

Liposarkome – Erkrankung und Therapie-Optionen

Daniel Pink

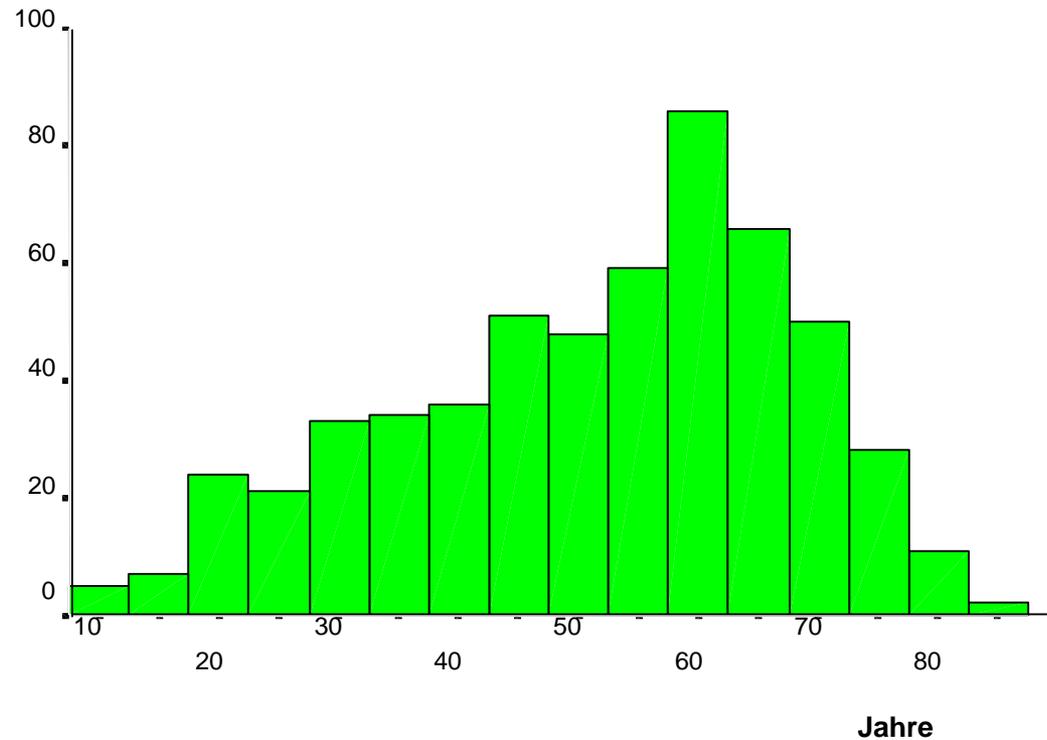
Helios Klinikum Bad Saarow

Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg

Altersverteilung – Weichteilsarkome allgemein

**30 % der Patienten
> 60 Jahre**

**am häufigsten
zwischen dem
40.-70. Lebensjahr**



Grundlagen - Weichteilsarkome

- Neuerkrankungen: 5-6/100.000 pro Jahr (ca. 6.000/Deutschland)
- keine Geschlechtsunterschiede
- Ätiologie unklar
- Lokalisation:
 - 30 % Retroperitoneum („hinter dem Bauch“), Stamm
 - 15 % obere Extremität
 - 15 % Kopf-Hals-Bereich
 - 40 % untere Extremität



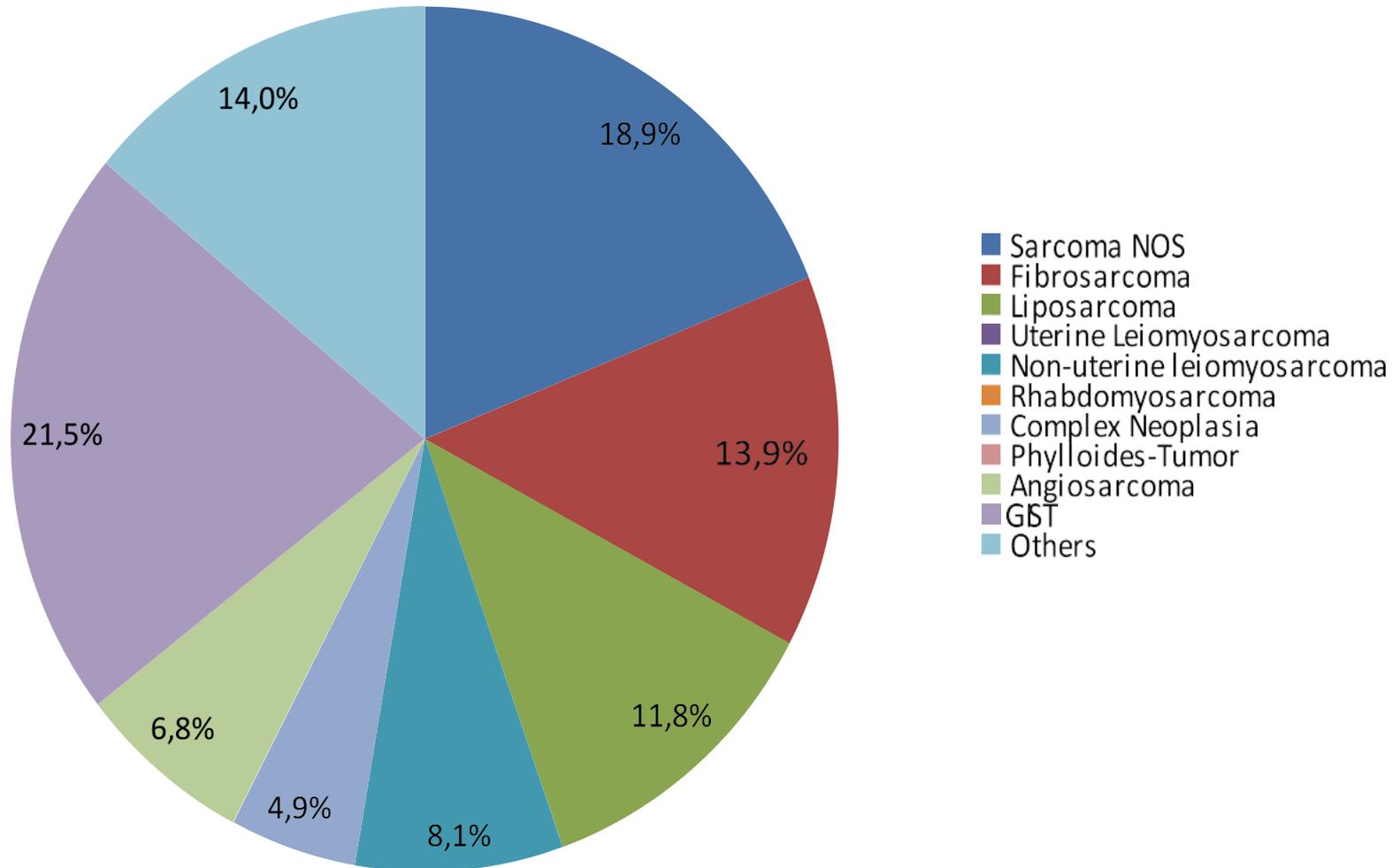
Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany

Meike Rensing^{1,5}, Eva Wardelmann², Peter Hohenberger³, Jens Jakob³, Bernd Kasper⁴, Katharina Emrich^{1,5}, Andrea Eberle⁶, Maria Blettner³ and Sylke Ruth Zeissig^{1,5*}

