

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik A für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie
und Pneumologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Lenz

**Ansprechen und Überleben bei fortgeschrittenem Weichteilsarkom:
Vergleich der Erstlinientherapie mit oder ohne Anthrazyklin**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von:

Wilhelm, Luca Sophie

aus Köln

2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Torsten Kessler

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik A für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Pneumologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Lenz
Referent: PD Dr. med. Torsten Kessler
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Hartmann

ZUSAMMENFASSUNG

Ansprechen und Überleben bei fortgeschrittenem Weichteilsarkom: Vergleich der Erstlinientherapie mit oder ohne Anthrazyklin

Wilhelm, Luca Sophie

Hintergrund: Die Gruppe der Anthrazykline stellt seit über 40 Jahren in der Therapie von Weichteilsarkomen das Grundgerüst der Chemotherapie dar. Speziell in der Erstlinientherapie konnte noch für keine andere Therapiekombination eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu einer Doxorubicinmonotherapie gezeigt werden. Dennoch ergeben sich im klinischen Alltag immer wieder Kontraindikationen gegen die Applikation von Anthrazyklinen mit potenzieller Auswirkung auf die Gesamtprognose. Ziel dieser Arbeit ist es, diesen Einfluss im Hinblick auf das OS zu untersuchen.

Methode: Die retrospektive Analyse schloss Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom ein, die sich am UKM auf Grund ihrer fortgeschrittenen Erkrankung einer Chemotherapie unterzogen. Es erfolgte eine Einteilung in zwei Kohorten, je nachdem ob die Erstlinientherapie ein Anthrazyklin enthielt oder auf Grund von Kontraindikationen darauf verzichtet werden musste. Der primäre Endpunkt war das OS. Sekundäre Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben (PFS), das Ansprechen auf die Therapie und die Toxizität. Weitere Einflussfaktoren auf das OS wurden mittels Cox Regressionsanalyse getestet.

Ergebnisse: Aus dem Behandlungszeitraum 2009 bis 2019 wurden 136 Patienten in die Analyse eingeschlossen (45 Patienten ohne, 91 Patienten mit Anthrazyklin in der Erstlinie). Es konnte kein signifikanter Unterschied im OS (($p=0,814$) 15,13 Monate (KI 8,12 – 22,15) ohne, 12,00 Monate (KI 9,64 – 14,36) mit Anthrazyklin), im PFS (($p=0,576$) 3,20 Monate (KI 0,00 – 6,66) ohne, 3,17 Monate (KI 1,37 – 4,96) mit Anthrazyklin) und im Ansprechen festgestellt werden. Überraschenderweise war die hämatologische Toxizität im Therapiearm ohne Anthrazyklin schwerwiegender. Das weibliche Geschlecht und ein ECOG-Status 0-1 zeigten sich als positive Einflussfaktoren auf das OS.

Interpretation: Die Erstlinientherapie ohne Anthrazyklin war in diesem Kollektiv einer Therapie mit Anthrazyklin abgesehen von der hämatologischen Toxizität nicht unterlegen. Es bedarf prospektiv randomisierter Studien, um den Erstlinienstandard in der Therapie der Weichteilsarkome weiter zu verbessern.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Ansprechen und Überleben bei fortgeschrittenem Weichteilsarkom: Vergleich der Erstlinientherapie mit oder ohne Anthrazyklin

in der Medizinischen Klinik A für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Pneumologie

unter der Anleitung von PD Dr. med. Torsten Kessler

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe

Münster, 13.05.2021

Ort, Datum



Luca Sophie Wilhelm

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Weichteilsarkome	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathogenese	2
1.1.3	Diagnostik, Grading und Staging	3
1.2	Therapie	5
1.2.1	Geschichtliche Entwicklung der systemischen Therapie	5
1.2.2	Aktuelle Standardtherapie	11
1.3	Wissenslücken im Forschungsbereich	11
1.4	Ziel der Dissertation	12
2	METHODIK	13
2.1	Literaturrecherche	13
2.2	Studiendesign und Teilnehmer	13
2.3	Ethikvotum	14
2.4	Endpunkte der Auswertung	14
2.5	Datenerhebung	14
2.5.1	Patientendaten	15
2.5.2	Angaben zur Tumorerkrankung	15
2.5.3	Angaben zur Therapie	15
2.5.4	Ansprechen	16
2.5.5	Toxizität	16
2.6	Statistische Analyse	17
3	ERGEBNISSE	19
3.1	Patientenkollektiv	19
3.2	Patientencharakteristika	20
3.3	Tumorcharakteristika	22
3.4	Therapie	25
3.4.1	Chemotherapie	25
3.4.2	Therapie zusätzlich zur Chemotherapie	27
3.5	Unerwünschte Wirkungen	29
3.6	Ansprechen	31
3.7	Überlebenszeitanalysen	33
3.7.1	Kaplan-Meier-Kurven	33
3.7.1.1	Gesamtüberleben	33
3.7.1.2	Progressionsfreies Überleben	35
3.7.1.3	Gesamtüberleben (in drei Therapiegruppen unterteilt)	37

3.7.2	Cox-Regression.....	39
3.7.2.1	Gesamtüberleben	39
4	DISKUSSION	41
4.1	Limitationen	41
4.1.1	Limitationen des Studiendesigns.....	41
4.1.2	Limitationen der statistischen Auswertung	42
4.1.3	Limitationen in der Auswertung der Erstlinientherapie und der weiterführenden	44
	Behandlungen	44
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	46
4.2.1	Diskussion des Patientenkollektivs	46
4.2.2	Diskussion der Tumorcharakteristika	47
4.2.3	Diskussion der Therapie.....	48
4.2.4	Diskussion der Histologien	50
4.2.5	Diskussion der Toxizität	52
4.2.6	Diskussion des Ansprechens	55
4.2.7	Diskussion des Überlebens.....	56
4.3	Zusammenfassung der Haupteigenschaften	61
4.4	Generalisierbarkeit	61
4.5	Relevanz der Studie und Ausblick.....	63
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	64
6	DANKSAGUNG	73
7	LEBENS LAUF.....	74
8	ANHANG	I
8.1	Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch).....	I
8.2	TNM.....	II
8.3	Therapieprotokolle.....	III
8.4	Tabellenverzeichnis.....	IV
8.5	Abbildungsverzeichnis.....	V
8.6	Ethikvotum.....	VI

1 Einleitung

Gegenstand dieser Arbeit ist der Vergleich des Ansprechens und des Überlebens von Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom, die in ihrer Erstlinientherapie mit oder ohne Anthrazyklin therapiert wurden. Zunächst wird in diesem Kapitel eine Einführung in das Thema Weichteilsarkome gegeben und darauffolgend die Therapie dargestellt. Daran anschließend werden die allgemeinen Wissenslücken in Bezug auf die Thematik geschildert und abschließend die Fragestellung dieser Arbeit erläutert.

1.1 Weichteilsarkome

Sarkome umfassen eine Vielzahl von Neoplasien, die ihren Ursprung im mesenchymalen Gewebe haben (1) (2). Auf Grund der großen Heterogenität an histopathologischen Entitäten lassen sich Sarkome in zahlreiche Untergruppen subsummieren (3). Zu den häufigsten Subtypen der Weichteilsarkome zählen in Deutschland die Liposarkome, Leiomyosarkome, Fibrosarkome und die nicht weiter spezifizierten Sarkome (4). Sie können im ganzen Körper lokalisiert sein, befinden sich jedoch in 60% der Fälle in den Extremitäten (5). Bei einem großen Teil der Patienten können zum Zeitpunkt der Diagnose oder im Verlauf der Krankheit Metastasen festgestellt werden. Dabei werden die Tumorzellen zum größten Teil hämatogen verschleppt. Nur selten kommt es zu einer lymphogenen Metastasierung (6).

1.1.1 Epidemiologie

Sarkome haben einen Anteil von weniger als 1% an der Gesamtheit adulter maligner Tumoren weltweit (7). Ihre Inzidenz beläuft sich auf 4-5 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr in Europa, sodass sie zu selten vorkommenden Erkrankungen zählen (8).

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 6846 Sarkome diagnostiziert. Davon bildeten Weichteilsarkome mit über 70% den größten Anteil der Entitäten, gefolgt von den Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) mit rund 22% und Osteosarkomen mit einem Anteil von 9%.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose von Weichteiltumoren ist mit 68 Jahren im fortgeschrittenen Alter einzuordnen (4). Sarkome können davon abgesehen jedoch auch in jeder anderen Altersklasse auftreten (9).

1.1.2 Pathogenese

Das Wissen über die Ätiologie der Weichteilsarkome ist noch sehr begrenzt (10). Bis heute konnten in nur etwa einem Drittel der Sarkome spezifische Translokationen festgestellt werden. Doch gerade als prognostischer Faktor und als Angriffspunkt für Therapien ist das Wissen über Translokationen in Sarkomen von großer Bedeutung (11).

Gene, die die Transkription regulieren sind häufig von Translokationen betroffen, die zur Folge haben, dass entweder Protoonkogene hochreguliert oder Tumorsuppressorgene herunterreguliert werden (6).

Beispielsweise konnte in mehr als 90% der myxoiden Liposarkome eine t(12;16) (q13;p11) Translokation festgestellt werden. Es konnte herausgefunden werden, dass diese Translokation eine FUS-CHOP-Fusion verursacht. Mit dem Wissen über diese Translokation und Genfusion wurde festgestellt, dass eine Therapie mit Trabectedin gezielt für myxoide Liposarkome mit einer Kontrolle der Erkrankung und einem progressionsfreien Überleben nach 6 Monaten von über 20% einherging (11) (12).

Das angeführte Beispiel der Translokation und Genfusion bei myxoiden Liposarkomen stellt nur eine der bereits über 400 bekannten Translokationen und fast 40 bekannten Genfusionen in Weichteilsarkomen dar. Es wird davon ausgegangen, dass dieses Wissen nur die „Spitze des Eisbergs“ (11) widerspiegelt und es noch viele weitere Translokationen und Genfusionen gibt, die es noch zu erforschen gilt um ebenso ursachenspezifische Therapien dafür entwickeln zu können.

Neben den Translokationen gibt es auch Risikofaktoren, die das Entstehen von Weichteilsarkomen beeinflussen können. Man unterscheidet dabei zwischen hereditären, infektiösen und toxischen Risikofaktoren.

Zu den hereditären Risikofaktoren gehören unter anderem das Li-Fraumeni-Syndrom (13) und das hereditäre Retinoblastom, welche zur Entstehung von sekundären

Malignitäten führen können. Dazu zählen in beiden Fällen auch die Weichteilsarkome. Speziell bei Retinoblastom-Patienten konnte dabei vor allem eine höhere Inzidenz von Leiomyosarkomen entdeckt werden (14) (15).

Infektiöse Risikofaktoren sind das Humane Herpes Virus Typ 8 sowie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), bei denen eine Assoziation mit dem Kaposi-Sarkom hergestellt werden konnte (16) (17). Toxische Risikofaktoren umfassen unter anderem die Strahlentherapie, welche ebenfalls mit einem erhöhten Auftreten von Sarkomen verbunden ist (18).

1.1.3 Diagnostik, Grading und Staging

Die Diagnose von Weichteilsarkomen sollte gemeinsam von einem multidisziplinären Team in einem Referenzzentrum für Sarkome gesichert werden (19). Zu diesem multidisziplinären Team gehören Pathologen, Radiologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten, Onkologen und Nuklearmediziner, die auf Sarkome spezialisiert sind (8) (20).

Als Diagnostik kann zu Beginn eine Ultraschalluntersuchung der Läsion durchgeführt werden. Bei abdomineller oder retroperitonealer Lokalisation wird immer eine Computertomographie (CT), bei Lokalisationen in den Extremitäten oder im Körperstamm eine Magnetresonanztomographie (MRT) angeschlossen. Dies ist zur Ermittlung von genauer Lokalisation und Größe des Primärtumors sinnvoll (8).

Zur Diagnosesicherung ist es weiterhin notwendig eine Biopsie an die bildgebende Diagnostik anzuschließen. Die gut geplante Biopsie sollte von einem auf Sarkome spezialisierten Pathologen beurteilt und anhand der WHO Klassifikation (2013) (21) eingeteilt werden.

Das Grading, bei dem zwischen drei Stufen differenziert wird, wird ebenfalls vom Pathologen festgelegt. Bei Weichteilsarkomen ist das Grading von besonderer Bedeutung, da festgestellt werden konnte, dass der Malignitätsgrad Auswirkungen auf die Prognose der Patienten hat (22) (23).

Neben dem Grading, der Lokalisation und der Größe des Primärtumors ist ein Spiral-CT zur Ausbreitungsdiagnostik notwendig (8). Mit dem Spiral-CT können mögliche

Metastasen (M-Status) und Lymphknoten-Läsionen (N-Status) detektiert werden. Anhand der Größe sowie des Lymphknoten- und Metastasierungsstatus kann das Weichteilsarkom dann in das TNM-System eingeordnet werden (vgl. Anhang Tabelle 17) (24).

Zuletzt erfolgt das Staging anhand der UICC-Kriterien (Union Internationale Controle le Cancer) (24). Für diese Zuordnung werden sowohl das Grading als auch das TNM-Stadium hinzugezogen (vgl. Tabelle 1).

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	Jeder
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder

Tabelle 1: UICC-Stadien

1.2 Therapie

Unter Berücksichtigung des Stagings wird der Entscheid über das Therapievorgehen gemeinsam von einem multidisziplinären Team und vom Patienten getroffen (8).

Die Standardtherapie von lokalen, resektablen Weichteilsarkomen ist die operative Therapie, bei der das Ziel einer weiten Exzision mit tumorfreien Präparaträndern (R0) verfolgt wird (25). Darauf folgt gegebenenfalls bei high-Grade (G2-3) Weichteilsarkomen in tiefer Lokalisation mit einer Größe > 5 cm eine Radiotherapie. Im Gegensatz dazu basiert die Standardtherapie bei fortgeschrittenen, metastasierten, inoperablen Weichteilsarkomen auf einem palliativen, systemischen Ansatz. Die Chemotherapeutika, die dabei bis heute als Standard der systemischen Therapie in der ersten Therapielinie angesehen werden sind Anthrazykline (8).

In den 1960er Jahren gelang es das erste Mal Anthrazykline aus *Streptomyces peucetius* zu isolieren. Zu den erst entdeckten Anthrazyklinen zählten dabei Doxorubicin (Adriamycin) und Daunorubicin (26) (27). Heute umfassen Anthrazykline ein breites Spektrum an Wirkstoffen mit antineoplastischen und antibiotischen Wirkungen (28). Dabei gehören zu den meist genutzten Anthrazyklinen neben Doxorubicin und Daunorubicin unter anderem auch Epirubicin und Idarubicin (29).

Im folgenden Abschnitt soll die Entwicklung der systemischen Therapie von Weichteilsarkomen in den letzten Jahren erläutert und daran anschließend die aktuelle Therapie aufgeführt werden.

1.2.1 Geschichtliche Entwicklung der systemischen Therapie

Im Jahr 1973 wurde die erste auswertbare Phase II Studie veröffentlicht, die Doxorubicin als wirksames Medikament in der Therapie von Neoplasien aufdeckte (30). In die Studie wurden Patienten mit Lymphomen, Multiplen Myelomen und disseminierten soliden Neoplasien eingeschlossen. Die Dosierung des Anthrazyklins wurde bei „good risk“ Patienten auf 75 mg/m² Doxorubicin und bei „poor risk“ Patienten auf 60 mg/m² Doxorubicin festgelegt. Die besten Remissionsraten erzielten dabei Patienten mit malignen Lymphomen (44%), Sarkomen (33%) und Patienten mit

Brustkrebs (32%). Während hinsichtlich der Dauer der Remission zwischen den verschiedenen Neoplasien keine signifikanten Unterschiede bestanden, konnte einzig bei Weichteilsarkom-Patienten eine länger anhaltende Remission konstatiert werden. Toxische unerwünschte Wirkungen erwiesen sich mit einem Anteil von 73% bei einem großen Teil des Studienkollektivs. Diese hatten jedoch nur selten tödliche Folgen. Neben der hämatologischen Toxizität zählte zu den unerwünschten Wirkungen der Anthrazykline auch die kardiale Toxizität. Bei dieser konnten zweierlei verschiedene kardiale Effekte entdeckt werden. Zum einen berichteten *O'Bryan et al.* von ST-T Wellen-Veränderungen, die bei Abbruch der Therapie jedoch reversibel waren. Zum anderen entdeckten sie bei einigen Patienten eine Herzinsuffizienz (CHF), die sich jedoch als irreversibel erwies. Auf Grund der kardialen toxischen Wirkungen folgerten *O'Bryan et al.*, dass kumulative Dosen von 600 mg/m² Doxorubicin nicht überschritten werden sollten.

Bereits mit dieser frühen Studie gelang es *O'Bryan et al.* Anthrazykline als effiziente Therapie von Weichteilsarkomen herauszustellen.

Nachdem Anthrazykline über 30 Jahre in der Therapie von Weichteilsarkomen angewandt wurden, veröffentlichten *Judson et al.* (31) 2014 eine Phase III Studie, in der sie Patienten mit inoperablen metastasierten high-grade Weichteilsarkomen, die eine Doxorubicin-Monotherapie erhielten, mit Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Ifosfamid erhielten, verglichen.

Das Chemotherapeutikum Ifosfamid ist eine Prodrug, ein inaktiver Wirkstoff, der in der Leber aktiviert werden muss. Dort kommt es bei dessen Aktivierung zur Entstehung von Metaboliten, welche sich hämato-, nephro- und neurotoxisch auf den Organismus auswirken können. Der nephrotoxischen Wirkung der Metabolite kann mit der präventiven Gabe von MESNA vorgebeugt werden. Da es bis heute jedoch noch keine präventive Therapie für die Neurotoxizität gibt, ist diese unerwünschte Wirkung in der Ifosfamid-Therapie der dosislimitierende Faktor (32) (33).

In der Studie von *Judson et al.* gelang es jedoch nicht einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des primären Studienendpunkts, dem Gesamtüberleben der Patienten, aufzudecken. Beim progressionsfreien Überleben des Patientenkollektivs zeigte sich

dem gegenüber jedoch ein signifikanter Vorteil mit einem Zugewinn von 2,8 Monaten in der Therapiegruppe, die die Kombinationstherapie erhielt. Allerdings ist an dieser Stelle hinzuzufügen, dass die Therapie der Patienten, die Doxorubicin und Ifosfamid erhielten, trotz Vorteil im progressionsfreien Überleben, mit einer höheren Toxizität einherging.

Judson et al. zogen aus dieser Studie den Schluss, dass die Doxorubicin-Monotherapie bei Patienten, die in palliativer Intention behandelt werden sollen, von Vorteil ist, da sie sich weniger toxisch auswirkt und die Kombination das Gesamtüberleben nicht verbessert. Ist jedoch das Ziel der Therapie ein schnelles Ansprechen vor einer Operation zu induzieren oder weil tumorbedingte Symptome bestehen, ist eine Therapie bestehend aus Doxorubicin und Ifosfamid zu bevorzugen.

In den darauffolgenden Jahren wurden zahlreiche Therapiestudien veröffentlicht, die jeweils zum Ziel hatten, den Standard der Doxorubicin Monotherapie in der Erstlinie zu verbessern. So veröffentlichten *Ryan et al.* (34) bereits 2016 die PICASSO Studie. In der Studie stellten sie eine Therapie, bestehend aus Doxorubicin und Placebo, einer Therapie mit Doxorubicin und Palifosfamid gegenüber und verglichen, wie in der vorangegangenen Studie von *Judson et al.*, primär das progressionsfreie Überleben. Die Intention der Studie war es die erhöhte Toxizität der Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Ifosfamid, die in der Studie von *Judson et al.* festgestellt wurde, durch das Ersetzen von Ifosfamid durch Palifosfamid, zu reduzieren.

Palifosfamid wurde in der Studie als Wirkstoff ausgewählt, da es sich hierbei um den aktiven Metaboliten des Ifosfamids handelt, der nicht mehr in der Leber aktiviert werden muss. Auf diese Weise werden die toxischen Wirkungen, die auf die Aktivierung von Prodrugs in der Leber zurückzuführen sind, reduziert (35).

Das intendierte Ergebnis konnte mit dieser Studie jedoch nicht gezeigt werden. Es erwies sich, dass die Therapie mit Palifosfamid erneut mit einer höheren Toxizität einherging. Darüber hinaus wiesen weder das progressionsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben auf einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen hin.

Das Fazit der Studie war, dass Doxorubicin Standard der Therapie von Weichteilsarkomen blieb. Doch trotz nicht erreichtem Ziel der Studie gelang es *Ryan et al.* zu zeigen, dass Patienten, die mit einer Doxorubicin-Monotherapie behandelt wurden, mit 17 Monaten ein höheres Gesamtüberleben und mit 5,2 Monaten ein höheres progressionsfreies Überleben als vorige Phase III Studien erreichen konnte und weitere Studien auf dieser Erkenntnis aufbauen sollten.

