

S1-Leitlinie dermales und subkutanes Leiomyosarkom

S1-guideline cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma

Doris Helbig¹, Edgar Dippel², Michael Erdmann³, Alexander Frisman⁴, Paula Kage⁵, Ulrike Leiter⁶, Thomas Mentzel⁷, Clemens Seidel⁸, Carsten Weishaupt⁹, Mirjana Ziemer¹⁰, Selma Ugurel¹¹

1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln

2 Klinik für Dermatologie und Venerologie, Klinikum der Stadt Ludwigshafen

3 Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen, CCC Erlangen EMN

4 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig

5 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig

6 Zentrum für Dermatookologie, Universitäts-Hautklinikum, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

7 MVZ Dermatopathologie Friedrichshafen, Bodensee

8 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig

9 Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

10 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig

11 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Leitlinienkoordinatorin: PD. Dr. med. Doris Helbig

Leitlinienbeauftragter der ADO/DKG: Prof. Dr. med. Selma Ugurel, Essen

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Doris Helbig

Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität zu Köln

Kerpener Str. 62

50937 Köln

Doris.helbig@uk-koeln.de

Tel: 0049-221-47882287

Fax: 0049-221-4781432701

AWMF-Registernummer:	032-060
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	01.03.2023
Gültigkeit der Leitlinie:	Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 01.03.2028.
Beteiligte Fachgesellschaften:	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) & der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
Konsensusfindung:	Die repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaften hat im informellen Konsens die vorliegende Leitlinie erarbeitet, die final von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet wurde.
Schlagwörter:	Leiomyosarkom, seltene Tumoren

Abstrakt

Superfizielle Leiomyosarkome (LMS) sind seltene Tumore (ca. 2-3% aller kutanen Sarkome), die von dermal gelegenen Haarbalgmuskeln, Dartosmuskeln bzw. areolären Muskeln (=dermale LMS), oder der Muskulatur der Gefäße des subkutanen Fettgewebes (=subkutane LMS) ausgehen. Diese superfiziellen LMS werden von den LMS der tiefen Weichgewebe abgegrenzt. LMS sind typischerweise an den unteren Extremitäten, am Rumpf oder am Kapillitium lokalisiert und präsentieren sich als schmerzhaft, erythematös bis bräunliche Tumorknoten. Die Diagnosestellung erfolgt histopathologisch.

Die Therapie der Wahl ist die vollständige mikroskopisch kontrollierte Exzision des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm bei dermalen LMS, und möglichst 2 cm bei subkutanen LMS. Nicht operable oder metastasierte LMS erfordern eine individuelle Therapieentscheidung. Nach R0-Resektion mittels mikroskopisch kontrollierter Chirurgie und einem Mindestsicherheitsabstand von 1 cm ist das Lokalrezidivrisiko für dermale LMS sehr gering und eine Metastasierung sehr selten. Subkutane LMS, sehr große, oder unvollständig resezierte LMS rezidivieren und metastasieren häufiger. Aus diesem Grund erscheinen für die Nachsorge der dermalen LMS initial klinische Untersuchungen halbjährlich, bei subkutanen LMS alle 3 Monate, später jährlich und entsprechend halbjährlich für mindestens fünf Jahre empfehlenswert (bei subkutanen LMS inklusive Sonographie der lokoregionären Lymphknoten). Apparative Untersuchungen wie Schnittbildgebung erscheinen lediglich bei Primärtumoren mit Besonderheiten, Rezidiven oder bereits metastasierten Tumoren indiziert.

Abstract

Superficial leiomyosarcomas (LMS) are rare skin cancers (2-3% of cutaneous sarcomas) that originate from dermally located hair follicle muscles, dartos muscles or areolar muscles (=cutaneous/dermal leiomyosarcoma), or from vascular muscle cells of the subcutaneous adipose tissue (=subcutaneous LMS). These superficial LMS are distinct from LMS of the deep soft tissues. LMS are typically localized at the lower extremities, trunk or capillitium, and present as painful, erythematous to brownish nodules. Diagnosis is made by histopathology. The treatment of choice for primary LMS is complete (R0) microscopically controlled excision, with safety margins of 1 cm in dermal LMS, and 2 cm in subcutaneous LMS, if possible. Non-resectable or metastatic LMS require individual treatment decisions. After R0 resection with 1 cm safety margins, the local recurrence rate of dermal LMS is very low, and metastasis is very rare. Subcutaneous LMS, very large or incompletely excised LMS recur and metastasize more frequently. For this reason, clinical follow-up examinations are recommended every six months for cutaneous LMS, and every three months for subcutaneous LMS within the first two years (in subcutaneous LMS including locoregional lymph node sonography). Imaging such as CT/MRI is indicated only in primary tumors with special features, recurrences, or already metastasized tumors.

1. Epidemiologie, Ätiopathogenese und Klinik

Primäre superfizielle Leiomyosarkome (LMS) sind seltene Tumore, ausgehend von Strukturen der Dermis (dermales/kutanes Leiomyosarkom) oder der Subkutis (subkutanes LMS). Diese "superfiziellen LMS" werden von den LMS der tiefen Weichgewebe abgegrenzt. Sie machen ca. 2-3% aller kutanen Sarkome aus.¹⁻³ Dermale LMS treten häufiger bei Männern als bei Frauen auf (M:F = 3:1). Bei subkutanen LMS findet sich

keine Geschlechterpräferenz. Die Tumoren sind typischerweise an den unteren Extremitäten (häufig Oberschenkeln), am Rumpf oder am Kapillitium lokalisiert. Charakteristischerweise sind Personen im Alter von 50-80 Jahren (subkutane LMS tendenziell bei älteren Personen) betroffen.⁴⁻¹⁶ Superfizielle LMS präsentieren sich typischerweise als schmerzhaft, 0,3-3 cm durchmessende erythematös bis bräunliche Noduli und Nodi,⁴⁻¹¹, wobei die subkutanen LMS eine größere Ausdehnung zeigen können.¹⁷ Sie sind klinisch nicht von gutartigen Leiomyomen der Haut abzugrenzen.

Dermale LMS sind per definitionem auf die Dermis beschränkt mit einer allenfalls limitierten Ausbreitung in die Subkutis. Sie gehen in der Regel von den dermal gelegenen Haarbalgmuskeln (piläre LMS, Piloleiomyosarkom), seltener von den Dartosmuskeln der Genitalhaut oder den areolären Muskeln der Mammae aus. Im Gegensatz dazu entspringen subkutane LMS der Muskulatur der Gefäße des subkutanen Fettgewebes.^{4,5}

In der Vergangenheit wurde von Kraft und Fletcher die Kategorie des "atypischen glattmuskulär differenzierten Tumors" für solche Tumoren vorgeschlagen, die morphologisch rein dermalen LMS entsprechen, die ihren Untersuchungen zufolge jedoch nie metastasieren.⁷

Hinsichtlich Prognose und Management unterscheiden sich dermale und subkutane LMS wesentlich von den tiefer gelegenen LMS der Weichgewebe, aber auch innerhalb der superfiziellen LMS gibt es zwischen dermalen und subkutanen LMS bedeutende Unterschiede.