Patienten-Hilfe Sarkome



Weichgewebssubtypen- Männer





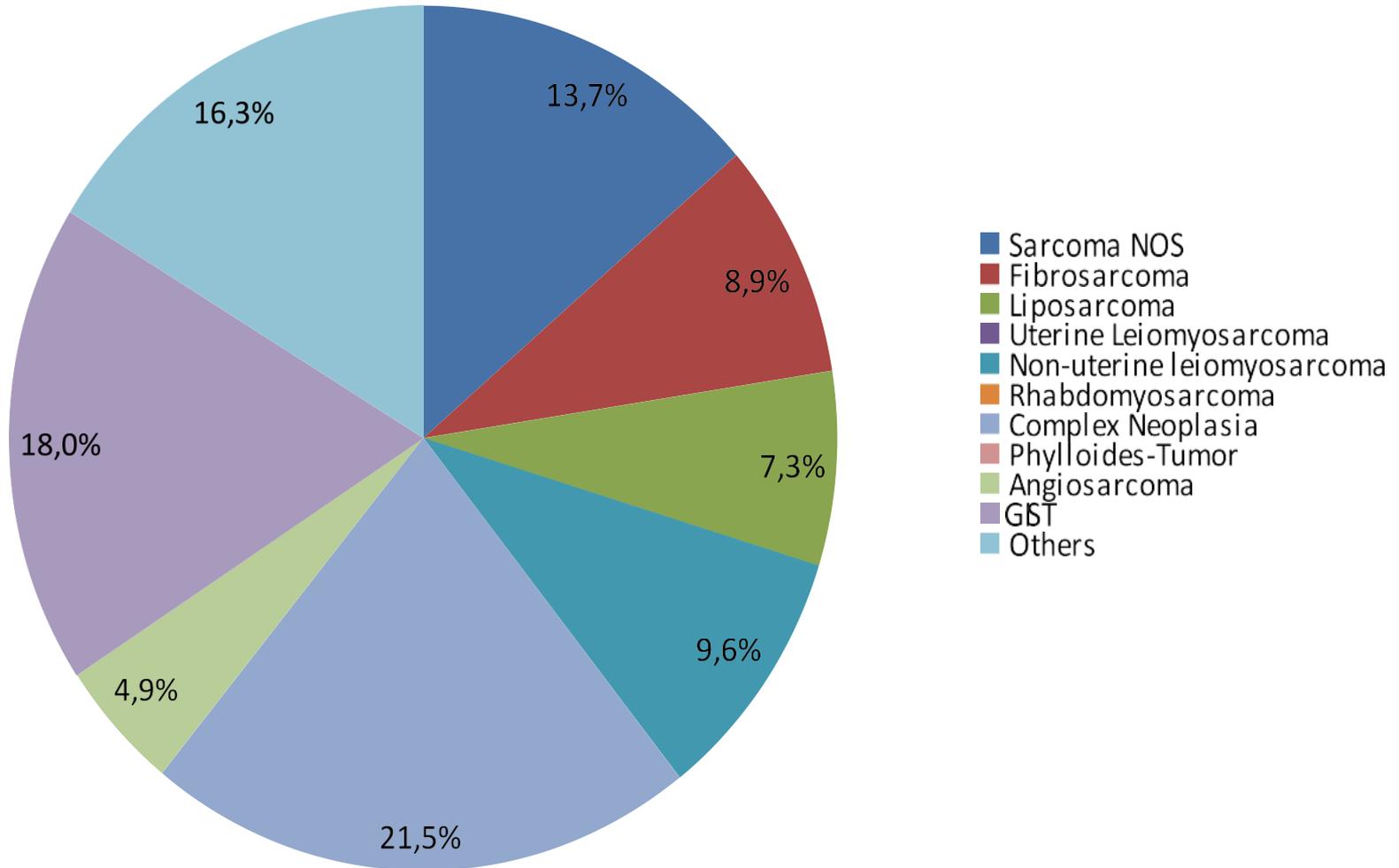
Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany

Meike Resing^{1,5}, Eva Wardelmann², Peter Hohenberger³, Jens Jakob³, Bernd Kasper⁴, Katharina Emrich^{1,5}, Andrea Eberle⁶, Maria Blettner³ and Sylke Ruth Zeissig^{1,5*}

Patienten-Hilfe Sarkome



Weichgewebssubtypen- Frauen





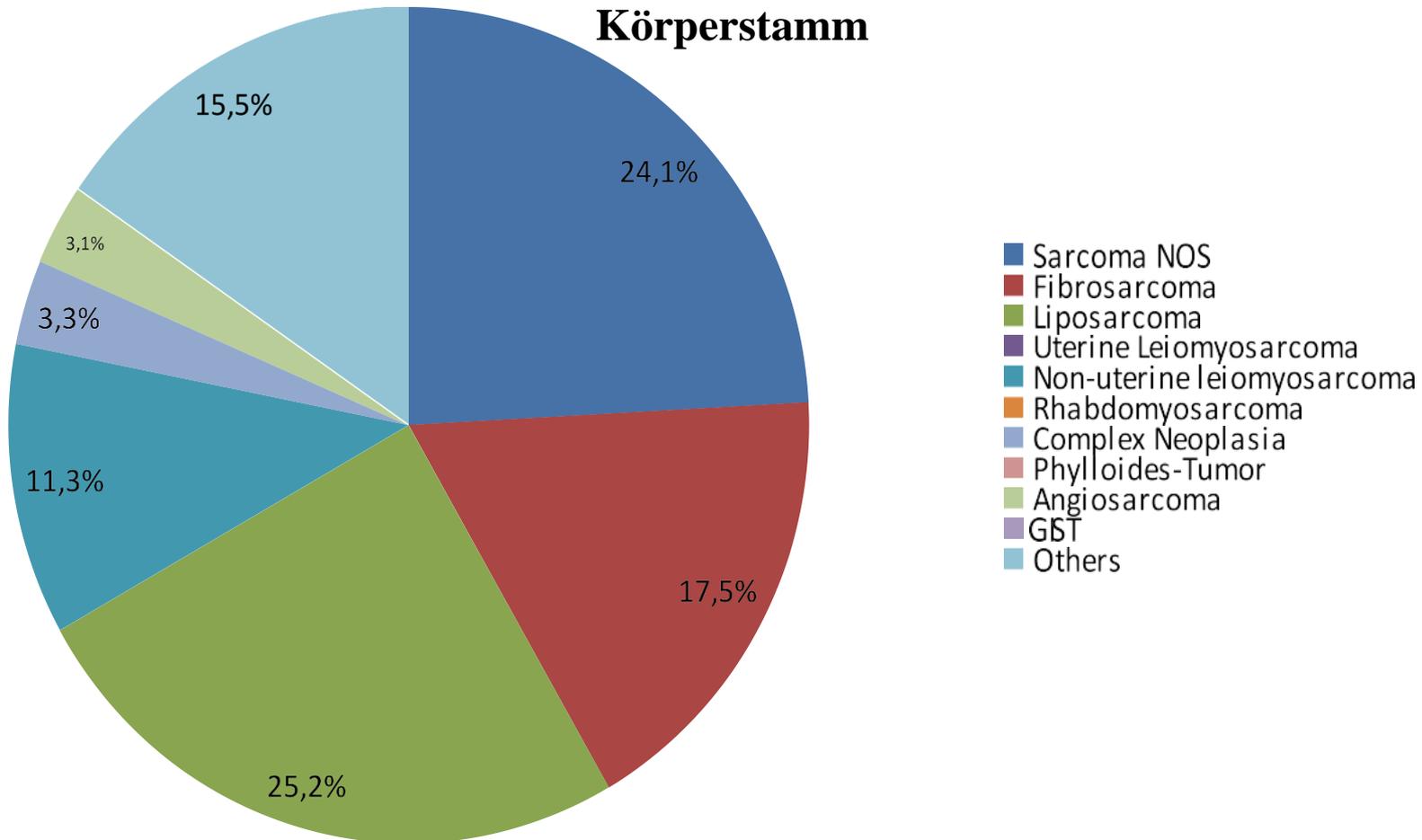
Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany

Meike Rensing^{1,5}, Eva Wardelmann², Peter Hohenberger³, Jens Jakob³, Bernd Kasper⁴, Katharina Emrich^{1,5}, Andrea Eberle⁶, Maria Blettner³ and Sylke Ruth Zeissig^{1,5*}

Patienten-Hilfe Sarkome



Weichgewebssubtypen- Männer Körperstamm





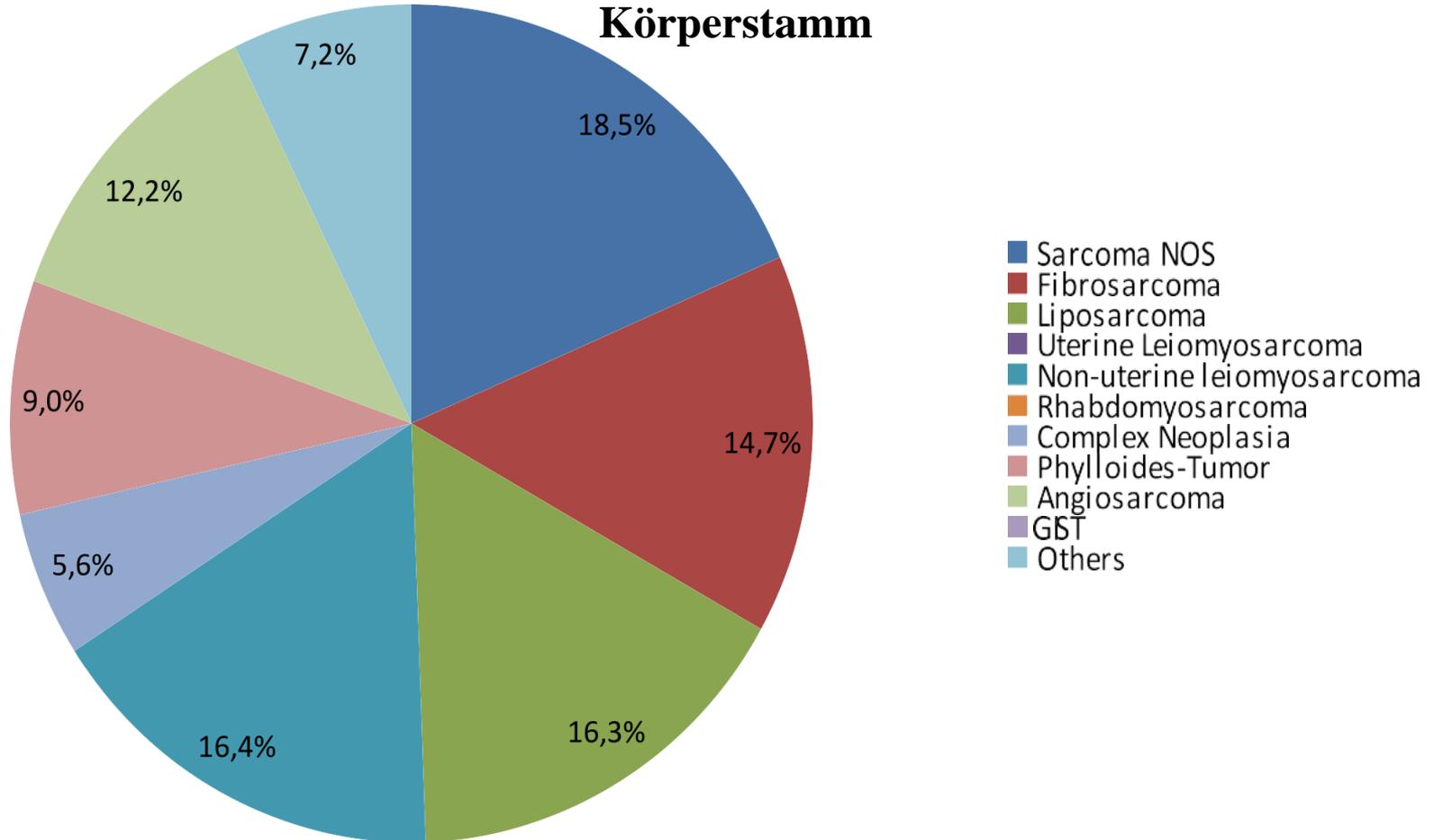
Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany

Meike Rensing^{1,5}, Eva Wardelmann², Peter Hohenberger³, Jens Jakob³, Bernd Kasper⁴, Katharina Emrich^{1,5}, Andrea Eberle⁶, Maria Blettner³ and Sylke Ruth Zeissig^{1,5*}

Patienten-Hilfe Sarkome



Weichgewebssubtypen- Frauen Körperstamm



Klinik - Weichteilsarkome

Schwellung im Bereich der Extremitäten
Funktionseinschränkung, Schmerz

Ausnahme: Becken

Retroperitoneum
Abdomen



Problematik

Von 100 operierten Weichteiltumoren
ist 1 bösartig!!!

wann ist also eine weitere Abklärung indiziert?



z.B. Lipom – Liposarkom?

Diagnostik - Weichteilsarkome

bei klinischem Verdacht: lokale Bildgebung (Erste Wahl: MRT)

Feingewebliche/histologische Sicherung („Biopsie“)

Ausbreitungsdiagnostik: CT-Thorax

weitere Untersuchungen nach individueller Konstellation/Klinik

Therapieprinzipien – Weichteilsarkome allgemein

Lokalisierte Erkrankung:

Vollständige Resektion entscheidend

ggf. zusätzliche Strahlentherapie (vor/nach OP)

ggf. zusätzliche Chemotherapie (vor/nach OP)

Fortgeschrittene Erkrankung:

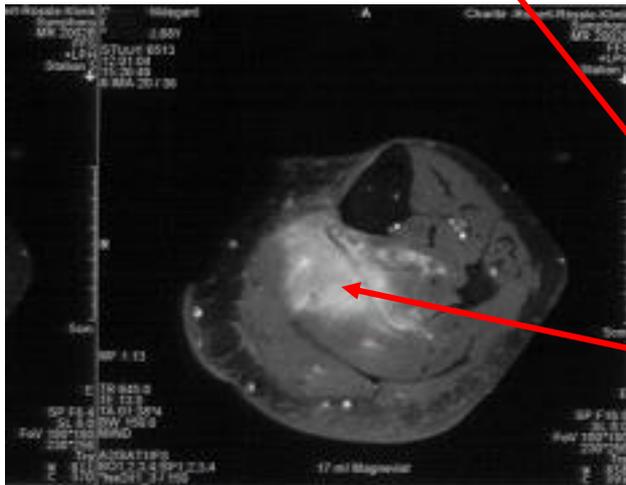
Chemotherapie

individuell: Operation, Strahlentherapie

Bestimmung der Resektionsgrenzen



- Sogenannte Tumorkapsel ist aktive Tumorfront



- Bei 66% der Patienten Nachweis von Tumorzellen im peritumoralen Ödem

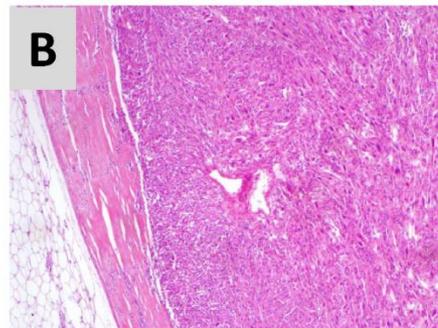
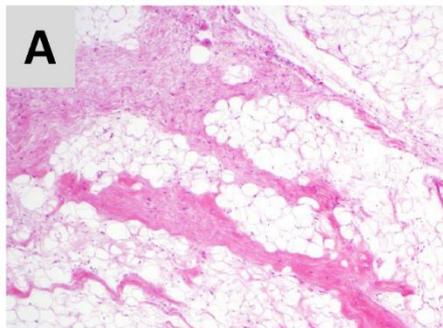
Liposarkom - Subtypen

