



# Therapiestandards bei Weichgewebe- und Knochen-Sarkomen

Anne Flörcken

Interdisziplinäres Sarkomzentrum der Charité

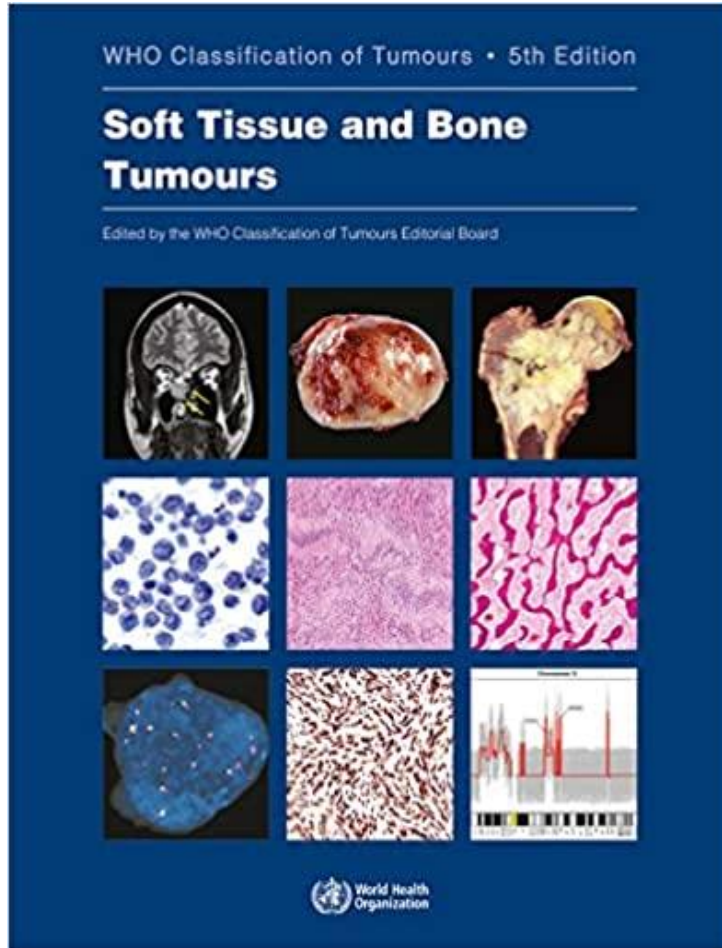
Entitätenspezifische  
Qualitätskonferenz des  
KKRBB

17.06.2026

# Agenda

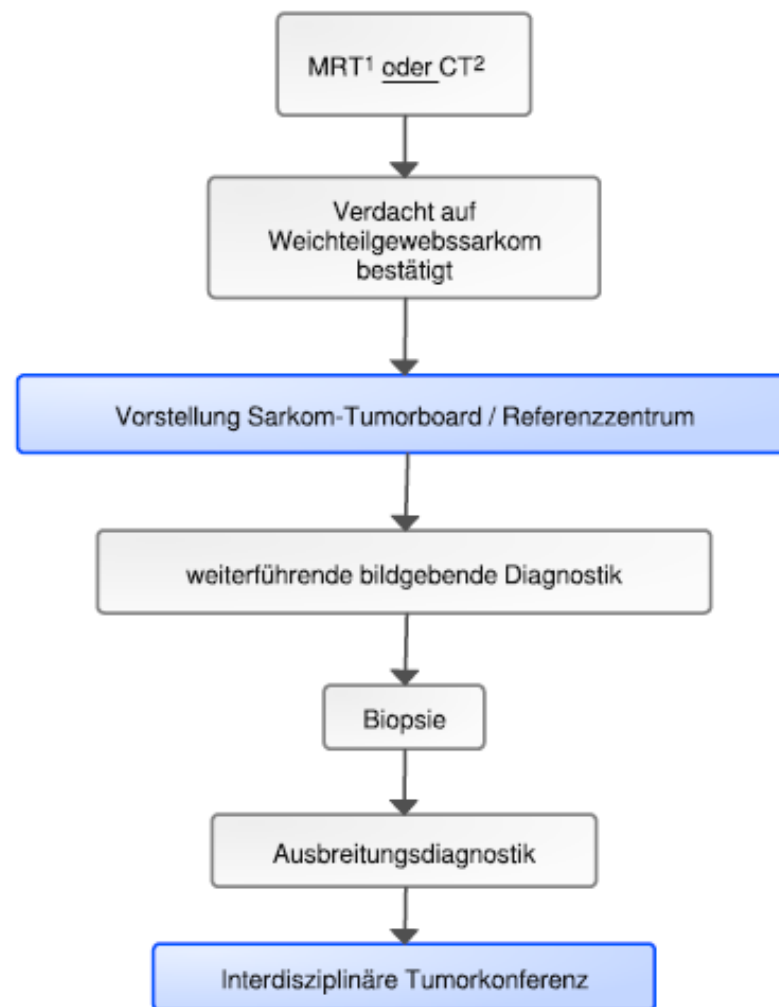
- Einführung
- Neoadjuvante Chemotherapie
- Adjuvante Chemotherapie
- Systemische Therapie in der metastasierten Situation
- Therapie bei Knochen- und Ewing-Sarkomen
- Innovative Therapien

# Weichgewebe- und Knochen-Sarkome: Seltene, heterogene Erkrankungen



- ausgehend von mesenchymalen Zellen
- ca. 1% aller Malignome im Erwachsenen-Alter
- Histologische Subtypen >100
- Multimodale Therapie-Prinzipien
- Fehlen von Histologie-spezifischen Standards

# Diagnostischer Algorithmus



# Die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie an Sarkom-Zentren verbessert die Prognose!

## RESEARCH ARTICLE

Cancer Therapy and Prevention



Systematic Review

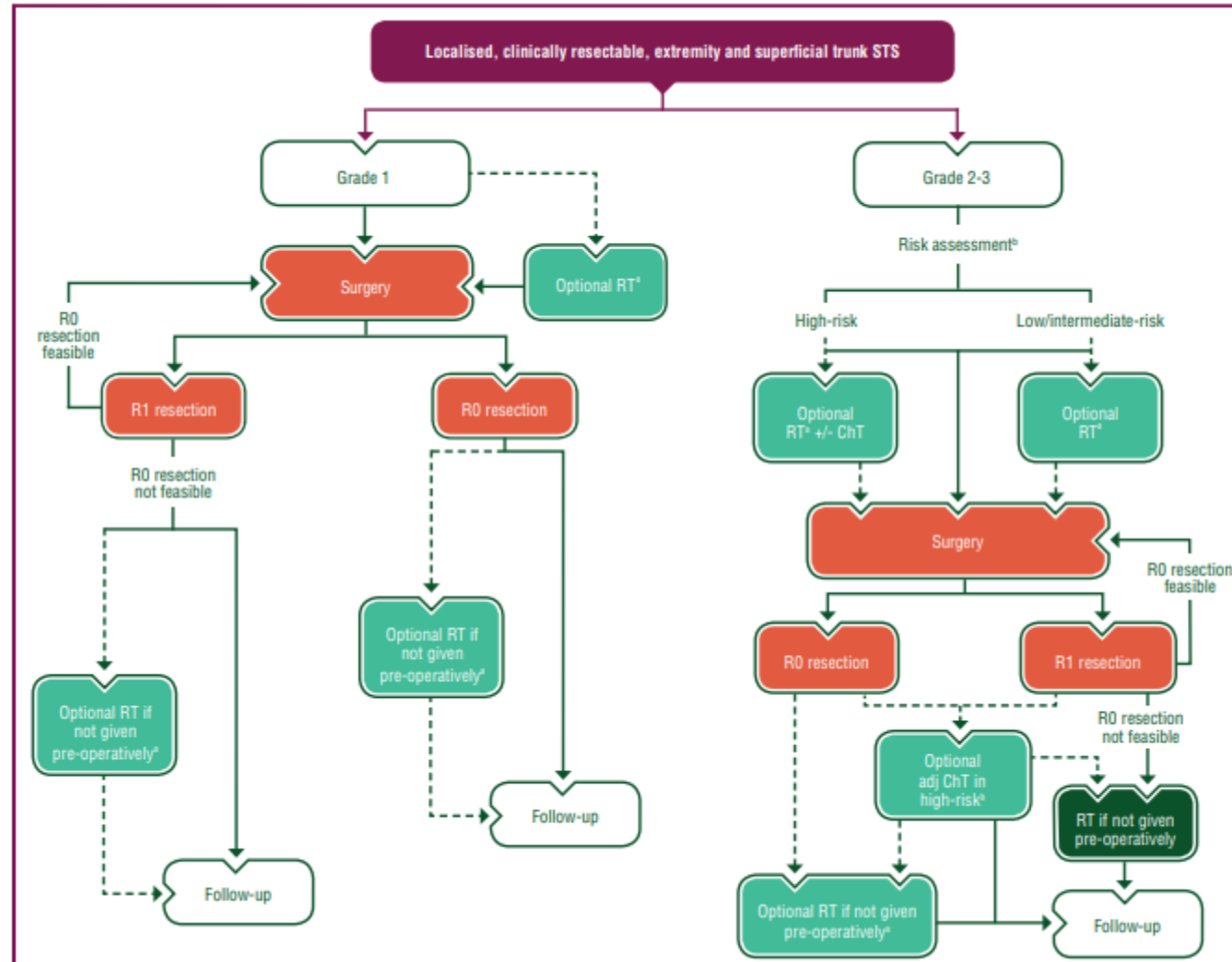
Centralized and Int  
Treatment of Sarco