Darüber hinaus, können primäre superfizielle LMS sehr selten im Rahmen syndromaler Krankheitsbilder auftreten. Beschrieben sind superfizielle LMS beim Reed Syndrom (familiäre Leiomyomatosis cutis et uteri mit Nierenzellkarzinom),¹⁸⁻²⁰, oder bei Patienten mit familiärer/hereditärer Leiomyomatose.²¹ Weiterhin wurde auch über primäre superfizielle LMS beim Birt-Hogg-Dube Syndrom sowie beim Li-Fraumeni Syndrom

berichtet.^{22, 23} Multiple "atypische glattmuskulär differenzierte Tumore" der Haut wurden auch bei Leiomyomatose beschrieben.²⁴

Bei dauerhaft immunsupprimierten Patienten (im Rahmen von Organ- oder Stammzelltransplantationen aber auch HIV) treten Epstein-Barr Virus-assoziierte Glattmuskeltumoren auf, darunter superfizielle LMS.²⁵

2. Diagnostik

2.1 Histologie

Dermale (pilare) LMS, die definitionsgemäß eine zumindestens fokale Infiltration oberer Anteile der Subkutis bieten können, sind unscharf abgegrenzte, diffus infiltrierende Neoplasien, die ein diffuses oder noduläres Wachstumsmuster aufweisen.²⁶ Im Unterschied dazu sind die meist größeren subkutanen LMS eher knotig konfiguriert, gut abgegrenzt, und oft mit den Wandstrukturen eines präexistenten Blutgefäßes assoziiert (vaskuläre subkutane LMS).^{4, 5} Da die Infiltrationstiefe prognostisch wichtig ist,^{1, 5, 7, 12, 17, 27}, sollte sie im histologischen Befund entsprechend dokumentiert werden. Sowohl dermale als auch subkutane LMS sind zellreiche Neoplasien und bestehen aus in Faszikeln, Bändern und Nestern angeordneten, atypischen spindeligen Tumorzellen mit einem fibrillären, eosinophilen Zytoplasma und vergrößerten, hyperchromatischen und irregulär konfigurierten spindeligen Zellkernen. Mitosen einschließlich atypischer Kernteilungsfiguren sind nachweisbar, und Tumornekrosen können auftreten. Seltene morphologische Formvarianten, die aber erhebliche differenzialdiagnostische Probleme bereiten können, sind myxoide LMS,^{27, 28} LMS mit prominenten, klarzelligen,²⁹ oder degenerativ bedingten granularzelligen Veränderungen,^{30, 31} epitheloide LMS,³⁰ desmoplastische LMS,^{32, 33} oder LMS mit zahlreichen osteoklastären Riesenzellen.³⁴

„Atypische, glattmuskulär differenzierte Tumoren“ der Haut bestehen wie gut differenzierte pilare LMS aus proliferativ aktiven Tumorzellen mit zytologischen Atypien, sind aber auf die Dermis beschränkt und infiltrieren nicht die Subkutis.⁷ Fälle einer hereditären Leiomyomatose können ebenfalls zytologische Atypien und einzelne Mitosen aufweisen, sind aber durch einen Verlust der Expression der Fumarathydratase bei gleichzeitiger Expression von 2-Succino-Cystein charakterisiert.³⁵ Myofibroblastenreiche, zellreiche Dermatofibrome sind knotig konfigurierte Neoplasien mit einem charakteristischen Umwachsen verbreiteter kollagener Fasern in der Tumorperipherie, und obwohl die Tumorzellen sowohl Aktin als auch Desmin exprimieren können, sind sie Caldesmon negativ. Dermatomyofibrome sind plaqueartig angeordnete dermale Tumore, deren Zellen parallel zur bedeckenden Epidermis angeordnet sind und vorbeistehende Adnexstrukturen umwachsen. Weiterhin sind die elastischen Fasern im Stroma erhalten und die Tumorzellen exprimieren weder Desmin noch Caldesmon. Die Morphologie der Tumorzellen und der Immunphänotyp unterscheiden dermale und subkutane LMS von neural, perineural und melanozytär differenzierten spindeligen Neoplasien.

Die Tumorzellen pilarer und subkutaner LMS weisen eine Koexpression von alpha-glattmuskulärem Aktin, Desmin und h-Caldesmon auf.^{5, 7, 8, 36–39} In einer signifikanten Anzahl von Fällen wurde über eine aberrante Expression von Panzytokeratin berichtet, was bei der Differenzialdiagnose zu epithelialen Neoplasien und dem seltenen epitheloiden Sarkom beachtet werden muss.^{7, 26, 40} Die nukleäre Expression von TP53 soll ein Hinweis auf die Malignität dieser Tumoren sein.^{41–44}

2.2. Genetische Alterationen

Heterozygote Keimbahnmutationen mit einem Funktionsverlust des Fumarat-Hydratasegens, lokalisiert auf 1q43, wurden bei Patienten mit einer hereditären Leiomyomatose und einem assoziierten Nierenzellkarzinom-Syndrom beschrieben.⁴⁵ Weiterhin wurde im Rahmen eines Fallberichtes über eine *RB1*-Keimbahnmutation berichtet.²⁹

2.3 Verfahren der in vivo Bildgebung

Es gibt wenige Daten zur in vivo Bildgebung von Glattmuskeltumoren der Haut, insbesondere von LMS. Die morphologischen Charakteristika von kutanen Piloleiomyomen, Angioleiomyomen, und superfiziellen LMS wurden kürzlich in einer größeren Serie dermatoskopisch untersucht.⁴⁶ Beurteilt wurden die digitalen dermatoskopischen Bilder von 136 histopathologisch bestätigten kutanen Glattmuskeltumoren, darunter neun LMS. Nahezu 70% der Piloleiomyome zeichneten sich dabei durch ein symmetrisches, zartes Pigmentnetz mit variabler Präsenz multipler hypopigmentierter Areale aus, ein Muster, das weder bei kutanen Angioleiomyomen noch LMS beobachtet wurde. Angioleiomyome waren häufig charakterisiert durch symmetrische, pink-rote Tumore mit Gefäßen und weißen Strukturen, ein Muster, welches sich jedoch auch bei 22% der LMS nachweisen ließ. Das dermatoskopische Bild der LMS war in 44% der Tumoren bestimmt durch asymmetrische, multilobuläre Tumoren mit linear-irregulären oder polymorph-atypischen Gefäßen mit weißen Strukturen. Die Veränderung der Dermatoskopie wurden insgesamt als hilfreich, jedoch auch als nicht hinreichend spezifisch eingestuft, und zeigte vor allem morphologische Überlappungen zwischen Angioleiomyomen und dermalen LMS. In einer weiteren Arbeit wurden arborisierende Teleangiektasien als charakteristisches dermatoskopisches Gefäßmuster bei dermalen LMS de-

monstriert.⁴⁷ Serielle Untersuchungsergebnisse zur Hautsonographie oder zu verschiedenen Techniken der in vivo Mikroskopie und optischen Kohärenztomographie sind nicht bekannt.

2.4 Präoperative Bildgebung

In der Literatur werden Nutzen und Relevanz der präoperativen Bildgebung wenig erwähnt. Untersucht wurden retrospektiv 33 dermale LMS, die (bis auf zwei Patienten) mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand und bis auf einen Fall R0 reseziert wurden.¹⁶ Bei allen Patienten war das präoperative Staging – mehrheitlich CT-Thorax, aber auch Röntgen Thorax und Ganzkörper PET-CT – negativ in Hinblick auf Metastasen.

Einer weiteren Studie zufolge beinhaltete das präoperative Staging bei 57% der Patienten ein Thorax-CT, bei 24% ein PET-CT, bei 40% ein MRT und bei 11% ein Ultraschall (einige Patienten erhielten gleichzeitig mehrere Bildgebungen).¹⁷ Dabei wurde eine präoperative Bildgebung häufiger bei subkutanen (82%) als bei dermalen LMS (60%) eingesetzt. Bei zwei Patienten konnte eine metastasierte Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nachgewiesen werden, beides Fälle mit großen subkutanen LMS. Unter 225 Patienten aus dem Scandinavian Sarcoma Group Register fanden sich bei 19 Patienten (8,4%, keiner davon mit dermalem LMS) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder Erstvorstellung Metastasen.⁴⁸

Bei superfiziellen LMS im Rahmen syndromaler Krankheitsbilder sollten gegebenenfalls weitere Malignome mittels Schnittbilddiagnostik ausgeschlossen werden.