Ein weiterer Versuch eine Alternative zur Anthrazyklin-Therapie zu entwickeln wurde von *Seddon et al.* (36) in der GeDDiS-Studie im Jahr 2017 unternommen. In dieser Studie wurde das Anthrazyklin-freie Therapieschema bestehend aus Gemcitabin und Docetaxel der Doxorubicin-Monotherapie gegenübergestellt.

Gemcitabin und Docetaxel bewährte sich das erste Mal in einer Phase II Studie im Jahr 2002 in der Therapie von Leiomyosarkom-Patienten (37). Es folgten weitere Studien, die eine erfolgreiche Wirkung des Therapieschemas sowohl für Leiomyosarkome als auch für andere Entitäten aufwiesen (38) (39) (40). Allein auf Basis der Phase II Studien entschieden sich einige Ärzte dazu, das Schema als Erstlinientherapie in die Behandlung vor allem der Leiomyosarkom-Patienten aufzunehmen. Die GeDDiS-Studie wurde initiiert, um zu prüfen, ob sich der Erfolg der Phase II Studien in einer Phase III Studie bestätigen ließe.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Phase II Studien konnte die Studie von *Seddon et al.* weder hinsichtlich des Gesamtüberlebens noch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens eine Überlegenheit der Gemcitabin/Docetaxel-Therapie feststellen. Darüber hinaus zeigte die Studie für keine histologische Subgruppe, auch nicht für Leiomyosarkome, einen signifikanten Vorteil der Kombinationstherapie. Die Studienergebnisse wiesen außerdem darauf hin, dass Patienten, die Gemcitabin und Docetaxel erhielten, eine schlechtere Adhärenz zur Therapie zeigten, da das Therapieschema mit einer höheren Toxizität und einer geringeren Lebensqualität einherging. Weitere Komplikationen, die sich in der Kombinationstherapie bemerkbar machten, waren eine schwerere Applikation des Chemotherapeutikums, ein verlängerter Krankenhausaufenthalt und höhere Therapiekosten.

Seddon et al. rieten vor dem Hintergrund dieser Studienergebnisse davon ab, Gemcitabin und Docetaxel in der Erstlinientherapie von Weichteilsarkompatienten anzuwenden und empfahlen Doxorubicin weiterhin als Standardtherapie einzusetzen. Darüber hinaus verwiesen sie darauf, dass Ärzte vor der Anwendung von neuen Therapieschemata auf die Bestätigung durch Phase III Studien warten sollten, um Ergebnisse, die sich fälschlicherweise in kleinen Studienpopulationen als signifikant bewährten, zu umgehen.

Im Jahr 2016, zwei Jahre nach der Publikation der Studie von *Judson et al.*, veröffentlichten *Tap et al.* (41) eine Phase Ib- und randomisierte Phase II Studie. Ihr Ziel war es mit der Studie eine neue Kombinationstherapie zu evaluieren, die die zu dem Zeitpunkt einzig bewährte Kombination aus Doxorubicin und Ifosfamid in ihrer Effektivität überträfe. Vor diesem Hintergrund stellten sie einen Vergleich zwischen einer Doxorubicin-Monotherapie und einer Therapie bestehend aus der Kombination von Doxorubicin und Olaratumab.

Olaratumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper. Dieser Antikörper übt seine antineoplastische Wirkung über die Bindung an den PDGF α -Rezeptor und dessen Blockade aus. Auf diese Weise kann Olaratumab das Tumorstadium inhibieren (42) (43).

Im Rahmen dieser Studie gelang es *Tab et al.* zu zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Olaratumab einer Monotherapie sowohl hinsichtlich des primären Endpunkts, dem progressionsfreien Überleben, als auch hinsichtlich des sekundären Endpunkts, dem Gesamtüberleben, signifikant überlegen war. *Tab et al.* zeigten mit ihrer Arbeit, dass eine Therapie aus Doxorubicin und Olaratumab mit einem medianen Gesamtüberleben von 26,5 Monaten sowohl die Doxorubicin-Monotherapie um 11,8 Monate, als auch die Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Ifosfamid mit einem medianen Gesamtüberleben von 14,3 Monaten (31) signifikant übertraf, ohne dabei durch die Toxizität der Therapien eine große Beeinträchtigung zu erleiden.

Diese Erkenntnis führte dazu, dass die Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Olaratumab eine vorübergehende Zulassung und Therapieempfehlung bekam.

Die im Rahmen dieser konditionalen Zulassung zur Verpflichtung erklärte Phase III Studie wurde 2019 von *Tap et al.* veröffentlicht (44).

Abgesehen vom höchsten bisher in Phase III Studien beschriebenen Gesamtüberleben von 19,8 Monaten im Doxorubicin-Therapiearm, konnte der große Erfolg, der in der zuvor beschriebenen Phase Ib- Phase II Studie in der Kombinationstherapie erreicht wurde (41) in der Phase III Studie weder hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens noch hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestätigt werden. So konnte für keine Entität der Weichteilsarkome ein signifikanter Vorteil einer Therapie bestehend aus Doxorubicin und Olaratumab erkannt werden.

Auf Grund dessen wurde die Zulassung für Olaratumab aberkannt. Es wurde empfohlen keine neuen Patienten mit diesem Therapieschema zu behandeln und weiterhin das Therapieschema der Doxorubicin-Monotherapie zu befolgen.

1.2.2 Aktuelle Standardtherapie

Basierend auf den Erkenntnissen vorangegangener Studien beinhaltet die aktuelle Standardtherapie in der Erstlinientherapie von fortgeschrittenen, metastasierten, inoperablen Weichteilsarkomen eine Anthrazyklin-haltige Therapie. Das Anthrazyklin, welches in Deutschland und Europa am gebräuchlichsten ist und für das die meisten klinischen Daten erhoben wurden ist Doxorubicin (8).

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist eine Monotherapie mit Doxorubicin die bewährte Therapie. Einen Vorteil einer Kombinationstherapie konnte diesbezüglich bisher nicht erkannt werden.

In ausgewählten Fällen kann jedoch eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid, der bis jetzt bewährtesten Kombinationstherapie, in Erwägung gezogen werden. Das Konzept der Kombinationstherapie ist dann sinnvoll, wenn das Ziel verfolgt wird, das Tumolvolumen zu verkleinern, ein möglichst gutes Ansprechen auf den Tumor zu erreichen und das progressionsfreie Überleben zu verlängern. Doch dabei muss berücksichtigt werden, dass eine solche Therapie mit einer höheren Toxizität einhergeht. Deshalb ist eine Kombinationstherapie nur zu erwägen, wenn der Allgemeinzustand des Patienten ein solches Vorgehen zulässt (8) (31).

1.3 Wissenslücken im Forschungsbereich

Wie aus der beschriebenen Entwicklung der Therapien und der aktuellen Standardtherapie hervorgeht, bilden Anthrazykline seit über 40 Jahren den Standard in der Erstlinientherapie von Weichteilsarkomen.

Jedoch kommt es immer wieder vor, dass einige Patienten kein Anthrazyklin in der Erstlinientherapie erhalten können. Zu den Kontraindikationen gegen eine Anthrazyklin-Therapie zählen unter anderem kardiale Erkrankungen, ein zu schlechter Allgemeinzustand, eine dringend gebotene gleichzeitige Bestrahlung oder eine bereits ausgeschöpfte Anthrazyklin-Therapie auf Grund der onkologischen Vorgeschichte des Patienten (45) (46). Für dieses Patientenkollektiv gibt es ein Spektrum an alternativen Anthrazyklin-freien Therapieprotokollen, die im Vergleich zur Standardtherapie auf ihre

Wirksamkeit getestet wurden, beziehungsweise zum jetzigen Zeitpunkt in Studien getestet werden (36) (47) (48).

Dennoch konnte bis heute noch kein Chemotherapeutikum entdeckt werden, das in seiner Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens, des Ansprechens und der Tolerabilität die Anthrazykline in der Erstlinientherapie ersetzen könnte.

1.4 Ziel der Dissertation

Vor diesem Hintergrund gilt es als Schwerpunkt dieser Dissertation herauszufinden, ob Patienten, die eine Anthrazyklin-freie Therapie in der Erstlinienbehandlung des Sarkoms erhielten, jenen Patienten, die Standard-konform mit einem Anthrazyklin therapiert wurden, unterlegen waren. Im Rahmen dieser Arbeit soll dabei insbesondere das Ansprechen, die Toxizität und das Überleben des Patientenkollektivs der Universitätsklinik Münster verglichen werden.

Demzufolge soll im weiteren Verlauf als Ziel dieser Dissertation folgende Hypothese geprüft werden:

Eine Anthrazyklin-freie Erstlinientherapie ist einer Anthrazyklin-haltigen Erstlinientherapie nicht unterlegen.

Darüber hinaus soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob Histologien oder andere Faktoren, wie beispielsweise die Lokalisation des Tumors oder das Geschlecht der Patienten, als positive oder negative Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben aufgedeckt werden können und somit bei der Therapieplanung und Prognostik berücksichtigt werden müssen.

2 Methodik

Im Methodik-Kapitel wird zunächst die Vorgehensweise der Datenerhebung und das konzipierte Studiendesign vorgestellt. Darüber hinaus werden die Endpunkte der Analyse präsentiert und zuletzt das statistische Analyseverfahren beschrieben.

2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche über den aktuellen Stand der Wissenschaft bezüglich Weichteilsarkomen, ihrer Therapie und der Entwicklung der Anthrazykline wurde in den englischsprachigen Datenbanken für medizinische Fachartikel „PubMed“, in „Google Scholar“ und in der Datenbank der Medizinischen Fakultät Münster „Disco“ durchgeführt.

2.2 Studiendesign und Teilnehmer

Analysiert wurden Daten von Patienten, die auf Grund eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms im Zeitraum von 2009 bis 2019 in dem Universitätsklinikum Münster (UKM) therapiert wurden.

Eingeschlossen in die Analyse wurden Patienten in allen Altersgruppen, bei denen ein histologisch gesichertes Weichteilsarkom in einem metastasierten oder inoperablen Zustand diagnostiziert wurde. Darüber hinaus wurden nur jene Patienten eingeschlossen, die eine Chemotherapie erhielten und diese mindestens, wenn nicht früher progredient oder verstorben, über einen Zeitraum von drei Monaten erhielten.

Patienten mit eindeutigen Knochensarkomen (Ewingsarkom, Osteosarkom) wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus galt als Ausschlusskriterium eine Chemotherapie, die eine Mindestdauer von drei Monaten auf Grund von anderen Therapien oder dem Ausfallen aus der Beobachtung unterschritt. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine in erster Linie nicht systemische Therapie, zu welcher ein lokales, operatives Verfahren sowie eine Radiotherapie zählen.

Anhand dieser Ein- und Ausschlusskriterien wurden Patienten für die Analyse ausgewählt und entsprechend ihres in erster Therapielinie erhaltenen Chemotherapeutikums in zwei Kohorten unterteilt. Die eine Kohorte bildeten

Patienten, die eine Anthrazyklin-freie Therapie bekamen, die Vergleichsgruppe schloss Patienten ein, deren Therapie gemäß der Standard-Erstlinientherapie von Weichteilsarkomen ein Anthrazyklin beinhaltete.

2.3 Ethikvotum

Diese retrospektive Analyse wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität mit dem Aktenzeichen 2019-788-f-S am 03.01.2020 zugelassen.

2.4 Endpunkte der Auswertung

Der primäre Endpunkt der Analyse war das Gesamtüberleben (OS) der zu vergleichenden Patientengruppen, definiert als Zeit zwischen dem Beginn der Chemotherapie und dem Todesdatum. Das progressionsfreie Überleben (PFS), festgelegt als Zeit zwischen dem Beginn der Chemotherapie und dem erstdokumentierten Datum eines Progresses, wurde als sekundärer Endpunkt festgelegt. Zusätzlich zum PFS galten als sekundäre Endpunkte das beste Ansprechen auf die Therapie, die mit der Therapie verbundene Toxizität, sowie Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben.

2.5 Datenerhebung

Die der Analyse zugrunde liegenden Daten der Patienten wurden in ORBIS (Agfahealthcare, Mortsel, Belgien), dem Krankenhaus-Informationssystem (KIS) des UKMs, erhoben. Unter Nutzung aller Informationen aus Arztbriefen, Dokumentationen von klinischen Untersuchungen, Diagnosen und radiologischen Bildbefundungen wurden die relevanten Daten entnommen und nach zuvor definierten Kategorien tabellarisch in eine Datenbank überführt. Entsprechend dem Ethikvotum erfolgten alle weiteren Analysen nur noch innerhalb der Datenbank unter Wahrung der kompletten Anonymität der Patienten. Es wurden folgende Kategorien festgehalten:

2.5.1 Patientendaten

Als relevante Patientendaten angesehen wurden das Geschlecht, das Alter, der Body-Mass-Index (BMI), errechnet aus:

$\text{Gewicht (kg)}/\text{Körpergröße (m}^2\text{)}$ und der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) (49) (vgl. Tabelle 2).

Grad	Beschreibung
0	Normal, Aktivität ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung
1	Ambulant, kann sich selbst versorgen, Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Aktivitäten, leichte Haus- und Büroarbeit möglich
2	Ambulant, tagsüber mobil in mehr als 50% der Zeit, kann sich selbst versorgen, nicht arbeitsfähig
3	≥ 50% der Zeit bettlägerig, pflegebedürftig
4	Bettlägerig, stationäre Behandlung erforderlich
5	tot

Tabelle 2: ECOG Performance Status

2.5.2 Angaben zur Tumorerkrankung

Die Angaben zur Tumorerkrankung wurden anhand der UICC-Kriterien (24) (siehe Tabelle 1 in der Einleitung) eingeteilt. Für die Einteilung wurden die Histologien, das Grading und das TNM-Stadium den Pathologiebefunden entnommen. Aus den Befunden der radiologischen Bildgebungen wurden die Lokalisation des Primärtumors und eventueller Metastasen erschlossen. Darüber hinaus wurde aus den Dokumentationen abgelesen, ob es sich um synchrone Metastasen handelte, die zum gleichen Zeitpunkt wie der Primarius auftraten, oder ob die Metastasen metachron, also zu einem späteren Zeitpunkt, entstanden.

2.5.3 Angaben zur Therapie

Weiterhin wurden aus den Chemotherapie-Protokollen und den Arztbriefen alle Informationen bezüglich der erhaltenen systemischen Therapie erhoben. Dazu zählten das verabreichte Chemotherapie-Schema, das Datum des ersten Zyklus, die Anzahl der Zyklen sowie der Therapielinien. Darüber hinaus wurden die Dosierung und eine möglicherweise erfolgte Dosisreduktion, ein möglicher Abbruch der Therapie und die Datumsangaben zum Progress und zum Tod, sowie die Todesursache festgehalten. Zuletzt wurden als Angaben zur Therapie operative Verfahren und Radiotherapien, die

nach der 1. Linie der Chemotherapie erfolgten, als additive lokale Therapiemaßnahmen dokumentiert.

2.5.4 Ansprechen

Das Ansprechen auf die Therapie wurde basierend auf den Befunden der radiologischen Bildgebungen mittels CT oder MRT evaluiert und nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST) (50) (vgl. Tabelle 3) in Kategorien eingeteilt. Diese Kategorien setzen sich zusammen aus einer Complete Response (CR), Partial Response (PR), Stable Disease (SD) und Progressive Disease (PD). Die Kategorien CR, PR und SD wurden zusätzlich unter dem Überbegriff Disease Control (DC) zusammengefasst.

RECIST Kriterien	
CR	Alle Zielläsionen sind verschwunden
PR	Die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen ist um mindestens 30% gesunken verglichen mit dem Basiswert
SD	Weder PR noch PD
PD	Die Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen ist um mindestens 20% gestiegen verglichen mit dem niedrigsten erreichten Wert, oder es haben sich neue Läsionen gebildet

Tabelle 3: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

2.5.5 Toxizität

Die hämatologische Toxizität der Therapie wurde anhand der erfolgten Blutbilder erfasst und nach den Kategorien der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 des National Cancer Instituts (51) (vgl. Tabelle 4) in fünf Grade unterteilt.

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Anämie	Hämoglobin (Hb) > 10 g/dl	10 > Hb > 8 g/dl	Hb < 8 g/dl	Lebensbedrohliche Auswirkungen, dringende Intervention angezeigt	Tod
Thrombozytopenie	>75 Tsd/ μ L	75 – 50 Tsd/ μ L	50 – 25 Tsd/ μ L	< 25 Tsd/ μ L	Tod
Leukozytopenie	>3 Tsd/ μ L	3 – 2 Tsd/ μ L	2 – 1 Tsd/ μ L	< 1 Tsd/ μ L	Tod

Tabelle 4: CTCAE-Kriterien

2.6 Statistische Analyse

Die in der Datenbank erhobenen Daten wurden in das Statistik- und Analyse Softwareprogramm IBM SPSS Statistics Version 25 importiert. Im Programm wurden die Variablen dann den Vorgaben des Programms entsprechend für die Analysen umcodiert.

Die Patienten-, Tumor-, und Therapiecharakteristika, das Ansprechen auf die Therapie und deren Toxizität wurden mit dem Programm deskriptiv analysiert. Dafür wurden die Merkmale entweder mit der Anzahl (n) und dem dazugehörigen Prozentwert (%) angegeben, oder wurden mit dem Median und dem Konfidenzintervall dargestellt. Zusätzlich wurde das mediane Follow up anhand einer reversen Zensierung bestimmt.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit, in dieser Analyse definiert als Gesamtüberleben sowie getrennt davon das progressionsfreie Überleben, wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. In dieser Analyse wurde der Beginn der Chemotherapie als Anfangszeitpunkt und der Tod beziehungsweise der Progress als Ereignis definiert. Unter diesen Einstellungen wurden dann die zwei Therapiegruppen gegeneinander aufgetragen.

Die Überlebenszeiten wurden mit einer Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht und mit dem Median und dem Konfidenzintervall (angegeben in Monaten) beschrieben.

Mit dem Log-Rank-Test wurde die Signifikanz der Unterschiede in den Überlebenszeitanalysen getestet. Vor der Analyse wurde ein Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$) mit einem p-Wert $\leq 0,05$ festgelegt. Folglich wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $\geq 0,05$ als nicht signifikant und dem gegenüber p-Werte $\leq 0,05$ als signifikant angenommen.

Eingeschlossen in die Analyse wurden Daten bis zum 01.06.2019. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten oder vorzeitig aus der Beobachtung fielen („lost to follow up“) wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Follow up Datums zensiert.

Anschließend wurden mehrere Faktoren, die eine mögliche Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben könnten, mit einer Cox-Regression geprüft.

Die Ergebnisse der Cox-Regression wurden ebenfalls auf ihre Signifikanz getestet und auch bei diesem Test wurde von einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einem signifikanten p-Wert $\leq 0,05$ ausgegangen.

Darauffolgend wurden die Ergebnisse mit der Hazard Ratio und dem dazugehörigen Konfidenzintervall beschrieben. Die Hazard Ratio ist ein Vergleich von Chancen für ein Ereignis zwischen einer Patientengruppe (Gruppe 1) und ihrer Referenzgruppe (Gruppe 2)

$$\text{Hazard Ratio} = \frac{\text{Chance auf ein Ereignis in Gruppe 1}}{\text{Chance auf ein Ereignis in Gruppe 2}}$$

Eine Hazard Ratio von 1 besagt dabei, dass es keinen Unterschied der Chancen zwischen den Gruppen gibt. Werte >1 stellen dagegen eine größere Chance für ein Ereignis in Gruppe 1, Werte <1 eine größere Chance für ein Ereignis in Gruppe 2 dar.

Neben dem Einfluss der Therapie wurden die Verläufe der Patienten auf den Einfluss des Geschlechts, des ECOG-Status, der Lokalisation des Tumors und der Histologie auf das Gesamtüberleben getestet.

3 Ergebnisse

In diesem Teil der Dissertation werden die Ergebnisse der Analyse präsentiert. Hierfür sollen zunächst das Studienkollektiv sowie die Therapie beschrieben und nachfolgend die statistischen Analysen aufgeführt werden.