- Gut differenzierte Liposarkome (WDLS),
- Dedifferenzierte Liposarkome (DDLs),
- Myxoide/Rundzellige Liposarkome und
- Pleomorphe Liposarkome

sind unterschiedliche Erkrankungen und müssen unterschiedlich behandelt werden

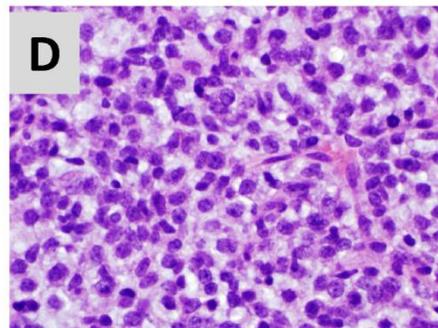
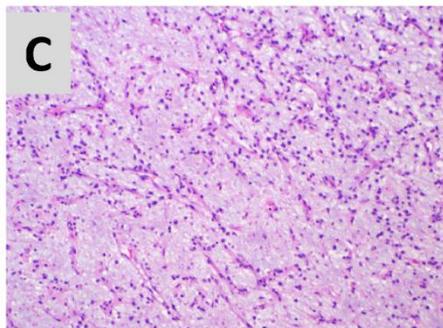
Liposarkom - Subtypen

gut differenziert



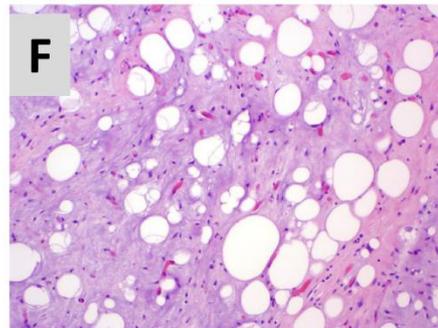
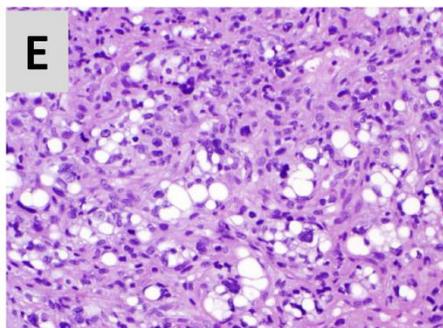
dedifferenziert

