



Aktuelle Aspekte in der operativen und medikamentösen Behandlung der Sarkome der Frau

J. Sehouli

Charité Comprehensive Cancer Center
Europäischen Kompetenzzentrum für Eierstockkrebs (EKZE)
Direktor der Klinik für Gynäkologie
Charité/ Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin

Adult Soft Tissue Sarcoma

Soft tissue sarcomas include the following tumors:

- Alveolar soft-part sarcoma.
- Angiosarcoma.
- Dermatofibrosarcoma protuberans.
- Epithelioid sarcoma.
- Extraskeletal chondrosarcoma.
- Extraskeletal osteosarcoma.
- Fibrosarcoma.
- Gastrointestinal stromal tumor (GIST).
- Leiomyosarcoma.
- Liposarcoma.
- Malignant fibrous histiocyoma.
- Malignant hemangiopericytoma.
- Malignant mesenchymoma.
- Malignant schwannoma.
- Malignant peripheral nerve sheath tumor.
- Peripheral neuroectodermal tumors.
- Rhabdomyosarcoma.
- Synovial sarcoma.
- Sarcoma, NOS (not otherwise specified).



Uterussarkome

Leiomyosarkome:

(27%)

- im Myometrium
- in Myomem

Stromatogene Sarkome:

(26%)

- reine Stromasarkome
- endometriale Stromasarkome
- Adenosarkome

Gemischte mesodermale Tumoren:

(30%)

- Karzinosarkome m. homolog.Anteilen
- Karzinosarkome m. heterolog. Anteilen
- Heterologe Sarkome

Seltene Uterussarkome:

- Sarcoma botryoides
- Maligne Gefäßgeschwülste
- Lymphome

Weichteilsarkome – Ausbreitungs-/ Rückfallmuster

Lokal: **10-35%**

Hämatogen **24%**

davon

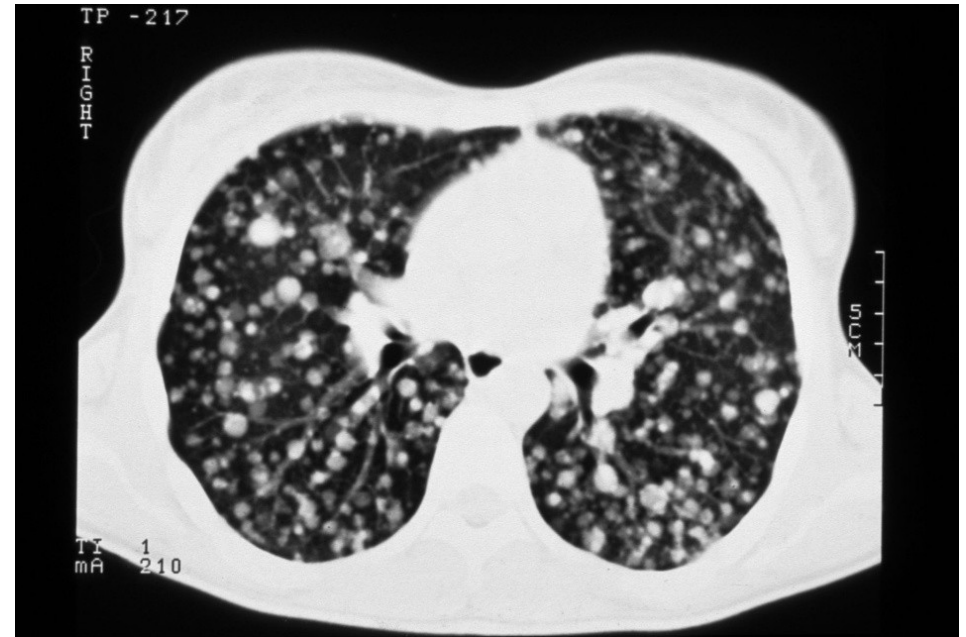
Lunge: **57% - 73%**

Lunge allein: **38% - 65%**

Lunge + andere: **8% - 19%**

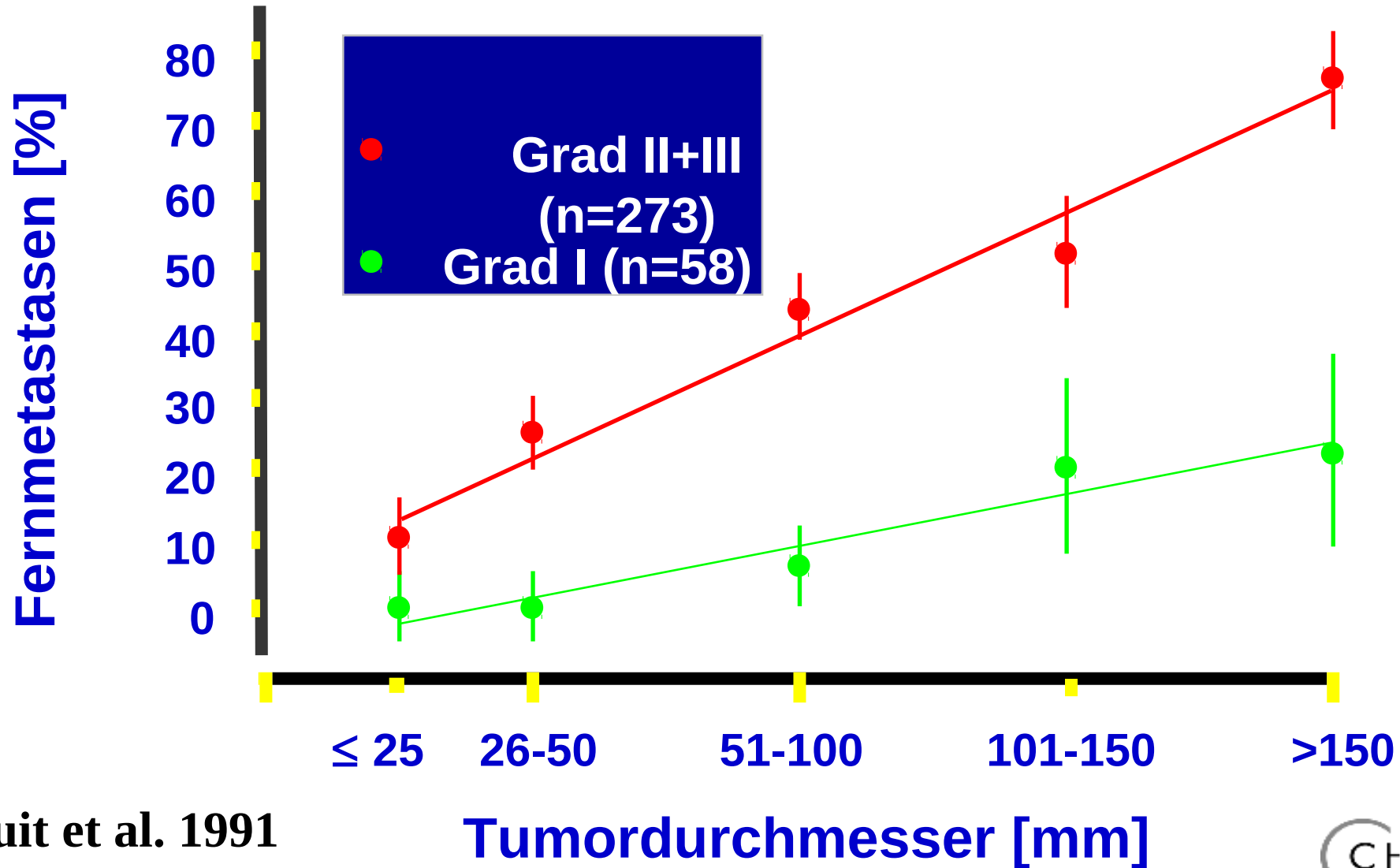
Knochen: **8% - 24%**

subkutan: **5% - 24%**



Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Patienten mit lokal kontrollierten Weichteilsarkomen (5 J.)