Annika Strönisch<sup>1</sup>, Sven Märdian

## Therapy adherence after interdisciplinary tumour board discussion is associated with improved outcome in soft tissue sarcoma: A Charité Comprehensive Cancer Centre analysis

Annika Strönisch<sup>1</sup> | Daniel Rau<sup>2</sup> | Silvan Wittenberg<sup>2</sup> | David Kaul<sup>3</sup> |  
Georgios Koulaxouzidis<sup>4</sup> | Robert Öllinger<sup>5</sup> | Maximilian von Laffert<sup>6</sup> |  
Armin Jarosch<sup>7</sup> | Frederik Schäfer<sup>8</sup> | Ulrich Keilholz<sup>9</sup> | Lars Bullinger<sup>1,10</sup> |  
Sven Märdian<sup>2,11</sup> | Jana Striefler<sup>1,12</sup> | Anne Flörcken<sup>1,10</sup>

# Therapie lokalisierter Weichgewebe-Sarkome



# 1

## Neoadjuvante Chemotherapie



# Wann ist eine neoadjuvante Chemotherapie indiziert?

Bei Weichgewebesarkomen mit hohem Rezidivrisiko, definiert durch

- >5 cm
- tiefsitzend
- G2/3

mit Chemotherapie-sensiblen Subtypen kann unabhängig von der Lokalisation eine neoadjuvante Chemotherapie angeboten werden.

# Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bleibt Standard in der neoadjuvanten Therapie

## **Limitierte Evidenz für die neoadjuvante Chemotherapie:**

- Dokumentierte Ansprechraten zwischen 16 und 34%
- Keine randomisierten Placebo-kontrollierten Phase III-Studien vorliegend
- Vorliegende Evidenz bestätigt jedoch den Benefit einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Verbesserung des OS und DFS um bis zu 25%

# Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial

*Alessandro Gronchi, Stefano Ferrari, Vittorio Quagliuolo, Javier Martin Broto, Antonio Lopez Pousa, Giovanni Grignani, Umberto Basso, Jean-Yves Blay, Oscar Tendero, Robert Diaz Beveridge, Virginia Ferraresi, Iwona Lugowska, Domenico Franco Merlo, Valeria Fontana, Emanuela Marchesi, Davide Maria Donati, Elena Palassini, Emanuela Palmerini, Rita De Sanctis, Carlo Morosi, Silvia Stacchiotti, Silvia Bagué, Jean Michelle Coindre, Angelo Paolo Dei Tos, Piero Picci, Paolo Bruzzi, Paolo Giovanni Casali*

**Epirubicin/Ifosfamid**

vs

Trabectedin (myxoides S)

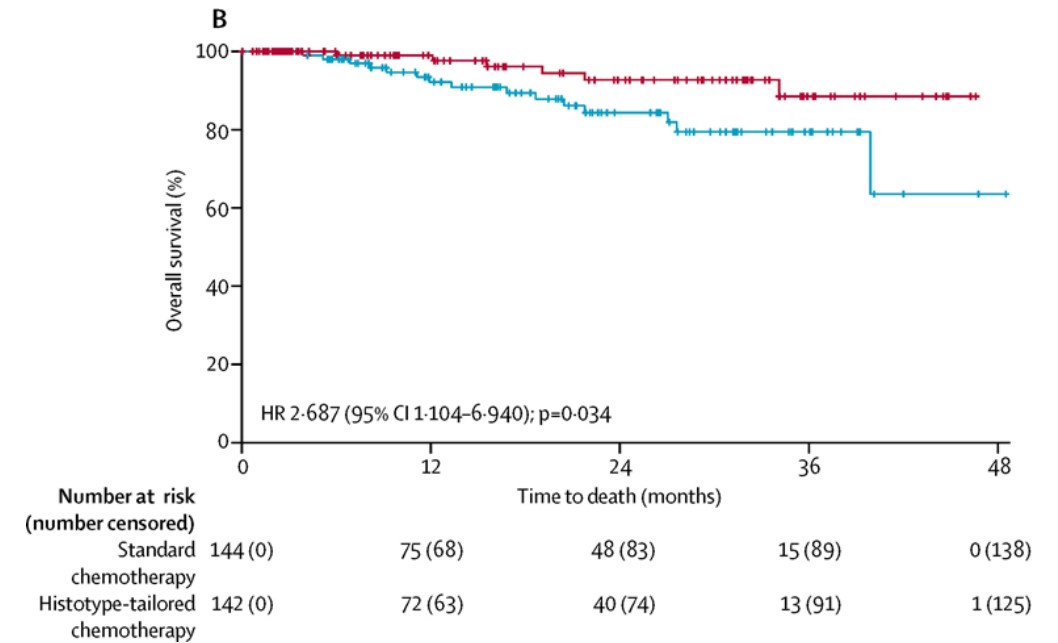
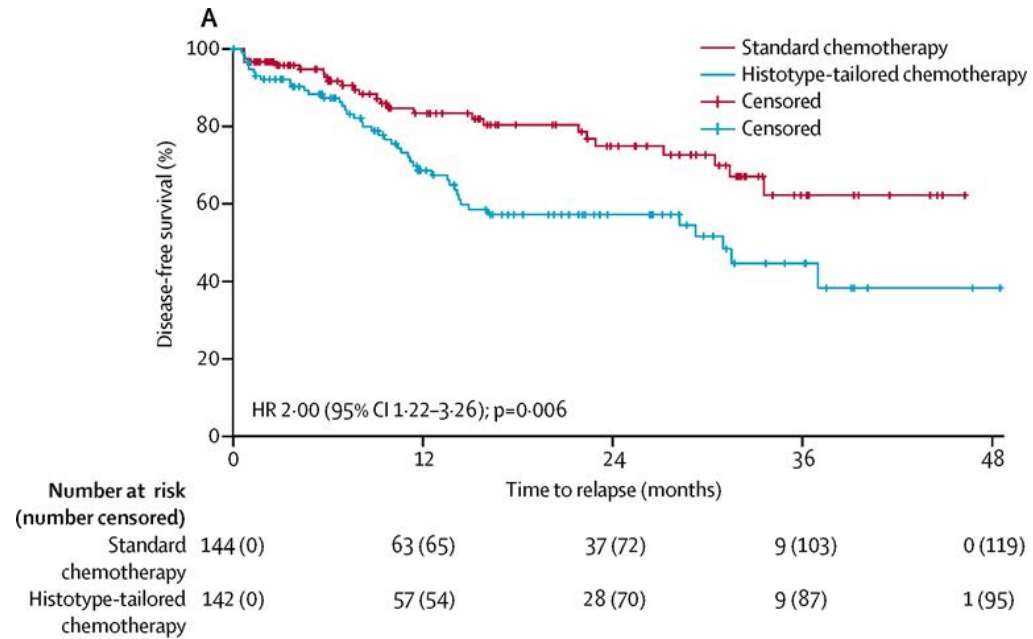
Gemcitabin/DTIC (Leiomyosarkom)

Gemcitabin/Docetaxel (undiff. pleomorphes S, NOS)

Ifosfamid (Synovialsarkom)

Ifosfamid/Etoposid (MPNST)

# Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bleibt Standard in der neoadjuvanten Therapie



# Stellenwert der regionalen Tiefenhyperthermie in der neoadjuvanten Therapie



# Therapie lokalisierter Weichgewebe-Sarkome: Besonderheit regionale Tiefenhyperthermie

- eingesetzt bei tiefliegenden High-Grade Sarkomen im Bauch-/Becken oder an den Extremitäten in der neoadjuvanten Situation (vor einer Operation)
- immer in Kombination mit einer Chemotherapie (seltener auch mit einer Strahlentherapie)
- Wirkmechanismus: Kontrollierte Erwärmung des Tumors auf ca. 42 Grad führt zu direktem Zelltod und besserer Wirkung der Chemotherapie, zusätzlich Immunaktivierung
- regionale Tiefenhyperthermie verbessert das Progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zu Chemotherapie alleine <sup>1</sup>