3.1 Patientenkollektiv

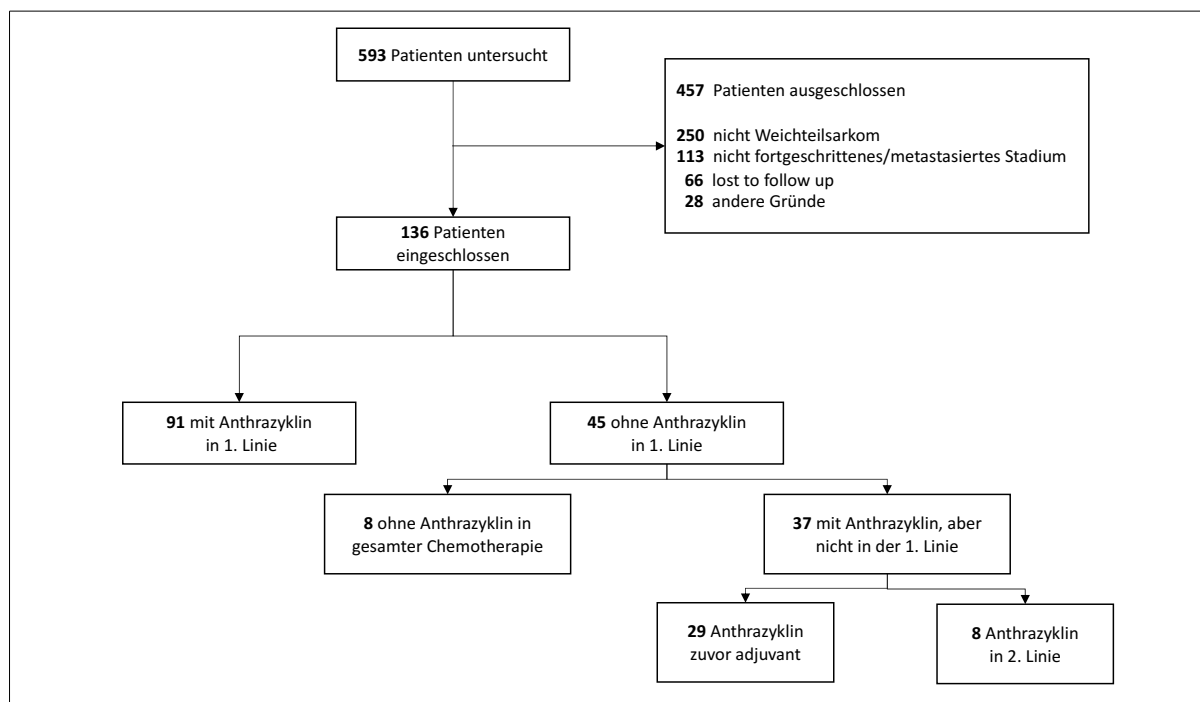


Abbildung 1: Consort Diagramm

Es wurden 593 therapierte Sarkompatienten im Zeitraum von 2009 bis 2019 im UKM registriert.

Davon wurden 457 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen. Gründe für den Ausschluss waren bei 250 Patienten eine Diagnose, die nicht zu den Weichteilsarkomen zählt, 113 Patienten befanden sich nicht in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, 66 Patienten waren frühzeitig aus der Beobachtung ausgefallen und weitere 28 Patienten wurden aus anderen Gründen ausgeschlossen. Zu diesen Gründen zählten ein Versterben vor geplantem Therapiebeginn, unvollständige Patientendaten und Therapien ohne Chemotherapeutika.

Unter den 136 in die Analyse eingeschlossenen Patienten erhielten 91 Patienten eine Erstlinientherapie mit und demgegenüber 45 Patienten eine Erstlinientherapie ohne ein Anthrazyklin.

Von den Patienten, die in der Erstlinientherapie kein Anthrazyklin erhielten, bekamen 8 Patienten in ihrer gesamten Behandlung kein Anthrazyklin. Die restlichen 37 Patienten bekamen ein Anthrazyklin zu einem Zeitpunkt außerhalb der Erstlinie. 29 der 37 Patienten erhielten das Anthrazyklin in adjuvanter Intention und 8 weitere wurden erst in zweiter Linie mit einem Anthrazyklin therapiert (vgl. Abbildung 1).

3.2 Patientencharakteristika

Unter den 45 Patienten, die kein Anthrazyklin in der Erstlinientherapie erhielten, waren 16 weibliche und 29 männliche Patienten vertreten (vgl. Abbildung 2 links). Das Verhältnis von Frauen zu Männern betrug 1:1,8.

Demgegenüber betrug das Verhältnis von Frauen zu Männern bei den 91 Anthrazyklin erhaltenden Patienten 1:1,4 (38 Frauen und 53 Männer) (vgl. Abbildung 2 rechts).

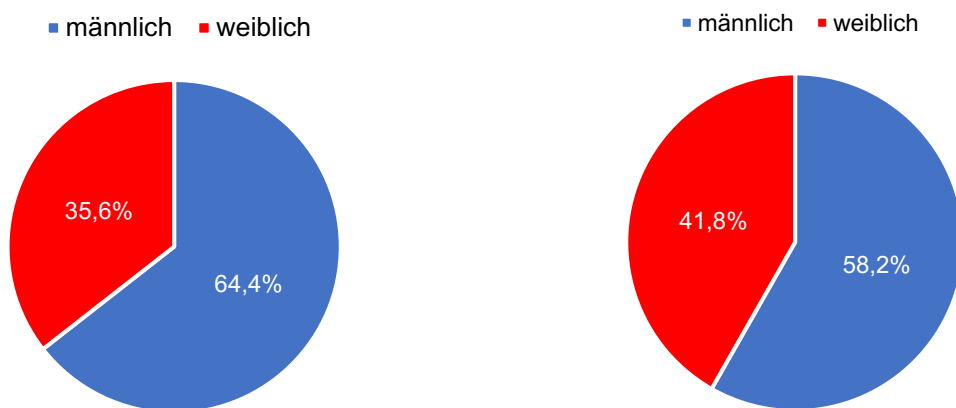


Abbildung 2: Geschlechterverteilung (links Therapiegruppe ohne Anthrazyklin, rechts Therapiegruppe mit Anthrazyklin)

Das mediane Alter der Patienten zu Beginn der Chemotherapie differierte in beiden Vergleichsgruppen um 1 Jahr (vgl. Tabelle 5). Während in der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin das mediane Alter bei 54 Jahren lag und sich die Spannweite von 22 bis 87 Jahre erstreckte, war das mediane Alter der Therapiegruppe mit Anthrazyklin 55 Jahre bei einer Spannweite von 22 bis 83 Jahren.

Der Median des BMI glich sich im gesamten Patientenkollektiv und betrug in beiden Gruppen 24,5. Lediglich ein marginaler Unterschied konnte in der Spannweite des BMIs zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (Therapie ohne Anthrazyklin 16,9 – 47,7, Therapie mit Anthrazyklin 16,3 – 43,7).

Der Allgemeinzustand und die Einschränkungen, welche die Patienten durch die Krankheit in ihrem Alltag erfuhren, wurde nach dem ECOG Performance Status (50) (vgl. Tabelle 2) eingeteilt.

Der größte Teil (n=98 (72,1%)) des gesamten Patientenkollektivs befand sich in einem ECOG-Status von 0-1, darunter 36 (80,1%) Patienten ohne Anthrazyklin und 62 (68,1%) Patienten mit Anthrazyklin. In einem ECOG-Status von 2-4 befanden sich dagegen insgesamt nur 34 (25,0%) Patienten, davon 8 (17,7%) Patienten aus der Gruppe ohne und 26 (28,6%) aus der Gruppe mit Anthrazyklin. Bei 4 Patienten (1 Patient ohne Anthrazyklin und 3 Patienten mit Anthrazyklin) konnten keine Informationen zum ECOG-Status in den Unterlagen aufgefunden werden.

		ohne Anthrazyklin (n=45)	Anthrazyklin (n=91)
Geschlecht	(n (%))		
Männlich		29 (64,4)	53 (58,2)
Weiblich		16 (35,6)	38 (41,8)
Alter	(Median (Range))	54 (22 - 87)	55 (22 - 83)
BMI	(Median (Range))	24,5 (16,9 - 47,7)	24,5 (16,3 - 43,7)
Keine Angabe	(n)	10	35
ECOG	(n (%))		
0		8 (17,8)	13 (14,3)
1		28 (62,3)	49 (53,8)
2		6 (13,3)	21 (23,1)
3		1 (2,2)	5 (5,5)
4		1 (2,2)	0 (0,0)
Keine Angabe		1 (2,2)	3 (3,3)

Tabelle 5: Patientencharakteristika

3.3 Tumorcharakteristika

Wie bereits in der Einleitung erwähnt umfassen Weichteilsarkome eine sehr heterogene Gruppe von Entitäten, die sich in viele Subgruppen gliedern lässt. Auch in dieser Arbeit zeigte sich diese Heterogenität mit einem Vorkommen von über 20 Entitäten in verschiedenen Lokalisationen und mit verschiedenen Metastasierungsmustern (vgl. Tabelle 6).

Die Histologie, die in dieser Analyse am häufigsten diagnostiziert wurde, war das undifferenzierte pleomorphe Sarkom (UPS), das in der Gruppe ohne Anthrazyklin 9

		ohne Anthrazyklin (n=45)	Anthrazyklin (n=91)
Histologie	(n (%))		
Chondrosarkom		5 (11,1)	9 (9,9)
Liposarkom		7 (15,6)	9 (9,9)
Leiomyosarkom		3 (6,7)	10 (11,0)
Synovialsarkom		5 (11,1)	11 (12,1)
Undif. pleomorphes Sarkom		9 (20,0)	16 (17,6)
Andere		16 (35,6)	36 (39,6)

Tabelle 6: Histologien

(20,0%) mal und in der Gruppe mit Anthrazyklin 16 (17,6%) mal festgestellt wurde.

In der Gruppe ohne Anthrazyklin folgten der Häufigkeit nach auf das UPS das Liposarkom (15,6%), das Synovial- und Chondrosarkom (je 11,1%) und das Leiomyosarkom (6,7%). Unter andere Histologien (35,6%) fielen Diagnosen von Angiosarkomen, malignen peripheren Nervenscheidentumoren, Myxofibrosarkomen, NOS Sarkomen (not otherwise specified) und von Rhabdomyosarkomen.

Demgegenüber folgten auf das UPS im Patientenkollektiv mit Anthrazyklin das Synovialsarkom (12,1%), das Leiomyosarkom (11,0%) und das Lipo- und Chondrosarkom (je 9,9%). Andere Histologien schlossen in dieser Gruppe Diagnosen von alveolären Weichteilsarkomen, Angiosarkomen, Fibrosarkomen, malignen peripheren Nervenscheidentumoren, Myxofibrosarkomen, NOS Sarkomen, Rhabdomyosarkomen und spindelzelligen Sarkomen ein.

Im dreistufigen Grading System wurden die meisten Sarkome in ein G3-Stadium eingestuft (71,1% der Patienten ohne Anthrazyklin und 67,0% der Patienten mit Anthrazyklin). Auch die Verteilung auf die anderen Grading-Stufen waren in beiden Therapiearmen ähnlich (vgl. Tabelle 7).

Bei 5 Patienten (11,1%) der Therapiegruppe ohne und 12 Patienten (13,2%) der Therapiegruppe mit Anthrazyklin wurde kein Grading angegeben.

Im Patientenkollektiv ohne Anthrazyklin betrug die mediane Tumorgröße 9,2 cm, verglichen mit einem ähnlichen Wert von 10,5 cm im Patientenkollektiv mit Anthrazyklin. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen eine große Spannweite der Werte. Die Spannweite erstreckte sich in der gesamten Studienpopulation von einer minimalen Größe von 1,2 cm bis zu einer maximalen Größe von 40,0 cm (vgl. Tabelle 7).

	ohne Anthrazyklin (n=45)	Anthrazyklin (n=91)
Grading (n (%))		
G1	3 (6,7)	5 (5,5)
G2	5 (11,1)	13 (14,3)
G3	32 (71,1)	61 (67,0)
Kein Grading angegeben	5 (11,1)	12 (13,2)
Tumorgröße in cm (Median (Range))		
keine Angabe	12	47
Lokalisation Primärtumor (n (%))		
Extremität	26 (57,8)	40 (44,0)
Abdomen	9 (20,0)	27 (29,7)
Thorakal	3 (6,7)	8 (8,8)
Knöchernes Becken	4 (8,9)	5 (5,5)
Kopf Hals	3 (6,7)	3 (3,3)
Andere	0 (0,0)	8 (8,8)
Metastasierung (n (%))		
Synchron	10 (22,2)	45 (49,5)
Metachron	35 (77,8)	44 (48,4)
Nicht metastasiert	0 (0,0)	2 (2,2)
Lokalisation Metastasierung (n (%))		
Pulmonal	31 (68,9)	60 (65,9)
Lymphogen	10 (22,2)	25 (27,5)
Ossär	16 (35,6)	18 (19,8)
Hepatisch	4 (8,9)	13 (14,3)
Andere	14 (31,1)	30 (33,0)

Tabelle 7: Tumorcharakteristika

Die Weichteilsarkome waren bei den meisten Patienten in den Extremitäten oder im Abdomen lokalisiert (Extremität 57,8% ohne und 44,0% mit Anthrazyklin, Abdomen 20,0% ohne und 29,7% mit Anthrazyklin). Übrige Sarkomanifestationen befanden sich im Thorax, im knöchernen Becken, im Kopf-Hals-Bereich, sowie in weiteren Lokalisationen zu welchen der Uterus, das Skrotum und die Wirbelsäule zählten.

Metastasen von Weichteilsarkomen wurden am häufigsten pulmonal, ossär und hepatisch nachgewiesen (vgl. Tabelle 7). Lymphogene Metastasen wiesen in diesem Patientenkollektiv 10 (22,2%) Patienten ohne Anthrazyklin und 25 (27,5%) Patienten mit Anthrazyklin auf. Nur selten zeigten sich Metastasen in anderen Lokalisationen, hierzu zählend das Abdomen, das Herz, die Muskulatur und das Zerebrum.

Die Metastasen entstanden in der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin zum größeren Teil erst metachron (77,8%) und nur bei 22,2% synchron. Demgegenüber stellte sich in der Therapiegruppe mit Anthrazyklin das synchrone (49,5%) und metachrone (48,4%) Metastasierungsmuster als ausgeglichen heraus. Im gesamten Patientenkollektiv zeigten sich nur 2 Patienten in einem nicht metastasierten, aber inoperablen Zustand.

Anhand der Histologie, der Lokalisation, der Größe des Tumors und dem Metastasierungsmuster wurden die Sarkome dann nach ihrem Ausmaß in die verschiedenen UICC-Stadien (vgl. Tabelle 8) eingeteilt.

		ohne Anthrazyklin (n=45)	Anthrazyklin (n=91)
UICC – Stadium	(n (%))		
I		0 (0,0)	0 (0,0)
II		1 (2,2)	1 (1,1)
IIIA		0 (0,0)	1 (1,1)
IIIB		0 (0,0)	4 (4,4)
IV		44 (97,8)	85 (93,4)

Tabelle 8: UICC-Stadien

Diese Dissertation befasste sich mit Patienten in fortgeschrittenen metastasierten Stadien. Deshalb befanden sich über 90 % der jeweiligen Patientengruppen in einem Stadium IV (M1, jedes T, jedes N, jedes G). Da allerdings auch inoperable Patienten ohne Metastasen eingeschlossen wurden, gab es auch Patienten, die sich in niedrigeren Stadien befanden. 7 Patienten wiesen ein solches inoperables Stadium auf. Einer davon in der Gruppe ohne Anthrazyklin (Stadium II) und 6 der Patienten in der Gruppe mit Anthrazyklin. Unter diesen 6 Patienten befand sich einer im Stadium II, einer in Stadium IIIA und vier in Stadium IIIB.

3.4 Therapie

3.4.1 Chemotherapie

Da es auf Grund der fortgeschrittenen, metastasierten oder inoperablen Sarkommanifestationen nicht mehr möglich war die Patienten kurativ zu therapieren, wurden die Patienten mit einer systemischen Therapie palliativ behandelt. Dabei befolgte die systemische Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung die in Tabelle 9 aufgeführten Therapieschemata mit oder ohne Anthrazyklin (Vgl. Anhang Therapieprotokolle Tabelle 18,19).

	Ohne Anthrazyklin (n=45)		Anthrazyklin (n=91)	
Therapieprotokoll 1. Linie (n)	Trabectedin	(14)	Doxorubicin/Ifosfamid	(38)
	Gemcitabin/Docetaxel	(14)	Doxorubicin	(28)
	Paclitaxel	(3)	Doxorubicin/Olaratumab	(7)
	Gemcitabin/Pazopanib	(2)	EUROBOSS	(5)
	Carboplastin/Etoposid	(3)	FIBROSARC	(4)
	Andere	(9)	Andere	(9)

Tabelle 9: Chemotherapieprotokolle

Die Patienten der Gruppe ohne Anthrazyklin erhielten am häufigsten eine Therapie mit Trabectedin oder eine Kombination aus Gemcitabin und Docetaxel (jeweils n=14). In der Gruppe mit Anthrazyklin wurden die Patienten am häufigsten mit Doxorubicin und Ifosfamid (n=38) oder mit Doxorubicin als Monotherapie (n=28) behandelt.

Verzögerungen zwischen der Diagnosestellung des Startereignisses und dem Beginn der Chemotherapie wurden häufig festgestellt. Als Startereignis galten die Erstdiagnose eines inoperablen oder synchron metastasierten Weichteilsarkoms, eine metachrone Metastase oder ein inoperables Rezidiv.

Die Zeit, die zwischen den Startereignissen und dem Beginn der Chemotherapie gemessen wurde, war in beiden Gruppen ähnlich lang (3,7 Wochen in der Therapie ohne und 3,1 Wochen in der Therapie mit Anthrazyklin). Es ist zu erkennen, dass dieser Zeitraum in beiden Therapiegruppen eine große variable Spannweite aufwies (vgl. Tabelle 10).

		Ohne Anthrazyklin (n=45)	Anthrazyklin (n=91)
Zeit zw. Startereignis und Beginn der Chemotherapie in Wochen	(Median (Range))	3,7 (0 – 17)	3,1 (0 – 19,7)
Med. Follow up	(Monate (95% KI))	46,5 (27,1 – 65,9)	35,7 (13,0 – 58,3)
Therapielinien gesamt	(Median (Range))	2 (1 - 6)	2 (1 – 6)
Zyklen Anzahl 1. Linie	(Median (Range))	3 (1 – 27)	3 (1 -17)
Keine Angabe	(n)	1	1
Nach d. 1. Linie verstorben	(n (%))	14 (31,1)	23 (25,3)
Lebensdosis AZ (mg/m ²)	(Median (Range))	300 (75 – 600)	225 (75 – 660)
Keine Angabe	(n)	4	4
Dosisreduktion in 1. Linie	(n (%))		
Dosis reduziert		13 (28,9)	15 (16,5)
Dosis nicht reduziert		32 (71,1)	76 (83,5)
Abbruch der 1. Linie	(n (%))		
Abbruch		26 (57,8)	47 (51,6)
Kein Abbruch		19 (42,2)	44 (48,4)

Tabelle 10: Angaben zur Chemotherapie

Das mediane Follow up differierte zwischen beiden Gruppen um 10 Monate. Während es in der Gruppe ohne Anthrazyklin 46,5 (27,1 - 65,9) Monate zählte, war das mediane Follow up in der Gruppe mit Anthrazyklin mit 35,7 (13,0 – 58,3) Monaten deutlich kürzer.

In der ersten Therapielinie erhielten die Patienten beider Gruppen durchschnittlich 3 Zyklen Chemotherapie. Der Umfang der Zyklen umfasste in der Gruppe ohne Anthrazyklin 1-27 und in jener mit Anthrazyklin 1-17 Zyklen. Nach Beendigung der Erstlinientherapie wurden insgesamt 45 Patienten (16 Patienten der Therapie ohne und 29 Patienten der Therapie mit Anthrazyklin) nicht weiter chemotherapiert. 37 der 45 Patienten, die nicht weiter chemotherapiert wurden, verstarben nach der ersten Linie Chemotherapie, davon 14 (31,1%) Patienten aus der Therapiegruppe ohne und 23 (25,3%) Patienten aus der Therapiegruppe mit Anthrazyklin. Die übrigen 8 Patienten erhielten auf Grund einer noch ausstehenden weiteren Therapieplanung kein weiteres Chemotherapeutikum oder konnten auf Grund eines Lost to Follow ups nicht weiter nachverfolgt werden.

Die 91 Patienten aus beiden Gruppen, die nach der ersten Linie weiter chemotherapiert wurden, erhielten durchschnittlich eine (1-6) weitere Therapielinie. Patienten mit einem Anthrazyklin im Erstlinientherapieschema erhielten eine mediane Lebensdosis von 225 mg/m^2 (75 – 660 mg/m^2) Anthrazyklin. Dem gegenüber erhielten die restlichen Patienten trotz Anthrazyklin-freier Erstlinientherapie eine mediane Lebensdosis von 300 mg/m^2 (75 – 600 mg/m^2). Ausschließlich 8 Patienten erhielten in ihrer gesamten Therapie des Weichteilsarkoms gar kein Anthrazyklin.

Mit 28,9% (n=13) musste anteilmäßig häufiger eine Dosisreduktion in der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin vollzogen werden (vgl. 16,5% (n=15) der Patienten der Therapiegruppe mit Anthrazyklin). Gründe hierfür waren in der Therapie ohne Anthrazyklin vor allem unerwünschte Auswirkungen auf das Blutbild und Verschlechterungen des Allgemeinzustands. Reduktionsgründe, die in der Therapie mit Anthrazyklin aufkamen, waren neuro- und nephrotoxische unerwünschte Wirkungen, ein abnehmender Allgemeinzustand, negative Auswirkungen auf das Blutbild und Anthrazyklin-bedingte kardiotoxische Wirkungen.