3. Prognose und Stadieneinteilung

3.1 Prognose

Die Datenlage zum oberflächlichen dermalen und subkutanen LMS ist, verglichen mit dem deutlich häufiger auftretenden LMS der tiefen Weichteile, gering.

Aktuellen Untersuchungsergebnissen zufolge betrug das krankheitsspezifische 10-Jahres-Überleben für oberflächliche LMS insgesamt 90%, wobei subkutane LMS ein schlechteres metastasenfreies 10-Jahres-Überleben hatten als dermale LMS (81% versus 100%, $p=0,03$).⁴⁹ Rezidive wurden ausschließlich in der Gruppe subkutaner LMS (17% versus 0%, $p=0,02$) beobachtet. Untersucht wurden 82 Patienten mit primären dermalen LMS ($n=35$, 43%) und subkutanen LMS (definiert als unterhalb der Dermis, aber oberhalb der Faszie gelegen; $n=47$, 57%). Das Follow-up belief sich auf $7 (\pm 5)$ Jahre. Die dermalen LMS wurden ausschließlich R0 reseziert. Bei den durchschnittlich deutlich größeren subkutanen LMS, die zudem häufiger einen schlechteren Differenzierungsgrad aufwiesen (G2 und G3 versus G1), wurde durch ein interdisziplinäres Team eine mögliche adjuvante Therapie erwogen. Eine Bestrahlung subkutaner LMS erfolgte bei 53% der Tumoren, verglichen mit 3% bei dermalen LMS ($p < 0,001$).

In einer retrospektiven Analyse von 83 Patienten mit primären LMS der Haut (64 dermale und 19 subkutane LMS) entwickelte kein Patient mit dermalem LMS Metastasen, verglichen mit 4 Patienten mit subkutanen LMS.¹⁷ In allen 4 Fällen mit Metastasierung war die Lunge betroffen, weitere Lokalisationen betrafen die Nebennieren (2 Fälle) und das Cerebrum (2 Fälle). Zwei Patienten mit subkutanen LMS hatten eine metastatische Erkrankung, die bereits bei der präoperativen CT- und PET-Bildgebung erfasst wurde. Das 5-Jahres-Überleben lag für dermale LMS bei 98% und bei 88% für subkutane LMS ($p=0,03$). Lokalrezidive traten in beiden Gruppen selten auf, soweit eine vollständige

chirurgische Exzision mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand erfolgt war. Das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben lag entsprechend bei 85% und 78%, $p=0,17$. 25% der dermalen LMS und 68% der subkutanen LMS waren mit adjuvanter Bestrahlung behandelt worden.¹⁷ Die Strahlentherapie zeigte eine Reduktion der Lokalrezidivrate, jedoch ohne statistische Signifikanz: das lokalrezidivfreie 5-Jahres-Überleben lag bei dermalen LMS mit Radiotherapie bei 93% und ohne Radiotherapie bei 83% ($p=0,7$); für subkutane LMS bei 69% mit Radiotherapie und 100% ohne Radiotherapie ($p=0,9$).

In einer weiteren Fallserie wurden retrospektiv 33 dermale LMS untersucht, die (bis auf zwei Patienten) mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand und bis auf einen Fall R0 reseziert waren.¹⁶ 15 Patienten erhielten eine adjuvante Bestrahlung. Während der Nachbeobachtung von im Mittel 15,5 Monaten blieben alle Patienten am Leben sowie rezidiv- und metastasenfrei.

Im Follow-up von 84 dermalen LMS (zumeist dermale LMS und einzelne Fälle mit fokaler subkutaner Beteiligung) traten weder eine Metastasierung noch diagnosebedingte Todesfälle auf.⁷ 18 Tumore zeigten Lokalrezidive, im Mittel nach 43 Monaten, wobei bei keinem dieser Fälle eine vollständige Resektion oder Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand erfolgt oder nicht dokumentiert war. Schlussfolgernd ist nach R0-Resektion das Lokalrezidivrisiko sehr gering, und der Sicherheitsabstand somit der wichtigste Prädiktor für ein Rezidiv.

Einer Untersuchung an 36 superfiziellen LMS zufolge, sei hingegen schon der minimale Befall der Subkutis ein Risikofaktor für Lokalrezidive.²⁷ Die Autoren untersuchten, ob das klinische Verhalten rein dermalen LMS ($n=21$) sich von LMS mit minimaler subkutaner Beteiligung ($n=15$) unterscheidet. Die Tumoren zeigten im Follow-up (2-192 Monate, im Mittel 41 Monate) in einem der rein dermalen LMS und in zwei der derma-

len LMS mit minimaler subkutaner Beteiligung ein Rezidiv. Die drei Rezidiv-LMS entsprachen histologisch *high-grade* LMS. Ein Patient mit pleomorphem dermalen LMS und minimaler Fettgewebsbeteiligung entwickelte 15 Jahre nach Diagnose eine Fernmetastasierung. Es wird von den Autoren folglich empfohlen, für die bessere Beurteilung der Prognose, die histopathologische Eindringtiefe und die Ausbreitung in die Dermis oder Subkutis anzugeben.

In einer Serie von 225 Patienten aus dem Scandinavian Sarcoma Group Register mit nicht-viszeralem LMS konnte nachgewiesen werden, dass keiner der Patienten mit strikt kutanen oder G1 Tumoren metastasierte.⁴⁸ Eine Metastasierung der tiefer reichenden oder schlechter differenzierten LMS trat in 25% der Fälle, und davon in fast zwei Dritteln der Patienten innerhalb des ersten Jahres auf. Eine inadäquate Lokaltherapie korrelierte mit dem Auftreten von Lokalrezidiven ($p=0,007$). Die multivariate Analyse zeigte, dass ein geringerer Differenzierungsgrad (G3 und G4; $p=0,006$), ein größeres Tumorausmaß ($p=0,003$), und eine tiefer reichende Tumorlokalisation ($p=0,002$) signifikant mit einem geringeren metastasenfremem Überleben, und G3/G4 Tumoren mit einem geringeren Gesamtüberleben ($p=0,007$) korrelierten.

Auch wenn in der aktuellen WHO-Klassifikation das Grading als nicht prognostisch relevant angegeben wurde, zeigen mehrere Studien einen statistischen Zusammenhang.⁵⁰ Tumore, die rezidivieren, sind in der Regel tiefer gelegen und zeigen eine höhere Mitoserate, dennoch konnte die Anzahl an Mitosen nicht als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres Outcome nachgewiesen werden.^{5, 6, 8, 12, 51}

3.2 Stadieneinteilung

Da superfizielle dermale/subkutane LMS nach aktueller UICC/AJCC Einteilung,⁵²⁻⁵⁴ nicht als eigenständige Entität erfasst werden, erfolgen TNM-Klassifikation (Tabelle 1)

und Stadieneinteilung (Tabelle 2) dieser Tumore entsprechend der Weichteilsarkome an Stamm und Extremitäten bzw. am Kopf und Hals.⁵⁴ Diese Einteilung ist unter Berücksichtigung der völlig unterschiedlichen Prognose jedoch nur sehr eingeschränkt auf die superfiziellen LMS zu übertragen. Zudem wird nicht berücksichtigt, dass superfizielle LMS in dermale und subkutane Formen zu unterteilen sind, da ebenfalls zwischen diesen beiden Gruppen entscheidende prognostische Unterschiede bestehen.

Betreffend der T-Klassifikation ist bei oberflächlichen dermalen/subkutanen LMS festzustellen, dass diese überwiegend einen maximalen Tumordurchmesser von unter 5 cm bzw. 2 cm an Kopf und Hals (T1), und histologisch meist eine hochgradige Differenzierung (G1) aufweisen. Somit weisen oberflächliche dermale/subkutane LMS im Regelfall das Stadium IA nach der aktuellen UICC/AJCC Klassifikation auf (Tabelle 2). Tumore mit größerem Durchmesser und/oder geringgradiger histologischer Differenzierung resultieren in den Stadien IB-III B. Das Stadium III C bzw. Stadium IV liegt bei Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen vor (Tabelle 2).

