome. Inzwischen existieren Nomogramme sowohl für Weichgewebesarkome im Bereich der Extremitäten

[148] als auch für retroperitoneale Sarkome [147], die eine relativ genaue Abschätzung des Rückfallrisikos erlauben und neben der Lokalisation und Graduierung auch das Alter des Patienten und den histologischen Subtyp sowie bei retroperitonealen Sarkomen eine etwaige Multifokalität berücksichtigen [384].

Die neoadjuvante Chemotherapie hat sowohl das Ziel, den Primarius zu verkleinern und somit das operative Ergebnis zu verbessern als auch radiologisch nicht erfassbare Mikrometastasen zu behandeln. 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 % [192, 361, 383, 385, 386].

Für die alleinige präoperative Chemotherapie (3 Zyklen mit Adriamycin 50 mg/m² und Ifosfamid 5 g/m²) im Vergleich zur sofortigen Resektion ohne neoadjuvante Chemotherapie liegen Ergebnisse aus einer randomisierten EORTC-Phase-II-Studie mit 134 Patienten mit resektablem Weichgewebesarkom (≥ 8 cm, Grad I-III oder < 8 cm, Grad II/III; oder Rezidiv Grad II/III) vor [192]. Die objektive Tumoransprechrates auf die präoperative Chemotherapie betrug 29 % (CR 8 %, PR 21 %) bei 49 auswertbaren Patienten im experimentellen Arm. 18 % der Patienten zeigten eine Tumorprogression während der präoperativen Chemotherapie. Diese Studie wurde aufgrund der ungenügenden Rekrutierung vorzeitig abgebrochen. Durch die offenen Einschlusskriterien auch für Patienten mit Stadium IB und IIA und der fehlenden statistischen Aussagekraft aufgrund von jeweils nur 67 auswertbaren Patienten pro Arm, sind darüber hinaus publizierte Ergebnisse zum krankheitsfreien 5-Jahres-Überleben in beiden Armen (56 % vs. 52 %, n.s.) für die Bewertung der präoperativen Chemotherapie nicht interpretierbar.

Nachdem eine Studie der Italienischen Sarkomgruppe (ISG) zur adjuvanten Chemotherapie bei Hochrisikopatienten (104 Teilnehmer) zunächst einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt hatte [387], wurde in einer Folgestudie aufgrund der abfallenden Dosisintensität im Rahmen der adjuvanten Studie für die Zyklen 4-5 und aufgrund des möglichen Vorteils einer neoadjuvanten Chemotherapie, die Verabreichung von 3 präoperativen Zyklen mit der zusätzlichen Gabe von 2 postoperativen Zyklen gegenüber alleinigen 3 Zyklen präoperativer Chemotherapie verglichen. Die abschließende Analyse zeigte eine Nichtunterlegenheit der alleinigen präoperativen Chemotherapie mit einem 10-Jahres Überleben von 64 vs. 59 % [388, 389]. Die Überlebenskurve gleicht dabei der ausschließlich adjuvant behandelten Patienten aus der ersten Studie, so dass diese Studie als weiterer Beleg für die Effektivität einer neo-/adjuvanten Chemotherapie gilt.

Eine randomisierte Phase-III-Studie (ISG-STS 1001), die verschiedene histologiespezifische Chemotherapieschemata in der Neoadjuvanz bei Patienten mit Hochrisiko-Weichgewebesarkom der Extremitäten oder des Körperstamms gegenüber dem Standard Anthrazyklin in Kombination mit Ifosfamid getestet hat, zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten, die innerhalb des Kontrollarms mit drei präoperativen Zyklen Epirubicin und Ifosfamid behandelt wurden.

Entgegen der ursprünglichen Annahme der Studieninitiatoren eine Überlegenheit für die Behandlung mit Gemcitabin/Docetaxel bei undifferenzierten pleomorphen Sarkomen (UPS), Trabectedin bei myxoiden Liposarkomen, hochdosiertes Ifosfamid bei Synovialsarkomen, Etoposid/Ifosfamid bei malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) und Gemcitabin/Dacarbazin bei Leiomyosarkomen zeigen zu können, musste die Studie aufgrund der signifikanten Überlegenheit des Kontrollarms vorzeitig abgebrochen werden. Für die Standardtherapie ergaben sich nach 46 Monaten ein krankheitsfreies Überleben von 62 % und ein Gesamtüberleben von 89 %

gegenüber 38 % bzw. 64 % für Patienten, die mit der histologiespezifischen Therapie behandelt wurden. Trabectedin war beim high-grade myxoiden Liposarkom in der Primärtherapie nicht unterlegen, so dass dieser Studienarm noch fortgeführt wird [383]. Die Ergebnisse der Studie bekräftigen die Empfehlung zur neoadjuvanten Chemotherapie, bestehend aus der Kombination eines Anthrazyklin mit Ifosfamid bei Patienten mit Hochrisiko-Weichgewebesarkomen.

Die Hinzunahme der regionalen Tiefenhyperthermie zur anthrazyklinbasierten neoadjuvanten Chemotherapie führte zu einem signifikanten Überlebensvorteil bei Hochrisiko-Patienten mit Extremitäten- und retroperitonealen oder abdominellen Weichgewebesarkomen [277] (siehe Kapitel [5.5.1](#)). Das derzeitige therapeutische Vorgehen an Zentren mit Tiefenhyperthermie-Einrichtungen orientiert sich an dieser Studie.

5.6.2. Adjuvante Chemotherapie

5.87.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Weichgewebesarkomen kleiner 5 cm (T1) soll unabhängig von Grading und Lokalisation keine adjuvante Chemotherapie erfolgen. Diese Empfehlung gilt nicht für extraossäre Ewing Sarkome und embryonale Rhabdomyosarkome.
	Konsens

5.88.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Weichgewebesarkomen mit hohem Rezidivrisiko (> 5cm, tiefsitzend, G2/3) und chemosensiblen Subtyp kann unabhängig von der Lokalisation eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

5.89.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine adjuvante Chemotherapie sollte eine Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapie sein.
GRADE	[390-400]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben (Follow-up: 8,1–96 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	DFS (Follow-up: 8,1–84 Monate)
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Empfehlung 5.87. gilt ein adäquates histopathologisches Staging vorausgesetzt. Einzelfallausnahmen siehe oben unter Kapitel [5.6.1](#).

Bis Ende der Neunzigerjahre wurden 14 randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit Weichgewebesarkomen publiziert. Hierbei handelte es sich meist um kleinere Studien mit geringer Fallzahl. Hinsichtlich der

Einschlusskriterien wurden in der Regel Patienten mit Sarkomen aller Lokalisationen und mit unterschiedlichem Grading, also nicht ausschließlich Hochrisikopatienten aus heutiger Sicht eingeschlossen. Die verwendeten Therapieregime bestanden aus Doxorubicin mono [390, 391, 393-398, 401], sowie aus unterschiedlichen Kombinationen, die heute keine Verwendung bei einem fortgeschrittenen Weichgewebesarkom mehr finden würden [402, 403].

Aufgrund der divergierenden Ergebnisse und meist kleinen Fallzahlen wurde 1997 eine Metaanalyse aller bis dahin publizierten 14 Studien durchgeführt. Für das lokale rückfallfreie Überleben, das metastasenfremie Überleben und das gesamt rückfallfreie Überleben ergab sich eine signifikante Verbesserung durch die Chemotherapie mit einem absoluten Vorteil von 6-10 %. Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein nicht signifikanter absoluter Benefit von 4 % nach 10 Jahren. Bemerkenswert ist allerdings, dass sich für die Subgruppe der Patienten mit Extremitätensarkomen ein signifikanter Vorteil auch für das Gesamtüberleben ergab [404].

Aufgrund von positiven Daten zu Ifosfamid-haltigen Kombinationen bei der Behandlung von fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen im Erwachsenenalter wurden in der Folgezeit weitere Studien zur adjuvanten Therapie mit entsprechenden Kombinationstherapien durchgeführt [392].

In einer Studie der Italienischen Sarkomgruppe (ISG) wurden ausschließlich Hochrisikopatienten mit G3-Sarkomen an den Extremitäten eingeschlossen. Dabei wurde eine voll dosierte adjuvante Chemotherapie mit 5 Zyklen Epirubicin 120 mg/m² und Ifosfamid 9 g/m² gegenüber der alleinigen Nachsorge überprüft. In der ersten Zwischenanalyse zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 13 % nach 2 Jahren und 19 % nach 4 Jahren, so dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde [387]. Bei einer mittleren Nachsorgezeit von 89,6 Monaten verlor sich allerdings die Signifikanz wieder, so dass die Studie abschließend keinen überzeugenden Überlebensvorteil zeigen konnte. Lediglich die Per-Protocol-Analyse zeigte weiterhin einen signifikanten Überlebensvorteil (5-Jahres-Überleben 66 % vs. 46 %) [405].

2008 wurde eine weitere Metaanalyse mit nun 18 Studien veröffentlicht [278]. Diese ergab für die Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des lokalrezidivfreien und metastasenfremie Überlebens. Für das Gesamtüberleben fand sich eine signifikante Überlegenheit für die Subgruppe der Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid erhalten hatten mit einem absoluten Vorteil von 11 % und einer „number needed to treat“ von 17, um einen Todesfall zu verhindern.

Die Bedeutung des Gradings wurde durch eine retrospektive Untersuchung aus Frankreich weiter belegt. So fand sich für Patienten mit G3 Tumoren ein hoch signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben, entsprechend einer absoluten Risikoreduktion am Weichgewebesarkom zu versterben von 13 %. Bei G2 Tumoren zeigte sich indes keine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die adjuvante Chemotherapie [406].

In die Metaanalysen noch nicht einbezogen wurden die Ergebnisse einer großen randomisierten Studie der EORTC-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group [400]. Hierbei konnten Patienten mit Sarkomen aller Lokalisationen, jeglicher Größe sowie Grading 2 und 3 eingeschlossen werden. Insgesamt zeigte sich weder im 5-Jahres-rückfallfreien Überleben, noch im Gesamtüberleben (66,5 % für die Chemotherapie Gruppe vs. 67,8 % für die Kontrollgruppe) ein signifikanter Unterschied. Bemerkenswert ist der unerwartet hohe Wert für das 5-Jahres-Gesamtüberleben, der die Patientenpopulation

widerspiegelt. Die verwendete Chemotherapie mit Doxorubicin 75 mg/m² plus Ifosfamid 5 g/m² erscheint hinsichtlich der Ifosfamid-Dosierung nicht optimal.

Insgesamt ist somit eine adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines lokalisierten Weichgewebesarkoms nicht als Standard anzusehen. Mögliche Indikationen für eine adjuvante Kombinationschemotherapie bestehen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (Grad 3, tiefsitzend, >5 cm) und bei retroperitonealen Sarkomen, bei denen aufgrund eingeschränkter Möglichkeiten der Nachbestrahlung mit einer erhöhten Lokalrezidivrate gerechnet werden muss. Üblicherweise sollte eine anthrazyklinhaltige Kombinationstherapie Verwendung finden. Die Indikation muss individuell im aufgeklärten Konsens gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden [407].

5.7. Planung multimodaler Therapiekonzepte

5.7.1. Geplante Marginale Resektion/Senkung der Rezidivrate

5.90.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine marginale Resektion ist ein Operationsverfahren, bei dem entlang der äußeren Tumorgrenze reseziert wird. Dies soll dem Pathologen mitgeteilt werden.
	Starker Konsens

5.91.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter Abwägung von Morbidität, Komplikationen und funktionellem Ausfall kann bei low-grade Sarkomen an kritischen Stellen eine marginale Resektion durchgeführt werden. Dies soll präoperativ im interdisziplinären Sarkomboard besprochen werden.
	Starker Konsens

5.92.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der atypische lipomatöse Weichgewebetumor kann marginal ohne multimodales Therapiekonzept reseziert werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

In der Literatur werden im Rahmen von Studien unterschiedliche Termini für die Beschreibung des Resektionsverfahrens und des Resultats der Tumorsektion verwendet.

Die R-Klassifikation ist standardisierter Bestandteil des pathologischen Befundberichtes zum Resektat innerhalb des TNM-Systems. Die R-Klassifikation beschreibt das Operationsergebnis hinsichtlich der erreichten Komplettheit der Tumorentfernung und des Sicherheitsabstands zum Präparaterand nach R0, R1 und R2.

Auf die chirurgische Operationstechnik zur Tumorresektion fokussierte Studien nutzen häufig Termini wie intraläsionale, marginale, weite und radikale Resektion.

In der Literatur finden unterschiedliche Definitionen einer marginalen Resektion Anwendung. So wird für eine marginale Resektion ein Mindestabstand von 2 mm zum Tumor gefordert, aber auch lediglich ein schmalster Saum gesunden Gewebes („no tumor on ink“). In einer retrospektiven Studie mit 643 Patienten wurden die Patienten nach ihrem Resektionsrand in 3 Gruppen aufgeteilt: unter 1 mm („no tumor on ink“), 1-5 mm, >5mm. Es konnte kein Unterschied bzgl. local recurrence-free (LRFS), disease-specific (DSS), und metastasis-free survival (MFS) gefunden werden [108].

In anderen retrospektiven Studien wird ein minimaler Resektionsrand von 2 mm gefordert [408]. Gundle et al. untersuchten 2.217 Patienten mit einem high-grade-Sarkom bezüglich des Einflusses des chirurgischen Resektionsrandes auf die Lokalrezidivrate nach 5 bzw. 10 Jahren. Die höchste Rate an Lokalrezidiven fand sich in der R2-Gruppe, gefolgt von der R1-Gruppe („tumor on ink“) und der R0-Gruppe („no tumor on ink“). Die Autoren bildeten in der R0-Gruppe eine Subgruppe R+1mm, bedeutend, dass <1 mm Sicherheitsabstand zwischen dem Tumor und der Farbmarkierung vorlag. In manchen Studien wird ein Status von R+1mm nicht als R0, sondern als R1 gewertet. In der Studie von Gundle war die Lokalrezidivrate in der R+1mm-Gruppe niedriger als in der R1-Gruppe und ähnlich der R0-Gruppe [109].

Es ist hinsichtlich der Bewertung der genannten R-Kategorien zwischen einem vitalen Tumor, der progredient in die Umgebung einwächst, und einem nach präoperativer Therapie devitalisierten Tumor zu unterscheiden.

Manche Weichgewebetumoren an den Extremitäten wachsen bevorzugt in longitudinaler Richtung. In der Literatur wird an vielen Stellen erwähnt, dass Gewebe wie Periost, Faszie, Adventitia oder Perineurium einen sichereren Rand bzgl. der Entwicklung eines Lokalrezidivs bildet [109, 153]. Hierzu existiert keine prospektiv evaluierte Evidenz. Beim Vorliegen eines nicht neoadjuvant vorbehandelten Tumors spielen der histologische Subtyp und das Grading eine entscheidende Rolle. Liposarkome infiltrieren meist nicht die genannten Strukturen, so dass diese als sichere Dissektionsschicht dienen können. Synovialsarkome oder Leiomyosarkome infiltrieren sehr wohl Umgebungsstrukturen, so dass eine marginale Resektion keine lokale Tumorkontrolle erwarten lässt. MPNST gehen von einem Nerven (z.B. N. femoralis, N. ischiadicus) aus, der mit reseziert werden muss.

Besonders häufig besteht diese Problemstellung bei großen Atypischen Lipomatösen Tumoren (ALT, entspricht G1 Liposarkom). Die Inzidenz einer Fernmetastasierung bei ALT ist sehr niedrig. Die Häufigkeit von Lokalrezidiven ist hoch, oft treten diese erst nach vielen Jahren auf. Nur in seltenen Fällen sind Patienten dadurch vital bedroht.

Es existieren mehrere Fallserien bezüglich der Resektion von ALT [172, 409-412]. Die größte Fallserie mit 151 Patienten vergleicht das Vorgehen von zwei verschiedenen Referenzzentren in Italien [410]. In einem Zentrum wurden Patienten marginal R0 reseziert, im zweiten Zentrum randbildend (R1). Das 10-Jahre LRFS lag bei 82 %. Die randbildende Resektion führte zu einer erhöhten Rezidivrate. Kein Fall einer Dedifferenzierung in ein high-grade Sarkom konnte in diesem Krankengut bei 16 Lokalrezidiven nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine deutsche Single-Center-Studie die kein Rezidiv nach weiter Resektion und eine 7,5 % Rezidivrate nach marginaler Resektion berichtet. Bei keinem der 3 Patienten mit Rezidiv kam es zu einer Dedifferenzierung des Tumors [172]. Eine Single-Center-Studie aus Japan mit 41 Patienten zeigte bei weiter Resektion eines ALT kein Rezidiv, bei marginaler Resektion

eine Rezidivrate von 10 %. Bei den 3 Rezidiven kam es in einem Fall zu einer Dedifferenzierung [411]. In einer Studie mit 25 Rezidiven zeigte ein Rezidivtumor eine Dedifferenzierung [412]. In beiden Studien kam es im Beobachtungszeitraum bei den Patienten mit Dedifferenzierung zu keiner Metastasierung.

Für hochmaligne Sarkome (Grading 2 und 3) ist das Lokalrezidivrisiko sehr viel höher als bei G1 Sarkomen. Diese Sarkome bedürfen ohnehin zumindest einer adjuvanten Strahlentherapie. In dieser Konstellation ist die Abwägung einer neoadjuvanten Therapie indiziert (siehe Kapitel 5.6.1). Bei Tumorlokalisierung an kritischen Stellen mit zu erwartender hoher funktionaler Morbidität bietet sich ggf. die Option bei einem durch neoadjuvante Therapie devitalisierten Sarkom eine marginale Resektion mit kurativer (R0-) Intention vornehmen zu können.

Bei der marginalen Resektion besteht die Gefahr, über den Verbleib der reaktiven Zone Tumorzellen nicht zu entfernen [109, 151, 413]. Die reaktive Zone zeichnet sich durch eine Signalanhebung auf T2-gewichteten MRT-Aufnahmen sowie zumeist durch eine Kontrastmittelanreicherung auf kontrastverstärkten T1-gewichteten Aufnahmen aus. Sie wird auch als Pseudokapsel beschrieben und kann bis zu mehreren Zentimetern jenseits des Tumors reichen. Sie besteht typischerweise aus, durch den Expansionsdruck des wachsenden Tumors, komprimiertem Umgebungsgewebe. In dieser reaktiven Zone werden bis zu 4 cm entfernt von den makroskopischen Sarkomgrenzen Tumorzellen nachgewiesen [414].

Grabellus et al. untersuchten die Qualität der Pseudokapsel nach einer neoadjuvanten Therapie. Eine histologische „Verbesserung“ (Fibrosierung und Verbreiterung) der Pseudokapsel war bei allen neoadjuvanten Therapien zu verzeichnen, am stärksten nach ILP und Radio-Chemotherapie. Die verbesserte kapsuläre Integrität des Sarkoms führte zu einer niedrigeren Rate an LR [415]. Ohne (neo-) adjuvante Therapie führt die marginale Resektion zu einer höheren Rate an Lokalrezidiven [109, 184]. Die marginale Resektion zeigt jedoch im multimodalen Therapiekonzept eine der weiten Resektion ähnliche LR-Rate. Insbesondere der positive Effekt der Radiatio bei der marginalen Resektion auf die LR-Rate ist in mehreren Studien nachgewiesen [108, 109]. Analysen der adjuvanten Chemotherapiestudien, die auch Patienten mit marginaler Resektion einschlossen (z. B. EORTC 62931 „removal of all grossly visible tumor“) beschreiben einen positiven Effekt der adjuvanten Chemotherapie auf die LR-Rate [143]. Der zusätzliche Einsatz der Hyperthermie zur systemischen Chemotherapie nach marginaler Resektion (S3-Gruppe in der EORTC 62961-ESHO 95 Studie) führte zu einem verbesserten lokalrezidivfreien- und Gesamtüberleben [277, 361].

5.7.2. Verbesserung des Überlebens

Patienten mit Hochrisiko-Weichgewebesarkomen (siehe auch Kapitel 4.2) haben bei alleiniger Lokaltherapie ein hohes Risiko, im Verlauf Metastasen zu entwickeln und dadurch letztlich an ihrer Erkrankung zu versterben. Unter dem Aspekt einer Verbesserung des Gesamtüberlebens kommt somit einer systemischen Therapie mit dem Ziel, okkulte Metastasen frühzeitig zu behandeln vorrangige Bedeutung zu. Eine systemische Therapie kann unter dieser Zielsetzung sowohl präoperativ, also neoadjuvant, als auch postoperativ, adjuvant erfolgen.

Zur neoadjuvanten Therapie liegen die Daten von zwei randomisierten Phase III Studien vor [361, 383]. Aus der ISG-ST5 1001 ergibt sich eine Evidenz hinsichtlich der Verbesserung des Überlebens durch eine Anthrazyklin plus Ifosfamid Standardtherapie gegenüber einer Histologie-angepassten Chemotherapie. Aus der EORTC 62961-ESHO 95 ergibt sich eine Evidenz hinsichtlich eines verbesserten Überlebens auch nach 10-

jähriger Nachbeobachtung aus einer Kombinationschemotherapie mit regionaler Tiefenhyperthermie gegenüber der alleinigen Chemotherapie [277] (siehe Kapitel [5.5.1.2](#)).

Zur adjuvanten Chemotherapie ist die Datenlage wesentlich komplexer, da positive Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens aus Phase III Studien fehlen. Allerdings ergeben sich aus retrospektiven Analysen [278, 404] Hinweise, dass eine Kombinations-Chemotherapie aus Anthrazyklinen und Ifosfamid bei klar definierten Risikogruppen (G3 vs. G2) das Gesamtüberleben verbessern kann mit einer Hazard Ratio von 0,86 (CI 0,75-0,97).

Für die größte adjuvante Chemotherapie Studie, EORTC 62931 wurde mit Hilfe von Sarculator eine Reanalyse vorgenommen [416] (siehe auch Kapitel [4.2](#)). Es zeigte sich, dass die Chemotherapie in der Patientengruppe mit dem prognostisch ungünstigsten Wert die Überlebenszeit und das Rezidivrisiko halbiert hatte (HR = 0,46, 95 % CI 0,24-0,89), während in den anderen prognostischen Gruppen kein Vorteil nachzuweisen war.

Insgesamt bestehen somit nun sowohl eine geänderte Evidenzlage, und eine besser nachvollziehbare Definition von Patienten mit Hochrisiko-Weichgewebesarkomen, um eine individuelle Aufklärung bezüglich der Datenlage und gemeinsame Therapieentscheidung im „informed consent“ zu empfehlen. Die Datenlage für die neoadjuvante Therapie (randomisierte Phase III Studie [277], Remissionsrate des Doxorubicin+Ifosfamid Arms in der EORTC 62012 Studie [417] und in der ISG1001 Studie [383] neoadjuvante Phase II Studie zur Therapie mit Trabectedin [418] ist dabei breiter als die für die Metanalysen [278] bzw. Re-Analysen auf Basis eines neuen Prognose Parameters der EORTC 62931 Studie [416] so dass hier tendenziell mehr für die präoperative Therapie spricht (s. Empfehlungen 5.85 und 5.86).

5.7.3. Patientenaufklärung

Der Text incl. der Literaturverweise ist adaptiert aus den S3-Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“, Version 4.0, März 2020 [419] und „Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, Version 4.4, Juni 2021 [74].

Durch das zunehmende Bedürfnis von Patienten nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung spielt die Wissensvermittlung und Aufklärung der Patienten eine wichtige Rolle. Deren Bedeutung ist für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapiezieles durch zahlreiche Studien belegt [420, 421]. Eine ergebnisoffene Patientenaufklärung mit dem Ziel einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung ermöglicht ein suffizientes ärztliches Handeln.

Zwei ethische Prinzipien wirken bei diesen Interaktionen: die Selbstbestimmung (Autonomie) des Patienten und die ärztliche Fürsorge [422].

Die Autonomie des Patienten ist dabei höchstes Gut. Eine Entscheidung des Patienten ist immer freiwillig und bindet ärztliches Handeln. Patienten können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden. Damit Patienten eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt bestmöglich auszugleichen. Dem persönlichen Gespräch zwischen Patient und Arzt kommt als Grundlage für eine

vertrauensvolle und respektvolle Verständigung eine besondere Bedeutung zu. Die partizipative Entscheidungsfindung hat dabei einen hohen Stellenwert („shared decision making“). Diese gilt insbesondere dann, wenn das Ergebnis einer möglichen Therapie nicht gut abgeschätzt werden kann.

Diese Überlegungen gelten selbstverständlich auch für Patienten mit Weichgewebesarkomen, bei denen es aber gilt, spezifische Problemstellungen zu berücksichtigen. So können geringfügige Unterschiede in der Lage des Tumors und im Tumorgrading erhebliche therapeutische und prognostische Auswirkungen haben, die einer besonders detaillierten Aufklärung bedürfen (z. B. Funktionseinschränkung).

Die folgende Empfehlung wurde aus der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“, Version 4.0, März 2020, AWMF-Registernummer 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> [419] adaptiert.

5.93.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die ärztliche Aufklärung des Patienten soll umfassen: <ul style="list-style-type: none"> - Informationen über die Erkrankung - erhobene Untersuchungsergebnisse - den bisherigen Behandlungsverlauf - Diagnose und besprochene Differentialdiagnosen - Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen und Spätfolgen sowie - die Einschätzungen über die damit verbundenen Prognosen und den Einfluss auf die Lebensplanung und -qualität des Patienten.
	Starker Konsens
5.94.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten mit einem adulten Weichgewebesarkom sollen über Möglichkeiten der Vernetzung in Selbsthilfe-/Patientengruppen informiert werden, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung unter besonderer Berücksichtigung auch von Internet-basierten Informations- und Kommunikationsmöglichkeiten (siehe Kapitel 9.2).
	Konsens
5.95.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Patient soll auf die Patienten-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten mit adulten Weichgewebesarkomen hingewiesen werden (siehe Kapitel 9).
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Aufklärung durch den Arzt sollte umfassend, wahrheitsgemäß, vollständig hinsichtlich Art der Maßnahme, Zweck, Nutzen und Risiken und insbesondere verständlich (u. a. Angaben von Häufigkeiten statt Relativprozenten) erfolgen [423, 424]. Der Hoffnung auf Heilung oder Linderung soll nicht der Weg versperrt werden. Der aufklärende Arzt hat darauf zu achten, dass seine Aufklärung entsprechend dem Behandlungsverlauf erfolgt.

Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Geschlecht, das Alter und die Komorbiditäten des Patienten sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Dabei sind die Ängste und Sorgen, die spezifischen Belastungen, insbesondere jedoch auch der Informationsbedarf des Patienten, seine Behandlungserwartungen und seine Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [425-428]. Dem Wunsch des Patienten, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson zu führen, ist nachzukommen.

Voraussetzung hierfür ist das patientenzentrierte Gespräch. Nach folgenden Grundprinzipien soll die Vermittlung von Information und die Aufklärung des Patienten erfolgen [429-433]:

- Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören
- Direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen
- Wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen
- Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u. ä.)
- Ermutigung, Fragen zu stellen
- Aufforderung sich später ergebende Fragen zu notieren und zum nächsten Gespräch mitzubringen
- Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle, vor allem Befürchtungen und Ängste, auszudrücken
- Weiterführend Hilfe anbieten (siehe Kapitel [9.1](#) Psychoonkologie)
- Weiterführende Hilfe anbieten durch Miteinbezug der Onkologischen Fachpflege (oder Advanced Practice Nurse)

Allgemeine Aufklärung über die Behandlung

Der aufklärende Arzt sollte die Empfehlungen für eine Behandlungsform, insbesondere wenn eine patientenbezogene und Konsensus basierte Behandlungsempfehlung einer interdisziplinären Konferenz vorliegt, erläutern und die Prinzipien der Behandlung, deren Nutzen und Risiken darstellen. Alternative Behandlungsformen, die im Rahmen einer Teilnahme an einer klinischen Studie für den Patienten infrage kommen, sind zu erklären. Im Gespräch sind Auswirkungen auf die Lebensführung des Patienten und seine Lebensqualität zu erörtern. Hierzu zählt auch, dass Patienten über „normale und unauffällige“ Untersuchungsergebnisse und den Behandlungsverlauf informiert werden (Rückversicherung) und prognostische Informationen erhalten (Lebensplanung) [434-436].

Spezifische Aspekte der Aufklärung bei Weichgewebetumoren

Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten in jedem Fall folgende Punkte berücksichtigt werden:

Operative Therapie:

- Erklärung über das Ausmaß von Muskelresektionen und deren Konsequenz für die Funktion von Gliedmaßen, Gelenken und Organen (Kontrolle der Kniegelenksfunktion nach (Teil-)Resektion des M. quadriceps, Innenrotation des Beines nach Resektion des N. obturatorius.
- Veränderungen von Atemfunktion und Körperbild nach Resektion an den Körperhöhlen (z. B. Thoraxwand, Bauchwandrelaxation nach retroperitonealer Resektion)
- Information über Rehabilitationsmaßnahmen (z. B. funktionelles Gehtraining, Muskelaufbau) und Hilfsmittelversorgung
- Information über absehbare Einschränkungen im ausgeübten Beruf durch operative Maßnahmen (Gelenksbeweglichkeit, Minderung der groben Kraft, Verlust an Oberflächen- und Tiefensensibilität)

Multimodale Therapien:

- Aufklärung über Auswirkungen *neoadjuvanter* Therapieverfahren (z. B. Strahlentherapie und Wundheilung, Folgen der isolierten Extremitätenperfusion wie Lymphödem, systemische Chemotherapie in Kombination mit Tiefenhyperthermie)
- Für neoadjuvante Therapien ist insbesondere der angestrebte Vorteil im Vergleich zum primär operativen Vorgehen zu erläutern und gegen den Zeitverlust bis zur definitiven Operation abzuwägen.
- Prinzipien und Behandlungsziele einer eventuellen *adjuvanten* Therapie, Dauer und Durchführung der Behandlung, ihre Nebenwirkungen und mögliche Spätfolgen sowie Behandlungsmöglichkeiten der Nebenwirkungen

Strahlentherapie:

- Vorteile und Nachteile einer Strahlentherapie, wenn sie vor oder nach einer Operation vorgenommen wird (Bestrahlungsfeld präoperativ kleiner, Bestrahlungsdosis postoperativ größer, Verzögerung bis zur Operation durch Strahlentherapie von etwa 8-12 Wochen, Auswirkungen auf Gelenksbeweglichkeit und Lymphödem durch Strahlendosis und Bestrahlungsfeld.

Allgemeine Aspekte der Therapie:

- Teilnahme an klinischen Studien: Prinzipien und angestrebte Behandlungsziele, Erläuterung vor allem des Entwicklungsstatus neuer Medikamente (Phase I, II, III) und des Sponsors der Studie (Investigator initiiert, akademische Arbeitsgruppe, Industrieller Auftraggeber)
- Dauer und Durchführung der Therapie insgesamt: bisher bekannte Wirkungen und Nebenwirkungen, Spätfolgen, Besonderheiten (Monitoring, zusätzliche Maßnahmen, Mitwirkung, Datenspeicherung und -verarbeitung)
- Sonstige: Möglichkeiten der Prophylaxe und Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen (z. B. vorzeitige Menopause, Emesis, Neurotoxizität, Lymphödem, Hautveränderungen bei Strahlentherapie etc.), Notwendigkeit der Nachsorge,
- Möglichkeiten der psychoonkologischen Unterstützung sowie Leistungen der Selbsthilfegruppen, Aspekte der Eigenverantwortung und Mitwirkung (z. B. Mitteilung von Symptomen und Problemen, Therapiecompliance) [437-439].
- Abklärung eines genetischen Risikos
- Möglichkeit der speziellen pflegerischen Unterstützung zur Prophylaxe und komplementären pflegerischen Maßnahmen bei Nebenwirkungen der Therapie durch die Onkologische Fachpflege (oder Advanced Practice Nurse)

6. Therapie des isolierten Lokalrezidivs

6.1. Häufigkeit und Prognose

6.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	Lokale Rezidive von Weichgewebesarkomen weisen im Vergleich zur Primärbehandlung eine höhere Neigung zu erneuten lokalen Rezidiven und eine tendenziell höhere Fernmetastasierungsrate auf.
	Starker Konsens

6.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Es liegen keine Ergebnisse von prospektiv randomisierten Studien zur lokalen Therapie von lokalen Rezidiven von Weichgewebesarkomen vor.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Häufigkeit von lokalen Rezidiven ist am besten für Sarkome der Extremitäten dokumentiert. In spezialisierten Zentren liegt diese in Kollektiven, die nach 1995 behandelt wurden im Regelfall unterhalb von 15 % [161]. Bei Lokalisation am Körperstamm oder retroperitoneal werden höhere Lokalrezidivraten berichtet [327]. Lokalrezidive werden am häufigsten in den ersten 2 Jahren nach Abschluss der Primärtherapie beobachtet. In diesem Zeitraum treten nach Eilber et al. [440] 65 % aller Lokalrezidive auf und innerhalb von 4 Jahren ca. 90 %. Das höchste Risiko für ein Lokalrezidiv besteht übereinstimmend nach den Ergebnissen multivariater Analysen aus mehrerer Datenbanken nach marginalen und intraläsionalen Resektionen [138, 161, 322, 441]. Tumorgröße, Grading und Tumorlokalisierung (bei Extremitätensarkomen) waren in diesen Datenbanken dagegen nur in der univariaten Analyse signifikante Risikofaktoren.

In der Datenbank des MSKCC waren multivariat auch das Alter über 50 Jahre, Lokalrezidive in der Vorgeschichte und der histologische Subtyp eines MPNST mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko verbunden [138]. Die Prognose von Patienten mit Lokalrezidiven ist nicht in allen Datenbanken signifikant schlechter als nach der Therapie des Primärtumors. In den multivariaten Analysen zeigten sich die Raten der Fernmetastasierung nach Lokalrezidiv nur gering erhöht. Die Daten der Scandinavian Sarcoma Group belegen, dass zwar eine statistische Korrelation besteht, jedoch ein kausaler Zusammenhang nicht hergestellt werden kann, da andere Prognosefaktoren für eine Metastasierung wie initiale Tumorgröße und vor allem das Grading entscheidend einfließen [167]. Kurze Intervalle (<2 Jahre) bis zum Auftreten des Lokalrezidivs sind mit einer ungünstigeren Prognose verbunden [442]. Daher ist bei einem isolierten Lokalrezidiv eine konsequente Lokaltherapie ebenso wichtig wie in der Primärtherapie.

6.2. Allein chirurgisch vorbehandelte Lokalrezidive

6.2.1. Operative Therapie

6.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn keine prä- oder postoperative Strahlentherapie oder medikamentöse Tumorthherapie während der Primärbehandlung erfolgt ist, sollen lokale Rezidive von Weichgewebesarkomen diagnostisch und chirurgisch nach den gleichen Empfehlungen wie bei einer Primärtherapie behandelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Kriterien der operativen Therapie des Lokalrezidives unterscheiden sich nicht von denen in der Primärbehandlung. In den einigen Fällen liegt nach vorausgegangenen plastisch-rekonstruktiven Eingriffen allerdings eine komplexere lokale Situation vor. Die Rate erneuter lokaler Rezidive ist dementsprechend selbst nach Erreichen einer R0-Resektion etwas höher als in der Primärtherapie [138, 441].

Wie bei der Chirurgie in der primären Situation ist die Prognose von Patienten mit lokalen Rezidiven wesentlich besser, wenn eine R0-Resektion gelingt [442, 443]. Das Ziel einer Chirurgie beim isolierten Lokalrezidiv ist daher, ebenso wie in der Primärbehandlung, das Erreichen einer R0-Resektion. Ist trotz neoadjuvanter Therapien (siehe nächsten Absatz) keine komplette Resektion erreichbar, kann bei ungünstig gelegenen Rezidiven im Bereich der Extremitäten auch eine Amputation sinnvoll sein.

6.2.2. Präoperative / neoadjuvante Therapien (ohne Vortherapie)

6.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Lokalrezidiven von nicht neoadjuvant oder adjuvant vorbehandelten Weichgewebesarkomen soll ein multimodales Therapiekonzept in einem interdisziplinären Sarkomboard festgelegt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei primär nur marginal resektablen und hoch malignen Lokalrezidiven wurde der Stellenwert neoadjuvanter Therapien nicht systematisch untersucht (Strahlentherapie, Chemotherapie +/- Hyperthermie, isolierte Extremitätenperfusion). In einigen der Studien zu diesen Fragestellungen wurden in kleinen Fallzahlen auch zuvor nicht neoadjuvant oder adjuvant behandelte Fälle mit lokalen Rezidiven nach alleiniger Chirurgie eingeschlossen [277, 334, 383]. Der Vorteil einer neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit Hyperthermie im Vergleich zu einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie war in der Subgruppe der Lokalrezidive in Bezug auf das DFS und Gesamtüberleben genauso groß wie bei einer primären Therapie [277, 383]. Bei Gronchi et al. [383] (neoadjuvante Chemotherapie) und O'Sullivan et al. [334] (präoperative Strahlentherapie) wurden die Ergebnisse bei den Lokalrezidiven nicht separat berichtet. Da lokale Rückfälle mit einem erhöhtem erneuten Rückfallrisiko

einhergehen und seltener R0-resektabel sind als Primärfälle, erscheint es plausibel anzunehmen, dass der Nutzen neoadjuvanter Therapieverfahren beim Lokalrezidiv eher noch höher ist als in der primären Situation. Die Möglichkeit eines multimodalen Therapiekonzepts sollte daher im interdisziplinären Sarkomboard überprüft werden.

Für die in akkreditierten Zentren verfügbare hypertherme isolierte Extremitäten-perfusion (TN-ILP) mit rhTNF-alpha und Melphalan konnten in Fallserien von bis zu 208 Patienten Ansprechraten von bis zu 85 % (definiert als mehr als 90 % Tumornekrose im Resektat) erreicht werden [380, 444]. Bei Patienten mit in den meisten Fällen nur noch mittels Amputation komplett resektablen Rezidiven betrug die Amputationsrate nach 5 Jahren etwa 20 % und war damit höher als bei Patienten mit der gleichen Behandlung beim Primärtumor [363]. Eindeutig ist, dass die Ergebnisse der TNF-ILP ungünstiger sind bei Patienten mit Rezidivtumor [444]. Besonders zu berücksichtigen ist, dass Effektivität und Toxizität durch eine vorausgegangene Strahlentherapie negativ beeinflusst werden [445, 446]. Relevante akute Toxizitäten wurden bei ca. 10 % der Patienten nach TNF-ILP berichtet. Die späten Toxizitäten sind abhängig vom Operationsausmaß. Insbesondere das Frakturrisiko bei Perioststripping im Rahmen der Resektionsoperation ist relevant [175]. Auch die Rate und das Ausmaß eines Lymphödems wird durch die additive Toxizität von TNF-ILP (lymphodynamische Insuffizienz) und postoperativer adjuvanter Strahlentherapie beeinflusst.

6.2.3. Strahlentherapie (ohne vorhergehende Strahlentherapie)

6.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei lokalen Rezidiven von gering differenzierten (G2-3) oder >5 cm großen Weichgewebesarkomen in nicht vorbestrahlten Geweben an Extremitäten oder am Körperstamm soll eine prä- oder postoperative Strahlentherapie erfolgen.
	Starker Konsens
6.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei lokalen Rezidiven von retroperitoneal gelegenen Liposarkomen kann eine präoperative Strahlentherapie erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Effekte einer präoperativen oder postoperativen Strahlentherapie wurden bei nur chirurgisch vorbehandelten Lokalrezidiven nicht explizit in randomisierten Studien überprüft. Allerdings wurden in den randomisierten Studien zum Effekt einer präoperativen oder postoperativen perkutanen Strahlentherapie [195, 334, 336] und einer postoperativen Brachytherapie [322] in der Primärtherapie auch kleinere Fallzahlen von Patienten mit rein chirurgisch vorbehandelten Lokalrezidiven behandelt. Die Ergebnisse für die im Lokalrezidiv behandelten Patienten wurden nicht separat publiziert, auch nicht als Subgruppenanalyse. Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass bei fehlender Vorbestrahlung der positive Effekt einer Strahlentherapie auf die lokale Rückfallrate anders einzuschätzen ist als in der Primärbehandlung. Sofern keine Strahlentherapie bei der primären Behandlung erfolgt ist, soll diese bei Lokalrezidiven im Bereich der Extremitäten und des Körperstammes eingesetzt werden. Aufgrund des

gegenüber einer Primärbehandlung nachgewiesenen erhöhten Risikos [138, 441] für ein erneutes Lokalrezidiv, sollte die Indikation zur einer postoperativen Strahlentherapie auch gut differenzierter (G1) Weichgewebesarkome <5 cm großzügiger gestellt werden als in der Primärsituation.

Bei lokalen Rezidiven von nicht vorbestrahlten retroperitonealen Weichgewebesarkomen ist die Datenlage äußerst begrenzt. Allerdings ist es plausibel anzunehmen, dass wie in der Primärbehandlung insbesondere Liposarkome von einer präoperativen Strahlentherapie profitieren (50,4 Gy in 28 Fraktionen als IMRT) [270]. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass aufgrund der möglicherweise narbig im ehemaligen Operationsgebiet fixierten Dünndarmschlingen die Nebenwirkungsrate der präoperativen Strahlentherapie höher sein kann. Für das operative Vorgehen bedeutet dies ein höheres Risiko von Komplikationen nach eventueller Darmresektion im bestrahlten Gebiet, da die Bestrahlungsdosis sich weniger auf mobile Darmschlingen verteilt.

6.2.4. Adjuvante Chemotherapie (ohne vorherige Chemotherapie)

In den Studien zur adjuvanten Chemotherapie wurden in Subkollektiven auch Patienten mit nur chirurgisch vorbehandelten Lokalrezidiven behandelt [278]. Diesbezügliche Subgruppenanalysen liegen aus den meisten Studien nicht vor. Es erscheint jedoch plausibel, zumindest den gleichen (geringen) Nutzen in Bezug auf das Gesamtüberleben für die adjuvante Chemotherapie in der Rezidivsituation anzunehmen. Daher ist es ratsam Patienten mit großen, hochmalignen Rezidiven im Bereich der Extremitäten über den potentiellen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zu informieren.

6.3. Therapie nach präoperativer/neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie

6.7.	Konsensbasiertes Statement
EK	<p>Für eine erneute perkutane Strahlentherapie in bereits bestrahlten Geweben sprechen folgende Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervall bis zum Rezidiv >2 Jahre - Geringe Spätfolgen der vorangegangenen Strahlentherapie (Fibrose, Atrophie, Bewegungseinschränkung) - Hochmalignes Sarkom (Grading 2-3) - Knappe Resektionsränder bzw. R1/R2 Resektion oder zu erwartende knappe Resektionsränder bzw. R1/R2 Resektion
	Starker Konsens

6.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einer Re-Bestrahlung sollten konformale Bestrahlungstechniken eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> - Brachytherapie (intraoperative Einlage der Katheter) - Intraoperative Strahlentherapie mit Elektronen (IOERT) - Perkutan: IMRT oder VMAT mit IGRT
	Starker Konsens

6.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Lokalrezidive bei oligometastasierten Patienten sollten nach den gleichen Empfehlungen behandelt werden wie nicht metastasierte Patienten, vorausgesetzt alle Fernmetastasen können chirurgisch oder mit lokal ablativen Verfahren behandelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Nach neoadjuvanten (Extremitätenperfusion, Radiatio, Chemotherapie mit Hyperthermie) oder adjuvanten Vortherapien (Strahlentherapie), insbesondere nach Strahlentherapie, sind die Ausgangsbedingungen für die Resektion von lokalen Rezidiven oft deutlich ungünstiger als in der Primärtherapie. Höhere lokale Komplikationsraten nach erneuter operativer Therapie sind in diesen Fällen typisch [443]. Es liegen nur die Ergebnisse kleinerer, heterogen behandelter Fallsammlungen vor [262, 442, 443, 445-459].

Einigkeit herrscht unter den Autoren, dass auch bei nicht allein chirurgisch vorbehandelten Rezidiven eine operative Behandlung mit dem Ziel einer R0-Resektion angestrebt werden sollte. Die Rate von R0-Resektionen ist deutlich niedriger als in der Primärbehandlung und auch die Häufigkeit erneuter lokaler Rezidive trotz R0-Resektion liegt ebenfalls erheblich höher. Die berichteten erneuten Lokalrezidivraten liegen selbst nach R0-Resektion zwischen 15 % bis über 50 %, obwohl bei der Majorität der Patienten auch zusätzlich neoadjuvante oder adjuvante Therapien (Strahlentherapie, Chemotherapie +/- Hyperthermie) und/oder eine intraoperative Strahlentherapie oder eine Brachytherapie eingesetzt wurden. Mitverursachend hierfür ist die Tatsache, dass überwiegend G2/G3 Sarkome an der Häufigkeit der Lokalrezidive beteiligt sind, die ohnehin eine ungünstigere Tumorbilologie aufweisen. Untersuchungen zu den vorgenannten Therapieverfahren in Kombination mit Chirurgie oder zur alleinigen Resektion fehlen entweder vollkommen oder sind aufgrund nicht einschätzbarem Bias nicht verwertbar.