myxoid

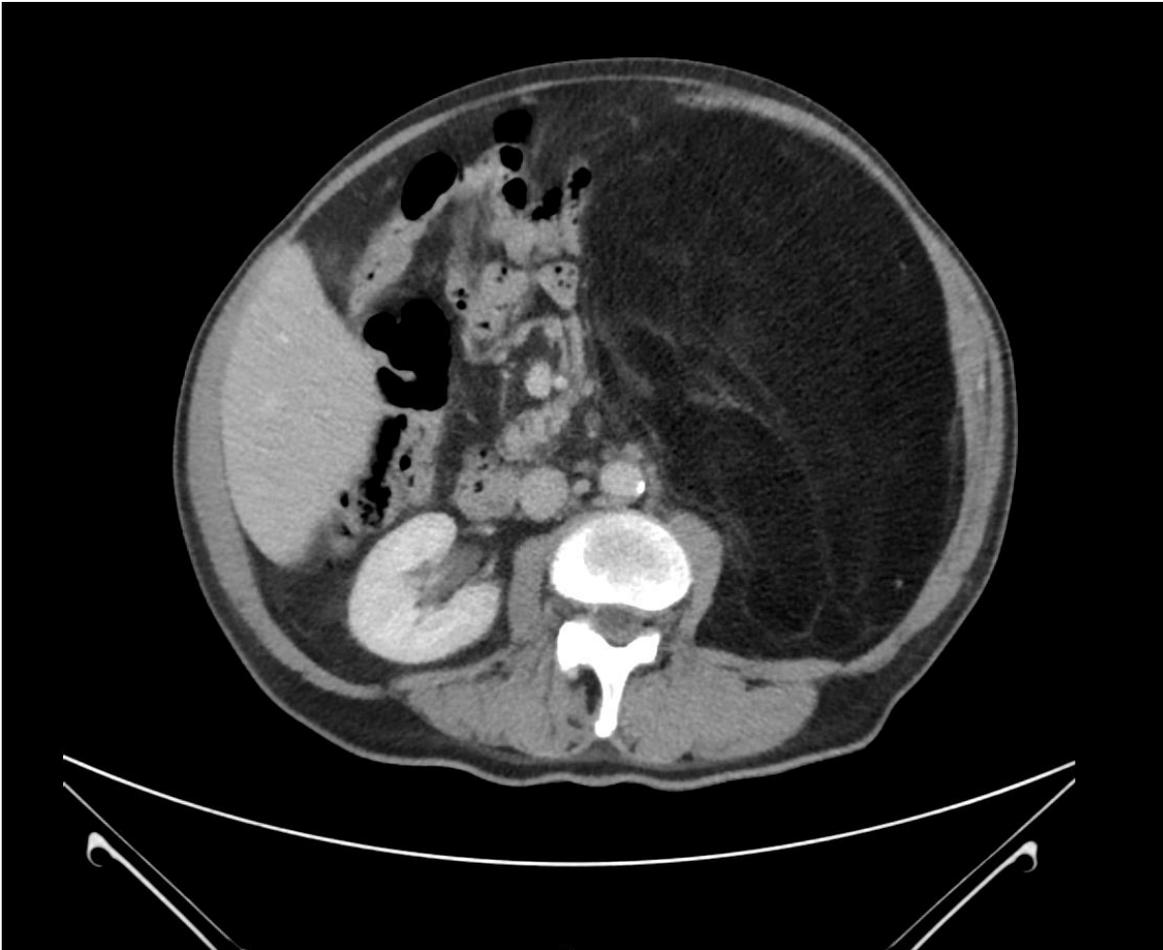


rundzellig

pleomorph



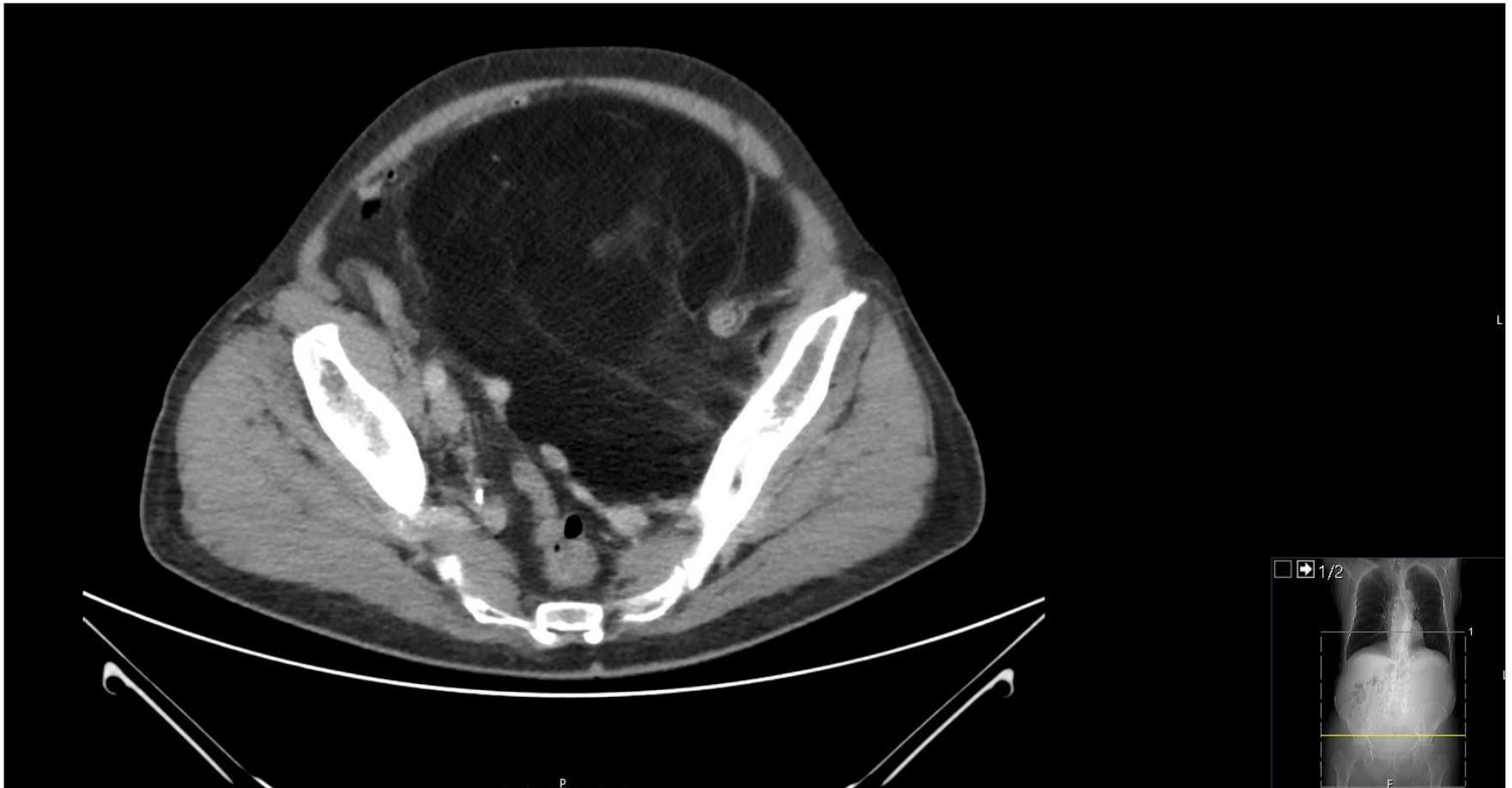
Liposarkom gut differenziert bzw. G1, Atypischer Lipomatöser Tumor



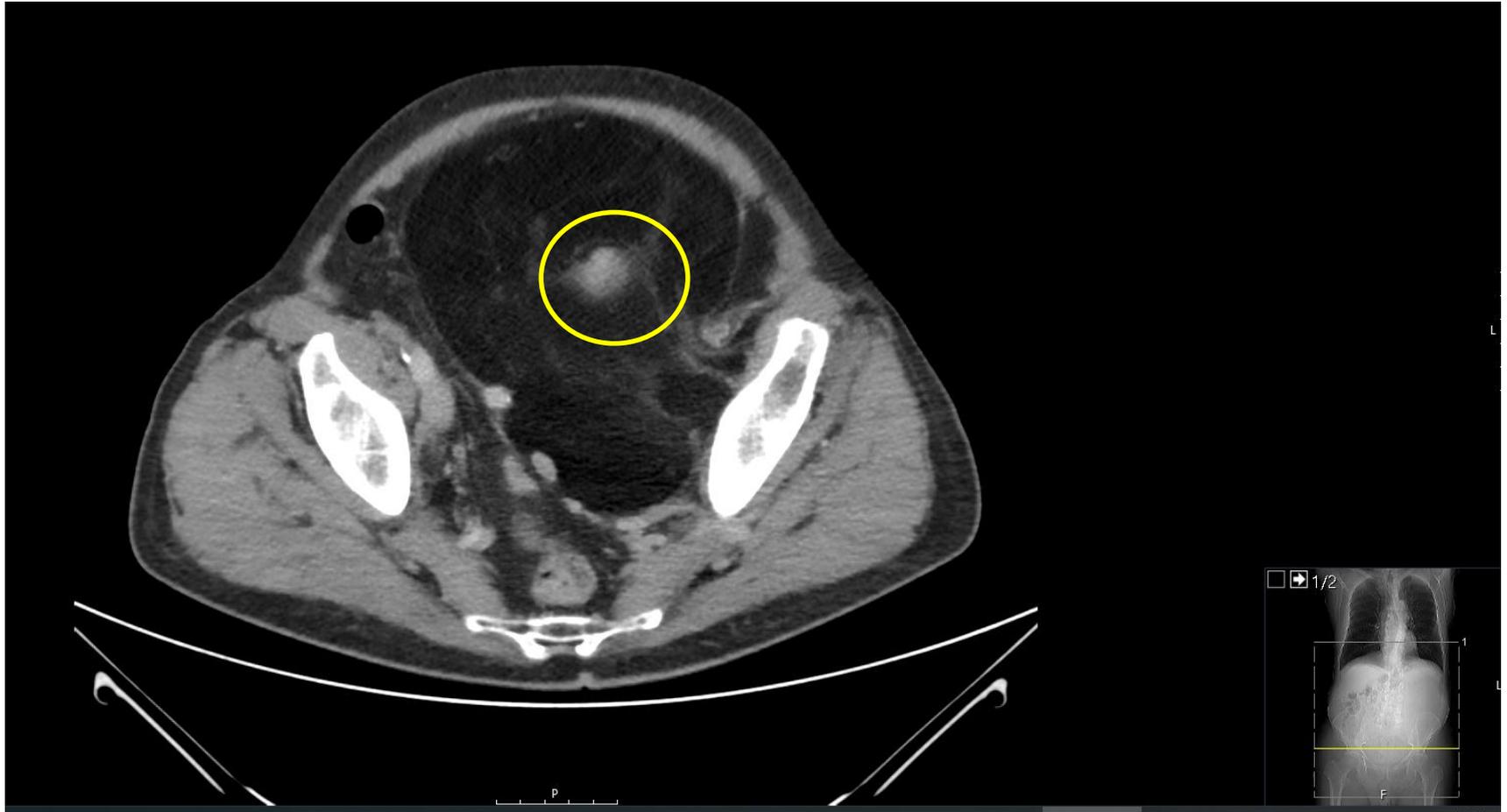
Gut differenziertes Liposarkom (Atypischer lipomatöser Tumor)

- Häufig nur langsam wachsend, gute Prognose
– ggf. zunächst keine Behandlung, nur Überwachung
- Operation: je nach Lage/Größe ggf. Operation ohne Sicherheitsabstände
– keine Sicherheits-Chemotherapie, meist keine Sicherheits-Strahlentherapie
- Bei größeren, rasch wachsenden regional begrenzten Liposarkomen ggf. Behandlung wie dedifferenziertes Liposarkom