# Stellenwert der regionalen Tiefenhyperthermie in der neoadjuvanten Therapie

## 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)*

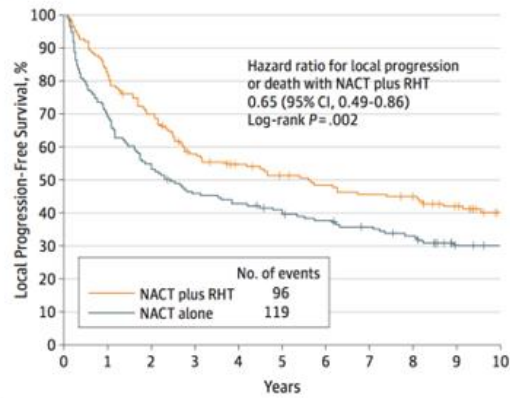
JAMA Oncology | Original Investigation

### 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

Rolf D. Issels, MD, PhD; Lars H. Lindner, MD; Jaap Verweij, MD; Rüdiger Wessalowski, MD; Peter Reichardt, MD; Peter Wust, MD; Pirus Ghadjar, MD; Peter Hohenberger, MD; Martin Angele, MD; Christoph Salat, MD; Zeljko Vujaskovic, MD; Soeren Daugaard, MD; Olav Mella, MD; Ulrich Mansmann, MD; Hans Roland Dürr, MD; Thomas Knösel, MD; Sultan Abdel-Rahman, PhD; Michael Schmidt, MD; Wolfgang Hiddemann, MD; Karl-Walter Jauch, MD; Claus Belka, MD; Alessandro Gronchi, MD; for the European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the European Society for Hyperthermic Oncology

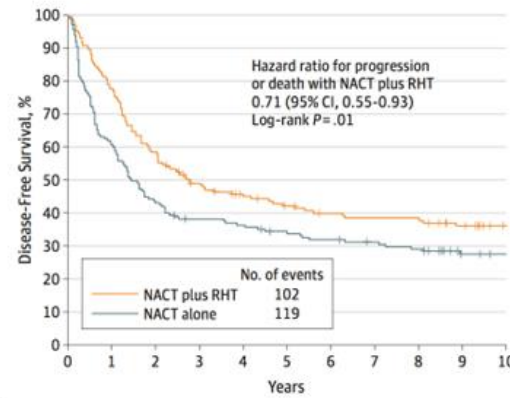
# Ergänzende regionale Tiefenhyperthermie verbessert das Outcome (PFS, DFS, OS) in der neoadjuvanten Therapiesituation

**A** Local progression-free survival



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NACT plus RHT	162	134	112	90	80	73	68	64	62	52	40
NACT alone	167	115	89	74	69	64	58	53	48	36	32

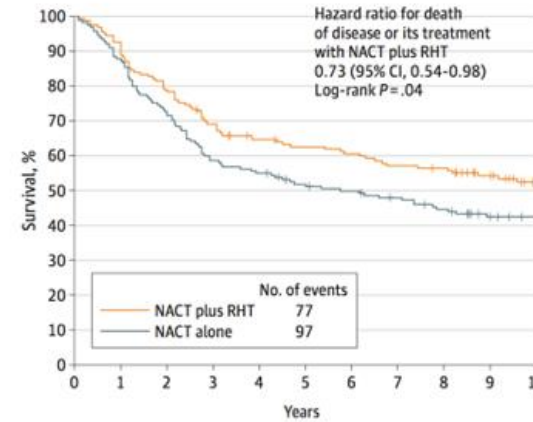
**B** Disease-free survival



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NACT plus RHT	162	126	94	75	66	59	54	52	52	44	36
NACT alone	167	100	72	61	58	53	49	46	43	33	29

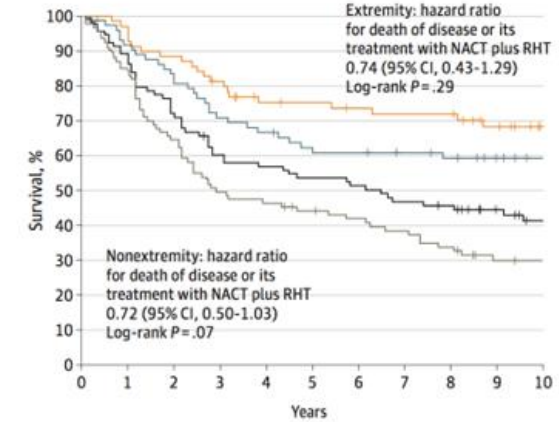
	No. of events
NACT plus RHT extremity	22
NACT alone extremity	31
NACT plus RHT nonextremity	55
NACT alone nonextremity	66

**C** Survival



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NACT plus RHT	162	150	128	110	98	94	89	84	82	68	54
NACT alone	167	145	118	96	90	82	78	73	67	56	51

**D** Extremity vs nonextremity



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NACT plus RHT extremity	69	67	61	55	47	46	44	43	43	36	30
NACT alone extremity	74	66	58	50	47	43	42	40	38	35	31
NACT plus RHT nonextremity	93	83	67	55	51	48	45	41	39	32	24
NACT alone nonextremity	93	79	60	46	43	39	36	33	29	21	20

# 2

## Adjuvante Chemotherapie

# Wann ist eine adjuvante Chemotherapie bei Weichgewebesarkomen indiziert?

Bei Weichgewebesarkomen mit hohem Rezidivrisiko, definiert durch

- >5 cm
- tiefsitzend
- G2/3

mit Chemotherapie-sensiblen Subtypen kann unabhängig von der Lokalisation eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.

# Adjuvante Chemotherapie: Heterogene Datenlage



**Cochrane  
Library**


Cochrane Database of Systematic Reviews

## Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults (Review)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001419.

## Cancer

An International Interdisciplinary  
Journal of the American Cancer Society

Original Article |  Free Access

## A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma<sup>†</sup>

Nabeel Pervaiz, Nigel Colterjohn MD, Forough Farrokhyar MPhil, PhD, Richard Tozer MD, PhD, Alvaro Figueredo MD, Michelle Ghert MD 

First published: 02 June 2008 | <https://doi.org/10.1002/cncr.23592> | Citations: 747

Metaanalyse aus 14 Studien (2000):

-signifikanter Vorteil (6-10%) für das lokalrezidiv-, metastasen- und gesamt-rückfallfreie Überleben

-nicht-signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben (4% nach 10 Jahren)

Metaanalyse aus 18 Studien (2008):

-signifikanter Vorteil für das lokalrezidiv- und metastasenfreie Überleben

-11%iger Gesamtüberlebensvorteil für die Kombinationstherapie aus Doxorubicin/Ifosfamid

## Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial

*Penella J Woll, Peter Reichardt, Axel Le Cesne, Sylvie Bonvalot, Alberto Azzarelli, Harald J Hoekstra, Michael Leahy, Frits Van Coevorden, Jaap Verweij, Pancras CW Hogendoorn, Monia Ouali, Sandrine Marreaud, Vivien H C Bramwell, Peter Hohenberger, for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee*

*Lancet Oncol 2012; 13: 1045-54*

Randomisierte Studie (n=351):

- Kein nachgewiesener Vorteil für das 5-Jahres-Rückfallfreie Überleben oder Gesamtüberleben
- Dosierung des Ifosfamids diskutabel

# Adjuvante Chemotherapie: Ergänzende retrospektive Subgruppenanalyse mit Hilfe des „Sarculator“

1. Risikoanalyse mittels „Sarculator“ ([www.sarculator.com](http://www.sarculator.com)) ; Integration von Pat.Alter, Histologie, Tumorgröße, Grading
2. Identifikation von Patient:innen mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit <51%
3. Signifikanter Vorteil durch adjuvante Chemotherapie (HR 0,46; 8-Jahres-Überleben 42% vs. 21%)