Suit et al. 1991

Änderung der TNM/FIGO Klassifikation

TNM Clinical Classification

Leiomyosarcoma, Endometrial stromal sarcoma

T – Primary Tumour

TNM categories	FIGO Stage	Definition
T1	I	Tumour limited to the uterus
T1a	IA	Tumour 5 cm or less in greatest dimension
T1b	IB	Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T2	II	Tumour extends beyond the uterus, within the pelvis
T2a	IIA	Tumour involves adnexa
T2b	IIB	Tumour involves other pelvic tissues
T3	III	Tumour involves abdominal tissues
T3a	IIIA	One site
T3b	IIIB	More than one site
N1	IIIC	Metastasis to regional lymph nodes
T4	IVA	Tumour invades bladder or rectal mucosa
M1	IVB	Distant metastasis

Neue Klassifikation:

Es wird nur noch zwischen Stadien T1a und T1b unterschieden. Ausschlaggebend ist nicht mehr der Anteil der Myometrium-infiltration, sondern die Ausdehnung < 5 cm oder > 5 cm

Alte Klassifikation:

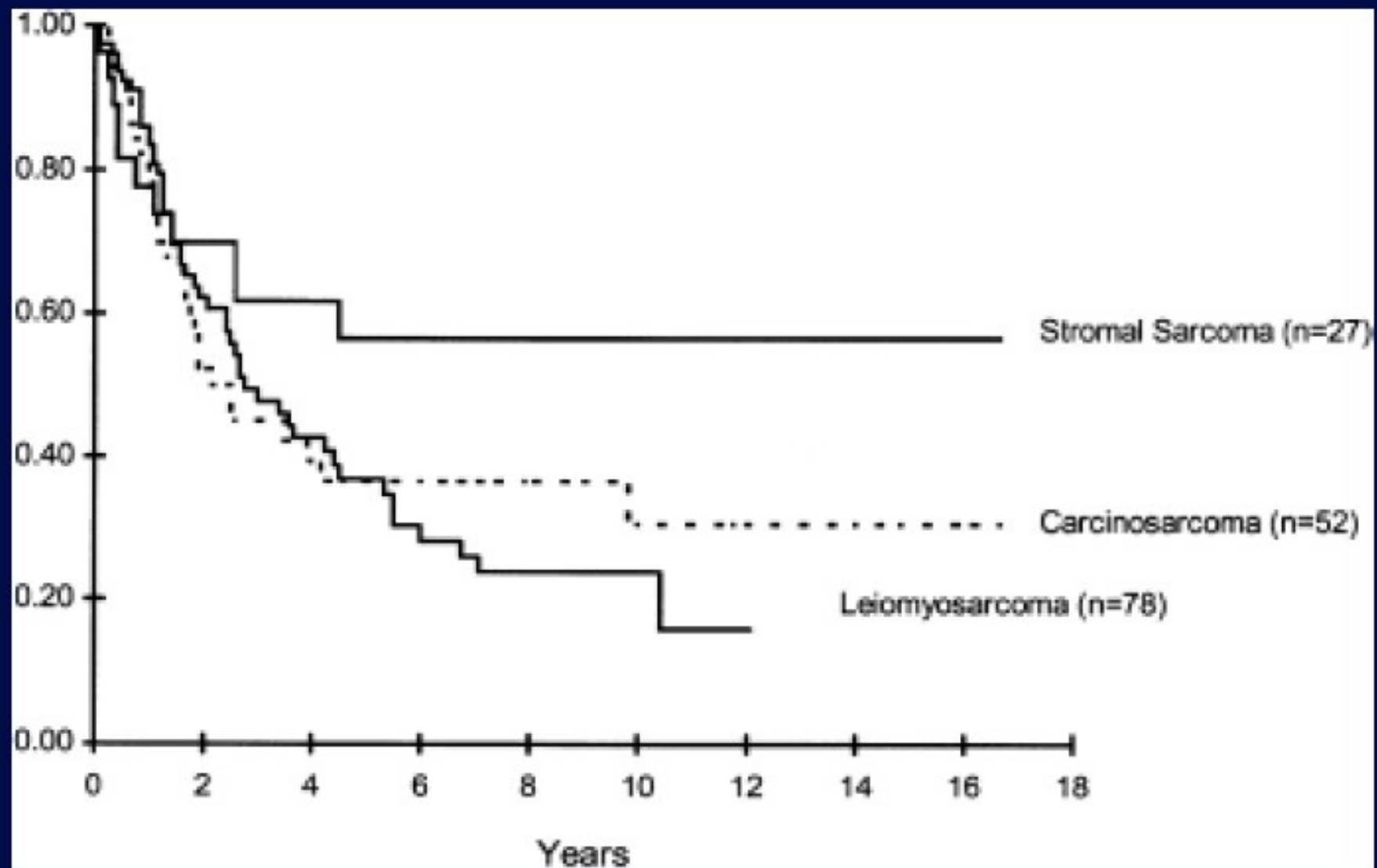
Stage IA: tumor limited to endometrium.
 Stage IB: invasion to less than 50% of the myometrium.
 Stage IC: invasion to more than 50% of the myometrium.

Uterussarkome

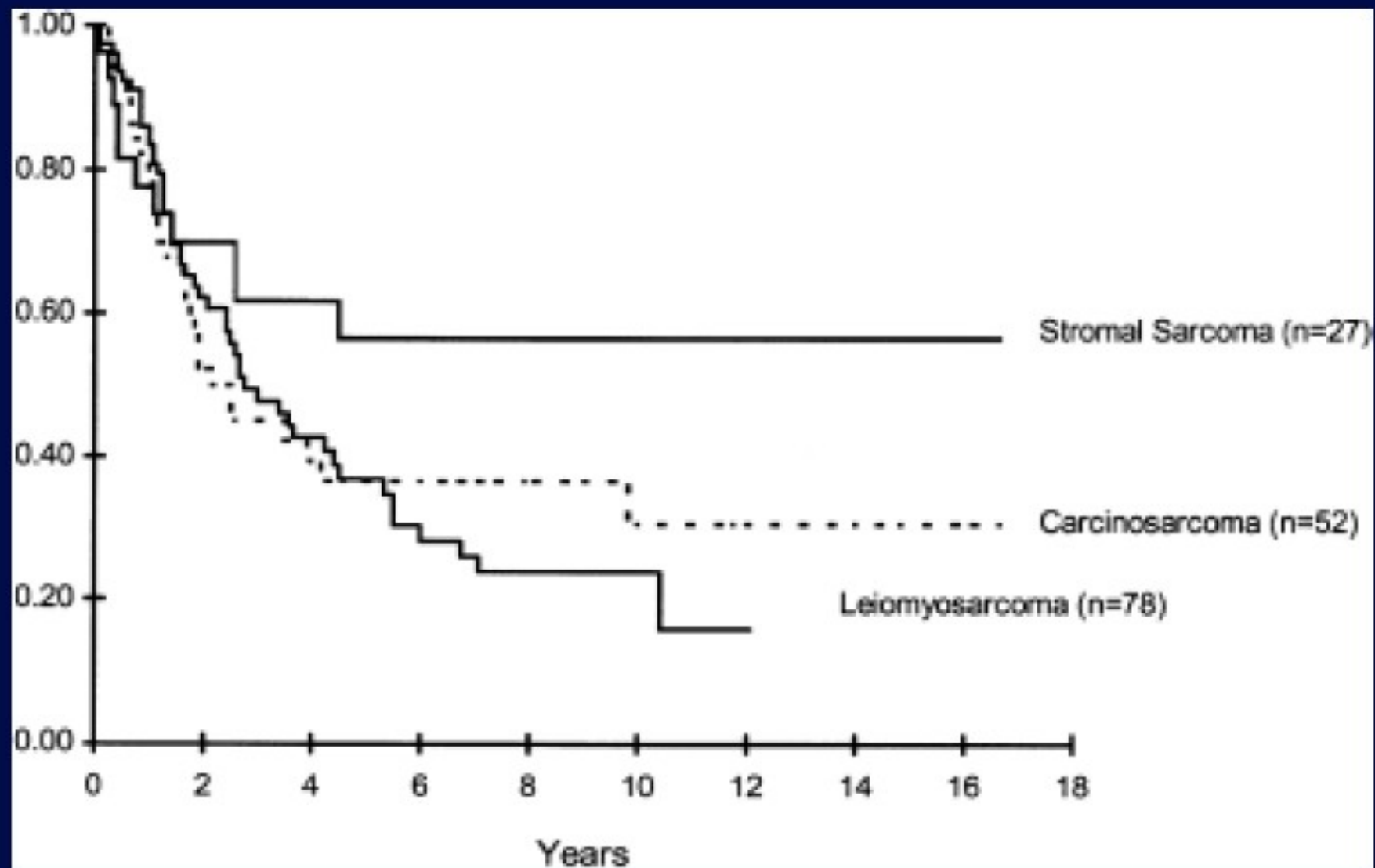
die häufigsten histologischen Typen der Uterus Sarkome :

- 1) Karzinosarkom (mixed mesodermal sarcomas 50%).
- 2) Leiomyosarkom (LMS) (30%).
- 3) Endometrial Stromasarkom (15%).