4. Therapie

4.1 Chirurgische Therapie

Für das superfizielle LMS soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision (möglichst mehrzeitige, mikroskopisch kontrollierte Chirurgie bis zur R0 Resektion) mit anschließendem Sicherheitsabstand zum Tumorrand erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden. Die Frage, welche Sicherheitsabstände optimal sind, konnte nicht klar durch derzeit vorliegende Studien beantwortet werden. Nach der vorliegenden Evidenz kann davon ausgegangen werden, dass ein seitlicher Sicherheitsabstand von 1 cm, das Risiko für das Auftreten von lokoregionalen Rezidiven reduziert,^{3, 12, 16,}

^{17, 49}; In der Studie von Wong et al.,¹⁷, waren Rezidive von dermalen und subkutanen LMS selten, wenn die definitive chirurgische Exzision mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand durchgeführt worden war, unabhängig davon, ob eine zusätzliche Strahlentherapie erfolgte oder nicht. In der Studie von Wellings et al.,⁴⁹, traten alle Rezidive bei subkutanen LMS auf, nicht jedoch bei kutanen LMS (17% versus 0%, $p = 0,02$), der operative Sicherheitsabstand wurde nicht genauer benannt. In der Studie von Deneve et al.,¹⁶, traten keine Rezidive nach operativer Entfernung mit gemittelt 1 cm Sicherheitsabstand über eine Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten auf. Winchester et al.,¹², stellten fest, dass bei LMS, die mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm entfernt worden waren, die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens deutlich geringer war im Vergleich zu denjenigen, die mit einem schmaleren Sicherheitsabstand entfernt worden waren.

In der älteren Literatur wird, insbesondere für subkutane LMS oder sehr große bzw. geringgradig differenzierte Tumoren, ein weiter Sicherheitsabstand von 2-5 cm empfohlen.^{5, 10}, Systematische Untersuchungen fehlen jedoch diesbezüglich. Eine primär mikroskopisch kontrollierte Resektion ist in allen Fällen zu empfehlen, wenn möglich mit anschließendem Sicherheitsabstand. Es gibt Hinweise darauf, dass subkutane Varianten des superfiziellen LMS häufiger zu Rezidiven neigen und ein geringeres 10-Jahres Metastasen-freies Überleben aufweisen.^{17, 49} In diesen Fällen ist ein multidisziplinäres Vorgehen zu empfehlen und die operative Vorgehensweise in einer interdisziplinären Tumorkonferenz eines spezialisierten Zentrums zu besprechen (Tabelle 3).

4.2 Strahlentherapie

In Anbetracht der geringen Anzahl von Studien ist eine evidenzbasierte Empfehlung zur Anwendung einer Strahlentherapie schwierig. Die Literatur zu dieser Frage beschränkt sich auf wenige, nicht vergleichende klinische Fallserien oder retrospektive monozentrische Beobachtungen.

In einer größeren australischen Serie aus 64 dermalen und 19 subkutanen Tumoren bestand in der adjuvanten Situation sowohl bei dermalen als auch bei subkutanen Tumoren kein Unterschied der 5-Jahres PFS-Rate mit oder ohne Bestrahlung. Eine adjuvante Bestrahlung erfolgte bei etwa einem Drittel der Patienten. Allerdings bestand ein erheblicher Bias: nur sehr ausgedehnte, resezierte Tumoren wurden nachbestrahlt, und genaue Angaben zu den bestrahlten Patienten fehlen.¹⁷

Dieselbe Konstellation lag bei einer weiteren größeren Serie von etwa 70 Patienten vor: eine Minderheit von 6 Patienten wurde bei sehr ausgedehnten Tumoren bestrahlt; ein Benefit gegenüber der prognostisch günstigeren, unbestrahlten Gruppe ließ sich nicht zeigen.¹²

Eine adjuvante Bestrahlung ist bei R0-Situation und kleinen Tumoren nicht indiziert, kommt bei R1- oder R2-Resektion oder bei großen Befunden (> 5 cm) aber in Betracht.^{55, 56} Auch in Konstellationen, bei denen eine sichere weite Resektion oder Nachresektion mit größeren kosmetischen oder funktionalen Einschränkungen verbunden wäre, kann eine adjuvante Bestrahlung erwogen werden. Bei den prognostisch ungünstigeren subkutanen LMS,^{55, 57, 58} sowie nach Rezidivresektion kann ein Mehrwert der Bestrahlung postuliert werden, lässt sich aber anhand der vorliegenden Daten nicht beweisen.

Zur definitiven oder neoadjuvanten Bestrahlung bei primärer Inoperabilität gibt es keine spezifischen Daten, eine Übertragbarkeit von anderen Sarkomen kann nur postuliert werden.

Zu spezifischen Bestrahlungstechniken (zum Beispiel Anwendung von Elektronen versus Photonen versus Brachytherapien) liegen keine substantiellen Daten, allenfalls anekdotische Schilderungen vor. Entsprechend sind hier Empfehlungen schwierig. Therapiekonzepte können nur in Analogie zu anderen Sarkomen,⁵⁹ postuliert werden. Um bei diesen wenig strahlenempfindlichen Entitäten kurativ wirksam zu sein, sollten im adjuvanten Setting fraktionierte Bestrahlungskonzepte mit Dosierungen von 2 Gy (5x/Woche) bis zu einer Enddosis von 50 bis 60 Gy angewendet werden. In palliativen, inoperablen Situationen sind - ebenfalls nur in Analogie - hypofraktionierte Dosiskonzepte mit Einzeldosen von 2,5-3 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 36-45 Gy anwendbar.

Insgesamt sollte die Entscheidung zur Indikation einer Strahlentherapie nach sorgfältiger Abwägung im Rahmen einer interdisziplinären Tumorboardbesprechung getroffen werden.

4.3 Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie ist grundsätzlich indiziert im Falle inoperabler Primärtumore oder Metastasen. Sie kann mit einer Strahlentherapie kombiniert werden, oder unabhängig von dieser erfolgen. Die Indikation zur medikamentösen Therapie und Auswahl der Medikamente sollten im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt und diskutiert werden. Sinnvoll ist es, in die therapeutischen Erwägungen klinische und molekulare Parameter einzubeziehen. Als klinische Parameter relevant sind vor allem das biologische Alter und der Allgemeinzustand des Patienten, sowie

eventuell bestehende Vorerkrankungen; von molekularer Seite sind genetische Aberrationen, die Mutationslast, und die PD-L1 Expression des Tumors zu berücksichtigen.

Für die LMS als seltene Tumore besteht die Möglichkeit, Patienten deutschlandweit insbesondere für die molekularpathologische Diagnostik und die daraus bioinformatisch abgeleiteten therapeutischen Vorschläge in das MASTER (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication)-Programm des NCT (Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen) und Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK) des Deutschen Krebsforschungszentrums einzuschließen.

