

# FORTBILDUNG

Im Wandel begriffen

## Palliative Systemtherapie des metastasierten Weichteil-Sarkoms

Weichteilsarkome gehören zur grossen Gruppe der onkologischen „orphan diseases“ und Patienten mit diesen Erkrankungen sollten heute immer im Kontakt mit einem darin spezialisierten multiprofessionellen Team behandelt werden. Patienten mit Weichteilsarkom können erfreulicherweise ja in der Mehrzahl primär durch Chirurgie und Radiotherapie kurativ behandelt werden. Einige noch nicht metastasierte Tumore können aber bereits primär inoperabel sein und letztlich trotz Einsatz aller Therapiemodalitäten wie Chemo- und Radiotherapie und tentativer Resektion palliativ bleiben, d.h. lokal persistieren und dann metastasieren.

Les sarcomes des tissus mous font partie du grand groupe des « orphan diseases » oncologiques et les patients atteints de ces maladies devrait maintenant toujours être traités en contact avec une équipe spécialisée multiprofessionnelle. Heureusement la majorité des patients atteints de sarcome des tissus mous peuvent principalement être traités par chirurgie et radiothérapie à visée curative. Certaines tumeurs pas encore métastatiques peuvent être primairement inopérables et, finalement, malgré l'utilisation de toutes les modalités de traitement tels que la chimiothérapie et la radiothérapie et la résection tentative, restent palliatifs, c.-à-dire persister localement, puis métastaser.



Prof. Dr. med. Thomas Cerny  
St. Gallen

Eine meist eher frühe Metastasierung ist besonders häufig bei high-grade Sarkomen aber Spätmetastasierungen auch nach 10 Jahren kommen vor z. B. beim Synovialsarkom (1, 2). Allgemein ist zu beachten, dass in palliativen Situationen das Beschwerdebild des Patienten und die drohenden Komplikationen im Vordergrund unserer therapeutischen Überlegungen stehen müssen. So ist bei beschwerdefreien Patienten trotz progredienten Metastasen nicht immer eine Therapie angezeigt. Dies gilt insbesondere bei asymptomatischen Patienten mit multiplen Lungenmetastasen, wo gerade bei langsam wachsenden multiplen Metastasen manchmal sogar mehrere Jahre zugewartet werden kann bis zur Systemtherapie.

Bei solitären und einigen wenigen Metastasen z.B. der Lungen insbesondere bei langsamem Tumorwachstum oder später Metastasierung ist aber eine Resektion zu erwägen. Hier ist die Erfahrung des behandelnden Teams für die Indikationsstellung und den Erfolg entscheidend und solche Patienten sollten in den dafür spezialisierten Zentren behandelt werden.

### Palliative Systemtherapie

Die palliative Systemtherapie befindet sich heute in einem bemerkenswerten Wandel: In Kenntnis der mehr als 60 verschiedenen histologischen und molekulargenetisch definierten Subtypen mit

unterschiedlichem biologischen Verhalten, Prognose und Chemosensitivität werden Chemotherapien vermehrt subtypengerecht und entsprechend molekular definierter Zielstrukturen untersucht und eingesetzt.

So kann heute Tabelle 1 für eine erste Abschätzung dienen, welche Medikamente bei welchen histologischen Subtypen in erster Linie eingesetzt werden sollten. Dabei ist zu beachten, dass für viele dieser Substanzen keine Zulassungsstudien durchgeführt wurden, da es ja seltene Entitäten sind und es sich somit meist um eine „off label use (OLU)“ Indikation handelt. Hierfür muss vor Behandlungsbeginn bei den Krankenversicherern eine Kostengutsprache eingeholt werden.