Eine erneute prä- oder postoperative perkutane Strahlentherapie beim Lokalrezidiv ist zwar nicht mit einem erhöhten Risiko akuter radiogener Nebenwirkungen verbunden, aber das Risiko von Wundheilungskomplikationen nach präoperativer Strahlentherapie und von Grad III-IV Spättoxizitäten, wie Fibrosen und Nekrose, ist mit 20 % - 50 % erhöht [442, 450, 451]. Allerdings liegen experimentelle und klinische Daten vor, dass die Re-Toleranz der bestrahlten Gewebe gegenüber erneuter Strahlentherapie 1-2 Jahre

nach der 1. Strahlentherapie wieder 50 % - 90 % der Toleranz unbestrahlter Gewebe erreicht [460]. Insbesondere wenn die erste Strahlentherapie keine gravierenden Spätfolgen hinterlassen hat und länger als 1 Jahr zurückliegt, sowie das vorbestrahlte Gebiet reseziert wurde, kann daher eine erneute Strahlentherapie mit nur leicht erhöhtem Komplikationsrisiko erfolgen. Da aus der Therapie in der Primärsituation bekannt ist, dass eine präoperative Strahlentherapie mit 50 Gy in 25 Fraktionen gleichwertig ist mit postoperativ 66 Gy in 33 Fraktionen, ist es sinnvoll bei einer geplanten perkutanen Re-Bestrahlung diese präoperativ durchzuführen, zumal bei präoperativer Bestrahlung das bestrahlte Volumen auch noch kleiner gehalten werden kann [334, 336]. Insbesondere an der unteren Extremität kommt es nach präoperativer Strahlentherapie allerdings vermehrt zu Wundheilungsstörungen.

In kleineren Fallserien wurde zusätzlich oder alleinig auch die intraoperative Strahlentherapie eingesetzt, insbesondere für Regionen, in denen nur eine marginale Resektion möglich war. Aufgrund des kleinen Bestrahlungsvolumens ist die Toxizität relativ gering. Allerdings wurden auch erhöhte Raten von Wundinfektionen, Seromen und bei direkter Bestrahlung größerer Nerven auch Nervenschädigungen berichtet [447, 455].

Etwas mehr Berichte liegen zur adjuvanten Brachytherapie mittels intraoperativer Einlage von Hohlkathetern vor. In erfahrener Hand lassen sich damit hoch konformal angepasste Dosisverteilungen erreichen. Die Toxizität ist gegenüber der einer Primärbehandlung ebenfalls erhöht, wobei Wundheilungsstörungen und Infektionen vermehrt berichtet wurden [447, 448, 453, 454].

Bei nur strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten mit Lokalrezidiven kann eine neoadjuvante Chemotherapie auch in Kombination mit Hyperthermie ohne wesentlich erhöhte akute Toxizität im Vergleich zur Primärbehandlung durchgeführt werden. Die wenigen sehr kleinen Fallserien weisen auf eine erhöhte Komplikationsrate der nachfolgenden Chirurgie hin [461, 462].

Die Kombination von neoadjuvanter Chemotherapie mit Hyperthermie und Re-Bestrahlung ist nach den Ergebnissen in wenigen kleinen Patientenkollektiven ebenfalls mit einer zwar gegenüber der Primärbehandlung erhöhten, aber vertretbaren Toxizität anwendbar [342-344, 463].

Welche der beschriebenen Verfahren zur Anwendung kommen sollten hängt von der individuellen Situation, der Verfügbarkeit und der Erfahrung an den Zentren ab und sollte im Sarkomboard interdisziplinär besprochen werden.

Bei bis zu 30 % der Lokalrezidive wird eine synchrone oder vorausgegangene Fernmetastasierung gefunden [459]. Beim Vorliegen einer Oligometastasierung besteht für einen kleineren Teil der Patienten noch eine kurative Chance [464]. Daher erscheint es sinnvoll, die Lokalrezidive bei Patienten nach den gleichen Prinzipien zu behandeln wie bei nicht metastasierten Patienten.

Bei einem Teil der Patienten liegen die lokalen Rezidive so ungünstig oder sind so ausgedehnt, dass, unabhängig davon welche Vortherapie erfolgt ist, eine komplette Resektion mit vertretbarer Morbidität bzw. mit vertretbarem Operationsrisiko nicht möglich ist. In kleineren Fallserien konnte gezeigt werden, dass sich auch ohne Resektion oder in seltenen Fällen auch nach inkompletter Resektion mit konservativen Therapien (Strahlentherapie, Systemtherapien, Chemo- oder Strahlentherapie +/- Hyperthermie) ein guter palliativer Effekt erreichen lässt. In der Subgruppe der kleineren Rezidive (<5-10 cm) kann hierdurch auch eine langfristige lokale

Tumorkontrolle erreicht werden [342-344]. Bei Patienten mit multiplen Fernmetasen kann eine lokale Behandlung eines zusätzlichen (symptomatischen) Lokalrezidivs helfen, vor allem, wenn lokale Komplikationen drohen. Die genannten Therapieoptionen können eine palliativ-medizinische Versorgung sinnvoll ergänzen und interdisziplinär diskutiert werden.

6.3.1. Präoperative Chemotherapie

6.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim resektablen, isolierten Lokalrezidiv eines nicht chemotherapeutisch leitliniengerecht vorbehandelten Sarkoms mit hohem Risiko (G2/3) und chemosensiblen Subtyp kann eine präoperative Chemotherapie erfolgen.
	Starker Konsens
6.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim resektablen, isolierten Lokalrezidiv eines chemotherapeutisch leitliniengerecht vorbehandelten Sarkoms sollte keine zusätzliche präoperative Chemotherapie erfolgen.
	Starker Konsens
6.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim isolierten und nicht-resektablen Lokalrezidiv soll eine multidisziplinäre Therapieentscheidung getroffen werden.
	Starker Konsens
6.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn beim isolierten und nicht-resektablen Lokalrezidiv eine systemische Therapie durchgeführt wird, sollte bei chemosensitivem Subtyp und zu erwartender Resektabilität im Falle einer Tumorverkleinerung oder symptomatischer Erkrankung mit hohem Behandlungsdruck eine Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapie eingesetzt werden. Andernfalls erfolgt die Wahl der Chemotherapeutika in Analogie zur metastasierten Situation.
	Konsens

Hintergrund

Beim Auftreten eines isolierten Lokalrezidivs unterscheidet sich das Vorgehen zwischen dem als R0-resektabel und dem als nicht-R0-resektabel eingeschätzten Lokalrezidiv. Beim resektablen Lokalrezidiv gibt es keinen nachgewiesenen Nutzen für den Einsatz einer systemischen Therapie zusätzlich zur Tumorsektion. Dies trifft sowohl für die prä- als auch postoperative Situation zu. Studien zum Stellenwert der Systemtherapie beim lokalisierten Weichgewebesarkom liegen nur für die Primärtumoren vor (siehe Kapitel [5.6](#)). Demnach kann beim bislang nicht-

chemotherapeutisch vorbehandelten Lokalrezidiv und Erfüllen der Hochrisikokriterien (T2, G2/3) der Einsatz einer präoperativen Chemotherapie als Einzelfallentscheidung erwogen werden. In allen anderen Fällen wird lediglich die Resektion des Lokalrezidivs empfohlen [90].

Der Stellenwert der Strahlentherapie bleibt davon unberührt und wird in Kapitel [5.4](#) beschrieben. Eine retrospektive Studie von Gustafson et al. von 1993 beschreibt ein metastasenfreies Langzeitüberleben nach alleiniger Resektion und Radiotherapie bei einem isolierten Lokalrezidiv, bezieht sich aber vor allem auf Patienten mit kleineren low-grade Tumoren [465].

Patienten mit einem Lokalrezidiv weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen auf und benötigen daher eine engmaschige Nachsorge [466]. Beim nicht-resektablen Lokalrezidiv richten sich die Therapiegrundsätze nach dem Vorgehen beim metastasierten Weichgewebesarkom (siehe Kapitel [7.1](#)).

6.3.2. Additive Chemotherapie

6.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach vollständiger Resektion eines isolierten und nicht chemotherapeutisch leitliniengerecht vorbehandelten Lokalrezidivs mit hohem Risiko kann eine additive Chemotherapie erfolgen.
	Starker Konsens
6.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach nicht vollständiger Resektion eines isolierten Lokalrezidivs, unabhängig ob leitliniengerecht chemotherapeutisch vorbehandelt oder nicht, soll eine multidisziplinäre Therapieentscheidung getroffen werden.
	Starker Konsens

7. Therapie der metastasierten Erkrankung

Die Heterogenität von Weichgewebesarkomen unterstreicht die Notwendigkeit zur Selektion aus den zur Verfügung stehenden medikamentösen Substanzen. [Tabelle 12](#) zeigt Chemotherapie-empfindliche Weichgewebesarkome, die mit klassischer Chemotherapie behandelt werden können.

Tabelle 12: Sarkomsubgruppen, die als Chemotherapie-empfindlich gelten

Sarkomgruppe	Sarkomsubtyp	ICDO-Code	Bemerkungen
Gefäßtumoren	Epitheloide Hämangioendotheliome	9133/3	Keine Standard-Chemotherapie, s. Subtypenspezifische Behandlung
	Angiosarkom	9120/3	
Gastrointestinale Stromatumoren		8936/3	s. Subtypenspezifische Behandlung
Nervenscheidentumoren	MPNST	9540/3	
	Maligner Triton Tumor	9561/3	
Tumoren unklarer Differenzierung	Synovialsarkom	9040/3	
	Epitheloides Sarkom	8804/3	Keine Standard-Chemotherapie, s. Subtypenspezifische Behandlung
	Extraskeletales myxoides Chondrosarkom	9231/3	Keine Standard-Chemotherapie, s. Subtypenspezifische Behandlung
	Extraskeletales Ewing Sarkom	9364/3	Analog der Therapie beim ossären Ewing-Sarkom
	Desmoplastischer klein- und rundzelliger Tumor	8806/3	Keine Standard-Chemotherapie, s. Subtypenspezifische Behandlung

Sarkomgruppe	Sarkomsubtyp	ICDO-Code	Bemerkungen
Undifferenzierte / Nicht-klassifizierte Sarkome	Undifferenziertes Spindelzellsarkom	8801/3	
	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom	8802/3	
	Undifferenziertes Rundzellsarkom	8803/3	
	Undifferenziertes epitheloides Sarkom	8804/3	
	Undifferenziertes Sarkom NOS	8805/3	
Adipozytäre Sarkome	Dedifferenziertes Liposarkom	8858/3	
	Myxoides Liposarkom	8852/3	
	Pleomorphes Liposarkom	8854/3	
Fibroblastische / Myofibroblastische Sarkome	Maligne solitäre fibröse Tumoren	8815/3	Keine Standard-Chemotherapie, s. Subtypenspezifische Behandlung
	Adultes Fibrosarkom	8810/3	Abzugrenzen vom infantilen Fibrosarkom, hier <i>NTRK</i> -Fusion häufig
	Myxofibrosarkom	8811/3	
Tumoren der glatten Muskulatur	Leiomyosarkom	8890/3	
Tumoren mit skelettmuskulärer Differenzierung	Embryonales Rhabdomyosarkom	8910/3	analog pädiatrischem RMS-Protokoll
	Pleomorphes Rhabdomyosarkom	8901/3	analog pädiatrischem RMS-Protokoll

Zur medikamentösen Behandlung dieser Entitäten steht aktuell eine Reihe von zugelassener und nicht-zugelassener Substanzen zur klinischen Anwendung zur Verfügung. [Tabelle 13](#) listet die Substanzen alphabetisch sowie ihre Zulassungen auf.

Tabelle 13: Liste der empfohlenen 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	-

* Als Kombinationspartner zur Erstlinientherapie geeignet

¹ Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt. Für andere Patienten: ein Zusatznutzen ist nicht belegt (BAnz AT 27.12.2016 B2) [467]

7.1. Systemtherapie

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit lokal nicht therapierbarer, lokaler oder metastasierter Erkrankung sollte eine leitliniengerechte systemische Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

7.2. Zielsetzung der medikamentösen Therapie

7.2.1. Erstlinientherapie

7.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Wahl der Systemtherapie soll unter Berücksichtigung von Toxizität und Zielsetzung als Doxorubicin-Monotherapie oder Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie erfolgen.
	Starker Konsens

Die Auswahl der geeigneten Systemtherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebesarkom unterliegt der individuellen Therapiesituation. In der Erstlinie stehen verschiedene Anthrazyklin-basierte Optionen zur Verfügung, die anhand Ihrer Vor- bzw. Nachteile für die geeignete Patientenpopulation ausgesucht werden sollen. [Abbildung 1](#) zeigt eine Übersicht zu den verfügbaren Optionen als Einzel- oder Kombinationstherapie. Details zu den verschiedenen Regimen finden sich im Hintergrundtext.

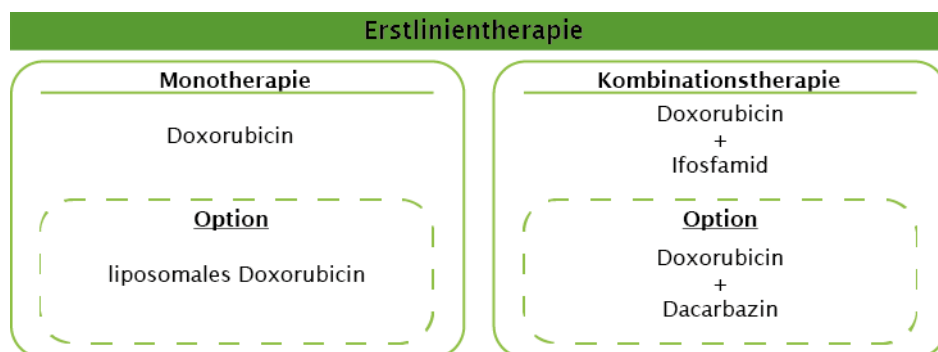


Abbildung 1: Übersicht der verfügbaren Optionen als Mono- oder Kombinationstherapie

Nach Versagen der Erstlinientherapie soll eine Folgetherapie angeboten werden. Aktuell stehen verschiedenen Folgetherapien zur Auswahl, die in [Abbildung 2](#) abgebildet werden. Eine spezifische Sequenz kann nicht definiert werden, so dass die Auswahl der geeigneten Therapie gemäß patientenindividueller Faktoren ausgewählt werden kann ([Tabelle 14](#) und [Tabelle 15](#)).

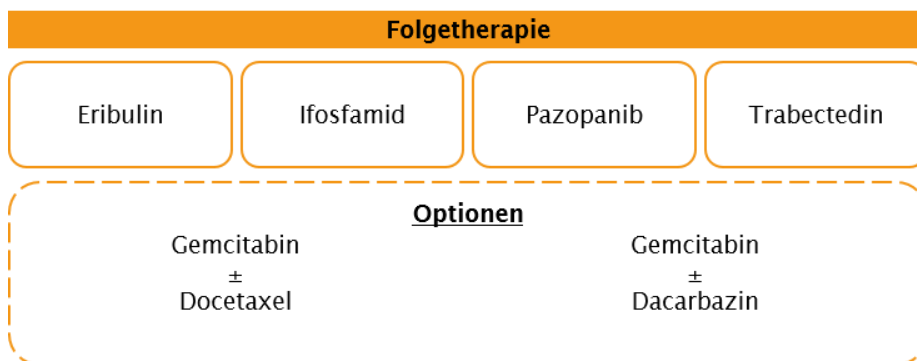


Abbildung 2: Folgetherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebesarkom

Tabelle 14: Zugelassene Substanzen für die medikamentöse Therapie und deren Wirkmechanismen (Stand 2021)

Substanz	Wirkmechanismus
Dacarbazin (DTIC)	Hemmung der DNA-Synthese durch alkylierenden Effekt
Doxorubicin	Inhibitor der Topoisomerase II
Epirubicin	Hemmung der DNA- und RNA-Polymerase
Entrectinib	Inhibitor der Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (TRK)
Eribulin	Verhinderung der Tumorzellreplikation durch die Bindung an Tubuline
Ifosfamid	DNA-Alkylierung: Verhinderung der Zellreplikation
Larotrectinib	Inhibitor der Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (TRK)
Pazopanib	Inhibitor multipler Tyrosinkinasen
Trabectedin	Blockierung der DNA-Bindung, Transkriptionshemmung und Eingriff in DNA Reparaturmechanismen

Tabelle 15: Zugelassene Substanzen, Indikation und Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA [467-469]

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	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Substanz	Indikation	Zusatznutzen
	Therapieoptionen zur Verfügung stehen.	
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.

7.2.1.1. Monotherapie

7.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit Indikation zur Monotherapie soll eine Behandlung mit Doxorubicin erfolgen.
GRADE	[417, 470-476]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben (medianes Follow-up: 8,6 Monate)
⊕⊕⊕⊖ moderate	Progressionsfreies Überleben (Re-Analyse, medianes Follow-up: 6,2 Monate)
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Verbesserung der Effektivität oder des Gesamtüberlebens durch die Hinzunahme von weiteren Chemotherapeutika konnte bislang im Rahmen von Histologie-agnostischen Studien nicht erzielt werden [417, 470-477].

Es konnte für keine andere chemotherapeutische Substanz eine Überlegenheit gegenüber Doxorubicin nachgewiesen werden [478-482]. Doxorubicin ist darüber hinaus der Kombination Gemcitabin/Taxotere bei Grad 2/3 Sarkomen in einer randomisierten Studie gleichwertig und hinsichtlich der Toxizität günstiger [483].

In einer nicht-vergleichenden randomisierten Phase II-Studie wies liposomales Doxorubicin hinsichtlich der Remissionsrate und des progressionsfreien Überlebens (PFS) eine dem Doxorubicin vergleichbare Effektivität auf und erscheint als Alternative

gerechtfertigt. Die Studie war zu klein, um eine Aussage bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) treffen zu können [484].

Epirubicin wurde in zwei Arbeiten randomisiert untersucht und wies vergleichbare Effektivitätsdaten (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und Toxizitätsprofile im Vergleich zu Doxorubicin auf [485, 486]. Epirubicin stellt somit eine Alternative zu Doxorubicin dar.

Für Aldoxorubicin legte eine randomisierte Phase II Studie einen Vorteil für das PFS gegenüber Doxorubicin nahe (8,3 vs. 4,6 Monate) [487], die daran angelehnte Phase III-Studie, die allerdings bei vorbehandelten Patienten gegenüber „Physician’s Choice“ verglichen wurde, konnte diesen Vorteil nicht bestätigen [488].

Olaratumab wurde in Kombination mit Doxorubicin (experimenteller Arm) im Rahmen einer Phase II-Studie randomisiert gegen Doxorubicin als Monotherapie verglichen. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten im experimentellen Arm von 26,5 vs. 14,7 Monaten [489]. In der Studie wurden seltene Sarkomsubgruppen teilweise nur in einen Studienarm eingeschlossen. Es fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Remissionsrate oder des progressionsfreien Überlebens. Die Kombination war mit einem erhöhten Risiko für IV Nebenwirkungen (42 % vs. 31 %) assoziiert. Aufgrund des außergewöhnlich deutlichen Überlebensvorteils erfolgte eine konditionale Zulassung von Olaratumab [490]. Die nachfolgende Phase III Studie (ANNOUNCE) konnte allerdings den primären Endpunkt einer Verlängerung des Gesamtüberlebens weder in der Gesamtpopulation noch in der Subpopulation der Leiomyosarkome erreichen [491]. Die Zulassung für Olaratumab als Wirkstoff des Arzneimittels Lartruvo® wurde am 19. Juli 2019 wegen erwiesener Unwirksamkeit durch die Europäische Kommission widerrufen.

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.

7.2.1.2. Kombinationstherapie

7.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Indikation zur Kombinationschemotherapie (hoher Behandlungsdruck bei rascher Progression oder symptomatischer Erkrankung) soll eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie-Kombination erfolgen.
	Starker Konsens
7.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Leiomyosarkomen oder Liposarkomen kann eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Dacarbazin verabreicht werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Subgruppenanalyse der EORTC 62012-Studie [492] ergab einen hochsignifikanten Vorteil der Kombination gegenüber der Monotherapie hinsichtlich der objektiven

Remissionsrate (26 % vs. 14 %; $p < 0,0006$) und ein verbessertes PFS (HR 0,74, 95 % CI 0,60-0,90; $p = 0,003$) bei allen untersuchten histologischen Sarkomtypen mit der Ausnahme von Liposarkomen. Diese waren allerdings nicht weiter unterdifferenziert worden. Daher sollte bei Patienten mit hohem Behandlungsdruck (rasche Progression oder symptomatische Erkrankung) eine Kombinationstherapie angeboten werden. Dies trifft auch für Patienten zu, bei denen eine potentielle Resektabilität (nur ein betroffenes Organsystem) von Metastasen vorliegt.

Bei Patienten mit undifferenzierten Sarkomen (UPS) legt die Subgruppen-Analyse unabhängig von der Ausdehnung der Metastasierung ein Überlebensvorteil durch die Kombination nahe (OR 9,90, 95 % CI 1,93-50,7 Kombi vs. HR 0,44, 95 % CI 0,26-0,79 Mono).

Die Subgruppenanalyse einer EORTC-Studie [493] legt einen Vorteil durch die Hinzunahme von Dacarbazin zu einer Doxorubicin-Behandlung für die objektive Remissionsrate bei Patienten mit Leiomyosarkomen nahe (55 % Doxo + DTIC vs. 20 % Doxo mono, $p = 0,04$). In einer retrospektiven Analyse an je 22 Patienten mit Leiomyo- und Liposarkom ließen sich ähnliche Ergebnisse zeigen, die 2011 als Abstract publiziert wurden [494]. Ein direkter, randomisierter Vergleich mit einer Doxorubicin/Ifosfamid-Kombination wurde bislang nicht durchgeführt. Eine Meta-Analyse der EORTC war bei Leiomyosarkomen und Liposarkomen hinsichtlich der Hinzunahme von Ifosfamid nicht mit einer Verbesserung der objektiven Remissionsrate assoziiert [495].

7.2.2. Zweitlinientherapie

7.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Auswahl der Folgetherapie sollte individuell nach Behandlungsdruck, histologischem Subtyp und Patientenwunsch getroffen werden.
	Starker Konsens

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	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.
GRADE	[496-501]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben ¹
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben ¹
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesundheitsbezogenes QoL ¹
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben ² [497]
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben ² [497]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben ² [500]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben ² [500]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben ³
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben ³
⊕⊕⊕⊕ moderate	Globaler Gesundheitszustand QoL ³
	¹ Pazopanib ² Trabectedin ³ Eribulin
	Konsens

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Gemcitabin kann als Mono- oder Kombinationstherapie mit Docetaxel oder Dacarbazin bei vorbehandelten Patienten eingesetzt werden.
GRADE	[502-504]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Heterogenität der Erkrankung und die verschiedenen zugelassenen Medikamente benötigen eine individuelle Beurteilung der Therapiesituation. Die Therapielandschaft

ist heterogen und der Evidenzgrad der Therapien variiert enorm. Das Nebenwirkungsspektrum, der Remissionsdruck, der histologische Subtyp sowie die Patientenpräferenz sollen in die Substanzwahl einfließen.

Eine Reihe medikamentöser Therapien wurden bei vorbehandelten Patienten mit Weichgewebesarkomen im Rahmen randomisierter Studien gegenüber Placebo, Best-supportive-care oder einer einzelnen Vergleichstherapie untersucht. Vergleichende Studien zwischen mehreren Behandlungsoptionen existieren nicht, so dass sich die Auswahl von Substanzen an Kontraindikationen oder Patienten-Präferenz orientiert. Innerhalb dieser Medikamente bestehen Unterschiede in der Evidenzstärke und Selektion der Patienten.

Trabectedin wurde im September 2009 auf der Basis einer randomisierten Dosisvergleichsstudie (1,5 mg/m² vs. 1,2 mg/m²) an 270 Patienten in der EU zugelassen [505]. In der US-amerikanischen Zulassungsstudie 2016 konnte eine signifikante Verbesserung des PFS im Vergleich zu einer aktiven Therapie mit DTIC bei Patienten mit nicht weiter subtypisierten Leiomyosarkomen und Liposarkomen gezeigt werden (HR 0,55; moderate Evidenzstärke) [500]. Es zeigte sich allerdings nur ein Trend für das OS (HR 0,87; niedrige Evidenzstärke).

In einer japanischen Studie an Patienten mit Translokations-assoziierten Sarkomen (überwiegend myxoide Liposarkome, Synovialsarkome, mesenchymale Chondrosarkome und alveoläre Weichteilsarkome) zeigte sich neben einem signifikant besseren PFS (von 0,9 auf 5,6 Monate, HR: 0,07; p < 0,0001) auch ein signifikant verbessertes OS (nicht erreicht vs. 8 Monate; HR: 0,42; p = 0,04). Innerhalb der randomisierten Studien war das Spektrum verschiedener Sarkomsubgruppen limitiert und Effizienzdaten existieren fast nur aus retrospektiven Analysen.

Eribulin wurde ebenfalls in einer auf Leiomyosarkome und Liposarkome eingeschränkten Patienten-Population mit einer DTIC-Therapie verglichen. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung des OS gegenüber DTIC (HR 0,77, moderate Evidenz) [496], während das PFS weitgehend unbeeinflusst blieb (HR 0,88). Eine Subgruppen-Analyse für Patienten mit Liposarkomen ergab einen hoch-signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben von Eribulin gegenüber DTIC (15,6 vs. 8,4 Monate; HR 0,51; 95 % CI 0,35-0,75; p < 0,001). Es zeigte sich zudem auch ein moderater, aber ebenfalls signifikanter Vorteil im PFS (2,9 vs. 1,7 Monate, HR 0,52; 95 % CI 0,35-0,78; p=0,0015). Eine Analyse der Lebensqualität für diese Studie ergab eine signifikante Verbesserung der Gesundheits-assoziierten Lebensqualität über die gesamte Dauer der Studie sowie auch zum Zeitpunkt der Progression. Hierbei wiesen Dacarbazin-Patienten insbesondere stärker ausgeprägte Symptome wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit sowie Appetitlosigkeit auf [501]. Basierend auf den o. g. Daten wurde eine Zulassung nur für Patienten mit Liposarkomen ausgesprochen.

Pazopanib wurde im Rahmen der 2:1 randomisierten Phase III Studie (PALETTE) unter Einschluss der meisten Sarkomsubgruppen (außer Liposarkomen) gegenüber einer Therapie mit Placebo an 369 Patienten verglichen. Pazopanib verbesserte dabei das PFS (4,6 vs. 1,5 Monate, HR 0,31, p=0,0001) und die QoL der Patienten, während das Gesamtüberleben nur einen Trend aufzeigte (11,9 vs. 10,4 Monate, HR 0,86, p=0,17) [498, 499]. Daraus resultiert, dass eine Folgetherapie angeboten werden soll. Eine Vielzahl von Sarkomsubgruppen wurde hierbei nur in sehr kleinen Fallzahlen innerhalb der Studie behandelt, so dass keine verlässlichen Wirkdaten daraus abzuleiten sind.

Zusammenfassend ist Pazopanib für alle Subgruppen mit Ausnahme von Liposarkomen geeignet (PFS Vorteil). Trabectedin (mit PFS Vorteil in der Gesamtgruppe der LMS/LPS)

wird aufgrund verfügbarer Alternativen für LPS nur optional empfohlen, für LMS allerdings präferiert. Für alle anderen Subgruppen ist die Substanz ebenfalls geeignet. Eribulin soll nur beim Liposarkom eingesetzt werden. Hier kann die Substanz Vorteile bei PFS, OS und QoL aufzeigen und wird damit für diese Subgruppe der Weichgewebesarkome präferiert.

Gemcitabin-Docetaxel konnte keine Verbesserung des PFS (uLMS: HR 1,15; andere 0,93) oder OS erzielen, bei jedoch insgesamt niedrigem Evidenzgrad [502]. Die Hinzunahme von Bevacizumab ist ohne Effekt, allerdings bestätigt die Studie die prinzipielle Wirksamkeit der Kombination von Gemcitabin und Docetaxel [504]. Es ist zu berücksichtigen, dass es sich in dieser Studie um first-line Daten handelt. In einer weiteren Erstlinienstudie bot die Kombination Gemcitabin/Taxotere keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie mit Doxorubicin [483] (s. 7.2.1.1) Die Kombination Gemcitabin und Docetaxel war allerdings der Monotherapie mit Gemcitabin hinsichtlich des PFS überlegen (HR 0,67), ein Vorteil für das Gesamtüberleben konnte allerdings nicht gezeigt werden [503]. In Verbindung mit der höheren Toxizität sollte die Kombination nur nach sorgfältiger Indikationsstellung eingesetzt werden.

Gemcitabin konnte in einer randomisierten Phase II Studie den Vorteil einer Kombination mit Dacarbazin zeigen [506]. Insgesamt wurden 113 Patienten mit unterschiedlichen Histologien randomisiert, wobei Leiomyosarkome und undifferenzierte pleomorphe Sarkome dominierten. Die Kombinationstherapie konnte zu einer Verbesserung des PFS von 2,0 auf 4,2 Monate führen und war mit einem Überlebensvorteil assoziiert (16,8 vs. 8,2 Monate; $p=0,014$). Auch hier findet sich eine Zunahme der Toxizitäten durch die Kombinationstherapie, weshalb auch hier der Einsatz jeweils individuell geprüft werden sollte.

7.2.3. Folgetherapie

7.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit Progression nach Versagen einer Zweitlinientherapie kann eine erneute Chemotherapie mit noch nicht eingesetzten Medikamenten erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Voraussetzung für eine Folgetherapie sind entsprechender Allgemeinzustand und Organfunktionen des Patienten und bestehender Patientenwunsch. Zum Einsatz können Substanzen wie in Kapitel [7.2.2](#) kommen. Eine spezifische Sequenz ist nicht etabliert.

7.3. Metastasenchirurgie

7.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Indikation zur lokalen Therapie von Metastasen soll multidisziplinär gestellt werden.
	Starker Konsens
7.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die chirurgische Resektion von Lungenmetastasen soll nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu erwartende R0 Entfernung aller pulmonalen Metastasen • kein Hinweis auf ein nicht kontrollierbares Lokalrezidiv • vorangegangene pulmonale Metastasektomien stellen keine Kontraindikation dar <p>Bei Vorhandensein extrapulmonaler Metastasen soll eine Resektion nur als interdisziplinäre Einzelfallentscheidung erfolgen.</p> <p>Prädiktive Faktoren für ein verbessertes Überleben sind ein Zeitintervall nach Primärbehandlung von > 12 Monaten und die Radikalität des Eingriffes.</p> <p>Die Resektion von Lungenmetastasen in palliativer Intention ist generell nicht zu empfehlen und sollte nur Ausnahmefällen mit schwerster Symptomatik vorbehalten sein.</p>
	Starker Konsens
7.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei metachronen resezierten Lungenmetastasen soll keine additive Chemotherapie erfolgen.
	Starker Konsens
7.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die chirurgische Resektion von Lebermetastasen soll nur als interdisziplinäre Einzelfallentscheidung erfolgen, wenn folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu erwartende R0 Entfernung aller Lebermetastasen • kein Hinweis auf ein nicht kontrollierbares Lokalrezidiv <p>Prädiktive Faktoren für ein verbessertes Überleben sind ein Zeitintervall nach Primärbehandlung von > 24 Monaten und die Radikalität des Eingriffes.</p> <p>Die Resektion von Lebermetastasen in palliativer Intention ist nicht zu empfehlen.</p>
	Starker Konsens

7.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Metastasen anderer Lokalisationen können im Sinne einer Einzelfallentscheidung chirurgisch entfernt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zur Resektion von Metastasen stellt häufig eine schwierige Entscheidung dar, da zum einen keine Ergebnisse randomisierter prospektiver Studien vorliegen. Zum anderen hängt die Entscheidung stark von der subjektiven Einschätzung und Erfahrung des behandelnden Chirurgen hinsichtlich Ausmaß und Radikalität der Eingriffe ab. Zum dritten sind unter bestimmten Voraussetzungen wie z. B. im Fall von Rezidiveingriffen oder bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand des Patienten neben dem operativen Vorgehen auch andere lokal ablativ Verfahren (siehe Kapitel [7.4](#)) in Betracht zu ziehen. Daher ist die Indikation zur Metastasenchirurgie multidisziplinär im Rahmen der Tumorkonferenz zu treffen.

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, und die meisten Lungenmetastasen treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Resektion des Primärtumors auf [507-509].

Die Evidenz für die Resektion von Lungenmetastasen beim metastasierten Weichgewebesarkom beschränkt sich bisher auf wenige große retrospektive multizentrische Studien und eine Reihe kleinerer Beobachtungsstudien. 1997 wurde durch das International Registry of Lung Metastases (IRLM) eine Studie mit 5206 Patienten nach pulmonalen Metastasenresektionen veröffentlicht. In dieser Kohorte wiesen 2173 Patienten die Diagnose eines Sarkoms (Weichgewebe- und Osteosarkome kombiniert) auf. Das Risiko des Eingriffes der pulmonalen Metastasektomie war akzeptabel mit einer perioperativen Mortalität von 1 %. Die Subgruppenanalyse aus dieser ersten großen Registerstudie konnte die inkomplette Resektion (R1), ein krankheitsfreies Intervall von weniger als 36 Monaten von der Primärdiagnose bis zum Auftreten von Lungenmetastasen und eine erhöhte Metastasenanzahl (>3) als Risikofaktoren für ein ungünstigeres Überleben dieser Patienten identifizieren [510].

Nachfolgende retrospektive unizentrische Studien bestätigten im Wesentlichen die genannten Ergebnisse und konnten ein krankheitsfreies Intervall von >12 Monaten von der Primärdiagnose bis zum Auftreten von Lungenmetastasen, die Radikalität des Eingriffes (R0), eine geringe Anzahl an Lungenmetastasen sowie die extrapulmonale Tumorkontrolle als prädiktive Faktoren für ein verbessertes Überleben zeigen [511-521].

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 Überlebenschancen für Patienten, bei denen Metastasen unterschiedlicher Lokalisationen chirurgisch behandelt wurden [509]. Da Lungenmetastasen mit 65 % die

bei weitem häufigste Metastasenlokalisation in dieser Kohorte darstellten, lässt sich aus diesen Ergebnissen auf ein verbessertes Überleben für die pulmonale Metastasektomie beim Weichgewebesarkom schließen.

Bezüglich des operativen Verfahrens existieren nur wenige und kaum belastbare Daten für ein minimal-invasives Vorgehen bei der pulmonalen Metastasektomie [510, 522, 523]. Daher sollte der Goldstandard nach wie vor das offene Verfahren mit manuellem Durchtasten des gesamten Lungenparenchyms darstellen. Ob der Einsatz der Lasertechnik und die mediastinale Lymphadenektomie bei der pulmonalen Metastasektomie Vorteile für das Überleben der Patienten erbringen, bleibt strittig [524]. Im Gegensatz z. B. zum Nierenzellkarzinom, bei dem der Metastasierungsweg über die mediastinalen Lymphknoten verläuft, trifft dies für Sarkome nur im Ausnahmefall zu. Eine klare Empfehlung kann dagegen für pulmonale Re-Metastasektomien gegeben werden, da sich die chirurgische Behandlung des pulmonalen Rezidivs in mehreren Studien als Überlebensvorteil für diese Patienten gezeigt hat [510, 519, 520, 525, 526].

Choong et al. postulierten 1995, dass eine adjuvante Chemotherapie nach Resektion von Lungenmetastasen ein negativer prädiktiver Faktor für das Überleben sei [527]. Spätere Studien konnten keinen signifikanten Einfluss der adjuvanten Chemotherapie auf das Überleben dieser Patienten belegen [528, 529]. Die Registerstudie der French Sarcoma Group an 281 Patienten mit oligometastasierten Weichgewebe- und Osteosarkomen zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil für die chirurgische Behandlung von Metastasen; dieser war aber unabhängig davon, ob zusätzlich eine Chemotherapie verabreicht wurde [526].

Die Leber ist beim Weichgewebesarkom mit 19 % das am zweithäufigsten von Metastasen betroffene Organ. Das 5-Jahresüberleben dieser Patienten ist deutlich ungünstiger im Vergleich zu Patienten mit Lungenmetastasen (15 % vs. 66 %) [509]. Retrospektive Studien untersuchten, ob die Resektion von Lebermetastasen das Überleben dieser Patienten verbessert. Dabei wurden 5-Jahresüberlebensraten von 27-49 % berichtet [530-534]. Als prognostisch positive Faktoren wurden ein krankheitsfreies Intervall von mehr als 24 Monaten, gerechnet vom Primärtumor bis zum Auftreten von Lebermetastasen, [533, 534] und die Radikalität des Eingriffes [532, 534] definiert. Ein Problem dieser Studien besteht jedoch darin, dass ca. die Hälfte der eingeschlossenen Patienten aufgrund von Lebermetastasen bei GIST operiert wurde. Da die medikamentöse Therapie bei GIST im Vergleich zu anderen Weichgewebesarkomen sehr erfolgreich ist, sind diese Überlebensraten falsch positiv, und das Gesamtüberleben der Kohorte ohne GIST beträgt nur ca. 20 % [530, 535]. Für die Resektion von Lebermetastasen leitet sich deshalb nur eine schwache Empfehlung ab.

Isolierte Weichgewebemetastasen, Knochen- oder Hirnmetastasen können im Sinne von Einzelfallentscheidungen chirurgisch reseziert werden. Hierbei sollten als Indikation vor allem symptomatische Metastasen berücksichtigt werden. Neben einem chirurgischen Vorgehen sollten aber auch eine Strahlentherapie und andere lokal ablativ und weniger invasive Verfahren (siehe Kapitel [7.4](#)) in Erwägung gezogen werden. Daten über ein verbessertes Überleben existieren bezüglich dieser Indikationen nicht.

7.4. Lokal ablativ und lokoregionäre Verfahren

7.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine chirurgische Therapie von Metastasen nicht in Frage kommt, können lokal-ablative Verfahren als interdisziplinäre Einzelfallentscheidung zur Anwendung kommen.
	Starker Konsens

7.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Anwendung von SIRT oder TACE zur Kontrolle von Lebermetastasen ist eine interdisziplinär abzustimmende Einzelfallentscheidung und sollte auf Patienten mit disseminierten Metastasen in der Leber bei zugleich niedrigem extrahepatischem Tumolvolumen beschränkt bleiben.
	Starker Konsens

Hintergrund

In der Beobachtungsstudie METASARC der French Sarcoma Group wurden von insgesamt 1054 Patienten mit lokoregionaler Behandlung 42 Patienten mit Radiofrequenzablation behandelt. Die Daten zeigten einen signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben dieser Patienten, wobei aus der Studie nicht hervorgeht, welche Lokalisationen mit Radiofrequenzablation behandelt wurden [509]. Für die Radiofrequenzablation von Lungenmetastasen wurden auch von anderen Gruppen positive Ergebnisse mit einem 3-Jahresüberleben von 47 % bzw. 85 % berichtet [536, 537]. Anders im Fall von Lebermetastasen; hier zeigte die retrospektive Studie von Pawlik et al., dass die Radiofrequenzablation als alleinige Therapie oder in Kombination mit einem chirurgischen Vorgehen einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte [531].

Im Unterschied zur geringen Anzahl an Patienten mit Radiofrequenzablation wurden in der METASARC Studie 254 Patienten mit lokaler Radiotherapie behandelt. Trotz der größeren Anzahl an Patienten mit lokal ablativer Bestrahlung zeigte sich bezüglich des Einflusses auf das Überleben nur ein positiver Trend [509]. In anderen Studien erbrachte die stereotaktische Bestrahlung von pulmonalen Sarkometastasen eine gute lokale Kontrolle sowie 2-Jahresüberlebensraten von 85 % und 66 % bei geringer Toxizität [538, 539]. Auch für die Bestrahlung von Metastasen der Wirbelsäule [540], die Bestrahlung von Hirnmetastasen [541] sowie die Nachbestrahlung von chirurgisch entfernten Hirnmetastasen [542] konnten positive Ergebnisse für Sarkompatienten gezeigt werden, so dass die Radiotherapie zur lokalen Kontrolle von Metastasen erwogen werden kann, sofern ein chirurgisches Vorgehen nicht möglich ist.

Die Anwendung von transarterieller Radioembolisation (SIRT) [543, 544] und Chemoembolisation (TACE) bei disseminierten Lebermetastasen und zugleich geringem extrahepatischem Tumolvolumen, oder extrahepatischer Tumorkontrolle, trifft nur für wenige Patienten zu, sollte jedoch in einem solchen Fall als Option in Erwägung gezogen werden. Evidenz dafür kommt aus wenigen retrospektiven Studien, in denen die Eradikation von Lebermetastasen des Weichgewebesarkoms mittels TACE oder SIRT durchgeführt wurde. Die so behandelten Patienten zeigten ein medianes

Gesamtüberleben von 21-30 Monaten bei guter Verträglichkeit der Methode [545]. Günstigere Ergebnisse werden bei der Durchführung von SIRT für Lebermetastasen bei GIST berichtet mit einem medianen Gesamtüberleben von 29,8 Monaten und einer hepatischen PFS von 15,9 Monaten [544].

7.5. Supportive Maßnahmen

Bezüglich der supportiven Therapie wird auf die S3-Leitlinien „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, Version 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> [546] und „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“, Version 4.4, 2021 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> [74] verwiesen. Diese sind dort ausführlich abgebildet.

Auf Besonderheiten in der supportiven Therapie in der Behandlung der Weichgewebesarkome wird im Folgenden eingegangen.

Ergänzung zur moderat emetogenen medikamentösen Tumorthherapie:

Carboplatin, das nur gelegentlich zur Behandlung von Weichgewebesarkomen eingesetzt wird, zählt zu den stärksten Substanzen der moderat emetogenen Risikogruppe. In mehreren Studien wurde der Benefit einer 3-fach Antiemese mit 5-HT₃-RA / NK₁-RA / Dexamethason gezeigt [547-549]. Die aktualisierten MASCC/ESMO Leitlinien [550] empfehlen deshalb die Prophylaxe mit einem zusätzlichen NK₁-RA bei carboplatinhaltiger Chemotherapie.

7.5.1. Supportivtherapie bei Trabectedin-Therapie

Das seit 2007 durch die EMA als 24-Stunden-Infusion (1,5 mg/m² Körperoberfläche) zugelassene Trabectedin [505] wird hauptsächlich hepatisch metabolisiert, wobei das Zytochrom 3A4-System involviert ist. Deswegen sollte der parallele Einsatz potentieller Inhibitoren dieses Enzymkomplexes (z.B. Aprepitant, Ritonavir) oder Zytochrom 3A4 Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital oder Johanniskraut) vermieden werden, da dies zu einer zusätzlichen Hepatotoxizität führen kann [551, 552]. In Studien wurden Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 ml/min in der Monotherapie und < 60 ml/min für die Kombinationstherapie) eingeschlossen. Auf der Basis der pharmakokinetischen Charakteristika spielt die renale Elimination von Trabectedin eine untergeordnete Rolle, weswegen auch Patienten mit Hämodialyse mit Trabectedin behandelt werden können [553].

Jordan et al. [554] beschreiben die Supportivstrategien beim Umgang mit Trabectedin umfassend.

7.5.1.1. Hepatotoxizität

7.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Trabectedin sollte ein besonderes Augenmerk auf die Begleitmedikation gelegt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

In Phase-II-Studien wurde berichtet, dass eine Trabectedin-Behandlung regelhaft mit einer Erhöhung der Transaminasen wie auch des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase einhergeht [555, 556]. Die Erhöhung der Leberwerte ist meist reversibel und nicht mit einer klinisch relevanten Leberdysfunktion verbunden [557]. Klinische Daten weisen darauf hin, dass eine Vorbehandlung mit hochdosiertem Dexamethason die Trabectedin-Wirksamkeit nicht beeinflusst, allerdings vor einer Trabectedin-induzierten Lebertoxizität schützen kann [558]. Gemäß der Zulassung der EMA [559, 560] wird empfohlen, dass alle Patienten 20 mg Dexamethason intravenös 30 Minuten vor Trabectedin-Verabreichung erhalten.

7.5.1.2. Neutropenie

Eine der Hauptnebenwirkungen von Trabectedin während klinischer Studien stellt die Myelosuppression, insbesondere die Neutropenie, dar. Die Inzidenz aller Grade der Neutropenie schwankt zwischen 24 und 100 % [558, 561]. Das Risiko einer febrilen Neutropenie schwankt zwischen 6 und 9 %. Gemäß den nationalen Guidelines der AGIHO (Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie) [562] wird der prophylaktische Einsatz von G-CSF erst bei einem febrilen Neutropenie-Risiko > 20 % empfohlen, weswegen bei einer Trabectedin-Monotherapie der prophylaktische Einsatz nicht routinemäßig zum supportiven Behandlungsplan gehört [561].

7.5.1.3. Übelkeit und Erbrechen

Bis jetzt ist Trabectedin innerhalb der emetischen Risikogruppen durch die nationalen und internationalen Leitlinien nicht klassifiziert [74, 546, 550]. Die Inzidenz von Grad III / IV Erbrechen betrug 9 % in der Studie von Le Cesne [555]. Da in den meisten Studien eine antiemetische Prophylaxe gegeben wird, ist die antiemetische Risiko-Klassifizierung erschwert, da sie ohne den Einsatz einer Antiemese erfolgen soll [563]. Bislang wird Trabectedin als moderat emetogene Substanz eingeschätzt. Da Dexamethason bereits standardmäßig eingesetzt wird, um einer Hepatotoxizität vorzubeugen, wird empfohlen, 20 mg Dexamethason 30 Minuten vor Gabe von Trabectedin zu verabreichen. Um der verzögerten Phase von Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen, sollen jeweils 8 mg Dexamethason an Tag 2 und 3 gegeben werden, gemäß den Leitlinien [74, 546, 564]. Ein 5HT₃-Rezeptorantagonist kann alternativ eingesetzt werden.

Das Antiemetikum Aprepitant, ein NK₁-Rezeptorantagonist, wird durch Zytochrom P450 (ZYP 3A4) metabolisiert [565]. Das Medikament stellt einen moderaten Inhibitor und Induktor von ZYP 3A4 dar und sollte sehr vorsichtig bei Patienten eingesetzt werden, die Trabectedin zur Therapie des Weichgewebesarkoms erhalten.

7.5.1.4. Extravasat

Nach Durchsicht der Guidelines wird Trabectedin als „Vesikans“ gemäß der nationalen Leitlinie [546] und den ASORS-Expertenempfehlungen [566] eingestuft. Trabectedin muss über einen ZVK verabreicht werden, um das Risiko eines Extravasats zu verringern. Wenn es zu einem Extravasat kommt, muss die Infusion gestoppt werden, eine Aspiration sollte erfolgen und danach die Entfernung der Kanüle [566]. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Der Einsatz von Natriumthiosulfat wird kontrovers diskutiert [566], gegebenenfalls ist frühzeitig ein Chirurg hinzuzuziehen, vor allem wenn es zu Schmerzen an der Extravasatstelle kommt.