Geringfügig häufiger ließ sich auch ein Abbruch der Erstlinientherapie bei einer Therapie ohne (57,8%) als bei einer Therapie mit Anthrazyklin (51,6%) aufdecken. Für einen Therapieabbruch waren in beiden Gruppen die häufigsten Gründe eine Progression des Sarkoms und unerwünschte Wirkungen der Therapie. In der Gruppe mit Anthrazyklin kamen zusätzlich je einmal eine kardiotoxische Wirkung und eine Therapieumstellung auf „Best Supportive Care“ als Gründe für einen Abbruch vor.

3.4.2 Therapie zusätzlich zur Chemotherapie

Durchschnittlich erhielten die Patienten beider Therapiegruppen keine weiteren operativen Eingriffe nach der Erstlinientherapie (Gruppe ohne Anthrazyklin n=0 (0 – 2), Gruppe mit Anthrazyklin n=0 (0 – 5)) (vgl. Tabelle 11).

Der Anteil, der jedoch nach der ersten Linie der Chemotherapie operativ weiterbehandelt wurde, verhielt sich in beiden Therapiegruppen anteilmäßig ähnlich (17,8% (n=8) der Gruppe ohne Anthrazyklin und 18,7% (n=17) der Gruppe mit Anthrazyklin).

Auch eine Radiotherapie nach der Erstlinientherapie erhielten insgesamt nur 33,8% (n=46) der Patienten. In der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin erhielten 53,3% (n=24) eine solche zusätzliche Therapie. Im Gegensatz dazu wurden prozentual deutlich weniger Patienten mit Anthrazyklin-haltiger Therapie (24,2% (n=22)) nach der Erstlinientherapie radiotherapeutisch behandelt.

	Ohne Anthrazyklin (n=45)	Anthrazyklin (n=91)
Tumor-/Metastasenresektion (n (%)) nach der 1. Linie		
Resektion	8 (17,8)	17 (18,7)
Keine Resektion	37 (82,2)	74 (81,3)
Anzahl der (Median (Range)) Resektionen nach d. 1. Linie	0 (0 – 2)	0 (0 – 5)
Radiatio (Strahlentherapie) (n (%)) nach der 1. Linie		
Radiatio	24 (53,3)	22 (24,2)
Keine Radiatio	21 (46,7)	69 (75,8)

Table 11: Therapie zusätzlich zur Chemotherapie

3.5 Unerwünschte Wirkungen

Die Analyse der auf die Therapie zurückzuführenden Toxizität wurde in dieser Dissertation auf die hämatologischen unerwünschten Wirkungen beschränkt (vgl. Tabelle 4), da es auf Grund des retrospektiven Verfahrens nicht möglich war andere unerwünschte therapieassoziierte Wirkungen aus den nicht standardisierten Dokumentationen zu entnehmen.

Die Therapiegruppe ohne Anthrazyklin entwickelte als häufigste unerwünschte Wirkung eine Anämie (n=39 (86,7%)). Unter den 39 anämischen Patienten entwickelten 26 (57,8%) Patienten eine Anämie in Grad 1-2, 12 (26,7%) Patienten eine in Grad 3 und nur 1 (2,2%) Patient eine in Grad 4. Nicht ganz so häufig wie die Anämie zeigte sich bei den Patienten dieser Therapiegruppe eine Leukozytopenie (n=31 (68,9%)), auch hier meist in Grad 1-2 (n=14 (31,1%)). Als seltenste hämatologische unerwünschte Wirkung trat bei insgesamt 16 (35,5%) Patienten in dieser Gruppe eine Thrombozytopenie auf. Diese äußerte sich allerdings meist als Grad 4 Thrombozytopenie (n=9 (20,0%)) (vgl. Tabelle 12).

n (%)	ohne Anthrazyklin (n = 45)						Anthrazyklin (n = 91)					
	Grad 0	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Ges. (1-4)	Keine Angabe	Grad 0	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Ges. (1-4)	Keine Angabe
Anämie (g/dl)	1 (2,2)	26 (57,8)	12 (26,7)	1 (2,2)	39 (86,7)	5 (11,1)	0 (0,0)	50 (54,9)	24 (26,4)	1 (1,1)	75 (82,4)	16 (17,6)
Leukozytopenie (Tsd./ μ L)	9 (20,0)	14 (31,1)	8 (17,8)	9 (20,0)	31 (68,9)	5 (11,1)	31 (34,1)	22 (24,2)	7 (7,7)	15 (16,5)	44 (48,4)	16 (17,6)
Thrombozytopenie (Tsd./ μ L)	24 (53,3)	5 (11,1)	2 (4,4)	9 (20,0)	16 (35,5)	5 (11,1)	57 (62,6)	11 (12,1)	2 (2,2)	5 (5,5)	18 (19,8)	16 (17,6)

Tabelle 12: Hämatologische Toxizität

Analog zur Therapiegruppe ohne Anthrazyklin stellte sich auch in der Vergleichsgruppe mit Anthrazyklin als häufigste therapiebedingte unerwünschte Wirkung eine Anämie dar (82,4%). Die Verteilung auf die unterschiedlichen Grade (vgl. Tabelle 12 (am häufigsten Grad 1-2 (54,9%))) ist auch hier der, der Gruppe ohne Anthrazyklin ähnlich.

Bei genauer Betrachtung lässt sich des Weiteren erkennen, dass es bei einer Therapie mit Anthrazyklin prozentual seltener zu einer Leukozytopenie (68,9% ohne Anthrazyklin im Vergleich zu 48,4% mit Anthrazyklin) und Thrombozytopenie (35,5% ohne Anthrazyklin verglichen mit 19,8% mit Anthrazyklin) kam.

In beiden Therapiegruppen konnte bei einigen Patienten (11,1% der Patienten ohne und 17,6% der Patienten mit Anthrazyklin) keine Angabe auf Grund von fehlenden Blutbildern gemacht werden.

3.6 Ansprechen

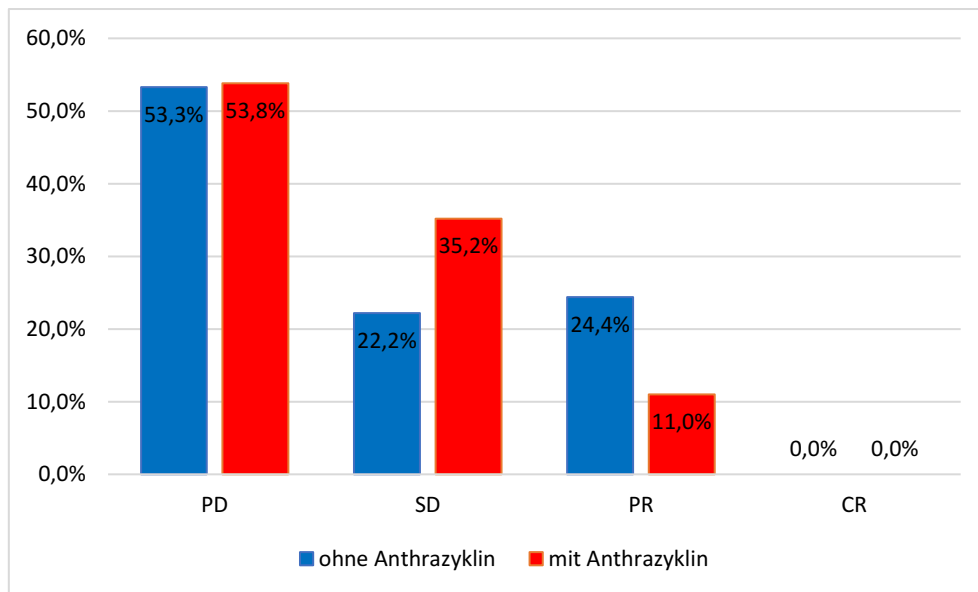


Abbildung 3: Ansprechen auf die Erstlinientherapie anhand der RECIST-Kriterien

Das beste Ansprechen auf die Therapie fiel in beiden Therapiegruppen ähnlich aus (vgl. Abbildung 3). Patienten beider Gruppen entwickelten in 53% einen Progress mit einer Größenzunahme des Sarkoms von über 20% des längsten Durchmessers (vgl. RECIST (50)). Darüber hinaus zeigte sich in keiner der beiden Gruppen ein Verschwinden der Zielläsion (CR) und damit ein komplettes Ansprechen auf die Erstlinientherapie.

Unterschiede im besten Ansprechen auf die Therapie zeigten sich jedoch in Hinsicht auf eine Partial Response, bei welcher der längste Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% gesunken sein musste. Diese erreichten prozentual mehr Patienten aus der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin (24,4% (n=11)) als aus der Vergleichsgruppe (11% (n=10)). Auch hinsichtlich des Erreichens einer Stable Disease unterschieden sich die beiden Therapiegruppen. Während nur 22,2% (n=10) von den Patienten ohne Anthrazyklin sich in einem stabilen Zustand der Erkrankung befanden, erreichten ein solches Stadium 35,2% (n=32) der Patienten einer Therapie mit Anthrazyklin.

Trotz der Unterschiede bezüglich der SD und PR zeigte sich in Betracht auf eine Disease Control (DC), welche die Kategorien CR, PR und SD zusammenfasst, ein ausgeglichenes Ergebnis in beiden Therapiegruppen. 46,7% der Patienten ohne und 46,2% mit Anthrazyklin konnten eine DC erreichen.

3.7 Überlebenszeitanalysen

Mit dem Ziel mögliche Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens zwischen den zwei Therapiegruppen aufzudecken, wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurde sowohl die Kaplan-Meier-Methode als auch die Cox-Regression angewandt.

3.7.1 Kaplan-Meier-Kurven

3.7.1.1 Gesamtüberleben

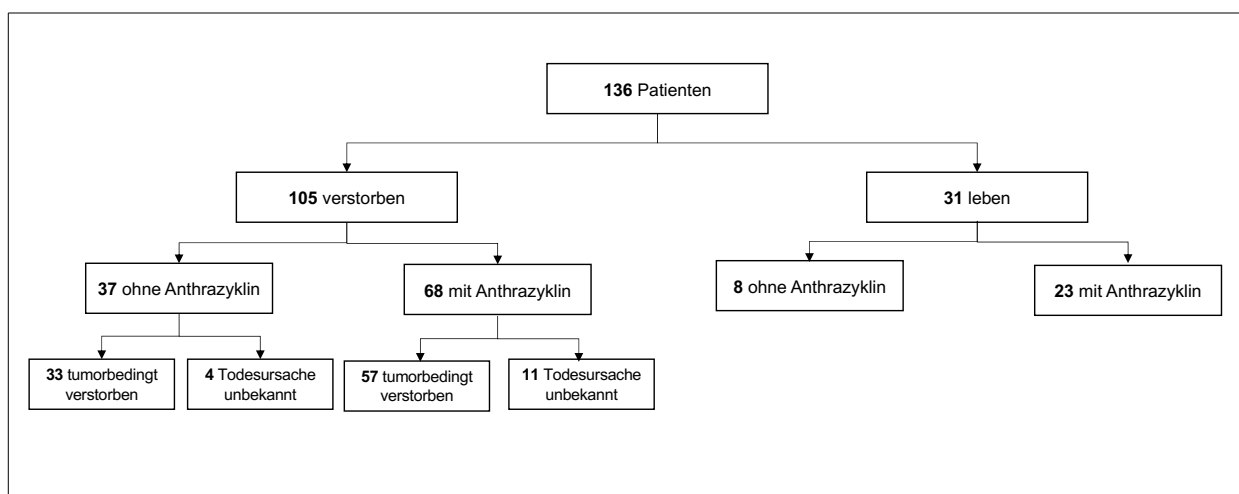


Abbildung 4: Verteilung der verstorbenen Patienten

Zum Zeitpunkt der Analyse lebten noch 22,8% (n=31) des gesamten Patientenkollektivs, davon 8 (17,8%) Patienten der Therapie ohne Anthrazyklin. Dementsprechend waren 37 (82,2%) der 45 Patienten, die eine Therapie ohne Anthrazyklin erhielten, zum Analysezeitpunkt bereits verstorben. Von den 37 verstorbenen Patienten starben 33 Patienten an den Folgen des Tumors, bei den 4 übrigen Patienten konnte eine Todesursache nicht ausfindig gemacht werden.

Im Patientenkollektiv, das Anthrazyklin erhielt, waren zum Zeitpunkt der Analyse von insgesamt 91 Patienten 68 (74,7%) verstorben und 23 (25,3%) lebten. Äquivalent zur Therapie ohne Anthrazyklin verstarb auch in dieser Therapiegruppe der größere Anteil (75,0%) tumorbedingt (vgl. Abbildung 4).

Demnach zeigt sich in Abbildung 4 zwar eine größere Anzahl an verstorbenen Patienten in der Therapiegruppe mit Anthrazyklin (37 Patienten ohne verglichen mit 68 Patienten mit Anthrazyklin), betrachtet man jedoch den prozentualen Anteil an verstorbenen Patienten, so ist dieser in der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin höher (82,2% ohne Anthrazyklin, 74,4% mit Anthrazyklin).

Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 5 zeigt die Gesamtüberlebenszeiten der Patienten mit einer Anthrazyklin-haltigen und einer Anthrazyklin-freien Therapie. Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapiegruppen bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich aus dieser Analyse nicht ($p=0,814$ (vgl. Tabelle 13)). Während in der Gruppe mit einer Anthrazyklin-freien Therapie das Gesamtüberleben einen Median von 15,13 Monaten (KI 8,12 – 22,15) aufwies, erreichte die Gruppe mit Anthrazyklin einen Median von 3 Monaten weniger und somit einen Wert von 12,0 Monaten (KI 9,64 – 14,36).

		ohne Anthrazyklin (n = 45)	Anthrazyklin (n = 91)
Ereignisse	(n (%))	37 (82,2)	68 (74,7)
Zensiert		8 (17,8)	23 (25,3)
OS (Monate)	(Median (KI))	15,13 (8,12 – 22,15)	12,00 (9,64 – 14,36)
Signifikanz		0,814	

Tabelle 13: Gesamtüberleben

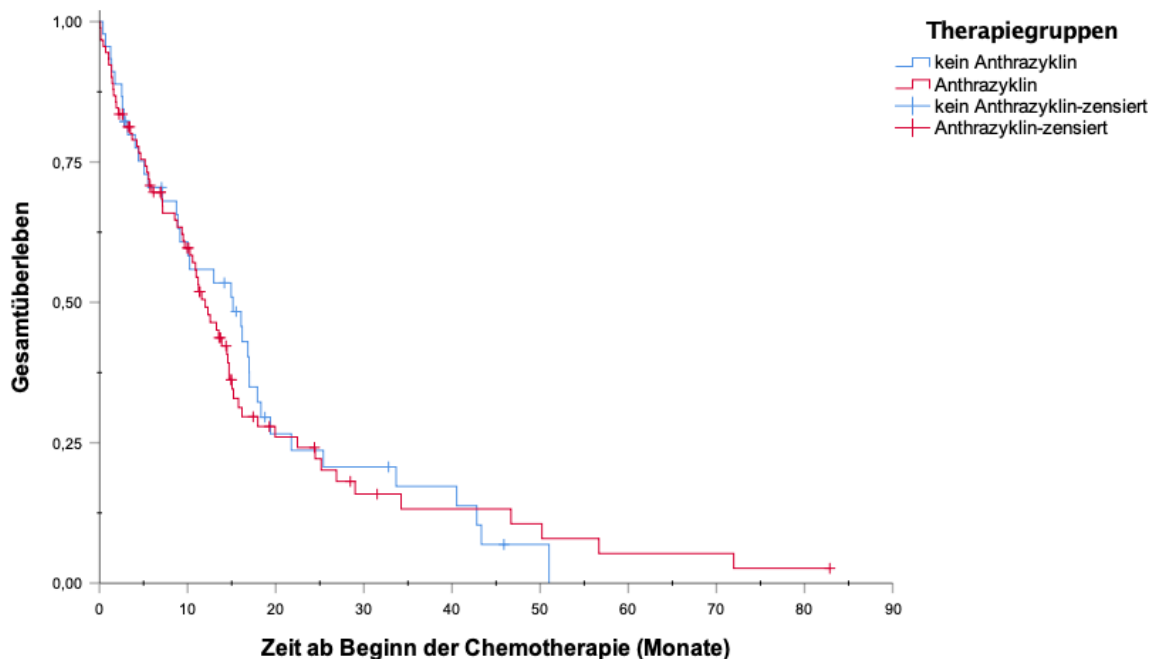


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve (Gesamtüberleben)

3.7.1.2 Progressionsfreies Überleben

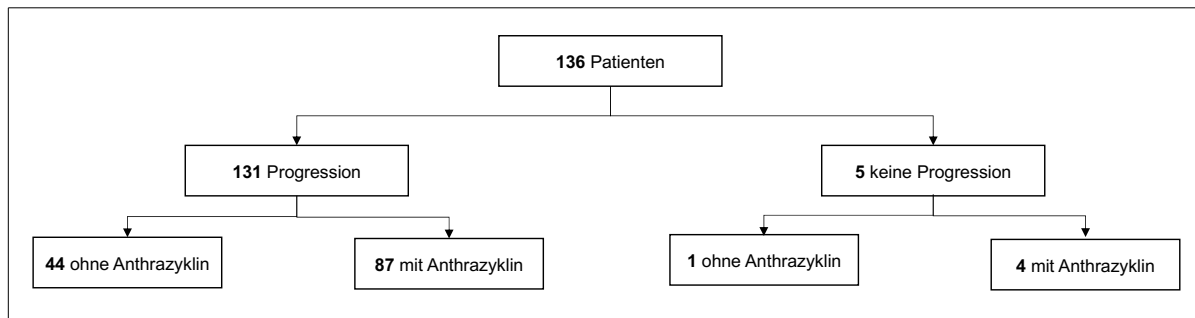


Abbildung 6: Verteilung der progredienten Patienten

Bis zum Zeitpunkt der Analyse war bei 131 Patienten das Weichteilsarkom progredient. Hingegen waren 5 Patienten (1 Patient (2,2%) der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin und 4 (4,4%) Patienten der Therapiegruppe mit Anthrazyklin) zu diesem Zeitpunkt progressionsfrei und befanden sich im Stadium einer Stable Disease. Von den 131 Patienten mit Progress waren 44 (97,8%) einer Anthrazyklin-freien und die übrigen 87 (95,6%) einer Anthrazyklin-haltigen Therapie zuzuordnen (vgl. Abbildung 6).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin 3,20 (KI 0,00 - 6,66) Monate. Im Vergleich dazu zeigte die Therapiegruppe mit Anthrazyklin mit einem progressionsfreien Überleben von 3,17 (KI 1,37 - 4,96) Monaten nur einen marginalen Unterschied von 0,03 Monaten.