## Wann ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert?

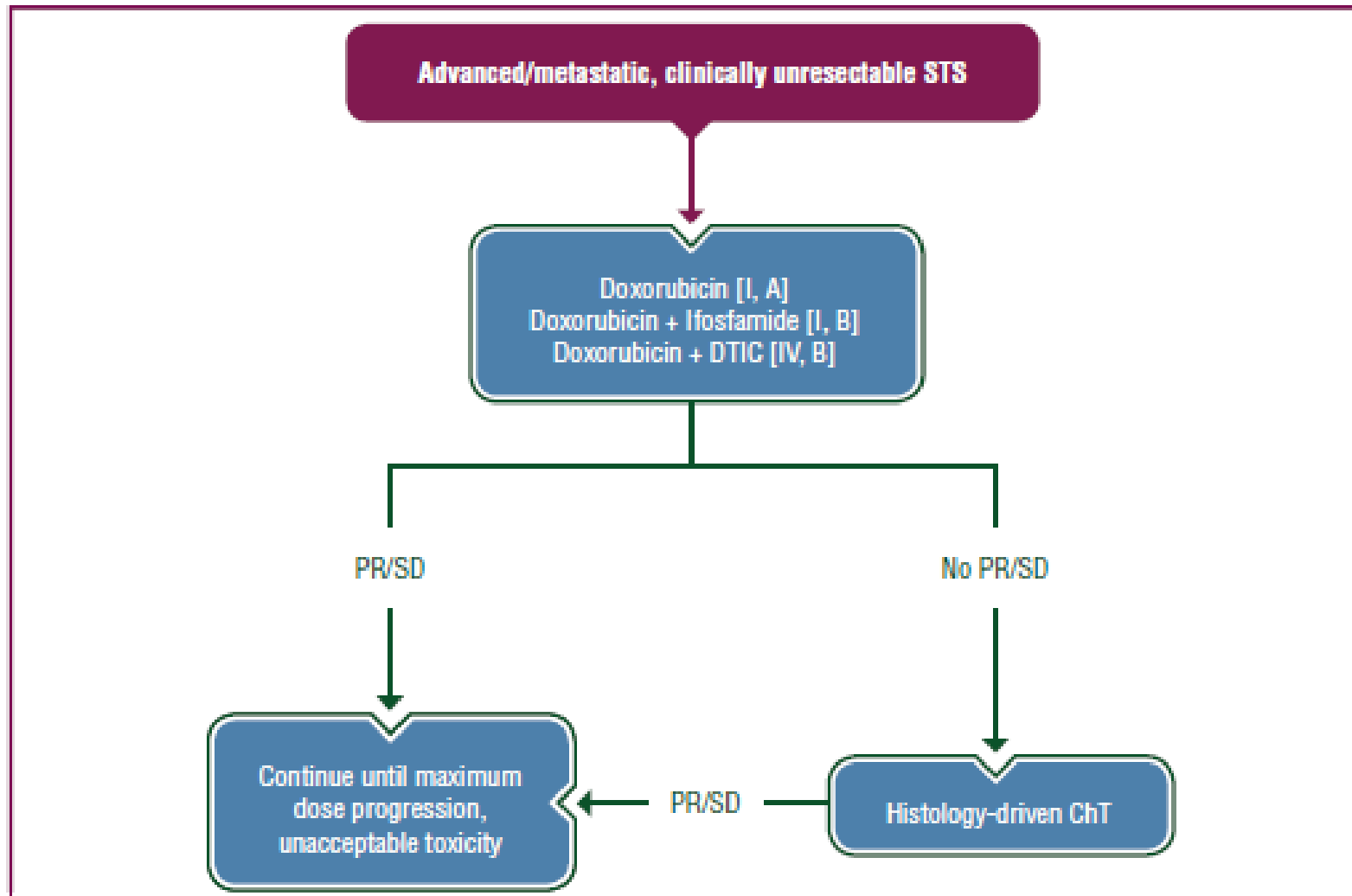
### **FAZIT:**

Eine adjuvante Chemotherapie ist weiterhin kein Standard und bleibt eine individuelle Entscheidung.