Prognose uteriner Sarkome



Prognose uteriner Sarkome



Anmeldung erbeten per Fax (030-450 546 932)
oder e-Mail (ambulanz-frauenklinik-cvk@charite.de)

Uterusmyome und -Sarkome:

- Charité Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Gynäkologie
Hörsaal 6, Mittelallee 10



Fahrverbindung: U9 bis Amrumer Straße
Bus 221 bis Amrumer Straße, Bus 106 bis Virchow-Klinikum
S 41/42 bis Westhafen, Tram M13/50 bis Virchow-Klinikum

Fortbildungspunkte sind bei der ÄK Berlin beantragt

Mit freundlicher Unterstützung von PharmaMar



Unklarheiten, Gewissheiten, Konsequenzen



Interdisziplinäre
Fortbildungsveranstaltung
der Klinik für Gynäkologie

Charité Campus Virchow-Klinikum
Hörsaal 6, Mittelallee 10
27. März 2013 16.00-19.00 Uhr

Terminologie nach WHO

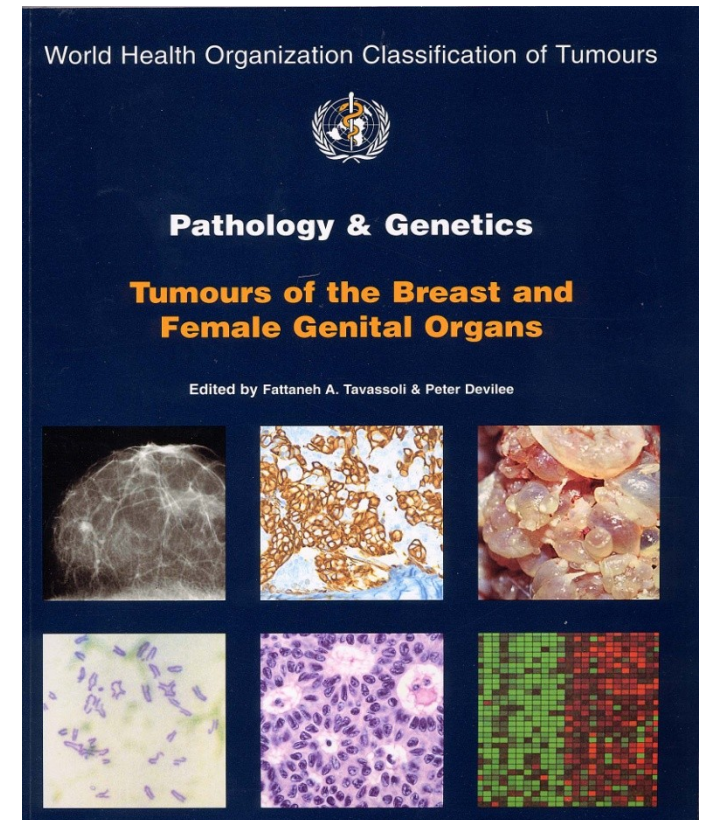
Maligner Müllerscher Mischtumor (MMMT)

WHO 2003 - Definition

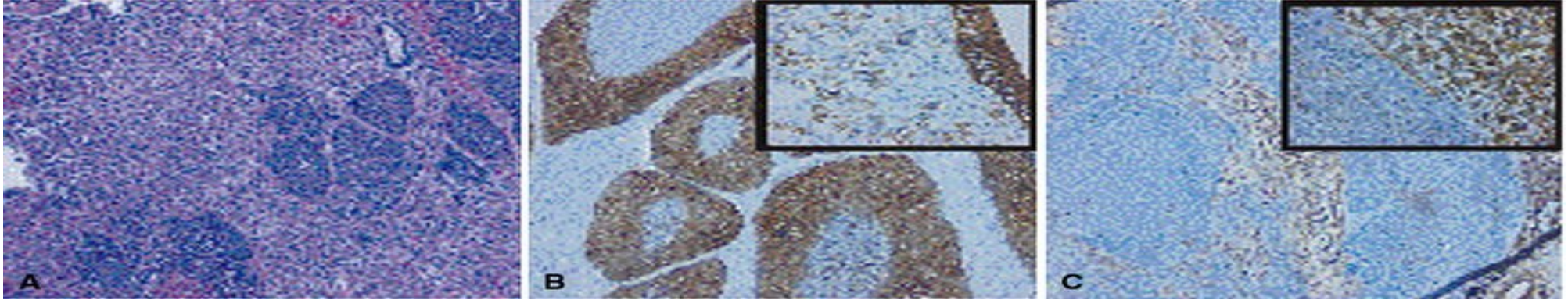
“A highly aggressive neoplasm containing malignant epithelial and mesenchymal elements.”

Synonyme:

- Karzinosarkom
- maligner mesodermaler Mischtumor
- metaplastisches Karzinom



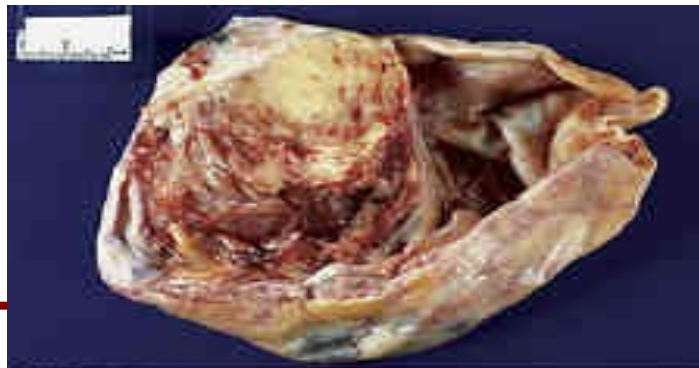
Karzinosarkom (MMMT)



- Ca. 60% der uterinen Sarkome
- Altersgipfel in Postmenopause
- Polypöse Tumore, die ggf. aus dem CK prolabieren
- Biphasischer Tumor:
 - Karzinomatöse Komponente zumeist endometrioid
 - Sarkomatöse Komponente zumeist homolog, seltener heterolog
- Wichtigstes Prognosekriterium ist das Tumorstadium

Häufigkeit

- 1.5 % (0.6-3%) aller Ovarialtumoren
- 2.3% aller Uterustumoren
- Sehr selten: andere Lokalisationen (Cervix, Vagina)



Maligne Müller-Mischtumoren

Malignant mixed mesodermal tumors (MMMTs)

-OVAR

Medianes Gesamtüberleben

FIGO	I	75,5 Monate
	II	5,1 Monate
	III	8,5 Monate
	IV	5,5 Monate

Brown et al/ Cancer. 2004 May 15;100(10):2148-53.

Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center.

MMMTs – Ähnlichkeit mit Karzinomen - Klinisches Bild

FIGO-Stadium	endometriale Karzinome	MMMTs	Uterus-sarkome
Risikofaktoren	Östrogene Adipositas Tamoxifen	Östrogene Adipositas Tamoxifen Z.n. Radiatio	
Metasta-sierung	v.a. lymphatisch	v.a. lymphatisch	v.a. hämatogen
Rezidive	v.a. lokal, hämatogen	v.a. lokal, peritoneal	Fern- metastasen

Maligne Müller-Mischtumoren

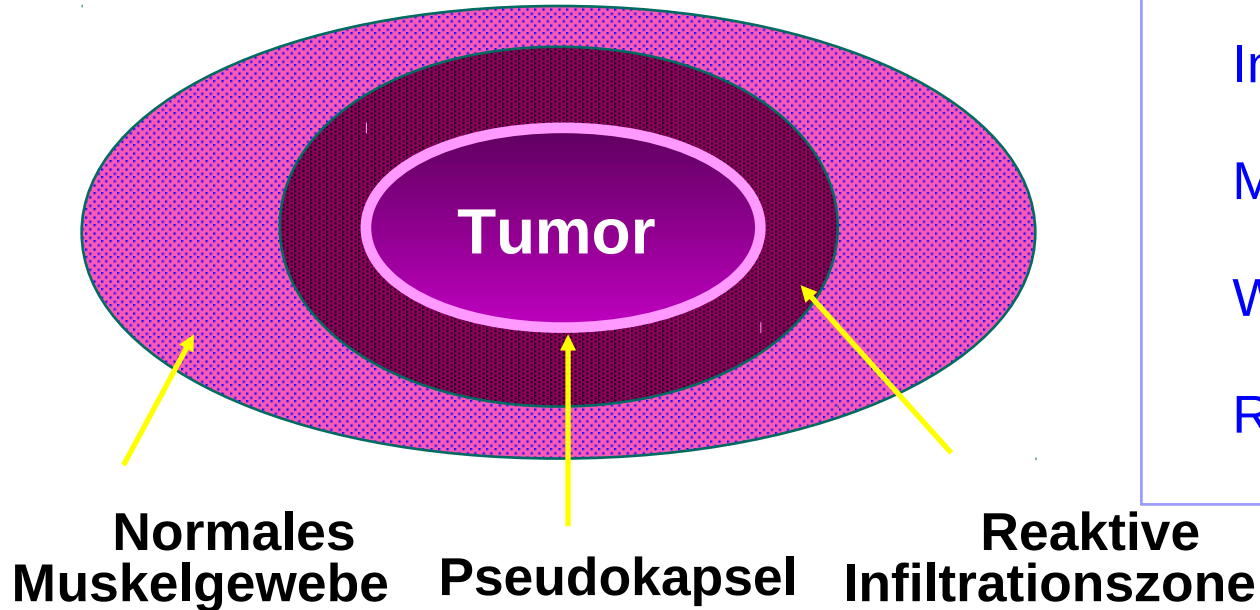
Malignant mixed mesodermal tumors (MMMTs)