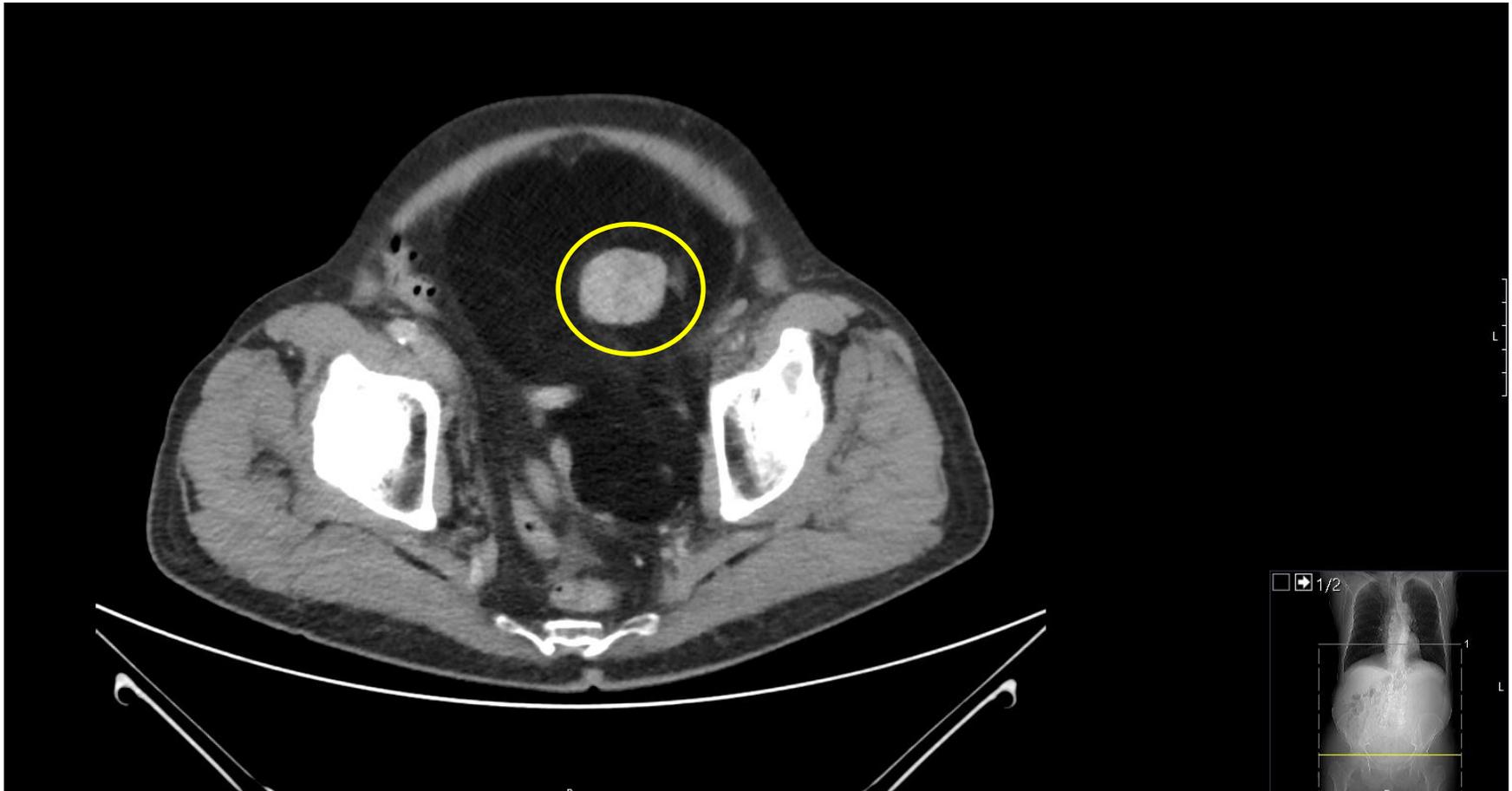
Dedifferenziertes Liposarkom



Dedifferenziertes Liposarkom



Dedifferenziertes Liposarkom



Dedifferenziertes Liposarkom

- **Häufig große Tumoren mit unterschiedlich bösartigen Anteilen**
 - **prognosebestimmend: schlecht differenzierte Anteile**
- **Operation: Erfolg hängt meist stark von der Erfahrung des Operateurs ab!**
 - **möglichst erfahrenen Sarkom-Chirurg hinzuziehen!**
- **Ggf. Chemotherapie und/oder Strahlentherapie; ggf. mit regionaler Hyperthermie vor oder nach Operation sinnvoll**

Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie

- **Weichgewebssarkome insgesamt:**

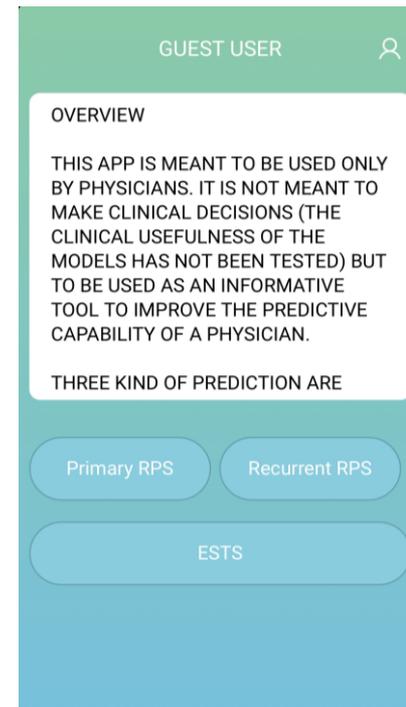
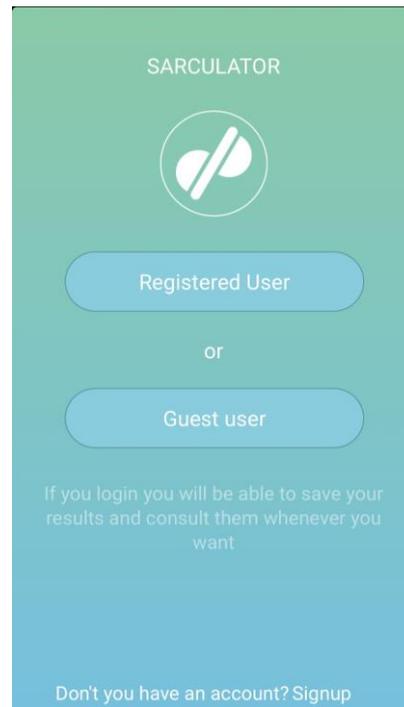
Stellenwert der Sicherheits-Chemotherapie vor Operation („neoadjuvant“) oder nach Operation („adjuvant“) nicht zweifelsfrei belegt

- **Aber mittlerweile viele Argumente dafür, dass Heilungs-Chance von Patienten mit Hochrisiko-Sarkomen durch neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie verbessert wird**

Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie

SARCULATOR
APP

<https://www.sarculator.com>



Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie

Beispiel

Retroperitoneales Sarkom

AGE (10-90)

65

TUMOR SIZE (0-80 CM)