Gleichermaßen wie in der Analyse des Gesamtüberlebens ließ sich auch beim progressionsfreien Überleben keine Signifikanz bezüglich eines Unterschieds zwischen den zwei Therapiegruppen feststellen ($p=0,576$ (vgl. Tabelle 14)).

		ohne Anthrazyklin (n = 45)	Anthrazyklin (n = 91)
Ereignisse	(n (%))	44 (97,8)	87 (95,6)
Zensiert		1 (2,2)	4 (4,4)
PFS (Monate)	(Median (KI))	3,20 (0,00 - 6,66)	3,17 (1,37 – 4,96)
Log Rank Test		0,576	

Tabella 14: Progressionsfreies Überleben

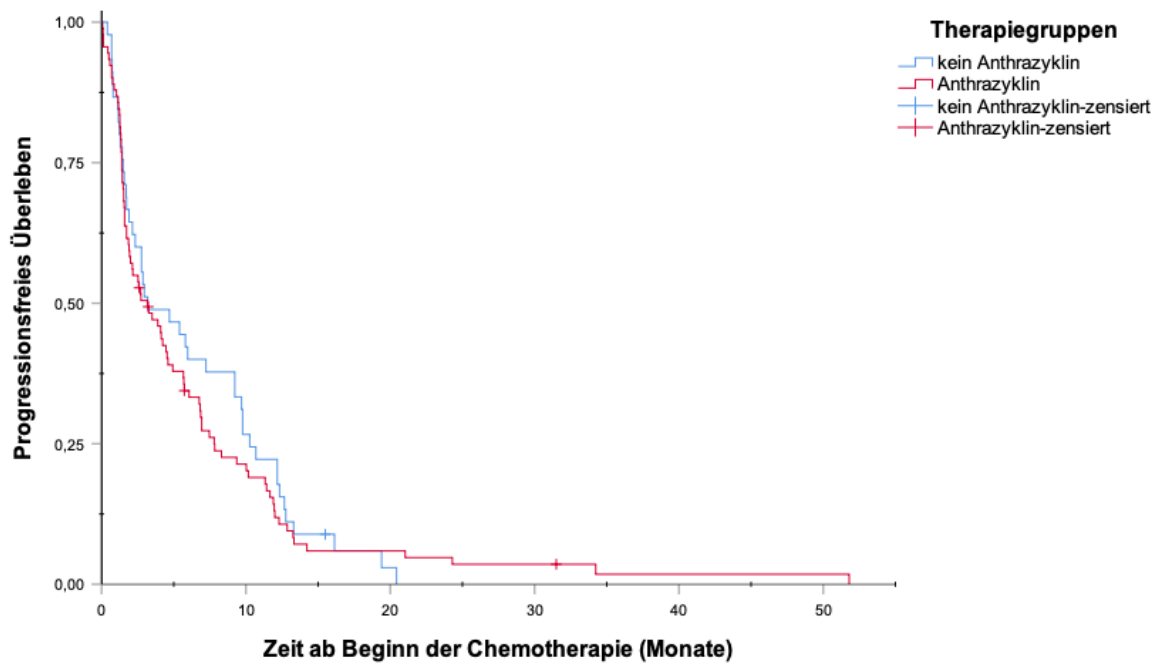


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve (Progressionsfreies Überleben)

3.7.1.3 Gesamtüberleben (in drei Therapiegruppen unterteilt)

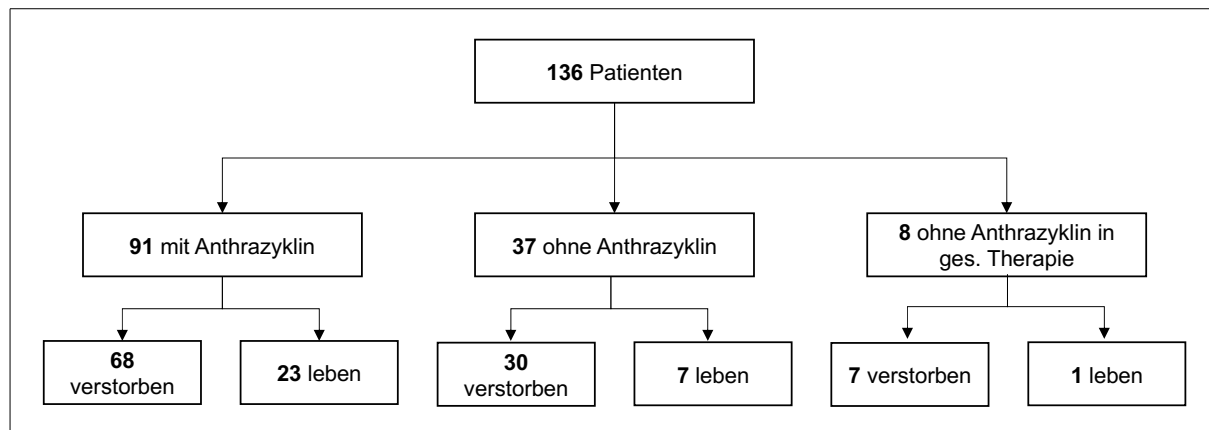


Abbildung 8: Verteilung der verstorbenen Patienten (unterteilt in drei Therapiegruppen)

Aufgeteilt in drei Gruppen: Patienten mit einer Erstlinientherapie mit Anthrazyklin (n=91), einer Erstlinientherapie ohne Anthrazyklin (n=37) und Patienten, die in der gesamten Therapie kein Anthrazyklin erhielten (n=8), ergab sich die oben aufgeführte, nach Versterben und Überleben unterteilte Verteilung (vgl. Abbildung 8).

		ohne Anthrazyklin (n = 37)	Anthrazyklin (n = 91)	Ohne Anthrazyklin in ges. Therapie (n = 8)
Ereignisse	(n (%))	30 (81,1)	68 (74,7)	7 (87,5)
Zensiert		7 (18,9)	23 (25,3)	1 (12,5)
OS (Monate)	(Median (KI))	15,13 (10,88 – 19,39)	12,00 (9,64 – 14,36)	3,2 (0,00 – 22,93)
Log Rank Test		0,536		

Tabelle 15: Gesamtüberleben (unterteilt in drei Therapiegruppen)

Die Werte des medianen Gesamtüberlebens für die Patientengruppe ohne Anthrazyklin und mit Anthrazyklin blieben auch in dieser Analyse beinahe unverändert (vgl. Tabelle 13 und Tabelle 15). Da sich aber die Patientengruppe ohne Anthrazyklin in diesem Abschnitt in die Gruppe ohne Anthrazyklin in der Erstlinientherapie und ohne Anthrazyklin in der gesamten Therapie aufteilte, verschob sich die Spannweite der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin zu Werten zwischen 10,88 und 19,39 Monaten (vgl. Tabelle 15).

Das mediane Gesamtüberleben der Gruppe ohne Anthrazyklin in der gesamten Therapie betrug 3,2 Monate mit einer Spannweite von 0,00 bis 22,93 Monaten. Damit zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben der Gruppe ohne Anthrazyklin in der gesamten Therapie (3,2 Monate) und dem Gesamtüberleben der zwei anderen Therapiegruppen (ohne Anthrazyklin 15,3 Monate, mit Anthrazyklin 12,0 Monate) (vgl. Abbildung 9).

Dieser Unterschied muss jedoch unter Vorbehalt betrachtet werden, da sich eine große Differenz zwischen den Patientengruppen bezüglich der Fallzahlen aufwies. Darüber hinaus konnte der Unterschied auf Grund eines zu hohen p-Werts ($p=0,536$) nicht als signifikant erachtet werden.

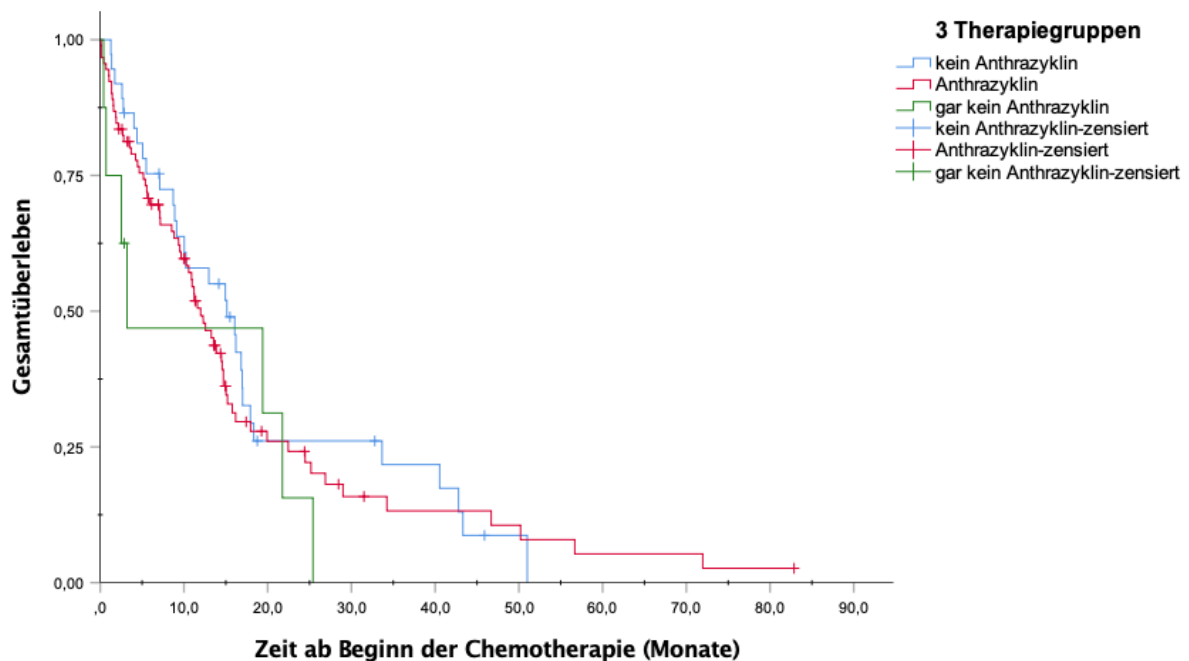


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve (Gesamtüberleben (unterteilt in drei Therapiegruppen))

3.7.2 Cox-Regression

Zuletzt wurden mögliche Faktoren, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben ausüben könnten, mittels Cox-Regressions-Analyse untersucht. Hierbei wurde dieses Analyseverfahren angewandt, um multifaktoriell den Zusammenhang zwischen den möglichen Einflussfaktoren und dem Gesamtüberleben aufzudecken.

3.7.2.1 Gesamtüberleben

In der Cox-Regressions-Analyse des Gesamtüberlebens wurden 136 Patienten eingeschlossen. Davon waren 105 (77,2%) Patienten zum Zeitpunkt der Analyse verstorben. Die übrigen 31 (22,8%) Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten oder bereits aus der Beobachtung fielen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow ups zensiert.

Wie sich in der vorangestellten Kaplan-Meier-Analyse bereits herausstellte, bestätigte auch die Cox-Regression (vgl. Tabelle 16), dass die Therapie keinen signifikanten Einfluss ($p=0,911$) auf das Gesamtüberleben hatte.

Ebenso zeigte die Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss bezüglich der Tumor-Lokalisation ($p=0,735$). Hier wurden Sarkome in Extremitäten anderen Lokalisationen gegenübergestellt.

Die verschiedenen Histologien der Weichteilsarkome wurden mit der Referenzhistologie UPS verglichen. Doch auch bei den verschiedenen Histologien konnten keine signifikanten Unterschiede aufgewiesen werden. Das bedeutet, dass keine Histologie dem UPS gegenüber mit einer höheren oder niedrigeren Chance auf ein Versterben assoziiert war.

Auch hier waren die Signifikanzen jedoch unter Vorbehalt zu betrachten, da die einzelnen Kategorien sehr geringe Fallzahlen aufwiesen (vgl. Tabelle 5, 6, 7) und die Analyse auf Grund dessen keine validen Ergebnisse liefern konnte.

Variable	Signifikanz	Konfidenzintervall		Exp (B) = Hazard Ratio
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Therapie Referenz: Ohne Anthrazyklin	0,911	0,667	1,575	1,025
Geschlecht Referenz: männlich	0,025	0,389	0,937	0,604
ECOG (gruppiert) Referenz: ECOG 0-1	0,008	1,180	3,060	1,900
Lokalisation Referenz: Extremität	0,735	0,577	1,475	0,922
Histologie	Referenzkategorie	Referenzkategorie	Referenzkategorie	Referenzkategorie
UPS	0,595	0,384	1,732	0,815
Synovialsarkom	0,348	0,660	3,258	1,466
Chondrosarkom	0,162	0,261	1,252	0,571
Liposarkom	0,088	0,187	1,123	0,458
Leiomyosarkom	0,697	0,460	1,681	0,879

Tabelle 16: Cox-Regression (Gesamtüberleben (signifikante Werte markiert))

Einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben wies das Geschlecht mit einem p-Wert von 0,025 auf. Mit einer Hazard Ratio von 0,604 (KI 0,389 - 0,937) zeigen die Daten, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein 40% geringeres Risiko hatten zu versterben.

Auch der ECOG-Status zeigte einen signifikanten Einfluss ($p=0,008$) auf das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse sagten aus, dass Patienten mit einem ECOG-Status von 0-1 ein 90% geringeres Risiko (Hazard Ratio 1,900) hatten zu versterben als Patienten mit einem ECOG-Status von 2-4. Allerdings ist auch hier anzumerken, dass die Fallzahlen zwischen den zwei Gruppen deutlich differierten (ECOG 0-1: 98 Patienten, ECOG 2-4: 34 Patienten, keine Angabe: 4 Patienten)

Zusammenfassend können basierend auf den Kaplan-Meier-Analysen keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie ohne Anthrazyklin und einer Therapie mit Anthrazyklin hinsichtlich der Überlebenszeiten festgestellt werden. Darüber hinaus konnte mit der Cox-Regressions-Analyse lediglich auf zwei Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben hingewiesen werden. Dazu zählend das Geschlecht und der Allgemeinzustand. Bei allen weiteren getesteten Faktoren konnte kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt werden.

4 Diskussion

Im Fokus dieses Kapitels steht die Analyse der Ergebnisse dieser Dissertation. Dafür werden vorangehend Limitationen der Arbeit aufgeführt und darauffolgend die oben beschriebenen Ergebnisse diskutiert. Die Erkenntnisse der Arbeit werden dabei in den Kontext des aktuellen Forschungsstands eingeordnet. Aufbauend darauf soll die Relevanz der Ergebnisse aufgezeigt und ein Ausblick auf die weitere Forschung des Themas gegeben werden. Abschließend werden in diesem Kapitel die wichtigsten Erkenntnisse zusammenfassend präsentiert.

4.1 Limitationen

In klinischen Studien ist es notwendig das Vorgehen der Datenerhebung und die generierten Ergebnisse kritisch zu hinterfragen, um mögliche Fehlerquellen und Störfaktoren, sogenannte Confounder, aufdecken zu können.

4.1.1 Limitationen des Studiendesigns

Hinsichtlich der Diskussion der Limitationen ist zunächst darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Analyse um eine retrospektive monozentrische Auswertung bereits erhobener Daten handelt.

Eine Schwierigkeit dieses Designs ist der Informationsbias, der durch die retrospektive Datenerhebung entsteht. Diese Art der Verzerrung basiert grundsätzlich auf uneinheitlichen, unvollständigen oder möglicherweise fehlerhaften Dokumentationen, die es erschweren alle Daten der Patienten zu erfassen. Hinzuzufügen ist der Datenverlust, der auf ein Lost to Follow up von Patienten zurückzuführen ist, die ihre Therapie heimatnah erhalten und die aktuellen Arztbriefe dem Krankenhaus nicht zukommen lassen. Somit gehen jegliche Informationen über den weiteren Therapieverlauf dem Zentrum verloren.

Auf Grund dessen ist die Qualität der Daten in retrospektiven Studien häufig jenen prospektiver Studien unterlegen. Trotz dieser Unterlegenheit sind retrospektive Analysen dennoch notwendig, da die retrospektiv erlangten Erkenntnisse zur

Hypothesengenerierung herangezogen werden können und darauf basierend prospektive Studien entstehen können (52).

Auch in dieser Auswertung stellte die retrospektive Datenerhebung ein Hindernis dar, da die Informationen aus Arztbriefen und Dokumenten aus ORBIS nicht alle vollständig aufgefunden werden konnten. Deshalb ist auch in dieser Dissertation ein Informationsbias nicht auszuschließen.

Obgleich trotzdem versucht wurde die Anzahl an fehlenden Daten so gering wie möglich zu halten, konnte ein Fehlen von Daten vor Allem bezüglich des BMIs, des Gradings, der Tumorgröße und der unerwünschten Wirkungen nicht verhindert werden.

Da die Angaben zu den Überlebenszeiten und zum Ansprechen auf die Therapie jedoch vollständig dokumentiert wurden, konnten das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und das Ansprechen auf die Therapie statistisch ohne Einflüsse durch eine schlechte Datenqualität ausgewertet werden.

4.1.2 Limitationen der statistischen Auswertung

Auch aus statistischer Perspektive sind die Ergebnisse der Analyse kritisch zu hinterfragen.

Neben der geringen Größe des Patientenkollektivs zeigte sich zusätzlich eine Heterogenität der Patientengruppen, die insbesondere im Vergleich von Männern zu Frauen, bei den einzelnen Histologien und bei den Zeitpunkten (synchron/metachron) der Metastasierung zum Ausdruck kam. Diese Heterogenität kam zum Teil dadurch zustande, dass Patienten primär nach dem Kriterium der erhaltenen Erstlinientherapie in zwei Gruppen aufgeschlüsselt wurden und sich hierdurch bereits sehr unterschiedliche Fallzahlen pro Therapiearm ergaben (45 Patienten ohne und 91 Patienten mit Anthrazyklin). Deshalb konnte in einem zweiten Schritt nicht weiter nach gleichen Charakteristika der beiden Therapiegruppen eingeschränkt werden. Dies hätte zur Folge gehabt, dass sich der Umfang dadurch noch weiter verringert hätte.

Folglich muss bei der Interpretation beachtet werden, dass sich die Gruppen in ihrer Fallzahl und in ihren Charakteristika unterscheiden. So können zwar Unterschiede

hinsichtlich der Überlebenszeiten, des Therapie-Ansprechens und der unerwünschten Wirkungen beschrieben werden, doch die Ergebnisse sind nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Weichteilsarkom-Patienten, da die Patientencharakteristika nicht übereinstimmen würden.

Eine weitere Schwierigkeit der statistischen Analyse stellt der Umgang mit der Signifikanz dar. Um die Ergebnisse zu beschreiben wurde in dieser Studie der Median mit dem zugehörigen p-Wert und dem Konfidenzintervall herangezogen. Doch nicht selten wird in Studien der p-Wert missinterpretiert (53). Auf Grund dessen soll an dieser Stelle die Bedeutung des p-Werts im Zusammenhang mit klinischen Studien beschrieben werden.

Der p-Wert ist ein Maß der Signifikanz, der Aussagekraft von Ergebnissen, und verhält sich zu dieser antiproportional. Das bedeutet die Signifikanz steigt mit sinkendem p-Wert. Im Allgemeinen bemisst der p-Wert die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ergebnis durch Zufall zustande gekommen ist. Mit anderen Worten besagt ein p-Wert $<0,05$, dass die Wahrscheinlichkeit eines Ergebnisses durch Zufall aufgetreten zu sein unter 5% liegt und dass das Ergebnis in über 95% der Fälle nicht durch Zufall entstanden ist (54).

Darüber hinaus beschreibt der p-Wert in klinischen Studien, ob es zwischen Variablen einen signifikanten Unterschied gibt. Dabei sagt er allerdings nichts über das Ausmaß des Unterschieds aus (54). Um einen Unterschied beschreiben zu können muss deshalb in Analysen von Ergebnissen neben dem p-Wert auch der Median und das Konfidenzintervall beachtet werden.

Obgleich in dieser Dissertation in vielen Analysen unter anderem auf Grund der geringen Fallzahlen kein signifikanter Wert festgestellt werden konnte, ist daraus nicht zu folgern, dass die Ergebnisse klinisch keine Aussagekraft haben. Deshalb muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die statistische Signifikanz keinesfalls mit der klinischen Relevanz gleichzusetzen ist. So können alleine durch hohe Fallzahlen Ergebnisse statistisch signifikant, klinisch jedoch irrelevant sein (55) und umgekehrt. Auf Grund dessen ist es notwendig auch nicht signifikanten Ergebnissen

Beachtung zu schenken und über den p-Wert hinaus die Ergebnisse im Zusammenhang mit anderen klinischen Studien zu vergleichen (56).

4.1.3 Limitationen in der Auswertung der Erstlinientherapie und der weiterführenden Behandlungen

Ein weiterer Aspekt, der die Beurteilbarkeit der Erstlinientherapie einschränkt, ist die weiterführende Behandlung, die nach der in erster Linie erhaltenen Chemotherapie erfolgte.

In einer Studie analysierten *Falk et al.* (57) den Einfluss von lokalen Therapiemaßnahmen auf das Gesamtüberleben von Patienten mit oligometastasierten Sarkomen. In dieser Studie konnte für Patienten, bei denen lokal wirksame Therapieoptionen hinzugezogen wurden, Vorteile hinsichtlich eines längeren Gesamtüberlebens gezeigt werden. Als lokale Therapiemaßnahmen galten dabei die chirurgische Resektion, Radiofrequenzablation und Radiatio von Metastasen.

Wie Tabelle 11 zeigt, erhielt auch ein Teil der Patienten dieser Analyse eine zusätzliche Therapie in Form von operativen Resektionen (18%) und radiologischen Eingriffen (34%).

Darüber hinaus erhielten 67% der Patienten eine weiterführende Chemotherapie nach der Erstlinienbehandlung. Dabei fiel in dem Therapievergleich der zwei Gruppen auf, dass die Lebensdosis von Anthrazyklinen in der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin trotz Anthrazyklin-freier Erstlinientherapie geringfügig höher war als die Lebensdosis in der Therapiegruppe mit Anthrazyklin (300 mg/m^2 verglichen mit 225 mg/m^2).

Insofern kann zwar ein direkter Zusammenhang zwischen den toxischen Wirkungen, dem Ansprechen und der Erstlinientherapie hergestellt werden, da diese Daten eindeutig nach der Erstlinientherapie dokumentiert wurden. Jedoch kann nicht beurteilt werden, ob das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben alleinig durch die Erstlinientherapie bedingt wurde oder ob und in welchem Ausmaß andere zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte systemische Anthrazyklin-haltige/-freie und lokale Therapiemaßnahmen Einfluss auf die Überlebenszeiten nahmen.