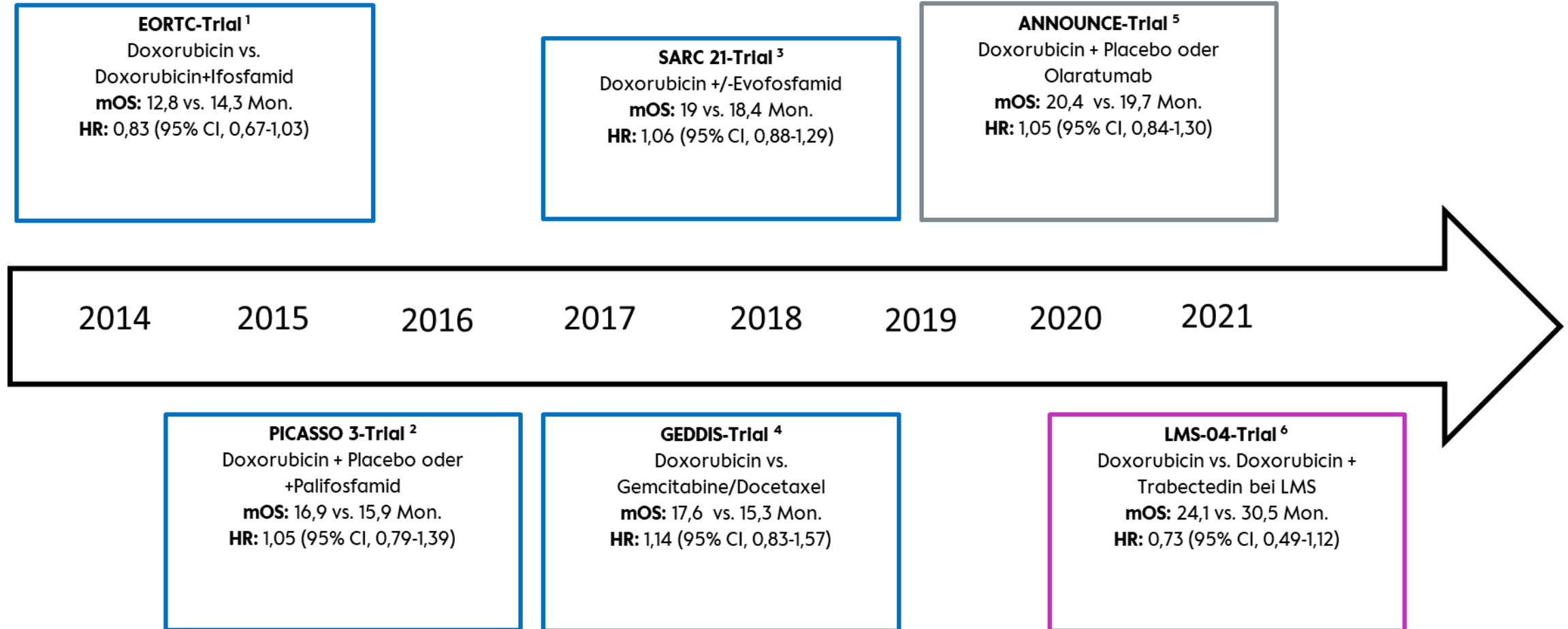
# 3

## Systemtherapie in der metastasierten Therapiesituation

# Therapie in der metastasierten Situation

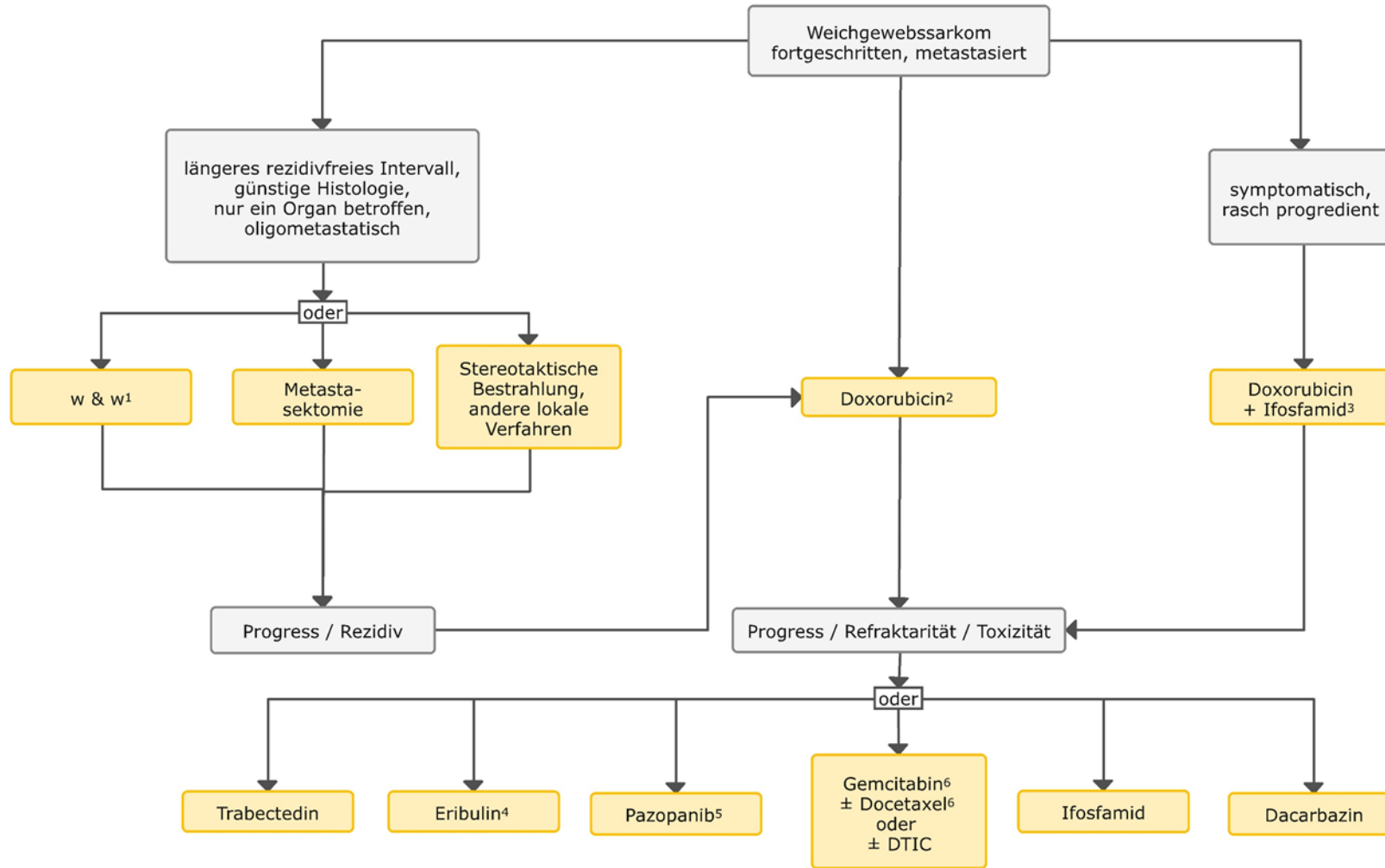


# Anthrazykline als Standard in der Erstlinien-Therapie von Weichgewebesarkomen



1Judson I et al. Lancet Oncol 2014; 2. Ryan CW et al. J Clin Oncol 2016; 3. Tap WD et al. Lancet Oncol 2017; 4. Seddon B et al. Lancet Oncol 2017; 5. Tap WD et al. NEJM 2019; 6. Pautier P et al. Lancet Oncol 2022

# Therapie metastasierter Weichteil-Sarkome



# Therapie metastasierter Weichgewebe-Sarkome: Zielgerichtete Substanzen sind wirksam

## Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial



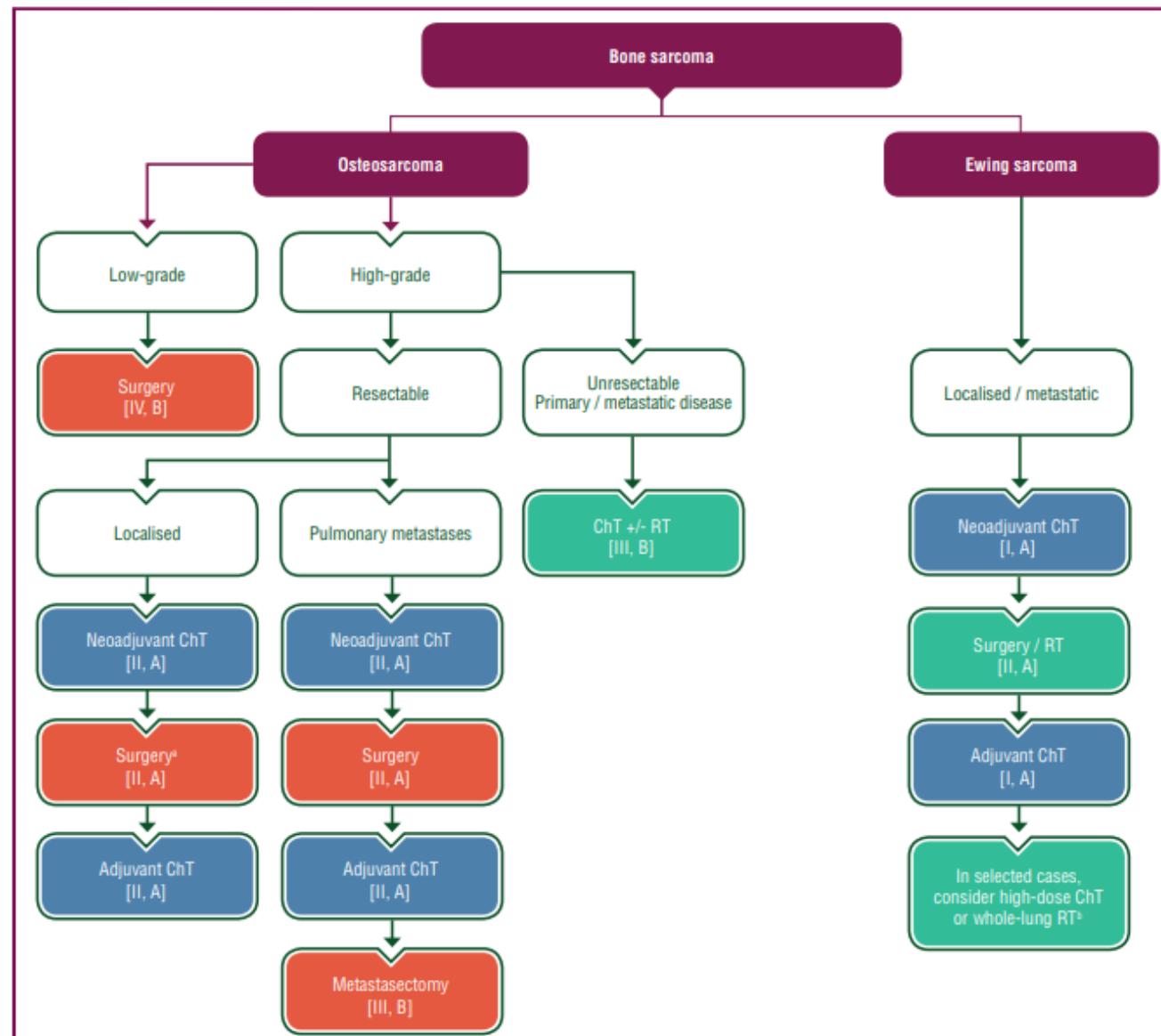
*Winette T A van der Graaf, Jean-Yves Blay, Sant P Chawla, Dong-Wan Kim, Binh Bui-Nguyen, Paolo G Casali, Patrick Schöffski, Massimo Aglietta, Arthur P Staddon, Yasuo Beppu, Axel Le Cesne, Hans Gelderblom, Ian R Judson, Nobuhito Araki, Monia Ouali, Sandrine Marreaud, Rachel Hodge, Mohammed R Dewji, Corneel Coens, George D Demetri, Christopher D Fletcher, Angelo Paolo Dei Tos, Peter Hohenberger, on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the PALETTE study group*

- Pazopanib ist gegen VEGF, den sog. vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor gerichtet
- Verbessertes Progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Placebo
- Anderes Nebenwirkungsspektrum im Vergleich zu Chemotherapie
- Grundprinzip: Dauertherapie

# 4

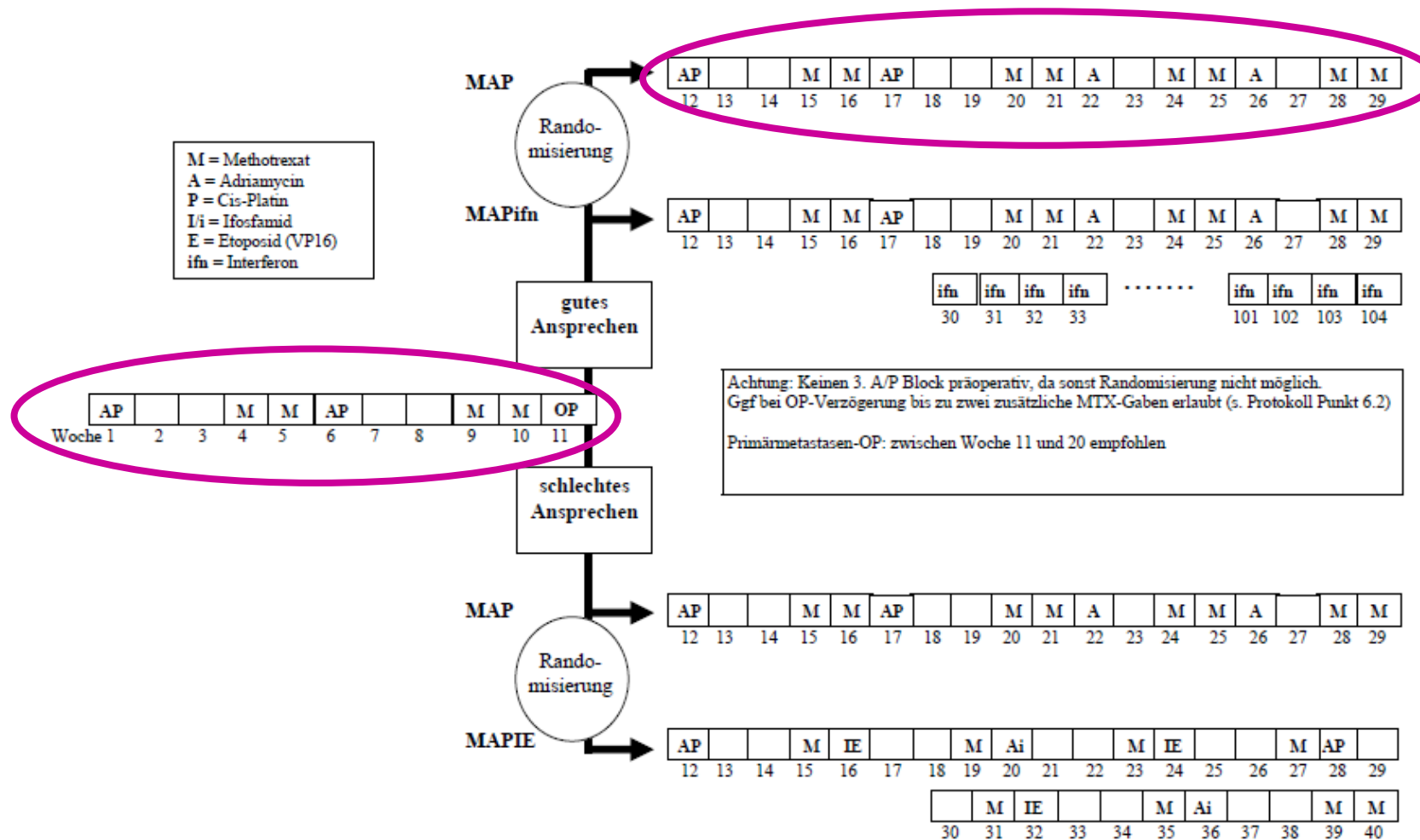
## Therapie bei Knochen- und Ewing-Sarkomen