11

GRADE

3

HISTOLOGY

DD LPS

MULTIFOCALITY

N

COMPLETENESS OF RESECTION

COMPLETE

7-year OS

50%

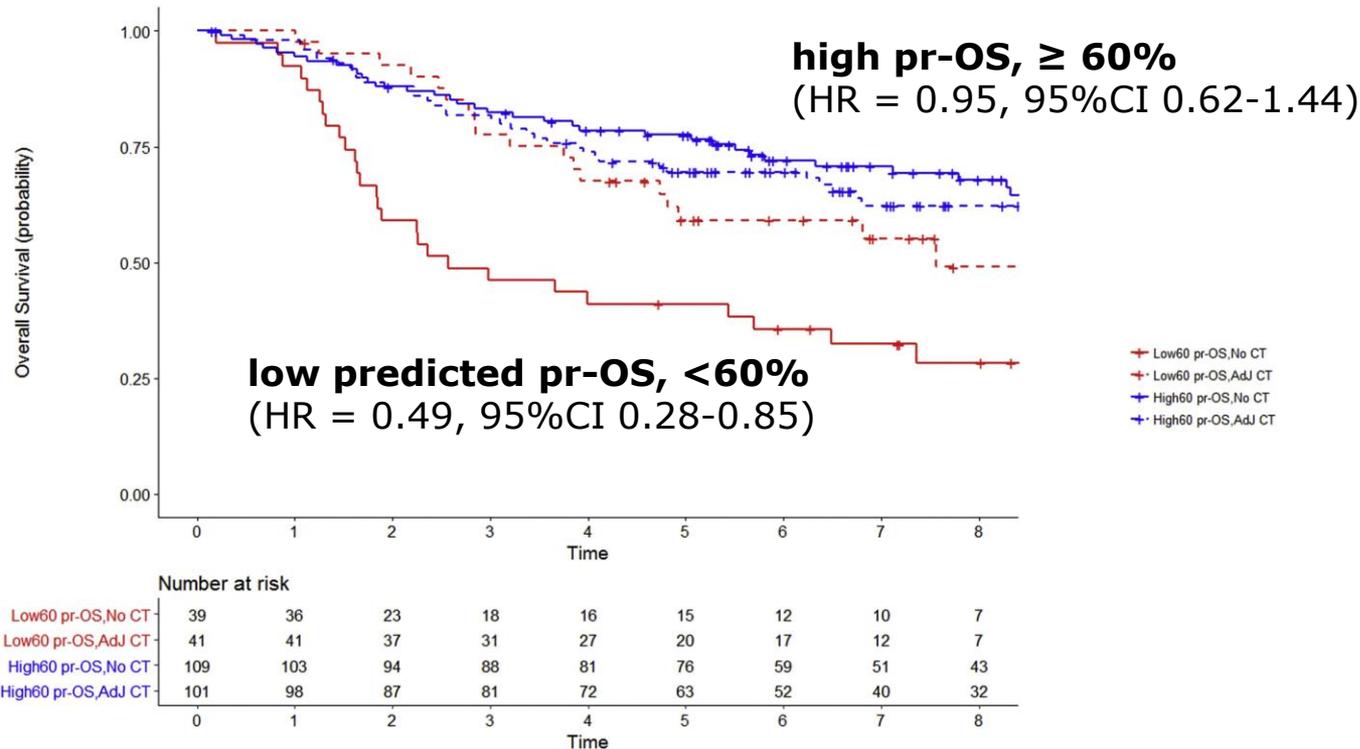
info

7-year DFS

23%

info

Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit schlechter Prognose



Pasquali et al. Eur J Cancer 2019;109:51-60

Fieber-Induktion durch bakterielle Toxine Ursprung der Krebsimmuntherapie



New York Times - July 29, 1908

ERYSIPELAS GERMS AS CURE FOR CANCER

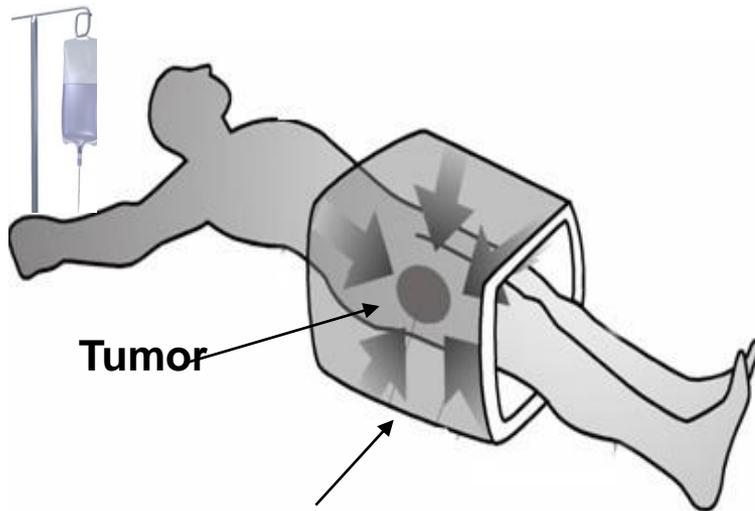
Dr. Coley's Remedy of Mixed
Toxins Makes One Disease
Cast Out the Other.

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15
Years and Treated 430 Cases—
Probably 150 Sure Cures.

Following news from St. Louis that
two men have been cured of cancer in
the City Hospital there by the use of
a fluid discovered by Dr. William B.
Coley of New York. It came out yester-

Regionale Tiefenhyperthermie



Tumor

**Regional
Hyperthermia
(RHT) System**

Definition:

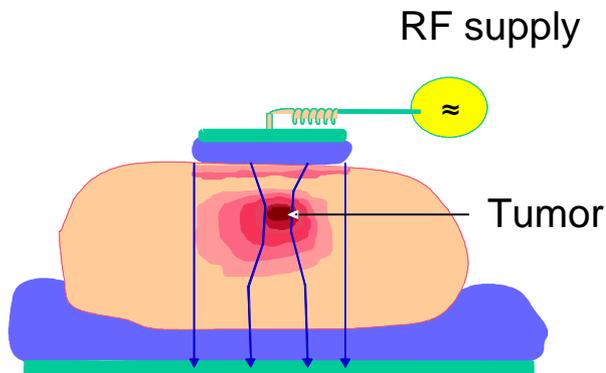
kontrollierte Erhöhung der Tumortemperatur
[40° C - 44° C]

Rationale:

Combination with Standard Treatment
Chemotherapy and/or Radiotherapy

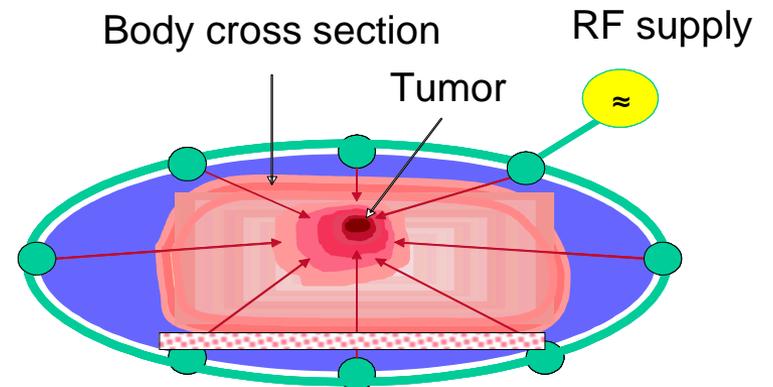
Hyperthermie - Techniken

Kapazitive-Hyperthermie



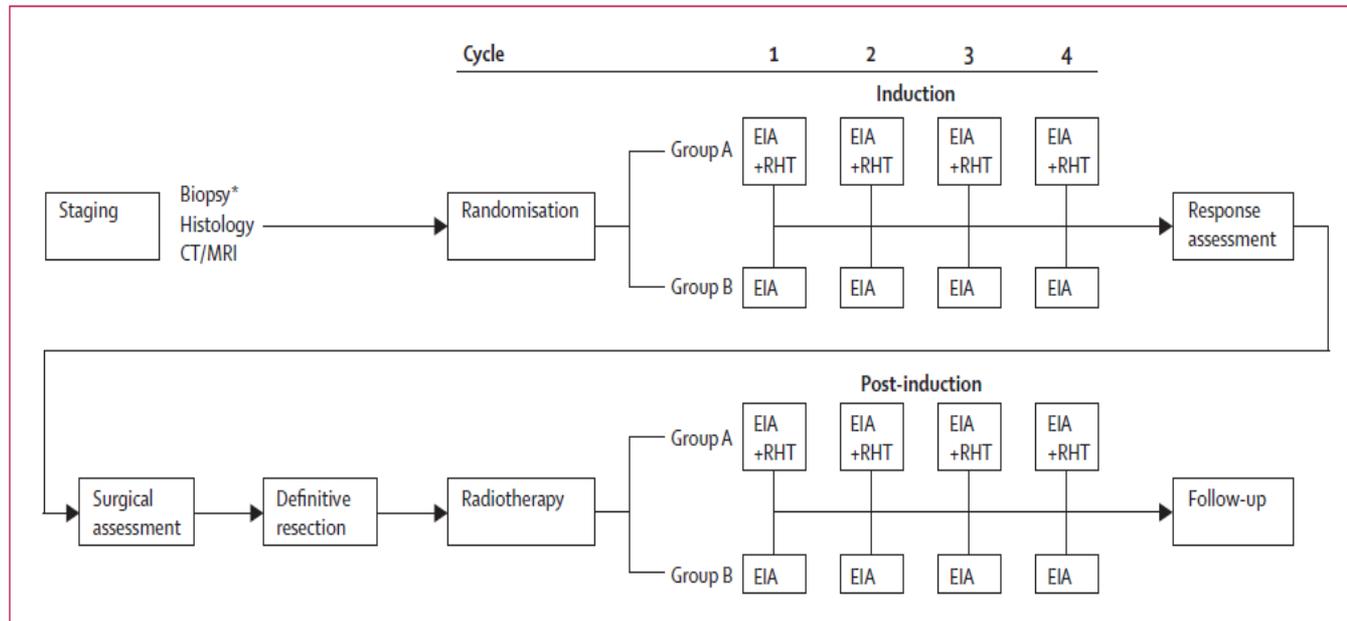
≠

Antennen-Hyperthermie



Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study

Rolf D Issels*, Lars H Lindner*, Jaap Verweij, Peter Wust, Peter Reichardt, Baard-Christian Schem, Sultan Abdel-Rahman, Soeren Daugaard, Christoph Salat, Clemens-Martin Wendtner, Zeljko Vujaskovic, Rüdiger Wessalowski, Karl-Walter Jauch, Hans Roland Dürr, Ferdinand Ploner, Andrea Baur-Melnyk, Ulrich Mansmann, Wolfgang Hiddemann, Jean-Yves Blay, Peter Hohenberger, for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) and the European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO)



Issels, Lindner et al. Lancet Oncology 2010

Durch regionale Hyperthermie zusätzlich ca. 10% langfristige Heilungschance

Myxoides/rundzelliges Liposarkom

- **Nachweis einer spezifischen genetischen Veränderung: Translokation $t(12;16)(q13;p11)$ → Bildung eines FUS-DDIT3-Hybrid-Proteins → Fehlregulierung der Zellteilung und Zelldifferenzierung**
- **Häufig Mischung aus myxoiden und rundzelligen Anteilen**
- **Je größer der rundzellige Anteil ist, um so bösartiger ist der Tumor**
- **Besonders strahlen- und chemotherapiesensibel**
- **insbes. bei großen Tumoren mit höherem rundzelligen Anteil Chemo- und/oder Strahlentherapie vor oder nach Operation**

Pleomorphes Liposarkom

- **Sehr seltene Erkrankung; wenig publizierte Erfahrungen**
- **Eher rasch wachsende, aggressive Tumoren**
- **Häufig „multimodaler“ Therapieansatz aus Chemotherapie (ggf. Hyperthermie), Strahlentherapie und Operation sinnvoll**

Metastasierte Erkrankung

- **Ziele: möglichst lange Erkrankungskontrolle mit möglichst guter Lebensqualität**
- **Schwerpunkt: medikamentöse bzw. Chemotherapie**
- **Wahl der Medikamente von Schnelligkeit des Tumorwachstums, Art des Liposarkoms und individuellen Reserven abhängig**
- **Häufig auch Phasen ohne Therapie (z.B. gut differenzierte Liposarkome); z.T. auch bei sehr langsamem Tumorwachstum**
- **Je nach individueller Konstellation im Einzelfall auch lokale Therapiemaßnahmen (Operation, Strahlentherapie)**

Erste Therapielinie

- **Doxorubicin (Epirubicin): wichtigstes Medikament, Basis der Erstlinientherapie**
- **Doxorubicin allein (eine) Option**
- **Kombinationstherapie: höhere Ansprechrate, längere Wirkung, Einfluss auf Gesamtverlauf unklar**
- **Doxorubicin/Dacarbazin oder Doxorubicin/Ifosfamid**

Zweitlinientherapie – Trabectedin (Yondelis®)

Trabectedin (früher Ecteinascidin-743 bzw. ET-743) wird aus der karibischen Seescheide *Ecteinascidia turbinata* gewonnen

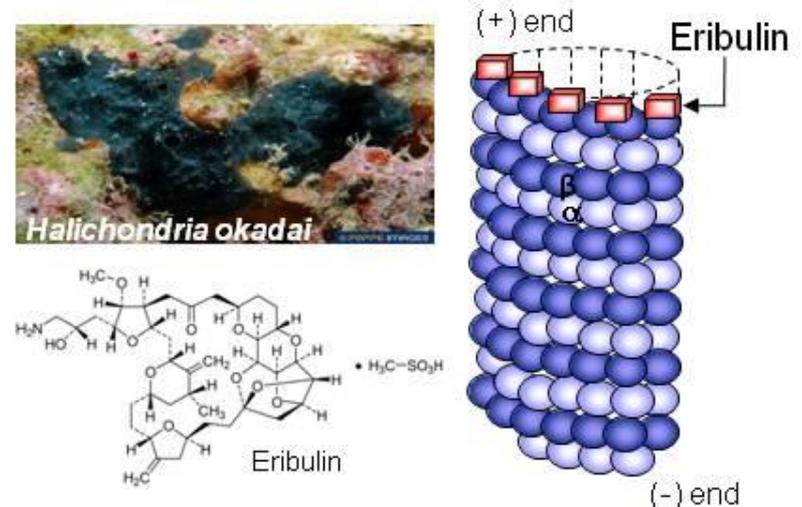


Seit 2007 in Europa für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen zugelassen

Eribulin: a novel microtubule dynamics inhibitor

- Eribulin is a fully synthetic, optimized analog of the marine sponge natural product halichondrin B¹
- Approved in 59 countries as third- (USA), second- (EU), or first-line (Japan) monotherapy for patients with advanced/metastatic breast cancer^{4,5}
- In preclinical models:
 - Eribulin primarily has antimetabolic effects based on a novel mode of inhibiting microtubule dynamics^{1,2}
 - Eribulin also exerts other complex effects on tumor biology, including vascular remodeling, reversal of epithelial-mesenchymal transition, and suppression of migration and invasion^{6,7}

Eribulin has a distinct mode of action^{2,3}



Eribulin binds specifically to (+) ends of microtubules, inhibiting only the growth phase of microtubule dynamics^{2,3}

EU, European Union; USA, United States of America.

1. Towle et al. *Cancer Res* 2001; 2. Jordan et al. *Mol Cancer Ther* 2005; 3. Smith et al. *Biochemistry* 2010; 4. Halaven EPAR; 5. Halaven prescribing information; 6. Funahashi et al. *Cancer Sci* 2014; 7. Yoshida et al. *Br J Cancer* 2014. *Halichondria okadai* image (top left) © 2015 – Reproduced with the kind permission of G. & P. Poppe; microtubule image (right) adapted, with permission, from Macmillan Publishers Ltd. *Nat Rev Cancer* 2004;4:253–65, ©2004.

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

Myxoides/Rundzelliges Liposarkom- Chemotherapie

- **Besonders hohe Chemotherapie-Sensibilität**
- **Erstlinientherapie: Doxorubicin+Dacarbazin oder Doxorubicin mono (ggf. Doxorubicin/Ifosfamid) oder Trabectedin, wenn nicht für Anthrazykline geeignet**
- **Zweitlinientherapie: insbesondere Trabectedin**
- **Drittlinientherapie, spätere Linien: Eribulin**

Dedifferenziertes Liposarkom- Chemotherapie

- **Erstlinientherapie: Doxorubicin+Dacarbazin oder Doxorubicin/Ifosfamid oder Doxorubicin mono**
- **Zweitlinientherapie, spätere Linien: erneut Ifosfamid, Gemcitabin/Docetaxel, Trabectedin, Eribulin**
Ggf. Trofosfamid-Erhaltungstherapie

Pleomorphes Liposarkom - Chemotherapie

- **Erstlinientherapie: Doxorubicin/Ifosfamid (ggf. Doxorubicin+Dacarbazin oder Doxorubicin)
Ggf. Trofosfamid-Erhaltungstherapie**
- **Zweitlinientherapie: insbesondere Gemcitabin/Docetaxel, Eribulin**
- **Drittlinientherapie, spätere Linien: Trabectedin, erneut Ifosfamid**

**Herzlichen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!**