Prognosefaktoren:
Stadium,
Invasionstiefe,
Nodalstatus,
Grading

Mayor et al/ A Gynecologic Oncology Group study, 1993

Weichteilsarkome im Erwachsenenalter

Chirurgische Therapiestrategien

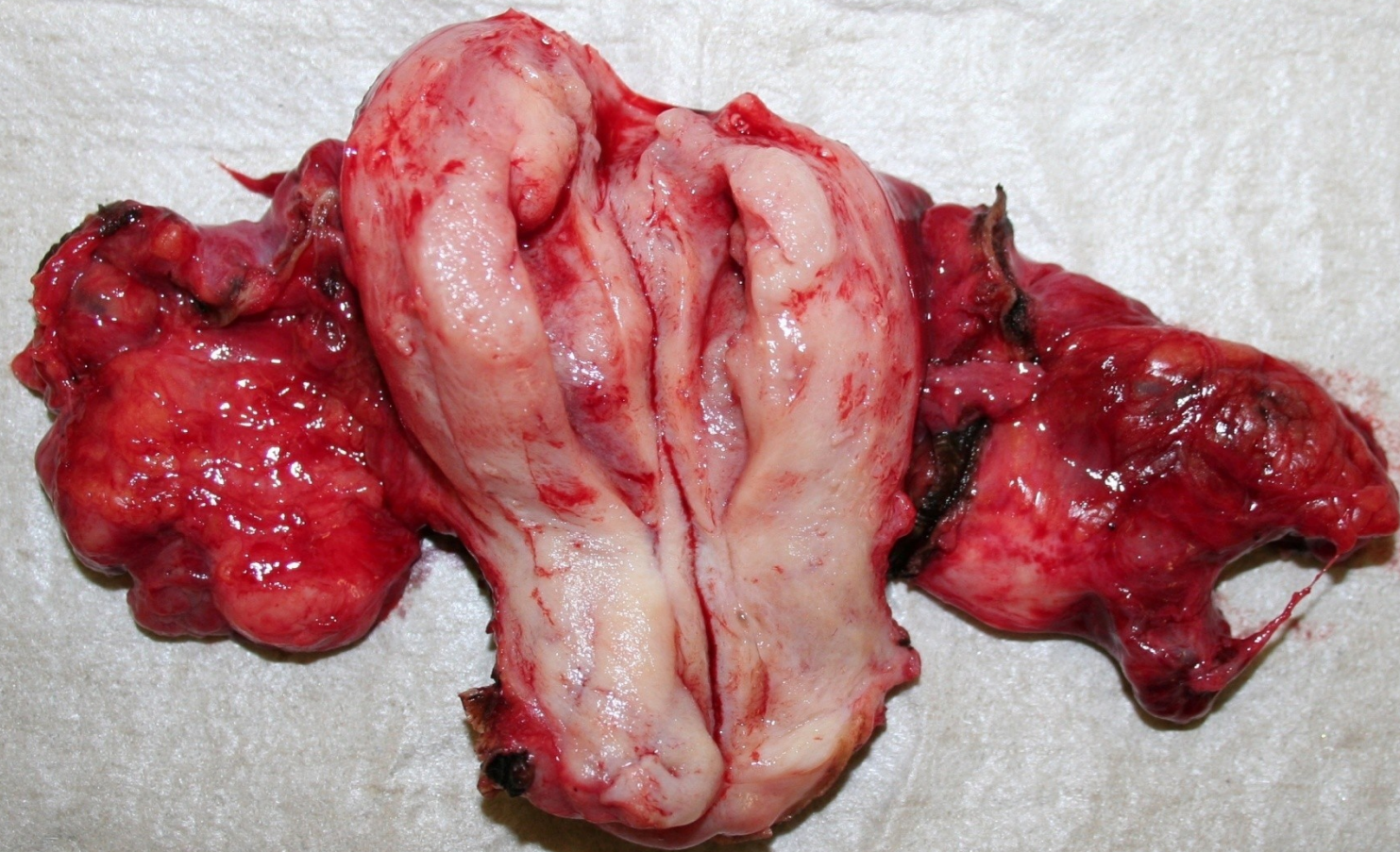


Chirurgie

Rezidivrate (lokal, ohne RT)

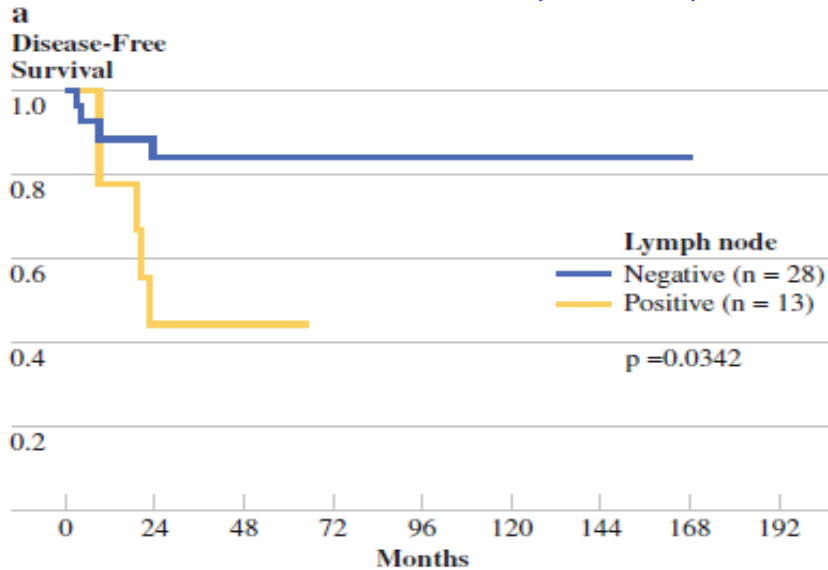
Intraläsionale Exzision	> 95%
Marginale Exzision	86%
Weite Resektion	49%
Radikale Resektion	14%

Simon et al., J Bone Joint Surg 58, 1976; Markhede et al., Cancer 49, 1982;
Gerner et al., Ann Surg 181, 1975; Shiu et al., Ann Surg 182, 1975



LNE bei Karzinosarkom

Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Ann Surg Oncol 2010; 17: 861.868



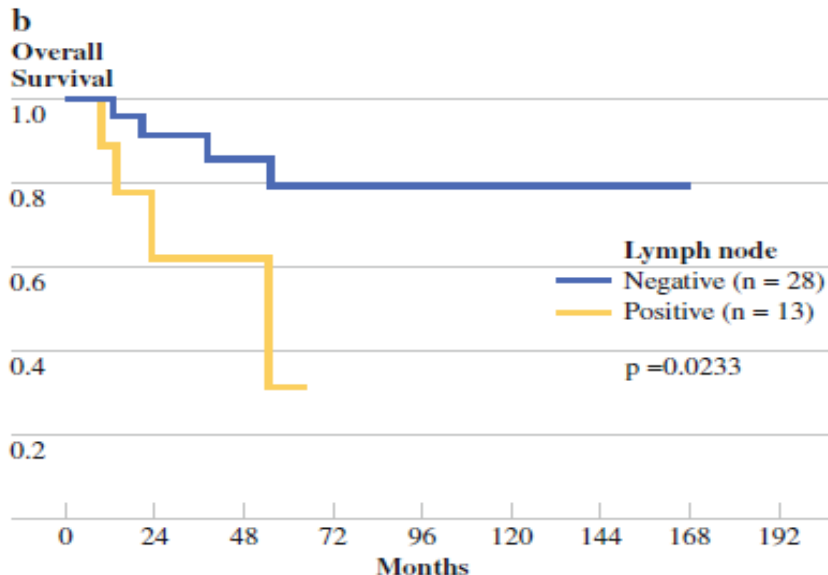
**Wenn makroskopisch auf Uterus begrenzt:
Rate upstaging durch LNE bei 31.7%**