7.5.2. Prophylaxe einer Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie

Eine Ifosfamid-induzierte Enzephalopathie stellt ein wesentliches Problem bei Patienten dar, die die Substanz hochdosiert alleine oder in Kombination erhalten [567, 568]. Ifosfamid stellt eine der aktiven Substanzen zur Behandlung des Weichgewebesarkoms dar. In 10-50 % der Fälle, welche mit Ifosfamid behandelt werden, treten Symptome wie z.B. Fatigue, Somnolenz, Tremor, Aphasie, akustische oder visuelle Halluzinationen, sowie epileptische Krampfanfälle auf [569]. 1994 wurde zum ersten Mal Methylenblau zur Prophylaxe und Behandlung einer Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie von Küpfer et al. [569] publiziert. Kasper et al. [570] publizierten 2004 die erfolgreiche Prophylaxe einer Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie mit Methylenblau. Dabei handelt es sich um einen Off-Label-Use. Bereits am Vortag sollte einmalig 50 mg Methylenblau i.v. verabreicht werden, an den Tagen der Ifosfamidbehandlung dann 3 x täglich. Begleitend wurde Thiamin (3 x 100 mg i.v.) verabreicht und die Hydratation erfolgte mit 3 l einer 5%igen Glucoselösung [571].

8. Rehabilitation und Nachsorge

8.1. Nachsorge im lokalisierten und metastasierten Stadium

8.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Nachsorgekonzept von Weichgewebesarkompatienten soll durch bzw. in Abstimmung mit einem zertifizierten Sarkomzentrum oder assoziierten Kooperationspartner festgelegt werden*. * Für spezifische Subgruppen wie DFSP/Angiosarkom/Kaposi-Sarkom soll auf die Leitlinien der Fachgesellschaften Bezug genommen werden.
	Konsens

Hintergrund

Die soll-Empfehlung als starke Empfehlung für das Nachsorgekonzept von Weichgewebesarkompatienten entstand aus der Aufarbeitung der Kriterien der Evidence to Decision (EtD) frameworks. Das Ergebnis begründet den Empfehlungsgrad und legt die Abwägung von Nutzen und Schaden dar. Die Entscheidungsfindung ist dadurch strukturiert und transparent.

Weichgewebesarkome sind seltene Erkrankungen. Die Expertise für die Nachsorge der Patienten ist an einem zertifizierten Sarkomzentrum vorhanden. Die Zertifizierung der Sarkomzentren wird erst seit 2018 durchgeführt, daher gibt es noch keine Evidenz in diesem Bereich und ist Inhalt aktueller Forschung.

Der Nutzen der Nachsorge an sich und der Nachsorge am zertifizierten Sarkomzentrum bzw. in Abstimmung mit diesem dient der frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs oder Metastasen. Die fachliche Expertise ist in allen diagnostischen und therapeutischen Bereichen sehr hoch.

Reaktionen von Patienten aus dem Lebenshaus (jetzt Deutsche Sarkom-Stiftung) zeigen, dass diese sich an einem Zentrum besser aufgehoben fühlen. Eine wohnortnahe ungesteuerte Nachsorge, besonders, wenn das Sarkomzentrum sehr weit weg ist, führt zur Verunsicherung der Patienten, mit so einer seltenen Erkrankung.

Der Ressourcenbedarf entspricht dem einer risikoadaptierten Nachsorge anderer Krebsarten. Eine weite Anreise wird von den Patienten gern in Kauf genommen. Sie ist kostenökonomisch, da die Bewertung der Bildgebung vor Ort erfolgt, und ggf. direkt im persönlichen Gespräch mit dem Patienten weitere diagnostische/therapeutische Maßnahmen festgelegt werden können. Die Fahrkosten fallen eingeschränkt ins Gewicht. Inkorrekte Bewertung radiologischer oder klinischer Befunde können zu Fehleinschätzungen, Therapieverzögerungen oder auch unnötigen diagnostischen/therapeutischen Maßnahmen führen, die einen höheren Ressourcenverbrauch darstellen.

Daher soll das Nachsorgekonzept von Weichgewebesarkompatienten durch bzw. in Abstimmung mit einem zertifizierten Sarkomzentrum oder assoziierten Kooperationspartner festgelegt werden.

8.1.1. Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchungen

8.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei der Nachsorge nach Lokalthherapie von hochmalignen Sarkomen sollten in den ersten 2 Jahren nach Abschluss der Therapie engmaschige Kontrollintervalle (3 Monate) eingehalten werden, da in diesem Zeitraum die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastasierung am höchsten ist.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Evidenzlage im Hinblick auf die Durchführung und Ausgestaltung der Nachsorge bei Weichgewebesarkomen ist unzureichend. Entsprechend besteht eine deutliche Heterogenität zwischen den praktizierten Nachsorgestrategien in der klinischen Praxis [572, 573]. Die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen im Anschluss an eine erfolgte Tumorresektion dienen dem frühzeitigen Erkennen von Lokalrezidiven und/oder Metastasen, um eine erneute Therapie zur Verbesserung der Gesamtprognose zu erzielen [574-576].

Die Tumorentität, die Tumorgöße und -lokalisierung, sowie das histologische Grading haben vor allem in ihrer Kombination großen Einfluss auf die Lokalrezidivrate und das Metastasierungsverhalten von Weichgewebesarkomen. Dabei kommt dem histologischen Grading in der überwiegenden Mehrzahl der verschiedenen Entitäten eine wesentliche Bedeutung zu [116, 138, 139, 574, 577]. Dies sollte bei der Planung der Nachsorge berücksichtigt werden.

Die große Diversität der Tumorentitäten ist problematisch für die Festlegung einer generellen Empfehlung [574]. Lokale Rezidive treten typischerweise innerhalb der ersten zwei Jahre nach Tumorresektion auf, bei speziellen Tumorentitäten (Atypischer lipomatöser Tumor /G1 Liposarkom) aber auch noch nach >5 Jahren. Retrospektive Analysen legen eine Begrenzung des Nachsorgezeitraums auf 10 Jahre nahe, in speziellen Fällen konnten bei einzelnen Entitäten jedoch auch Spätrezidive/ Metastasen nach über 15 Jahren beobachtet werden [578, 579].

Anpassungen sind auch hinsichtlich der zu überwachenden Körperregionen erforderlich. So neigen myxoide Liposarkome zu ossären- und Weichgewebemetastasen. Entsprechend sollte neben einer MRT der betroffenen Region auch eine MRT-Untersuchung der Nachbarregionen, insbesondere im Lymphabflußbereich bis nach zentral erfolgen [580].

Neben wenigen retrospektiven Arbeiten ist nur eine prospektiv randomisierte Studie verfügbar. Diese konnte eine Nicht-Unterlegenheit geplanter Nachsorgeuntersuchungen im Intervall von 6 Monaten gegenüber 3 Monaten in den ersten 2 Jahren nach operativ resezierender Therapie jedoch nicht belegen [581].

Tabelle 16: Gut differenzierte Sarkome (low-grade nach FNCLCC [117])

Jahr 1 und 2	Jahr 3 bis 5	Ab 6. Jahr
Intervall: 3-6 Monate	Intervall: 6 Monate	Intervall: 12 Monate
Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung
Bildgebung:	Bildgebung:	Bildgebung:
Tumorregion (kmMRT)	Tumorregion (kmMRT)	Tumorregion (kmMRT)
Lunge (low-dose CT)	Lunge (low-dose CT)	Lunge (low-dose CT)

Tabelle 17: Gering differenzierte Sarkome (high grade nach FNCLCC [117])

Jahr 1 und 2	Jahr 3 bis 5	Ab 6. Jahr
Intervall: 3 Monate	Intervall: 6 Monate	Intervall: 12 Monate
Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung
Bildgebung:	Bildgebung:	Bildgebung:
Tumorregion (kmMRT)	Tumorregion (kmMRT)	Tumorregion (kmMRT)
Lunge (low-dose CT)	Lunge (low-dose CT)	Lunge (low-dose CT)

8.1.1.1. Retroperitoneale Sarkome

8.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei G2 und G3 retroperitonealen Weichgewebesarkomen sollte die Nachsorge in Analogie zu anderen hochmalignen Sarkomen in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate erfolgen. Bei G1 Liposarkomen werden wegen der günstigeren Tumorbiologie Intervalle von 6 Monaten empfohlen.
	Starker Konsens

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei retroperitonealen Sarkomen, zu erwartenden Artefakten im Untersuchungsgebiet oder bei Vorliegen von Gründen, die gegen eine MRT sprechen, sollte eine kontrastmittelverstärkte CT erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Nachsorge bei retroperitonealen Sarkomen sollte unabhängig von ihrem Grading dem Plan der high-grade Sarkome folgen [253]. Bei retroperitonealen Sarkomen liegt der Hauptfokus auf der Erkennung eines lokoregionären Rezidivs und bei dedifferenzierten Liposarkomen bei der Erkennung eines de novo Zweittumors. Aufgrund der anatomischen Veränderungen in Folge multiviszeraler Resektion stellt die abdominelle MRT die bestmögliche Technik zur Abgrenzung der anatomischen Strukturen dar. Bei zu erwartenden Artefakten im Untersuchungsgebiet (z.B. nach Prothesenimplantation), oder bei Vorliegen von Gründen, die gegen die Durchführung einer MRT sprechen, sollte eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie erfolgen [582, 583]. Problematisch kann hier ein Zustand nach Nephrektomie im Rahmen der vorausgegangenen Tumorresektion werden. Kann eine CT deswegen, nicht mit i.v. Kontrastmittelgabe erfolgen, ist zumindest eine orale Kontrastierung indiziert.

Für die Erkennung von Lokalrezidiven nach operativer Therapie von RPS spielt die Selbstwahrnehmung der Patienten eine eher geringe Rolle. Allerdings können Schilderungen über neu aufgetretene Störungen der Sensibilität z.B. im Bereich des N. femoralis ein Verdachtsmoment erzeugen.

8.1.2. Klinische Untersuchung und apparative Diagnostik

8.1.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

8.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die Erkennung von Lokalrezidiven nach operativer Therapie von Extremitätensarkomen spielt die Selbstwahrnehmung der Patienten eine besondere Rolle. Patienten mit diesen Tumorlokalisationen sollten deshalb auf die Selbstuntersuchung hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die ausführliche Anamnese sollte neben der Beurteilung des Allgemeinzustandes insbesondere Anzeichen für ein erneut aufgetretenes Tumorwachstum oder Hinweise auf Metastasen erfassen. Schilderungen über unspezifische muskuloskeletale Beschwerden, oder im besonderen Fall auch umschriebene Störungen der Motorik oder Sensibilität, können ein Verdachtsmoment erzeugen [575, 576].

Die lokale körperliche Untersuchung im Bereich des ursprünglichen Primärtumors soll neu aufgetretene raumfordernde Prozesse identifizieren. Hier muss auch auf mögliche Folgen einer Bestrahlungstherapie geachtet werden. Ebenfalls sind die abführenden Lymphstationen auf Auffälligkeiten hin zu untersuchen.

Retrospektive Studien zeigten, dass die überwiegende Mehrzahl der Tumorrezidive erstmalig vom Patienten selbst, zwischen den geplanten Nachsorgeterminen, als neu aufgetretene Raumforderung detektiert wurden [574, 581].

8.1.2.2. Bildgebende Untersuchungen

8.6.	Konsensbasiertes Statement
EK	In der Nachsorge der Weichgewebesarkome der Extremitäten ist die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie die Methode der Wahl.
	Starker Konsens

8.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Erkennung von Lungenmetastasen nach Primärtherapie von Sarkomen spielt die klinische Symptomatik keine relevante Rolle. Bei Patienten mit einem signifikanten Risiko für eine pulmonale Metastasierung soll deshalb eine bildgestützte Nachsorge (CT oder Röntgen des Thorax) erfolgen.
	Konsens

Hintergrund

In der Diagnostik von Weichgewebesarkomen der Extremitäten gilt die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie als Methode der Wahl [582, 583]

und ist in der Verlaufsbildgebung valide in der Abgrenzung postoperativer Zustände gegenüber einem erneuten Tumorwachstum [576, 581]. Die MR-tomographische Bildgebung erlaubt bei Kenntnis der Vorbefunde und unter Einbezug der erfolgten Therapien in der Nachsorge und Verlaufsbeurteilung die Unterscheidung zwischen Vernarbung und Tumorrezidiv [584]. Bei nicht myxoiden Tumoren kann die Diffusionswichtung die Detektion von Tumorrezidiven verbessern [585].

Die regelmäßige Bildgebung der Lunge, als primärer Metastasierungsort von Weichgewebesarkomen, ist obligat. Eine klare Empfehlung zur Bevorzugung einer CT-Untersuchung gegenüber der konventionellen Röntgendiagnostik in zwei Ebenen existiert nicht. Bei zusätzlichem Informationsgewinn der CT gilt es jedoch die höhere Strahlenbelastung in Relation zu setzen [581]. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten in einzelnen retrospektiven Betrachtungen zeigen, dass eine konventionelle Bildgebung der CT-Diagnostik nicht unterlegen ist und unter Berücksichtigung der Kosten, der falsch-positiven Befunde und auch der Strahlenbelastung in der Nachsorge als adäquat bewertet werden kann [574, 576, 586, 587]. Auch die bisher einzige vorliegende prospektive Studie zur Nachsorge von Puri et al. aus dem Jahr 2014 mit 500 eingeschlossenen Patienten konnte einen Vorteil der CT gegenüber der konventionellen Thoraxbildgebung nicht belegen [581]. Bei deutlich reduzierter Strahlenbelastung und dennoch umfassender Bildinformation bietet das low-dose CT des Thorax im Gesamtkontext die zu bevorzugende Alternative zur konventionellen Röntgenuntersuchung.

8.1.2.3. Labordiagnostik

8.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine standardisierte laborchemische Untersuchung im Rahmen der Nachsorge soll nicht erfolgen.
	Starker Konsens
8.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn Chemotherapien durchgeführt wurden, sollten in der Nachsorge laborchemische Untersuchungen vorgenommen werden (s. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Kapitel 3+4).
	Starker Konsens

Hintergrund

Im Falle neoadjuvant oder adjuvant durchgeführter Chemotherapien sollte jedoch in der erweiterten Nachsorge nach Anzeichen für eine Organtoxizität und konsekutive Funktionsstörungen gesucht werden (siehe auch S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> [546].

8.1.3. Nachsorge im metastasierten Stadium

8.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im metastasierten, oder lokal-rezidiertem Stadium sollte nach R0/1 resezierender Operation die Nachsorgestrategie derjenigen im lokalisierten Stadium entsprechen.
	Starker Konsens

8.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nachsorge bei Patienten mit Weichgewebesarkomen im metastasierten Stadium, die keiner erneuten Therapie mit kurativem Ziel zugeführt werden können, sollte sich an der Erkennung von Tumorprogression und an der Indikationsstellung zu weiteren lokalen oder medikamentösen Therapien bzw. Supportivtherapie orientieren (siehe auch Kapitel 9.3).
	Starker Konsens

Hintergrund

Dabei ist bei der Planung der Untersuchungsintervalle die Resektion der Metastase / des Rezidivs der Erstdiagnose bzw. der erstmaligen vollständigen Resektion des Primärtumors gleichzusetzen.

Die Patienten sollten entsprechend der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“, Version 2.2, 2020, AWMF Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin> [588]) in eine Palliativversorgung mit dem Ziel der Symptomkontrolle eingebunden werden.

Bezüglich der supportiven Therapie wird auf die S3-Leitlinien „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“, Version 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL, verwiesen.

8.2. Medizinische Rehabilitation

Die medizinische Rehabilitation dient der Behandlung Krankheits- und therapiebedingter Folgestörungen zur Wiedererlangung von aktiver Lebensgestaltung und beruflicher, privater sowie sozialer Teilhabe. Neben gezielten multimodalen Ansätzen für einzelne Folgestörungen soll die Lebensqualität der Patienten gesteigert, die Krankheitsverarbeitung gebessert und die Akzeptanz möglicher bleibender Einschränkungen unterstützt werden.

8.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Abschluss der Primärtherapie soll eine Anschlussrehabilitation (AHB/AR) allen rehabilitationsfähigen Patienten angeboten werden.
	Konsens

8.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die medizinische Rehabilitation sollte in einer onkologischen Rehabilitationseinrichtung erfolgen, unter Berücksichtigung der vorhandenen Funktionsstörung (z.B. nach Resektion eines Extremitätensarkoms) mit zusätzlichem orthopädischem Schwerpunkt.
	Konsens

8.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei fortbestehenden Beschwerden sollen die Patienten über die Möglichkeit weiterer Rehabilitationsmaßnahmen aufgeklärt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Onkologische Patienten haben einen im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) verankerten Anspruch auf medizinische Rehabilitationsleistungen. Diese Maßnahmen haben das Ziel, die Selbstbestimmung der Patienten und ihre gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden oder ihnen entgegenzuwirken [589].

Der Bedarf an Rehabilitationsleistungen besteht immer dann, wenn eine tumor- oder therapiebedingte funktionelle Einschränkung vorliegt, die eine nicht nur vorübergehende Beeinträchtigung im täglichen Leben darstellt. Eine Rehabilitationsfähigkeit ist dann gegeben, wenn die körperliche und psychische Verfassung des Patienten (z. B. Belastbarkeit, Motivation bzw. Motivierbarkeit) ausreichend für die Teilnahme an einer Rehabilitationsleistung vorhanden ist.

Leistungen zur Rehabilitation können als Anschlussrehabilitation (AHB/AR) direkt nach Beendigung der stationären oder ambulanten Primärbehandlung erbracht werden. Eingeleitet wird die AHB/AR in diesem Fall durch den zuletzt behandelnden Arzt bzw. Sozialdienst der zuletzt behandelnden Klinik; die Durchführung der AHB/AR erfolgt in speziellen, dafür geeigneten Reha-Einrichtungen [590]. Bei fortbestehenden

gravierenden Funktionsstörungen können darüber hinaus weitere Rehabilitationsleistungen in Anspruch genommen werden. Hierzu muss ein Antrag an den zuständigen Kostenträger gerichtet werden.

Kostenträger für die onkologische Rehabilitation sind neben der Deutschen Rentenversicherung auch Krankenkassen, Berufsgenossenschaften oder andere Sozialversicherungsträger. Gesetzliche Grundlagen hierzu finden sich im SGB V im Falle der GKV oder im SGB VI im Falle der DRV.

Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität onkologischer Rehabilitation wurden durch die Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) und die Deutsche Rentenversicherung (DRV) formuliert und werden regelmäßig in einem aufwändigen externen Qualitätsmanagementprozess überwacht [591-593].

Die Anforderungsprofile für Rehabilitationseinrichtungen orientieren sich sinnvollerweise an den häufig auftretenden Krebserkrankungen (Brust-, Dickdarm-, Prostata-, Lungenkrebs). Patienten mit Weichgewebesarkomen werden typischerweise nicht mit spezifischen Rehabilitationsangeboten adressiert. Um den besonderen Problemstellungen gerecht zu werden, kann es erforderlich sein, von den üblichen Routinen der Zuordnung der Patienten in die Rehabilitationskliniken abzuweichen.

Aufgrund des sehr komplexen und variablen Einschränkungsbildes bei Patienten mit adultem Weichgewebesarkom ist bei der Rehabilitationsmaßnahme neben der onkologischen Fachkompetenz unbedingt ein interdisziplinärer und multimodaler Rehabilitationsansatz zu verfolgen; Bei speziellen orthopädischen Funktionsstörungen infolge eines Extremitätensarkoms kann etwa die Auswahl einer geeigneten onkologischen Klinik mit zusätzlichem orthopädischem Schwerpunkt sinnvoll sein. Eine Studie an 728 Patienten mit Extremitätensarkomen zeigte, dass frühe funktionelle Rehabilitationsmaßnahmen zu einem signifikant verbesserten onkologischen Ergebnis führen (OR 0,5, CI 0,3-0,9) [594].

Auszurichten ist die medizinische Rehabilitation nach geltenden Rahmenvereinbarungen immer an einem umfassenden bio-psychozialem Krankheitsmodell, das sich an der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientiert [595]. Hierbei wird ein Patient unter Einbeziehung individueller, fördernder oder hemmender Kontextfaktoren betrachtet und die Erkrankung, sowie deren Folgen werden als Ergebnis von sich wechselseitig beeinflussenden somatischen, psychischen und sozialen Einflussfaktoren verstanden.

Neben den individuellen, anhand der Kriterien der ICF zu formulierenden, Rehabilitationszielen umfasst die Zielsetzung der onkologischen Rehabilitation bei Patienten mit adultem Weichgewebesarkom im Allgemeinen folgende Punkte:

- Diagnose und die Behandlung von Krankheits- und therapiebedingten Folgestörungen
- Erhalt bzw. Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit
- Erhalt bzw. Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,
- soweit der Patient noch im Berufsleben steht, Erhalt oder die Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.

Bei Patienten mit adultem Weichgewebesarkom bestehen Einschränkungen, je nach Tumorlokalisation und Art des Primäreingriffs, vorwiegend aufgrund muskuloskelettaler Probleme. So weisen Patienten mit einem Extremitätensarkom im Vergleich zu ihrer Alterskohorte auch langfristig eine deutlich reduzierte körperliche Aktivität auf, wie etwa ein systematischer Review von Kwong et. al. [596], sowie eine Datenanalyse der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) [597] ergab, woraus die Autoren auf einen Bedarf an Rehabilitationsleistungen und insbesondere bewegungsbasierten Therapieangeboten schlossen.

Eine Übersichtsarbeit von Gerrand und Furtado zeigt, dass ein relevanter Anteil der Sarkompatienten neben den Einschränkungen im Bereich des Bewegungsapparates außerdem an diversen anderen Folgestörungen leidet: 28 % der Patienten berichten über schwere tumorassoziierte Erschöpfung (Fatigue), nahezu alle Patienten berichten über Schmerzen (9,5 % davon schwergradig), etwa ein Drittel leidet an Lymphödemen; ein Großteil von bis zu 77 % der Patienten weist zum Teil langfristige psychosoziale Probleme wie Depression, sozialen Rückzug oder sexuelle Funktionsstörungen auf, so dass sich hieraus ebenfalls ein Rehabilitationsbedarf ergibt. Die Autoren schlussfolgern, dass eine ICF-basierte, multidisziplinäre Rehabilitation den Patienten eine Normalisierung der körperlichen und psychosozialen Funktion, sowie Teilhabe ermöglicht und daher frühzeitig begonnen werden sollte [598].

Medizinische Rehabilitation bei Patienten mit adultem Weichgewebesarkom

8.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem Weichgewebesarkom sollte eine frühzeitige systematische Bewegungstherapie angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	[594, 599] Gesamtüberleben (median Follow-up: 140 Monate SRAS, 40 Monate ERAS) Risiko eines Lokalrezidivs (median Follow-up: 140 Monate SRAS, 40 Monate ERAS) Gesamtmorbidität (median Follow-up: 140 Monate SRAS, 40 Monate ERAS)
	Starker Konsens

Hintergrund

In einer vergleichenden Studie von Michot et al. konnte für Patienten mit adultem Weichgewebesarkom der Vorteil einer frühzeitigen systematischen Bewegungstherapie und Rehabilitationsbehandlung auf die Wundheilung, Anzahl der Krankenhaustage und auf das funktionelle Ergebnis gezeigt werden [599].

Weitere systematische Evidenzen zum Effekt einer Rehabilitationsbehandlung liegen für dieses kleine Patientenkollektiv leider nicht vor.

Eine allgemeine Literatursuche zur onkologischen Rehabilitation, bzw. zu einzelnen in der Rehabilitation eingesetzten Therapiemodalitäten, etwa für die Bewegungs- und Sporttherapie, zeigt jedoch übergreifende, bzw. für andere onkologische Entitäten nachgewiesene positive Effekte, aus denen sich ein Nutzen der Rehabilitation auch für Patienten mit Weichgewebesarkom zumindest interpolieren lässt. So konnte gezeigt werden, dass onkologische Patienten von einem körperlichen Training zu jeder Therapiephase hinsichtlich Lebensqualität, Funktion und Aktivität profitieren und Folgestörungen wie etwa die tumorbedingte Fatigue-Symptomatik verbessert werden

konnte [600-602]. Für Patienten mit Osteosarkom konnte gezeigt werden, dass ihre subjektive Lebensqualität weniger von dem chirurgischen Ansatz, sondern vielmehr von dem erreichten funktionellen Ergebnis abhängt [603] und dass funktionelle Verbesserungen durch eine Rehabilitationsbehandlung erreicht werden können [604-606].

9. Psychoonkologische und psychosoziale Aspekte, Palliativversorgung

9.1. Psychoonkologische Aspekte

Die folgende Empfehlung wurde aus der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [607] übernommen:

9.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Krankheitsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.
	Leitlinienadaptation: [607] Konsens
9.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unabhängig von der angegebenen psychosozialen Belastung sollen bei allen Patienten mit einem adulten Weichgewebesarkom die psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse erhoben werden.
	Konsens
9.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit adultem Weichgewebesarkom und deren Zugehörige sollen im primär behandelnden onkologischen Zentrum über stationäre und ambulante psychosoziale sowie psychotherapeutische Angebote bzgl. Inhalt, Umfang und Zugang informiert werden.
	Starker Konsens
9.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zwischen medizinischen Therapeuten und Psychoonkologen im multidisziplinären Team sollte ein regelmäßiger Austausch stattfinden.
	Konsens

Hintergrund

Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei

Veränderung des Erkrankungsstatus der Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt durchgeführt werden. Es sollen standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden [608] (vgl. S3-Leitlinie Psychoonkologie, Kapitel 7.3.1). Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screenings und/oder Patientenwunsch soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität erfolgen.

Psychische, soziale und spirituelle Aspekte werden im Begriff der Lebensqualität zusammengefasst. Die Erfassung von Lebensqualität als patientenrelevanter Ergebnisparameter gewinnt in medizinischer und gesundheitswissenschaftlicher Versorgung und Forschung zunehmend an Bedeutung [609-611]. Die EORTC empfiehlt eine komplementäre Erhebung der Lebensqualität [612]: generische Instrumente, entitätsspezifische Instrumente sowie ggf. ergänzende Einzelitems (z.B. aus der EORTC Item-Library) [613] für bisher nicht abgebildete Symptombereiche. Generische Aspekte können mittels FACT-G oder EORTC QLQ-C30 erhoben werden.

Für Sarkomerkrankungen existiert bisher kein entitätsspezifisches Erhebungsinstrument, was eine valide Lebensqualitätsmessung in der Versorgung sowie als Endpunkt in wissenschaftlichen Aktivitäten sehr erschwert. Ein sarkomspezifisches Lebensqualitätsmodul für den komplementären Einsatz mit dem EORTC QLQ-C30 wird gegenwärtig in einer Kooperation aus der EORTC Quality of Life Group sowie der Soft Tissue and Bone Sarcoma Group entwickelt.

Jedem Patienten / jeder Patientin muss die Möglichkeit einer Beratung durch Sozialdienst und Psychoonkologie in allen Phasen der Erkrankung ort- und zeitnah angeboten werden, der Nachweis ist erforderlich. Im Erhebungsbogen „Sarkomzentrum - Modul im Onkologischen Zentrum der Deutschen Krebsgesellschaft“ [614] wird bezüglich der Psychoonkologie unter 1.4.1 und der Sozialarbeit unter 1.5.1 darauf verwiesen, dass die „Anforderungen des Erhebungsbogens Onkologische Zentren“ zu erfüllen sind. Für die Sozialarbeit ist der Expertenstandard "Psychosoziale Erstberatung onkologischer Patienten durch Soziale Arbeit in der stationären Versorgung (PEOPSA)" [615, 616] anzuwenden, sobald dieser verabschiedet ist. Die ambulante Weiterbetreuung durch ambulante psychoonkologische Leistungsanbieter vorzubereiten ist unter 1.4.7 im Aufgabenprofil der Psychoonkologie im Erhebungsbogen für Onkologische Spitzenzentren und Onkologische Zentren [617] festgehalten.

Die besondere Situation von Patienten in und nach der Behandlung von Weichgewebesarkomen wird in Empfehlung 9.6 und dem Hintergrundtext ausführlich charakterisiert und muss in der psychosozialen Beratung über ambulante psychosoziale und psychotherapeutische Angebote im Zentrum berücksichtigt werden.

Wegen der Seltenheit der Erkrankung machen Patienten mit adulten Weichgewebesarkomen häufig Erfahrungen von verzögertem Behandlungsbeginn, Fehlmanagement der Diagnostik oder primären Fehlbehandlungen [618, 619]. Gleichzeitig ist es für sie - selbst im medizinischen System - oft schwer, adäquate Informationen zu erhalten. Die daraus unter Umständen resultierenden Gefühle von Verunsicherung, Hilflosigkeit oder Misstrauen können den Beziehungsaufbau zwischen Patienten und Therapeuten in Zentren erschweren. Dies sollte bei medizinischen Therapeuten besondere Berücksichtigung finden und im interdisziplinären Austausch mit Psychoonkologen reflektiert werden.

9.2. Psychosoziale Aspekte

9.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten mit hoher psychosozialer Belastung und adultem Weichgewebesarkom sollen während ihrer Behandlung die Möglichkeit haben, psychosoziale Begleitung in Anspruch zu nehmen.
	Starker Konsens

9.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit hoher psychosozialer Belastung sollen Zugang zu einer wohnortnahen, auch bei langen Krankheitsverläufen kontinuierlichen, ambulanten psychotherapeutischen Unterstützung und Behandlung erhalten. Diese sollte im Informationsaustausch mit den stationären Therapeuten im onkologischen Zentrum stehen.
	Konsens

9.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten mit einem adulten Weichgewebesarkom sollen über Möglichkeiten der Vernetzung in Selbsthilfe-/Patientengruppen informiert werden, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung unter besonderer Berücksichtigung auch von Internet-basierten Informations- und Kommunikationsmöglichkeiten.
	Konsens

Hintergrund

Die Seltenheit der Erkrankung bedingt, dass die Primärbehandlung von Patienten entweder lokal mit späterer Vorstellung an einem Sarkomzentrum oder primär an einem spezialisierten Zentrum stattfindet. Diese sind häufig weit vom Wohnort entfernt. Obwohl tendenziell die psychosoziale Belastung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Primärbehandlung am höchsten ist, zeigt doch ein ähnlich großer Anteil der Patienten auch nach längerer krankheitsfreier Überlebenszeit relevante Zeichen psychosozialer Belastung wie Depressionen, (Progredienz-)Ängste und Distress [598, 618-624]. Nach für Patienten mit Weichgewebesarkom typischerweise sehr eingreifenden und funktionell einschränkenden therapeutischen Maßnahmen sind die Reintegration in das alltägliche Leben sowie die hierbei erlebten Limitationen durch Krankheits- und Therapiefolgen, die auch das Selbstwerterleben und das Selbstkonzept bedrohen, oftmals problematisch [625]. Gravierende Probleme mit dem Körperbild und Mobilitätseinschränkungen, v.a. nach an den Extremitäten lokalisierten Sarkomen (ca. 70 % der Fälle), können zu eher vermeidenden Copingstrategien und zu sozialer Isolation mit negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität führen [626].

Daher soll für stark belastete Patienten auch nach der - psychosoziale Angebote vorhaltenden - Primärbehandlung im spezialisierten Zentrum eine wohnortnahe ambulante psychotherapeutische Weiterbehandlung ermöglicht werden, die die

genannten, oft langwierigen Problematiken aufgreifen und Hilfen bei der Erarbeitung von Lösungswegen geben kann. Gleiches gilt für die in dieser Krankheitsphase meist deutlicher werdenden Probleme im Familiensystem.

Auch bei wiederholt erforderlichen Behandlungen im Falle eines oder mehrerer Tumorrezidive ist ein vertrauter Ansprechpartner in Wohnortnähe hilfreich, um bei der Verarbeitung der dann erlebten erheblichen Belastungen und dem erneut erforderlichen Anpassungsprozess ausreichende Unterstützung zu gewährleisten.

Aufgrund der Seltenheit ihrer Diagnosen sind Patienten mit „Rare Cancer“ oft stark auf zusätzliche Unterstützung angewiesen. Hier kann der Kontakt zu einer Patienten-/Selbsthilfegruppe sehr hilfreich sein. Die in Deutschland tätigen (z.B. Deutsche Sarkom-Stiftung (früher Das Lebenshaus), SOS Desmoid u.a.) Organisationen sind gut vernetzt mit zertifizierten Sarkomzentren und assoziierten Kooperationspartnern. Zusätzlich bestehen oft Verbindungen zu Patientenorganisationen in anderen Ländern.

Patienten-/Selbsthilfegruppen bieten Betroffenen und Begleitern (Angehörigen) meist kostenlose Beratung sowie Informations- und Hilfsangebote.

Diese können beispielsweise unterstützen, dass frühestmöglich der Weg in spezialisierte Zentren gefunden wird und Betroffene ihre Erkrankung und ihre Behandlungsoptionen besser verstehen. Auch Kenntnisse über verfügbare klinische Studien und spezielle Therapieoptionen können auf einer anderen Informationsebene als der medizinischen vermittelt werden. Oft erleichtert der Kontakt mit einer Patienten-/Selbsthilfegruppe auch das offene Gespräch mit anderen Betroffenen und die spürbare Solidarität gibt das wichtige Gefühl mit einer seltenen Erkrankung nicht alleine zu sein.

Erfahrungsgemäß kann die Nutzung nicht qualitätsgesicherter Angebote (Online-Gruppe, Websites, Foren, Chats etc.) jedoch auch zu starker Verunsicherung und Desinformation von Patienten führen. Daher sollten Hinweise auf qualitätsgesicherte Selbsthilfe-/Vernetzungsangebote gegeben werden.

Hervorzuheben sind hier zwei wesentliche Angebote für Sarkom-Patienten in Deutschland:

GIST/Sarkome - www.sarkome.de - die gemeinnützige Deutsche Sarkom-Stiftung.

Der „Patienten-Bereich“ der Stiftung ist Nachfolger des bereits 2003 gegründeten Vereins Das Lebenshaus e.V. GIST/Sarkome. Die Deutsche Sarkom-Stiftung ist eine „Mitmach-Organisation“, in der Patienten, und alle an der Diagnostik und Therapie beteiligten Professionen zusammenarbeiten. Die Stiftung widmet sich vor allem der bisher zu wenig geförderten Sarkom-Forschung und setzt sich für eine bessere Versorgungs-/Behandlungsqualität ein.

Desmoide - www.sos-desmoid.de - Die Selbsthilfeorganisation „sos-desmoid e. V.“ bietet Menschen mit einem Desmoid (Aggressive Fibromatose) und ihren Angehörigen Unterstützung und Begleitung im Verlauf der Erkrankung sowie allen Interessierten Informationen über Desmoide.

Beide Organisationen sind Mitglieder in dem 2009 gegründeten internationalen Netzwerk aller GIST-/Sarkom- und Desmoid-Patientenorganisation - Sarcoma Patients EuroNet e.V. (www.sarcoma-patients.eu).

9.3. Palliativversorgung

9.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten mit einem metastasierten adulten Weichgewebesarkom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium niederschweligen Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben.
	Starker Konsens

Die folgende Empfehlung wurde aus der erweiterten S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ Version 2.2, September 2020, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> [588] übernommen:

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.
Level of Evidence 1-	Leitlinienadaptation: [588]
	Konsens

Hintergrund

Bisher liegen zur Palliativversorgung von Patienten mit metastasiertem adultem Weichgewebesarkom keine Entitäts-spezifischen Daten vor. Daher sollten bei Patienten mit nicht heilbarem adultem Weichgewebesarkom die grundsätzlichen Empfehlungen zur Palliativversorgung von Patienten mit nicht heilbarer Krebserkrankung gelten.

Grundsätzlich kann eine frühzeitige und in die tägliche Routine der Versorgung onkologischer Patienten integrierte Mitbetreuung durch allgemeine oder spezialisierte Formen der Palliativversorgung für die Patienten hilfreich und wirksam sein [627-634].

Ziele sind dabei, Patienten und ihre Angehörige über Möglichkeiten und Erreichbarkeit spezialisierter Palliativversorgung zu informieren, bisher nicht identifizierte oder berücksichtigte körperliche und/oder psychosoziale Bedürfnisse in das Behandlungskonzept auch in Vorbereitung auf den weiteren Krankheitsverlauf zu integrieren. Die Komplexität der Situation soll dabei wiederholt eingeschätzt werden und sowohl Patienten- als auch Angehörigenbedürfnisse unter Nutzung validierter multidimensionaler Erfassungsinstrumente, den Funktionsstatus der Patienten und die Krankheitsphase berücksichtigen. Patienten mit einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung (SPV) erhalten [627-634].

10. Spezifika von Sarkomsubtypen und -lokalisationen

10.1. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Chirurgische Therapie

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Die chirurgische Resektion im Gesunden stellt die primäre kurative Therapiesäule dar [635]. Die R0-Resektion entspricht einer kompletten Entfernung des Tumors allseits umgeben von gesundem Gewebe inklusive eines möglichen Punktionskanals oder einer Biopsiestelle.

Biopsie

10.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine präoperative histologische Sicherung von Tumoren des Verdauungstraktes mit Verdacht auf GIST soll bei lokal fortgeschrittenen Tumoren vorgenommen werden, die nur durch komplette Resektion des betroffenen Organs oder durch multiviszzerale Resektion zu entfernen sind.</p> <p>Für den Fall des bioptischen Nachweises eines lokal fortgeschrittenen GIST soll der Mutationsstatus vor dem Hintergrund des prädiktiven Wertes einer neoadjuvanten Therapie geprüft werden.</p>
	Starker Konsens

10.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei lokal fortgeschrittenen GIST und Nachweis einer Imatinib-empfindlichen Mutation sollte eine neoadjuvante medikamentöse Therapie mit Imatinib mit dem Ziel der Verkleinerung des OP-Ausmaßes vorgenommen werden.</p>
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei hochgradigem Verdacht auf einen GIST und bei primärer Resektabilität ohne Organfunktionsverlust muss eine Biopsie nicht erzwungen werden. Analog zu den Empfehlungen bei Sarkomen der Extremitäten kann als Schwelle zur Biopsie eine Tumorgroße von ca. 3 cm angewendet werden, abhängig von der Lokalisation.

Eine histologische Sicherung ist erforderlich bei Tumoren, bei denen eine Differentialdiagnostik besteht, z.B. zu einem malignen Lymphom, Leiomyosarkom oder Desmoid [636]. Die histologische Sicherung ist auch bei allen lokal fortgeschrittenen Tumoren anzustreben, die nur durch Organresektion (Gastrektomie, Rektumexstirpation) zu entfernen sind und solchen Tumoren, deren Resektion zu Funktionsveränderungen des GI Traktes führt (ösophagokardialer Übergang, Duodenum, tiefes Rektum).

Trotz der Tatsache, dass GIST häufig sehr weiche, fragile Tumoren sind, die bei ungeschickter Handhabung leicht rupturieren können, hat die biopsische Sicherung bei fortgeschrittenen GIST keine negativen Auswirkungen auf die Prognose der Patienten [637].

Bei GIST, die nur durch Organresektion zu entfernen sind oder bei deren Resektion Funktionsveränderungen des GI Traktes abzusehen sind, ist eine präoperative Therapie mit Imatinib zu prüfen [638]. Dies gilt vor allem bei Tumoren, zu deren Resektion eine multiviszerales Resektion erforderlich ist. Bei Vorliegen einer Imatinib-sensitiven Mutation kann durch eine 6- bis 12-monatige Vorbehandlung bei fast allen Patienten ein deutlich reduziertes Operationsausmaß erreicht werden.

Bei Imatinib-sensitiver Mutation ist eine Tumorrückbildung meist bereits nach 2-3 Monaten in CT oder MRT nachweisbar. Bei Analyse des Tumoransprechens durch PET kann bereits nach 48 Stunden eine hochsignifikante Reduktion des Tumorstoffwechsels nachgewiesen werden [639]. Die neoadjuvante Therapie wird typischerweise solange fortgeführt, bis keine weitere Tumorremission erreicht werden kann, mithin sich das OP-Ausmaß nicht weiter minimieren lässt.

Ein positiver Nebeneffekt der medikamentösen Vorbehandlung ist, dass hierdurch die starke Vaskularisation der GIST verschwindet. Diese macht ansonsten häufig eine multiviszerales Resektion notwendig, um in nicht so stark durchbluteten Regionen zu operieren. Insbesondere der Magenverlust ist für Patienten mit lokoregionär fortgeschrittenem GIST zu vermeiden, da eine adjuvante Therapie hierdurch beeinträchtigt wird. Patienten mit einer Gastrektomie weisen deutlich geringere Blutspiegel von Imatinib auf, die dann auch im subtherapeutischen Bereich liegen können [640]. Auch bei Patienten mit GIST am ösophagokardialen Übergang oder im Rektum und Spatium rektovaginale können limitierte Resektionen durch eine neoadjuvante Therapie erreicht werden [641-643].

GIST des Rektums und Spatium rectovaginale

10.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn eine neoadjuvante Behandlung die perioperative Morbidität reduzieren könnte, soll im Fall einer Imatinib-sensitiven Mutation mit Imatinib vorbehandelt werden.
	Starker Konsens
10.4.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Bei der Resektion eines primären GIST soll eine R0-Resektion erzielt werden.
A	Das Ausmaß des Sicherheitsabstandes kann unter einem 1cm betragen, solange eine R0-Resektion erzielt wird.
GRADE	[158]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lokalrezidiv
	Starker Konsens

10.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei günstiger Lage (Magen, Dünndarm) und entsprechender Expertise können GIST auch minimal-invasiv entfernt werden. Die onkologischen Prinzipien sollen in gleicher Form angewendet werden wie in der konventionellen offenen Chirurgie.
	Starker Konsens
10.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine systematische Lymphadenektomie soll aufgrund der niedrigen Frequenz von Lymphknotenmetastasen nicht durchgeführt werden. Ausgenommen sind hier Patienten mit SDH-defizienten GIST, die den klinischen Verdacht auf einen Lymphknotenbefall haben.
	Starker Konsens
10.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Tumorrupitur im Rahmen der Präparation oder Bergung des Präparates soll vermieden werden.
	Starker Konsens
10.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einer R1-Resektion eines GIST und einer sehr niedrigen bis niedrigen Risikokonstellation für ein Tumorrezidiv kann eine „wait-and-see“ Strategie mit dem Patienten besprochen werden.
	Starker Konsens
10.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem GIST des Magens unter 2 cm Durchmesser kann eine regelmäßige Überwachung durch endoskopischen Ultraschall erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Rektale GIST und GIST des Spatium rectovaginale stellen ca. 5 % aller GIST dar. GIST des Kolons außerhalb des Rektums sind extrem selten. Die Therapie sollte deshalb einzelfallbezogen analog den oben dargestellten Therapiegrundsätzen von GIST durchgeführt werden [20]. Während GIST des Rektums in der Ära vor Imatinib häufig radikal operiert wurden, sind heute nach neoadjuvanter Therapie mit Imatinib fast stets lokale und funktionserhaltende Resektionen möglich. Einzelne kleinere retrospektive Studien konnten einen positiven Effekt der neoadjuvanten Therapie zeigen. Prospektiv randomisierte Daten liegen zu diesem seltenen Tumor nicht vor. In

der Studie von Cavnar et al. zeigte sich, dass auch bei positiven Resektionsrändern nach lokaler funktionserhaltender Resektion keine Lokalrezidive auftraten, wenn eine perioperative Therapie mit Imatinib erfolgt war [644, 645].

Die Indikation zur Resektion ist bei GIST mit einer Tumorgröße ab 2 cm (mit Ausnahme des Rektums, in dem auch kleinere GIST auch unter 2 cm entfernt werden sollten) gegeben, da diese Tumoren ein höheres Risiko für eine Metastasierung aufweisen. Ein späteres Wachstum kann allerdings auch für kleine GIST nicht ausgeschlossen werden. Daher kann auch bei kleineren GIST eine Resektion gegenüber einer langfristigen Verlaufskontrolle abgewogen werden. Es ist zu berücksichtigen, dass es bei GIST des Rektums fast nur high oder low risk gibt. In der AFIP Klassifikation auf der Basis von 111 GIST des Rektum haben nur Tumoren unter 5 cm mit weniger als 5 Mitosen/5 mm² ein Metastasierungsrisiko von 8,5 %, Alle anderen Tumoren (>5 cm bzw. jede Tumorgröße mit > 5 Mitosen/5 mm²) haben ein Risiko für ein Rezidiv von 52 % - 71 % [119].

Das Prinzip der Resektionsbehandlung von GIST orientiert sich an der Erzielung tumorfreier Resektionsränder (R0). Prospektiv randomisierte Daten über das Ausmaß des Sicherheitsabstandes liegen nicht vor. Eine komplette monobloc R0-Resektion eines GIST ist der Standardeingriff. Da GIST zumeist keine lymphatische oder vaskuläre oder perineurale Ausbreitung zeigen, werden Sicherheitsabstände von 1 cm in longitudinaler Richtung für ausreichend erachtet. Eine Analyse der Scandinavian Sarcoma Group belegte, dass die Resektion mit tumorbefallenen Resektionsrändern ein signifikant ungünstigeres Überleben nach sich zog (RR 2,4[1,1-4,3], p=0,02) [158].

Jeder GIST, unabhängig von der Tumorgröße, ist potenziell maligne. Das Risiko für ein malignes Verhalten wird durch Faktoren wie Mitoserate/5 mm² und Mutationsstatus beeinflusst, also Daten, die häufig bei der Primärtumorresektion nicht vorliegen. Insofern ist stets eine onkologische Resektion vorzunehmen.