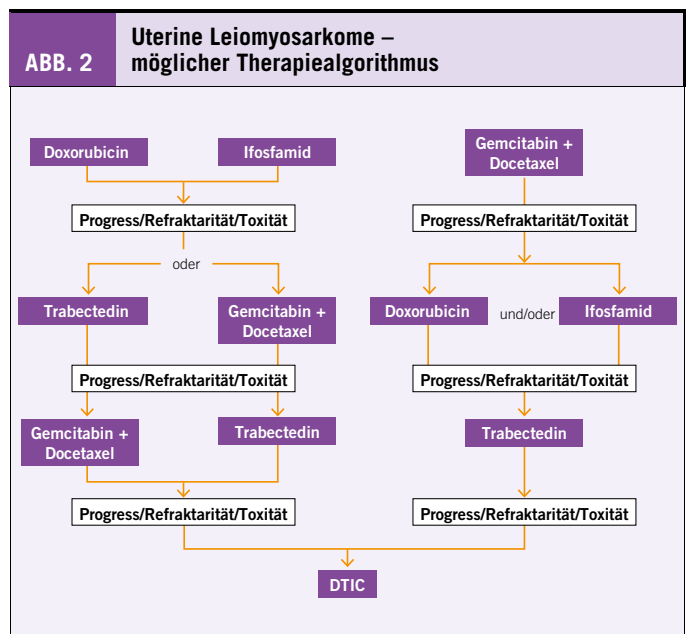
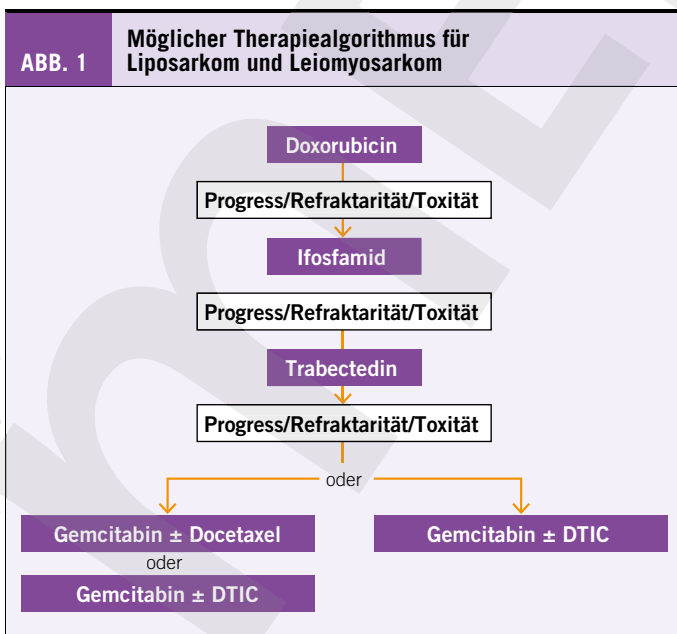
In der Praxis zeigt es sich immer wieder, dass die Evaluation des Ansprechens bei Weichteilsarkomen besonders schwierig ist und immer wieder zu falschen Interpretationen führen kann. So kann als Folge des Ansprechens ein Tumor initial sogar eine Grössenzunahme aufweisen. Zur Evaluation des Tumoransprechens stehen neben den RECIST Version 1.1 Kriterien auch die sog. Choi Kriterien zur Verfügung, bei denen neben der Grössen- auch eine Dichtemessung in die Beurteilung einfließt. Im klinischen Alltag haben sich die Choi Kriterien aber bislang nicht durchgesetzt.

### Standardtherapie Anthrazyklin Adriamycin

Standardtherapie bei metastasierten Weichteilsarkomen ist das Anthrazyklin Adriamycin, welches normalerweise alle 3 Wochen in einer Dosis von > 70mg/m<sup>2</sup> verabreicht wird. Die Ansprechraten für die Erstlinientherapie mit Adriamycin liegen zwischen 16% und 27% mit einem medianen Gesamtüberleben von 7.7 bis 12.0 Monaten (3). Limitierend bezüglich Dosis sind Myelosuppression und bezüglich Therapiedauer vor allem die kumulative Kardiotoxizität. Kombinations-Chemotherapien sind einer Monotherapie mit Adriamycin zwar bezüglich der Ansprechrate aber nicht bezüglich des Gesamtüberlebens überlegen, so dass bei der Therapieentscheidung zwischen Wichtigkeit des Tumoransprechens und Inkaufnahme von Toxizität durch eine Kombinations-Chemotherapie abgewogen werden muss.