Die Daten zur Systemtherapie superfizieller LMS sind äußerst spärlich. In einer retrospektiven Analyse von Wong erhielten zwei Patienten mit metastasierten subkutanen LMS eine Chemotherapie und Metastasektomie der Lungenherde, die langfristig erfolgreich waren.¹⁷ Die Art der Chemotherapie wurde hierbei nicht benannt. In der Serie von 225 Patienten aus dem Scandinavian Sarcoma Group Register mit nicht-viszeralen LMS erhielten 11 (4,9%) der Patienten mit metastasierten subkutanen LMS eine Chemotherapie, ohne dass die Art der Therapie oder das Outcome näher benannt wurden.⁴⁸

Aufgrund der Seltenheit des LMS im Allgemeinen liegen Daten aus prospektiv randomisierten Studien nur aus Sammelstudien unter Einschluss verschiedener Weichteilsarkome vor. Die meisten dieser Studien beinhalteten einen signifikanten Anteil an Patienten mit LMS der tiefen Weichteile, daher liegen oftmals Ergebnisse aus Subgruppenanalysen überwiegend nur für das nicht superfizielle LMS vor. Auf der Basis dieser Studienlage empfiehlt die aktuelle S3 Leitlinie für adulte Weichgewebssarkome,⁶⁰ als Erstlinientherapie eine Chemotherapie auf der Basis von Doxorubicin. In klinischen Studien konnte für keine andere monotherapeutisch eingesetzte Substanz

eine Überlegenheit gegenüber Doxorubicin gezeigt werden. Der Vergleich von Doxorubicin mit einer Kombinations-Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin plus Taxotere ergab gleichwertige Therapieerfolge bei höherer Toxizität durch die Kombination.⁶¹ Die Monotherapie mit Doxorubicin hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil und ist daher vor allem für ältere, vorerkrankte, oder von Seiten des Allgemeinzustandes reduzierte Patienten in Betracht zu ziehen. Bei Patienten mit hohem Behandlungsdruck, beispielsweise aufgrund rascher Tumorprogression oder symptomatischer Erkrankung, sollte eine Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapie erfolgen. Diese Empfehlung basiert auf einer Subgruppenanalyse der Ergebnisse der EORTC 62012-Studie, die einen signifikanten Vorteil der Kombinations-Chemotherapie gegenüber einer Monochemotherapie hinsichtlich des Therapieansprechens (objektive Ansprechrates 26% versus 14%; $p < 0,0006$) und des progressionsfreien Überlebens (PFS; HR 0,74; 95% CI 0,60-0,90; $p = 0,003$) zeigte.⁶² Weitere Subgruppenanalysen bzw retrospektive Studien zeigten für Leiomyosarkome einen Vorteil der Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Dacarbazin (DTIC).^{63, 64}

Bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Anthrazyklin-basierten Ersttherapie sollten den betroffenen Patienten eine Folgetherapie mit Pazopanib oder Trabectedin angeboten werden.⁶⁰ Vergleichende Studien zur Zweitlinientherapie existieren nicht, so dass sich die Auswahl der Medikamente an Erkrankungsdruck, Kontraindikationen und Patientenwunsch orientieren sollte. Für das Zytostatikum Trabectedin wurde im Vergleich zu DTIC bei Patienten mit Chemotherapie-vorbehandeltem LMS der tiefen Weichteile eine Verbesserung des PFS gezeigt (HR 0,55); für das Gesamtüberleben (OS; HR 0,87) ergab sich allerdings keine signifikante Verbesserung.⁶⁵ Der Multikinaseninhibitor Pazopanib zeigte in der Zweitlinientherapie bei verschiedenen Sarkomenten-

täten unter Einbezug der LMS der tiefen Weichteile eine Verbesserung des PFS gegenüber Placebo (4,6 versus 1,5 Monate; HR 0,31; $p=0,0001$), während das OS nur einen Trend zu einer Verbesserung aufwies (11,9 versus 10,4 Monate; HR 0,86; $p=0,17$).⁶⁶ Desweiteren kann das Chemotherapeutikum Gemcitabin als Mono- oder Kombinationstherapie mit Docetaxel oder Dacarbazin bei Anthracyclin-vorbehandelten Patienten angeboten werden.^{67, 68} Im Falle des Nachweises einer NTRK Genfusion kann als Erst- oder Folgetherapie eine Inhibition mit Entrectinib oder Larotrectinib angeboten werden.⁶⁰

Eine Immuntherapie mit PD-1-basierter Checkpointinhibition kann für das Leiomyosarkom nicht empfohlen werden. LMS sind wenig immunologisch aktiv, was im Tumorgewebe durch eine geringe Infiltration mit T-Lymphozyten und eine geringe PD-L1 Expression widerspiegelt wird.⁶⁹ Gepoolte Analysen multizentrischer Studien einer PD-1/PD-L1-basierten Immuntherapie bei verschiedenen Weichteilsarkomentitäten ergab die vergleichsweise geringste Ansprechrate unter allen Sarkomentitäten für das LMS der tiefen Weichteile (objektive Ansprechrate 7%, bzw 10%).^{69, 70}

In wie fern diese Daten auf das fortgeschrittene superfizielle LMS übertragen werden können, ist unklar. Alle Systemtherapien des superfiziellen LMS sind *off-label*.

5. Nachsorge

Für eine systematisierte Nachsorge von Patienten mit oberflächlichen (dermalen und subkutanen) LMS gibt es keine klare Evidenz. Sie hat vor allem die frühzeitige Erfassung von Lokalrezidiven, distanten Hautmetastasen sowie einer Fernmetastasierung zum Ziel.

Es gibt nur wenige Studien, die eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 5 Jahren aufweisen. Eine Literaturübersicht von Aneiros-Fernandez et al. untersuchte das Auftreten von Rezidiven und Metastasen, Mortalität sowie Nachbeobachtungszeiträume bei dermalen und subkutanen LMS.¹ In dieser Publikation betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit bei dermalen LMS 3,5 Jahre (2 Monate - 30 Jahre), während sie bei subkutanen LMS 4,4 Jahre betrug (1 Monat - 16,5 Jahre). Hiernach haben auch oberflächliche LMS ein potentiell Risiko zu metastasieren und können in bestimmten Fällen zum Tod führen.

In einer Studie von Winchester et al. mit 48 dermalen und 23 subkutanen LMS,¹² betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Rezidiv 8,9 Jahre (7,5 Monate bis 34 Jahre) bei dermalen LMS und 4,6 Jahre (2 Monate bis 20 Jahre) bei subkutanen LMS. Die 5-Jahres-Metastasierungsrate für dermale und subkutane LMS betrug 12% bzw. 51%. Dabei korrelierten die Tumorgröße, eine subkutane Beteiligung und eine schlechte Differenzierung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen oder Versterben innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose, wobei bei einem Teil der Studienkohorte die tatsächliche Tumorgröße, insbesondere die maximale Tiefenausdehnung, nicht bestimmbar war, da nur an der Biopsie erhoben. Mehrheitlich handelte es sich um kutane Metastasen, am Capillitum und an der Extremität. Zwei der fünf Patienten erlitten eine Fernmetastasierung in Lunge und Dünndarm (19 Monate und 4,5 Jahre nach initialer Diagnose). Zu berücksichtigen ist auch, dass eines der fünf dermalen metastasierenden LMS, eine subkutane Beteiligung aufwies und vier der fünf Fälle lediglich knapp chirurgisch exzidiert worden waren. War die Exzision mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand erfolgt, waren Lokalrezidive und Metastasierung statistisch signifikant seltener als bei knapper Exzision. Die vierzehn Fälle mit mikrografisch

kontrollierter Chirurgie blieben alle rezidiv- und metastasenfrei. Dermale LMS-Metastasen wurden auch 15 Jahre,²⁷ und bei subkutanem LMS 20 Jahre nach der ursprünglichen Resektion beschrieben.¹²