Eine Enukleation des Tumors hat deutlich höhere Rezidivraten. Insbesondere eine endoskopische Resektion in mehreren Teilen führt zu einer R1-Resektion und zu hohen Rezidivraten. In derartigen Fällen stellt eine laparoskopische Resektion oft das eher zu einer R0-Resektion führende Verfahren dar.

Für Magen GIST ist eine wedge-Resektion oder segmentale Resektion die Therapie der Wahl, GIST des Dünndarms sind durch Segmentresektion suffizient therapiert.

Insbesondere bei GIST des Magens und solchen des Dünndarms kommen auch minimal-invasive Zugänge (Laparoskopie, robotisch-assistiert) für die Resektion in Betracht. Es gibt viele Berichte, auch vergleichende Studien, zur laparoskopischen Resektion, insbesondere von GIST des Magens. Die Studien zeigen alle einen sehr günstigen perioperativen Verlauf und mit dem Zugang durch Laparotomie vergleichbaren R0-Resektionsraten. Allerdings liegen bei den meist kleinen Tumoren in den publizierten Serien nur wenige Langzeitdaten vor [646, 647].

Eine laparoskopische Resektion wird für größere Tumoren mit der Gefahr einer Tumorruptur nicht empfohlen.

Eine systematische Lymphadenektomie ist aufgrund der niedrigen Frequenz von Lymphknotenmetastasen (unter 1 %) nicht notwendig. Lediglich bei den seltenen SDH-defizienten GIST, die vor allem bei pädiatrischen Patienten und jungen Erwachsenen mit Carney-Stratakis-Syndrom oder einer familiären Mutation auftreten, ist die

Lymphknotenmetastasierungsrate höher [648]. Eine Lymphknotendisektion sollte dann diskutiert und bei auffälligen Lymphknoten auch vorgenommen werden.

Die R0-Resektion im Rahmen der Primäroperation ist - neben dem Mitoseindex, der Tumorgröße, der Tumorlokalisation (gastrisch vs. nicht-gastrisch) und der Tumorrupturn - der wichtigste Prognosefaktor für die lokale Tumorkontrolle [120, 649]. Die makroskopische non-in-sano Resektion (R2) eines GIST Primärtumors weist die ungünstigste Prognose auf. In diese Kategorie ist auch die intraoperative Tumorrupturn mit Kontamination der Bauchhöhle durch vitale Tumorzellen einzuordnen. Ohne medikamentöse Therapie erleiden fast alle Patienten ein Tumorrezidiv [650, 651]. Eine derartige Konstellation ist deshalb als metastasierte Erkrankung zu verstehen und bedarf einer medikamentösen Dauertherapie in Abhängigkeit vom Mutationsstatus.

In der die tumorbiologische Aspekte am besten widerspiegelnden Risikoklassifikation von Joensuu [120] aber auch in der Klassifikation von Rutkowski [650] ist die Tumorrupturn mit einer eigenen Risikoklassifizierung abgebildet. Deshalb ist eine intraoperative Tumorrupturn unter allen Umständen zu vermeiden. Dies bedingt die Verwendung eines Bergebeutel bei minimal-invasiver Resektion. Eine Konversion eines minimal operativ begonnenen Eingriffs in einen offenen Eingriff zur sicheren Präparatbergung soll großzügig erwogen werden.

Hinsichtlich einer mikroskopischen non-in-sano Resektion (R1), der knappen Resektion (close margins) bzw. der Resektion im Gesunden (R0) gibt es für GIST keine eindeutigen prospektiven Daten. In großen Therapiestudien zur adjuvanten Therapie betrug die Rate an R1-Resektionen zwischen 6,5 % [652], 7,3 % [653] und 19 % [654]. Das metastasenfrem Überleben wird durch die R0-Resektion nicht beeinflusst.

In einer Analyse an 410 Patienten, darunter 47 R1-Resektionen und 52 Tumorperforationen hatte die R1-Resektion keinen ungünstigen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben, das hoch signifikant negativ durch eine Tumorrupturn beeinflusst wurde [649].

Wenn im Schnellschnitt oder in der endgültigen Histologie eine R1-Situation befundet wird, sollte, wenn immer möglich, eine Re-Resektion erfolgen. Nach einer R1-Resektion in der endgültigen Histologie (marginale Resektion mit randbildenden Tumorzellen) kann eine Re-Resektion erwogen werden, wenn keine größeren funktionellen Einschränkungen durch die Nachresektion zu erwarten sind. Im Falle der R1-Situation bei einer sehr niedrigen bis niedrigen Risikokonstellation ist auch eine abwartende „wait-and-see“ Strategie zu vertreten und diese mit dem Patienten zu besprechen [655].

In einer Analyse der Patienten mit einer R1-Resektion aus der US-amerikanischen Adjuvanzstudie Z9001 [652] (1 Jahr Imatinib vs. Placebo), zeigten sich im Therapiearm mit einer HR von 1,095 (95 % CI 0,66-1,82, $p=0,73$) und im Placeboarm mit einer HR von 1,51 (95 % CI 0,76-2,99, $p=0,24$) kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben. In einem systematischen Review zum Stellenwert der R1-Resektion konnte nachgewiesen werden, dass die R1 gegenüber der R0-Resektion das erkrankungsfrem Überleben negativ beeinflusst (HR 1,596, 95 % CI 1,128-2,258; $I^2 = 37,5 \%$, $p = 0,091$) [656]. Allerdings ließ sich ein Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht belegen (HR 1,430, 95 % CI 0,608-3,363; $I^2 = 60,8 \%$, $p = 0,013$). Zu berücksichtigen ist, dass eine adjuvante Therapie die Rezidivrate natürlich attenuiert.

Insofern ist eine individuelle Abwägung für einen Re-Eingriff erforderlich, da diese Operationen nicht immer einfach durchgeführt werden können und der prognostische Einfluss der R1-Resektion nicht etabliert ist.

GIST des Magens mit einem Durchmesser kleiner 2 cm sind sehr häufig Zufallsbefunde im Rahmen einer Endoskopie aus anderen Gründen, oder sie werden intraoperativ zufällig entdeckt, z.B. im Rahmen bariatrischer oder gynäkologischer Eingriffe.

In allen Risikoklassifikationen haben diese Tumoren ein minimales Risiko für eine Metastasierung. Kleine GIST des Magens können durch endoskopischen Ultraschall in 6-monatlichen und bei Befundkonstanz auch in jährlichen Abständen sicher nachverfolgt werden. Eine Biopsie ist erforderlich, wenn die Tumoren kontinuierlich wachsen. Eine Stanzbiopsie oder Feinnadelbiopsie unter endoskopischer Kontrolle ist die Methode der Wahl. Bei Überschreiten der Grenze von 2 cm ist die Resektion die adäquate Behandlung.

Bei intraoperativen Zufallsbefunden kleiner GIST des Dünndarms ist die Resektion im Gesunden die Therapie der Wahl. Die Risikoklassifizierung beruht nicht nur auf Tumorgöße, sondern auch auf der Mitoserate pro 5 mm². Diese kann an einer Biopsie zumeist nicht sicher bestimmt werden. Da GIST des Dünndarms durch Ultraschall oder CT hinsichtlich ihrer Größenprogression nicht sicher zu überwachen sind, sollten sie intraoperativ durch einen entsprechend erfahrenen Arzt reseziert werden [657].

10.1.1. Pathologische Diagnostik von GIST

10.1.1.1. Minimalanforderungen Berichte

10.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnose eines Gastrointestinalen Stromatumors sollte neben der morphologischen Diagnose mit einem immunhistochemischen Antikörper-Panel etabliert werden (Minimum: CD117, CD34, DOG1, Ki67, SDHB).
	Starker Konsens
10.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Diagnose von GIST am Resektat sollen der R-Status, die Primärlokalisierung, die Tumorgöße (größter Längsdurchmesser), die Zahl der Mitosen pro 5 mm ² und eine Feststellung, ob eine Tumorrupatur vorliegt, im pathologischen Bericht angegeben werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Über 90 % der GIST-Diagnosen lassen sich bei Einsatz immunhistochemischer Methoden stellen [658-661]. Falls Zweifel an der Diagnose bestehen, können weitere immunhistochemische Untersuchungen zur Abgrenzung gegenüber anderen mesenchymalen Tumoren notwendig werden (z.B. Desmin, MDM2, S-100-Protein, Sox-10, Melan A). Bei den seltenen zweifelhaften Befunden sollte zudem eine molekulare Befundssicherung angestrebt werden bzw. eine referenzpathologische Mitbeurteilung erfolgen.

Für Patienten mit lokalisierten GIST stellen die Lokalisation, die Größe und die Zahl der Mitosen / 5 mm² die wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren dar [662, 663]. Es

besteht Einigkeit, dass Mitosen statt in 50 HPF nur noch in 5 mm² ausgezählt werden. Bei modernen Mikroskopen entspricht dies etwa 20 Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung (high power fields /HPF).

Die vollständige Dokumentation von Risikofaktoren im pathologischen Bericht ist die Voraussetzung für eine korrekte Risikoeinstufung mittels Risikotabellen und Konturkarten [120, 662, 664]. Die ersten Risikoklassifikationen verwendeten eine dichotomische Einteilung der Mitosezahl (≤ 5 vs. >5 Mitosen). Dies kann insbesondere bei Tumoren mit Mitosen knapp über 5 pro 5 mm² zu einer Überschätzung des Metastasen-Risikos führen und somit auch eine Übertherapie bedingen. Der Anteil von GIST mit Mitosen zwischen 6 und 10 Mitosen pro 5 mm² liegt bei etwa 10 %. Neuere Klassifikationen verwenden daher weitere Abstufungen, weshalb für pathologische Berichte immer die genaue Zahl von Mitosen pro 5 mm² verwendet werden sollte und nicht nur die Angabe von > 5 Mitosen.

10.1.1.2. Molekulare Diagnostik

10.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine molekularpathologische Analyse soll für alle GIST durchgeführt werden, die mindestens ein intermediäres Risiko aufweisen oder für die eine medikamentöse Therapie in Betracht kommt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Genotyp soll bei allen Patienten, ob lokalisiert oder metastasiert, vor Einleitung einer medikamentösen Therapie vorliegen. Dieser beeinflusst die Dosiswahl bei *KIT*-mutierten GIST [665] und kann als negativer Prädiktor ein primäre Therapieresistenz vorhersagen (z.B. *PDGFR α* D842V-Mutationen oder einige seltene primäre Exon 17 Mutationen von *KIT*) [666-668]. Die Exone 9, 11, 13, und 17 des *KIT*-Gens sowie die Exone 12, 14 und 18 des *PDGFRA*-Gens sollen sequenziert werden. Exon 14 des *KIT*-Gens kann bei Therapieresistenz ebenfalls betroffen sein [667, 669].

Mutationsanalysen können auch sequentiell nach der Häufigkeit betroffener Exone erfolgen, allerdings werden zunehmend die meisten GIST mittels Tiefensequenzierung simultan in diesen Genabschnitten untersucht. Bei typischer klinischer Konstellation eines sporadischen GIST ohne Hinweise für genetische Prädispositionen (höheres Alter, keine Neurofibromatose) soll also die Diagnostik mittels Tiefensequenzierung erfolgen, um auch Mutationen mit geringerer Allelfrequenz zu detektieren. Hier ist die Expertise von Referenzzentren hilfreich.

10.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Patienten, bei denen sich keine Mutationen im <i>KIT</i> oder <i>PDGFRA</i> -Gen zeigen, soll eine weitergehende molekulare Analyse erfolgen, die das Vorhandensein behandlungsrelevanter genetischer Veränderungen ausschließt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Patienten ohne Nachweis einer *KIT* oder *PDGFRA*-Mutation wurden lange als „Wildtyp“ GIST zusammengefasst. Dieser Begriff sollte nicht länger verwendet werden, da darunter ganz unterschiedliche, eigentlich gut charakterisierte Genotypen (fälschlicherweise) subsummiert wurden [670].

In Fällen ohne Nachweis einer *KIT* oder *PDGFRA*-Mutation muss das Vorhandensein einer *SDH*-Defizienz, *NF1*-Mutation, *BRAF*-Mutation oder seltener Genfusionen untersucht werden. Es können ein Tumorprädispositionssyndrom (Carney-Stratakis-Syndrom, Neurofibromatose, Keimbahnmutation in *KIT* oder *PDGFRA*) oder auch eine primäre Imatinib-Resistenz vorliegen. Hier sollte an spezialisierten Referenzzentren für Diagnostik und / oder klinische Beratung verwiesen werden

10.14.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Familiäre GISTs werden unter anderem im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer Eisenmangelanämie diagnostiziert. Bei Menschen mit Carney-Stratakis-Syndrom kann ein GIST Screening mittels Blutbildbestimmungen in jährlichen Abständen durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Nachweis einer *SDH*-Defizienz muss an die Möglichkeit einer Erbllichkeit (Risiko eines Carney-Stratakis-Syndroms) gedacht werden. Dies gilt ebenfalls, wenn eine *NF1*-Mutation vorliegt (Neurofibromatose) oder aber auch weitere Familienmitglieder an GIST erkrankt sind und einen identischen Genotyp aufweisen.

Intestinale Blutungen mit Ausbildung einer symptomatischen Anämie gehören zu den häufigsten Symptomen, die zur Diagnose von GIST führen. Bei Menschen mit familiären GIST-Syndromen wird daher von einzelnen Zentren ein jährliches Screening mittels Blutbildbestimmungen durchgeführt. Der Stellenwert einer regelmäßigen Schnittbildgebung (Ganzkörper-MRT) oder auch Gastroskopie ist gemeinsam mit Humangenetikern und Patienten gegenüber dem Lebenszeitrisiko von GIST abzuwägen [671, 672]. Auch hier empfiehlt sich die Anbindung von Betroffenen an spezialisierte GIST-Zentren.

10.1.1.3. Risiko-Klassifikation lokalisierter Tumoren

10.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die Therapieentscheidung zu einer postoperativen adjuvanten Therapie mit Imatinib sollte eine Risiko-Klassifikation verwendet werden, die neben der Primärlokalisierung, der absoluten Mitosezahl/5 mm ² und der Tumorgroße auch die Tumorruptur einbezieht. Hierbei haben sich die modifizierten Konsensuskriterien und die Konturkarten am meisten bewährt. Die TNM-Klassifikation für GIST hat keinen klinischen Mehrwert.
	Starker Konsens

Hintergrund

Für Patienten mit lokalisierten Tumoren ist am Resektat des Primärtumors eine Bestimmung des Risikos für eine Metastasierung postoperativ vorzunehmen. Die AFIP-Klassifikation erlaubt eine genaue Zuordnung eines prozentualen Rückfallrisikos [673]. Die dichotome Aufteilung der Mitoserate führt aber bei Mitosezahlen um 5/5 mm² zu artifizierten Sprüngen im Rückfallrisiko. Die modifizierten Kriterien der Konturkarten mit kontinuierlicher Bewertung der Mitoserate haben sich für die Diskussion mit dem Patienten bewährt [120]. Neben einer feineren Aufteilung der Mitosen wird auch dem hohen prognostischen Stellenwert einer Tumorruptur Rechnung getragen. Der Einsatz der TNM-Klassifikation kann für GIST nicht empfohlen werden, da die Einteilung nicht auf validierten Daten beruht.

Bislang ist der Mutationsstatus nicht in Risiko-Klassifikationen integriert. Dennoch finden sich bei einigen Genotypen distinkte natürliche Verläufe. Insbesondere bei Patienten ohne *KIT*- oder *PDGFRA*-Mutationen sind die eigentümlichen klinischen Verläufe (multiple Primärtumoren, sehr späte Metastasierung, indolente Verläufe) für die Beratung von Patienten zu beachten.

Bei Patienten mit GIST des Magens scheinen Mutationen in Exon 11 von *KIT*, die zu einer Deletion von Aminosäuren 557 und 558 führen, mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert zu sein [674-676].

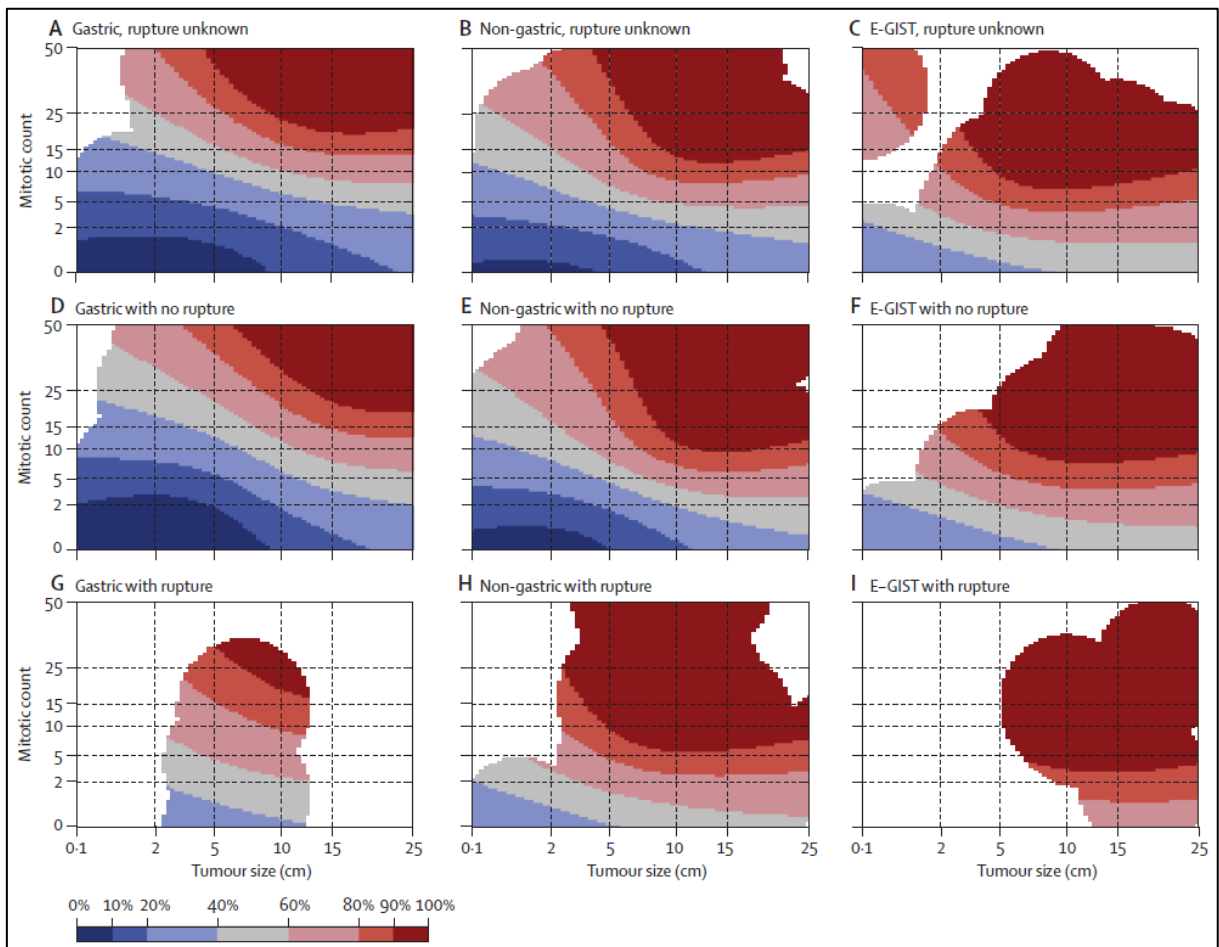
Tabelle 18: Risiko von Metastasen und tumorassoziierten Todesfällen in Abhängigkeit von der Tumorgroße, der Mitoserate und der Lokalisation*

Tab. 2 Risiko von Metastasen und tumorassoziierten Todesfällen in Abhängigkeit von der Tumorgroße, der Mitoserate und der Lokalisation						
Tumorparameter			Metastasenrisiko und Anteil der Patienten mit progressiver Erkrankung (%)			
Gruppe	Mitosezahl	Tumordurchmesser	gastrischer GIST	jejunaler und ilealer GIST	duodenaler GIST	rektaler GIST
1	≤5/50HPFs	≤2cm	kein (0)	kein (0)	kein (0)	kein (0)
2		>2cm ≤5cm	sehr niedrig (1,9)	niedrig (4,3)	niedrig (8,3)	niedrig (8,5)
3a		>5cm ≤10cm	niedrig (3,6)	mittel (24)		
3b		>10cm	mittel (12)	hoch (52)	hoch* (34)	hoch* (57**)
4	>5/50HPFs	≤2cm	0**	50**	keine Daten [†]	hoch (54)
5		>2cm ≤5cm	mittel (16)	hoch (73)	hoch (50)	hoch (52)
6a		>5cm ≤10cm	hoch (55)	hoch (85)		
6b		>10cm	hoch (86)	hoch (90)	hoch* (86)	hoch (71)*

*Duodenum und Rektum wurden jeweils bei Gruppe 3a und 3b bzw. Gruppe 6a und 6b entsprechender Lokalisierung zusammengefasst; **sehr geringe Fallzahlen; [†]Tumorkategorie nicht in der Studie vorhanden; modifiziert nach [2]

* modifiziert nach Miettinen und Lasota [119].

Der Bezug auf 50HPF entspricht nicht mehr der heute empfohlenen Mitoserate von 5mm². Aus Zitationsgründen werden die Originaldaten abgebildet.



Die Karten der oberen Reihe werden verwendet, wenn der Status der Tumorrupturn unbekannt ist (A,B,C), die Karten der mittleren Reihe, wenn der Tumor nicht rupturiert ist (D,E,F), und die Karten der unteren Reihe, wenn eine Tumorrupturn aufgetreten ist (G,H,I). Rote Bereiche stellen ein hohes Risiko dar, blaue Bereiche ein geringes Risiko und weiße Bereiche weisen auf fehlende Daten hin. Die zu jeder Farbe (Schlüssel) gehörenden Prozentsätze geben die Wahrscheinlichkeit eines GIST-Rezidivs innerhalb der ersten 10 Jahre des Follow-ups nach der Operation an. Zum Beispiel zeigt die mittlere Karte linken Spalte (D), dass das 10-Jahres-Risiko eines GIST-Rezidivs bei einem Patienten, bei dem ein 10 cm langer Magen-GIST mit fünf Mitosen pro 50 HPFs des Mikroskops und ohne Ruptur diagnostiziert wurde, 20-40 % beträgt. Das 10-Jahres-Risiko, das mit einem ähnlichen Tumor verbunden ist, wenn die Mitosezahl zehn pro 50 HPF beträgt, steigt auf 40-60 %.

E-GIST = extragastrointestinaler Stromatumor (entsteht ausserhalb des Gastrointestinaltraktes)

Abbildung 3: Konturkarten zur Abschätzung des Risikos eines GIST-Rezidivs nach der Operation [120]

10.1.2. Staging

10.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für die Ausbreitungsdiagnostik von GIST des Magens, des Dünndarms und des Rektums sollten eine kontrastmittelverstärkte CT-Abdomen oder eine kontrastmittelverstärkte MRT-Abdomen mit Darstellung des Beckens durchgeführt werden. Bei GIST des Ösophagus sollte zusätzlich eine kontrastmittelverstärkte CT-Thorax erfolgen. Bei GIST des Rektums sollte zur genaueren Beurteilung des Lokalbefundes zusätzlich eine MRT des Beckens durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Für die Ausbreitungsdiagnostik bei GIST sollte das besondere Metastasierungsmuster als Rationale für die Auswahl der Diagnostik herangezogen werden. Für GIST des Magens und des Dünndarms finden sich bei synchroner Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose praktisch ausschließlich peritoneale oder hepatische Metastasen. Daher sind kontrastmittelverstärkte CTs des Abdomens oder als Alternative Kernspintomographien des Abdomens die Staging-Modalität der Wahl. Eine Thorax-CT kann einmalig im Rahmen der Diagnose erfolgen, allerdings sind pulmonale Metastasen bei Diagnosestellung mit Ausnahme von rektalen GIST selten. Für rektale GIST sollte präoperativ eine Kernspintomographie zur Abschätzung der Operabilität durchgeführt werden.

10.1.3. Adjuvante medikamentöse Therapie des lokalisierten, R0 resezierten GIST

10.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten mit signifikantem Rückfallrisiko nach Primärtumorresektion, die im Tumor eine Imatinib-empfindliche <i>KIT</i> oder <i>PDGFRA</i> -Mutation aufweisen, sollen eine adjuvante Therapie mit Imatinib für 3 Jahre erhalten.
GRADE	[654, 677]
⊕⊕⊕⊕ high	Überleben (Median Follow-up: 54 Monate)
⊕⊕⊕⊕ high	Rezidivfreies Überleben (Median Follow-up: 54 Monate)
	Starker Konsens

10.18.	Evidenzbasiertes Statement
	Patienten nach Resektion eines primären GIST profitieren bei lediglich 1-jähriger oder 2-jähriger adjuvanter Behandlung mit Imatinib nur während der Behandlungsdauer von einem verbesserten rezidivfreien Überleben. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.
GRADE	[652, 678-680]
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 19,7 Monate) ¹
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 74 Monate) ¹
⊕⊕⊕⊕ low	Rezidivfreies Überleben (Median Follow-up: 19,7 Monate) ¹
⊕⊕⊕⊕ low	Rezidivfreies Überleben (Median Follow-up: 74 Monate) ¹
⊕⊕⊕⊕ low	Rezidivfreies Überleben (Median Follow-up: 14 Monate)
	¹ ACOSOG Z9001 Studie
	Starker Konsens

Hintergrund

In drei randomisierten Studien wurde der Stellenwert einer adjuvanten Therapie mit Imatinib bei komplett resezierten GIST untersucht. In der Z9001 Studie wurden 359 Patienten nach kompletter Resektion eines GIST mit 3 cm Durchmesser oder größer doppelblind randomisiert zwischen einer 1-jährigen Therapie mit Imatinib 400 mg und einer Placebokontrolle [652]. Das rezidivfreie Überleben der Patienten im Behandlungsarm war signifikant verbessert (HR 0,6, CI 0,43-0,75) während das Gesamtüberleben keinen signifikanten Unterschied zeigte.

In der EORTC 62024 Studie wurden 908 Patienten mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko nach NIH Consensus [681] randomisiert zwischen einer adjuvanten Therapie mit Imatinib 400 mg täglich für 24 Monate versus keine Therapie. Es zeigte sich, dass das rezidivfreie Überleben mit einem medianen Follow-up von 56,4 Monaten signifikant besser im Behandlungsarm war als in der Kontrollgruppe (RR 0,75, CI 0,62-0,91) [678]. Allerdings war das Gesamtüberleben der Patienten in den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (RR 1,14, CI 0,7-1,84). Unter Berücksichtigung der beiden Risikogruppen ‚intermediär‘ und ‚hoch‘ war ein nicht-signifikanter Trend für ein besseres Überleben nur in der Hochrisikogruppe nachweisbar.

In der SSG XXVIII-AIO Studie wurden 400 Patienten, die der Hochrisikogruppe nach NIH Consensus zuzuordnen waren, und nach primärer Tumorsektion intraoperativ makroskopisch tumorfrei waren, randomisiert zwischen einer 1-jährigen Therapie mit Imatinib 400 mg und einer 3-jährigen Behandlungsdauer [654]. Im Behandlungsarm mit 3-jähriger Therapie wurden eine signifikant bessere rezidivfreie Überlebenszeit (HR, 0,46; 95 % CI 0,32-0,65; $p < 0,001$; 5-Jahres RFS, 65,6 % vs. 47,9 %), sowie ein signifikant besseres Gesamtüberleben belegt (HR, 0,45; 95 % CI 0,22-0,89; $p = 0,02$; 5-Jahres OS, 92,0 % vs. 81,7 %). Auch nach einem medianen Follow-up von 10 Jahren nach Randomisierung hat sich der signifikante Überlebensvorteil bestätigt [682].

Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung einer adjuvanten Therapie ist der Nachweis einer Imatinib-sensitiven Mutation im Primärtumor.

Patienten mit Imatinib-empfindlichen *KIT*- oder *PDGFRA*-Mutationen und einem hohen Rückfallrisiko sollen eine adjuvante Therapie mit 400 mg für 3 Jahre erhalten, Für Patienten mit einer *KIT* Exon 9 Mutation im Tumor verwenden manche Zentren in Analogie zur Behandlung in der metastasierten Situation eine Dosis von 800 mg/d. Der Vorteil einer höheren Dosierung ist für die adjuvante Therapie jedoch nicht prospektiv belegt.

Ein therapeutischer Nutzen für eine adjuvanten Therapie mit Imatinib kann für Patienten mit *SDH*-defizienten, *NF1*-mutierten *BRAF*-mutierten GIST oder solchen ohne Nachweis einer Mutation nicht abgeleitet werden und ist deshalb nicht indiziert.

10.1.4. Klinisches Management metastasierter GIST

10.19.	Evidenzbasiertes Statement
	Patienten mit metastasiertem GIST sowie Patienten mit einer Metastasierung nach Abschluss einer adjuvanten Imatinib-Therapie sollen weiter mit Imatinib behandelt werden. Der Genotyp des Tumors soll für Indikationsstellung und Dosierung vorliegen.
GRADE	[683]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Follow-up: 24 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben (Follow-up: 24 Monate)
	Starker Konsens

10.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem metastasierten oder inoperablen GIST, der eine D842V Mutation im <i>PDGFRA</i> -Gen aufweist, sollen eine Therapie mit Avapritinib in der empfohlenen Tagesdosis von 300 mg erhalten.
	Konsens

Hintergrund

Gastrointestinale Stromatumoren wurden bis Ende der 90er Jahre aufgrund immunhistochemischer Ähnlichkeiten vielfach als gastrointestinale Leiomyome oder Leiomyosarkome eingestuft und auch im Rahmen klinischer Studien mit Chemotherapie behandelt. Retrospektive Analysen weisen GIST hierbei als refraktär gegenüber klassischen Chemotherapien aus [684]. Bis zur Einführung von Imatinib gab es keine wirksame Therapie, und das mediane Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung lag bei 12-18 Monaten [685]. Aufgrund des dramatischen klinischen Nutzens von Imatinib in Phase II Studien war auf eine Placebo-kontrollierte randomisierte Phase III Studie verzichtet worden. Im historischen Vergleich konnte das mediane Gesamtüberleben von Patienten durch den Einsatz von Imatinib mehr als verdreifacht werden [686]. Die zwei konfirmatorischen Phase III Studien haben daher lediglich zwei verschiedene Dosierungen (400 mg vs. 800 mg täglich) miteinander verglichen [686, 687]. Im Rahmen einer gemeinsamen Auswertung der beiden Studien (META-GIST-Analyse) zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 1,6 bis 2,0 Jahren ($p= 0,04$) sowie ein medianes Überleben in beiden Dosisarmen von 4 Jahren. Eine Analyse des Genotyps zeigte einen

signifikanten Vorteil für das progressionsfreie Überleben sowie einen Trend für ein besseres Gesamtüberleben zugunsten des 800 mg/d Behandlungsarms nur bei Patienten, die eine Primärmutation in Exon 9 des *KIT*-Gens aufwiesen.

Für Patienten mit metastasierten GIST ohne Vorbehandlung oder mit einem Tumorrezidiv nach Abschluss einer adjuvanten Therapie stellt Imatinib in einer Tagesdosierung von 400 mg/d daher die Standardbehandlung dar. Bei Vorliegen einer *KIT* Exon 9 Mutation sollte eine höhere Dosierung (800 mg/d) erwogen werden.

Vor dem Hintergrund einer primären Imatinib-Resistenz bei Patienten mit primären *KIT*-Exon 17-Mutationen sowie bestimmten Mutationen des *PDGFRA*-Gens soll vor Einleitung einer Therapie das Ergebnis der Bestimmung des Genotyps vorliegen, um eine ineffiziente Behandlung zu vermeiden [667, 688]. Bei starkem Behandlungsdruck kann ein Therapiebeginn ohne Vorliegen des Genotyps gerechtfertigt sein.

Für Patienten mit einer *PDGFRA*-D842V-Mutation ist durch die FDA und EMA eine Zulassung für Avapritinib erteilt [689, 690]. Alle bislang zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren sind bei diesem Mutationstyp unwirksam und somit nicht indiziert. Avapritinib wurde gezielt gegen die D842V Mutation und die sterische Veränderung des *PDGFRA* Rezeptors entwickelt und weist somit ein Alleinstellungsmerkmal auf. Patienten mit einer D842V Mutation im Primärtumor haben oft einen blanden Verlauf ohne Metastasen. Bei Patienten, die eine Metastasierung entwickeln liegt meist eine rasche Erkrankungsprogression vor und induziert einen hohen Behandlungsbedarf. Eine Therapie mit Avapritinib weist eine objektive Remissionsrate von 88 % (95 % CI 76-95) auf, mit langer Remissionsdauer, so dass das mediane progressionsfreie Überleben in der NAVIGATOR Studie auch mit einem Follow-up von 19 Monaten noch nicht erreicht ist. Von 56 Patienten waren noch 37 (66 %) unter Therapie [689]. Die empfohlene tägliche Behandlungsdosis beträgt 300mg, die maximal tolerierte Tagesdosis betrug 400mg. Behandlungsassoziierte Toxizität Grad 3-4 entstand bei 57 % der Patienten, darunter führend eine Anämie (17 %).

Bei Avapritinib treten - erstmalig bei zugelassenen GIST-Therapien - kognitive Nebenwirkungen auf (cognitive impairment). Diese Patienten benötigen ein engmaschiges, sensibles und engagiertes Nebenwirkungsmanagement.

Bislang wurde nur Nilotinib randomisiert gegenüber Imatinib in der Erst-Linienbehandlung verglichen. Die Studie, die auf eine Überlegenheit von Nilotinib gegenüber Imatinib angelegt war, konnte keinen Vorteil belegen (medianes PFS von 26 versus 30 Monate für Imatinib). Nilotinib war wirkungslos bei Patienten mit primärer *KIT* Exon 9 Mutation, bei Patienten mit Exon 11 Mutation bestand eine vergleichbare Wirkung zu Imatinib [683]. Das Nebenwirkungsprofil für beide Medikamente war ähnlich günstig. Bei Patienten mit primärer Exon 11 Mutation und seltener Imatinib-Unverträglichkeit stellt Nilotinib eine Behandlungsalternative dar. Die Substanz ist für die Therapie der CML zugelassen (Off-Label Use für GIST).

10.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit metastasierten GIST ohne eine medikamenten-sensitive Mutation im <i>KIT</i> oder <i>PDGFRA</i> Gen sollen in Kooperation mit einem GIST-erfahrenen Zentrum behandelt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Patienten, bei denen sich keine Mutationen im *KIT*- oder *PDGFRA*-Gen nachweisen lassen, bedürfen einer intensiven molekularpathologischen Abklärung, da sich viele therapeutische Implikationen ergeben. Hier sollen Patienten in Kooperation mit GIST-erfahrenen Zentren (Zentren mit hoher Studienaktivität und Molekularpathologie, die eine umfassende Diagnostik vorhält) behandelt werden.

Unterschiedliche Mutationen auch innerhalb des gleichen Exons (z.B. *KIT* Exon 17 oder *PDGFRA* Exon 18) können sowohl in einer Resistenz gegenüber Imatinib resultieren als auch Imatinib-empfindlich sein [667, 688]. Für die Therapieentscheidung in diesen Fällen muss daher eine molekular angepasste Einstufung der Mutation, ggf. durch ein molekulares Tumorboard, erfolgen.

Patienten mit SDH-defizienten GIST weisen nicht selten indolente Krankheitsverläufe auf, so dass auch zunächst ein Abwarten bezüglich einer aktiven Therapie bis zum eindeutigen Nachweis einer Progression erwogen werden sollte. Der therapeutische Nutzen von Imatinib ist zudem unklar, da Imatinib ein mäßig potenter Inhibitor von Wildtyp-KIT ist, zum anderen aber die onkogene Abhängigkeit von KIT in dieser molekularen Subgruppe geringer zu sein scheint [65, 691]. Remissionen unter Imatinib werden praktisch nicht beobachtet. Viele Zentren favorisieren daher eine primäre Behandlung mit Sunitinib, wenn eine systemische Behandlungsindikation vorliegt.

In sehr seltenen Fällen finden sich typische *BRAF*-Mutationen (bislang ausschließlich p.V600E) als wichtigste Treibermutation (*KIT* und *PDGFRA* sind nicht mutiert). Diese molekulare Konstellation ist prädiktiv für eine primäre Imatinib-Resistenz, weshalb Imatinib weder adjuvant noch in metastasierter Situation indiziert ist. Aufgrund der Entkopplung der onkogenen Mutation vom KIT-Rezeptor kann man auch keine Rationale für andere spezifische KIT-Inhibitoren ableiten. Ein Therapieansprechen ist für einen einzelnen Patienten unter Regorafenib beschrieben. Dies erklärt sich am ehesten durch das breite inhibitorische Profil von Regorafenib, das auch eine Aktivität gegen *BRAF* und mutiertes *BRAF* aufweist. Aufgrund der hohen Entitäten-unabhängigen Wirksamkeit sollte hier jedoch primär eine Therapie mit *BRAF*-Inhibitoren in Kombination mit einem MEK-Inhibitor erwogen werden [692, 693]. In anderen Entitäten ergibt sich durch die Kombination nicht nur eine bessere Wirksamkeit, sondern auch eine bessere Verträglichkeit.

Kasuistisch ist zudem von Patienten mit GIST berichtet worden, die eine *NTRK*-Fusion aufweisen. Auch hier findet sich dann keine aktivierende Mutation von KIT oder dem PDGF-Rezeptor. Hier sollten primär entsprechend der Zulassung *NTRK*-Inhibitoren (Larotrectinib, Entrectinib) zum Einsatz kommen [670, 694].

10.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Evaluation des Ansprechens auf eine systemische Therapie bei Patienten mit GIST sollte neben der Größe der Metastasen auch die Änderung der Kontrastmittelaufnahme in CT oder MRT bestimmt werden, um eine mögliche Pseudoprogression zu erkennen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Patienten mit hepatisch metastasierten GIST weisen nicht selten im Randbereich der Metastasen eine ähnliche Dichte wie das Lebergewebe selbst auf. Bei Therapieansprechen kann es dadurch zu einer Demarkierung vormals Leber-isodenser Herde kommen, die als Progression fehlgedeutet werden kann [695, 696]. Diese Pseudoprogression kann durch eindeutige Abnahme der Dichte meist leicht als solche eingeordnet werden.

Um eine maximale Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollten Wechsel der diagnostischen Modalitäten (von CT zu MRT und umgekehrt) vermieden werden.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist hoch prädiktiv für das Therapieansprechen von Imatinib [695], allerdings reicht in den allermeisten Fällen eine Einschätzung mittels CT oder MRT aus. Zudem ist der Genotyp ausreichend, um das Therapieansprechen (in der ersten Therapielinie) vorherzusagen.

10.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit einer <i>KIT</i> Exon 9 Mutation sollte eine Tagesdosierung von 800 mg Imatinib eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Patienten mit einer *KIT* Exon 9 Mutation weisen ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (Relative Risikoreduktion: 42 %, $p=0,017$, Wald Test) sowie eine signifikant höhere Remissionsrate (47 % vs. 21 %, $p=0,0037$) unter einer Dosierung mit 800 mg/d auf [697]. Die META-GIST-Analyse, die beide Phase III-Studien gemeinsam ausgewertet hat, zeigte auch einen Trend für ein besseres Gesamtüberleben, eine statistische Signifikanz konnte aber nicht gezeigt werden. Eine Tagesdosierung von 800 mg wird daher als Standard für diesen Genotyp betrachtet. Die meisten Zentren beginnen mit einer Dosis von 400 mg und steigern wegen der dann besseren Verträglichkeit innerhalb der ersten 4-6 Wochen auf 800 mg Imatinib. Für den Fall inakzeptabler Toxizität kann die Dosis in 100 mg-Schritten auf eine für den Patienten akzeptable Dosis titriert werden.

10.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit metastasierter Erkrankung sollen die Therapie mit Imatinib kontinuierlich bis zur Progression oder Entwicklung von Intoleranz erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die BFR14-Studie hat bei Patienten mit metastasierten GIST unter laufender Imatinib-Therapie (stabile Erkrankung) die Unterbrechung der Therapie nach einem, drei und fünf Jahren randomisiert untersucht [698]. Dabei konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom Remissionsstatus und der Dauer der Vortherapie die Unterbrechung der Imatinib-Behandlung mit einem sehr hohen Risiko für eine Progression der

Erkrankung assoziiert ist. Insbesondere eine rasche Progression nach Absetzen der Therapie ist mit einem geringen progressionsfreien Überleben nach Wiederaufnahme der Therapie assoziiert. Daher soll die Imatinib-Therapie kontinuierlich bis zur Entwicklung einer Progression oder Intoleranz fortgeführt werden. Therapiepausen sind auf ein Minimum zu reduzieren [699].

10.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung kann eine Resektion regredienter, residueller Tumormanifestationen unter Imatinibtherapie angeboten werden, wenn makroskopisch Tumorfreiheit bei gleichzeitig vertretbarer Operationsmorbidity erreicht werden kann.</p> <p>Die Indikationsstellung und Operation soll ausschließlich an GIST-erfahrenen Zentren erfolgen.</p>
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine prospektive Studie zur Überprüfung des Stellenwertes der Metastasektomie ist mangels fehlender Rekrutierung bislang nicht gelungen. Dennoch liegt eine Reihe retrospektiver Untersuchungen vor, die einen klinischen Nutzen der Resektion wahrscheinlich machen, insbesondere aber auch keinen Hinweis für einen Schaden nahelegen. Besonders für Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapieansprechens (ohne Hinweise für eine Progression) makroskopisch komplett reseziert werden können (R0/R1), lassen sich teilweise sehr lang anhaltende progressionsfreie Verläufe beobachten. Im Vergleich zu Patienten, die nicht operiert wurden, finden sich deutliche Überlebensvorteile [700-703]. Hier kann aufgrund des retrospektiven Charakters allerdings der Einfluss des Auswahlfehlers nicht ausgeschlossen werden, da Patienten mit nicht-resektabler Erkrankung eine erhöhte Tumorlast und damit ohnehin eine schlechtere Prognose aufweisen könnten [704, 705].

Als optimaler Zeitpunkt für die Resektion wird das Zeitfenster 6 bis 12 Monate nach Therapiebeginn mit Imatinib angesehen [700, 706]. Grundsätzlich muss aber eine kritische Abwägung der Operationsrisiken gegenüber der Chance der Patienten auf eine Langzeit-Tumorkontrolle ohne Operation abgewogen werden. Auch bei Erreichen einer chirurgisch kompletten Resektion ist die Fortsetzung der Imatinibbehandlung postoperativ erforderlich.

Radikale Operationen bei Patienten mit progredienter Erkrankung sollten sehr zurückhaltend erwogen werden [700, 702, 703, 706, 707]. Hier setzen die meisten Zentren das Ziel einer Symptomlinderung als Voraussetzung für eine OP an – eine Prognoseverbesserung ist nach aktuellem Stand nicht zu erwarten. Bei fokaler Progression kann eine Resektion in Erwägung gezogen werden, kasuistisch sind immer wieder Verläufe beschrieben, bei denen so die gut verträgliche Therapie mit Imatinib noch über längere Zeiträume fortgeführt werden konnte [706, 708].

Die Indikationsstellung und Operation soll an Sarkomzentren durchgeführt werden, die eine ausgewiesene GIST-Erfahrung haben (regelmäßige Teilnahme an Studien, Indikationsstellung im Sarkomboard, chirurgische Erfahrung).

10.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die auf eine Therapie mit Imatinib nicht oder nicht mehr ansprechen, sollen eine Therapie mit Sunitinib erhalten.
GRADE	[709, 710]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 41,7 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: 41,7 Monate)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben (Follow up: NR)
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei Nachweis einer Progression oder dem seltenen Fall einer Imatinib-Unverträglichkeit stellt der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib die zugelassene Standardtherapie dar. Eine Imatinib-Unverträglichkeit darf nur angenommen werden, wenn ein intensiviertes Nebenwirkungsmanagement erfolgt ist und Dosismodifikationen, ggf. auch unter Hinzunahme von Plasmaspiegelbestimmungen, Therapieversuch mit Nilotinib (s.o.), vorgenommen wurden. Für diese Fälle wird ebenfalls eine Anbindung an Zentren mit spezialisierten GIST-Sprechstunden empfohlen.

Sunitinib weist mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 6,2 Monaten eine fast 5-monatige Verbesserung gegenüber Placebo auf. Im Rahmen einer Phase III-Studie wurde dabei eine Tagesdosierung von 50 mg in einem 6-wöchigen Behandlungszyklus eingesetzt (4 Wochen Therapie gefolgt von 2 Wochen Pause) [711]. Ein Überlebensvorteil ergab sich nicht, allerdings war den Patienten auch ein Crossover in den Behandlungsarm ermöglicht worden.

Insbesondere Schleimhaut-Toxizität und arterielle Hypertonie stellen häufige und für Patienten belastende Nebenwirkungen dar. Obwohl keine formelle Vergleichsstudie durchgeführt wurde, scheint eine kontinuierliche Therapie mit 37,5mg Sunitinib täglich (ohne Pause) eine vergleichbare Wirksamkeit aufzuweisen aber mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil einherzugehen [712]. Dieses Schema kann daher als alternative Option auf individueller Basis eingesetzt werden. Für Sunitinib gilt ein maximales Ausschöpfen supportiver Therapiemaßnahmen und ggf. individualisierten Dosierungen und Einnahme-Schemata, um eine bestmögliche Verträglichkeit zu erzielen. Tagesdosierungen unter 25 mg haben jedoch meist keinen therapeutischen Nutzen.

Sunitinib scheint insbesondere gegenüber Resistenzmutationen in Exon 13 und 14 des *KIT*-Gens aktiv zu sein, während Sekundärmutationen in Exon 17 und 18 kaum gehemmt werden [713-715]. Der klinische Nutzen einer Bestimmung von Resistenzmutationen (durch Tumorbiopsie oder Plasmasequenzierung) ist allerdings bislang nicht prospektiv untersucht und sollte außerhalb von klinischen Studien die Reihenfolge der Zweit- oder Drittlinientherapie nicht beeinflussen.