TAB. 1 Palliative Systemtherapie	
Tumortyp	Eventuelle Therapieoptionen <sup>1</sup>
Synovialsarkom	Ifosfamid + Adriamycin, Trabectedin
Liposarkom	Adriamycin, Ifosfamid, Trabectedin, Gemcitabin ±Docetaxel, DTIC
Leiomyosarkome	Adriamycin, Ifosfamid, Gemcitabin ±Docetaxel, Trabectedin, DTIC
uterine Leiomyosarkome	Adriamycin (±DTIC / ±Ifosfamid), Gemcitabin + Docetaxel, Ifosfamid, Trabectedin
Endometriale Stromasarkome (low-grade)	Aromataseinhibitoren, Gestagene, GnRH-Analoga
Gastrointestinale Stromatumoren	Imatinib, Sunitinib
Dermatofibrosarcoma protuberans (t:17;12)	Imatinib
Desmoide	NSAID, Tamoxifen, Interferon, (lipos.) Adriamycin, Vinca-Alkaloide., Methotrexat, Imatinib, Sorafenib
Angiosarkome (Haut/Kopf)	Adriamycin, Paclitaxel, Gemcitabin ±Taxan, Vinorelbin, Sorafenib, Bevacizumab*
Non-Lipo/Non-LMS (MFH; pleomorphe, undifferenzierte Sarkome, NOS, etc)	Adriamycin+Ifosfamid, Gemcitabin ±Docetaxel, Trabectedin, Sorafenib?*
Rhabdomyosarkome	Adriamycin/Actinomycin-D, Oxazophosphorine, Vincristin, Topoisomerase-I-Inhibitoren
Alveolarzellsarkom	Sunitinib*, Cediranib*
MPNST	Adriamycin, Ifosfamid, Gemcitabin ±Vinorelbin, Sorafenib*, platinhaltige Kombinationen
Solitärer fibröser Tumor	Temozolomid+Bevacizumab, Sunitinib, Adriamycin, Ifosfamid
Tenosynovialer Riesenzelltumor/	
Pigmentierte villonoduläre Synovitis	Imatinib
Chordome	Imatinib, Sunitinib*, Erlotinib*

1: nach DGHO Onkopedia www.dgho-onkopedia.de



### Ifosfamid als Monotherapie

Ifosfamid als Einzelsubstanz erreicht Ansprechraten von 20% bis 25% (4). Gemäss einer retrospektiven Analyse der Erstlinientherapie mit Ifosfamid als Monotherapie oder in Kombination profitieren Patienten mit Liposarkomen weniger von Ifosfamid haltigen Therapien als von Adriamycin alleine, wohingegen Patienten mit Synovialsarkomen bezüglich Ansprechraten eher einen Vorteil durch Ifosfamid-Kombination erzielen (5).

### Gemcitabin plus Docetaxel

Die Behandlung von Leiomyosarkomen mit Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel im Rahmen einer Phase-2 Studie erbrachte Ergebnisse, die zur weiteren Evaluation dieser Therapie führten und sie zum festen Bestandteil der Weichteilsarkom Therapie werden liess (6). Derzeit wird eine Phase-3 Studie vom Medical Research Council (MRC) in England zum Vergleich einer palliativen Erstlinientherapie mit Adriamycin vs. Gemcitabine/Docetaxel durchgeführt (7).

### Trabectedin

Trabectedin ist ein wirksames Medikament bei metastasierten Weichteilsarkomen, dies wurde in mehreren Phase-2 Studien gezeigt (8) (9) (10).

Besonders überzeugend sind die Ergebnisse bei myxoiden Liposarkomen: In einer retrospektiven Studie wurden eine objektive Ansprechraten von 51% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 14 Monaten erreicht (11). Die neoadjuvante Behandlung mit Trabectedin bei lokal fortgeschrittenen myxoiden Liposarkomen ergab eine pCR Rate von 13% und eine ORR-Rate von 24% bei 23 auswertbaren Patienten (12).

### Oraler Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib

Für Pazopanib, einen oralen Tyrosinkinaseinhibitor, läuft derzeit das Zulassungsverfahren in der Schweiz für die Behandlung von Weichteilsarkomen und bis zum Zeitpunkt der Registrierung gibt es ein Named Patient Programm. Im Rahmen der PALETTE Phase-3 Studie erwies sich Pazopanib als wirksam bei verschiedenen Subtypen des Weichteilsarkoms. Das progressionsfreie Überleben betrug 4.6 Monate (13).

### Zusammenfassung und Ausblick

Adriamycin alleine oder in Kombination mit Ifosfamid ist weiterhin die Standardtherapie des metastasierten Weichteilsarkoms. Unsere Kenntnisse von histologischen und molekularen Unterschieden der Weichteilsarkome veranlassen uns jedoch andere Erst- und Zweitlinienchemotherapien zu prüfen und vermehrt auch ohne Vorliegen

von Phase-3 Daten im klinischen Alltag einzusetzen. Insbesondere Trabectedin, Gemcitabin und Taxane haben bereits einen festen Platz als therapeutische Optionen. Neue Medikamente sind in Entwicklung oder stehen vor der Zulassung. Die Website Onkopedia der DGHO [www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de) ist eine hilfreiche Orientierung für den Arzt über die therapeutischen Optionen.