# Therapie lokalisierter Knochen-Sarkome

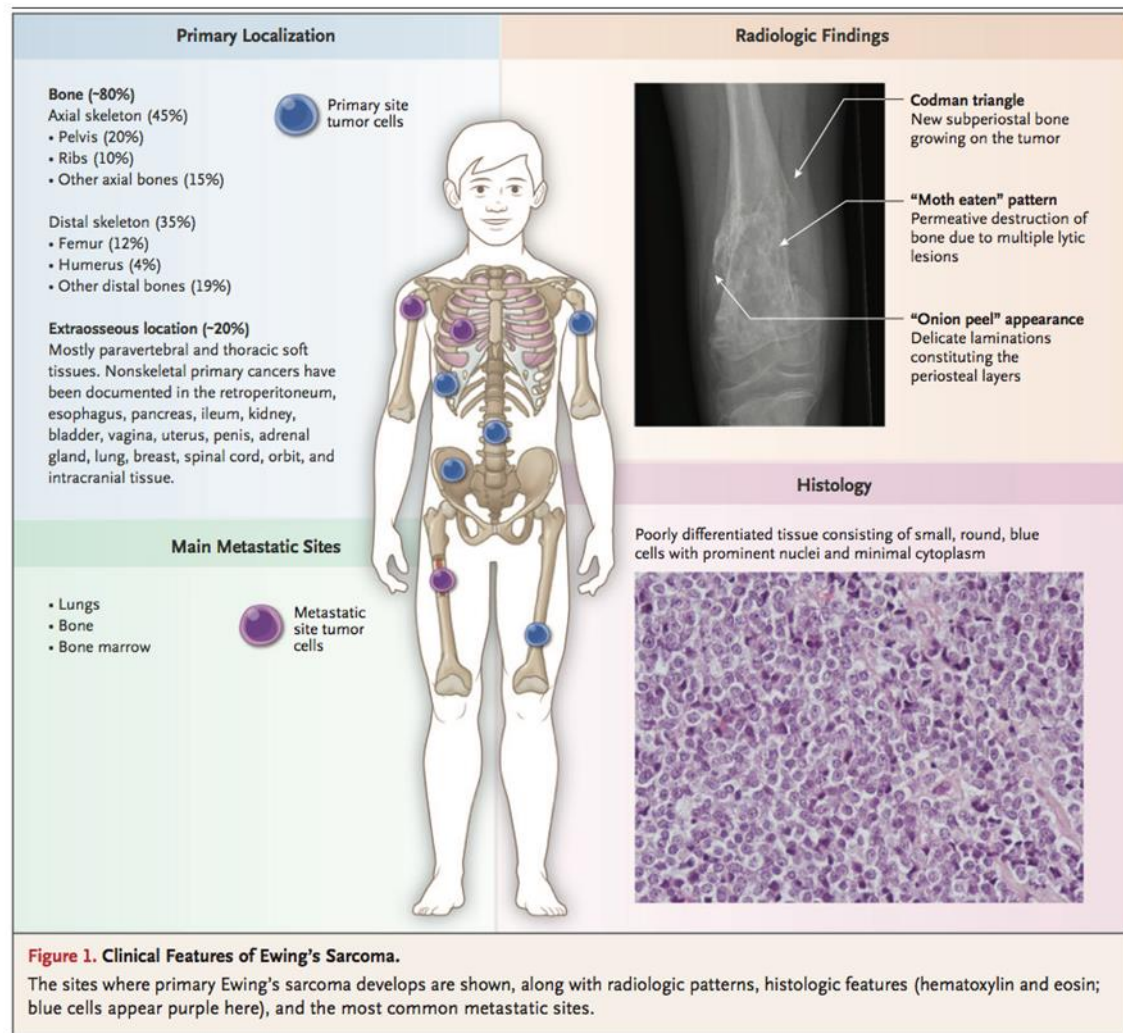


# Therapie lokalisierter Knochen-Sarkome: MAP bleibt der Standard

## EURAMOS-1/COSS - Therapie - Übersicht

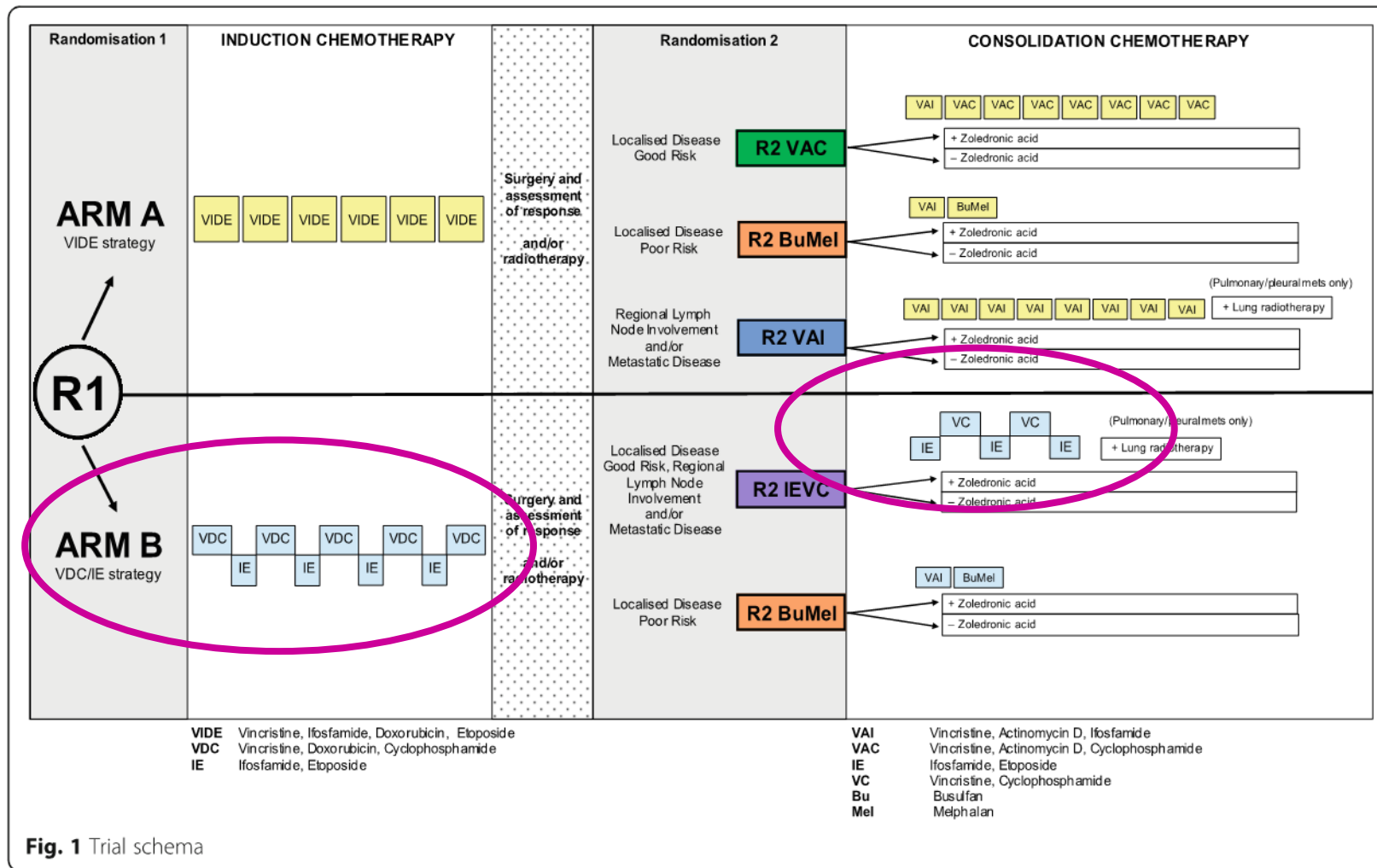


# Therapie von Tumoren der Ewing-Familie



- **Inzidenz von 1:1.5 Mio.**  
insbesondere bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen
- **definierende genetische Alterationen:** Translokationen aus Ewing sarcoma breakpoint region 1 (**EWSR**) und E-twenty-six family of transcription factors (**ETS**) führen zu onkogenen Fusionsproteinen (z.B. **EWSR1-FLI1**)
- **Multimodale Therapie** bestehend aus Chemotherapie, Resektion und Strahlentherapie