10.27.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die auf eine Therapie mit Sunitinib nicht oder nicht mehr ansprechen, sollen eine Therapie mit Regorafenib erhalten.
GRADE	[716, 717]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: NR)
⊕⊕⊕⊕ low	QoL (EQ-5D, während der Behandlung)
	Starker Konsens

Hintergrund

In der Drittlinietherapie ist nach eindeutiger Progression bzw. nicht akzeptabler Toxizität unter Sunitinib Regorafenib die Therapie der Wahl. Die Zulassung von Regorafenib beruht auf den Daten der GRID-Studie, bei der Regorafenib (160 mg täglich, 3 Wochen Therapie, 1 Woche Pause) mit einer Placebothherapie verglichen wurde [716]. Regorafenib wies dabei ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,8 Monaten vs. 0,9 Monate für Placebo auf (HR 0,27; $p < 0,0001$). Regorafenib hemmt wie Sunitinib ein breites Spektrum von Tyrosinkinase; ursprünglich waren beide als potente VEGFR-Inhibitoren entwickelt worden. Im Gegensatz zu spezifischeren KIT-Inhibitoren wie Imatinib und Nilotinib finden sich daher sehr viel häufiger auch höhergradige Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie und auch ein schweres Hand-Fuß-Syndrom sowie eine Mukositis mit gastrointestinalen Beschwerden. Hier muss in Analogie zu Sunitinib insbesondere zum Therapiebeginn eine engmaschige Anbindung von Patienten sowie intensives Nebenwirkungsmanagement betrieben werden.

Für den Fall einer Progression unter Regorafenib gibt es bislang noch keine zugelassene alternative Therapieoption. In den USA ist Ripretinib durch die FDA für die Viertlinienbehandlung zugelassen. In Europa ist die Substanz durch ein Expanded Access Programm zugänglich. Die INVICTUS-Studie prüfte den Switch-Pocket-Inhibitor Ripretinib randomisiert gegenüber Placebo bei Patienten nach Imatinib, Sunitinib und Regorafenib-Versagen bzw. Unverträglichkeit [718]. Im Ripretinib-Arm fand sich hierbei eine hoch-signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (6 Monate vs. 1 Monat; $p < 0,0001$). Das mediane Überleben lag im Behandlungsarm bei 15 und im Placebo-Arm bei 6 Monaten, was aufgrund des hierarchischen Testaufbaus nicht formell auf statistische Signifikanz hin überprüft werden konnte.

Die VOYAGER Studie, eine Phase III Studie, evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib vs. Regorafenib als Drittlinietherapie oder spätere Behandlung bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem GIST. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen Avapritinib und Regorafenib bei Patienten mit molekular unselektiertem GIST im Spätstadium [719].

10.28.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung, die auf die verfügbaren Medikamente nicht mehr ansprechen und bei denen nur einzelne Metastasen eine Progression zeigen, kann eine lokale Therapie angeboten werden. Die Indikationsstellung soll an GIST-erfahrenen Zentren erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Resektion von Metastasen zum Zeitpunkt einer Progression auf eine medikamentöse Therapie der Erst-, Zweit- oder Drittlinie sind in retrospektiven Serien meist mit einer sehr kurzen progressionsfreien Zeit und häufig auch nur einem kurzen medianen Überleben assoziiert [642, 720]. Dies trifft insbesondere für multifokale Progressionen zu. Demgegenüber kann bei Patienten mit nur vereinzelt progredienten Herden (z.B. „Nodule within a mass“ [721]) durch eine isolierte Resektion oder auch ein lokal-ablatives Verfahren die Fortführung z.B. einer Imatinib-Therapie erreicht werden.

Zu den nicht-chirurgischen Verfahren gehören Thermoablation (Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation), aber auch eine selektive interne Strahlentherapie (Radioembolisation mit Y-90 Mikrosphären) [544, 722-727].

In jedem Fall muss hier eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden, bevorzugt in Absprache mit GIST-erfahrenen Zentren.

10.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit metastasierter Erkrankung, die auf mehrere Tyrosinkinase-inhibitoren nicht mehr ansprechen, kann erneut eine Therapie mit Imatinib angeboten werden. Die Indikationsstellung soll an GIST-erfahrenen Zentren erfolgen.
GRADE	[728, 729]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben (Median Follow-up: 5,2 Monate)
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben (Median Follow-up: 5,2 Monate)
⊕⊕⊕⊕ low	QoL (EORTC QLQ-C30, allgemeiner Gesundheitsstatus, 8 Wochen nach Behandlung)
	Starker Konsens

Hintergrund

Insbesondere die INVICTUS-Studie hat sehr eindrücklich gezeigt, dass das Absetzen einer TKI-Therapie in einer späten Behandlungslinie zu einer raschen Progression führt und mit einer sehr ungünstigen Überlebensprognose einhergeht. Die Resistenz-Entwicklung bei GIST ist in aller Regel klonal [730-732]. D. h., es gibt zum Zeitpunkt einer Progression ein Nebeneinander von Metastasen, die noch auf die Therapie ansprechen und solchen, die durch eine Sekundärmutation resistent sind. Das Absetzen jeglicher Therapie führt daher häufig zu einem globalen Wachstumsschub („Tumor-Flare“), weshalb eine TKI Behandlung über die Progression hinaus immer favorisiert werden sollte. Wenn möglich, sollte eine Therapie im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

Alternativ, kann aber auch auf Inhibitoren zurückgegriffen werden, die schon einmal gegeben wurden („Rechallenge“). Im Rahmen der RIGHT-Studie wurde nach Versagen von Imatinib und Sunitinib (nicht aber Regorafenib) ein Rechallenge mit Imatinib vergleichend gegenüber einer Placebo-Therapie untersucht. Dabei zeigte sich ein kleiner, aber signifikanter Vorteil (1,8 Monate vs. 0,9 Monate) von Imatinib gegenüber Placebo [728, 729].

Prospektiv wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie an 81 Patienten die Wirksamkeit von Pazopanib gegenüber Placebo verglichen (PAZOGIST, [733]). Einschlusskriterien für die Studie waren eine Progression oder Unverträglichkeit unter Imatinib und Sunitinib. Pazopanib konnte dabei das progressionsfreie Überleben signifikant gegenüber Placebo verbessern (HR 0,59, CI 0,37-0,96) [733]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens ergab sich nicht. Eine Zulassung von Pazopanib besteht für die Therapie metastasierter Sarkome in der Zweitlinie, jedoch nicht für die Therapie von GIST.

Eine randomisierte Phase III-Studie, die Nilotinib nach Imatinib- und Sunitinib-Versagen untersucht hatte, zeigte keinen Vorteil gegenüber Best-supportive Care im progressions-freien oder im Gesamtüberleben und kann daher auch nicht empfohlen werden [734].

10.1.5. Follow-up

10.30.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten nach Resektion eines lokalisierten GIST sollte eine Risiko-adaptierte Nachsorge erfolgen.
	Starker Konsens

Hintergrund

Es gibt keine prospektive Untersuchung zum Nutzen einer Routine-Nachsorge. Allerdings führen Metastasen bei GIST-Patienten meist erst spät zu einer klinischen Symptomatik. Eine hohe Tumorlast wiederum stellt in der metastasierten Situation einen ungünstigen prognostischen Faktor dar.

Tumorrezidive treten fast ausschließlich in der Leber und / oder im Peritoneum auf, weshalb die Schnittbildgebung des Abdomens für die meisten Patienten ausreicht.

Bei Patienten mit sehr niedrigem Rückfallrisiko (very low risk nach NIH bzw. AFIP) verzichten viele Zentren auf eine regelmäßige Nachsorge.

Für Patienten mit niedrigem bis intermediären Risiko bietet sich ein Nachsorge Intervall von (6-)12 Monaten für 5 Jahre an, wobei in Einzelfällen die Nachsorge auch bis 10 Jahre vertretbar ist.

Die meisten Patienten mit hohem Rückfallrisiko erhalten eine adjuvante Therapie mit Imatinib. Unter laufender Therapie kann bei guter Compliance und Vorliegen einer *KIT* Exon 11-Mutation die Nachsorge alle 6 Monate erfolgen (CT- oder MRT-Abdomen). Wie die Daten aus der SSG XVIII-Studie gezeigt haben, ist das Risiko für ein Rezidiv nach Ende der adjuvanten Therapie in den ersten 2-3 Jahren am höchsten [735]. Daher

erscheinen Nachsorge-Intervalle von 3-4 Monaten in den ersten beiden Jahren nach Ende der adjuvanten Therapie plausibel. Anschließend kann das Intervall auf 6 Monate für insgesamt 5 Jahre sowie anschließend jährlich für weitere 5 Jahre gestreckt werden [736].

10.2. Epitheloide Sarkome

Dieser Sarkomsubtyp tritt überwiegend bei jungen (auch pädiatrischen) Patienten an den Extremitäten auf. Es werden ein distaler (Hand, Fuß) und ein proximaler Typ unterschieden, bis 20 % der Tumoren sind primär multifokal (Skip-Läsionen) und bis zu 30 % metastasieren lymphogen mit hoher Rezidivneigung [737].

Ein Verlust der Integrase interactor 1 (SMARCB1/INI1) Funktion tritt bei fast 90 % der Fälle auf und ist Folge einer biallelischen Deletion des *SMARCB1* Gens oder einer epigenetischen Dysregulation [738]. Dies führt dazu, dass EZH2 ein onkogener Treiber in den Tumorzellen wird.

Daten zur Doxorubicin-basierten Kombinationschemotherapie zeigen eine Responderate von 22 % mit einem medianen PFS von 6 Monaten [739].

Seit Januar 2020 ist Tazemetostat, ein selektiver oraler EZH Inhibitor zur Therapie beim fortgeschrittenen epitheloiden Sarkom durch die FDA zugelassen. In einer Multicenterstudie bei Patienten mit nachgewiesenem INI-1 Verlust, betrug die ORR für die 62 Patienten 15 % (95 % CI: 7 %, 26 %), mit einer Komplettremission von 1,6 % und einer partiellen Remission von 13 %; 67 % dieser Patienten zeigten ein Ansprechen über einen Zeitrahmen von mehr als 6 Monaten [740].

10.3. Solitäre fibröse Tumoren (SFT)

Solitäre fibröse Tumoren (SFT) und Hämangioperizytome (HPC) werden heute als unterschiedliche Formen eines Spektrums mesenchymaler Tumoren mit fibroblastischer oder myofibroblastischer Differenzierung zusammengefasst [741]. SFT können ubiquitär auftreten. Eine besondere Lokalisation sind pedunkulierte Tumoren der viszeralen Pleura, die meist chirurgisch zu resezieren sind.

Solitäre fibröse Tumoren weisen eine rekurrente Genfusion von *NAB2* und *STAT6* auf, die eine Hochregulation des onkogenen *EGR-1* Gens bedingen. Die *NAB2-STAT6* Fusionsvarianten korrelieren mit der anatomischen Lokalisation der Tumoren und ihrer Morphologie. Die nukleäre Überexpression von *STAT6* in der Immunhistochemie ist diagnostisch wegweisend.

SFTs können mit Hypoglykämien (Doege-Potter-Syndrom, Aktivierung des Insulinrezeptors) oder mit hypertrophen Osteoarthropathien (Pierre-Marie-Bamberg Syndrom) als paraneoplastischen Syndromen assoziiert sein.

Der Anteil maligner SFT wird mit bis zu 20 % beschrieben mit einem höheren Anteil bei extrapulmonalen Tumoren. Die vier Variablen Patientenalter \leq 55 Jahre, Tumgröße, Mitosezahl/10HPF und Tumornekrose (\geq 10 %) erlaubten eine Unterscheidung zwischen Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko für das metastasenfrem Überleben ($p = 0,0005$ [742]).

SFT sprechen nur selten auf eine systemische Chemotherapie an, weshalb bei neoadjuvanter Intention eine Strahlentherapie erwogen werden kann. Eine ‚Standardtherapie‘ in der metastasierten Situation besteht nicht. Für klassische

Zytostatika werden selten Remissionen berichtet. Für Sunitinib wurden Tumorstabilisierungen (nach RECIST) bei 18 von 35 Patienten und bis zu 45 % partielle Remissionen nach Choi-Kriterien (14/29 Pat.) mit einem medianen PFS von 6 Monaten beschrieben [743]. Zudem finden sich teilweise langanhaltende Krankheitsstabilisierungen unter anti-VEGFA-Antikörper in Kombination mit Temozolomid [744].

10.4. Angiosarkome

Angiosarkome sind den malignen vaskulären Tumoren zugeordnet und repräsentieren ca. 2 % aller Weichgewebesarkome. Auch die epitheloiden Hämangioendotheliome werden in der aktuellen WHO-Klassifikation den malignen vaskulären Tumoren zugerechnet.

Zytogenetisch finden sich komplexe Aberrationen. Mehrheitlich sind eine VEGF(-A) und eine VEGFR-Expression nachweisbar. Strahleninduzierte Angiosarkome der Brust weisen fast stets eine MYC- und FLT4 (VEGFR-3)-Überexpression auf [745].

Angiosarkome zeigen eine überdurchschnittlich häufige lymphatische und hämatogene (meist pulmonale) Metastasierung und können sich multifokal manifestieren; sie können an sämtlichen Körperlokalisationen auftreten. Es finden sich zudem auch häufiger cerebrale Metastasierungen.

Epitheloide Hämangioendotheliome finden sich häufig in Leber oder Lunge und sind durch spezifische Translokationen (WWTR1-CAMTA1 oder YAP1-TFE3) charakterisiert.

Die 5-Jahres-Überlebensraten sind ungünstiger als bei anderen Sarkomsubtypen und betragen meist < 40 % [746].

Anthrazykline und Taxane weisen eine hohe Wirksamkeit mit Remissionsraten von 30-70 % für Doxorubicin und ca. 20-80 % für Taxane auf [747]. Eine besonders hohe Ansprechrate zeigen Angiosarkome der Kopfhaut auf [748]. In einer retrospektiven Analyse der EORTC-STBSG-Datenbank war eine Kombinationstherapie mit Adriamycin plus Ifosfamid einer Monotherapie hinsichtlich PFS (HR 0,53; $p = 0,010$) und Gesamtüberleben (HR 0,53; $p = 0,018$) überlegen [749]. Für Gemcitabin konnte in mehreren Phase II-Studien ein langanhaltendes Therapieansprechen gezeigt werden. Pazopanib stellt eine weitere Therapieoption dar [750], evtl. in Kombination mit Taxanen (6-Monats PFS von 46 % in der Gesamtgruppe und 61,1 % für kutane Angiosarkome [751]). Bei Angiosarkomen der Kopfhaut sind kasuistische Remissionen mit Checkpoint-Inhibitoren beschrieben [752].

10.5. Klarzellsarkome

Klarzellsarkome wurden früher auch als malignes Melanom der Weichteile bezeichnet, lassen sich jedoch molekularpathologisch eindeutig trennen. Die Tumoren entwickeln sich in den tiefen Weichgeweben mit Bezug zu Sehnen und Aponeurosen. Meist sind jüngere Erwachsene betroffen und Lymphknotenmetastasen treten bei bis zu 40 % der Patienten auf.

Das Klarzellsarkom ist meist charakterisiert durch eine reziproke Translokation $t(12;22)$, die zu einem Rearrangement des *EWSR1* Gens mit-ATF1 führt, mit konsekutiver MET Überexpression.

Klarzellsarkome sind häufig refraktär gegenüber einer zytostatischen Chemotherapie, auch aggressive Therapien wie Doxorubicin+Ifosfamid induzieren nur geringe

Remissionsraten [753]. Eine gezielte („targeted“-) Therapie besteht ebenfalls nicht, bei MET-positiven Klarzellsarkomen betrug die Responderate mit Crizotinib nur 3,8 % [754]. Insofern rücken chirurgische Maßnahmen auch in der metastasierten Situation in den Vordergrund.

10.6. Alveoläre Weichgewebesarkome

Alveoläre Weichgewebesarkome (alveolar soft-part sarcoma; ASPS) treten überwiegend bei jungen Erwachsenen (Altersmedian 25 Jahre) an den Extremitäten auf. Charakteristisch ist neben Lungen- und Lebermetastasen eine (oft primäre) cerebrale Metastasierung, so dass ein MRT des Schädels zum Staging obligat ist. Auch im metastasierten Stadium ist der Verlauf oft indolent.

Die Tumoren sind durch eine Translokation, t(X;17) (p11.2;q25) charakterisiert die zu einem Fusionsgen ASPSCR1-TFE3 führt. Das ASPL-TFE3-Fusionsprotein aktiviert eine MET Transkription u.a. die Transkription des c-MET-Gens. Alveoläre Weichgewebesarkome zeigen meist eine langsame Progressionstendenz.

Alveoläre Weichgewebesarkome gelten als refraktär gegenüber einer konventionellen Chemotherapie. In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde mit dem VEGF Inhibitor Cediranib ein medianes PFS von 10,1 Monaten (IQR 5,3-19,0) gegenüber 4,9 Monaten (IQR 1,9-20,0) unter Placebo ($p=0,001$) beschrieben [755]. Leider steht die Substanz nicht für eine Therapie zur Verfügung. Die Ergebnisse der Therapie mit Pazopanib oder Sunitinib entstammen retrospektiven Daten [756], allerdings wird auch hier regelhaft ein klinischer Nutzen beobachtet (REFS).

Eine Studie mit Axitinib plus dem Immun-Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab zeigte bei ASPS Patienten ein 3-Monate PFS von 72,7 % (95 % CI 37,1-90,3) [757], endgültige Studienergebnisse liegen derzeit nicht vor.

10.7. Inflammatorische myofibroblastische Tumoren

Inflammatorische myofibroblastische Tumoren (IMT) sind seltene Weichgewebetumoren ubiquitärer Lokalisation bei Kindern und jüngeren Erwachsenen. Die Tumoren wachsen bevorzugt lokal invasiv, können einen indolenten Verlauf haben und metastasieren nur selten.

Bei über 50 % der IMT besteht ein genetisches Rearrangement der Anaplastischen Lymphom Kinase (ALK) auf Chromosom 2p.23.13. Ein weiterer Teil der Tumoren weist ROS1-Translokationen auf.

In einer retrospektiven Analyse verschiedener Chemotherapien bei 38 Patienten aus 9 Sarkomzentren werden überraschend gute Remissionsraten von 47,6 % berichtet mit einem medianen PFS von 6,3 Monaten für eine Doxorubicin-basierte Therapie [758].

Die Daten der CWS Studiengruppe zeigten bei 3 von 11 pädiatrischen Patienten eine Remission mit einem Therapieprotokoll für Rhabdomyosarkome [759].

In der prospektiven EORTC Studie CREATE [760] mit zentralem histologischen Review entwickelte sich bei der Hälfte der ALK-positiven IMT eine partielle Remission unter der Therapie mit Crizotinib. Die Erkrankungskontrollrate betrug 100 % (85,7 % bei ALK-negativen Tumoren). Nach einem Jahr waren 73,3 % der Patienten (95 % CI 37,9-90,6) progressionsfrei. Crizotinib ist in Deutschland derzeit nicht für die Therapie der Erkrankung zugelassen.

10.8. PECome

Tumoren der perivaskulären epitheloiden Zellen (PEC) (PECome) exprimieren melanozytische (HMB-45, Melan A) und glattmuskuläre Marker (Aktin, Desmin). Die Gruppe der PECome beinhaltet die pulmonale Lymphangioliomyomatose bei jungen Frauen, sowie Angiomyolipome, die meist perirenal gelegen sind, jedoch auch im Subkutangewebe vorkommen. PECome kommen ubiquitär vor und finden sich in 70-80 % bei Frauen.

Es besteht eine Assoziation zum Tuberöse Sklerose Komplex, einer Erkrankung gekennzeichnet durch eine Mutation im *TSC1* oder *TSC2*-Gen. Die Folge ist eine Aktivierung von mTORC1 [761, 762].

Eine Metastasierung findet sich bei Diagnosestellung bei etwa 7 % der Patienten, meist pulmonal, hepatisch, in den Knochen oder cerebral. Eine effektive zytostatische Chemotherapie besteht nicht.

Die mTOR-Aktivierung bietet die Option einer Therapie mit Antagonisten wie Sirolimus, Temsirolimus oder Everolimus. 18 von 25 Patienten hatten nach 1-jähriger Therapie mit Sirolimus eine Tumorrückbildung um 53,2 % [763]. Allerdings kam es nach Absetzen zu einem erneuten Tumorwachstum auf 86 % des Ausgangsgröße. Dies eröffnet ggf. Optionen für eine präoperative Therapie bei lokoregionär fortgeschrittenen PEComen.

10.9. Epitheloide Hämangioendotheliome (EHE)

Epitheloide Hämangioendotheliome (EHE) sind extrem seltene, maligne Tumoren mit einer Inzidenz $< 0,1/100.000$ Einwohner für deren Therapie es keine gute Evidenz gibt und vorwiegend retrospektive Daten publiziert wurden. Die Entität wurde erst in den 1980er Jahren abgegrenzt. Die Tumoren zeigen eine vaskuläre Differenzierung und sind niedrig maligne [764]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung können die Tumoren unifokal, multifokal (mehrere Läsionen in einem Organ oder Kompartiment) und multizentrisch (hauptsächlich in Lunge/Leber/Knochen) auftreten. Als Staginguntersuchungen ist deshalb ein Ganzkörper-CT oder -MRT (bei Knochenbefall) erforderlich.

EHE finden sich häufig in Leber oder Lunge aber auch in den tiefen Weichgeweben, Knochen [765] und in der Pleura. In den viszeralen Organen treten sie oft bei Diagnosestellung multifokal oder metastasiert auf [766]. Allerdings kommen auch in metastasierten Stadien oft sehr indolente Verläufe vor. Für pulmonale EHE wurden auch spontane Remissionen beschrieben [767].

In der Hälfte der Fälle lässt sich ein Bezug zu den Blutgefäßen herstellen und angiozentrische EHE werden oft durch eine tiefe Venenthrombose symptomatisch. Die Tumoren sind durch spezifische Translokationen $t(1;3)(p36.3;q25)$ mit einem Fusionsgen *WWTR1-CAMTA1* oder bei Translokations-negativen Tumoren durch ein Fusionsgen *YAP1-TFE3* charakterisiert [768]. Der Nachweis der Translokation lässt die Tumoren von anderen Hämangioendotheliomen wie dem pseudomyogenen oder retiformen Subtyp mit günstigerer Biologie abgrenzen. Die definitive Diagnose soll erst nach einer Referenzpathologie gestellt werden. Hinsichtlich älterer Literaturberichte muss bedacht werden, dass die Patienten oft ohne gesicherte Diagnose eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der Lebertransplantation wurden mit dem Diagnosekriterium des Nachweises von Faktor VIII-assoziiertem Antigen verknüpft [769] und bis in die frühen 1980er Jahre zurückverfolgt [770]. Histopathologisch gelten als Hochrisiko

Tumoren für aggressives Verhalten solche mit Primärtumorgröße von >3cm und >3 Mitosen/10mm² [771].

Jüngst publizierten Daten des MSKCC zufolge lassen sich zwei Gruppen der EHE abgrenzen [766]. Zum einen Patienten mit einzelnen Läsionen der Weichgewebe oder multifokal in der Lunge, die einen relativ indolenten Verlauf haben können, und bei denen eine R0-Resektion kurativ sein kann. Auch bei Patienten mit EHE der Leber kommen indolente Verläufe vor, so dass in der Rezidivsituation eher ein therapeutisches Abwarten gerechtfertigt ist. In einer Zusammenstellung von 10 Patienten konnten sechs Patienten mit diffusem Befall und langsamem Wachstum ohne chirurgische Massnahmen behandelt werden mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 67 % [772] (siehe auch Kapitel [10.10](#)). Andererseits haben Patienten mit einem pleuralen Befall oder Lymphknotenmetastasen oft einen sehr aggressiven Verlauf. Für EHE der Weichgewebe ist für etwa 20 % der Patienten mit einer Metastasierung zu rechnen [771].

Die Möglichkeiten der lokoregionalen Behandlung hängen stark von der Lokalisation und Multifokalität ab. Generell gilt, dass unifokale, resektable EHE ggfs. nach Beobachtungszeit hinsichtlich tatsächlicher Progression, R0 reseziert werden sollen. Für EHE des Knochens und der Weichgewebe gelten die Prinzipien der Sarkomchirurgie. Unifokale Tumoren der Leber können durch segment-orientierte Leberresektion reseziert werden und bei multiplen Läsionen mit z.B. Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation behandelt werden - auch als Brücke zur selten indizierten Lebertransplantation. Die Ergebnisse der Lebertransplantation berichten 5-Jahres-Überlebensraten von über 50 % [773, 774]. Im europäischen Transplantationsregister beträgt das 10-Jahresüberleben bei 149 Patienten 74,4 % mit den oben genannten Einschränkungen.

EHE gelten als strahlenempfindlich, so dass nach einer R1-Resektion sich eine zusätzliche Strahlentherapie (60 Gy) anbietet. Wenn eine operative Therapie nur mit inakzeptabler Morbidität oder Funktionsverlust durchführbar ist, kommen ablativ Verfahren, wie eine definitive Strahlentherapie (60 Gy) in Betracht [775]. Für palliative Zwecke können auch Dosierungen von 40 Gy [776] angewendet werden. Einer Literaturzusammenstellung publizierter Einzelfälle zufolge, gilt dies auch für skelettale EHE [777].

In der metastasierten Situation sind Anthrazyklin-basierte Chemotherapien ineffektiv. In einer prospektiven Phase-II Studie mit Sorafenib wurde eine Responderate von 13 % mit einem medianen PFS von 6 Monaten und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 24 % berichtet [778]. Die jüngst veröffentlichten Ergebnisse von 38 Patienten mit molekular gesicherter Diagnose eines EHE und progressiver Erkrankung, die eine Therapie mit Sunitinib erhielten, zeigen eine Erkrankungsstabilisierung bei 86 % mit einem medianen PFS von 13 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 18,8 Monaten [779].

Es bestehen sehr gut aufgestellte und vernetzte Patientenselbsthilfegruppen in Großbritannien (www.ehercc.org.uk) und den USA (www.fightehe.org). Eine mit Vertretern der Patienten abgestimmte Konsensusempfehlung zur Therapie von EHE ist im Juni 2021 veröffentlicht worden [780].

10.10. Sarkome der Leber

Aufgrund des relativ geringen Anteils an mesenchymalen Zellen ist die Leber nur selten eine Lokalisation für primäre Sarkome, sondern viel häufiger Metastasierungsort von GIST oder abdominalen Leiomyosarkomen. Die Leber bietet aber für manche Tumoren spezifische Behandlungsoptionen (lokal-ablative Verfahren, Transplantation), die im Behandlungskonzept der Sarkomtherapie eine besondere Betrachtung verdienen. Die Inzidenz von autochthonen Sarkomen der Leber im Erwachsenenalter ist gering, in einem 25-Jahreszeitraum am MSKCC wurde von 30 Patienten berichtet [772]. Die Autoren folgern, dass der histologische Subtyp der primäre Einflussfaktor auf das Behandlungsergebnis ist.

Die Prinzipien der Sarkomtherapie gelten auch für mesenchymale Malignome, die offensichtlich keine Metastasen anderer Primärtumoren sind, d.h. bioptische Verifizierung zuerst. Angesichts der vielen Subtypen und der Seltenheit von Sarkomen gilt es Tumoren, für die es eine etablierte Therapie gibt (siehe [Tabelle 12](#)), abzugrenzen wie:

- Kaposi-Sarkome (häufigster Tumor der Leber bei HIV Patienten),
- extraskelettales Ewing Sarkom (primär systemische Therapie analog Ewing Protokoll),
- Rhabdomyosarkom (primär systemische Therapie analog dem RMS Protokoll),
- mit dem Epstein-Barr Virus assoziiertes follikulär-dendritisches Sarkom (FDGS, extrem seltene Entität zwischen Sarkom und Lymphom mit Ansprechen auf eine CHOP-Chemotherapie [781], wenn Resektabilität nicht gegeben ist [782]).

Ein primär chirurgisches Vorgehen ist vor allem bei niedrig malignen (G1) Leiomyosarkomen indiziert, die z. B. von der retrohepatischen Vena cava ausgehen können. G3 Leiomyosarkome sollten eher durch eine präoperative systemische Chemotherapie (z. B. Doxorubicin + Dacarbazin (siehe auch Kapitel [7.1](#)), behandelt werden. Bei der Diagnosestellung schon sehr große solitär-fibröse Tumoren der Leber stellen ebenfalls eine Indikation zur primär operativen Therapie dar, da eine neoadjuvante Behandlung kaum zur Tumorverkleinerung führt [783].

Eine besondere Subgruppe stellen Angiosarkome dar, die in der Leber häufig sekundär strahlenindiziert auftreten und stets hochmaligne (G3) sind. Ursachen waren historisch der Alphastrahler Thoriumdioxid der bis ca. 1950 als Röntgenkontrastmittel (Thorotrast) eingesetzt wurde [784, 785]. Aktuell kommt eine Ganzkörper-Radiatio als myelo-ablatives Verfahren vor allogener Stammzelltransplantation ursächlich in Betracht [786]. Angiosarkome sind fast stets multifokal, dementsprechend sind die Ergebnisse nach alleiniger Resektion eher enttäuschend (4/9 Patienten nach 15,5 Monaten noch am Leben [787]. Bei Angiosarkomen wird wegen der hohen Vaskularisation ein Rupturrisiko beschrieben [727], allerdings resultierte eine transarterielle Chemoembolisation bei 3 Patienten nur in einer medianen Überlebenszeit von 19 Tagen.

Im pädiatrischen Bereich sind Hepatoblastome, Undifferenzierte Embryonale Sarkome (UESL), sowie das Embryonale Rhabdomyosarkom der Gallengänge abgegrenzte Malignomentitäten [788]. Leider werden diese in Reviews oft mit adulten Sarkomen zusammengefasst, so dass Fehldeutungen hinsichtlich des Rupturrisikos der Tumoren, lymphogener Metastasierung, Ikterus oder dem Kasabach-Merritt Syndrom entstehen. Allerdings treten UESL auch im Erwachsenenalter auf [789]. Nach R0-Resektion und adjuvanter Chemotherapie betrug das mediane Überleben 29 Monate.

10.11. Sarkome des Samenstrangs/Leiste

Eine besondere Lokalisation für Sarkome stellt die Leiste dar. Bei Frauen ist das hier inserierende Lig. teres (oder rotundum) uteri die Verbindung zum Tubenwinkel und kann in extrem seltenen Fällen als Ursprung für ein Leiomyosarkom dienen [790].

Sehr viel häufiger wird bei Männern unter der Verdachtsdiagnose einer Leistenhernie [791] oder Hydrozele testis ein Weichteiltumor des Skrotums oder Samenstrangs reseziert, der meist einem Lipom entspricht, in 20-30 % der Fälle histologisch ein Malignom ist. Die Tumoren können von der Tunica vaginalis testis, dem Samenstrang oder dem Nebenhoden ausgehen, werden auch als paratestikuläre Sarkome zusammengefasst [792] (C63.0-C63.8) und mit einer Inzidenz von 0,3/1 Million Einwohner angegeben [793]. Klinisch besteht meist eine unilaterale, sich langsam vergrößernde Raumforderung im Leistenkanal oder Skrotum.

In einer Analyse von 4741 Orchiektomie-Präparaten fanden sich bei jüngeren Patienten (medianes Alter 18 Jahre) 31 Rhabdomyosarkome [794], diese Patientengruppe entwickelt auch Lymphknotenmetastasen und sollte analog der pädiatrischen Rhabdomyosarkomprotokolle therapiert werden.

Im 6.- und 7. Lebensjahrzehnt liegen histologisch vorwiegend G1 Liposarkome, aber auch dedifferenzierte Liposarkome [795], Leiomyosarkome und pleomorphe (G3) Sarkome vor [796]. Es werden hochmaligne (G3) Tumoren in bis zu 50 % der Fälle berichtet [797, 798]. Lymphknotenmetastasen in dieser Gruppe sind sehr selten.

Meistens werden die Tumoren präoperativ nicht als Sarkom diagnostiziert und es liegt am Resektionspräparat keine R0-Resektion vor. Dementsprechend ist die Lokalrezidivrate hoch [799]. Wenn technisch machbar, besteht die Indikation zur radikalen R0 Nachresektion [800]. In einer Analyse von 72 Patienten, die zwischen 1981 und 2011 behandelt worden waren, (67 % Liposarkome, 19 % Leiomyosarkome, 61 % high-grade Tumoren) konnten 48 Patienten durch hohe Orchiektomie mit Absetzen des Samenstrangs am Leistendurchtritt R0 nachreseziert werden und hatten ein hochsignifikant günstigeres rezidivfreies Überleben. Dabei spielte es keine Rolle ob die Nachresektion innerhalb von 5 Monaten nach der Erstoperation erfolgte, oder erst später [800]. Auch die Daten zweier europäischer Zentren (Mailand und Birmingham) mit 82 nachuntersuchten Patienten bestätigen den Stellenwert der R0-Resektion für Liposarkome während für Subgruppen wie Leiomyosarkom und Rhabdomyosarkom die Fernmetastasierung das Überleben stärker beeinflusst [798].

Für Liposarkome ist ein sich langsam vergrößernder, schmerzloser Tumor mit dem Verdacht auf eine Leistenhernie charakteristisch. In zwei Arbeiten mit insgesamt 42 bzw. 25 Patienten [795, 801] mit dedifferenzierten Liposarkomen, von denen etwa die Hälfte einer zusätzlichen Strahlentherapie unterzogen wurde, fanden sich bei einer multivariaten Analyse keine Prognosefaktoren für ein Lokalrezidiv. Bei R1-Resektion wird trotz additiver Bestrahlung von hohen Rezidivraten berichtet [797, 798]. Die Rolle der Strahlentherapie wird in der Literatur uneinheitlich bewertet [802]. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv sollte nach R0-Resektion eine adjuvante Bestrahlung mit typischer Dosis von 60-65 Gy vorgenommen werden, was meist zu einer geringen Lokalrezidivrate führt [802, 803]. Bei R1-Resektion und unklarer Lokalisation der inkompletten Resektion kann vor allem bei Liposarkomen ggf., auch die Entwicklung des Lokalrezidivs abgewartet werden und dann eine neoadjuvante Bestrahlung erfolgen.

Bei Tumoren die über den Samenstrang hinaus in die Umgebung infiltrieren, ist ggf. eine Mitresektion der Bauchwand, Nachresektion des Samenstranges bis hin zum inneren Leistenring und Rekonstruktion erforderlich. Bei Infiltration des Skrotums ist ggf. eine Hemiskrotektomie notwendig. Eine einfache Nachresektion genügt nicht [797, 799], da in 27 % - 33 % der Fälle residuelle Tumoranteile aufgefunden werden.

Für Patienten mit Leiomyosarkomen des Samenstrangs zeigte eine europäische multizentrische Studie bei 23 Patienten, dass bei Tumorgrößen von Median 12 mm ein Hoden-erhaltendes Vorgehen ohne Rezidiv möglich war. Bei allen Patienten bestand jedoch schon präoperativ ein Tumorverdacht der durch Ultraschall und CT abgeklärt worden war. Bei den orchiektomierten Patienten, deren Tumoren im Median 3 cm groß war, traten in 50 % der Fälle Rezidive auf [804].

Prognostisch konnte bei der Analyse von 82 Patienten, die von 1992-2013 behandelt worden waren eine 5-Jahres Erkrankungsspezifische Überlebensrate von 92 % gefunden werden, mit einer Lokalrezidivrate von 26 % und einer Fernmetastasenrate von 24 %. Patienten mit Sarkomen des Samenstrangs sollten langfristig nachkontrolliert werden, da Spätrezidive in bis zu 42 % bei 15-jähriger Nachbeobachtung auftreten können [796, 802].

11. Qualitätsindikatoren / Versorgungsstrukturen

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [805]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der der starken Empfehlungen („soll“) der neu erarbeiteten Leitlinie sowie den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurde das finale Set von 14 Qualitätsindikatoren angenommen.

Darüber hinaus spricht die AG als Empfehlung aus, dass das lokale krankheitsfreie Überleben (DFS), das metastasenfreie Überleben und das Gesamtüberleben (OAS) durch Krebsregister zur Verfügung gestellt wird, und zwar sowohl für die Leitliniengruppe zum Update der S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome als auch für das einzelne zertifizierte Sarkomzentrum.

Tabelle 19: Qualitätsindikatoren

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners. Die Qualitätsindikatoren 1, 2, 7, 9, 10, 11, 12 und 14 können mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister dokumentiert werden (Stand: 07/2020). Die Erfassung der Weichgewebetumoren erfolgt über die ICD-O-Klassifikation (Liste siehe Kapitel [13.1](#))

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Prätherapeutische Vorstellung im Tumorboard (Erstdiagnose Weichgewebesarkom)

Zähler: Patienten des Nenners mit Vorstellung im prätherapeutischen Tumorboard	4.2/5.2 Die Planung der Therapie von Sarkomen soll prätherapeutisch im interdisziplinären Tumorboard erfolgen. Es sollen mindestens eine chirurgische Fachdisziplin mit Behandlungsschwerpunkt Weichgewebesarkome, sowie Hämatologie/ Onkologie, Pathologie, Radiologie und Radioonkologie vertreten sein. Lokalisationsspezifische Expertise soll fallabhängig hinzugezogen werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung von Patienten mit erstdiagnostiziertem Weichgewebesarkom im interdisziplinären Tumorboard
Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Weichgewebesarkom		

Anmerkung:

Teilnehmer Tumorboard: chirurgische Fachdisziplin mit Behandlungsschwerpunkt Weichgewebesarkome, Hämatologie/ Onkologie, Pathologie, Radiologie und Radioonkologie

QI 2: Behandlung im zertifizierten Sarkomzentrum

Zähler: Patienten des Nenners mit Betreuung in zertifiziertem Sarkomzentrum	4.1 Die Diagnostik und Therapie eines Weichgewebesarkoms soll durch bzw. in Abstimmung mit einem zertifizierten Sarkomzentrum oder assoziierten Kooperationspartner erfolgen.	EK Qualitätsziel: Behandlung möglichst vieler Patienten mit Weichgewebesarkom in zertifizierten Sarkomzentren
Nenner: Alle Patienten mit Weichgewebesarkom		

QI 3: Vollständiger Befundbericht nach Resektion Weichgewebesarkom

Zähler: Patienten des Nenners mit Befundbericht mit Angabe von: Grading nach FNCLCC	4.20 Die makroskopische Beschreibung von Weichgeweberesektaten soll Tumorheterogenität, Umfang der Nekrosen und vorausgegangene Gewebsentnahmen umfassen.	4.19: EK; 4.20: EK; 4.24: EK Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständiger Befundbericht nach Resektion eines Weichgewebesarkoms
---	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Mindestabstände zu relevanten Resektionsrändern und kritischen Strukturen WHO-Klassifikation Dignitätsgruppe ICD-O Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Weichgewebesarkom und Resektion	4.21 Die Mindestabstände zu relevanten Resektionsrändern und kritischen Strukturen sollen im histopathologischen Befund angegeben werden. Als R0-Status gilt „no tumor on ink“. 4.25 Die histopathologische Subtypisierung soll anhand der jeweils aktuell gültigen WHO-Klassifikation erfolgen. Der Tumor soll in die Dignitätsgruppen benigne, intermediär (lokal aggressiv), intermediär (selten metastasierend) oder maligne eingeordnet werden. Als Zusatzinformation sollte die ICD-O-Codierung (sofern vorhanden) angefügt werden.	
Anmerkung: Dignitätsgruppen: benigne, intermediär (lokal aggressiv), intermediär (selten metastasierend) oder maligne FNCLCC: siehe Tabelle 7 und Tabelle 8		

QI 4: Risikobeurteilung GIST

Zähler: Patienten des Nenners mit Risikobeurteilung des GIST Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose lokalisiertes GIST, M0 und Resektion	4.37 Am Resektat des primären, lokalisierten GIST ohne Hinweis für Fernmetastasen (cM0) soll eine Beurteilung des individuellen Rezidivrisikos durchgeführt werden, um die Indikation zur adjuvanten Imatinib-Therapie prüfen zu können.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig Beurteilung des Rezidivrisikos nach Resektion eines GIST, M0
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 5: Mutationsanalyse GIST		
<p>Zähler:</p> <p>Patienten des Nenners mit Mutationsanalyse der Gene KIT (Exon 9, 11) und PDGFRA (Exon 18)</p> <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose GIST mit intermediärem/hohem Risiko und/oder M1</p>	<p>4.38</p> <p>Bei jedem GIST mit intermediärem /hohem Risiko sowie bei jedem metastasierten GIST soll eine Mutationsanalyse zumindest der Gene KIT (Exon 9, 11) und PDGFRA (Exon 18) durchgeführt werden.</p> <p>Wenn in diesen drei Loci keine Mutation zu detektieren ist, sollen weitere hot spot-Regionen molekularpathologisch untersucht oder der Fall an ein Referenz-Labor übersandt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Mutationsanalyse bei GIST mit intermediärem/hohem Risiko und/oder M1</p>
<p>Anmerkung:</p> <p>Risikoklassifikation GIST: siehe Kapitel 10.1.1.3 der Leitlinie</p>		
QI 6: Primär histologische Sicherung von Weichgewebesarkomen		
<p>Zähler:</p> <p>Patienten des Nenners mit prätherapeutischer histologischer Sicherung</p> <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Weichgewebesarkom und Therapie, ausgenommen oberflächliche Weichgewebesarkome ≤ 3cm</p>	<p>5.1</p> <p>Bei klinischem Verdacht und/oder bildgebendem Verdacht auf ein Weichgewebesarkom soll dieses primär histologisch gesichert werden.</p> <p>5.3</p> <p>Bei klinischem Verdacht und/oder bildgebendem Verdacht auf ein Weichgewebesarkom, das kleiner als 3 cm im Durchmesser und oberflächlich gelegen ist, kann eine primäre R0-Resektion erfolgen.</p>	<p>5.1: EK; 5.3: EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische histologische Sicherung von Weichgewebesarkomen, ausgenommen oberflächliche Weichgewebesarkome ≤ 3cm, bei beabsichtigter Therapie</p>
<p>Anmerkung:</p> <p>Therapie: OP, Radiatio, Chemotherapie, Hyperthermie, Isolierte Extremitätenperfusion</p>		

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 7: R0-Resektion bei Weichgewebesarkom

<p>Zähler:</p> <p>Patienten des Nenners mit R0-Resektion</p> <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Weichgewebesarkom und Resektion</p>	<p>5.6</p> <p>Die Resektion eines primären Weichgewebesarkoms der Extremitäten soll als weite Resektion erfolgen. Ziel ist die R0-Resektion.</p>	<p>GRADE: moderate-high</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig R0-Resektion primärer Weichgewebesarkome (ausgenommen geplante R1-Resektionen)</p>
--	--	---

QI 8: Hysterektomie ohne Morcellement bei auf den Uterus beschränktem Sarkom

<p>Zähler:</p> <p>Patientinnen des Nenners mit Hysterektomie ohne Morcellement</p> <p>Nenner:</p> <p>Alle Patientinnen mit auf den Uterus beschränktem Sarkom (ICD-O T C54, C55 iVm Morphologie-Codes Kapitel 13.1), M0 mit Hysterektomie</p>	<p>5.44</p> <p>Beim auf den Uterus beschränkten Leiomyosarkom soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement erfolgen.</p> <p>5.48</p> <p>Beim auf den Uterus beschränkten high-grade endometrialen Stromasarkom soll die komplette Entfernung des Uterus ohne Morcellement erfolgen.</p>	<p>5.44: EK; 5.48: EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Hysterektomie ohne Morcellement bei auf den Uterus beschränktem Sarkom</p>
---	---	---

QI 9: Prä-/ postoperative Strahlentherapie bei Weichgewebesarkom

<p>Zähler:</p> <p>Patienten des Nenners mit prä- oder postoperativer Strahlentherapie</p> <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Weichgewebesarkom an Extremitäten oder Körperstamm (ohne kutane Sarkome ICD-0 T C44), G2 oder G3, M0 und Resektion</p>	<p>5.66</p> <p>Bei G2 und G3 Weichgewebesarkomen soll eine prä- oder postoperative Strahlentherapie erfolgen.</p>	<p>GoR: A; GRADE: low-moderate</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig prä- oder postoperative Strahlentherapie bei Weichgewebesarkomen der Extremitäten oder des Körperstamms (G2 oder G3, M0)</p>
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
Anmerkung: ICD-O-Topographie Extremitäten oder Körperstamm: C47.1 - C47.8, C48.0, C49.1 – C49.8		

QI 10: Prätherapeutische Vorstellung im Tumorboard (Rezidiv und/oder sekundäre Fernmetastasierung eines Weichgewebesarkoms)

Zähler: Patienten des Nenners mit prätherapeutischer Vorstellung im Tumorboard	6.4 Bei Lokalrezidiven von nicht neoadjuvant oder adjuvant vorbehandelten Weichgewebesarkomen soll ein multimodales Therapiekonzept in einem interdisziplinären Sarkomboard festgelegt werden.	6.4: EK; 7.10: EK Qualitätsziel: Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung von Rezidiven und/oder sekundärer Fernmetastasierung von Weichgewebesarkomen im interdisziplinären Tumorboard
Nenner: Alle Patienten mit Lokalrezidiv und/oder neudiagnostizierten sekundären Fernmetastasen eines Weichgewebesarkoms	7.10 Die Indikation zur lokalen Therapie von Metastasen soll multidisziplinär gestellt werden.	