Die frühzeitige Erkennung eines lokalen oder metastatischen Rezidivs kann sich positiv auf die Prognose auswirken. Lungenmetastasen sind in einem Stadium asymptomatisch, in dem sie für eine Operation geeignet sind. Daher sollte sich die routinemäßige Nachsorge auf diese Lokalisation konzentrieren. Zur Erkennung von Lokalrezidiven sollten klinische Untersuchungen und Lymphknotenultraschall, zur Detektion von Lungenmetastasen ein CT-Thorax eingesetzt werden.⁷¹ Um hier eine Evidenz zu schaffen, sind prospektive Studien erforderlich. Die Leitlinien der ESMO für Weichteilsarkome empfiehlt, dass chirurgisch behandelte Patienten mit intermediärem/hochgradigem Sarkom in den ersten 2-3 Jahren alle 3-4 Monate, danach bis zum fünften Jahr 2x pro Jahr und danach 1x pro Jahr nachuntersucht werden können.⁷¹ Patienten mit niedriggradigem Sarkom können alle 4-6 Monate auf ein lokales Rezidiv hin untersucht werden. Röntgenaufnahmen des Brustkorbs oder CT-Scans können bei bestehenden Risikofaktoren 2x jährlich in den ersten 3-5 Jahren, danach jährlich durchgeführt werden.⁷¹

Bei einem dermalen LMS erscheinen halbjährliche klinische Untersuchungen, bei subkutanen LMS klinische Untersuchungen in Abständen von 3 Monaten innerhalb der ersten beiden Jahre, anschließend jährlich bzw. halbjährlich für mindestens fünf Jahre empfehlenswert. Die klinische Untersuchung sollte bei LMS basierend auf den genannten Rezidiv- und Metastasierungsrisiken die Palpation der Primärtumorregion und bei Auffälligkeiten eine Sonografie derselben einbeziehen. Eine Nachsorge mit apparativen Untersuchungen wie Schnittbildgebung erscheint lediglich bei Auffälligkeiten in der Sonografie oder bei subkutanen LMS mit Risikofaktoren, Rezidiven oder bereits metastasierten Tumoren indiziert (Tabelle 4).

Fazit

- Nach R0-Resektion (mikroskopisch kontrollierter Chirurgie), gefolgt von einer Erweiterung des Sicherheitsabstandes auf 1 cm ist das Lokalrezidivrisiko für dermale LMS sehr niedrig und die Prognose sehr gut.
- Lokalrezidive treten auch bei subkutanen LMS nur selten auf, soweit eine vollständige chirurgische Exzision mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand erfolgt.
- Ist die sichere R0-Resektion nicht erfüllt, liegt das rezidivfreie Überleben für dermale LMS zwischen 80 und 90%. Die sichere vollständige Exzision mit mikroskopisch kontrollierter Chirurgie und entsprechendem Sicherheitsabstand ist somit der wichtigste Prädiktor für ein Lokalrezidiv.
- Die Metastasierung rein dermaler LMS ist eine absolute Ausnahme und betrifft pleomorphe Tumoren und Tumoren mit geringgradiger Differenzierung.
- Die Tumorgöße und eine subkutane Beteiligung (subkutane LMS) korrelieren mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen.
- Es wird empfohlen, die histopathologische Eindringtiefe, die Ausbreitung in die Dermis oder Subkutis, sowie die Differenzierung der LMS anzugeben.
- Eine Metastasierung erfolgt am häufigsten in distante Hautareale oder die Lunge.
- Während für dermale LMS die vollständige mikroskopisch kontrollierte Resektion mit Sicherheitsabstand ausreichend ist, sollte für subkutane LMS eine interdisziplinäre therapeutische Herangehensweise erfolgen.

- Bei subkutanen LMS kann eine adjuvante Bestrahlung erwogen werden, wobei in Untersuchungen keine signifikante Auswirkung auf das Risiko eines Lokalrezidivs gezeigt werden konnte.

6. Verfahren der Konsensbildung

Die aktualisierte Fassung der Leitlinie wurde erstellt im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie werden in **Tabelle 5** zusammengefasst.

Im Rahmen des Managements der Interessenkonflikte: Experten mit einem möglichen Interessenkonflikt haben an der Formulierung von Empfehlungen zu entsprechenden Themen nicht mitgewirkt. Die Bewertung der Interessenskonflikte der einzelnen Experten erfolgte durch die Leitlinienkoordinatorin; die Leitlinienkoordinatorin wurde durch die Leitlinienbeauftragte der ADO/DKG beurteilt.

Conflicts of interest (COI)

Ulrike Leiter hat im Rahmen von Advisory Board-Tätigkeiten bzw. von Vortragstätigkeiten von folgenden Firmen Honorare erhalten: Amirall Hermal, MSD, Novartis, Sun Pharma, Sanofi, Roche, außerhalb der eingereichten Arbeit, Forschungsunterstützung von MSD. Paula Kage hat Berater- und Vortragshonorare sowie finanzielle Unterstützung zur Kongressteilnahme von Sanofi, ALK-Abelló, Novartis und CSL Behring erhalten. Clemens Seidel hat Berater- und Vortragshonorare von Seagen, Novocure und OncoVis erhalten. Selma Ugurel hat für Forschungs-, Vortrags- bzw. Advisory Board-Tätigkeiten und Reisekosten Unterstützung von Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck Serono, Novartis, Roche, Bristol Myers Squibb, und Merck Sharp &

Dohme erhalten. Mirjana Ziemer hat Berater- und Vortragshonorare sowie finanzielle Unterstützung zur Kongressteilnahme von Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Sanofi-Aventis Deutschland GmbH erhalten. Doris Helbig, Edgar Dippel, Michael Erdmann, Alexander Frisman, Thomas Mentzel und Carsten Weishaupt geben keine Interessenkonflikte an.

Referenzen

1. Aneiros-Fernandez J, Antonio Retamero J, Husein-Elahmed H et al. Primary cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas: evolution and prognostic factors. *Eur J Dermatol.* 2016;26:9-12.
2. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. : an analysis of 12,114 cases. *Cancer.* 2008;113:616-27.
3. Kazlouskaya V, Lai YC, Khachemoune A. Leiomyosarcoma of the skin: review of the literature with an emphasis on prognosis and management. *Int J Dermatol.* 2020;59:165-72.
4. Dahl I, Angervall L. Cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma. A clinicopathologic study of 47 patients. *Pathol Eur.* 1974;9:307-15.
5. Fields JP, Helwig EB. Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. *Cancer.* 1981;47:156-69.
6. Fauth CT, Bruecks AK, Temple W et al. Superficial leiomyosarcoma: a clinicopathologic review and update. *J Cutan Pathol.* 2010;37:269-76.
7. Kraft S, Fletcher CD. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma". *Am J Surg Pathol.* 2011;35:599-607.
8. Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Cancer.* 1986;57:2077-88.
9. Bernstein SC, Roenigk RK. Leiomyosarcoma of the skin. Treatment of 34 cases. *Dermatol Surg.* 1996;22:631-5.
10. Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:477-90; quiz, 91-4.
11. Lin JY, Tsai RY. Subcutaneous leiomyosarcoma on the face. *Dermatol Surg.* 1999;25:489-91.
12. Winchester DS, Hocker TL, Brewer JD et al. Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:919-25.
13. Murback NDN, Takita LC, Castro BC, Filho GH. Cutaneous leiomyosarcoma on the face. *An Bras Dermatol.* 2018;93:262-64.
14. Ortins-Pina A, Soares-de-Almeida L, Rutten A. Primary cutaneous vascular leiomyosarcoma: A rare subtype of leiomyosarcoma of the skin. *J Cutan Pathol.* 2018;45:639-41.