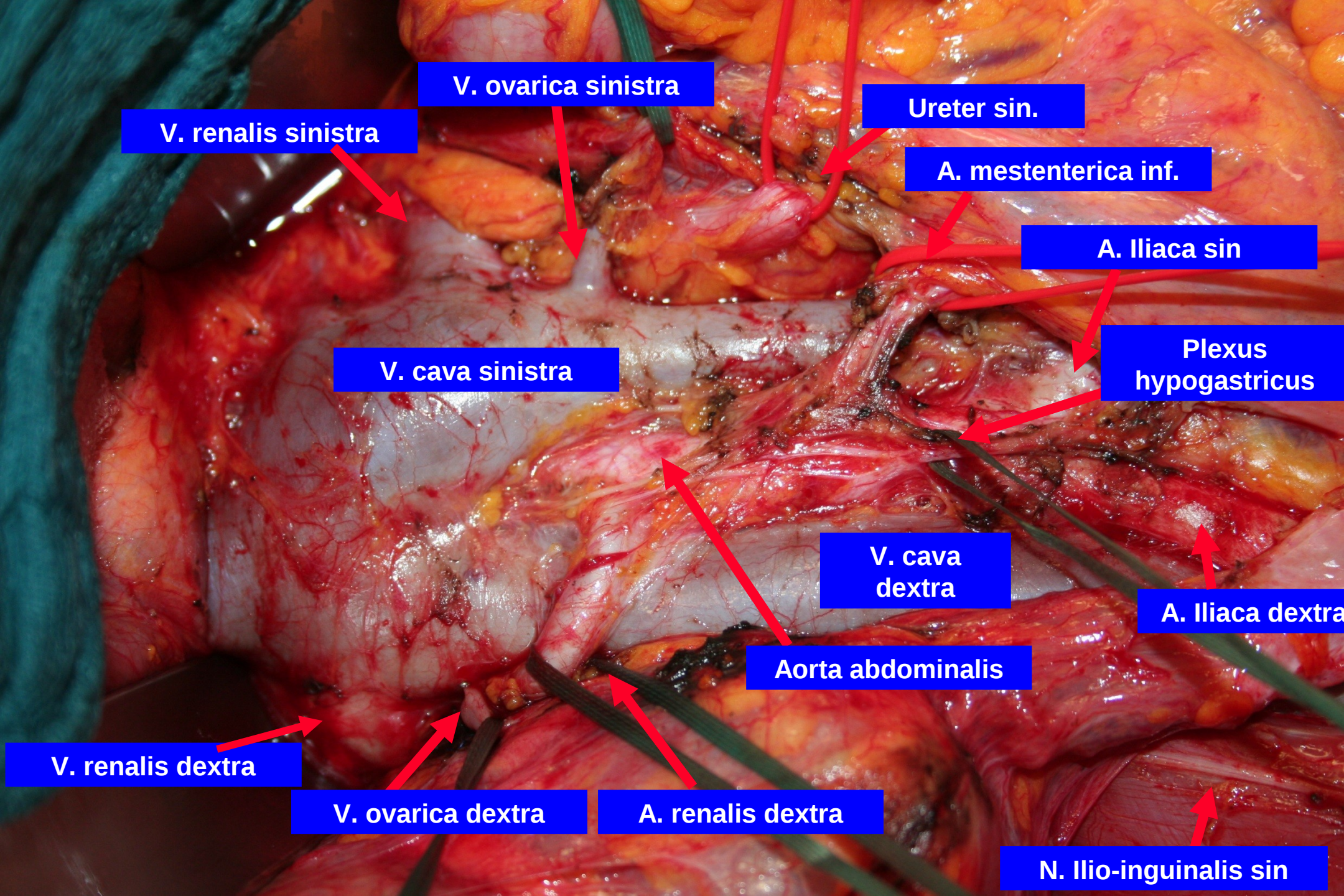
Medianes PFS bei pN+: 23 Monate

23 Monate

Medianes OS bei pN+: 55 Monate

55 Monate





V. ovarica sinistra

Ureter sin.

V. renalis sinistra

A. mestenterica inf.

A. Iliaca sin

V. cava sinistra

Plexus
hypogastricus

V. cava
dextra

A. Iliaca dextra

Aorta abdominalis

V. renalis dextra

V. ovarica dextra

A. renalis dextra

N. Ilio-inguinalis sin



www.online-tumorkonferenz.de





Die „Charité-Online“ Tumorkonferenz

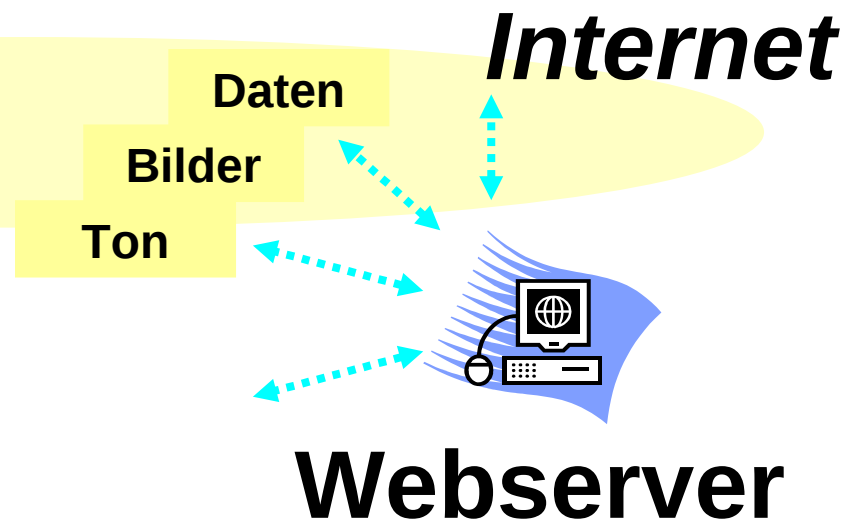


Technische Ausstattung:

PC mit Internetzugang, Web-Kamera und Mikrophon



**www. online-
tumorkonferenz.de**
**Tel. 030-
450664266**



Fallvorstellung

Alter

51-jährige Patientin

Diagnose

progredientes Angiosarkoms

OP am 29.09.11: Längsschnittlaparotomie mit partieller Omentektomie und Adnexektomie bds. -> inoperabler Befund

(intraoperativer Schnellschnitt: V.a. inv.-lob. Ma-Ca)

Histo: diffuse omentale Manifestation eines epitheloiden Angiosarkoms,

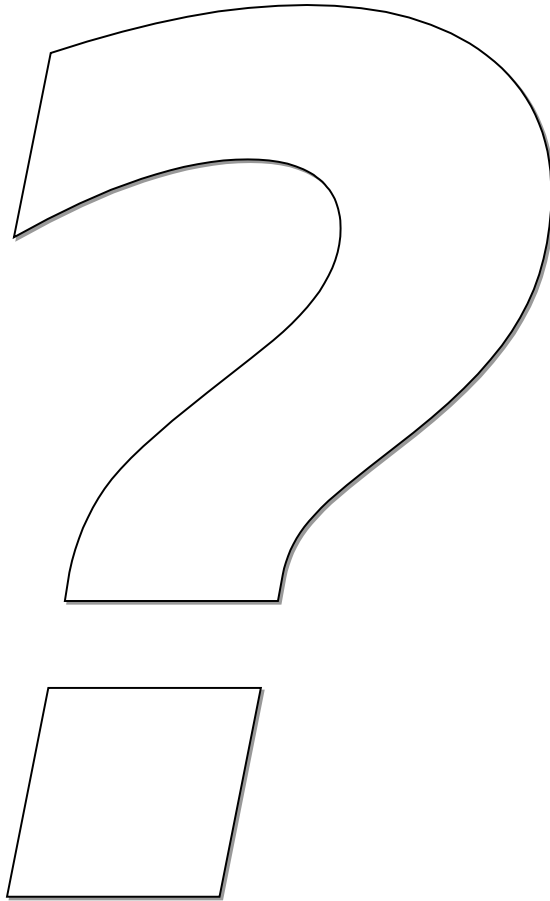
Z.n. 2 Zyklen Chemotherapie mit Paclitaxel (November 2011)

Umstellung auf Paclitaxel weekly im Januar 2012

Aktuell

- Februar 2012:
Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie, Aszites, abdominale Schmerzen, Subileus
- MDP vom 21.02.2012: hochgradige V. a. Stenose kurz nach dem Bulbus duodeni; distale Jejunum: hier kein Nachweis eines weiteren KM-Transportes
- CT-Thorax/Abdomen/Becken vom 14.02.2012:
Soweit bei fehlender oraler Kontrastierung beurteilbar (von Pat. nicht toleriert) neue verbackene Darmschlingen und Verdickung des Peritonealblatts im Sinne einer Peritonealcarcinose. Aktuell wenig Aszites bei einliegender Drainage.
Mäßige Größenprogredienz der bekannten hepatischen Metastasen.
Neue pulmonale Läsion im Segment 4 rechts, dignitätsunklar.
Verlaufskontrolle empfohlen. Unverändert gering- bis mäßiggradige Cholestase intrahepatisch.
- Aszitespunktat vom 14.02.2012:
In Zusammenschau mit den vorliegenden Vorbefunden eines epitheloiden Angiosarkoms im Omentum und einer undifferenzierten Neoplasie in Ovarien und Tuben muss von einem malignen Erguss ausgegangen werden.