# Ewing-Sarkome: Therapie analog Euro-Ewing-2012-Protokoll



# 5

## Innovative Therapien



**A Phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib in participants  $\geq 18$  years of age with locally advanced or metastatic conventional chondrosarcoma with an IDH1 mutation, untreated or previously treated with 1 systemic treatment regimen**

**Overview of study design, endpoints, key eligibility criteria, study conduct**

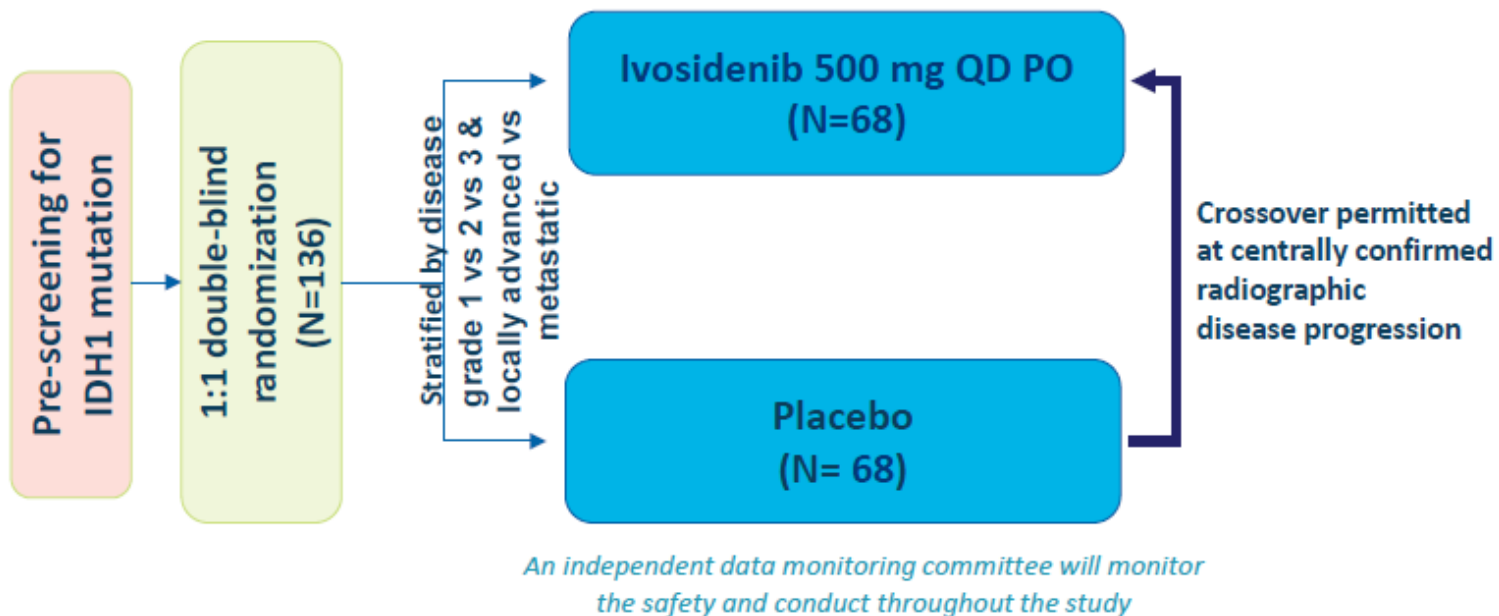
**ClinicalTrials.gov ID NCT06127407  
(Status MAR-2025)**

**SERVIER**   
*moved by you*

# Phase 3 Study Design and Endpoints

## Key eligibility criteria

- Conventional CS, Grades 1, 2, and 3
- Locally advanced or metastatic disease
- Documented RECIST progressive disease
- 0 – 1 prior systemic treatment regimen
- IDH1 mutation (confirmed by central test)
- Measurable disease at baseline
- Non-conventional chondrosarcoma – excluded
- ECOG = 0 – 1



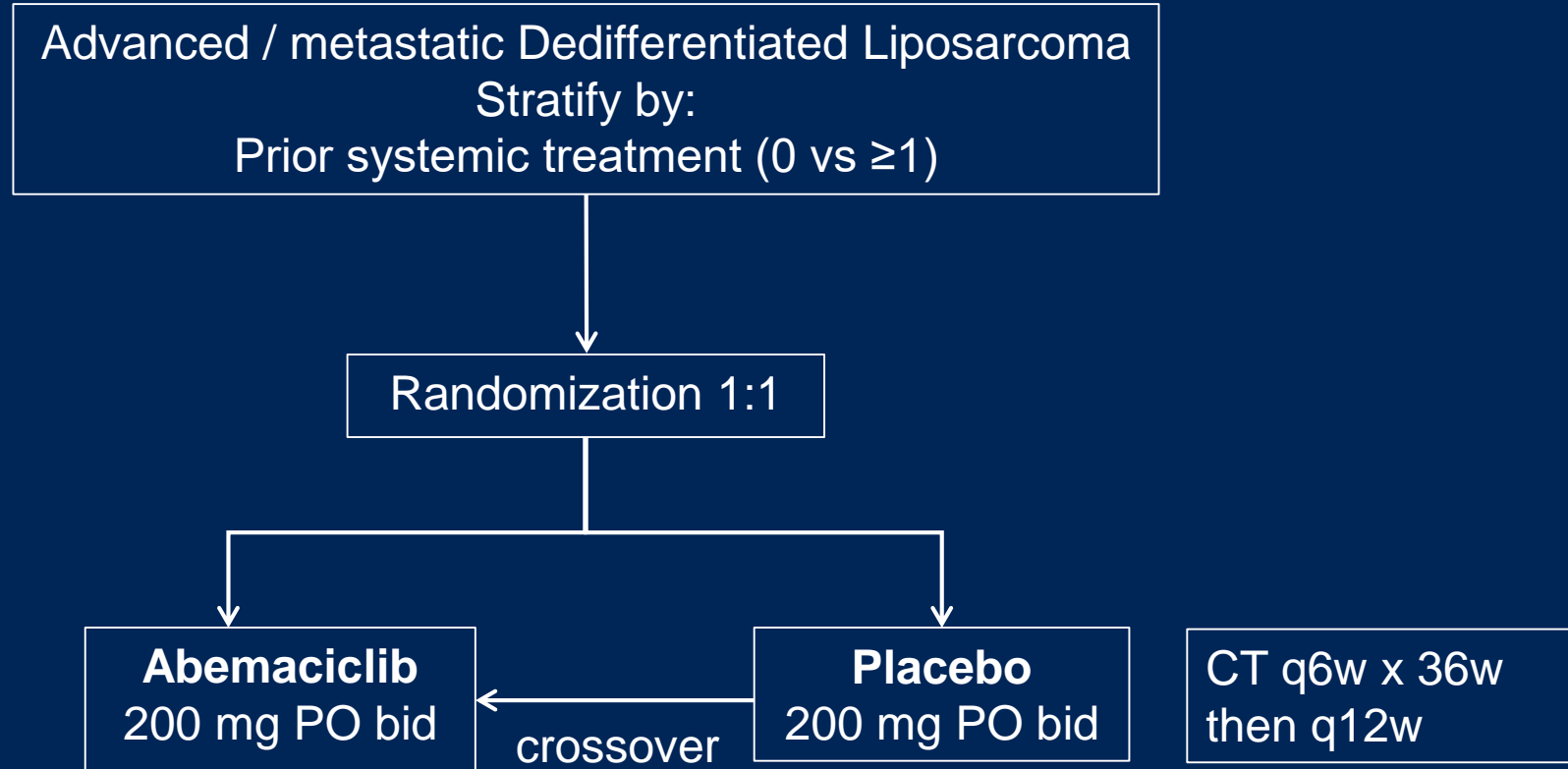
- **N = 136** participants
- **Primary endpoint:** Progression-free survival (PFS) by the blinded independent central reviewer assessment (BICR) in Grade 1 and Grade 2 participants.
- **Key secondary endpoints:** PFS by BICR assessment in all randomized participants; overall survival (OS) in Grade 1 and Grade 2 participants; OS in all randomized participants.
- **Additional Secondary endpoints:** PFS by Investigator assessment, objective response (OR), duration of response (DOR), time to response (TTR), disease control (DC), duration of disease control (DoDC), Safety, and health-related quality of life (HRQoL).