15. Eken H, Karagul S, Topgul K et al. Giant cutaneous leiomyosarcoma originating from the abdominal wall: A case report. *Am J Case Rep.* 2016;17:35-8.
16. Deneve JL, Messina JL, Bui MM et al. Cutaneous leiomyosarcoma: treatment and outcomes with a standardized margin of resection. *Cancer Control.* 2013;20:307-12.
17. Wong GN, Webb A, Gyorki D et al. Cutaneous leiomyosarcoma: dermal and subcutaneous. *Australas J Dermatol.* 2020;61:243-49.
18. Wang C, Tetzlaff M, Hick R, Duvic M. Reed syndrome presenting with leiomyosarcoma. *JAAD Case Rep.* 2015;1:150-2.
19. Badeloe S, van Geest AJ, van Marion AM, Frank J. Absence of fumarate hydratase mutation in a family with cutaneous leiomyosarcoma and renal cancer. *Int J Dermatol.* 2008;47 Suppl 1:18-20.
20. Henley ND, Tokarz VA. Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis in a 36-year-old female, and discussion of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2012;51:1213-6.
21. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet.* 2003;73:95-106.
22. Bird LM, Kuo DJ, Masser-Frye D et al. Leiomyosarcoma in Birt-Hogg-Dube Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42:136-37.
23. Sabater-Marco V, Ferrando-Roca F, Morera-Faet A et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma arising in a patient with Li-Fraumeni syndrome: A neoplasm with unusual histopathologic features and loss of heterozygosity at TP53 gene. *Am J Dermatopathol.* 2018;40:225-27.
24. Cook DL, Pugliano-Mauro MA, Schultz ZL. Atypical pilar leiomyomatosis: an unusual presentation of multiple atypical cutaneous leiomyomas. *J Cutan Pathol.* 2013;40:564-8.
25. Matin RN, Ieremia E. Cutaneous Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor in immunosuppression. *J Cutan Pathol.* 2021;48:325-29.
26. Kaddu S, Beham A, Cerroni L et al. Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:979-87.
27. Massi D, Franchi A, Alos L et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. *Histopathology.* 2010;56:251-62.
28. Utikal J, Haus G, Poenitz N et al. Cutaneous leiomyosarcoma with myxoid alteration arising in a setting of multiple cutaneous smooth muscle neoplasms. *J Cutan Pathol.* 2006;33 Suppl 2:20-3.
29. Atzori L, Pilloni L, Zanniello R et al. Clear-cell variant of superficial cutaneous leiomyosarcoma associated with RB1 mutation: Clinical, dermoscopic, and histopathological characteristics. *J Cutan Pathol.* 2020;47:571-75.
30. Suster S. Epithelioid leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of five cases. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:232-40.
31. Mentzel T, Wadden C, Fletcher CD. Granular cell change in smooth muscle tumours of skin and soft tissue. *Histopathology.* 1994;24:223-31.
32. Diaz-Cascajo C, Borghi S, Weyers W. Desmoplastic leiomyosarcoma of the skin. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:251-5.
33. Kalkonde MY, Venkatarajan S, Dang L et al. A case of desmoplastic leiomyosarcoma: a rare variant of cutaneous leiomyosarcoma. *Dermatol Online J.* 2010;16:4.

34. Sarma DP, Santos EE, Wang B. Leiomyosarcoma of the skin with osteoclast-like giant cells: a case report. *J Med Case Rep.* 2007;1:180.
35. Llamas-Velasco M, Requena L, Adam J et al. Loss of fumarate hydratase and aberrant protein succination detected with S-(2-succino)-cysteine staining to identify patients with multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis and hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *Am J Dermatopathol.* 2016;38:887-91.
36. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol.* 1996;14:1679-89.
37. Trojani M, Contesso G, Coindre JM et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 1984;33:37-42.
38. Swanson PE, Stanley MW, Scheithauer BW, Wick MR. Primary cutaneous leiomyosarcoma. A histological and immunohistochemical study of 9 cases, with ultrastructural correlation. *J Cutan Pathol.* 1988;15:129-41.
39. Perez-Montiel MD, Plaza JA, Dominguez-Malagon H, Suster S. Differential expression of smooth muscle myosin, smooth muscle actin, h-caldesmon, and calponin in the diagnosis of myofibroblastic and smooth muscle lesions of skin and soft tissue. *Am J Dermatopathol.* 2006;28:105-11.
40. Lundgren L, Kindblom LG, Seidal T, Angervall L. Intermediate and fine cytofilaments in cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas. *APMIS.* 1991;99:820-8.
41. Fernandez-Flores A. Cutaneous leiomyomas and leiomyosarcomas: an immunohistochemical study with p53. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51:295-8.
42. Bellezza G, Sidoni A, Cavaliere A et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 7 cases. *Int J Surg Pathol.* 2004;12:39-44.
43. Konomoto T, Fukuda T, Hayashi K et al. Leiomyosarcoma in soft tissue: examination of p53 status and cell proliferating factors in different locations. *Hum Pathol.* 1998;29:74-81.
44. Fernandez-Flores A, Monteagudo C. Immunoexpression of p53 in cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas. *Ann Diagn Pathol.* 2016;24:25-9.
45. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer.* 2011;10:397-411.
46. Zaballos P, Del Pozo LJ, Argenziano G et al. Dermoscopy of cutaneous smooth muscle neoplasms: a morphological study of 136 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:693-99.
47. Escobar GF, Gazzi S, Bonamigo RR. Arborizing telangiectasias may also be a dermoscopic vascular pattern of cutaneous leiomyosarcoma. *Dermatol Surg.* 2021;47:1290-91.
48. Svarvar C, Bohling T, Berlin O et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer.* 2007;109:282-91.
49. Wellings EP, Tibbo ME, Rose PS et al. Treatment outcome of superficial leiomyosarcoma. *J Surg Oncol.* 2021;123:127-32.
50. WHO Classification of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours, 5th Ed., 2020.
51. Jensen ML, Jensen OM, Michalski W et al. Intradermal and subcutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 41 cases. *J Cutan Pathol.* 1996;23:458-63.

52. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumore, 8. Auflage Deutschland. Wiley-VCH. 2017.
53. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8. Auflage Springer International Publishing. 2017.
54. Schütte J, Bauer S, Brodowicz T et al. Weichgewebssarkome (maligne Weichteiltumoren) des Erwachsenen.
https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@_@guideline/html/index.html, 2019; accessed on July 2022"
55. Hollmig ST, Sachdev R, Cockerell CJ et al. Spindle cell neoplasms encountered in dermatologic surgery: a review. *Dermatol Surg.* 2012;38:825-50.
56. Zacher M, Heppt MV, Brinker TJ et al. Primary leiomyosarcoma of the skin: a comprehensive review on diagnosis and treatment. *Med Oncol.* 2018;35:135.
57. Kohlmeyer J, Steimle-Grauer SA, Hein R. Cutaneous sarcomas. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:630-48.
58. Wascher RA, Lee MY. Recurrent cutaneous leiomyosarcoma. *Cancer.* 1992;70:490-2.
59. Patt JC, Haines N. Soft tissue sarcomas in skin: presentations and management. *Semin Oncol.* 2016;43:413-8.
60. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF):. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion Version 1.0, 2021, AWMF-Registernummer: 032/044OL
61. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J 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;18:1397-410.
62. Young RJ, Litiere S, Lia M 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;56:1013-20.
63. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1987;5:840-50.
64. Bitz U PD, Busemann C, Reichardt P. Doxorubicin (Doxo) and dacarbacin (DTIC) as first-line therapy for patients (pts) with locally advanced or metastatic leiomyosarcoma (LMS) and liposarcoma (LPS). *J Clin Oncol.* 2011;29:10094.
65. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL 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;34:786-93.
66. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:1879-86.
67. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM 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;33:1180-5.
68. Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J 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;29:2528-33.

69. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Agaram NP et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Hum Pathol.* 2015;46:357-65.

70. Saerens M, Brusselaers N, Rottey S et al. Immune checkpoint inhibitors in treatment of soft-tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2021;152:165-82.