Was sagt die Leitlinie?



Angiosarkom ein Weichteilsarkom

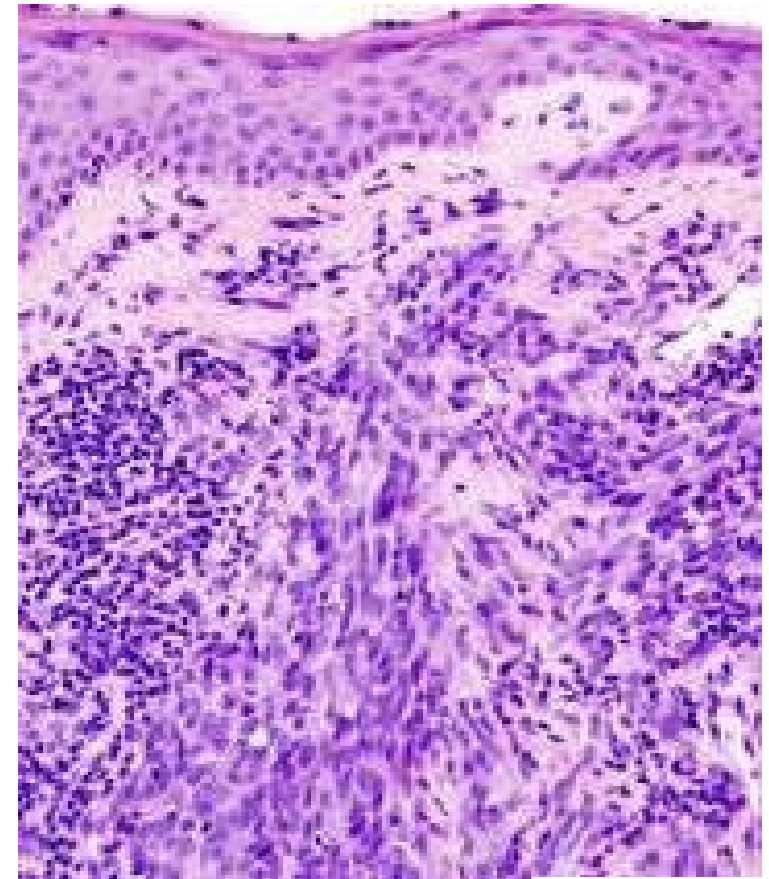
- Alveolar soft-part sarcoma.
- Angiosarcoma.
- Dermatofibrosarcoma protuberans
- Epithelioid sarcoma.
- Extraskelatal chondrosarcoma.
- Extraskelatal osteosarcoma.
- Fibrosarcoma.
- Gastrointestinal stromal tumor .
- Leiomyosarcoma.
- Liposarcoma.
- Malignant fibrous histiocyoma.
- Malignant hemangiopericytoma.
- Malignant mesenchymoma.
- Malignant schwannoma.
- Malignant peripheral nerve sheath tumor.
- Peripheral neuroectodermal tumors.
- Rhabdomyosarcoma.
- Synovial sarcoma.
- Sarcoma, NOS (not otherwise specified).



Kurzleitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft - Angiosarkom und Kaposi Sarkom

Fakten

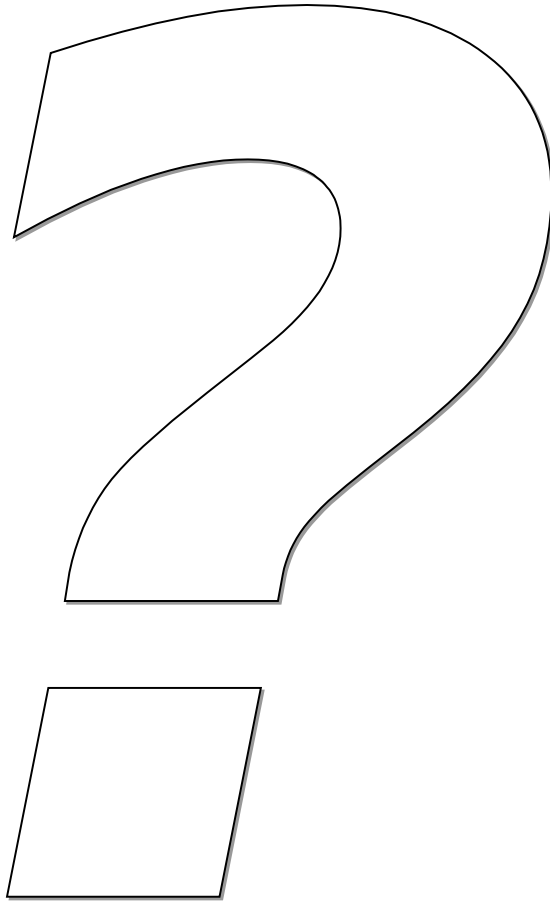
- Das Angiosarkom ist mit nur etwa 1-2% aller Weichteilsarkome ein seltener hochmaligner Tumor ausgehend von den Endothelzellen. Die bevorzugte Lokalisation sind die oberflächlichen Weichteile und die Haut (60%), insbesondere im Kopf-Hals Bereich und am Skalp.
- Prinzipiell kann außer der Haut auch jedes andere Organ primärer Ort eines Angiosarkoms sein. Durchschnittsalter des typischen oberflächlichen Angiosarkoms liegt bei 65 bis 70 Jahren. Jedoch kommt es auch im Kindesalter und in der Adoleszenz vor, dann eher an inneren Organen oder auch auf dem Boden von vaskulären Fehlbildungen z.B. im Rahmen eines Klippel-Trenaunay-Syndroms.



Kurzleitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Krebsgesellschaft - Angiosarkom und Kaposi Sarkom