# SARC041: A Phase 3 Randomized Double-Blind Study of Abemaciclib versus Placebo in Patients with Advanced Dedifferentiated Liposarcoma

Mark A. Dickson, Karla V. Ballman, Mia Weiss, Steven Attia, Michael J. Wagner, Seth Pollack, Edwin Choy, Andrew J. Wagner, Breelyn Wilky, Lara E. Davis, Richard F. Riedel, Andrew Koff, William D. Tap

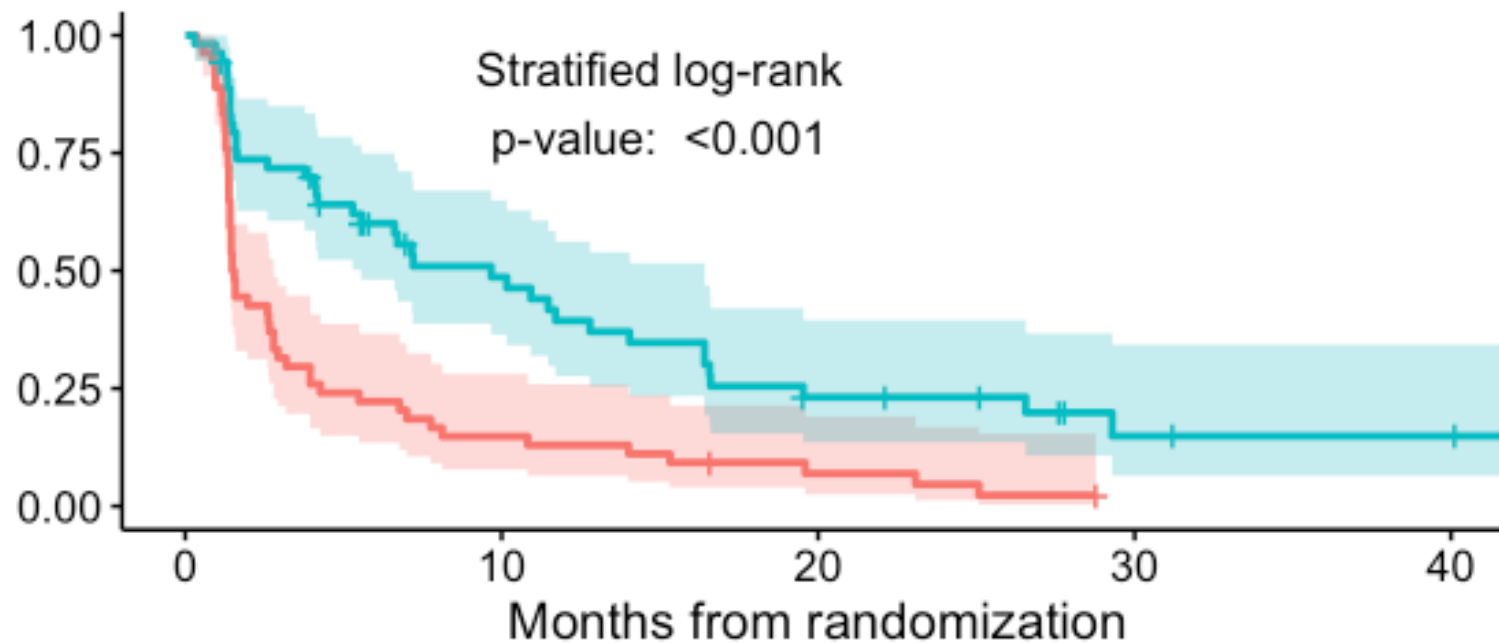
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Mayo Clinic, Washington University School of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Northwestern University, Mass General Brigham Cancer Institute, University of Colorado Anschutz Cancer Center, Fred Hutchinson Cancer Center, Duke Cancer Institute, Weill Cornell Medical College

# Schema



# Progression-Free Survival

placebo abemaciclib



## Number at risk

	0	10	20	30	40
placebo	54	8	3	0	0
abemaciclib	54	21	9	3	2

# Primary endpoint

Median PFS

abemaciclib: 9.7 months

placebo: 1.5 months

Hazard ratio 0.38

(90% CI: 0.25-0.59,  $p <0.001$ )

6-month PFS

abemaciclib: 60%

placebo: 22%

12-month PFS

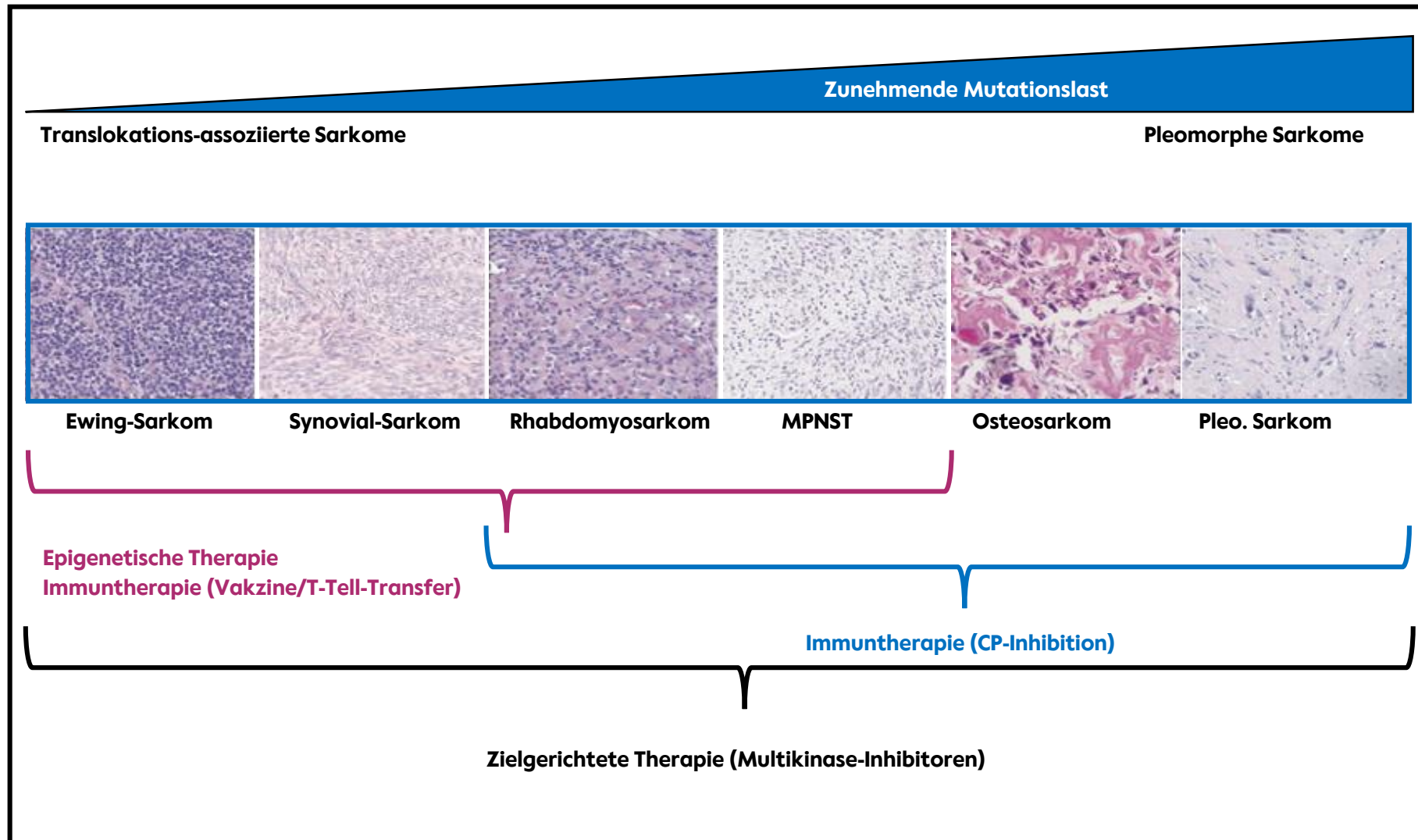
abemaciclib: 39%

placebo: 13%

# Zusammenfassung: Besonderheiten in der Diagnostik und Therapie von Weichgewebe-Sarkomen

- Offene Biopsie zur Diagnosesicherung
- Metastasen-Chirurgie
- Differenzierung bei unterschiedlichem Grading
- Neoadjuvante Therapie? Adjuvante Therapie?
- Entdeckung multipler definierter Subtypen
- Molekular-gesteuerte Therapien

# Ziel: Individualisierte Therapie bei Weichteil- und Knochen-Sarkomen



# DANKE!



**Bei Fragen:**

[sarkom@charite.de](mailto:sarkom@charite.de)

[anne.floercken@charite.de](mailto:anne.floercken@charite.de)