71. The Esmo/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii102-12.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation für Weichteilsarkome (UICC/AJCC 2017)

Table 1: TNM classification for soft tissue sarcomas (UICC/AJCC 2017)

Klassifikation	Stamm und Extremitäten	Kopf und Hals
TX	Keine Beurteilung des Primärtumors möglich	
T0	Kein klinischer Hinweis auf Primärtumor	
T1	≤5 cm max. Durchmesser	≤2 cm max. Durchmesser
T2	>5≤10 cm max. Durchmesser	>2≤4 cm max. Durchmesser
T3	>10≤15 cm max. Durchmesser	>4 cm max. Durchmesser
T4	>15 cm	Infiltration in angrenzende Weichteile, Knochen und/oder Nervenstrukturen
NX	Keine Beurteilung der regionären Lymphknoten möglich	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen vorhanden	
N1	Vorliegen regionärer Lymphknotenmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden	
M1	Vorliegen von Fernmetastasen	

Tabelle 2: Stadieneinteilung für Weichteilsarkome des Stamms und der Extremitäten (UICC/AJCC 2017)

Table 2: Staging for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities (UICC/AJCC 2017)

Stadium	T	N	M	Grading
IA	T1	N0	M0	G1
IB	T2, T3	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3

IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IIIC	jedes T	N1	M0	jedes G
IV	jedes T	jedes N	M1	jedes G

Bei Weichteilsarkomen der Kopf- und Halsregion wird aktuell keine Stadieneinteilung empfohlen.

Tabelle 3: Sicherheitsabstand bei Primärexzision

Table 3: Safety margins for primary excision

	Sicherheitsabstand
Dermales LMS	Primär mikroskopisch-kontrollierte Chirurgie (MKC) bis R0 Resektion, danach Erweiterung des Sicherheitsabstandes auf mindestens 1 cm
Subkutanes LMS	Primär mikroskopisch-kontrollierte Chirurgie (MKC) bis R0 Resektion, danach weiter Sicherheitsabstand, wenn möglich 2 cm bzw. bis zur Faszie (oder nach multidisziplinärer Empfehlung der operativen Vorgehensweise einer interdisziplinären Tumorkonferenz)

Tabelle 4: Vorschlag zur Nachsorge in risikoadaptierten Intervallen:

Table 4: Proposal for follow-up in risk-adapted intervals:

	Dermales LMS		Subkutanes LMS		Rezidiv-LMS		Tumore mit lokoregionärer, LK- oder Fernmetastasierung
	1-2	3-5	1-2	3-5	1-2	3-5	
Jahr							1-5
Klinische Kontrollen (Monate)	6	12	3	6	3	6	Individuell
Sonographie der Narbe und Umgebung	-	-	6	6	6	6	Individuell
Schnittbildgebung (CT Thorax/Abdomen)	-	-	Individuell (aufgrund mangelnder Evidenz)				Individuell

Tabelle 5: Übersicht über die wichtigsten Aussagen und Empfehlungen der S1 Leitlinie für das kutane und subkutane Leiomyosarkom (LMS: Stand 2022)

Table 5: Overview of the most important statements and recommendations of the S1 Guideline for cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma (LMS: status 2022)

Thematik	Aussage / Empfehlung nach Leitlinie
Entität	<p>Primäre superfizielle LMS gehen von dermal gelegenen Haarbalgmuskeln (Piloleiomyosarkom), Dartosmuskeln bzw. areolären Muskeln (=dermales/kutanes Leiomyosarkom), oder der Muskulatur der Gefäße des subkutanen Fettgewebes (=subkutanes LMS) aus. Diese "superfiziellen LMS" werden von den LMS der tiefen Weichgewebe abgegrenzt.</p> <p>Sehr selten treten primäre superfizielle LMS im Rahmen syndromaler Krankheitsbilder auf.</p>
Epidemiologie	<p>Primäre superfizielle LMS sind seltene Tumoren. Sie machen ca. 2-3% aller kutanen Sarkome aus. Dermale LMS treten häufiger bei Männern als bei Frauen (M:F = 3:1) auf, bevorzugt im Alter von 50-80 Jahren (subkutane LMS tendenziell bei älteren Personen). Bei subkutanen LMS findet sich keine Geschlechterpräferenz</p>
Klinik	<p>LMS sind typischerweise an den unteren Extremitäten, am Rumpf oder Kapillitium lokalisiert und präsentieren sich als schmerzhafte, erythematös bis bräunliche Noduli und Nodi.</p>
Diagnostik	<p>PE/Exzision und Histopathologie: Dermale LMS sind unscharf abgegrenzte und diffus infiltrierende Neoplasien, im Gegensatz dazu sind die meist größeren subkutanen LMS: eher knotig konfiguriert, gut abgegrenzt und oft mit den Wandstrukturen eines präexistenten Blutgefäßes assoziiert. Die Infiltrationstiefe ist prognostisch wichtig. Dermale/subkutane LMS sind zellreiche Neoplasien bestehend aus in Faszikeln, Bändern und Nestern angeordneten, atypischen spindeligen Tumorzellen mit einem fibrillären, eosinophilen Zytoplasma und vergrößerten, hyperchromatischen und irregulär konfigurierten spindeligen Zellkernen. Mitosen einschließlich atypischer Kernteilungsfiguren sind nachweisbar, Tumornekrosen können auftreten.</p> <p>Primärstaging: Bei Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung soll eine lokoregionäre Lymphknoten-Sonographie durchgeführt werden, bei unverschieblichen Tumoren oder im Falle eines Verdachtes auf eine tiefe Infiltration eine lokoregionäre Schnittbildgebung.</p>
Prognostische Faktoren	<p>Die Tumordinfiltration, Tumorgöße und eine subkutane Beteiligung (subkutane LMS) korrelieren mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen.</p> <p>Nach R0-Resektion mit einem Mindestsicherheitsabstand von 1 cm und insbesondere nach mikrographisch kontrollierter Chirurgie ist das Lokalrezidivrisiko für dermale LMS sehr niedrig (in der Regel 0%) und die Prognose sehr gut.</p>

	<p>Die Metastasierung rein dermaler LMS ist eine sehr seltene Ausnahme und betrifft pleomorphe Tumoren und Tumoren mit geringgradiger Differenzierung.</p> <p>Sukutane LMS bzw. sehr große oder unvollständig resezierte LMS rezidivieren häufiger bzw. führen häufiger zum Auftreten von Metastasen.</p>
Chirurgische Therapie	<p>Ziel ist die mikroskopisch kontrollierte R0 Exzision des Tumors mit anschliessend erweitertem Sicherheitsabstand von 1 cm bei dermalen LMS und von mindestens 1 bis möglichst 2 cm bei subkutanen LMS (bzw. Empfehlung der operativen Vorgehensweise nach interdisziplinärer Tumorkonferenz)</p>
Strahlentherapie	<p>Eine adjuvante Bestrahlung ist bei R0-Situation und kleinen Tumoren nicht indiziert, kommt bei R1- oder R2-Resektion, geringem Sicherheitsabstand oder bei großen Befunden (> 5cm) aber in Betracht.</p> <p>In palliativen, inoperablen, oder R1-Situationen kann eine therapeutische Bestrahlung empfohlen werden.</p>
Medikamentöse Therapie	<p>Nicht operable oder metastasierte LMS erfordern eine individuelle interdisziplinäre Therapieentscheidung</p>
Nachsorge	<p>Bei dermalen LMS erscheinen klinische Untersuchungen halbjährlich, bei subkutanen LMS alle 3 Monate innerhalb der ersten beiden Jahre, danach jährlich und entsprechend halbjährlich für mindestens fünf Jahre empfehlenswert (bei subkutanen LMS inklusive Sonographie der lokoregionären Lymphknoten).</p> <p>Apparative Untersuchungen wie Schnittbildgebung erscheinen lediglich bei Auffälligkeiten, bei Primärtumoren mit Besonderheiten, Rezidiven oder bereits metastasierten Tumoren indiziert.</p>

Versionsnummer:

1.0

Erstveröffentlichung:

03/2023

Nächste Überprüfung geplant:

03/2028

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online