Internationale Kollaboration bei Studien ermöglicht auch bei dieser seltenen Tumorerkrankung differenzierte Therapiealgorithmen für die Zukunft zu erstellen.

**Prof. Dr. med. Thomas Cerny**  
**Dr. med. Christian Rothermundt**  
 Klinik für Onkologie/Hämatologie  
**Dr. med. Paul Martin Putora**  
 Klinik für Radio-Onkologie  
 Kantonsspital St. Gallen  
 Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen  
[thomas.cerny@kssg.ch](mailto:thomas.cerny@kssg.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Die genaue histologische Diagnose des Sarkomtyps ist entscheidend für die Wahl der palliativen Chemotherapie
- ◆ Für die > 50 Sarkom-Entitäten gibt onkopedia ([www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)) wertvolle Hinweise für die optimale Therapiewahl der Subtypen
- ◆ Adriamycin und Ifosfamid sind weiterhin die Standardmedikamente für die 1. Linien Systemtherapie
- ◆ Neuere Medikamente wie Trabectedin, Gemcitabin, Taxotere, Imatinib, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib u.a. sind bei gewissen Subtypen besonders aktiv

#### Messages à retenir

- ◆ Le diagnostic histologique exacte du type de sarcome est déterminant pour le choix de la chimiothérapie palliative
- ◆ Pour plus de 50 entités de sarcomes onkopedia ([www.dgho-onkopedia.de](http://www.dgho-onkopedia.de)) donne des informations précieuses pour le choix optimal de la thérapie des sous-types Adriamycine et l'ifosfamide sont toujours les médicaments standard pour la thérapie de première ligne
- ◆ Les médicaments plus récents tels que la trabectedine, la gemcitabine, le taxotère, l'imatinib, sunitimib, sorenafib, y compris le pazopanib sont particulièrement actifs dans certains sous-types

**Literatur:**

1. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol.* 1996 May;14(5):1679-89.
2. Krieg AH, Hefti F, Speth BM, Jundt G, Guillou L, Exner UG, von Hochstetter AR, Cserhati MD, Fuchs B, Mouhsine E, Kaelin A, Klenke FM, Siebenrock KA. Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors. *Ann Oncol.* 2011 Feb;22(2):458-67. Epub 2010 Aug 17.
3. Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single-agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma can still be considered standard care. *Oncologist.* 2005 Nov-Dec;10(10):833-41. Review.
4. Scurr, M. Histology-driven chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2011 Mar;12(1):32-45. Review.
5. Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, Krarup-Hansen A, Rodenhuis S, Le Cesne A, Hogendoorn PC, Verweij J, Blay JY. 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 EORTC-STBSG. *Eur J Cancer.* 2010 Jan;46(1):72-83.
6. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, Sabbatini P, Tong W, Barakat R, Spriggs DR. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 15;20(12):2824-31.
7. [www.ctc.ucl.ac.uk/TrialDetails.aspx?TrialID=23&TrialName=GeDDiS](http://www.ctc.ucl.ac.uk/TrialDetails.aspx?TrialID=23&TrialName=GeDDiS). [Online]
8. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, Quigley MT, Merriam P, Canniff J, Goss G, Matulonis U, Maki RG, Lopez T, Puchalski TA, Sancho MA, Gomez J, Guzman C, Jimeno J, Demetri GD. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 15;22(8):1480-90.
9. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, Lorigan P, Rodenhuis S, Ray-Coquard I, Bonvalot S, Collin F, Jimeno J, Di Paola E, Van Glabbeke M, Nielsen OS. 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 Jan 20;23(3):576-84.
10. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, Manola J, Ryan DP, Harmon D, Puchalski TA, Goss G, Seiden MV, Waxman A, Quigley MT, Lopez T, Sancho MA, Jimeno J, Guzman C, Demetri GD. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5484-92.
11. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A, Sanfilippo R, Caseri P, Collini P, Dileo P, Spreafico C, Stacchiotti S, Tamborini E, Tercero JC, Jimeno J, D'Incalci M, Gronchi A, Fletcher JA, Pilotti S, Casali PG. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8(7):595-602.
12. Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S, Pilotti S, Ferrari S, Hohenberger P, Hohl RJ, Demetri GD, Le Cesne A, Lardelli P, Pérez I, Nieto A, Tercero JC, Alfaro V, Tamborini E, Blay JY. Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. *Ann Oncol.* 2012 Mar;23(3):771-6. Epub 2011 Jun 3.
13. Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, Kim D, Bui Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji M, Dei Tos AP, Hohenberg P. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr LBA10002).