Den oben beschriebenen Limitationen zufolge müssen die Ergebnisse dieser Analyse unter Berücksichtigung des retrospektiven Studiendesigns, der eingeschränkten Fallzahlen, den statistischen Einwänden und der zusätzlichen systemischen und lokalen Therapiemaßnahmen betrachtet und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Ziel der Arbeit war es die Hypothese „**Eine Anthrazyklin-freie Erstlinientherapie ist einer Anthrazyklin-haltigen Erstlinientherapie nicht unterlegen**“ zu prüfen und Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben herauszustellen.

Die oben aufgeführten Ergebnisse sollen in diesem Abschnitt vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Limitationen diskutiert und in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet werden.

4.2.1 Diskussion des Patientenkollektivs

Die Auswertung schloss im Zeitraum von 2009 bis 2019 136 Patienten mit Weichteilsarkomen in metastasierten oder inoperablen Stadien ein, die als Erstlinientherapie an der Universitätsklinik Münster über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten eine Chemotherapie erhielten.

In diesem Abschnitt sollen zunächst die Übereinstimmungen und darauffolgend die Unterschiede der Patientencharakteristika in den Therapiegruppen diskutiert werden.

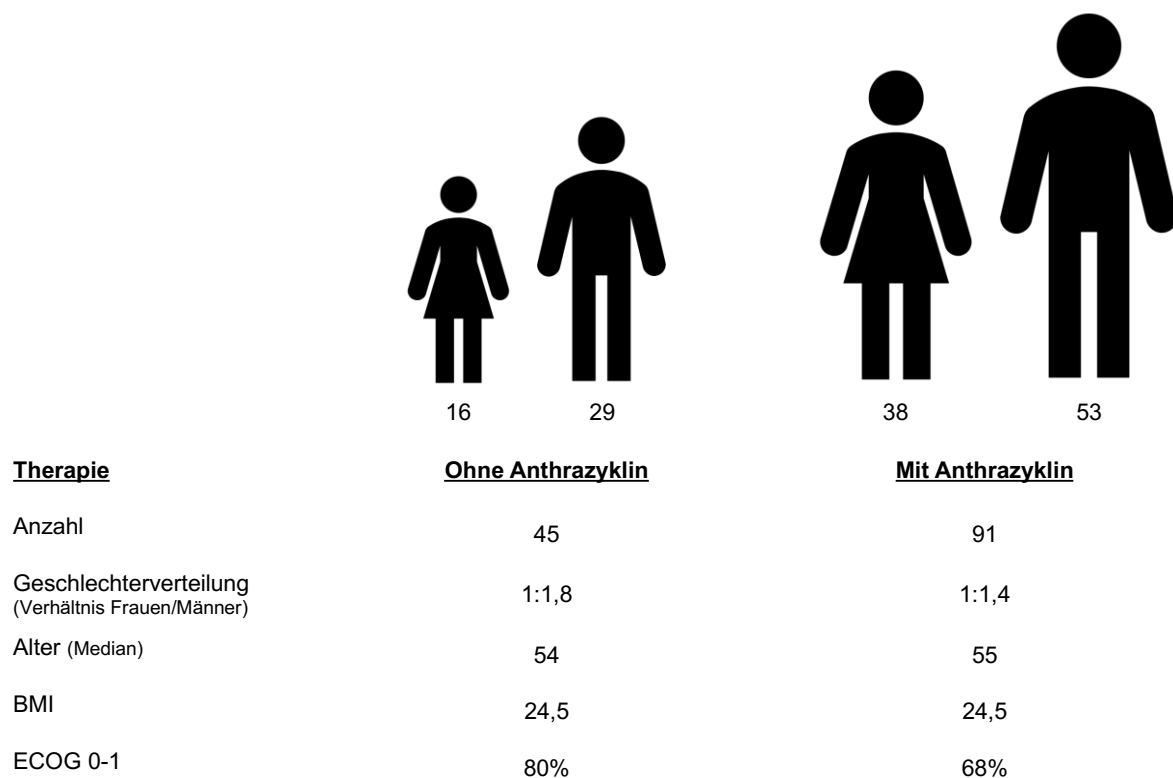


Abbildung 10: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika

Die beiden Patientenkollektive stellten sich hinsichtlich des medianen Alters und des BMIs homogen dar. Ebenso zeigten sich nur geringe Abweichungen hinsichtlich des ECOG-Status zwischen den zwei Gruppen (vgl. Abbildung 10).

Dagegen fallen neben den unterschiedlich großen Fallzahlen pro Therapiearm in Abbildung 10 ebenso die inhomogenen Verhältnisse der Geschlechterverteilung auf. Mit einem Verhältnis von 1:1,8 zwischen Frauen und Männern in der Therapiegruppe ohne und 1:1,4 in der Therapiegruppe mit Anthrazyklin war die Inzidenzrate der Weichteilsarkome bei Männern in dieser Analyse größer als die der Frauen.

Zieht man die deutschlandweite Inzidenz von Sarkomen in der Betrachtung hinzu, so zeigt die 2018 publizierte Studie von *Ressing et al.* (4) eine gleich große Anzahl an Neuerkrankungen von Männern und Frauen (Verhältnis 1:1). Unter Berücksichtigung der Altersstandardisierung bei der Berechnung der Inzidenzraten pro 100.000 Einwohner kam jedoch zum Vorschein, dass die Inzidenzrate der Männer (7,4) größer war als die der Frauen (6,6). Betrachtet man demgegenüber jedoch nur die Weichteilsarkome so zeigt sich eine geringfügig größere Inzidenzrate der Frauen (Verhältnis 1:1,1).

Folglich ist festzuhalten, dass die Ergebnisse dieser Dissertation, die auf eine größere Inzidenzrate bei Männern hinweisen, von den Ergebnissen der Studie von *Ressing et al.* abweichen. Denn obwohl die altersstandardisierte Inzidenzrate bei Sarkomen bei Männern größer war, war die Inzidenzrate bei Weichteilsarkomen geringfügig größer bei den Frauen.

4.2.2 Diskussion der Tumorcharakteristika

In der Diskussion der Tumorcharakteristika kann festgehalten werden, dass beide Therapiegruppen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Gradings der Sarkome zeigten (G3 bei 71,1% ohne und 67,0% mit Anthrazyklin).

Des Weiteren konnte zwar bei einer Großzahl der Patienten (n=59) keine Tumorgröße in den Dokumentationen aufgefunden und folglich in vielen Fällen kein T-Stadium festgelegt werden, doch angesichts der bestehenden Metastasen konnte trotzdem bei 98,5% der gesamten Studienkohorte eine Stadien-Einteilung nach UICC erfolgen, die ebenfalls in beiden Therapiearmen sehr ähnlich ausfiel (Stadium IV (M1) bei 97,8% ohne und 93,4% mit Anthrazyklin).

Die Lokalisation betreffend wird in der Literatur beschrieben, dass sich Weichteilsarkome bei 60% der Patienten in den Extremitäten befinden (58). Weiterhin wird davon ausgegangen, dass ungefähr 50% der Sarkome zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert sind oder im weiteren Verlauf der Krankheit Metastasen ausbilden (59). Dabei zeigt sich als häufigste Lokalisation der Metastasen die Lunge (60).

Auch in der hier ausgewerteten Patientenkohorte wurden die Primärtumore in beiden Therapiearmen hauptsächlich in den Extremitäten aufgefunden. Ebenso war bei den Patienten ein pulmonales Metastasierungsmuster am häufigsten zu erkennen (pulmonale Metastasen gesamt $n=91$, 68,9% der Patienten ohne und 65,9% der Patienten mit Anthrazyklin). Obwohl lymphogene Metastasen in der Literatur als Rarität beschrieben werden (61), zeigten sich, dem widersprechend, bei 25% aller Patienten Lymphknotenmetastasen.

Den Zeitpunkt der Metastasierung betreffend ist anzumerken, dass Patienten der Therapiegruppe mit Anthrazyklin gleichermaßen synchrone und metachrone Metastasen aufwiesen, hingegen bei Patienten der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin die metachrone Metastasierung mit 77,8% überwog.

Demzufolge erwiesen sich die beiden Patientenkollektive hinsichtlich der Tumorcharakteristika, mit Ausnahme des Metastasierungszeitpunkts, homogen und entsprechen den in der Literatur beschriebenen Angaben hierzu.

4.2.3 Diskussion der Therapie

Im Vergleich der erhaltenen Erstlinientherapie deckte sich in beiden Patientengruppen die mediane Anzahl der erhaltenen Zyklen. Verglichen mit der Therapiegruppe mit Anthrazyklin ist in der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin lediglich eine breitere Spannweite der Zyklenanzahl zu beobachten.

Die folglich schmalere Spannweite in der Therapiegruppe mit Anthrazyklin ist unter anderem auf die Toxizität der Anthrazykline zurückzuführen. In der Studie von *Floyd et al.* (62) wurde darauf hingewiesen, dass kumulativen Dosen von $450 - 500 \text{ mg/m}^2$ Anthrazyklin bereits ein erhöhtes Risiko für unerwünschten Wirkungen bedingten. Dies

entspricht beispielsweise einer Anthrazyklin-Therapie von 6 Zyklen à 75 mg/m^2 . Auf Grund dessen zeigt sich auch in dieser Studie, dass die Spannweite der Zyklenanzahl in der Therapiegruppe mit Anthrazyklin geringer war als in der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin und die Lebensdosen von Anthrazyklinen nur in Ausnahmen die Empfehlung der kumulativen Dosen überschritten (1 Patient der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin, 6 Patienten der Gruppe mit Anthrazyklin).

Ein weiterer Aspekt, der in der Diskussion der Therapie berücksichtigt werden sollte, ist die weiterführende Behandlung, die nach der Erstlinientherapie erfolgte. Wie schon im Abschnitt der Limitationen beschrieben, konnte *Falk et al.* (57) mit seiner Studie zeigen, dass Patienten in metastasierten Stadien von lokalen Therapiemaßnahmen profitierten.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Dissertation kommt zum Ausdruck, dass chirurgische Therapiemaßnahmen in beiden Therapiegruppen beinahe zum gleichen Anteil durchgeführt wurden (17,8% ohne Anthrazyklin, 18,7% mit Anthrazyklin). Eine Differenz zwischen den zwei Therapiearmen zeigte sich jedoch angesichts der nach der Erstlinientherapie erfolgten Radiotherapie. Hier wurden Patienten der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin prozentual deutlich häufiger radiotherapiert als Patienten der Vergleichsgruppe (53,3% ohne Anthrazyklin, 24,2% der Patienten mit Anthrazyklin).

Ein Grund für den häufigeren Verzicht auf eine Radiotherapie der Gruppe mit Anthrazyklin kann in der Metaanalyse von *Lotrionte et al.* (63) aufgefunden werden. In dieser Analyse wird darauf verwiesen, dass die Kombination von Anthrazyklinen und Radiotherapien mit einer erhöhten Kardiotoxizität einherging.

Folglich lässt sich festhalten, dass auf Grund der zusätzlichen lokalen Therapien, die zum Teil in unterschiedlichen Maßen in den Therapiearmen erfolgten, nur bedingt zwischen dem Einfluss der Erstlinientherapie und dem Einfluss der weiterführenden Therapie auf das Gesamtüberleben differenziert werden kann.

4.2.4 Diskussion der Histologien

Angesichts der über 20 verschiedenen Entitäten, welche die Patienten in diesem Studienkollektiv aufwiesen, fielen die Fallzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen bescheiden aus (vgl. Abbildung 11 oben). Besonders die Fallzahlen der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin (gesamt n=45) waren in den jeweiligen Subgruppen mit Anzahlen von unter 10 Patienten, mit Ausnahme der Kategorie „Andere“, spärlich vertreten. Doch sieht man von den unterschiedlich großen Fallzahlen der zwei Therapiegruppen ab, kommt mit Blick auf die prozentualen Anteile, außer bei den Lipo- und Leiomyosarkomen, kein deutlicher Unterschied zwischen den zwei Gruppen zum Ausdruck (vgl. Abbildung 11 unten).

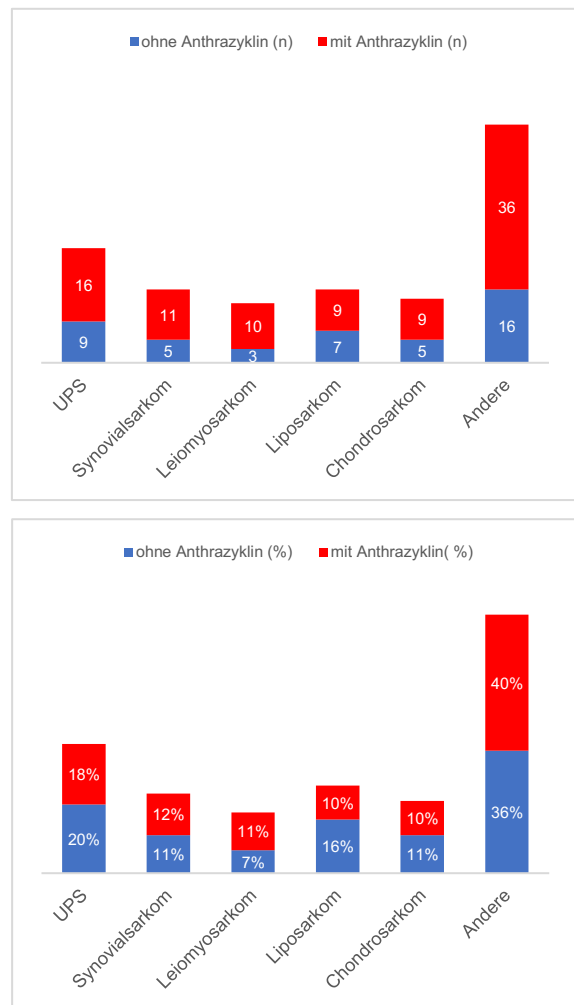


Abbildung 11: Verteilung der Histologien (oben angegeben in Anzahl (ohne Anthrazyklin n=45, mit Anthrazyklin n=91), unten in %)

Die Histologien wurden angelehnt an die Einteilung der Subgruppen der Studie von *Gronchi et al.* (64) in fünf Entitäten aufgegliedert. *Gronchi et al.* schloss dabei das Liposarkom, das Synovialsarkom, den maligner peripherer Nervenscheidentumor, das Leiomyosarkom und das UPS in die Analyse ein. In dieser Analyse musste einzig abweichend auf Grund der geringen Fallzahlen von einer Einteilung in maligne periphere Nervenscheidentumoren abgesehen werden und stattdessen wurden Chondrosarkome in die Analyse aufgenommen.

Die Histologien wurden mittels Cox-Regression auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben getestet. Bei dieser Analyse konnten jedoch keine signifikanten Einflüsse festgestellt werden (vgl. Tabelle 16).

Die Auswertung der Ergebnisse ist jedoch auch an dieser Stelle durch die geringen Fallzahlen, die durch die Seltenheit der Erkrankung und durch die Vielzahl der Entitäten bedingt sind, erheblich eingeschränkt.

Doch gerade auf Grund der diversen Entitäten wird in der Forschung seit einiger Zeit versucht die Therapie auf die jeweiligen Subgruppen der Histologien anzupassen, um spezifischer und effektiver die multiplen Entitäten behandeln zu können.

Auch *Gronchi et al.* (64) beschäftigte sich mit solch einer Histologie-adjustierten Therapie. Dabei wurden Patienten mit Weichteilsarkomen in lokalen, nicht metastasierten, resektablen Stadien eingeschlossen. Diese internationale, multizentrische, randomisierte-kontrollierte Phase III Studie verglich die neoadjuvante Standardtherapie, bestehend aus Epirubicin und Ifosfamid, mit einer neoadjuvanten Histologie-spezifischen Chemotherapie. Bei der histologie-spezifischen Therapie wurden Liposarkome mit Trabectedin; Leiomyosarkome mit Gemcitabin und Decarbazin; Synovialsarkome mit Ifosfamid; maligne periphere Nervenscheidentumoren mit Etoposid und Ifosfamid und das UPS mit Gemcitabin und Docetaxel therapiert. Die Endpunkte der Studie waren primär das progressionsfreie Überleben und zudem sekundär das Gesamtüberleben sowie das Ansprechen (RECIST) auf die Therapie. In beiden Endpunkten hat die Studie einen Nachteil der Histologie-spezifischen Chemotherapie herausgestellt (PFS nach 46 Monaten: Standardtherapie: 62%, Histologie-spezifische Therapie: 38%; OS nach 46 Monaten: Standardtherapie: 89%, Histologie-spezifische Therapie: 64%). Auch in der Subgruppen-Analyse der Histologien war die Standard-Chemotherapie der Histologie-spezifischen Therapie überlegen. Allein die Trabectedin-Therapie der Liposarkome war hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens der Standardtherapie nicht unterlegen.

Die Gleichwertigkeit einer alternativen Therapie ohne Anthrazyklin und einer Standardtherapie zu belegen war auch Ziel dieser Dissertation. Obgleich die Studie von *Gronchi et al.* nicht direkt mit der vorliegenden Arbeit verglichen werden kann, da

Gronchi et al. anders als in dieser Arbeit nicht-metastasierte, resektable Weichteilsarkome neoadjuvant therapierten und obgleich sie mit dieser Studie noch keine den Anthrazyklinen überlegene alternativ-Therapie aufdecken konnten, gelang es ihnen immerhin eine Liposarkom-spezifische Therapie herauszukristallisieren, die den Anthrazyklinen nicht unterlegen war.

4.2.5 Diskussion der Toxizität

Die Therapien beider Patientengruppen führten gleichermaßen zu einer Anämie. Jedoch erwies sich bezüglich einer Leukozytopenie und einer Thrombozytopenie eine stärkere hämatologische Toxizität bei Therapien ohne Anthrazyklin.

Diese Erkenntnis spiegelt sich auch in den Resultaten der Studie von *Seddon et al.* (36) wider, in der ebenso eine Anthrazyklin-freie Therapie mit einer Anthrazyklin-haltigen verglichen wurde. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass eine Anthrazyklin-freie Therapie eine stärkere hämatologische Toxizität induzierte, als eine Anthrazyklin-haltige Therapie.

Darüber hinaus wiesen weitere Studien darauf hin, dass unter den Anthrazyklin-haltigen Therapien sich eine Anthrazyklin-Monotherapie am wenigsten toxisch auf das Blutbild auswirkte (31) (34) (65).

Richtet man darüber hinaus den Blick auf die Notwendigkeit von Dosisreduktionen und Abbrüchen der Erstlinientherapie auf Grund von hämatologischen unerwünschten Wirkungen und Minderungen des Allgemeinzustands, war in der vorliegenden Arbeit zu sehen, dass solche Maßnahmen ebenfalls im Therapiearm ohne Anthrazyklin prozentual häufiger erfolgen mussten.

Auf der einen Seite deckt sich dieses Ergebnis mit denen der Studie von *Seddon et al.* (36), welche ebenso belegte, dass auf Grund der Toxizität die Dosisreduktionen und Abbrüche häufiger in Therapien ohne Anthrazyklin erfolgten.

Auf der anderen Seite ist diese Feststellung jedoch kritisch zu betrachten, denn zieht man erneut die Studie von *Gronchi et al.* (64) hinzu, zeigten Patienten einer Histologie-spezifischen Anthrazyklin-freien neoadjuvanten Chemotherapie dazu widersprüchliche Ergebnisse. Hier zeigte sich, dass bei Anthrazyklin-frei therapierten

Patienten zu einem geringfügig kleineren Anteil eine Dosisreduktion sowie ein Therapieabbruch notwendig war.

Folglich kann lediglich beschrieben werden, dass im untersuchten Patientenkollektiv eine Anthrazyklin-haltige Therapie eine geringere Toxizität aufwies. Da in der aktuellen Literatur jedoch die Ergebnisse diesbezüglich uneinheitlich sind und es sowohl Studien gibt, die dieses Ergebnis bestätigen als auch widerlegen, kann an dieser Stelle diese Dissertation nur den Studien zugeordnet werden, die ein solches Ergebnis aufwiesen. Um hier Klarheit und eine Basis für zukünftige Therapieentscheidungen zu schaffen bedarf es weitere Studien.

Neben den hämatologischen unerwünschten Wirkungen ist eine weitere Komplikation, die in Verbindung mit Anthrazyklinen auftritt, die Kardiotoxizität. Auch wenn diese Komplikation in der vorliegenden Studie auf Grund von uneinheitlichen Dokumentationen nicht erfasst werden konnte, soll an dieser Stelle ein Überblick darüber gegeben werden, da die Kardiotoxizität mit den einhergehenden Risikofaktoren einen großen Einfluss auf die Entscheidung zwischen Therapieprotokollen mit oder ohne Anthrazyklin hat.

Eine Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität ist nicht selten vorzufinden und auf Grund der geringen Regenerationsfähigkeit der kardialen Zellen mit einer großen Gefahr verbunden (62). Der Mechanismus, auf den die Kardiotoxizität zurückzuführen ist, soll im folgenden Abschnitt beschrieben werden.

Die Wirkung der Anthrazykline betrifft sowohl Krebszellen als auch viele andere Körperzellen – unter anderem auch kardiale Zellen.