Anmerkung:

Teilnehmer Tumorboard: chirurgische Fachdisziplin mit Behandlungsschwerpunkt Weichgewebesarkome, Hämatologie/ Onkologie, Pathologie, Radiologie und Radioonkologie

QI 11: Postoperative Vorstellung im Tumorboard (Lokalrezidiv und R1-/R2-Resektion eines Weichgewebesarkoms)

Zähler: Patienten des Nenners, die postoperativ im Tumorboard vorgestellt wurden	6.15 Nach nicht vollständiger Resektion eines isolierten Lokalrezidivs unabhängig ob leitliniengerecht chemotherapeutisch vorbehandelt oder nicht soll eine multidisziplinäre Therapieentscheidung getroffen werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig postoperative Vorstellung von R1-/R2-resezierten Lokalrezidiven von Weichgewebesarkomen im interdisziplinären Tumorboard
Nenner: Alle Patienten mit Lokalrezidiv Weichgewebesarkom und R1-/R2-Resektion		

Anmerkung:

Teilnehmer Tumorboard: chirurgische Fachdisziplin mit Behandlungsschwerpunkt Weichgewebesarkome, Hämatologie/ Onkologie, Pathologie, Radiologie und Radioonkologie

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 12: Erstlinienchemotherapie bei Weichgewebesarkom

<p>Zähler:</p> <p>Patienten des Nenners mit Doxorubicin Monotherapie oder Anthrazyklin-haltiger Kombinationstherapie</p> <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Weichgewebesarkom und Erstlinienchemotherapie</p>	<p>7.2</p> <p>Die Wahl der Systemtherapie soll unter Berücksichtigung von Toxizität und Zielsetzung als Doxorubicin Monotherapie oder Anthrazyklin-haltige Kombinationstherapie erfolgen.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Einsatz einer Doxorubicin-Monotherapie oder einer Anthrazyklin-haltigen Kombinationstherapie bei Erstlinienchemotherapie</p>
---	---	---

QI 13: Vollständiger Befundbericht nach Resektion GIST

<p>Zähler:</p> <p>Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe von:</p> <p>R-Status</p> <p>Primärlokalisierung</p> <p>Zahl der Mitosen pro 5mm²</p> <p>Tumorrupturn</p> <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose GIST und Resektion</p>	<p>10.11</p> <p>Bei der Diagnose von GIST am Resektat sollen der R-Status, die Primärlokalisierung, die Tumorgroße (größter Längsdurchmesser), die Zahl der Mitosen pro 5 mm² und eine Feststellung, ob eine Tumorrupturn vorliegt, im pathologischen Bericht angegeben werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständiger Befundbericht nach Resektion eines GIST</p>
---	--	--

QI 14: Postoperative Mortalität bei retroperitonealem Sarkom

<p>Zähler:</p> <p>Patienten des Nenners, die innerhalb von 30d postoperativ verstorben sind</p> <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines retroperitonealen Sarkoms (RPS) (ICD-10 C48.0 oder C48.8) und Tumorsektion</p>	<p>QPI 11a - 30 Day Mortality Following Curative Oncological Treatment [806]</p> <p>30-day mortality following curative treatment for extremity and retroperitoneal sarcoma.</p> <p>Numerator: Number of patients with extremity or retroperitoneal sarcoma who receive oncological treatment with curative intent who</p>	<p>Als Ergebnis der Diskussion der internationalen QI definiert die LL als spezifisches Ziel, dass die postoperative Mortalität für die Patienten mit retroperitonealem Sarkom (RPS) erhoben werden soll. Da die Grundlage der bestehende internationale QI ist, wird auch dessen Grundgesamtheit</p>
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
	<p>die within 30 days of treatment.</p> <p>Denominator: All patients with extremity or retroperitoneal sarcoma who receive curative oncological treatment.</p> <p>Exclusions: No exclusions.</p> <p>Quelle: Sarcoma National Managed Clinical Network, N., South East and West of Scotland Cancer Networks Audit Report Sarcoma Quality Performance Indicators. Clinical Audit Data: 01 April 2014 to 31 March 2015. 2016.</p>	übernommen.

12. Forschungsfragen

Die Leitliniengruppe sieht in einigen Bereichen der Diagnostik und Therapie des Weichgewebesarkoms Forschungsbedarf. Hier aufgeführt sind diejenigen Fragen, die unmittelbar die Leitlinie selbst oder in der Leitlinie besprochene Themen betreffen.

12.1. Versorgungsforschung

Es ist erforderlich zu überprüfen, inwieweit die Leitlinieninhalte zur Anwendung kommen und welchen Einfluss dies auf die Versorgung der Patienten hat.

Die Leitliniengruppe befürwortet deshalb sehr die Etablierung von Evaluationsprogrammen der Leitlinienanwendung. Welche Hindernisse können für die Etablierung der S3-Leitlinie identifiziert werden? Insbesondere die Mitglieder der Steuergruppe und die Patientenvertreter stehen bei der Konzeption von Evaluationsstudien gerne beratend zur Verfügung. Dies beinhaltet auch gesundheitsökonomische Analysen der verschiedenen Primärtherapieverfahren.

Es besteht Forschungsbedarf zur Versorgung der geriatrischen Patienten vor allem hinsichtlich der Angebots der Therapiestandards und zeitlicher Verzögerungen in der Behandlung, z. B. durch eingeschränkte Mobilität für die Koordination oder Durchführung der Therapie. Die Möglichkeiten der Videokommunikation sollten in dieser teilweise auch vulnerablen Patientengruppe evaluiert werden. Die Leitliniengruppe sieht Forschungsbedarf auch in der Analyse der Behandlungsindikationen, da diese Patientengruppe ja meist von Zulassungsstudien ausgeschlossen wird.

12.2. Pathomorphologische Untersuchungen

Die Leitliniengruppe befürwortet Studien zur Sicherung der Bewertung von Biopsien (Größe, Zahl, Lokalisation im Tumor von Stanzbiopaten).

Histologische Marker zur Bewertung der Aggressivität von Sarkomen im Verhältnis von klinischen Parametern (z. B. Sarculator) könnten eine wichtige Säule für Indikationsstellung zu adjuvanten Systemtherapien darstellen, siehe auch unten in anderen Zusammenhängen.

Insbesondere der Stellenwert der frühen Anwendung eines Next Generation Sequencing Panels (NGS) im Vergleich zu einer gestuften (immun-)histologischen Diagnostik stellt ein wichtiges Anliegen dar, das sowohl einen zeitlichen Bezug zur Therapie als auch ökonomische und Verfügbarkeitsaspekte beinhaltet.

12.3. Diagnostik und Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkoms

Die Leitliniengruppe sieht therapeutisch vor allem Forschungsbedarf bei der neoadjuvanten Therapie hinsichtlich der Frage nach dem Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie und der Kombination aus Chemotherapie und Operation auch in der metastasierten Situation.

Es besteht dringender Forschungsbedarf in einer besseren Definition von Patienten, die ein hohes Risiko für ein systemisches Tumorrezidiv haben und so von einer adjuvanten systemischen (Chemo-)Therapie profitieren können. Dazu gehören sowohl eine

Validierung von prognostischen Nomogrammen in Deutschland (z. B. Sarculator) aber auch von deutlich verbesserten Nachverfolgungsdaten aus Klinischen Krebsregistern.

12.4. Diagnostik und Therapie des Tumorrezidivs

Es besteht Forschungsbedarf in der Klärung inwieweit molekulare Prognosemarker für Sarkome oder auch einzelne Subgruppen definiert werden können. Dies betrifft vor allem auch die Analyse von cDNA Befunden zur Definition eines Tumorrezidivs und zur Überprüfung inwieweit derartige Befunde zur frühzeitigen Erkennung eines Tumorrezidivs vor der Manifestation in der Bildgebung eingesetzt werden können. Angesichts der relativ hohen Häufigkeit von Immunphänomenen in der Nachbarschaft zu Sarkomen, müssen sarkomspezifische Immunmarker besser erforscht werden, um ggf. auch die Diagnose des Tumorrezidivs zu verbessern.

12.5. Diagnostik und Therapie des metastasierten Weichgewebesarkoms

Die Therapie des Weichgewebssarkoms konnte in den letzten Jahren ihr Portfolio erweitern. Die Entwicklung verschiedener Chemotherapieregime konnte jedoch nicht zum Prognosesprung bei diesen Entitäten führen. Der Mangel an spezifischen Therapien unterstreicht klar den Bedarf an neuen Formen der Behandlung. Die Transition der differenzierten molekularen Diagnostik hin zu spezifischen Therapien ist ein relevanter Fokus klinischer Forschung und sollte ausgebaut werden.

Folglich besteht Forschungsbedarf in der Verbesserung der Erstlinientherapie beim metastasierten Weichgewebesarkom. Bei der Zweitlinien- und Folgetherapie ist es wichtig die Sequenzabfolge dieser Therapien zu untersuchen und zu optimieren. Zudem können sarkomtypspezifische Therapien weiter differenziert werden und so neue Therapien entwickelt werden.

12.6. Tumorigenese und Risikofaktoren

Es besteht Forschungsbedarf in der Klärung der Entstehung von Sarkomen, sowohl durch genetische Voraussetzungen (Neurofibromatose, Li-Fraumeni Syndrom – siehe australische KINDRED Studie). Die bisherige Rate der Abklärung genetischer Risikofaktoren liegt noch nicht im erwünschten Rahmen.

Auch iatrogene Faktoren (postradiogenes Angiosarkom nach Mammakarzinom, viszerale Sarkome nach Ganzkörperstrahlentherapie) sind bisher nur unzureichend hinsichtlich Häufigkeit und Entstehungsmechanismen erforscht, z. B. zum kombinierten Einfluss von Chemo- und Radiotherapie.

Forschungsbedarf besteht auch für das Problem der Feldkanzerisierung von dedifferenzierten Liposarkomen des Retroperitoneums, für die auch Umwelteinflüsse in der Entstehung denkbar sind (z.B. lipotrophe Chemikalien).

12.7. Follow-up: Länge und Intensität der Nachsorge

Daten zur Nachsorge von Patienten sind rar. Die Unterscheidung verschiedener klinischer Szenarien für eine differenzierte Empfehlung in der Untersuchungssequenz stellt eine Datenlücke dar. Studien zur Modellierung von risikoadaptierten Nachsorgekonzepten sind daher notwendig.

13. Anhang

13.1. Liste der Morphologie-Codes*

Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code gemäß WHO Blue Book 2020
Weichgewebetumoren		
Adipozytäre Tumoren	Atypischer lipomatöser Tumor/	8850/1
	hoch differenziertes Liposarkom	8850/3
	Dedifferenziertes Liposarkom	8858/3
	Myxoides Liposarkom	8852/3
	Rundzelliges Liposarkom	8853/3
	Pleomorphes Liposarkom	8854/3
	Myxoides pleomorphes Liposarkom	8859/3
	Liposarkom, NOS	8850/3
	Desmoid-Fibromatose	8821/1
	Riesenzellfibroblastom	8834/1
	Dermatofibrosarcoma protuberans	8832/1
	Fibrosarkomatöses DFSP	8832/3
	Pigmentiertes DFSP	8833/1
	Solitärer fibröser Tumor (SFT)	8815/1
	Maligner SFT	8815/3
	Low grade myofibroblastisches Sarkom	8825/3
	Low grade fibromyxoides Sarkom	8840/3
Sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom	8840/3	
Myxoinflammatorisches fibroblastisches Sarkom/atypischer	8811/1	

Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code gemäß WHO Blue Book 2020
	myxoinflammatorischer fibroblastischer Tumor	
	Infantiles Fibrosarkom	8814/3
	Adultes Fibrosarkom	8810/3
	Myxofibrosarkom	8811/3
Fibrohistiozytäre Tumoren	Plexiformer fibrohistiozytärer Tumor	8835/1
	tenosynovialer Riesenzelltumor, diffuser Typ	9252/1
	Tenosynovialer Riesenzelltumor, maligne	9252/3
	Riesenzelltumor des Weichgewebes	9251/1
	Malignes fibröses Histiocytom	8830/3
Glattmuskuläre Tumoren	Leiomyosarkom/Uterines Leiomyosarkom Inflammatorisches Leiomyosarkom	8890/3
Perizytäre Tumoren	Maligner Glomustumor	8711/3
Skelettmuskuläre Tumoren	Embryonales Rhabdomyosarkom (inkl. botryoid, anaplastisch)	8910/3
	Alveoläres Rhabdomyosarkom (auch solide, anaplastisch)	8920/3
	Spindelzelliges/sklerosierendes Rhabdomyosarkom	8912/3
	Pleomorphes Rhabdomyosarkom	8901/3
Vaskuläre Tumoren	Kaposiformes und composite Hämangioendotheliom	9130/1
	Retiformes Hämangioendotheliom	9136/1
	Papilläres intralymphatisches Angioendotheliom	9135/1
	Pseudomyogenes (Epitheloides Sarkom-artiges) Hämangioendotheliom	9136/1

Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code gemäß WHO Blue Book 2020
	Kaposi-Sarkom	9140/3
	Epitheloides Hämangioendotheliom	9133/3
	Angiosarkom	9120/3
Tumoren mit unsicherer Differenzierung	Angiomatoides fibröses Histiozytom	8836/1
	Parachordom	9373/1
	Myoepitheliom	8982/0
	Myoepitheliales Karzinom	8982/3
	Gemischter Tumor	8940/0
	Gemischter Tumor maligne	8940/3
	Synovialsarkom	9040/3
	Spindelzellig	9041/3
	biphasisch	9043/3
	Epitheloides Sarkom	8804/3
	Alveoläres Weichteilsarkom	9581/3
	Klarzellsarkom	9044/3
	Extraskelettales myxoides Chondrosarkom	9231/3
	extraskelettales Ewing-Sarkom	
	PNET (primitiv neuroektodermaler Tumor)	9364/3
	Desmoplastisches klein-rundzelliges Sarkom (DSRCT)	8806/3
	Extrarenaler Rhabdoidtumor	8963/3
	Malignes Mesenchymom	8990/3
PECom (myomelanozytäre Tumoren)	Keine Ziffern	
[neuer WHO Code für maligne PECom]	[8714/3]	

Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code gemäß WHO Blue Book 2020
	Intimasarkom	keine spezifische Ziffer
	[neuer WHO-Code]	[9137/3]
	Extraskelettales Osteosarkom	9180/3
	Extraskelettales mesenchymales Chondrosarkom	9240/3
Nervenscheidentumoren	Maligner peripherer Nervenscheidentumor	9540/3
	Epitheloider maligner peripherer Nervenscheidentumor	9542/3
	Maligner Triton-Tumor	9561/3
	Maligner Granularzelltumor	9580/3
Undifferenzierte/ unklassifizierbare Sarkome	Undifferenziertes Spindelzellsarkom	8801/3
	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom	8802/3
	Undifferenziertes rundzelliges Sarkom	8803/3
	Undifferenziertes epitheloidzelliges Sarkom	8804/3
	Undifferenziertes Sarkom, NOS	8805/3
	Adamantinom*	9261/3
Gastrointestinale Stromatumoren		
Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code gemäß WHO Blue Book 2020
GIST	Stromasarkom o.n.A.	8931/3
	Gastrointestinaler Stromatumor mit unsicherem malignem Potential	8936/1
	Maligner gastrointestinaler Stromatumor	8936/3

Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code gemäß WHO Blue Book 2020
Uterine Sarkome		
Histologische Gruppe	Untergruppen	Morphologie-Code gemäß WHO Blue Book 2020
Uterine Sarkome	High grade endometriales Stromasarkom	8930/3
	Low grade endometriales Stromasarkom	8931/3
	Undifferenziertes uterines Sarkom	8805/3
	Glattmuskulärer Tumor von unsicherem malignem Potential (STUMP)	8897/1
	Diffuse/intravenöse Leiomyomatose	8890/1
	Metastasierendes Leiomyom	8898/1
	Uterines Leiomyosarkom	8890/3
	Epitheloides Leiomyosarkom	8891/3
	Myxoides Leiomyosarkom	8896/3
	Uterines Rhabdomyosarkom	8900/3
	Uterines malignes PECom	8714/3

* Die neue WHO-Klassifikation der Sarkome hat zu Veränderungen teilweise grundlegender Art in der Klassifizierung zur Folge. Diese werden im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie in eine neue Tabelle überführt.

14. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der verfügbaren Optionen als Mono- oder Kombinationstherapie.....	145
Abbildung 2: Folgetherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Weichgewebesarkom	146
Abbildung 3: Konturkarten zur Abschätzung des Risikos eines GIST-Rezidivs nach der Operation [120]	185
Tabellenverzeichnis	
Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	13
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	17
Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org).....	32
Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung	33
Tabelle 5: Konsensstärke	33
Tabelle 6: Relative Häufigkeit verschiedener Subtypen adulter Weichgewebe- und Knochentumoren (alle Sarkome außer ICD-10 C40 und C41) in Deutschland* (%), Diagnosejahr 2013 (modifiziert nach [14])	37
Tabelle 7: FNCLCC Grading System: Definition of Parameters*.....	60
Tabelle 8: FNCLCC Grading System: Tumor Differentiation Score According to Histologic Type*	61
Tabelle 9: Ausgewählte diagnostisch relevante rekurrente Genfusionen und Treiberänderungen [123]	64
Tabelle 10: Stadieneinteilung - Extremitäten und oberflächlicher Stamm, Retroperitoneum (UICC/AJCC 2017 [196])	79
Tabelle 11: Sicherheitsabstände kutane Weichgewebesarkome	86
Tabelle 12: Sarkomsubgruppen, die als Chemotherapie-empfindlich gelten	142
Tabelle 13: Liste der empfohlenen Substanzen zur medikamentösen Therapie der Weichgewebesarkome nach Zulassung und klinischem Einsatz	144
Tabelle 14: Zugelassene Substanzen für die medikamentöse Therapie und deren Wirkmechanismen (Stand 2021)	146
Tabelle 15: Zugelassene Substanzen, Indikation und Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA [467-469]	146
Tabelle 16: Gut differenzierte Sarkome (low-grade nach FNCLCC [117])	162
Tabelle 17: Gering differenzierte Sarkome (high grade nach FNCLCC [117])	162
Tabelle 18: Risiko von Metastasen und tumorassoziierten Todesfällen in Abhängigkeit von der Tumorgroße, der Mitoserate und der Lokalisation*	184
Tabelle 19: Qualitätsindikatoren	206

15. Literaturverzeichnis

1. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 401-6.
2. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 407-15.
3. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1294-302.
4. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1303-10.
5. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1283-93.
6. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1277-82.
7. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1311-6.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 2. Auflage 2020 [cited 11.08.2021; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
9. Lahat, G., A. Lazar, and D. Lev, *Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors*. Surg Clin North Am, 2008. **88**(3): p. 451-81, v.
10. Burningham, Z., et al., *The epidemiology of sarcoma*. Clin Sarcoma Res, 2012. **2**(1): p. 14.
11. Toro, J.R., et al., *Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases*. Int J Cancer, 2006. **119**(12): p. 2922-30.
12. Stiller, C.A., et al., *Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project*. Eur J Cancer, 2013. **49**(3): p. 684-95.
13. *Krebs in Deutschland 2013/2014*. 2017, 11 Ausgabe, Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).
14. Rensing, M., et al., *Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany*. BMC Public Health, 2018. **18**(1): p. 235.
15. Herzog, C.E., *Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population*. J Pediatr Hematol Oncol, 2005. **27**(4): p. 215-8.
16. Wibmer, C., et al., *Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review*. Ann Oncol, 2010. **21**(5): p. 1106-11.
17. Gage, M.M., et al., *Sarcomas in the United States: Recent trends and a call for improved staging*. Oncotarget, 2019. **10**(25): p. 2462-2474.
18. Bahl, S., et al., *Changing incidence of AIDS-related Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in Ontario, Canada*. Cancer Causes Control, 2008. **19**(10): p. 1251-8.
19. Hirota, S., et al., *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science, 1998. **279**(5350): p. 577-80.
20. Ma, G.L., et al., *Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. **24**(1): p. 298-302.
21. Lv, M., et al., *Incidence and survival analysis of gastrointestinal stromal tumors in shanghai: a population-based study from 2001 to 2010*. Gastroenterol Res Pract, 2014. **2014**: p. 834136.
22. Maretty-Nielsen, K., et al., *Relative mortality in soft tissue sarcoma patients: a Danish population-based cohort study*. BMC Cancer, 2014. **14**: p. 682.
23. Selik, R.M., E.T. Starcher, and J.W. Curran, *Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, associations, and trends*. AIDS, 1987. **1**(3): p. 175-82.
24. Bhatia, K., et al., *Sarcomas other than Kaposi sarcoma occurring in immunodeficiency: interpretations from a systematic literature review*. Curr Opin Oncol, 2012. **24**(5): p. 537-46.
25. Chang, Y., et al., *Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma*. Science, 1994. **266**(5192): p. 1865-9.
26. Moore, P.S. and Y. Chang, *Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection*. N Engl J Med, 1995. **332**(18): p. 1181-5.
27. Hatano, M., et al., *Epstein-Barr virus-associated bronchial leiomyoma in a boy with cellular immunodeficiency*. Pediatr Pulmonol, 2006. **41**(4): p. 371-3.
28. Fernandez, M.P., J. Krejci-Manwaring, and T.L. Davis, *Epstein-Barr virus is not associated with angioleiomyomas, or other cutaneous smooth muscle tumors in immunocompetent individuals*. J Cutan Pathol, 2010. **37**(4): p. 507-10.

29. Stubbins, R.J., et al., *Epstein-Barr virus associated smooth muscle tumors in solid organ transplant recipients: Incidence over 31 years at a single institution and review of the literature*. *Transpl Infect Dis*, 2019. **21**(1): p. e13010.
30. Cohen, J.I., et al., *Association of GATA2 Deficiency With Severe Primary Epstein-Barr Virus (EBV) Infection and EBV-associated Cancers*. *Clin Infect Dis*, 2016. **63**(1): p. 41-7.
31. Monforte-Munoz, H., N. Kapoor, and J.A. Saavedra, *Epstein-Barr virus-associated leiomyomatosis and posttransplant lymphoproliferative disorder in a child with severe combined immunodeficiency: case report and review of the literature*. *Pediatr Dev Pathol*, 2003. **6**(5): p. 449-57.
32. Rubino, C., et al., *Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment*. *Breast Cancer Res Treat*, 2005. **89**(3): p. 277-88.
33. Virtanen, A., E. Pukkala, and A. Auvinen, *Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: a cohort study of 295,712 Finnish cancer patients*. *Int J Cancer*, 2006. **118**(4): p. 1017-21.
34. Menu-Branthomme, A., et al., *Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood*. *Int J Cancer*, 2004. **110**(1): p. 87-93.
35. Jenkinson, H.C., et al., *A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain*. *Br J Cancer*, 2007. **97**(5): p. 695-9.
36. MacCarthy, A., et al., *Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004*. *Br J Cancer*, 2013. **108**(12): p. 2455-63.
37. Farzaliyev, F., et al., *Secondary angiosarcoma: A fatal complication of chronic lymphedema*. *J Surg Oncol*, 2019.
38. Shavit, E., et al., *Angiosarcoma complicating lower leg elephantiasis in a male patient: An unusual clinical complication, case report and literature review*. *SAGE Open Med Case Rep*, 2018. **6**: p. 2050313X18796343.
39. Lipshutz, G.S., T.V. Brennan, and R.S. Warren, *Thorotrast-induced liver neoplasia: a collective review*. *J Am Coll Surg*, 2002. **195**(5): p. 713-8.
40. Coulier, B., et al., *Hepatic angiosarcoma occurring 65 years after thorium dioxide (Thorotrast) exposure: imaging, surgical and histo- pathologic findings of a historical case*. *JBR-BTR*, 2014. **97**(4): p. 254-8.
41. Pukkala, E., et al., *Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries*. *Acta Oncol*, 2009. **48**(5): p. 646-790.
42. Hoppin, J.A., et al., *Occupational risk factors for sarcoma subtypes*. *Epidemiology*, 1999. **10**(3): p. 300-6.
43. Mundt, K.A., et al., *Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013*. *Occup Environ Med*, 2017. **74**(10): p. 709-716.
44. Zahm, S.H., et al., *A case-control study of soft-tissue sarcoma*. *Am J Epidemiol*, 1989. **130**(4): p. 665-74.
45. Serraino, D., et al., *Non-occupational risk factors for adult soft-tissue sarcoma in northern Italy*. *Cancer Causes Control*, 1991. **2**(3): p. 157-64.
46. Jouenne, F., et al., *Germline CDKN2A/P16INK4A mutations contribute to genetic determinism of sarcoma*. *J Med Genet*, 2017. **54**(9): p. 607-612.
47. Schneider, K., et al., *Li-Fraumeni Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
48. von Mehren, M., et al., *Soft tissue sarcoma, version 2.2014*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014. **12**(4): p. 473-83.
49. Ognjanovic, S., et al., *Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database*. *Cancer*, 2012. **118**(5): p. 1387-96.
50. Mai, P.L., et al., *Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort*. *Cancer*, 2016. **122**(23): p. 3673-3681.
51. Kleihues, P., et al., *Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families*. *Am J Pathol*, 1997. **150**(1): p. 1-13.
52. Ognjanovic, S., et al., *Low Prevalence of TP53 Mutations and MDM2 Amplifications in Pediatric Rhabdomyosarcoma*. *Sarcoma*, 2012. **2012**: p. 492086.
53. Doros, L., et al., *DICER1 mutations in embryonal rhabdomyosarcomas from children with and without familial PPB-tumor predisposition syndrome*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **59**(3): p. 558-60.
54. Diller, L., et al., *Germline p53 mutations are frequently detected in young children with rhabdomyosarcoma*. *J Clin Invest*, 1995. **95**(4): p. 1606-11.
55. Hettmer, S., et al., *Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers*. *Cancer*, 2014. **120**(7): p. 1068-75.

56. Wang, W.L., et al., *CTNNB1 genotyping and APC screening in pediatric desmoid tumors: a proposed algorithm*. *Pediatr Dev Pathol*, 2012. **15**(5): p. 361-7.
57. Kattentidt Mouravieva, A.A., et al., *Identification of Familial Adenomatous Polyposis carriers among children with desmoid tumours*. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(12): p. 1867-74.
58. Brueckl, W.M., et al., *Genetic testing for germline mutations of the APC gene in patients with apparently sporadic desmoid tumors but a family history of colorectal carcinoma*. *Dis Colon Rectum*, 2005. **48**(6): p. 1275-81.
59. Farid, M. and J. Ngeow, *Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review*. *Oncologist*, 2016. **21**(8): p. 1002-13.
60. Bottillo, I., et al., *Germline and somatic NF1 mutations in sporadic and NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours*. *J Pathol*, 2009. **217**(5): p. 693-701.
61. Upadhyaya, M., et al., *Germline and somatic NF1 gene mutations in plexiform neurofibromas*. *Hum Mutat*, 2008. **29**(8): p. E103-11.
62. Crucis, A., et al., *Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: A national historical cohort*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. **62**(10): p. 1733-8.
63. Postow, M.A. and M.E. Robson, *Inherited gastrointestinal stromal tumor syndromes: mutations, clinical features, and therapeutic implications*. *Clin Sarcoma Res*, 2012. **2**(1): p. 16.
64. Pantaleo, M.A., et al., *Analysis of all subunits, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, of the succinate dehydrogenase complex in KIT/PDGFRA wild-type GIST*. *Eur J Hum Genet*, 2014. **22**(1): p. 32-9.
65. Boikos, S.A., et al., *Molecular Subtypes of KIT/PDGFRA Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic*. *JAMA Oncol*, 2016. **2**(7): p. 922-8.
66. Bachet, J.B. and J.F. Emile, *Diagnostic criteria, specific mutations, and genetic predisposition in gastrointestinal stromal tumors*. *Appl Clin Genet*, 2010. **3**: p. 85-101.
67. Kleinerman, R.A., et al., *Bone and Soft-Tissue Sarcoma Risk in Long-Term Survivors of Hereditary Retinoblastoma Treated With Radiation*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(35): p. 3436-3445.
68. Francis, J.H., et al., *Increased risk of secondary uterine leiomyosarcoma in hereditary retinoblastoma*. *Gynecol Oncol*, 2012. **124**(2): p. 254-9.
69. Wu, M.K., et al., *Anaplastic sarcomas of the kidney are characterized by DICER1 mutations*. *Mod Pathol*, 2018. **31**(1): p. 169-178.
70. Dehner, L.P., J.A. Jarzembowski, and D.A. Hill, *Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: a report of 14 cases and a discussion of its unusual clinicopathological associations*. *Mod Pathol*, 2012. **25**(4): p. 602-14.
71. Yang, X.R., et al., *T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma*. *Nat Genet*, 2009. **41**(11): p. 1176-8.
72. Urso, E., et al., *Soft tissue sarcoma and the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome: formulation of an hypothesis*. *Mol Biol Rep*, 2012. **39**(10): p. 9307-10.
73. Hettmer, S., et al., *Myogenic tumors in nevoid Basal cell carcinoma syndrome*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015. **37**(2): p. 147-9.
74. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF Registernummer: 032-045OL. 2020; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> [abgerufen am 09.11.2020]*.
75. Young, M.A., et al., *The attitudes of people with sarcoma and their family towards genomics and incidental information arising from genetic research*. *Clin Sarcoma Res*, 2013. **3**(1): p. 11.
76. Ballinger, M.L., et al., *Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(9): p. 1261-71.
77. Villani, A., et al., *Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(9): p. 1295-305.
78. Villani, A., et al., *Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(6): p. 559-67.
79. Ballinger, M.L., et al., *Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis*. *JAMA Oncol*, 2017. **3**(12): p. 1634-1639.
80. Stacchiotti, S., et al., *Ultra-rare sarcomas: A consensus paper from the Connective Tissue Oncology Society community of experts on the incidence threshold and the list of entities*. *Cancer*, 2021.
81. Cairncross, L., et al., *Diagnostic performance of MRI and histology in assessment of deep lipomatous tumours*. *Br J Surg*, 2019. **106**(13): p. 1794-1799.
82. Lee, J.H., et al., *Soft tissue sarcoma: DWI and DCE-MRI parameters correlate with Ki-67 labeling index*. *Eur Radiol*, 2020. **30**(2): p. 914-924.

83. Hong, J.H., et al., *Soft tissue sarcoma: adding diffusion-weighted imaging improves MR imaging evaluation of tumor margin infiltration*. Eur Radiol, 2019. **29**(5): p. 2589-2597.
84. Lahat, G., et al., *Computed tomography scan-driven selection of treatment for retroperitoneal liposarcoma histologic subtypes*. Cancer, 2009. **115**(5): p. 1081-90.
85. Messiou, C. and C. Morosi, *Imaging in retroperitoneal soft tissue sarcoma*. J Surg Oncol, 2018. **117**(1): p. 25-32.
86. Holzapfel, K., et al., *Local Staging of Soft-Tissue Sarcoma: Emphasis on Assessment of Neurovascular Encasement-Value of MR Imaging in 174 Confirmed Cases*. Radiology, 2015. **275**(2): p. 501-9.
87. Elias, D.A., et al., *Osseous invasion by soft-tissue sarcoma: assessment with MR imaging*. Radiology, 2003. **229**(1): p. 145-52.
88. Panicek, D.M., et al., *Soft-tissue sarcoma involving bone or neurovascular structures: MR imaging prognostic factors*. Radiology, 1997. **205**(3): p. 871-5.
89. Casali, P.G., et al., *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29**(Supplement_4): p. iv51-iv67.
90. Dangoor, A., et al., *UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas*. Clin Sarcoma Res, 2016. **6**: p. 20.
91. Rastrelli, M., et al., *Soft tissue limb and trunk sarcomas: diagnosis, treatment and follow-up*. Anticancer Res, 2014. **34**(10): p. 5251-62.
92. Singh, H.K., S.E. Kilpatrick, and J.F. Silverman, *Fine needle aspiration biopsy of soft tissue sarcomas: utility and diagnostic challenges*. Adv Anat Pathol, 2004. **11**(1): p. 24-37.
93. Fleshman, R., J. Mayerson, and P.E. Wakely, Jr., *Fine-needle aspiration biopsy of high-grade sarcoma: a report of 107 cases*. Cancer, 2007. **111**(6): p. 491-8.
94. Jakowski, J.D., J. Mayerson, and P.E. Wakely, Jr., *Fine-needle aspiration biopsy of the distal extremities: a study of 141 cases*. Am J Clin Pathol, 2010. **133**(2): p. 224-31.
95. Heslin, M.J., et al., *Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma*. Ann Surg Oncol, 1997. **4**(5): p. 425-31.
96. Pohlig, F., et al., *Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study*. Eur J Med Res, 2012. **17**: p. 29.
97. Fraser-Hill, M.A., D.L. Renfrew, and P.E. Hilsenrath, *Percutaneous needle biopsy of musculoskeletal lesions. 2. Cost-effectiveness*. AJR Am J Roentgenol, 1992. **158**(4): p. 813-8.
98. Welker, J.A., et al., *The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses*. Cancer, 2000. **89**(12): p. 2677-86.
99. Strauss, D.C., et al., *The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours*. J Surg Oncol, 2010. **102**(5): p. 523-9.
100. Barrientos-Ruiz, I., et al., *Are Biopsy Tracts a Concern for Seeding and Local Recurrence in Sarcomas?* Clin Orthop Relat Res, 2017. **475**(2): p. 511-518.
101. Serpell, J.W. and M.E. Pitcher, *Pre-operative core biopsy of soft-tissue tumours facilitates their surgical management*. Aust N Z J Surg, 1998. **68**(5): p. 345-9.
102. Ray-Coquard, I., et al., *Evaluation of core needle biopsy as a substitute to open biopsy in the diagnosis of soft-tissue masses*. Eur J Cancer, 2003. **39**(14): p. 2021-5.
103. Birgin, E., et al., *Core needle biopsy versus incisional biopsy for differentiation of soft-tissue sarcomas: A systematic review and meta-analysis*. Cancer, 2020.
104. Kim, S.Y. and H.W. Chung, *Small Musculoskeletal Soft-Tissue Lesions: US-guided Core Needle Biopsy--Comparative Study of Diagnostic Yields according to Lesion Size*. Radiology, 2016. **278**(1): p. 156-63.
105. Wu, J.S., et al., *Bone and soft-tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core-needle biopsy?* Radiology, 2008. **248**(3): p. 962-70.
106. Nandra, R., J. Forsberg, and R. Grimer, *If your lump is bigger than a golf ball and growing, think Sarcoma*. Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(10): p. 1400-5.
107. Wardelmann, E., et al., *Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting*. Eur J Cancer, 2016. **53**: p. 84-95.
108. Harati, K., et al., *Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: Surgical Margins Can Be Close as Long as the Resected Tumor Has No Ink on It*. Oncologist, 2017. **22**(11): p. 1400-1410.
109. Gundle, K.R., et al., *Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection*. J Clin Oncol, 2018. **36**(7): p. 704-709.
110. Sbaraglia, M. and A.P. Dei Tos, *The pathology of soft tissue sarcomas*. Radiol Med, 2019. **124**(4): p. 266-281.
111. Hornick, J.L., *Limited biopsies of soft tissue tumors: the contemporary role of immunohistochemistry and molecular diagnostics*. Mod Pathol, 2019.

112. Anderson, W.J. and J.L. Hornick, *Immunohistochemical correlates of recurrent genetic alterations in sarcomas*. Genes Chromosomes Cancer, 2019. **58**(2): p. 111-123.
113. Machado, I., et al., *Review with novel markers facilitates precise categorization of 41 cases of diagnostically challenging, "undifferentiated small round cell tumors". A clinicopathologic, immunophenotypic and molecular analysis*. Ann Diagn Pathol, 2018. **34**: p. 1-12.
114. Fletcher, C.D.M., et al., *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4 ed. 2013, Lyon: IARC Press.
115. Deyrup, A.T. and S.W. Weiss, *Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world*. Histopathology, 2006. **48**(1): p. 42-50.
116. Coindre, J.M., *Grading of soft tissue sarcomas: review and update*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(10): p. 1448-53.
117. Trojani, M., et al., *Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system*. Int J Cancer, 1984. **33**(1): p. 37-42.
118. Guillou, L., et al., *Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma*. J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 350-62.
119. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. Semin Diagn Pathol, 2006. **23**(2): p. 70-83.
120. Joensuu, H., et al., *Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts*. Lancet Oncol, 2012. **13**(3): p. 265-74.
121. Folpe, A.L., et al., *Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature*. Am J Surg Pathol, 2005. **29**(12): p. 1558-75.
122. Doyle, L.A., J.L. Hornick, and C.D. Fletcher, *PEComa of the gastrointestinal tract: clinicopathologic study of 35 cases with evaluation of prognostic parameters*. Am J Surg Pathol, 2013. **37**(12): p. 1769-82.
123. Mertens, F., C.R. Antonescu, and F. Mitelman, *Gene fusions in soft tissue tumors: Recurrent and overlapping pathogenetic themes*. Genes Chromosomes Cancer, 2016. **55**(4): p. 291-310.
124. Nakano, K. and S. Takahashi, *Translocation-Related Sarcomas*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(12).
125. Xiao, X., et al., *Advances in chromosomal translocations and fusion genes in sarcomas and potential therapeutic applications*. Cancer Treat Rev, 2018. **63**: p. 61-70.
126. Schaefer, I.M., G.M. Cote, and J.L. Hornick, *Contemporary Sarcoma Diagnosis, Genetics, and Genomics*. J Clin Oncol, 2018. **36**(2): p. 101-110.
127. Schmitz, K. and H.U. Schildhaus, *[Molecular pathology of soft tissue tumors: Contribution to diagnosis and therapy prediction]*. Pathologe, 2015. **36**(2): p. 126-36.
128. Italiano, A., et al., *Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study*. Lancet Oncol, 2016. **17**(4): p. 532-538.
129. Mitelman, F., B. Johansson, and F. Mertens. *Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer 2019*; Available from: <https://mitelmandatabase.isb-cgc.org/> [abgerufen am 26.11.2019].
130. COSMIC. *Fusions*. 2019; Available from: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/fusion> [abgerufen am 28.08.2019].
131. Forsythe, A., et al., *A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors*. Ther Adv Med Oncol, 2020. **12**: p. 1758835920975613.
132. Demetri, G.D., et al., *Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network*. Ann Oncol, 2020. **31**(11): p. 1506-1517.
133. Groisberg, R., et al., *The Role of Next-Generation Sequencing in Sarcomas: Evolution From Light Microscope to Molecular Microscope*. Curr Oncol Rep, 2017. **19**(12): p. 78.
134. Szurian, K., K. Kashofer, and B. Liegl-Atzwanger, *Role of Next-Generation Sequencing as a Diagnostic Tool for the Evaluation of Bone and Soft-Tissue Tumors*. Pathobiology, 2017. **84**(6): p. 323-338.
135. Lurkin, A., et al., *Epidemiological evaluation of concordance between initial diagnosis and central pathology review in a comprehensive and prospective series of sarcoma patients in the Rhone-Alpes region*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 150.
136. Al-Ibraheemi, A. and A.L. Folpe, *Voluntary Second Opinions in Pediatric Bone and Soft Tissue Pathology: A Retrospective Review of 1601 Cases From a Single Mesenchymal Tumor Consultation Service*. Int J Surg Pathol, 2016. **24**(8): p. 685-691.
137. Ray-Coquard, I., et al., *Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions*. Ann Oncol, 2012. **23**(9): p. 2442-9.

138. Pisters, P.W., et al., *Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities*. J Clin Oncol, 1996. **14**(5): p. 1679-89.
139. Lahat, G., et al., *New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(10): p. 2739-48.
140. Wankhede, D., *Evaluation of Eighth AJCC TNM Stage for Lung Cancer NSCLC: A Meta-analysis*. Ann Surg Oncol, 2020.
141. Massarweh, N.N., P.V. Dickson, and D.A. Anaya, *Soft tissue sarcomas: staging principles and prognostic nomograms*. J Surg Oncol, 2015. **111**(5): p. 532-9.
142. Nathan, H., et al., *Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system*. Ann Surg, 2009. **250**(6): p. 970-6.
143. Le Cesne, A., et al., *Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials*. Ann Oncol, 2014. **25**(12): p. 2425-32.
144. Kattan, M.W., D.H. Leung, and M.F. Brennan, *Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death*. J Clin Oncol, 2002. **20**(3): p. 791-6.
145. Dalal, K.M., et al., *Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk*. Ann Surg, 2006. **244**(3): p. 381-91.
146. Canter, R.J., et al., *A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(24): p. 8191-7.
147. Gronchi, A., et al., *Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets*. J Clin Oncol, 2013. **31**(13): p. 1649-55.
148. Callegaro, D., et al., *Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis*. Lancet Oncol, 2016. **17**(5): p. 671-80.
149. Callegaro, D., et al., *Development and external validation of a dynamic prognostic nomogram for primary extremity soft tissue sarcoma survivors*. EClinicalMedicine, 2019. **17**: p. 100215.
150. Gross, J.L., et al., *Soft-tissue sarcomas of the chest wall: prognostic factors*. Chest, 2005. **127**(3): p. 902-8.
151. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. Clin Orthop Relat Res, 1980(153): p. 106-20.
152. Steinau, H.U., et al., *[Resection method and functional restoration in soft tissue sarcomas of the extremities]*. Chirurg, 2001. **72**(5): p. 501-13.
153. Kawaguchi, N., et al., *The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma*. Clin Orthop Relat Res, 2004(419): p. 165-72.
154. Shiu, M.H., et al., *Surgical treatment of 297 soft tissue sarcomas of the lower extremity*. Ann Surg, 1975. **182**(5): p. 597-602.
155. Rosenberg, S.A., et al., *The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy*. Ann Surg, 1982. **196**(3): p. 305-15.
156. Daigeler, A., et al., *Proximal major limb amputations--a retrospective analysis of 45 oncological cases*. World J Surg Oncol, 2009. **7**: p. 15.
157. Ghert, M.A., et al., *The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(1): p. 10-7.
158. Catena, F., et al., *Microscopic margins of resection influence primary gastrointestinal stromal tumor survival*. Onkologie, 2012. **35**(11): p. 645-8.
159. Engstrom, K., et al., *Liposarcoma: outcome based on the Scandinavian Sarcoma Group register*. Cancer, 2008. **113**(7): p. 1649-56.
160. Gingrich, A.A., et al., *Neoadjuvant Radiotherapy is Associated with R0 Resection and Improved Survival for Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma Undergoing Surgery: A National Cancer Database Analysis*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(11): p. 3252-3263.
161. Jebsen, N.L., et al., *Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **71**(4): p. 1196-203.
162. Jebsen, N.L., et al., *Patterns of local recurrence and dose fractionation of adjuvant radiation therapy in 462 patients with soft tissue sarcoma of extremity and trunk wall*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **86**(5): p. 949-55.
163. Li, B., C.H. Luo, and W. Zheng, *Risk factors for recurrence and survival in patients with primary retroperitoneal tumors*. J BUON, 2013. **18**(3): p. 782-7.

164. Seagle, B.L., et al., *Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study*. Gynecol Oncol, 2017. **146**(2): p. 254-262.
165. Sinnamon, A.J., et al., *A prognostic model for resectable soft tissue and cutaneous angiosarcoma*. J Surg Oncol, 2016. **114**(5): p. 557-563.
166. Stahl, J.M., et al., *The effect of microscopic margin status on survival in adult retroperitoneal soft tissue sarcomas*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(1): p. 168-174.
167. Trovik, C.S., et al., *Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register*. Eur J Cancer, 2000. **36**(6): p. 710-6.
168. Trovik, L.H., et al., *Adjuvant radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. A Scandinavian Sarcoma Group study of 97 patients*. Acta Oncol, 2014. **53**(9): p. 1165-72.
169. Willeumier, J.J., et al., *Individualised risk assessment for local recurrence and distant metastases in a retrospective transatlantic cohort of 687 patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a multistate model*. BMJ Open, 2017. **7**(2): p. e012930.
170. Chang, H.R., et al., *Multifactorial analysis of survival in primary extremity liposarcoma*. World J Surg, 1990. **14**(5): p. 610-8.
171. Alamanda, V.K., et al., *The financial burden of reexcising incompletely excised soft tissue sarcomas: a cost analysis*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(9): p. 2808-14.
172. Rauh, J., et al., *The role of surgical margins in atypical Lipomatous Tumours of the extremities*. BMC Musculoskelet Disord, 2018. **19**(1): p. 152.
173. Braun, K.F., et al., *[Insufficiency fractures after irradiation therapy - case series]*. MMW Fortschr Med, 2015. **157 Suppl 5**: p. 1-4.
174. Blaes, A.H., et al., *Pathologic femur fractures after limb-sparing treatment of soft-tissue sarcomas*. J Cancer Surviv, 2010. **4**(4): p. 399-404.
175. Seinen, J.M., et al., *Fractures after multimodality treatment of soft tissue sarcomas with isolated limb perfusion and radiation; likely to occur and hard to heal*. Eur J Surg Oncol, 2018. **44**(9): p. 1398-1405.
176. Lin, P.P., et al., *Periosteal margin in soft-tissue sarcoma*. Cancer, 2007. **109**(3): p. 598-602.
177. Schwarzbach, M.H. and P. Hohenberger, *Current concepts in the management of retroperitoneal soft tissue sarcoma*. Recent Results Cancer Res, 2009. **179**: p. 301-19.
178. Hohenberger, P., et al., *Results of surgery and multimodal therapy for patients with soft tissue sarcoma invading to vascular structures*. Cancer, 1999. **85**(2): p. 396-408.
179. Poultsides, G.A., et al., *Sarcoma Resection With and Without Vascular Reconstruction: A Matched Case-control Study*. Ann Surg, 2015. **262**(4): p. 632-40.
180. Wortmann, M., et al., *Vascular reconstruction after retroperitoneal and lower extremity sarcoma resection*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(2): p. 407-415.
181. Sweiti, H., et al., *Limb-Salvage Surgery of Soft Tissue Sarcoma with Sciatic Nerve Involvement*. Sarcoma, 2018. **2018**: p. 6483579.
182. Fuchs, B., et al., *Sciatic nerve resection in the thigh: a functional evaluation*. Clin Orthop Relat Res, 2001(382): p. 34-41.
183. Bickels, J., et al., *Sciatic nerve resection: is that truly an indication for amputation?* Clin Orthop Relat Res, 2002(399): p. 201-4.
184. McKee, M.D., et al., *The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma*. J Surg Oncol, 2004. **85**(2): p. 68-76.
185. Biau, D.J., et al., *Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors*. Cancer, 2012. **118**(23): p. 5867-77.
186. Agulnik, M., et al., *An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas*. Ann Oncol, 2013. **24**(1): p. 257-63.
187. Gerrand, C.H., et al., *Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(8): p. 1149-55.
188. Geer, R.J., et al., *Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults*. Arch Surg, 1992. **127**(11): p. 1285-9.
189. Cahlon, O., et al., *Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy*. Cancer, 2008. **112**(12): p. 2774-9.
190. Billing, V., et al., *Deep-seated ordinary and atypical lipomas: histopathology, cytogenetics, clinical features, and outcome in 215 tumours of the extremity and trunk wall*. J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(7): p. 929-33.
191. Kraybill, W.G., et al., *Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514*. Cancer, 2010. **116**(19): p. 4613-21.
192. Gortzak, E., et al., *A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma*. Eur J Cancer, 2001. **37**(9): p. 1096-103.