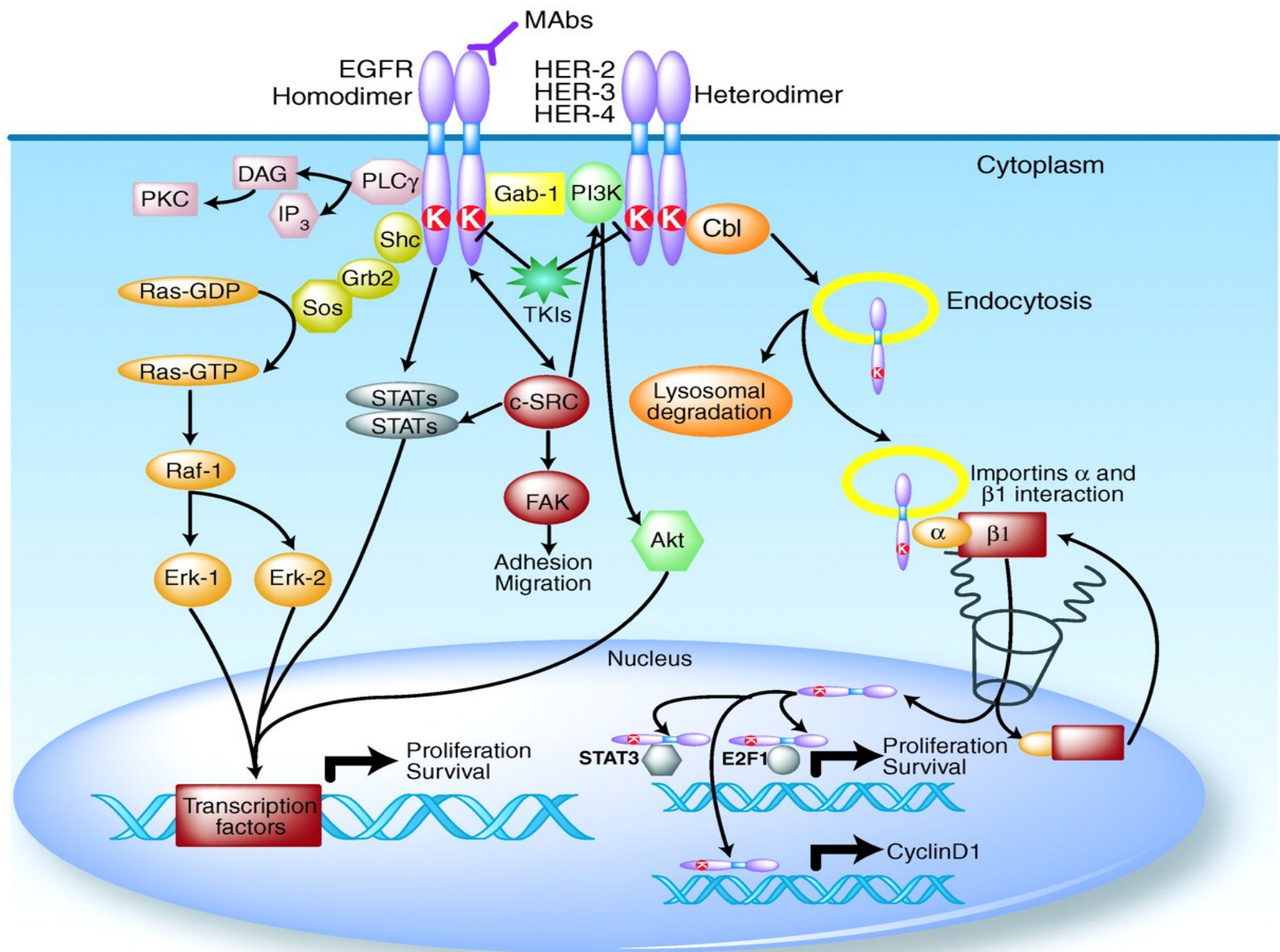
Pharmakon/Schema	Dosierung	Anprechrates	Anmerkungen/(Referenz)
Paclitaxel	140 mg/m ² cont. i.v. über 6 Tage alle 4 Wo.	3 PR, 2 CRs, 3 PDs	(Skubitz et al., <i>Cancer</i> 2005)
Doxorubicin, peg. lip.	50 mg/m ² d1 alle 4 Wo.	3 PR, 2 SD, 1 PD	
Trofosamid	3 x 50 mg p.o. tgl. Dauertherapie	2 CR, 1 PR, 3 SD	Überwiegend "second line" nach obigen Vortherapien, geringe Toxizität, ambulant (Vogt et al., <i>Cancer</i> 2003)
Rofecoxib*	25 mg p.o. tgl. Dauertherapie		
Pioglitazon	45 mg p.o. tgl. Dauertherapie		
Paclitaxel	250 mg/m ² cont. i.v. über 24 h alle 3 Wo oder 175 mg/m ² cont. i.v. über 3 h alle 3 Wo oder 90 mg/m ² cont. i.v. über 1 h 1x/Wo	4 CR, 4 PR, 1 SD	(Fata et al., <i>Cancer</i> 1999)
Doxorubicin plus Ifosfamid	60 mg/m ² i.v. über 2 Tage	1 PR (4 AS) 2 PR (2 AS)	Weichteilsarkomstudie N=279; davon 6 AS. z.T. erhebliche Toxizität (Edmonson et al., <i>JCO</i> 1993)
Doxorubicin plus Mitomycin plus Cisplatin	7,5 g/m ² i.v. über 2 Tage Wh. alle 3 Wo. 40 mg/m ² i.v. d1 8 mg/m ² i.v. d1 60 mg/m ² i.v. d1 Wh. alle 3 Wo.		

Was sagt die Literatur?