Auf Krebszellen wirken Anthrazykline, indem sie mit den DNA Basenpaaren interkalieren und den Topoisomerase Komplex 2α stabilisieren. Auf diese Weise rufen sie DNA-Doppelstrangbrüche hervor und behindern die DNA-Synthese.

Auch in kardialen Zellen beruht die Wirkung der Anthrazykline auf der Stabilisierung der Topoisomerase, jedoch bei diesen Zellen des Komplex 2β . Dieser Effekt hat auch in diesen Zellen DNA-Doppelstrangbrüche zur Folge, welche wiederum den p53 induzierten Zelltod aktivieren. Zusätzlich erhöhen Anthrazykline die ROS-Produktion, welche ebenso aktivierend auf den Zelltod wirkt (45).

Dieser Mechanismus führt zu kardialen Komplikationen, zu welchen unter anderem Kardiomyopathien, Myoperikarditiden, supraventrikuläre Tachykardien und ventrikuläre Ektopien zählen. Sie können akut, subakut oder chronisch auftreten (62). Während die akuten Wirkungen durch ein Absetzen der Anthrazykline reversibel sein können, kommt es bei chronischen Komplikationen zu langfristigen irreversiblen Schädigungen (66).

Neben dem weiblichen Geschlecht, einer afroamerikanischen Abstammung sowie kardialen Vorerkrankungen (45) ist ein bedeutender Risikofaktor für eine Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität wie bereits erwähnt die kumulative Dosis des Chemotherapeutikums. *Swain et al.* (67) zeigten in einer Studie, dass 5% der Patienten bei kumulativen Dosen von 400 mg/m^2 , 26% bei 550 mg/m^2 und 48% bei 700 mg/m^2 eine Doxorubicin-bedingte CHF entwickelten. Damit gelang es ihnen zu zeigen, dass eine höhere Doxorubicin-Dosis mit einem erhöhten Risiko für das Eintreten von kardiologischen Schädigungen zusammenhängt. Auf Grund dessen wird empfohlen kumulative Dosen von $450\text{-}500 \text{ mg/m}^2$ nicht zu überschreiten (62).

Zuletzt ist auch das Alter der Patienten als Risikofaktor für Anthrazyklin-bedingte kardiale Schädigungen und darüber hinaus als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben nicht zu vernachlässigen. In der Studie von *Yousaf et al.* (68) wurde das Gesamtüberleben von Patienten im Alter von über 65 Jahren analysiert. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten für das ausgewählte Patientenkollektiv mit einem Median von 6,5 Monaten ein insgesamt sehr schlechtes Gesamtüberleben.

Doch vor dem Hintergrund der älter werdenden Gesellschaft und somit auch der älter werdenden Patientenpopulation, die in einigen Fällen auf Grund von diversen Komorbiditäten keine Therapie mit Anthrazyklinen mehr erhalten können, ist es notwendig auch für diese Risikogruppe eine Therapie zu finden. Die Studie von *Mir et al.* (46) befasste sich genau mit dieser Thematik. In dieser Studie wurden Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, die aus multiplen Gründen kein Anthrazyklin erhalten durften und deshalb mit einer Kombination aus oralem Cyclophosphamid und Prednisolon therapiert wurden. *Mir et al.* konnten, trotz einiger Limitationen, wie beispielsweise einer geringen Fallzahl und eines retrospektiven Studienverfahrens, in dieser Studie zeigen, dass diese Alternativtherapie eine effektive

Palliation anstreben konnte, die dank eines günstigen Nebenwirkungsprofils die Lebensqualität der Patienten nur gering einschränkte.

Lenkt man an dieser Stelle die Aufmerksamkeit zurück auf die Aussage, dass die Kardiotoxizität und deren Risikofaktoren einen Einfluss auf den Therapieentscheid haben, so führen diese Dissertation und die beschriebenen Studien vor Augen, dass es diverse Gründe gibt, die eine Anthrazyklin-Therapie als Therapieoption ausschließen, als welche besonders nochmals die kumulative Dosis und das Alter betont werden sollen. Demnach ist es wichtig eine Option zu haben, auf die als Alternative ausgewichen werden kann.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass trotz der eingeschränkten Beurteilbarkeit der Gesamt-Toxizität der Therapie in dieser Dissertation die geringeren hämatologischen unerwünschten Wirkungen der Anthrazyklin-haltigen Therapie auffielen. Wenn auch auf Grund der beschriebenen divergierenden Ergebnissen in den oben aufgeführten Studien nicht mit Sicherheit belegt werden kann, ob dieses Ergebnis die Allgemeinheit widerspiegelt, kristallisiert sich heraus, dass es das Ziel zukünftiger Studien sein sollte, spezifische Alternativtherapien zu entwickeln, die den Anthrazyklinen hinsichtlich der kardialen und hämatologischen Wirkungen überlegen sind und darüber hinaus spezifisch auf bestimmte Risikogruppen abgestimmt sind.

4.2.6 Diskussion des Ansprechens

Betrachtet man das beste Ansprechen auf die Erstlinientherapie, erwies sich kein Unterschied zwischen den Patienten einer Therapie ohne und denen einer Therapie mit Anthrazyklin.

Zumal auf Grund des metastasierten oder inoperablen Stadiums der Patienten in allen Fällen die Erstlinientherapie eine palliative Intention befolgte, wies weder in der Therapiegruppe ohne noch in der Therapiegruppe mit Anthrazyklin ein Patient eine komplette Remission (CR) auf.

Wie Abbildung 3 zeigt, erlitten prozentual gleich viele Patienten einen Progress (PD) und folglich erreichten gleich viele eine Kontrolle der Erkrankung (CR, PR, SD). Der einzige Unterschied im Ansprechen war eine Differenz der Patientengruppen hinsichtlich einer stabilen Erkrankung (SD) und einer partiellen Remission (PR).

Während Patienten ohne Anthrazyklin prozentual häufiger eine partielle Remission erreichten, zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis beim Erreichen einer stabilen Erkrankung (vgl. Abbildung 3).

Dies lässt den Schluss zu, dass Patienten einer Anthrazyklin-freien Therapie ein geringfügig besseres Ansprechen auf die Therapie aufwiesen.

An dieser Stelle ist jedoch die Auswirkung des besseren Ansprechens auf das Überleben zu diskutieren. Denn auch wenn prozentual die Patienten ohne Anthrazyklin ein geringfügig besseres Ansprechen auf die Erstlinientherapie zeigten, war das bessere Ansprechen weder hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens noch hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Vorteil. Auf Grund dessen ist der geringfügigen Differenz der prozentualen Anteile der Patienten bezüglich des Erreichens einer PR keine Bedeutung zuzurechnen.

Aus den Ergebnissen dieser Analyse lässt sich schlussfolgern, dass sich das beste Ansprechen auf die Erstlinientherapie in den jeweiligen Patientenkollektiven nicht unterschied. Folglich war eine Therapie ohne Anthrazyklin einer Therapie mit Anthrazyklin hinsichtlich des besten Ansprechens nicht unterlegen.

4.2.7 Diskussion des Überlebens

Zu Beginn der Diskussion der Überlebenszeiten soll erneut darauf verwiesen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der beschriebenen Limitationen diskutiert und mit anderen Studien verglichen werden können.

Unter dieser Berücksichtigung ergaben die Analysen der Überlebenszeiten weder hinsichtlich des primären Studienendpunkts, dem Gesamtüberleben, noch mit Blick auf das progressionsfreie Überleben als sekundären Endpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Geringe Differenzen von lediglich 3 Monaten im Gesamtüberleben und nicht einmal einer Woche im progressionsfreien Überleben konnten dabei ausgemacht werden.

Tap et al. verglichen in einer Studie (65) die Überlebenszeiten in einer Kohorte aus den Jahren 2011-2014, mit denen älterer Studien, die Patienten aus den Jahren 2003-2010 (EORTC 62012 (31)) sowie 2010-2012 (PICASSO 3 (34)) einschlossen. Dabei deuteten sie auf die Entwicklung eines verbesserten Gesamtüberlebens über die Jahre hinweg hin. Vergleicht man das Gesamtüberleben dieser Dissertation mit dem der drei Studien, dessen Überlebenszeiten sich von 12,8 Monaten (31) bis 19 Monaten (65) erstreckten, lassen sich die Ergebnisse im mittleren Bereich der Spannweite einordnen.

Mit Blick auf das progressionsfreie Überleben zeigten sich die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch eher abweichend von den in der Literatur beschriebenen Studienergebnissen. Mit 3,2 Monaten befindet sich das progressionsfreie Überleben in dieser Studie unter dem unteren Ende der Ergebnisse der drei Studien, die von Werten zwischen 4,6 Monaten (EORTC 62012 (31)) und 6,3 Monaten (TH CR-406/SARC021 (65)) berichteten.

Betrachtet man darüber hinaus die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse, in der die Patienten in drei Therapiegruppen unterteilt wurden (gesamte Therapie ohne Anthrazyklin, ohne Anthrazyklin in der Erstlinientherapie und mit Anthrazyklin in der Erstlinientherapie) sticht das Gesamtüberleben der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin in der gesamten Therapie mit 3,2 Monaten (vgl. 15,13 Monate ohne Anthrazyklin, 12,00 Monate mit Anthrazyklin) deutlich hervor.

Da sich diese Gruppe jedoch nur aus 8 Patienten zusammensetzte, können an dieser Stelle nur Beobachtungen dargestellt werden, jedoch können 8 Patienten nicht repräsentativ für die Allgemeinheit sein und somit können die Ergebnisse nicht verallgemeinert werden.

Trotzdem stellt sich die Frage, warum diese 8 Patienten kein Anthrazyklin erhielten und was im Endeffekt potenzielle Gründe für diesen deutlichen Unterschied im Gesamtüberleben gewesen sein könnten.

Die Kontraindikationen, die gegen eine Anthrazyklin-Therapie sprachen, waren bei drei Patienten ein zu schlechter Allgemeinzustand und bei jeweils einem Patienten eine kardiale Vorerkrankung sowie eine parallel durchgeführte Radiatio. Bei den übrigen drei Patienten wurden die Kontraindikationen nicht dokumentiert. Neben den Kontraindikationen ließ sich beobachten, dass sich die Patienten mit einem medianen

Alter von 62 Jahren bereits in einem fortgeschrittenen Alter befanden. Unter Berücksichtigung dessen fällt auf, dass sich die Kontraindikationen sowie das fortgeschrittene Alter in den oben beschriebenen Risikofaktoren für eine erhöhte Toxizität widerspiegeln und auf Grund dessen auf eine Anthrazyklin-haltige Therapie verzichtet wurde.

Für die wesentliche Abweichung im Gesamtüberleben ist die beschriebene schlechtere Ausgangslage, bedingt durch den schlechten Allgemeinzustand, das höhere Alter und die Vorerkrankung, in Betracht zu ziehen.

Zuletzt sollen die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, mit der potenzielle Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben getestet wurden, diskutiert werden.

Die Analyse konnte alleinig den Allgemeinzustand, der anhand des ECOG-Status bemessen wurde, und das Geschlecht als signifikante Einflussfaktoren aufdecken. Dabei hatten ein ECOG-Status von 0-1 und das weibliche Geschlecht einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die Überlegenheit der Patienten mit einem ECOG-Status von 0-1 gegenüber denen mit einem Status von 2-4 war auch zu erwarten, denn vor dem Hintergrund der Toxizität der Chemotherapien ist es logisch, dass Patienten in einem besseren Allgemeinzustand solch eine aggressive systemische Therapie auch besser tolerieren können.

Keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte in dieser Analyse die Lokalisation oder die Histologie des Primärtumors.

Sicherlich hat auch hier die geringe Fallzahl einen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse gehabt. Deshalb ist es sinnvoll die Ergebnisse anderer Studien zum Vergleich heranzuziehen, die ebenfalls eine Subgruppenanalyse der Histologien durchführten.

Zum einen soll an dieser Stelle erneut auf die Studie von *Gronchi et al.* (64) hingewiesen werden, da die Einteilung der Histologien und die Subgruppen-Analyse an diese Studie angelehnt waren. Doch wie bereits beschrieben gelang es *Gronchi et al.* nicht eine Therapie ausfindig zu machen, die der Standardtherapie überlegen war.

Einzig die myxoiden Liposarkome, die mit Trabectedin therapiert wurden, zeigten keine Unterlegenheit im krankheitsfreien Überleben.

Eine weitere Studie, die zum Vergleich der Subgruppen-Analysen der Histologien angeführt werden soll, ist die Studie von *Tap et al.* (65). Zu Beginn ist einschränkend jedoch anzumerken, dass *Tap et al.* nicht wie in dieser Dissertation und in der Studie von *Gronchi et al.* einen Vergleich zwischen einer Anthrazyklin-haltigen und einer Anthrazyklin-freien Therapie vornahmen, sondern zwei Anthrazyklin-haltige Therapieprotokolle (Doxorubicin und Evofosfamide vs. Doxorubicin) verglichen. Jedoch konnte ebenfalls in dieser Studie für eine Entität, in diesem Fall für Synovialsarkome, ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Einsatz der Kombinationstherapie entdeckt werden.

Darüber hinaus zeigten unabhängig von einer Anthrazyklin-haltigen oder Anthrazyklin-freien Therapie die Ergebnisse von *Van Glabbeke et al.* (69), dass Patienten dieser Studie, bei denen ein Liposarkom oder Synovialsarkom diagnostiziert wurde, ein signifikant besseres Gesamtüberleben aufwiesen. Demgegenüber war ein schlechteres Gesamtüberleben bei Patienten mit pleomorphen Sarkomen zu erkennen. Damit wiesen *Van Glabbeke et al.* darauf hin, dass die histologische Diagnose der Sarkome eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben hatte.

Es ist festzuhalten, dass es, auch wenn noch keine spezifische Therapie gefunden werden konnte, Histologien gibt, die besser auf Chemotherapien ansprechen als andere und somit diese Erkenntnis in der Therapieplanung nicht vernachlässigt werden darf.

Abschließend ist festzuhalten, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Anthrazyklin-haltigen und einer Anthrazyklin-freien Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressions-freien Überlebens aufgedeckt werden konnten. Auch wenn ebenso die multivariate Regressionsanalyse nur hinsichtlich des Geschlechts und des Allgemeinzustands signifikante Einflüsse darstellte und keinen signifikanten Einfluss der Histologien auf das Gesamtüberleben aufzeigen konnte, konnte gezeigt werden, dass es bereits in vereinzelt Studien gelang, Entitäten herauszustellen, die besonders chemosensibel oder chemoresistent auf gewisse

Therapien reagieren. Es wird jedoch deutlich, dass die Forschung an diesem Punkt noch am Anfang steht und es hinsichtlich dieser Thematik noch weiterer Studien bedarf.

4.3 Zusammenfassung der Hauptkenntnisse

Im Fokus dieser Arbeit steht der Vergleich der Erstlinientherapie mit oder ohne Anthrazyklin hinsichtlich des Ansprechens und des Überlebens bei Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom. Dabei galt es zu klären, ob eine Anthrazyklin-freie Therapie einer Anthrazyklin-haltigen Therapie nicht unterlegen war.

Als wichtigste Erkenntnisse, die diesbezüglich in dieser Arbeit gewonnen wurden, ist zunächst hervorzuheben, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapiegruppen hinsichtlich des Gesamtüberlebens sowie des progressionsfreien Überlebens festgestellt werden konnte. Darüber hinaus war ebenso kein Unterschied im Ansprechen auf die Erstlinientherapie zwischen den Patientengruppen ersichtlich. Des Weiteren wurden außer dem weiblichen Geschlecht und einem guten Allgemeinzustand keine weiteren signifikanten Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben ersichtlich. Als einziger Unterschied konnte aufgezeigt werden, dass eine Therapie ohne Anthrazyklin mit einer erhöhten Toxizität einherging.

Demzufolge kann die Anfangshypothese *Eine Anthrazyklin-freie Erstlinientherapie ist einer Anthrazyklin-haltigen Erstlinientherapie nicht unterlegen* für diese Studienpopulation mit Ausnahme der Toxizität nicht abgelehnt werden und es konnte gezeigt werden, dass es in diesem Kollektiv nicht von Nachteil war eine Anthrazyklin-freie Erstlinientherapie zu erhalten.

4.4 Generalisierbarkeit

Eine allgemeingültige Beantwortung der Anfangshypothese kann mit dieser Dissertation jedoch nicht gegeben werden. Grund hierfür ist die mangelnde Übertragbarkeit, die auf die geringen Fallzahlen und die Unterschiede zwischen den Patientengruppen zurückzuführen ist. Demzufolge ist eine verallgemeinernde Empfehlung mit dieser Arbeit nicht möglich. Um eine solche Antwort auf die Fragestellung geben zu können, wären prospektive Studien notwendig, die in der Studienplanung gleichgroße Therapiegruppen mit gleichen Charakteristika berücksichtigen.

Darüber hinaus wäre es neben diesen Faktoren in der Studienplanung wichtig ausreichend viele Studienteilnehmer zu finden. Jedoch ist eine große Teilnehmeranzahl vor allem bei Sarkomstudien auf Grund der Seltenheit der Erkrankung und der Vielzahl der Entitäten besonders schwer zu erreichen.

Deshalb wird darauf hingewiesen, dass Patienten an Sarkomzentren therapiert werden sollten (6), um möglichst viele Patienten in Studien einschließen zu können und genug Studienteilnehmer für eine Phase III Studie aufzufinden. Phase III Studien sind dabei insofern wichtig, da es sich des Öfteren gezeigt hat, dass Phase I/II Studien Therapieerfolge aufzeigten, die in Phase III Studien nicht belegt werden konnten (70).

4.5 Relevanz der Studie und Ausblick

Dem aktuellen Stand der Forschung zufolge konnte bei diversen Versuchen noch keine Alternative zur Anthrazyklin-Therapie gefunden werden, die hinsichtlich des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens zu besseren Ergebnissen führte und gleichzeitig mit einer geringeren Toxizität einherging als eine Therapie mit Anthrazyklin. Folglich bleibt die Anthrazyklin-Therapie Standard in der Behandlung der metastasierten oder inoperablen Weichteilsarkome (31) (34) (36) (65).

Trotzdem ist es weiterhin notwendig die Forschung auf diesem Gebiet fortzusetzen. Auch *Gronchi et al.* (64) betonten in der Diskussion ihrer Studie, dass ihre Ergebnisse keinesfalls als Misserfolg interpretiert werden sollten. Vielmehr soll auf der Erkenntnis, dass die Liposarkom-Therapie der Standardtherapie nicht unterlegen war, in weiteren Studien aufgebaut werden. Ebenfalls vielversprechend war die Tendenz, die *Tap et al.* (65) erkannten, die zeigte, dass das Gesamtüberleben in den letzten Jahren zugenommen hat und sogar in einer Studie aus dem Jahr 2018 (44) den bisherigen Maximalwert zeigte.

Die Erkenntnis der Nicht-Unterlegenheit der Therapiegruppe ohne Anthrazyklin in dieser Arbeit kann demnach als Ausgangspunkt für die Generierung weiterer Studien zu dieser Thematik dienen. Zuletzt konnte Grünwald et al. (71) in einer prospektiven randomisierten Studie zeigen, dass es bei älteren Patienten durchaus Alternativen zum Anthrazyklin in der ersten Therapielinie gibt. Die verglichene Substanz Pazopanib war in den wesentlichen Endpunkten nicht unterlegen und weit weniger toxisch. Die zukünftige Forschung sollte dabei noch mehr das Ziel der Entwicklung einer individuelleren Histologie-spezifischen Therapie in den Fokus nehmen, um Sarkome spezifischer therapieren und Patienten individueller behandeln zu können. Dabei sollte auch das Ziel verfolgt werden, die Therapie-assoziierte Toxizität so gering wie möglich zu halten. Wichtig für die Histologie-spezifische Therapie ist in der zukünftigen Forschung dabei vor allem das Wissen über die Molekulargenetik der Sarkome zu erweitern, um zielgerichtete neue Therapien angepasst auf die genetischen Veränderungen in Sarkomen entwickeln zu können.

5 Literaturverzeichnis

1. D'Angelo SP, Tap WD, Schwartz GK, Carvajal RD. Sarcoma immunotherapy: past approaches and future directions. *Sarcoma*. 2014;2014(10):1–13.
2. Ferrari A, Dirksen U, Bielack S. Sarcomas of soft tissue and bone. *Prog Tumor Res*. 2016;43:128–41.
3. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64(1):2–11.
4. Ressing M, Wardelmann E, Hohenberger P, Jakob J, Kasper B, Emrich K, Eberle A, Blettner M, Zeissig SR. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health*. 2018;18(1):235.
5. Hoefkens F, Dehandschutter C, Somville J, Meijnders P, Van Gestel D. Soft tissue sarcoma of the extremities: pending questions on surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):136.
6. Meyer M, Seetharam M. First-Line therapy for metastatic soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(1):6.
7. Seetharam M, Kolla KR, Chawla SP. Eribulin therapy for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma. *Future Oncol*. 2018;14(16):1531–45.
8. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brodowicz T, Broto JM, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv51–67.
9. Ferrari A, Sultan I, Huang TT, Rodriguez-Galindo C, Shehadeh A, Meazza C, Ness KK, Casanova M, Spunt SL. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the surveillance epidemiology and end results database. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):943–9.

10. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006;119(12):2922–30.
11. Mertens F, Antonescu CR, Hohenberger P, Ladanyi M, Modena P, D'Incalci M, Casali PG, Aglietta M, Alvegård T. Translocation-related sarcomas. *Semin Oncol*. 2009;36(4):312–23.
12. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay J-Y, Le Cesne A, Sanfilippo R, Casieri P, Collini P, Dileo P, Spreafico C, Stacchiotti S, Tamborini E, Tercero JC, Jimeno J, D'Incalci M, Gronchi A, Fletcher JA, Pilotti S, Casali PG. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):595–602.
13. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro R, Khincha PP, Loud JT, Bremer RC, Rosenberg PS, Savage SA. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation-carriers in the NCI LFS cohort. *Cancer*. 2016;122(23):3673–81.
14. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni JF. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(1):24–31.
15. Francis JH, Kleinerman RA, Seddon JM, Abramson DH. Increased risk of secondary uterine leiomyosarcoma in hereditary retinoblastoma. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):254–9.
16. Tembo R, Kaile T, Kafita D, Chisanga C, Kalonda A, Zulu E, Samutela M, Polepole P, Kwenda G. Detection of human herpes virus 8 in kaposi's sarcoma tissues at the university teaching hospital, lusaka, zambia. *Pan Afr Med J*. 2017;27:137.
17. Lidenge SJ, Kossenkov AV, Tso FY, Wickramasinghe J, Privatt SR, Ngalamika O, Ngowi JR, Mwaeselage J, Lieberman PM, West JT, Wood C. Comparative transcriptome analysis of endemic and epidemic kaposi's sarcoma (KS) lesions and the secondary role of HIV-1 in KS pathogenesis. *PLOS Pathog*. 2020;16(7):e1008681.

18. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Am Cancer Soc.* 2001;92(1):172–80.
19. Grilley-Olson JE, Webber NP, Demos DS, Christensen JD, Kirsch DG. Multidisciplinary management of oligometastatic soft tissue sarcoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;(38):939–48.
20. Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD, Dang L, Zlotecki RA, Scarborough MT, Gibbs CP. Multidisciplinary management of soft tissue sarcoma. *Sci World J.* 2013;2013(2):1–11.
21. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2013.
22. Coindre J-M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(10):1448–53.
23. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, Mascarel AD, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 1984;33(1):37–42.
24. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc.; 2016.
25. Vodanovich DA, M Choong PF. Soft-tissue sarcomas. *Indian J Orthop.* 2018;52(1):35–44.
26. Hortobágyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. *Drugs.* 1997;54(4):1–7.
27. Aubel-Sadron G, Londos-Gagliardi D. Daunorubicin and doxorubicin, anthracycline antibiotics, a physicochemical and biological review. *Biochimie.* 1984;66(5):333–52.
28. Bonadonna G, Monfardini S, de Lena M, Fossati-Bellani F. Clinical evaluation of adriamycin, a new antitumour antibiotic. *Br Med J.* 1969;3(5669):503–6.

29. Ferreira ALA, Matsubara LS, Matsubara BB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008;6(4):278–81.
30. O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW, Gottlieb JA, Baker LH, Bonadonna G. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer*. 1973;32(1):1–8.
31. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay J-Y, Kerst JM, Sufliarsky J, Whelan J, Hohenberger P, Krarup-Hansen A, Alcindor T, Marreaud S, Litière S, Hermans C, Fisher C, Hogendoorn PCW, dei Tos AP, van der Graaf WTA. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415–23.
32. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad F, Murray P. Ifosfamide encephalopathy. *Clin Oncol*. 2007;19(2):108–14.
33. Antman KH, Ryan L, Elias A, Sherman D, Grier HE. Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J Clin Oncol*. 1989;7(1):126–31.
34. Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, Blay J-Y, Schuetze SM, Van Tine BA, Jones RL, Elias AD, Choy E, Alcindor T, Keedy VL, Reed DR, Taub RN, Italiano A, Garcia del Muro X, Judson IR, Buck JY, Lebel F, Lewis JJ, Maki RG, et al. PICASSO III: a phase III, placebo-controlled study of doxorubicin with or without palifosfamide in patients with metastatic soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3898–905.
35. Constantinidou A, van der Graaf WTA. The fate of new fosfamides in phase III studies in advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2017;84:257–61.
36. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, Rothermundt C, Wood Z, Benson C, Ali N, Marples M, Veal GJ, Jamieson D, Küver K, Tirabosco R, Forsyth S, Nash S, Dehbi H-M, Beare S. 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(10):1397–410.

37. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, Sabbatini P, Tong W, Barakat R, Spriggs DR. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2824–31.
38. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group phase II trial. *Gynecol Oncol.* 2008;109(3):329–34.
39. Seddon B, Scurr M, Jones RL, Wood Z, Propert-Lewis C, Fisher C, Flanagan A, Sunkersing J, A'Hern R, Whelan J, Judson I. A phase II trial to assess the activity of gemcitabine and docetaxel as first line chemotherapy treatment in patients with unresectable leiomyosarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2015;5(1):13.
40. Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, Zalupski M, Sondak V, Biermann JS, Lee JS-J, Couwlier C, Palazzolo K, Baker LH. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1706–12.
41. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, Agulnik M, Cooney MM, Livingston MB, Pennock G, Hameed MR, Shah GD, Qin A, Shahir A, Cronier DM, Ilaria R, Conti I, Cosaert J, Schwartz GK. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *The Lancet.* 2016;388(10043):488–97.
42. Moroncini G, Maccaroni E, Fiordoliva I, Pellei C, Gabrielli A, Berardi R. Developments in the management of advanced soft-tissue sarcoma – olaratumab in context. *OncoTargets Ther.* 2018;11:833–42.
43. Loizos N, Xu Y, Huber J, Liu M, Lu D, Finnerty B, Rolser R, Malikzay A, Persaud A, Corcoran E, Deevi DS, Balderes P, Bassi R, Jimenez X, Joynes CJ, Mangalampalli VRM, Steiner P, Tonra JR, Wu Y, Pereira DS, et al. Targeting the platelet-derived growth factor receptor α with a neutralizing human monoclonal antibody inhibits the growth of tumor xenografts: implications as a potential therapeutic target. *Mol Cancer Ther.* 2005;4(3):369–79.

44. Tap WD, Wagner AJ, Papai Z, Ganjoo KN, Yen C-C, Schoffski P, Abdul Razak AR, Martin Broto J, Spira AI, Kawai A, Krarup-Hansen A, Le Cesne A, Van Tine B, Naito Y, Park SH, Soldatenkova V, Mo G, Shahir A, Wright J, Jones RL. ANNOUNCE: A randomized, placebo (PBO)-controlled, double-blind, phase (Ph) III trial of doxorubicin (dox) + olaratumab versus dox + PBO in patients (pts) with advanced soft tissue sarcomas (STS). *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl 18):LBA3–LBA3.
45. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971–7.
46. Mir O, Domont J, Cioffi A, Bonvalot S, Boulet B, Le Pechoux C, Terrier P, Spielmann M, Le Cesne A. Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2011;47(4):515–9.
47. Penel N, Bui BN, Bay J-O, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Kerbrat P, Fournier C, Taieb S, Jimenez M, Isambert N, Peyrade F, Chevreau C, Bompas E, Brain EGC, Blay J-Y. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: The ANGIOTAX study. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5269–74.
48. Jones RL, Demetri GD, Schuetze SM, Milhem M, Elias A, Van Tine BA, Hamm J, McCarthy S, Wang G, Parekh T, Knoblauch R, Hensley ML, Maki RG, Patel S, von Mehren M. Efficacy and tolerability of trabectedin in elderly patients with sarcoma: subgroup analysis from a phase III, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. *Ann Oncol*. 2018;29(9):1995–2002.
49. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, Carbone P. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–56.

50. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
51. Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [Internet]. [cited 2021 May 4]. Available from: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/CTCAE_4.03_deutsch_20190130_KLR.pdf
52. Besthorn K. Prospektive und retrospektive Studien - ein Überblick. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H, editors. *Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen*. Springer Berlin Heidelberg; 2014.
53. García-Berthou E, Alcaraz C. Incongruence between test statistics and p values in medical papers. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4(1):13.
54. Yoon U. Statistik. In: *Von der wissenschaftlichen Fragestellung zur Publikation*. Elsevier; 2014. p. 97–131.
55. van Rijn MHC, Bech A, Bouyer J, van den Brand JAJG. Statistical significance versus clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(Suppl 2):ii6–12.
56. Goodman S. A dirty dozen: Twelve p-value misconceptions. *Semin Hematol*. 2008;45(3):135–40.
57. Falk AT, Moureau-Zabotto L, Ouali M, Penel N, Italiano A, Bay J-O, Olivier T, Sunyach M-P, Boudou-Roquette P, Salas S, Le Maignan C, Ducassou A, Isambert N, Kalbacher E, Pan C, Saada E, Bertucci F, Thyss A, Thariat J. Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: a study of the french sarcoma group. *Clin Oncol*. 2015;27(1):48–55.
58. Hoefkens F, Dehandschutter C, Somville J, Meijnders P, Van Gestel D. Soft tissue sarcoma of the extremities: pending questions on surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2016;11(1):136.

59. George S. Developments in systemic therapy for soft tissue and bone sarcomas. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5.5):625–8.
60. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DHY, Brennan MF. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 1999;229(5):602–12.
61. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg*. 1993;217(1):72–7.
62. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7685–96.
63. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V, Peruzzi M, Frati G, Palazzoni G. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 2013;112(12):1980–4.
64. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, Basso U, Blay J-Y, Tendero O, Beveridge RD, Ferraresi V, Lugowska I, Merlo DF, Fontana V, Marchesi E, Donati DM, Palassini E, Palmerini E, De Sanctis R, Morosi C, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):812–22.
65. Tap WD, Papai Z, Van Tine BA, Attia S, Ganjoo KN, Jones RL, Schuetze S, Reed D, Chawla SP, Riedel RF, Krarup-Hansen A, Toulmonde M, Ray-Coquard I, Hohenberger P, Grignani G, Cranmer LD, Okuno S, Agulnik M, Read W, Ryan CW, et al. Doxorubicin plus evofosfamide versus doxorubicin alone in locally advanced, unresectable or metastatic soft-tissue sarcoma (TH CR-406/SARC021): an international, multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1089–103.

66. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005;131(5):561–78.
67. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer.* 2003;97(11):2869–79.
68. Yousaf N, Harris S, Martin-Liberal J, Stanway S, Linch M, Ifijen M, Al Muderis O, Khabra K, Fisher C, Noujaim J, Judson I, Benson C. First line palliative chemotherapy in elderly patients with advanced soft tissue sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2015;5(1):10.
69. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, Verweij J, Santoro A, Buesa J, Tursz T. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group study. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):150–7.
70. Lee ATJ, Pollack SM, Huang P, Jones RL. Phase III soft tissue sarcoma trials: success or failure? *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(3):19.
71. Grünwald V, Karch A, Schuler M, Schöffski P, Kopp H-G, Bauer S, Kasper B, Lindner LH, Chemnitz J-M, Crysandt M, Stein A, Steffen B, Richter S, Egerer G, Ivanyi P, Zimmermann S, Liu X, Kunitz A. Randomized comparison of pazopanib and doxorubicin as first-line treatment in patients with metastatic soft tissue sarcoma age 60 years or older: results of a german intergroup study. *J Clin Oncol.* 2020;38(30):3555–64.

6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen für die freundliche und vielfältige Hilfe und Unterstützung zahlreicher Personen bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Torsten Kessler, der mich von Anfang an stets mit viel Verständnis, Geduld und Hilfe unterstützte. Darüber hinaus danke ich ihm für den Zugang zu den Daten, für die inhaltlichen Betreuung und für die konstruktiven Anregungen, die mir in der Arbeit stets geholfen haben.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Prof. Dr. med. Wolfgang Hartmann, der mich als zweiter Gutachter freundlich betreute.

Für die biometrische Beratung möchte ich mich bei Frau Laura Kerschke bedanken, die mir bei Fragen zur statistischen Auswertung jederzeit ihre Hilfe anbot.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinem persönlichen Umfeld. An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei meinen engen Freunden und meinem Freund Julian bedanken, die besonders in dieser Zeit immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Weiterhin möchte ich mich von ganzen Herzen bei meiner Familie und besonders bei meinen Eltern für die große Hilfestellung in diesem Lebensabschnitt bedanken. Bei meiner Mutter Alexandra bedanke ich mich für die liebevolle Unterstützung und Motivation besonders in schweren Zeiten der Doktorarbeit.

Mein größter Dank gilt meinem Vater Thomas, der sich in diesem Abschnitt viel Zeit für mich nahm, mich von Anfang an mit viel Geduld und Hilfe unterstützte, mich motivierte und regelmäßig stärkte. Ohne seine unermüdliche, herzliche Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

7 Lebenslauf

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch)

BMI	Body Mass Index
CHF	Herzinsuffizienz (engl. congestive heart failure)
CR	Komplette Remission (engl. Complete Response)
CT	Computertomographie
DC	Krankheitskontrolle (engl. Disease Control)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
Engl.	Englisch
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
Ges.	Gesamt
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)
PD	Fortschreitende Erkrankung (engl. Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression Free Survival)
PR	Partielle Remission (engl. Partial Response)
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)
Tsd.	Tausend
UICC	Union Internationale Controle le Cancer
UKM	Universitätsklinikum Münster
UPS	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom
Vgl.	Vergleiche

8.2 TNM

Klassifikation	Extremität und oberflächl. Stamm	Retroperitoneum	Kopf-, Halsbereich	Eingeweide des Thorax und Abdomens
T0	Kein Anhalt für Primärtumor			
T1	Tumor ≤ 5 cm	Tumor ≤ 5 cm	Tumor ≤ 2 cm	Tumor begrenzt auf ein Organ
T2	Tumor $> 5 \leq 10$ cm	Tumor $> 5 \leq 10$ cm	Tumor $> 2 \leq 4$ cm	2 A: Tumor infiltriert Serosa des viszeralen Peritoneums (kein Durchbruch) 2 B: Tumor mit mikroskopischer Ausbreitung jenseits der Serosa
T3	Tumor $> 10 \leq 15$ cm	Tumor $> 10 \leq 15$ cm	Tumor $4 >$ cm	Tumor infiltriert ein zusätzliches Organ oder makroskopische Ausbreitung jenseits der Serosa
T4	Tumor > 15 cm	Tumor > 15 cm	4 A: Tumor infiltriert die Orbita, Schädelbasis oder Dura, zentrale Eingeweide, Gesichtsknochen oder Musculi pterygoidei 4 B: Tumor infiltriert Gehirn, prävertebrale Muskulatur, umschließt die A. carotis oder Beteiligung des ZNS durch eine perineurale Ausbreitung	4 A: Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als zwei Lokalisationen in einem Organ 4 B: Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als zwei, aber nicht mehr als fünf Bezirken 4 C: Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als fünf Bezirken
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen			
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen			
M0	Keine Fernmetastasen			
M1	Fernmetastasen			

Tabelle 17: TNM-Klassifikation

8.3 Therapieprotokolle

	Dosierung (mg/m ²)	Tage
<u>Ohne Anthrazyklin</u>		
Trabectedine	1,5	alle 3 Wochen
Gemcitabine	900	1, 8
Docetaxel	100	8
Paclitaxel	80	1, 8, 15
PAPAGEMO		
Pazopanib mono	800 mg	Täglich
Oder		
Pazopanib	800 mg	Täglich
Gemcitabin	1000	1, 8, 22
Carboplatin	150	1-4
Etoposid	150	1-4
<i>Tabelle 18: Therapieprotokoll (ohne Anthrazyklin)</i>		

	Dosierung (mg/m ²)	Tage
<u>Mit Anthrazyklin</u>		
Doxorubicin	75	1
Ifosfamid	5000	1
Doxorubicin mono	75	1
Doxorubicin	75	1
Olaratumab	15 (mg/kg)	1, 8
EUROBOSS		
Doxorubicin	60	3
Ifosfamid	3000	1-2
FIBROSARC		
Doxo Mono	75	1
Oder		
Doxorubicin	60	1
L19 TNF	13 (µg/kg)	1, 3, 5
<i>Tabelle 19: Therapieprotokoll (mit Anthrazyklin)</i>		

8.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: UICC-Stadien	4
Tabelle 2: ECOG Performance Status	15
Tabelle 3: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	16
Tabelle 4: CTCAE-Kriterien	16
Tabelle 5: Patientencharakteristika	21
Tabelle 6: Histologien.....	22
Tabelle 7: Tumorcharakteristika	23
Tabelle 8: UICC-Stadien	24
Tabelle 9: Chemotherapieprotokolle.....	25
Tabelle 10: Angaben zur Chemotherapie	26
Tabelle 11: Therapie zusätzlich zur Chemotherapie.....	28
Tabelle 12: Hämatologische Toxizität.....	29
Tabelle 13: Gesamtüberleben	34
Tabelle 14: Progressionsfreies Überleben.....	36
Tabelle 15: Gesamtüberleben (unterteilt in drei Therapiegruppen)	37
Tabelle 16: Cox-Regression (Gesamtüberleben (signifikante Werte markiert)).....	40
Tabelle 17: TNM-Klassifikation	II
Tabelle 18: Therapieprotokoll (ohne Anthrazyklin)	III
Tabelle 19: Therapieprotokoll (mit Anthrazyklin).....	III

8.5 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Consort Diagramm	19
Abbildung 2:	Geschlechterverteilung (links Therapiegruppe ohne Anthra- zyklin, rechts Therapiegruppe mit Anthrazyklin)	20
Abbildung 3:	Ansprechen auf die Erstlinientherapie anhand der RECIST- Kriterien	31
Abbildung 4:	Verteilung der verstorbenen Patienten	33
Abbildung 5:	Kaplan-Meier-Kurve (Gesamtüberleben)	34
Abbildung 6:	Verteilung der progredienten Patienten	35
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Kurve (Progressionsfreies Überleben)	36
Abbildung 8:	Verteilung der verstorbenen Patienten (unterteilt in drei Therapiegruppen)	37
Abbildung 9:	Kaplan-Meier-Kurve (Gesamtüberleben (unterteilt in drei Therapiegruppen))	38
Abbildung 10:	Gegenüberstellung der Patientencharakteristika	46
Abbildung 11:	Verteilung der Histologien (oben angegeben in Anzahl (ohne Anthrazyklin n=45, mit Anthrazyklin n=91), unten in %)	50

8.6 Ethikvotum

Patientenschutz | Forschungsfreiheit



**ETHIK
KOMMISSION**
der Ärztekammer Westfalen-Lippe und
der Westfälischen Wilhelms-Universität

Ethik-Kommission Münster · Gartenstraße 210 – 214 · 48147 Münster

Herrn
PD Dr. med. Torsten Keßler
Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik A
Albert-Schweitzer-Campus 1,-Geb.-A1
48149 Münster

Gartenstraße 210 – 214
48147 Münster, Germany
Tel.: +49 (0)251 929 2460
Fax: +49 (0)251 929 2478
E-Mail: ethik-kommission@aeowl.de
www.ethik-kommission.uni-muenster.de

3. Januar 2020

Unser Aktenzeichen:

Studiencode:

Sponsor / Finanzierung:

Titel des Forschungsvorhabens:

2019-788-f-S (bitte immer angeben!)

**Retrospektive Auswertung der Erstlinien Chemotherapie
Universitätsklinikum Münster, Münster**

„Retrospektive Auswertung der Erstlinien Chemotherapie bei
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten
Weichteilsarkom an der Universitätsklinik Münster“

Beratung und Bewertung

Sehr geehrter Herr Dr. Keßler,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie mit Schreiben vom 12.12.2019 die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 03.01.2020 über Ihren Antrag beraten und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät die Ethik-Kommission die der Ärztekammer Westfalen-Lippe angehörenden Ärztinnen und Ärzte zu den mit dem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Berufsordnung ÄKWL.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. W. E. Berdel
Stellvertretende Vorsitzende: Prof. Dr. phil. C. Frantz, Dr. jur. D. Keyzers

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Mitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. Ausführliche Informationen zur International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictcp/about/en/>

Zu den Kriterien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) sei beispielsweise verwiesen auf die Informationen unter:

<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/clinical-trial-registration.html>

Das WHO Primär-Register für Deutschland ist das Deutsche Register für Klinische Studien (DRKS) in Freiburg. Es erfüllt die Forderungen der Fachzeitschriften:

<http://www.drks.de/index.html>

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. phil. Christiane Frantz
Stellv. Vorsitzende der Ethik-Kommission