193. Pisters, P.W., et al., *Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas*. *Ann Surg*, 2007. **246**(4): p. 675-81; discussion 681-2.
194. Baldini, E.H., et al., *Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(10): p. 3252-9.
195. Yang, J.C., et al., *Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(1): p. 197-203.
196. Amin, M.B., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017: Springer International Publishing.
197. Keung, E.Z., et al., *Defining the incidence and clinical significance of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2018. **44**(1): p. 170-177.
198. Daigeler, A., et al., *Lymph node metastases in soft tissue sarcomas: a single center analysis of 1,597 patients*. *Langenbecks Arch Surg*, 2009. **394**(2): p. 321-9.
199. Jacobs, A.J., C.D. Morris, and A.S. Levin, *Synovial Sarcoma Is Not Associated With a Higher Risk of Lymph Node Metastasis Compared With Other Soft Tissue Sarcomas*. *Clin Orthop Relat Res*, 2018. **476**(3): p. 589-598.
200. Fong, Y., et al., *Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients*. *Ann Surg*, 1993. **217**(1): p. 72-7.
201. Andreou, D., et al., *Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma subtypes with a high propensity for regional lymphatic spread--results of a large prospective trial*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(5): p. 1400-5.
202. Alektiar, K.M., et al., *Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(4): p. 1051-8.
203. Zagars, G.K., et al., *Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy*. *Cancer*, 2003. **97**(10): p. 2544-53.
204. le Grange, F., A.M. Cassoni, and B.M. Seddon, *Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma*. *Eur J Surg Oncol*, 2014. **40**(4): p. 394-401.
205. Liuzzi, J.F., et al., *Soft-tissue sarcomas in the head and neck: 25 years of experience*. *Ecancermedalscience*, 2017. **11**: p. 740.
206. Breakey, R.W., et al., *The surgical management of head and neck sarcoma: The Newcastle experience*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2017. **70**(1): p. 78-84.
207. Shin, J.Y., et al., *Predisposing factors for poor prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: Systematic review and meta-analysis*. *Head Neck*, 2017. **39**(2): p. 380-386.
208. Mallen-St Clair, J., et al., *Factors Associated With Survival in Patients With Synovial Cell Sarcoma of the Head and Neck: An Analysis of 167 Cases Using the SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Database*. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. **142**(6): p. 576-83.
209. Park, J.T., et al., *Prognostic factors and oncological outcomes of 122 head and neck soft tissue sarcoma patients treated at a single institution*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(1): p. 248-55.
210. Mattavelli, D., et al., *Head and neck soft tissue sarcomas: prognostic factors and outcome in a series of patients treated at a single institution*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(8): p. 2181-9.
211. Kraus, D.H., et al., *Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas*. *Cancer*, 1994. **74**(2): p. 697-702.
212. Wanebo, H.J., et al., *Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck Sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research*. *Head Neck*, 1992. **14**(1): p. 1-7.
213. Wang, L., et al., *Clinicopathological features and prognostic factors in angiosarcoma: A retrospective analysis of 200 patients from a single Chinese medical institute*. *Oncol Lett*, 2017. **14**(5): p. 5370-5378.
214. Shuman, A.G., et al., *Soft tissue sarcoma of the head & neck: nomogram validation and analysis of staging systems*. *J Surg Oncol*, 2015. **111**(6): p. 690-5.
215. Perez, M.C., et al., *Cutaneous angiosarcoma: a single-institution experience*. *Ann Surg Oncol*, 2013. **20**(11): p. 3391-7.
216. Gonzalez-Gonzalez, R., et al., *Prognostic factors and treatment strategies for adult head and neck soft tissue sarcoma*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012. **41**(5): p. 569-75.
217. Le Vay, J., et al., *An assessment of prognostic factors in soft-tissue sarcoma of the head and neck*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. **120**(9): p. 981-6.
218. Makary, R.F., et al., *Margin Analysis: Sarcoma of the Head and Neck*. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2017. **29**(3): p. 355-366.
219. Rosko, A.J., et al., *Survival and Margin Status in Head and Neck Radiation-Induced Sarcomas and De Novo Sarcomas*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017. **157**(2): p. 252-259.
220. Tajudeen, B.A., et al., *Head and neck sarcomas: the UCLA experience*. *Am J Otolaryngol*, 2014. **35**(4): p. 476-81.

221. Colville, R.J., et al., *Multidisciplinary management of head and neck sarcomas*. Head Neck, 2005. **27**(9): p. 814-24.
222. Borucki, R.B., D.M. Neskey, and E.J. Lentsch, *Malignant fibrous histiocytoma: Database review suggests a favorable prognosis in the head and neck*. Laryngoscope, 2018. **128**(4): p. 885-888.
223. Chang, A.E., et al., *Analysis of clinical prognostic factors for adult patients with head and neck sarcomas*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **151**(6): p. 976-83.
224. Mucke, T., et al., *Outcome in adult patients with head and neck sarcomas--a 10-year analysis*. J Surg Oncol, 2010. **102**(2): p. 170-4.
225. Fayda, M., et al., *The role of surgery and radiotherapy in treatment of soft tissue sarcomas of the head and neck region: review of 30 cases*. J Craniomaxillofac Surg, 2009. **37**(1): p. 42-8.
226. Lindford, A., et al., *Outcomes of the treatment of head and neck sarcomas in a tertiary referral center*. Front Surg, 2015. **2**: p. 19.
227. Dietz, A. and B. Frerich, *[Current opinion in treatment of soft tissue sarcoma]*. Laryngorhinootologie, 2009. **88**(5): p. 293-302.
228. Chen, H., et al., *Comparison of morbidity after reconstruction of tongue defects with an anterolateral thigh cutaneous flap compared with a radial forearm free-flap: a meta-analysis*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2016. **54**(10): p. 1095-1101.
229. Saito, N., et al., *Reconstructive considerations in the treatment of soft tissue sarcomas of the cheek*. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2010. **30**(2): p. 103-6.
230. Huang, C.H., et al., *Comparison of the radial forearm flap and the thinned anterolateral thigh cutaneous flap for reconstruction of tongue defects: an evaluation of donor-site morbidity*. Plast Reconstr Surg, 2004. **114**(7): p. 1704-10.
231. Lonie, S., et al., *Mandibular reconstruction: meta-analysis of iliac- versus fibula-free flaps*. ANZ J Surg, 2016. **86**(5): p. 337-42.
232. Mueller, S., et al., *The functional and aesthetic reconstruction of midfacial and orbital defects by combining free flap transfer and craniofacial prosthesis*. Clin Oral Investig, 2015. **19**(2): p. 413-9.
233. Federspil, P.A., *Implant-retained craniofacial prostheses for facial defects*. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2009. **8**: p. Doc03.
234. Ugurel, S., et al., *S1-Leitlinie Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) - Update 2018*. J Dtsch Dermatol Ges, 2019. **17**(6): p. 663-668.
235. Vogt, T., et al., *Brief S1 guidelines--Cutaneous angiosarcoma and Kaposi sarcoma*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11 Suppl 3**: p. 2-9, 2-10.
236. Miller, K., J.R. Goodlad, and T. Brenn, *Pleomorphic dermal sarcoma: adverse histologic features predict aggressive behavior and allow distinction from atypical fibroxanthoma*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(9): p. 1317-26.
237. Kohlmeyer, J., S.A. Steimle-Grauer, and R. Hein, *Cutaneous sarcomas*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017. **15**(6): p. 630-648.
238. Foroozan, M., et al., *Efficacy of Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: systematic review*. Arch Dermatol, 2012. **148**(9): p. 1055-63.
239. Trofymenko, O., J.S. Bordeaux, and N.C. Zeitouni, *Survival in patients with primary dermatofibrosarcoma protuberans: National Cancer Database analysis*. J Am Acad Dermatol, 2018. **78**(6): p. 1125-1134.
240. Hafner, H.M., et al., *3D-Histological evaluation of surgery in dermatofibrosarcoma protuberans and malignant fibrous histiocytoma: differences in growth patterns and outcome*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(6): p. 680-6.
241. Lopez, L.V., et al., *Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: our experience, molecular evaluation of selected cases, and short literature review*. Int J Dermatol, 2019. **58**(11): p. 1246-1252.
242. Persa, O.D., et al., *Extended surgical safety margins and ulceration are associated with an improved prognosis in pleomorphic dermal sarcomas*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019. **33**(8): p. 1577-1580.
243. Tolkachjov, S.N., et al., *Atypical fibroxanthoma: Systematic review and meta-analysis of treatment with Mohs micrographic surgery or excision*. J Am Acad Dermatol, 2018. **79**(5): p. 929-934 e6.
244. Soleymani, T., et al., *Atypical Fibroxanthoma and Pleomorphic Dermal Sarcoma: Updates on Classification and Management*. Dermatol Clin, 2019. **37**(3): p. 253-259.
245. Lonie, S., et al., *Management of pleomorphic dermal sarcoma*. ANZ J Surg, 2020.
246. Ang, G.C., et al., *More than 2 decades of treating atypical fibroxanthoma at mayo clinic: what have we learned from 91 patients?* Dermatol Surg, 2009. **35**(5): p. 765-72.
247. Winchester, D.S., et al., *Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes*. J Am Acad Dermatol, 2014. **71**(5): p. 919-25.

248. Aneiros-Fernandez, J., et al., *Primary cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas: evolution and prognostic factors*. Eur J Dermatol, 2016. **26**(1): p. 9-12.
249. Young, R.J., et al., *Angiosarcoma*. Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 983-91.
250. Cohen-Hallaleh, R.B., et al., *Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series*. Clin Sarcoma Res, 2017. **7**: p. 15.
251. Porter, G.A., N.N. Baxter, and P.W. Pisters, *Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy*. Cancer, 2006. **106**(7): p. 1610-6.
252. Bonvalot, S., et al., *Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(9): p. 2981-91.
253. Trans-Atlantic, R.P.S.W.G., *Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(1): p. 256-63.
254. Raut, C.P., et al., *External validation of a multi-institutional retroperitoneal sarcoma nomogram*. Cancer, 2016. **122**(9): p. 1417-24.
255. Haas, R.L.M., et al., *Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: A report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group*. Cancer, 2019. **125**(8): p. 1290-1300.
256. Jakob, J., et al., *[Treatment of retroperitoneal sarcoma in Germany : Results of a survey of the German Society of General and Visceral Surgery, the German Interdisciplinary Sarcoma Study Group and the advocacy group Das Lebenshaus]*. Chirurg, 2018. **89**(1): p. 50-55.
257. Gronchi, A., et al., *Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group*. Ann Surg, 2016. **263**(5): p. 1002-9.
258. Hohenberger, P., et al., *[Principles of surgery for retroperitoneal sarcoma]*. Zentralbl Chir, 2014. **139** Suppl 2: p. e72-8.
259. Toulmonde, M., et al., *Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group*. Ann Oncol, 2014. **25**(3): p. 735-42.
260. Berger-Richardson, D. and C.J. Swallow, *Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations*. Cancer, 2017. **123**(4): p. 560-567.
261. Wilkinson, M.J., et al., *Percutaneous core needle biopsy in retroperitoneal sarcomas does not influence local recurrence or overall survival*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(3): p. 853-8.
262. Stojadinovic, A., A. Yeh, and M.F. Brennan, *Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcomes*. J Am Coll Surg, 2002. **194**(4): p. 436-47.
263. Herman, K. and T. Kusy, *Retroperitoneal sarcoma--the continued challenge for surgery and oncology*. Surg Oncol, 1998. **7**(1-2): p. 77-81.
264. Gronchi, A., et al., *Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas*. Ann Oncol, 2012. **23**(4): p. 1067-73.
265. Bonvalot, S., et al., *Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control*. J Clin Oncol, 2009. **27**(1): p. 31-7.
266. Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working, G., *Management of metastatic retroperitoneal sarcoma: a consensus approach from the Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group (TARPSWG)*. Ann Oncol, 2018. **29**(4): p. 857-871.
267. Callegaro, D., et al., *Has the Outcome for Patients Who Undergo Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma Changed Over Time? A Study of Time Trends During the Past 15 years*. Ann Surg Oncol, 2020.
268. MacNeill, A.J., et al., *Postoperative Morbidity After Radical Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma: A Report From the Transatlantic RPS Working Group*. Ann Surg, 2018. **267**(5): p. 959-964.
269. Peacock, O., et al., *A systematic review of population-based studies examining outcomes in primary retroperitoneal sarcoma surgery*. Surg Oncol, 2019. **29**: p. 53-63.
270. Bonvalot, S., et al., *Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2020. **21**(10): p. 1366-1377.
271. Jakob, J., et al., *Combined radiation therapy and sunitinib for preoperative treatment of soft tissue sarcoma*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(9): p. 2839-45.
272. McBride, S.M., et al., *Locoregional recurrence after preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: adverse impact of multifocal disease and potential implications of dose escalation*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(7): p. 2140-7.
273. Yoon, S.S., et al., *Proton-beam, intensity-modulated, and/or intraoperative electron radiation therapy combined with aggressive anterior surgical resection for retroperitoneal sarcomas*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(6): p. 1515-29.

274. Bossi, A., et al., *Intensity modulated radiation-therapy for preoperative posterior abdominal wall irradiation of retroperitoneal liposarcomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(1): p. 164-70.
275. Angele, M.K., et al., *Effectiveness of regional hyperthermia with chemotherapy for high-risk retroperitoneal and abdominal soft-tissue sarcoma after complete surgical resection: a subgroup analysis of a randomized phase-III multicenter study*. Ann Surg, 2014. **260**(5): p. 749-54; discussion 754-6.
276. Robert Koch Institut. *Impfungen bei Asplenie (Entfernung der Milz oder Ausfall der Organfunktion)*. 2019; Available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Grunderkrankungen/FAQ01.html [abgerufen am 03.06.2019].
277. Issels, R.D., et al., *Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2018.
278. Pervaiz, N., et al., *A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma*. Cancer, 2008. **113**(3): p. 573-81.
279. Guideline of the DGGG and OEGGG (S2k-Level, A.R.N., November 2018). *Uterine sarcoma*. 2018; Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-074.html> [abgerufen am 20.05.2019].
280. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom*. 2018; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> [abgerufen am 24.06.2021].
281. Brooks, S.E., et al., *Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(1): p. 204-8.
282. Wittekind, C. and H. Meyer, *TNM - Klassifikation maligner Tumoren*. 2010: Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
283. Conklin, C.M. and T.A. Longacre, *Endometrial stromal tumors: the new WHO classification*. Adv Anat Pathol, 2014. **21**(6): p. 383-93.
284. Oliva E., et al., *Mesenchymal Tumors of the Uterus*, in *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Tract*, Kurman RJ., et al., Editors. 2014, IARC Press: Lyon. p. 135-147.
285. Kapp, D.S., J.Y. Shin, and J.K. Chan, *Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy*. Cancer, 2008. **112**(4): p. 820-30.
286. Garg, G., et al., *Validation of tumor size as staging variable in the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I leiomyosarcoma: a population-based study*. Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(7): p. 1201-6.
287. Zaloudek CJ., Hendrickson MR., and R. Soslow, *Mesenchymal Tumors of the Uterus*, in *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, Kurman RJ., L. Hedrick Ellenson, and B. Ronnett, Editors. 2011, Springer: New York, Dodrecht, Heidelberg, London.
288. Perri, T., et al., *Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter?* Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(2): p. 257-60.
289. Park, J.Y., et al., *The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2011. **122**(2): p. 255-9.
290. Leitao, M.M., et al., *Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 209-12.
291. Einstein, M.H., et al., *Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(5): p. 1065-70.
292. Chan, J.K., et al., *Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis*. Br J Cancer, 2008. **99**(8): p. 1210-5.
293. Bai, H., et al., *Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases*. Gynecol Oncol, 2014. **132**(3): p. 654-60.
294. Amant, F., et al., *Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma*. Br J Cancer, 2007. **97**(9): p. 1194-9.
295. Shah, J.P., et al., *Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(5): p. 1102-8.
296. Beck, T.L., et al., *Endometrial stromal sarcoma: analysis of recurrence following adjuvant treatment*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(1): p. 141-4.
297. Amant, F., et al., *Clinical management of uterine sarcomas*. Lancet Oncol, 2009. **10**(12): p. 1188-98.

298. Barney, B., et al., *Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma?* Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(7): p. 1232-8.
299. Leath, C.A., 3rd, et al., *A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma.* Gynecol Oncol, 2007. **105**(3): p. 630-4.
300. Hendrickson, M., et al., *Mesenchymal tumors and related lesions, in Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours*, F. Tavassoli and P. Devilee, Editors. 2003, IARC Press. p. 233-249.
301. D'Angelo, E. and J. Prat, *Uterine sarcomas: a review.* Gynecol Oncol, 2010. **116**(1): p. 131-9.
302. Schick, U., et al., *Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a Rare Cancer Network study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(5): p. e757-63.
303. Wu, T.I., et al., *Clinicopathologic parameters and immunohistochemical study of endometrial stromal sarcomas.* Int J Gynecol Pathol, 2013. **32**(5): p. 482-92.
304. Pautier, P., et al., *Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus.* Int J Gynecol Cancer, 2014. **24**(9 Suppl 3): p. S73-7.
305. Yoon, A., et al., *Prognostic factors and outcomes in endometrial stromal sarcoma with the 2009 FIGO staging system: a multicenter review of 114 cases.* Gynecol Oncol, 2014. **132**(1): p. 70-5.
306. Ring, A., et al., *Reconstruction of Soft-Tissue Defects at the Foot and Ankle after Oncological Resection.* Front Surg, 2016. **3**: p. 15.
307. Misra, A., et al., *The management of soft tissue sarcoma.* J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. **62**(2): p. 161-74.
308. Arbeit, J.M., B.S. Hilaris, and M.F. Brennan, *Wound complications in the multimodality treatment of extremity and superficial truncal sarcomas.* J Clin Oncol, 1987. **5**(3): p. 480-8.
309. Kapalschinski, N., et al., *Plastic Surgery in the Multimodal Treatment Concept of Soft Tissue Sarcoma: Influence of Radiation, Chemotherapy, and Isolated Limb Perfusion on Plastic Surgery Techniques.* Front Oncol, 2015. **5**: p. 268.
310. Bannasch, H., et al., *Oncosurgical and reconstructive concepts in the treatment of soft tissue sarcomas: a retrospective analysis.* Arch Orthop Trauma Surg, 2009. **129**(1): p. 43-9.
311. Odom, E.B., et al., *The Impact of Radiation and Its Timing on Donor Internal Mammary Vessel Histopathology at the Time of Autologous Microvascular Breast Reconstruction.* J Reconstr Microsurg, 2017. **33**(7): p. 509-517.
312. Penna, V., et al., *Free tissue transfer in reconstruction following soft tissue sarcoma resection.* Microsurgery, 2011. **31**(6): p. 434-40.
313. Salzer-Kuntschik, M., G. Brand, and G. Dellling, *[Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors].* Pathologe, 1983. **4**(3): p. 135-41.
314. Weichselbaum, R.R., et al., *Radiobiological characterization of head and neck and sarcoma cells derived from patients prior to radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1990. **19**(2): p. 313-9.
315. Budach, W., et al., *Mitomycin C in combination with radiotherapy as a potent inhibitor of tumour cell repopulation in a human squamous cell carcinoma.* Br J Cancer, 2002. **86**(3): p. 470-6.
316. Budach, W., et al., *Correlation between primary chemo- and radiation sensitivity in a panel of highly malignant human soft tissue sarcoma xenografts.* Radiother Oncol, 1997. **42**(2): p. 181-7.
317. Kepka, L., et al., *Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(3): p. 852-9.
318. Pisters, P.W., et al., *Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas.* J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3375-80.
319. MacDermed, D.M., et al., *Primary tumor necrosis predicts distant control in locally advanced soft-tissue sarcomas after preoperative concurrent chemoradiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(4): p. 1147-53.
320. de Vreeze, R.S., et al., *Effectiveness of radiotherapy in myxoid sarcomas is associated with a dense vascular pattern.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(5): p. 1480-7.
321. Beane, J.D., et al., *Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial.* Ann Surg Oncol, 2014. **21**(8): p. 2484-9.
322. Pisters, P.W., et al., *Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma.* J Clin Oncol, 1996. **14**(3): p. 859-68.
323. Pisters, P.W., et al., *A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk.* J Clin Oncol, 1994. **12**(6): p. 1150-5.

324. Brennan, M.F., et al., *Local recurrence in adult soft-tissue sarcoma. A randomized trial of brachytherapy.* Arch Surg, 1987. **122**(11): p. 1289-93.
325. Albertsmeier, M., et al., *External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Ann Surg Oncol, 2017.
326. Qu, X., et al., *A Meta-Analysis of the Association Between Radiation Therapy and Survival for Surgically Resected Soft-Tissue Sarcoma.* Am J Clin Oncol, 2018. **41**(4): p. 348-356.
327. Delaney, T.F., et al., *Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(5): p. 1460-9.
328. Cassier, P.A., et al., *Adjuvant radiotherapy for extremity and trunk wall atypical lipomatous tumor/well-differentiated LPS (ALT/WD-LPS): a French Sarcoma Group (GSF-GETO) study.* Ann Oncol, 2014. **25**(9): p. 1854-60.
329. Huang, J., et al., *Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review.* J Clin Oncol, 2003. **21**(3): p. 555-63.
330. Suwinski, R., et al., *Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(2): p. 399-412.
331. Ballo, M.T., et al., *Interval between surgery and radiotherapy: effect on local control of soft tissue sarcoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(5): p. 1461-7.
332. Schwartz, D.L., et al., *The effect of delayed postoperative irradiation on local control of soft tissue sarcomas of the extremity and torso.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(5): p. 1352-9.
333. Fein, D.A., et al., *Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **32**(4): p. 969-76.
334. O'Sullivan, B., et al., *Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial.* Lancet, 2002. **359**(9325): p. 2235-41.
335. Pawlik, T.M., et al., *Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma.* Ann Surg Oncol, 2006. **13**(4): p. 508-17.
336. Davis, A.M., et al., *Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma.* Radiother Oncol, 2005. **75**(1): p. 48-53.
337. Sampath, S., et al., *Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(2): p. 498-505.
338. Dagan, R., et al., *The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity.* Cancer, 2012. **118**(12): p. 3199-207.
339. Al Yami, A., et al., *Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(4): p. 1191-7.
340. Jones, J.J., et al., *Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma.* Ann Surg Oncol, 2002. **9**(4): p. 346-54.
341. Karthik, N., et al., *Factors Associated With Acute and Chronic Wound Complications in Patients With Soft Tissue Sarcoma With Long-term Follow-up.* Am J Clin Oncol, 2018. **41**(10): p. 1019-1023.
342. Eckert, F., et al., *Radiotherapy and hyperthermia with curative intent in recurrent high risk soft tissue sarcomas.* Int J Hyperthermia, 2018. **34**(7): p. 980-987.
343. Eckert, F., et al., *Definitive radiotherapy and single-agent radiosensitizing ifosfamide in patients with localized, irresectable soft tissue sarcoma: a retrospective analysis.* Radiat Oncol, 2010. **5**: p. 55.
344. Aiba, H., et al., *Efficacy of radio-hyperthermo-chemotherapy as salvage therapy for recurrent or residual malignant soft tissue tumors.* Int J Hyperthermia, 2018. **35**(1): p. 658-666.
345. Nathenson, M.J. and E. Sausville, *Looking for answers: the current status of neoadjuvant treatment in localized soft tissue sarcomas.* Cancer Chemother Pharmacol, 2016. **78**(5): p. 895-919.
346. Unsoeld, M., et al., *MR Thermometry Data Correlate with Pathological Response for Soft Tissue Sarcoma of the Lower Extremity in a Single Center Analysis of Prospectively Registered Patients.* Cancers (Basel), 2020. **12**(4).
347. Schmitt, T., et al., *A phase II study evaluating neo-/adjuvant EIA chemotherapy, surgical resection and radiotherapy in high-risk soft tissue sarcoma.* BMC Cancer, 2011. **11**: p. 510.
348. Nakano, H., S. Higaki, and A. Tateishi, *The efficacy of hyperthermia combined with radiation therapy for high-grade soft tissue sarcoma.* Anticancer Res, 1998. **18**(2B): p. 1319-23.

349. Makihata, E., et al., *Preoperative multidisciplinary treatment with hyperthermia for soft tissue sarcoma*. Acta Med Okayama, 1997. **51**(2): p. 93-9.
350. Uno, T., J. Itami, and H. Kato, *Combined chemo-radiation and hyperthermia for locally advanced soft tissue sarcoma: response and toxicity*. Anticancer Res, 1995. **15**(6B): p. 2655-7.
351. Oertel, S., et al., *Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **64**(5): p. 1416-23.
352. Sindelar, W.F., et al., *Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial*. Arch Surg, 1993. **128**(4): p. 402-10.
353. Sampath, S., et al., *Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients*. J Surg Oncol, 2010. **101**(5): p. 345-50.
354. Pisters, P.W. and B. O'Sullivan, *Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches*. Curr Opin Oncol, 2002. **14**(4): p. 400-5.
355. Ballo, M.T., et al., *Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(1): p. 158-63.
356. Sourrouille, I., et al., *Long-Term Outcome After Surgery for a Localized Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma in Elderly Patients: Results from a Retrospective, Single-Center Study*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(8): p. 2201-2208.
357. Gronchi, A., et al., *Preoperative chemo-radiation therapy for localised retroperitoneal sarcoma: a phase I-II study from the Italian Sarcoma Group*. Eur J Cancer, 2014. **50**(4): p. 784-92.
358. Wang, D., et al., *RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(4): p. e525-8.
359. Wang, D., et al., *Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(20): p. 2231-8.
360. Issels, R., et al., *Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application*. Int J Hyperthermia, 2016. **32**(1): p. 89-95.
361. Issels, R.D., et al., *Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study*. Lancet Oncol, 2010. **11**(6): p. 561-70.
362. Issels, R.D., et al., *Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2018. **4**(4): p. 483-492.
363. Jakob, J. and P. Hohenberger, *Role of isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor alpha and melphalan in locally advanced extremity soft tissue sarcoma*. Cancer, 2016. **122**(17): p. 2624-32.
364. Krementz, E.T., *Lucy Wortham James lecture. Regional perfusion. Current sophistication, what next?* Cancer, 1986. **57**(3): p. 416-32.
365. Hohenberger, P., J. Haier, and P.M. Schlag, *Rhabdomyolysis and renal function impairment after isolated limb perfusion--comparison between the effects of perfusion with rhTNF alpha and a 'triple-drug' regimen*. Eur J Cancer, 1997. **33**(4): p. 596-601.
366. Wieberdink, J., et al., *Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1982. **18**(10): p. 905-10.
367. Locksley, R.M., N. Killeen, and M.J. Lenardo, *The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology*. Cell, 2001. **104**(4): p. 487-501.
368. Lenk, H., et al., *Phase II clinical trial of high-dose recombinant human tumor necrosis factor*. Cancer Chemother Pharmacol, 1989. **24**(6): p. 391-2.
369. Hohenberger, P., et al., *Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan*. Ann Surg Oncol, 2003. **10**(5): p. 562-8.
370. Lienard, D., et al., *High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma*. J Clin Oncol, 1992. **10**(1): p. 52-60.
371. Lejeune, F.J. and C. Rugg, *Recombinant human tumor necrosis factor: an efficient agent for cancer treatment*. Bull Cancer, 2006. **93**(8): p. E90-100.
372. Rastrelli, M., et al., *Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced limb soft tissue sarcoma: A 24-year single-centre experience*. Int J Hyperthermia, 2016. **32**(2): p. 165-72.

373. Schwarzbach, M., et al., *[Results of isolated hyperthermic extremity perfusion in soft tissue sarcomas within the scope of a multimodality treatment concept]*. *Chirurg*, 1996. **67**(12): p. 1237-43.
374. Eggermont, A.M., et al., *Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience*. *Ann Surg*, 1996. **224**(6): p. 756-64; discussion 764-5.
375. Bonvalot, S., et al., *Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better?* *Ann Oncol*, 2005. **16**(7): p. 1061-8.
376. Pennacchioli, E., et al., *Advanced extremity soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(2): p. 553-9.
377. Cherix, S., et al., *Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non-resectable soft tissue sarcomas: long-term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients*. *J Surg Oncol*, 2008. **98**(3): p. 148-55.
378. Grabellus, F., et al., *Tumor vascularization and histopathologic regression of soft tissue sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan*. *J Surg Oncol*, 2011. **103**(5): p. 371-9.
379. Hoven-Gondrie, M.L., et al., *TNF dose reduction and shortening of duration of isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities is safe and effective in terms of long-term patient outcome*. *J Surg Oncol*, 2011. **103**(7): p. 648-55.
380. Jakob, J., et al., *Oncological outcome of primary non-metastatic soft tissue sarcoma treated by neoadjuvant isolated limb perfusion and tumor resection*. *J Surg Oncol*, 2014. **109**(8): p. 786-90.
381. Bonvalot, S. and A. Gronchi, *ILP and RT: the study that will never be*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(2): p. 303-5.
382. Jakob, J., et al., *Regional chemotherapy by isolated limb perfusion prior to surgery compared with surgery and post-operative radiotherapy for primary, locally advanced extremity sarcoma: a comparison of matched cohorts*. *Clin Sarcoma Res*, 2018. **8**: p. 12.
383. Gronchi, A., et al., *Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(6): p. 812-822.
384. Callegaro, D., et al., *Soft tissue sarcoma nomograms and their incorporation into practice*. *Cancer*, 2017. **123**(15): p. 2802-2820.
385. Meric, F., et al., *Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas*. *Cancer*, 2002. **95**(5): p. 1120-6.
386. Kraybill, W.G., et al., *Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(4): p. 619-25.
387. Frustaci, S., et al., *Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(5): p. 1238-47.
388. Gronchi, A., et al., *Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(8): p. 850-6.
389. Gronchi, A., et al., *Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(12): p. 2283-2288.
390. Alvegard, T.A., et al., *Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group*. *J Clin Oncol*, 1989. **7**(10): p. 1504-13.
391. Antman, K., et al., *Preliminary results of a randomized trial of adjuvant doxorubicin for sarcomas: lack of apparent difference between treatment groups*. *J Clin Oncol*, 1984. **2**(6): p. 601-8.
392. Brodowicz, T., et al., *Intensified Adjuvant IFADIC Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcoma: A Prospective Randomized Feasibility Trial*. *Sarcoma*, 2000. **4**(4): p. 151-60.
393. Chang, A.E., et al., *Adjuvant chemotherapy for patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremity*. *J Clin Oncol*, 1988. **6**(9): p. 1491-500.
394. Eilber, F.R., et al., *A randomized prospective trial using postoperative adjuvant chemotherapy (adriamycin) in high-grade extremity soft-tissue sarcoma*. *Am J Clin Oncol*, 1988. **11**(1): p. 39-45.

395. Gherlinzoni, F., et al., *A randomized trial for the treatment of high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities: preliminary observations*. J Clin Oncol, 1986. 4(4): p. 552-8.
396. Glenn, J., et al., *A randomized, prospective trial of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the head and neck, breast, and trunk*. Cancer, 1985. 55(6): p. 1206-14.
397. Lerner, H.J., et al., *Eastern Cooperative Oncology Group: a comparison of adjuvant doxorubicin and observation for patients with localized soft tissue sarcoma*. J Clin Oncol, 1987. 5(4): p. 613-7.
398. Omura, G.A., et al., *A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 1985. 3(9): p. 1240-5.
399. Pautier, P., et al., *A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group*. Ann Oncol, 2013. 24(4): p. 1099-104.
400. Woll, P.J., et al., *Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2012. 13(10): p. 1045-54.
401. Rosenberg, S.A., et al., *Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities*. Cancer, 1983. 52(3): p. 424-34.
402. Bramwell, V., et al., *Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. J Clin Oncol, 1994. 12(6): p. 1137-49.
403. Edmonson, J.H., et al., *Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas*. J Clin Oncol, 1984. 2(12): p. 1390-6.
404. Sarcoma Meta-analysis, C., *Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(4): p. CD001419.
405. Frustaci, S., et al., *Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas*. Oncology, 2003. 65 Suppl 2: p. 80-4.
406. Italiano, A., et al., *Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database*. Ann Oncol, 2010. 21(12): p. 2436-41.
407. Group, E.S.E.S.N.W., *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. 25 Suppl 3: p. iii102-12.
408. Novais, E.N., et al., *Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas?* Clin Orthop Relat Res, 2010. 468(11): p. 3003-11.
409. Arvinus, C., et al., *A clinical review of 11 cases of large-sized well-differentiated liposarcomas*. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2017. 27(6): p. 837-841.
410. Mussi, C.E., et al., *Atypical lipomatous tumors: should they be treated like other sarcoma or not? Surgical consideration from a bi-institutional experience*. Ann Surg Oncol, 2014. 21(13): p. 4090-7.
411. Kito, M., et al., *Clinical outcome of deep-seated atypical lipomatous tumor of the extremities with median-term follow-up study*. Eur J Surg Oncol, 2015. 41(3): p. 400-6.
412. Mavrogenis, A.F., et al., *Atypical lipomatous tumors/well-differentiated liposarcomas: clinical outcome of 67 patients*. Orthopedics, 2011. 34(12): p. e893-8.
413. Grabellus, F., et al., *Neoadjuvant treatment improves capsular integrity and the width of the fibrous capsule of high-grade soft-tissue sarcomas*. Eur J Surg Oncol, 2013. 39(1): p. 61-7.
414. White, L.M., et al., *Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 61(5): p. 1439-45.
415. Grabellus, F., et al., *Evaluation of 47 soft tissue sarcoma resection specimens after isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan: histologically characterized improved margins correlate with absence of recurrences*. Ann Surg Oncol, 2009. 16(3): p. 676-86.
416. Pasquali, S., et al., *The impact of chemotherapy on survival of patients with extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: revisiting the results of the EORTC-STBSG 62931 randomised trial*. Eur J Cancer, 2019. 109: p. 51-60.
417. Judson, I., et al., *Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. 15(4): p. 415-23.
418. Gronchi, A., et al., *Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma*. Ann Oncol, 2012. 23(3): p. 771-6.
419. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 4.0, 2020, AWMF-Registernummer: 032/035OL. 2020; Available from:*

- <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> [abgerufen am 09.11.2020].
420. Gysels, M. and I.J. Higginson, *Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Support Care Cancer, 2007. **15**(1): p. 7-20.
 421. Wofford, J.L., E.D. Smith, and D.P. Miller, *The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review*. Patient Educ Couns, 2005. **59**(2): p. 148-57.
 422. Beauchamp, T.L. and J.F. Childress, *Principles of biomedical ethics*. 2001: Oxford University Press, USA.
 423. NHS Centre for Reviews and Disseminations, *Effective Health Care - Informing, communicating and sharing decisions with people who have cancer*. 2000. **6**(6): p. 1-8.
 424. Wright, E.B., C. Holcombe, and P. Salmon, *Doctors' communication of trust, care, and respect in breast cancer: qualitative study*. BMJ, 2004. **328**(7444): p. 864.
 425. Weis, J. and J.M. Giesler, *Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence*. Patient Educ Couns, 2008. **73**(3): p. 511-8.
 426. Jansen, S.J., et al., *Explaining differences in attitude toward adjuvant chemotherapy between experienced and inexperienced breast cancer patients*. J Clin Oncol, 2005. **23**(27): p. 6623-30.
 427. Katz, S.J., et al., *Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5526-33.
 428. Wagner, K., et al., *[Radiotherapy in surgical and nonsurgical patients. Therapy expectations, quality of life and physician assessment]*. Chirurg, 1998. **69**(3): p. 252-8.
 429. Bruera, E., et al., *Treatment decisions for breast carcinoma: patient preferences and physician perceptions*. Cancer, 2002. **94**(7): p. 2076-80.
 430. Butow, P., et al., *Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan*. Cancer, 2007. **110**(9): p. 1937-44.
 431. Elkin, E.B., et al., *Desire for information and involvement in treatment decisions: elderly cancer patients' preferences and their physicians' perceptions*. J Clin Oncol, 2007. **25**(33): p. 5275-80.
 432. Ford, S., T. Schofield, and T. Hope, *Observing decision-making in the general practice consultation: who makes which decisions?* Health Expect, 2006. **9**(2): p. 130-7.
 433. Politi, M.C., P.K. Han, and N.F. Col, *Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions*. Med Decis Making, 2007. **27**(5): p. 681-95.
 434. Albert, U.S., et al., *Survival chances and psychological aspects of quality of life in patients with localized early stage breast cancer*. Inflamm Res, 2004. **53 Suppl 2**: p. S136-41.
 435. Chouliara, Z., et al., *Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature*. Ann Oncol, 2004. **15**(11): p. 1596-602.
 436. Hagerty, R.G., et al., *Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature*. Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1005-53.
 437. Kinnersley, P., et al., *Interventions before consultations to help patients address their information needs by encouraging question asking: systematic review*. BMJ, 2008. **337**: p. a485.
 438. Thomas, R. and A. Richardson, *The NICE guidance on supportive and palliative care--implications for oncology teams*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2004. **16**(6): p. 420-4.
 439. Cancer Society of New Zealand, *A national stocktake and review of a selection of consumer cancer information resources*. 2006.
 440. Eilber, F.C., et al., *Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(3): p. 228-36.
 441. Gronchi, A., et al., *Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution*. J Clin Oncol, 2005. **23**(1): p. 96-104.
 442. Sugiura, H., et al., *What Is the Success of Repeat Surgical Treatment of a Local Recurrence After Initial Wide Resection of Soft Tissue Sarcomas?* Clin Orthop Relat Res, 2018. **476**(9): p. 1791-1800.
 443. Torres, M.A., et al., *Management of locally recurrent soft-tissue sarcoma after prior surgery and radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **67**(4): p. 1124-9.
 444. Deroose, J.P., et al., *Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas*. J Clin Oncol, 2011. **29**(30): p. 4036-44.
 445. Bhangu, A., et al., *Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review*. Eur J Surg Oncol, 2013. **39**(4): p. 311-9.

446. Lans, T.E., et al., *Isolated limb perfusions with tumor necrosis factor and melphalan for locally recurrent soft tissue sarcoma in previously irradiated limbs*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**(5): p. 406-11.
447. Cambeiro, M., et al., *Salvage wide resection with intraoperative electron beam therapy or HDR brachytherapy in the management of isolated local recurrences of soft tissue sarcomas of the extremities and the superficial trunk*. Brachytherapy, 2015. **14**(1): p. 62-70.
448. Classen, J., et al., *Hyperfractionated 192Ir brachytherapy for recurrent retroperitoneal sarcoma: a technique for delivery of local tumor boost dose*. Strahlenther Onkol, 2003. **179**(2): p. 118-22.
449. Daigeler, A., et al., *Long-term outcome after local recurrence of soft tissue sarcoma: a retrospective analysis of factors predictive of survival in 135 patients with locally recurrent soft tissue sarcoma*. Br J Cancer, 2014. **110**(6): p. 1456-64.
450. Calvo, F.A., et al., *Prognostic value of external beam radiation therapy in patients treated with surgical resection and intraoperative electron beam radiation therapy for locally recurrent soft tissue sarcoma: a multicentric long-term outcome analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **88**(1): p. 143-50.
451. Essner, R., M. Selch, and F.R. Eilber, *Reirradiation for extremity soft tissue sarcomas. Local control and complications*. Cancer, 1991. **67**(11): p. 2813-7.
452. Indelicato, D.J., et al., *Effectiveness and morbidity associated with reirradiation in conservative salvage management of recurrent soft-tissue sarcoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **73**(1): p. 267-72.
453. Pearlstone, D.B., et al., *Re-resection with brachytherapy for locally recurrent soft tissue sarcoma arising in a previously radiated field*. Cancer J Sci Am, 1999. **5**(1): p. 26-33.
454. Janjan, N., et al., *Brachytherapy for locally recurrent soft-tissue sarcoma*. Am J Clin Oncol, 2002. **25**(1): p. 9-15.
455. Lehnert, T., et al., *Intraoperative radiotherapy for primary and locally recurrent soft tissue sarcoma: morbidity and long-term prognosis*. Eur J Surg Oncol, 2000. **26 Suppl A**: p. S21-4.
456. Midis, G.P., et al., *Locally recurrent soft tissue sarcoma of the extremities*. Surgery, 1998. **123**(6): p. 666-71.
457. Ikoma, N., et al., *Recurrence patterns of retroperitoneal leiomyosarcoma and impact of salvage surgery*. J Surg Oncol, 2017. **116**(3): p. 313-319.
458. Sugiura, H., et al., *Surgical procedures and prognostic factors for local recurrence of soft tissue sarcomas*. J Orthop Sci, 2014. **19**(1): p. 141-9.
459. Guerrero, W.M. and J.L. Deneve, *Local Recurrence of Extremity Soft Tissue Sarcoma*. Surg Clin North Am, 2016. **96**(5): p. 1157-74.
460. Dorr, W. and D. Gabrys, *The Principles and Practice of Re-irradiation in Clinical Oncology: An Overview*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2018. **30**(2): p. 67-72.
461. Wendtner, C., et al., *Treatment of primary, recurrent or inadequately resected high-risk soft-tissue sarcomas (STS) of adults: results of a phase II pilot study (RHT-95) of neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia*. Eur J Cancer, 2001. **37**(13): p. 1609-16.
462. Issels, R.D., et al., *Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study*. Eur J Cancer, 2001. **37**(13): p. 1599-608.
463. Linthorst, M., et al., *Effect of a combined surgery, re-irradiation and hyperthermia therapy on local control rate in radio-induced angiosarcoma of the chest wall*. Strahlenther Onkol, 2013. **189**(5): p. 387-93.
464. Digesu, C.S., et al., *Management of Sarcoma Metastases to the Lung*. Surg Oncol Clin N Am, 2016. **25**(4): p. 721-33.
465. Gustafson, P., K.E. Dreinhofer, and A. Rydholm, *Metastasis-free survival after local recurrence of soft-tissue sarcoma*. J Bone Joint Surg Br, 1993. **75**(4): p. 658-60.
466. Sabolch, A., et al., *Risk factors for local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas of the extremity*. Am J Clin Oncol, 2012. **35**(2): p. 151-7.
467. Bundesausschuss, G. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet)*. 2016; Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/2775/> [abgerufen am 23.06.2021].
468. Bundesausschuss, G. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (solide Tumore; Histologie-unabhängig) 2021*; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/588/#beschluess> [abgerufen am 23.06.2021].
469. Bundesausschuss, G. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen*

- Wirkstoffen nach § 35a SGB V Larotrectinib (solide Tumore, Histologieunabhängig). 2020; Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4242/> [abgerufen am 23.06.2021].
470. Borden, E.C., et al., *Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas*. *Cancer*, 1990. **66**(5): p. 862-7.
471. Demetri, G.D., et al., *First-line treatment of metastatic or locally advanced unresectable soft tissue sarcomas with conatumumab in combination with doxorubicin or doxorubicin alone: a phase I/II open-label and double-blind study*. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(4): p. 547-63.
472. Edmonson, J.H., et al., *Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas*. *J Clin Oncol*, 1993. **11**(7): p. 1269-75.
473. Martin-Broto, J., et al., *Randomized Phase II Study of Trabectedin and Doxorubicin Compared With Doxorubicin Alone as First-Line Treatment in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Research on Sarcoma Study*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(19): p. 2294-302.
474. Maurel, J., et al., *Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(11): p. 1893-8.
475. Ryan, C.W., et al., *PICASSO III: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Doxorubicin With or Without Palifosfamide in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma*. *J Clin Oncol*, 2016.
476. Santoro, A., et al., *Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(7): p. 1537-45.
477. Tap, W.D., et al., *Doxorubicin plus evofosfamide versus doxorubicin alone in locally advanced, unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma (TH CR-406/SARCO21): an international, multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(8): p. 1089-1103.
478. Bramwell, V.H., et al., *Carminomycin vs adriamycin in advanced soft tissue sarcomas: an EORTC randomised phase II study*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1983. **19**(8): p. 1097-104.
479. Blay, J.Y., et al., *Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas*. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(6): p. 1137-47.
480. Bui-Nguyen, B., et al., *A phase IIb multicentre study comparing the efficacy of trabectedin to doxorubicin in patients with advanced or metastatic untreated soft tissue sarcoma: the TRUSTS trial*. *Eur J Cancer*, 2015. **51**(10): p. 1312-20.
481. Gelderblom, H., et al., *Brostallicin versus doxorubicin as first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group randomised phase II and pharmacogenetic study*. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(2): p. 388-96.
482. Lorigan, P., et al., *Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(21): p. 3144-50.
483. Seddon, B., et al., *Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(10): p. 1397-1410.
484. Judson, I., et al., *Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. *Eur J Cancer*, 2001. **37**(7): p. 870-7.
485. Mouridsen, H.T., et al., *Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1987. **23**(10): p. 1477-83.
486. Nielsen, O.S., et al., *High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group*. *Br J Cancer*, 1998. **78**(12): p. 1634-9.
487. Chawla, S.P., et al., *First-Line Aldoxorubicin vs Doxorubicin in Metastatic or Locally Advanced Unresectable Soft-Tissue Sarcoma: A Phase 2b Randomized Clinical Trial*. *JAMA Oncol*, 2015. **1**(9): p. 1272-80.
488. Chawla, S.P., et al., *Phase III study of aldoxorubicin vs investigators' choice as treatment for relapsed/refractory soft tissue sarcomas*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(15_suppl): p. 11000-11000.