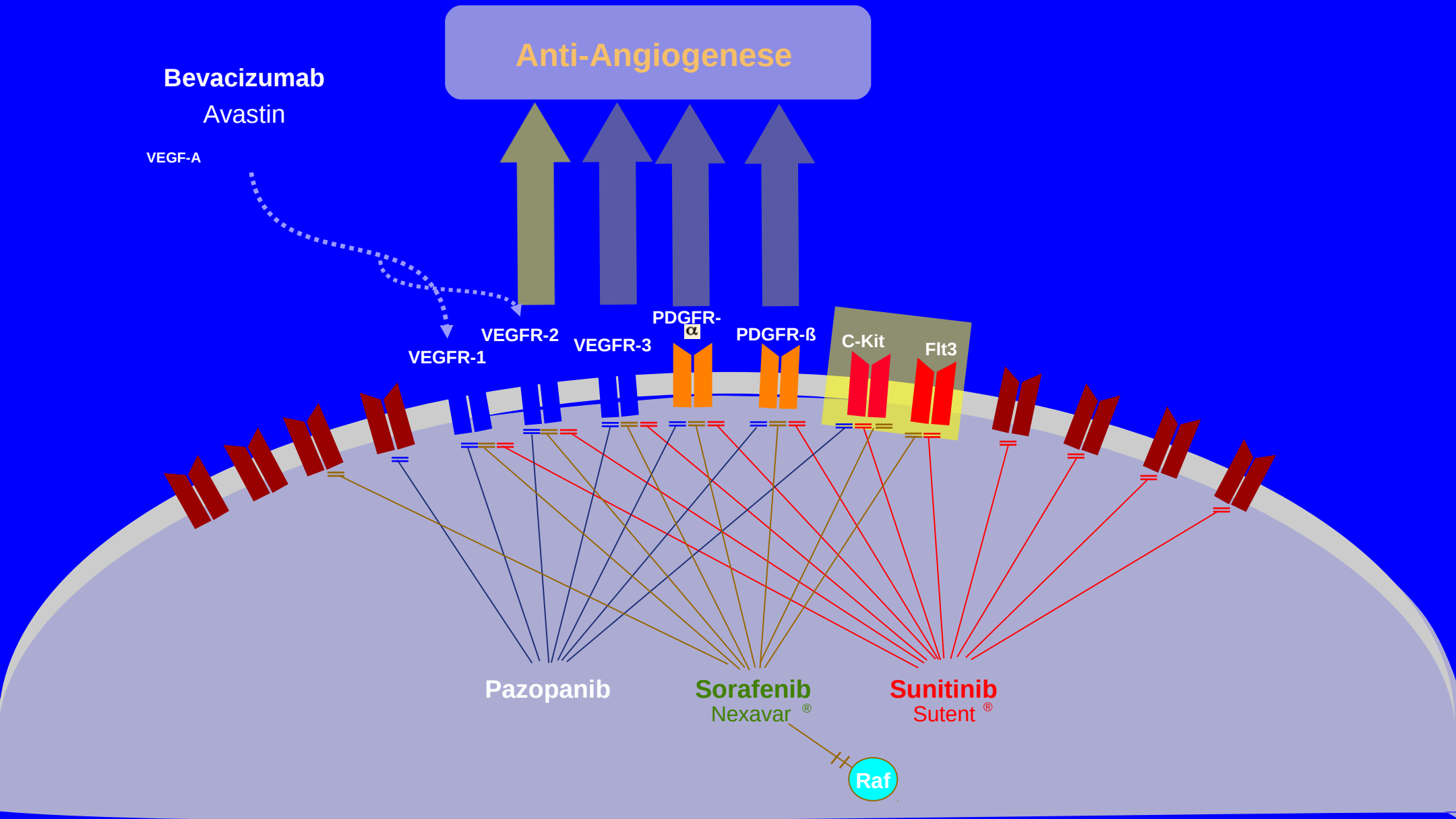


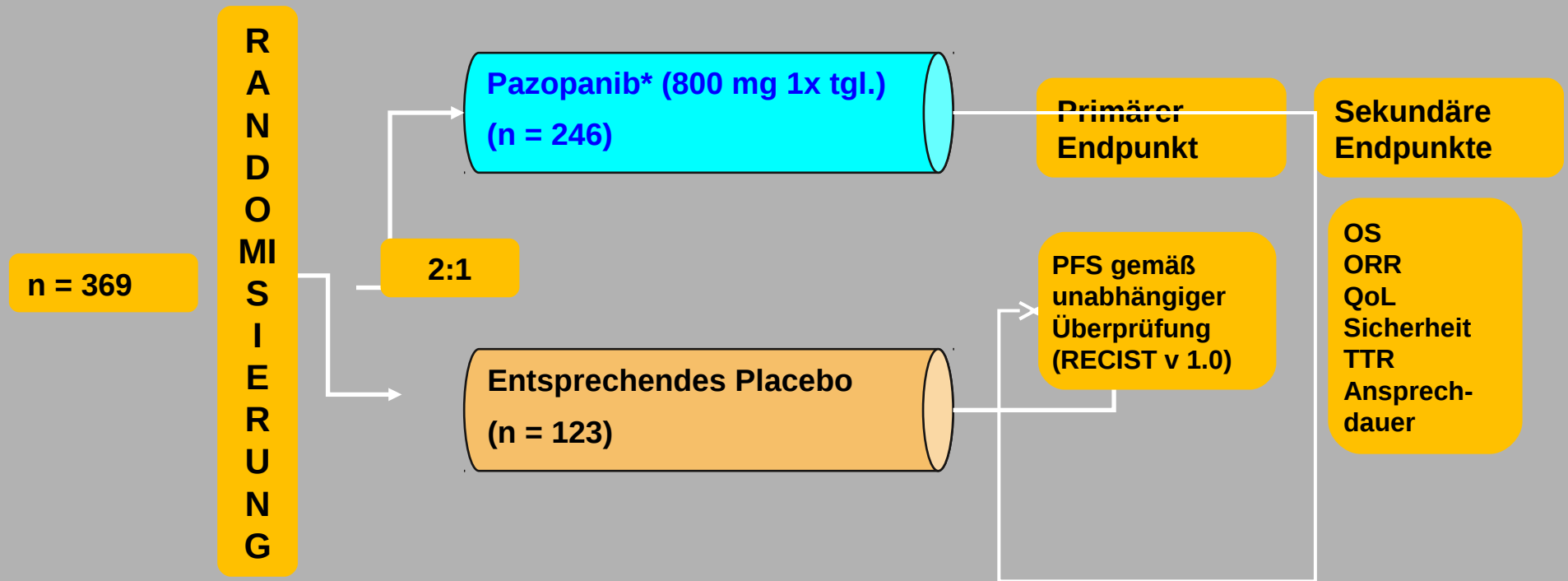
Empfehlung

Es handelt sich hierbei um eine palliative Erkrankungssituation bei hepatogen, peritoneal metastasiertem Angiosarkom handelt. Aufgrund der Seltenheit des Tumors kann eine Standardtherapie aktuell nicht formuliert werden. Bei derzeit hochgradigem V.a. Stenose kurz nach dem Bulbus duodeni empfehlen wir eine ÖGD mit ggf. Stenteinlage. Bei ansonsten gutem Allgemeinzustand und Therapiewunsch wäre eine Systemtherapie hier mit Doxorubicin $\pm$ Ifosphamid durchaus legitimierbar. Zusätzlich wäre die Einbindung in das aktuelle Konzept mit Pazopanib und Gemcitabine zu prüfen. Unabhängig davon sollte aufgrund der chronischen Erkrankungssituation und des hohen Therapiewunsches der Patientin ein Off-Label-Use-Antrag ansonsten für einen VGF-Hemmer gestellt werden, um dann nach der medikamentösen Therapie eine erneute Therapiestrategie mit der Patientin diskutieren zu können.





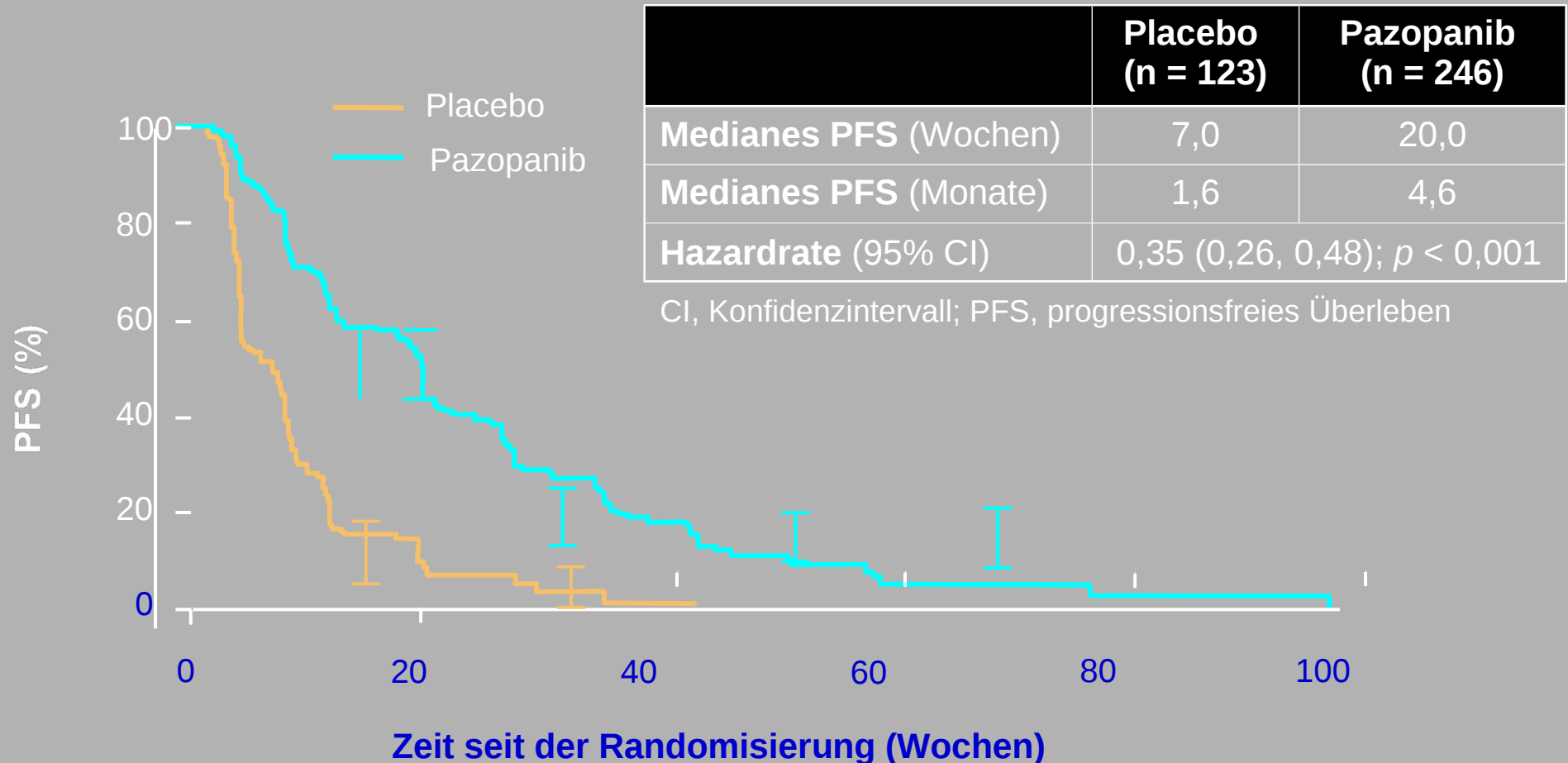




*Bis zur Progression, bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung aus beliebigem Grund oder bis zum Tod

ORR, Gesamtansprechrate; PFS, progressionsfreies Überleben; QoL, Lebensqualität; 1x tgl., einmal täglich; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTR, Zeit bis zum Ansprechen

Progressionsfreies Überleben



Sarkome

Gynäkologische Sarkome sind eine seltene Gruppe von Tumoren, die den Weichteilsarkomen zugeordnet werden

Die Therapieentscheidung sollte interdisziplinär und in einem Zentrum erfolgen

Grundpfeiler der Therapie ist die Chirurgie

Die medikamentöse Therapie spielt hauptsächlich in der Palliation eine Rolle

Eine differenzierte Chemotherapie ist bei Sarkomen bisher bei nur wenigen Entitäten möglich

- Angiosarkome: Paclitaxel (Sorafenib?, Bevacizumab?)
- Leiomyosarkome des Uterus: Gemcitabine/Docetaxel, Trabectedin
- Endometrialen Stromasarkome: Hormontherapie
- GIST, Dermatofibrosarcoma protuberans (t:17;12): Imatinib
- Ansonsten Standardtherapie: Adriamycin, Ifosfamid

Eine entscheidende Rolle bei der Wahl einer palliativen Chemotherapie sollte die Lebensqualität spielen