489. Tap, W.D., et al., *ANNOUNCE: A randomized, placebo (PBO)-controlled, double-blind, phase (Ph) III trial of doxorubicin (dox) + olaratumab versus dox + PBO in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS)*. 2019. **37**(18_suppl): p. LBA3-LBA3.
490. Tap, W.D., et al., *Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial*. *Lancet*, 2016. **388**(10043): p. 488-97.
491. Tap, W.D., et al., *Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2020. **323**(13): p. 1266-1276.
492. Young, R.J., et al., *Predictive and prognostic factors associated with soft tissue sarcoma response to chemotherapy: a subgroup analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 62012 study*. *Acta Oncol*, 2017. **56**(7): p. 1013-1020.
493. Borden, E.C., et al., *Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas*. *J Clin Oncol*, 1987. **5**(6): p. 840-50.
494. Bitz, U., et al., *Doxorubicin (Doxo) and dacarbacin (DTIC) as first-line therapy for patients (pts) with locally advanced or metastatic leiomyosarcoma (LMS) and liposarcoma (LPS)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. **29**(15_suppl): p. 10094-10094.
495. Sleijfer, S., et al., *Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG)*. *Eur J Cancer*, 2010. **46**(1): p. 72-83.
496. Schoffski, P., et al., *Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10028): p. 1629-37.
497. Kawai, A., et al., *Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(4): p. 406-16.
498. Coens, C., et al., *Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072)*. *Cancer*, 2015. **121**(17): p. 2933-41.
499. van der Graaf, W.T., et al., *Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2012. **379**(9829): p. 1879-86.
500. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(8): p. 786-93.
501. Hudgens, S., et al., *Evaluation of Quality of Life at Progression in Patients with Soft Tissue Sarcoma*. *Sarcoma*, 2017. **2017**: p. 2372135.
502. Pautier, P., et al., *Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study)*. *Oncologist*, 2012. **17**(9): p. 1213-20.
503. Maki, R.G., et al., *Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(19): p. 2755-63.
504. Hensley, M.L., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(10): p. 1180-5.
505. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(25): p. 4188-96.
506. Garcia-Del-Muro, X., et al., *Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(18): p. 2528-33.
507. Potter, D.A., et al., *Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas*. *J Clin Oncol*, 1985. **3**(3): p. 353-66.
508. Kang, S., et al., *Post-metastasis survival in extremity soft tissue sarcoma: a recursive partitioning analysis of prognostic factors*. *Eur J Cancer*, 2014. **50**(9): p. 1649-56.

509. Savina, M., et al., *Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARcoma in a real-life setting: the METASARC observational study*. BMC Med, 2017. **15**(1): p. 78.
510. Pastorino, U., et al., *Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1997. **113**(1): p. 37-49.
511. Toussi, M.S., et al., *Pulmonary metastasectomy and repeat metastasectomy for soft-tissue sarcoma*. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2013. **21**(4): p. 437-42.
512. Stanelle, E.J., et al., *Pulmonary metastasectomy in pediatric/adolescent patients with synovial sarcoma: an institutional review*. J Pediatr Surg, 2013. **48**(4): p. 757-63.
513. Smith, R., et al., *Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(4): p. 356-61.
514. Pfannschmidt, J., et al., *Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients*. Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **54**(7): p. 489-92.
515. Kim, S., et al., *Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(5): p. 1780-6; discussion 1786-7.
516. Giuliano, K., et al., *Survival Following Lung Metastasectomy in Soft Tissue Sarcomas*. Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **64**(2): p. 150-8.
517. Dossett, L.A., et al., *Outcomes and clinical predictors of improved survival in a patients undergoing pulmonary metastasectomy for sarcoma*. J Surg Oncol, 2015. **112**(1): p. 103-6.
518. Dear, R.F., et al., *Pulmonary metastasectomy for bone and soft tissue sarcoma in Australia: 114 patients from 1978 to 2008*. Asia Pac J Clin Oncol, 2012. **8**(3): p. 292-302.
519. Chen, F., et al., *Significance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(6): p. 660-5.
520. Burt, B.M., et al., *Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(4): p. 1202-7.
521. Blackmon, S.H., et al., *Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(3): p. 877-84; discussion 884-5.
522. Abdelnour-Berchtold, E., et al., *Survival and Local Recurrence After Video-Assisted Thoracoscopic Lung Metastasectomy*. World J Surg, 2016. **40**(2): p. 373-9.
523. Guerrini, G.P., et al., *The Role of Minimally Invasive Surgery in the Treatment of Lung Metastases*. J Invest Surg, 2017. **30**(2): p. 110-115.
524. Schmid, S., et al., *Pulmonary metastasectomy in sarcoma-experiences with laser-assisted resection*. J Thorac Dis, 2018. **10**(1): p. 314-320.
525. Reza, J., et al., *Aggressive and minimally invasive surgery for pulmonary metastasis of sarcoma*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **147**(4): p. 1193-200; discussion 1200-1.
526. Falk, A.T., et al., *Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: a study of the French sarcoma group*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2015. **27**(1): p. 48-55.
527. Choong, P.F., et al., *Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients*. Acta Orthop Scand, 1995. **66**(6): p. 561-8.
528. Predina, J.D., et al., *Improved survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(5): p. 913-9.
529. Canter, R.J., et al., *Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity : a retrospective analysis*. Cancer, 2007. **110**(9): p. 2050-60.
530. Brudvik, K.W., et al., *Survival After Resection of Gastrointestinal Stromal Tumor and Sarcoma Liver Metastases in 146 Patients*. J Gastrointest Surg, 2015. **19**(8): p. 1476-83.
531. Pawlik, T.M., et al., *Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver*. Arch Surg, 2006. **141**(6): p. 537-43; discussion 543-4.
532. Marudanayagam, R., et al., *Liver resection for metastatic soft tissue sarcoma: an analysis of prognostic factors*. Eur J Surg Oncol, 2011. **37**(1): p. 87-92.
533. Rehders, A., et al., *Hepatic metastasectomy for soft-tissue sarcomas: is it justified?* World J Surg, 2009. **33**(1): p. 111-7.
534. DeMatteo, R.P., et al., *Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver*. Ann Surg, 2001. **234**(4): p. 540-7; discussion 547-8.
535. Gronchi, A., B.A. Guadagnolo, and J.P. Erinjeri, *Local Ablative Therapies to Metastatic Soft Tissue Sarcoma*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016. **35**: p. e566-75.
536. Koelblinger, C., S. Strauss, and A. Gillams, *Outcome after radiofrequency ablation of sarcoma lung metastases*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014. **37**(1): p. 147-53.
537. Sato, T., et al., *Radiofrequency ablation of pulmonary metastases from sarcoma: single-center retrospective evaluation of 46 patients*. Jpn J Radiol, 2017. **35**(2): p. 61-67.
538. Frakulli, R., et al., *Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Lung Metastases from Bone and Soft-tissue Sarcomas*. Anticancer Res, 2015. **35**(10): p. 5581-6.

539. Navarria, P., et al., *Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma*. Eur J Cancer, 2015. **51**(5): p. 668-74.
540. Folkert, M.R., et al., *Outcomes and toxicity for hypofractionated and single-fraction image-guided stereotactic radiosurgery for sarcomas metastasizing to the spine*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **88**(5): p. 1085-91.
541. Yaeh, A., et al., *Control of brain metastases from radioresistant tumors treated by stereotactic radiosurgery*. J Neurooncol, 2015. **124**(3): p. 507-14.
542. Ahmed, K.A., et al., *Fractionated stereotactic radiotherapy to the post-operative cavity for radioresistant and radiosensitive brain metastases*. J Neurooncol, 2014. **118**(1): p. 179-86.
543. Miller, M.D., et al., *Response and Overall Survival for Yttrium-90 Radioembolization of Hepatic Sarcoma: A Multicenter Retrospective Study*. J Vasc Interv Radiol, 2018. **29**(6): p. 867-873.
544. Rathmann, N., et al., *Radioembolization in patients with progressive gastrointestinal stromal tumor liver metastases undergoing treatment with tyrosine kinase inhibitors*. J Vasc Interv Radiol, 2015. **26**(2): p. 231-8.
545. Chapiro, J., et al., *Transarterial chemoembolization in soft-tissue sarcoma metastases to the liver - the use of imaging biomarkers as predictors of patient survival*. Eur J Radiol, 2015. **84**(3): p. 424-430.
546. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.3, 2020, AWMF-Registernummer: 032/054OL*. 2020; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/> [abgerufen am: 09.11.2020].
547. Hesketh, P.J., et al., *Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy*. Cancer, 2016. **122**(15): p. 2418-25.
548. Tanioka, M., et al., *A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy*. Br J Cancer, 2013. **109**(4): p. 859-65.
549. Yahata, H., et al., *Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin*. Int J Clin Oncol, 2016. **21**(3): p. 491-7.
550. Roila, F., et al., *2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients*. Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v119-v133.
551. Beumer, J.H., J.H. Schellens, and J.H. Beijnen, *Hepatotoxicity and metabolism of trabectedin: a literature review*. Pharmacol Res, 2005. **51**(5): p. 391-8.
552. Leporini, C., et al., *A comprehensive safety evaluation of trabectedin and drug-drug interactions of trabectedin-based combinations*. BioDrugs, 2014. **28**(6): p. 499-511.
553. Thariat, J., et al., *Pharmacokinetics of trabectedin on hemodialysis: an application for the management of cancer patients with end-stage renal disease*. Cancer Chemother Pharmacol, 2011. **68**(5): p. 1363-7.
554. Jordan, K., et al., *Trabectedin: Supportive care strategies and safety profile*. Crit Rev Oncol Hematol, 2015. **94**(3): p. 279-90.
555. Le Cesne, A., et al., *Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial*. J Clin Oncol, 2005. **23**(3): p. 576-84.
556. Garcia-Carbonero, R., et al., *Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5484-92.
557. Paz-Ares, L., et al., *Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone*. Invest New Drugs, 2012. **30**(2): p. 729-40.
558. Grosso, F., et al., *Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma*. Eur J Cancer, 2006. **42**(10): p. 1484-90.
559. European Medicines Agency (EMA). *Yondelis: EPAR - Product information*. 2018; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_en.pdf [abgerufen am 01.10.2020].
560. Janssen Pharmaceutical Companies. *YONDELIS (trabectedin) for injection - package leaflet*. 2015; Available from: <http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/YONDELIS-pi.pdf> [abgerufen am 25.04.2019].
561. Hing, J., et al., *Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis of trabectedin (ET-743, Yondelis) induced neutropenia*. Clin Pharmacol Ther, 2008. **83**(1): p. 130-43.

562. Vehreschild, J.J., et al., *Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(9): p. 1709-18.
563. Olver, I., et al., *Guidelines for the control of nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential*. *Support Care Cancer*, 2011. **19 Suppl 1**: p. S33-6.
564. Basch, E., et al., *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(31): p. 4189-98.
565. Shadle, C.R., et al., *Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity*. *J Clin Pharmacol*, 2004. **44**(3): p. 215-23.
566. de Wit, M., et al., *Management of cytotoxic extravasation - ASORS expert opinion for diagnosis, prevention and treatment*. *Onkologie*, 2013. **36**(3): p. 127-35.
567. Meanwell, C.A., et al., *Encephalopathy associated with ifosfamide/mesna therapy*. *Lancet*, 1985. **1**(8425): p. 406-7.
568. Simonian, N.A., F.G. Gilliam, and K.H. Chiappa, *Ifosfamide causes a diazepam-sensitive encephalopathy*. *Neurology*, 1993. **43**(12): p. 2700-2.
569. Kupfer, A., et al., *Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue*. *Lancet*, 1994. **343**(8900): p. 763-4.
570. Kasper, B., et al., *Prophylactic treatment of known ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide?* *Support Care Cancer*, 2004. **12**(3): p. 205-7.
571. Kellner, O., W. Dempke, and H.J. Schmoll, *[Glucose infusions--a possible effective therapeutic option in ifosfamide-induced encephalopathy]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 1999. **124**(37): p. 1086-7.
572. Gerrand, C.H., et al., *Follow up after Primary Treatment of Soft Tissue Sarcoma: A Survey of Current Practice in the United Kingdom*. *Sarcoma*, 2007. **2007**: p. 34128.
573. Greenberg, D.D. and B. Crawford, *Surveillance Strategies for Sarcoma: Results of a Survey of Members of the Musculoskeletal Tumor Society*. *Sarcoma*, 2016. **2016**: p. 8289509.
574. Rothermundt, C., et al., *What is the role of routine follow-up for localised limb soft tissue sarcomas? A retrospective analysis of 174 patients*. *Br J Cancer*, 2014. **110**(10): p. 2420-6.
575. Rutkowski, P. and I. Lugowska, *Follow-up in soft tissue sarcomas*. *Memo*, 2014. **7**(2): p. 92-96.
576. Whooley, B.P., et al., *Primary extremity sarcoma: what is the appropriate follow-up?* *Ann Surg Oncol*, 2000. **7**(1): p. 9-14.
577. Coindre, J.M., et al., *Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. *Cancer*, 2001. **91**(10): p. 1914-26.
578. Krieg, A.H., et al., *Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(2): p. 458-67.
579. Sawamura, C., et al., *How long should we follow patients with soft tissue sarcomas?* *Clin Orthop Relat Res*, 2014. **472**(3): p. 842-8.
580. Durr, H.R., et al., *Myxoid liposarcoma: local relapse and metastatic pattern in 43 patients*. *BMC Cancer*, 2018. **18**(1): p. 304.
581. Puri, A., et al., *Does intensity of surveillance affect survival after surgery for sarcomas? Results of a randomized noninferiority trial*. *Clin Orthop Relat Res*, 2014. **472**(5): p. 1568-75.
582. Knapp, E.L., M.J. Kransdorf, and G.D. Letson, *Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas*. *Cancer Control*, 2005. **12**(1): p. 22-6.
583. Tzeng, C.W., J.K. Smith, and M.J. Heslin, *Soft tissue sarcoma: preoperative and postoperative imaging for staging*. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007. **16**(2): p. 389-402.
584. Del Grande, F., et al., *Detection of soft-tissue sarcoma recurrence: added value of functional MR imaging techniques at 3.0 T*. *Radiology*, 2014. **271**(2): p. 499-511.
585. ElDaly, M.M., et al., *Can MRI diffusion-weighted imaging identify postoperative residual/recurrent soft-tissue sarcomas?* *Indian J Radiol Imaging*, 2018. **28**(1): p. 70-77.
586. Richardson, K., M. Potter, and T.A. Damron, *Image intensive soft tissue sarcoma surveillance uncovers pathology earlier than patient complaints but with frequent initially indeterminate lesions*. *J Surg Oncol*, 2016. **113**(7): p. 818-22.
587. Cho, H.S., et al., *Prognostic value of computed tomography for monitoring pulmonary metastases in soft tissue sarcoma patients after surgical management: a retrospective cohort study*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(12): p. 3392-8.
588. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> [abgerufen am: 09.11.2020].*

589. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, *Sozialgesetzbuch Neuntes Buch - Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderungen - (Neuntes Buch Sozialgesetzbuch - SGB IX)*. Zuletzt geändert durch Art. 6 Abs. 3 G v. 28.11.2018 | 2016.
590. Deutsche Rentenversicherung (DRV), *Indikationskatalog für Anschlussrehabilitation (AHB)*. 2017.
591. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR), *Rahmenempfehlungen zur ambulanten onkologischen Rehabilitation*. 2004.
592. Deutsche Rentenversicherung (DRV), *Strukturqualität von Reha-Einrichtungen - Anforderungen der Deutschen Rentenversicherung*. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, 2014.
593. Deutsche Rentenversicherung (DRV), *Anforderungsprofil für eine stationäre Einrichtung zur onkologischen Rehabilitation Erwachsener*. 2018.
594. Stoeckle, E., et al., *The risk of postoperative complications and functional impairment after multimodality treatment for limb and trunk wall soft-tissue sarcoma: Long term results from a monocentric series*. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(6): p. 1117-1125.
595. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), *Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)*. 2005.
596. Kwong, T.N., S. Furtado, and C. Gerrand, *What do we know about survivorship after treatment for extremity sarcoma? A systematic review*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(9): p. 1109-24.
597. Wampler, M.A., et al., *Physical activity among adult survivors of childhood lower-extremity sarcoma*. J Cancer Surviv, 2012. **6**(1): p. 45-53.
598. Gerrand, C. and S. Furtado, *Issues of Survivorship and Rehabilitation in Soft Tissue Sarcoma*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017. **29**(8): p. 538-545.
599. Michot, A., et al., *The introduction of early patient rehabilitation in surgery of soft tissue sarcoma and its impact on post-operative outcome*. Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(12): p. 1678-84.
600. Mishra, S.I., et al., *Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(8): p. CD008465.
601. Fong, D.Y., et al., *Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials*. BMJ, 2012. **344**: p. e70.
602. Scott, D.A., et al., *Multidimensional rehabilitation programmes for adult cancer survivors*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): p. CD007730.
603. Robert, R.S., et al., *Psychosocial and functional outcomes in long-term survivors of osteosarcoma: a comparison of limb-salvage surgery and amputation*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **54**(7): p. 990-9.
604. Punzalan, M. and G. Hyden, *The role of physical therapy and occupational therapy in the rehabilitation of pediatric and adolescent patients with osteosarcoma*. Cancer Treat Res, 2009. **152**: p. 367-84.
605. Kauzlaric, N., K.S. Kauzlaric, and R. Kolundzic, *Prosthetic rehabilitation of persons with lower limb amputations due to tumour*. Eur J Cancer Care (Engl), 2007. **16**(3): p. 238-43.
606. Shehadeh, A., et al., *Standardization of rehabilitation after limb salvage surgery for sarcomas improves patients' outcome*. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2013. **6**(3-4): p. 105-11.
607. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). *S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, 2014, AWMF-Registernummer: 032/051OL*. 2014; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/> [abgerufen am: 09.11.2020].
608. Herschbach, P. and J. Weis, *Screeningverfahren in der Psychoonkologie: Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten*. 2. ed. 2010, Berlin: Deutsche Krebsgesellschaft.
609. Vodicka, E., et al., *Inclusion of patient-reported outcome measures in registered clinical trials: Evidence from ClinicalTrials.gov (2007-2013)*. Contemp Clin Trials, 2015. **43**: p. 1-9.
610. Health, U.S.D.o., et al., *Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance*. Health Qual Life Outcomes, 2006. **4**: p. 79.
611. European Medicines Agency (EMA). *The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies*. 2016; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf [abgerufen am 09.12.2019].
612. Groenvold, M., et al., *Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials-Letter*. Clin Cancer Res, 2016. **22**(22): p. 5617.
613. Kulis, D., et al., *The Use of The Eortc Item Library To Supplement Eortc Quality of Life Instruments*. Value in Health, 2017. **20**(9): p. A775.

614. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. *Erhebungsbogen Sarkomzentren - Modul im Onkologischen Zentrum der Deutschen Krebsgesellschaft*. 2018; Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html> (Vers. B2; 20.07.2018) [abgerufen am 15.04.2019].
615. Dettmers, S., et al. *Zwischenstand Expertenstandard psychosoziale Erstberatung onkologischer Patient* innen durch Soziale Arbeit in der stationären Versorgung (PEOPSA)*. in *FORUM Deutsche Krebsgesellschaft DKG* (6). 2017. Springer.
616. Weis, I., *Die Onkologische Erstberatung: Vorschlag für einen Standard zur Erstberatung onkologischer Patienten durch Soziale Arbeit*. FORUM, 2015. 30(3): p. 194-196.
617. Nationales Zertifizierungsprogramm Krebs. *Erhebungsbogen für Onkologische Spitzenzentren und Onkologische Zentren*. 2018; Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html> [abgerufen am 15.04.2019].
618. Tang, M.H., D.J. Castle, and P.F. Choong, *Identifying the prevalence, trajectory, and determinants of psychological distress in extremity sarcoma*. *Sarcoma*, 2015. 2015: p. 745163.
619. Kain, J., et al., *Lessons and Advice From Our Patients: A Focus Group of Sarcoma Survivors*. *Iowa Orthop J*, 2017. 37: p. 139-146.
620. Paredes, T., M.C. Canavarró, and M.R. Simoes, *Anxiety and depression in sarcoma patients: emotional adjustment and its determinants in the different phases of disease*. *Eur J Oncol Nurs*, 2011. 15(1): p. 73-9.
621. Paredes, T., et al., *Quality of life of sarcoma patients from diagnosis to treatments: predictors and longitudinal trajectories*. *Eur J Oncol Nurs*, 2011. 15(5): p. 492-9.
622. Paredes, T., et al., *A longitudinal study on emotional adjustment of sarcoma patients: the determinant role of demographic, clinical and coping variables*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2012. 21(1): p. 41-51.
623. Furtado, S., et al., *Patient experience after lower extremity amputation for sarcoma in England: a national survey*. *Disabil Rehabil*, 2017. 39(12): p. 1171-1190.
624. Schreiber, D., et al., *Evaluating function and health related quality of life in patients treated for extremity soft tissue sarcoma*. *Qual Life Res*, 2006. 15(9): p. 1439-46.
625. Paredes, T.F., M.C. Canavarró, and M.R. Simoes, *Social support and adjustment in patients with sarcoma: the moderator effect of the disease phase*. *J Psychosoc Oncol*, 2012. 30(4): p. 402-25.
626. Taylor, M.F. and J.A. Pooley, *Sarcoma survivors' perspectives on their body image and functional quality of life post-resection/limb salvage surgery*. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2017.
627. Haun, M.W., et al., *Early palliative care for adults with advanced cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 6: p. CD011129.
628. Adler, K., et al., *[Integration of palliative care into intensive care : Systematic review]*. *Anaesthesist*, 2017. 66(9): p. 660-666.
629. Dalgaard, K.M., et al., *Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome*. *Palliat Support Care*, 2014. 12(6): p. 495-513.
630. Davis, M.P., et al., *A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses*. *Ann Palliat Med*, 2015. 4(3): p. 99-121.
631. Gaertner, J., et al., *Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis*. *BMJ*, 2017. 357: p. j2925.
632. Hui, D., et al., *Integration of oncology and palliative care: a systematic review*. *Oncologist*, 2015. 20(1): p. 77-83.
633. Hui, D., et al., *Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review*. *Oncologist*, 2016. 21(7): p. 895-901.
634. Tassinari, D., et al., *Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature*. *Rev Recent Clin Trials*, 2016. 11(1): p. 63-71.
635. Casali, P.G., et al., *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2018. 29(Supplement_4): p. iv68-iv78.
636. Dumont, A.G., et al., *A nonrandom association of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and desmoid tumor (deep fibromatosis): case series of 28 patients*. *Ann Oncol*, 2012. 23(5): p. 1335-40.
637. Eriksson, M., et al., *Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence?* *Eur J Cancer*, 2016. 59: p. 128-133.
638. Landi, B., et al., *Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO)*. *Dig Liver Dis*, 2019. 51(9): p. 1223-1231.

639. Stroobants, S., et al., *18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec)*. Eur J Cancer, 2003. **39**(14): p. 2012-20.
640. Demetri, G.D., et al., *Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors*. J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3141-7.
641. Wang, D., et al., *Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(4): p. 1074-80.
642. Hohenberger, P. and B. Eisenberg, *Role of surgery combined with kinase inhibition in the management of gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(10): p. 2585-600.
643. Jakob, J. and P. Hohenberger, *Neoadjuvant Therapy to Downstage the Extent of Resection of Gastrointestinal Stromal Tumors*. Visc Med, 2018. **34**(5): p. 359-365.
644. Cavnar, M.J., et al., *Rectal Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) in the Era of Imatinib: Organ Preservation and Improved Oncologic Outcome*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(13): p. 3972-3980.
645. Jakob, J., et al., *Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical and multimodality therapy in the era of imatinib*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(2): p. 586-92.
646. Ronellenfitsch, U. and P. Hohenberger, *Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumors: State of the Art of Laparoscopic Resection and Surgery for M1 Tumors*. Visc Med, 2018. **34**(5): p. 367-374.
647. Ronellenfitsch, U., et al., *Perioperative and oncological outcome of laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumour (GIST) of the stomach*. Diagn Ther Endosc, 2009. **2009**: p. 286138.
648. Bachet, J.B., et al., *Diagnosis, prognosis and treatment of patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) and germline mutation of KIT exon 13*. Eur J Cancer, 2013. **49**(11): p. 2531-41.
649. Holmebakk, T., et al., *Relationship between R1 resection, tumour rupture and recurrence in resected gastrointestinal stromal tumour*. Br J Surg, 2019. **106**(4): p. 419-426.
650. Rutkowski, P., et al., *Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(7): p. 2018-27.
651. Hohenberger, P., et al., *Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour*. Br J Surg, 2010. **97**(12): p. 1854-9.
652. Dematteo, R.P., et al., *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1097-104.
653. Hohenberger, P., et al., *Quality of surgery and surgical reporting for patients with primary gastrointestinal stromal tumours participating in the EORTC STBSG 62024 adjuvant imatinib study*. Eur J Cancer, 2019. **120**: p. 47-53.
654. Joensuu, H., et al., *One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial*. JAMA, 2012. **307**(12): p. 1265-72.
655. McCarter, M.D., et al., *Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence*. J Am Coll Surg, 2012. **215**(1): p. 53-9; discussion 59-60.
656. Zhi, X., et al., *Prognostic role of microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 21541.
657. Nishida, T., et al., *The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines*. Gastric Cancer, 2016. **19**(1): p. 3-14.
658. Fletcher, C.D., et al., *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach*. Int. J. Surg. Pathol, 2002. **10**(2): p. 81-89.
659. Zhang, L., et al., *Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases*. Am. J Surg. Pathol, 2010. **34**(1): p. 53-64.
660. Novelli, M., et al., *DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours*. Histopathology, 2010. **57**(2): p. 259-270.
661. Miettinen, M., M. Majidi, and J. Lasota, *Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. Eur. J. Cancer, 2002. **38 Suppl 5**: p. S39-S51.
662. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. Semin. Diagn. Pathol, 2006. **23**(2): p. 70-83.
663. Blay, J.Y., *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29**(Supplement_4): p. iv68-iv78.
664. Joensuu, H., *Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor*. Hum Pathol, 2008. **39**(10): p. 1411-9.

665. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis, G., *Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients*. J Clin Oncol, 2010. **28**(7): p. 1247-53.
666. Cassier, P.A., et al., *Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(16): p. 4458-64.
667. Heinrich, M.C., et al., *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor*. J. Clin. Oncol, 2003. **21**(23): p. 4342-4349.
668. Debiec-Rychter, M., et al., *KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours*. Eur. J. Cancer, 2006. **42**(8): p. 1093-1103.
669. Muhlenberg, T., et al., *KIT-dependent and -independent genomic heterogeneity of resistance in gastrointestinal stromal tumors - TORC1/2 inhibition as salvage strategy*. Mol Cancer Ther, 2019.
670. Nannini, M., et al., *The progressive fragmentation of the KIT/PDGFR α wild-type (WT) gastrointestinal stromal tumors (GIST)*. J Transl Med, 2017. **15**(1): p. 113.
671. Rednam, S.P., et al., *Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(12): p. e68-e75.
672. Zhang, L., et al., *Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(1): p. 53-64.
673. Miettinen, M. and J. Lasota, *Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis*. Arch. Pathol. Lab Med, 2006. **130**(10): p. 1466-1478.
674. Joensuu, H., et al., *Effect of KIT and PDGFR α Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2017. **3**(5): p. 602-609.
675. Wozniak, A., et al., *Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(23): p. 6105-16.
676. Martin-Broto, J., et al., *Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study*. Ann Oncol, 2010. **21**(7): p. 1552-1557.
677. Joensuu, H., et al., *Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial*. J Clin Oncol, 2016. **34**(3): p. 244-50.
678. Casali, P.G., et al., *Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas*. J Clin Oncol, 2015. **33**(36): p. 4276-83.
679. Cohen, M.H., et al., *Approval summary: imatinib mesylate in the adjuvant treatment of malignant gastrointestinal stromal tumors*. Oncologist, 2010. **15**(3): p. 300-7.
680. Corless, C.L., et al., *Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial*. J Clin Oncol, 2014. **32**(15): p. 1563-70.
681. Fletcher, C.D., et al., *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. Hum Pathol, 2002. **33**(5): p. 459-65.
682. Joensuu, H., et al., *Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of a Randomized Clinical Trial After 10-Year Follow-up*. JAMA Oncol, 2020.
683. Blay, J.Y., et al., *Nilotinib versus imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (ENESTg1): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(5): p. 550-60.
684. Muler, J.H., L. Baker, and M.M. Zalupski, *Gastrointestinal stromal tumors: chemotherapy and imatinib*. Curr. Oncol Rep, 2002. **4**(6): p. 499-503.
685. Dematteo, R.P., et al., *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival*. Ann. Surg, 2000. **231**(1): p. 51-58.
686. Verweij, J., et al., *Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial*. Lancet, 2004. **364**(9440): p. 1127-1134.
687. Blanke, C.D., et al., *Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033*. J. Clin. Oncol, 2008. **26**(4): p. 626-632.

688. Heinrich, M.C., et al., *PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors*. Science, 2003. **299**(5607): p. 708-710.
689. Heinrich, M.C., et al., *Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial*. Lancet Oncol, 2020. **21**(7): p. 935-946.
690. European Medicines Agency (EMA). *Ayvakyt (avapritinib): An overview of Ayvakyt and why it is authorised in the EU*. 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ayvakyt-epar-medicine-overview_en.pdf [abgerufen am 01.10.2020].
691. Janeway, K.A., et al., *Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Res, 2007. **67**(19): p. 9084-8.
692. Robert, C., et al., *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*. N Engl J Med, 2015. **372**(1): p. 30-9.
693. Falchook, G.S., et al., *BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance*. Oncotarget, 2013. **4**(2): p. 310-5.
694. Cocco, E., M. Scaltriti, and A. Drilon, *NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(12): p. 731-747.
695. Antoch, G., et al., *Comparison of PET, CT, and Dual-Modality PET/CT Imaging for Monitoring of Imatinib (STI571) Therapy in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors*. J. Nucl. Med, 2004. **45**(3): p. 357-365.
696. Schutte, J., *Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors*. Onkologie, 2004. **45**(3): p. 357-65.
697. *Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients*. J. Clin. Oncol, 2010. **28**(7): p. 1247-1253.
698. Le Cesne, A., et al., *Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 942-9.
699. Patrikidou, A., et al., *Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial*. Ann Oncol, 2013. **24**(4): p. 1087-93.
700. Bauer, S., et al., *Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study)*. Eur J Surg Oncol, 2014. **40**(4): p. 412-9.
701. Mussi, C., et al., *Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients?* Ann Oncol, 2010. **21**(2): p. 403-8.
702. Raut, C.P., et al., *Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors*. J Clin Oncol, 2006. **24**(15): p. 2325-31.
703. Sato, S., et al., *Role of metastasectomy for recurrent/metastatic gastrointestinal stromal tumors based on an analysis of the Kinki GIST registry*. Surg Today, 2017. **47**(1): p. 58-64.
704. Ford, S.J. and A. Gronchi, *Indications for surgery in advanced/metastatic GIST*. Eur J Cancer, 2016. **63**: p. 154-67.
705. Van Glabbeke, M., et al., *Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5795-804.
706. Keung, E.Z., M. Fairweather, and C.P. Raut, *The Role of Surgery in Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors*. Curr Treat Options Oncol, 2016. **17**(2): p. 8.
707. Du, C.Y., et al., *Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China*. Eur J Cancer, 2014. **50**(10): p. 1772-8.
708. von Mehren, M. and H. Joensuu, *Gastrointestinal Stromal Tumors*. J Clin Oncol, 2018. **36**(2): p. 136-143.
709. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **368**(9544): p. 1329-38.
710. Demetri, G.D., et al., *Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(11): p. 3170-9.

711. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2006. **368**(9544): p. 1329-1338.
712. George, S., et al., *Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(11): p. 1959-68.
713. Heinrich, M.C., et al., *Mechanisms of sunitinib malate (SU) resistance in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)*. 2007. **25**(18_suppl): p. 10006-10006.
714. Gramza, A.W., C.L. Corless, and M.C. Heinrich, *Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(24): p. 7510-7518.
715. Corless, C.L., C.M. Barnett, and M.C. Heinrich, *Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology*. *Nat Rev Cancer*, 2011. **11**(12): p. 865-78.
716. Demetri, G.D., et al., *Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2013. **381**(9863): p. 295-302.
717. Poole, C.D., et al., *Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo*. *Gastric Cancer*, 2015. **18**(3): p. 627-34.
718. Blay, J.Y., et al., *Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(7): p. 923-934.
719. Kang, Y.K., et al., *Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study*. *J Clin Oncol*, 2021: p. JCO2100217.
720. Bauer, S., et al., *Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - Analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study)*. *Eur J Surg. Oncol*, 2014.
721. Shankar, S., et al., *Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate*. *Radiology*, 2005. **235**(3): p. 892-8.
722. Yamanaka, T., et al., *Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastrointestinal stromal tumor*. *J Vasc Interv Radiol*, 2013. **24**(3): p. 341-6.
723. Hakime, A., et al., *A role for adjuvant RFA in managing hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST) after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014. **37**(1): p. 132-9.
724. Jung, J.H., et al., *Safety and Efficacy of Radiofrequency Ablation for Hepatic Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumor*. *J Vasc Interv Radiol*, 2015. **26**(12): p. 1797-1802.
725. Ronellenfitsch, U., et al., *[Advanced gastrointestinal stromal tumors : What role does surgery currently play in multimodal concepts?]*. *Chirurg*, 2016. **87**(5): p. 389-97.
726. Yoon, I.S., et al., *Ultrasound-Guided Intraoperative Radiofrequency Ablation and Surgical Resection for Liver Metastasis from Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors*. *Korean J Radiol*, 2018. **19**(1): p. 54-62.
727. Pierce, D.B., et al., *Safety and Efficacy Outcomes of Embolization in Hepatic Sarcomas*. *AJR Am J Roentgenol*, 2018. **210**(1): p. 175-182.
728. Kang, Y.K., et al., *Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(12): p. 1175-82.
729. Yoo, C., et al., *Impact of imatinib rechallenge on health-related quality of life in patients with TKI-refractory gastrointestinal stromal tumours: Sub-analysis of the placebo-controlled, randomised phase III trial (RIGHT)*. *Eur J Cancer*, 2016. **52**: p. 201-8.
730. Desai, J., et al., *Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors*. *Clin. Cancer Res*, 2007. **13**(18 Pt 1): p. 5398-5405.
731. Garner, A.P., et al., *Ponatinib inhibits polyclonal drug-resistant KIT oncoproteins and shows therapeutic potential in heavily pretreated gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients*. *Clin Cancer Res*, 2014. **20**(22): p. 5745-5755.
732. Wardelmann, E., et al., *Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumours caused by multiple KIT mutations*. *Lancet Oncol*, 2005. **6**(4): p. 249-51.
733. Mir, O., et al., *Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(5): p. 632-41.
734. Reichardt, P., et al., *Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib*. *Ann Oncol*, 2012. **23**(7): p. 1680-7.

735. Joensuu, H., et al., *One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial*. JAMA, 2012. **307**(12): p. 1265-1272.
736. Joensuu, H., et al., *Gastrointestinal stromal tumor: a method for optimizing the timing of CT scans in the follow-up of cancer patients*. Radiology, 2014. **271**(1): p. 96-103.
737. Czarnecka, A.M., et al., *Epithelioid Sarcoma-From Genetics to Clinical Practice*. Cancers (Basel), 2020. **12**(8).
738. Hornick, J.L., P. Dal Cin, and C.D. Fletcher, *Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(4): p. 542-50.
739. Frezza, A.M., et al., *Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series*. JAMA Oncol, 2018. **4**(9): p. e180219.
740. Stacchiotti, S., et al., *Safety and efficacy of tazemetostat, a first-in-class EZH2 inhibitor, in patients (pts) with epithelioid sarcoma (ES) (NCT02601950)*. 2019. **37**(15_suppl): p. 11003-11003.
741. Robinson, D.R., et al., *Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing*. Nat Genet, 2013. **45**(2): p. 180-5.
742. Demicco, E.G., et al., *Risk assessment in solitary fibrous tumors: validation and refinement of a risk stratification model*. Mod Pathol, 2017. **30**(10): p. 1433-1442.
743. Stacchiotti, S., et al., *Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT)*. Ann Oncol, 2012. **23**(12): p. 3171-3179.
744. Park, M.S., et al., *Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor*. Cancer, 2011. **117**(21): p. 4939-47.
745. Kacker, C., et al., *High frequency of MYC gene amplification is a common feature of radiation-induced sarcomas. Further results from EORTC STBSG TL 01/01*. Genes Chromosomes Cancer, 2013. **52**(1): p. 93-8.
746. Fury, M.G., et al., *A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy*. Cancer J, 2005. **11**(3): p. 241-7.
747. Penel, N., et al., *Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study*. J Clin Oncol, 2008. **26**(32): p. 5269-74.
748. Schlemmer, M., et al., *Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group*. Eur J Cancer, 2008. **44**(16): p. 2433-6.
749. Young, R.J., et al., *First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials*. Eur J Cancer, 2014. **50**(18): p. 3178-86.
750. Kollar, A., et al., *Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis*. Acta Oncol, 2017. **56**(1): p. 88-92.
751. Pink, D., et al., *Treatment of angiosarcoma with pazopanib and paclitaxel: Results of the phase II trial of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-06 EVA) study*. 2018. **36**(15_suppl): p. 11570-11570.
752. Hamacher, R., et al., *Dramatic Response of a PD-L1-Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab*. 2018(2): p. 1-7.
753. Cornillie, J., et al., *Biology and management of clear cell sarcoma: state of the art and future perspectives*. Expert Rev Anticancer Ther, 2016. **16**(8): p. 839-45.
754. Schoffski, P., et al., *Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE'*. Ann Oncol, 2017. **28**(12): p. 3000-3008.
755. Judson, I., et al., *Cediranib in patients with alveolar soft-part sarcoma (CASPS): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2019. **20**(7): p. 1023-1034.
756. Stacchiotti, S., et al., *Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(3): p. 1096-104.
757. Wilky, B.A., et al., *Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial*. Lancet Oncol, 2019. **20**(6): p. 837-848.
758. Baldi, G.G., et al., *The Activity of Chemotherapy in Inflammatory Myofibroblastic Tumors: A Multicenter, European Retrospective Case Series Analysis*. Oncologist, 2020.
759. Kube, S., et al., *Inflammatory myofibroblastic tumors-A retrospective analysis of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe*. Pediatr Blood Cancer, 2018. **65**(6): p. e27012.
760. Schöffski, P., et al., *Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre,*

- single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial.* Lancet Respir Med, 2018. **6**(6): p. 431-441.
761. Kenerson, H., et al., *Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms.* Hum Pathol, 2007. **38**(9): p. 1361-71.
762. Wagner, A.J., et al., *Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors.* J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 835-40.
763. Bissler, J.J., et al., *Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet, 2013. **381**(9869): p. 817-24.
764. Ishak, K.G., et al., *Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases.* Hum Pathol, 1984. **15**(9): p. 839-52.
765. Angelini, A., et al., *Surgical treatment and results of 62 patients with epithelioid hemangioendothelioma of bone.* J Surg Oncol, 2014. **109**(8): p. 791-7.
766. Rosenbaum, E., et al., *Prognostic stratification of clinical and molecular epithelioid hemangioendothelioma subsets.* Mod Pathol, 2020. **33**(4): p. 591-602.
767. Kitaichi, M., et al., *Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression.* Eur Respir J, 1998. **12**(1): p. 89-96.
768. Tanas, M.R., et al., *Identification of a disease-defining gene fusion in epithelioid hemangioendothelioma.* Sci Transl Med, 2011. **3**(98): p. 98ra82.
769. Grotz, T.E., et al., *Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: is transplantation the only treatment option?* HPB (Oxford), 2010. **12**(8): p. 546-53.
770. Mehrabi, A., et al., *Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy.* Cancer, 2006. **107**(9): p. 2108-21.
771. Deyrup, A.T., et al., *Epithelioid hemangioendothelioma of soft tissue: a proposal for risk stratification based on 49 cases.* Am J Surg Pathol, 2008. **32**(6): p. 924-7.
772. Weitz, J., et al., *Management of primary liver sarcomas.* Cancer, 2007. **109**(7): p. 1391-6.
773. Nudo, C.G., et al., *Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: the Canadian multicentre experience.* Can J Gastroenterol, 2008. **22**(10): p. 821-4.
774. Lai, Q., et al., *Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry.* Transplantation, 2017. **101**(3): p. 555-564.
775. Sardaro, A., et al., *Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor.* Oncol Rev, 2014. **8**(2): p. 259.
776. Sybert, D.R., et al., *Seven-year follow-up of vertebral excision and reconstruction for malignant hemangioendothelioma of bone.* Spine (Phila Pa 1976), 1995. **20**(7): p. 841-4.
777. Albakr, A., et al., *Epithelioid hemangioendothelioma of the spine: case report and review of the literature.* J Spine Surg, 2017. **3**(2): p. 250-259.
778. Chevreaux, C., et al., *Sorafenib in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: a phase 2 study by the French Sarcoma Group (GSF/GETO).* Cancer, 2013. **119**(14): p. 2639-44.
779. Stacchiotti, S., et al., *Activity of sirolimus in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: A case-series analysis within the Italian rare cancer network.* Cancer, 2020.
780. Stacchiotti, S., et al., *Epithelioid hemangioendothelioma, an ultra-rare cancer: a consensus paper from the community of experts.* ESMO Open, 2021. **6**(3): p. 100170.
781. Shek, T.W., et al., *Follicular dendritic cell tumor of the liver. Evidence for an Epstein-Barr virus-related clonal proliferation of follicular dendritic cells.* Am J Surg Pathol, 1996. **20**(3): p. 313-24.
782. Shinagare, A.B., et al., *Primary follicular dendritic cell sarcoma of liver treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen and surgery.* J Clin Oncol, 2011. **29**(35): p. e849-51.
783. Shinde, R.S., et al., *Solitary fibrous tumor of the liver - An unusual entity: A case report and review of literature.* Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2018. **22**(2): p. 156-158.
784. Tokarskaya, Z.B., et al., *Influence of alpha and gamma radiations and non-radiation risk factors on the incidence of malignant liver tumors among Mayak PA workers.* Health Phys, 2006. **91**(4): p. 296-310.
785. Sharp, G.B., *The relationship between internally deposited alpha-particle radiation and subsite-specific liver cancer and liver cirrhosis: an analysis of published data.* J Radiat Res, 2002. **43**(4): p. 371-80.
786. Baker, K.S., et al., *Total body irradiation dose and risk of subsequent neoplasms following allogeneic hematopoietic cell transplantation.* Blood, 2019. **133**(26): p. 2790-2799.

787. Tripke, V., et al., *Surgical therapy of primary hepatic angiosarcoma*. BMC Surg, 2019. **19**(1): p. 5.
788. Putra, J. and K. Ornvold, *Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a concise review*. Arch Pathol Lab Med, 2015. **139**(2): p. 269-73.
789. Lenze, F., et al., *Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in adults*. Cancer, 2008. **112**(10): p. 2274-82.
790. Kirkham, J.C., et al., *Leiomyoma and leiomyosarcoma arising from the round ligament of the uterus*. J Am Coll Surg, 2008. **207**(3): p. 452.
791. Thomas, K.L., et al., *Paratesticular Liposarcoma Masquerading as an Inguinal Hernia*. Urology, 2018. **113**: p. e5-e6.
792. Keenan, R.A., et al., *Paratesticular sarcomas: a case series and literature review*. Ther Adv Urol, 2019. **11**: p. 1756287218818029.
793. Rodriguez, D., et al., *Primary spermatic cord tumors: disease characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes*. Urol Oncol, 2014. **32**(1): p. 52 e19-25.
794. Priemer, D.S., et al., *Paratesticular Soft-Tissue Masses in Orchiectomy Specimens: A 17-Year Survey of Primary and Incidental Cases From One Institution*. Int J Surg Pathol, 2017. **25**(6): p. 480-487.
795. Kryvenko, O.N., et al., *Dedifferentiated liposarcoma of the spermatic cord: a series of 42 cases*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(9): p. 1219-25.
796. Ballo, M.T., et al., *Spermatic cord sarcoma: outcome, patterns of failure and management*. J Urol, 2001. **166**(4): p. 1306-10.
797. Catton, C., et al., *Paratesticular sarcoma: failure patterns after definitive local therapy*. J Urol, 1999. **161**(6): p. 1844-7.
798. Radaelli, S., et al., *Prognostic factors and outcome of spermatic cord sarcoma*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(11): p. 3557-63.
799. Coleman, J., et al., *Adult spermatic cord sarcomas: management and results*. Ann Surg Oncol, 2003. **10**(6): p. 669-75.
800. Murray, K.S., et al., *Importance of wide re-resection in adult spermatic cord sarcomas: Report on oncologic outcomes at a single institution*. J Surg Oncol, 2018. **117**(7): p. 1464-1468.
801. Khandekar, M.J., et al., *Paratesticular liposarcoma: unusual patterns of recurrence and importance of margins*. Ann Surg Oncol, 2013. **20**(7): p. 2148-55.
802. Rodriguez, D. and A.F. Olumi, *Management of spermatic cord tumors: a rare urologic malignancy*. Ther Adv Urol, 2012. **4**(6): p. 325-34.
803. Fagundes, M.A., et al., *The management of spermatic cord sarcoma*. Cancer, 1996. **77**(9): p. 1873-6.
804. Bozzini, G., et al., *Feasibility and safety of conservative surgery for the treatment of spermatic cord leiomyosarcoma*. Int J Surg, 2015. **24**(Pt A): p. 81-4.
805. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1.* 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.
806. Sarcoma National Managed Clinical Network, N., South East and West of Scotland Cancer Networks *Audit Report Sarcoma Quality Performance Indicators. Clinical Audit Data: 01 April 2014 to 31 March 2015.* 2016.