

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt

Epirubicin und Dacarbazin in Kombination mit Hyperthermie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Weichteilsarkom

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christina Erika Jeličić, geb. Schneck,

aus
Weiden in der Oberpfalz

2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Rolf D. Issels

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Hans Roland Dürr

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Harald Mückter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Eric Kampmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2019

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Weichteilsarkome | 1 |
| 1.1.1. Hintergrund | 1 |
| 1.1.2. Begriffsdefinition | 1 |
| 1.1.3. Epidemiologie und Ätiologie | 1 |
| 1.1.4. Klinik und Lokalisation | 2 |
| 1.1.5. Diagnostik und Staging | 3 |
| 1.1.6. Histologische Subtypen | 4 |
| 1.1.7. Tumorklassifikation | 5 |
| 1.1.8. Prognose und Risikostratifizierung | 7 |
| 1.2. Therapie von Weichteilsarkomen | 9 |
| 1.2.1. Resektion | 9 |
| 1.2.2. Strahlentherapie | 10 |
| 1.2.3. Zytostatische Therapie | 10 |
| 1.2.3.1. Neoadjuvante Chemotherapie | 10 |
| 1.2.3.2. Adjuvante Chemotherapie | 11 |
| 1.2.3.3. Palliative Chemotherapie | 11 |
| 1.2.3.4. Zytostatische Wirkstoffe | 11 |
| 1.2.3.5. Erstlinien-Therapie | 12 |
| 1.2.3.6. Zweitlinien-Therapie | 12 |
| 1.2.3.7. Dacarbazin | 14 |
| 1.2.3.8. Epirubicin | 15 |
| 1.2.3.9. Epirubicin und Dacarbazin (EDIC) | 16 |
| 1.2.4. Hyperthermie | 16 |
| 1.2.4.1. Grundlagen | 16 |
| 1.2.4.2. Wirkmechanismus | 17 |
| 1.2.4.3. Thermometrie | 18 |
| 1.2.4.4. Toxizität | 18 |
| 1.2.4.5. Klinische Anwendung in der Onkologie | 19 |
| 1.2.4.6. Klinische Anwendung in der Therapie des Weichteilsarkoms | 20 |
| 2. Fragestellung und Zielsetzung | 22 |
| 3. Patienten und Methoden | 24 |
| 3.1. Erfassungszeitraum | 24 |
| 3.2. Analyse | 24 |

| | |
|---|----|
| 3.3. Therapieprotokoll | 25 |
| 3.4. Regionale Hyperthermie..... | 27 |
| 3.5. Toxizität | 28 |
| 3.6. Therapieansprechen analog der RECIST-Kriterien..... | 28 |
| 3.7. Statistische Analyse | 28 |
| 4. Ergebnisse | 30 |
| 4.1. Patientencharakteristika | 30 |
| 4.2. Toxizität und Dosisreduktion..... | 34 |
| 4.3. Tumoransprechen | 35 |
| 4.4. Überlebensanalysen..... | 36 |
| 4.4.1. Überleben Gesamtkollektiv | 37 |
| 4.4.2. Überleben in Abhängigkeit des Metastasierungsstatus | 39 |
| 4.4.3. Überleben in Abhängigkeit der Histologie..... | 41 |
| 4.4.4. Überleben in Abhängigkeit des Gradings | 43 |
| 4.4.5. Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der zytostatischen Vortherapien | 45 |
| 4.4.6. Progressionsfreie Überlebensraten (PFR)..... | 47 |
| 4.4.7. Ausblick: Überleben der progressionsfreien Patienten nach EDIC+RHT in Abhängigkeit der nachfolgenden Therapie..... | 47 |
| 5. Diskussion | 51 |
| 5.1. Vergleich mit Van Glabbeke et al..... | 52 |
| 5.1.1. Patientenpopulation | 52 |
| 5.1.2. Vergleich der progressionsfreien Raten (PFR ₃ und PFR ₆) | 53 |
| 5.2. Vergleich mit anderen Zweit- und Mehrlinientherapien..... | 54 |
| 5.3. Subgruppenanalyse | 55 |
| 6. Zusammenfassung..... | 57 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 59 |
| 8. Abkürzungsverzeichnis..... | 67 |
| 9. Abbildungsverzeichnis | 69 |
| 10. Tabellenverzeichnis..... | 70 |
| 11. Danksagung | 71 |

1. Einleitung

1.1. Weichteilsarkome

1.1.1. Hintergrund

In der Todesursachenstatistik für Deutschland liegen bösartige Neubildungen nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems an zweithäufigster Stelle. Bei einem Viertel aller Menschen in Deutschland ist eine bösartige Neubildung ursächlich für den Tod. Bezogen auf das mittlere Lebensalter sind Krebserkrankungen sogar die häufigste Todesursache. Die häufigsten zum Tode führenden Krebsarten sind bei Männern im Bereich der Atmungsorgane, Prostata und Verdauungsorgane, bei Frauen im Bereich der Atmungsorgane und Brustdrüse zu finden [1].

Im Vergleich dazu stellen Weichteilsarkome mit einem Anteil von 1 % der malignen Tumoren im Erwachsenenalter eine seltene Tumorentität dar [2]. Aufgrund dieser Rarität ist es umso schwieriger, jedoch zur Gewährleistung einer optimalen Patientenversorgung dringend notwendig, einheitliche Therapiestandards zu definieren. Wegen der Seltenheit dieser Erkrankung sollten Patienten mit Weichteilsarkomen in spezialisierten Zentren behandelt werden. Dies ist mit einem höheren Überleben und besseren Outcome assoziiert [3].

1.1.2. Begriffsdefinition

Weichteilsarkome sind eine heterogene Gruppe von malignen Tumoren, die dem Weichteilgewebe des Körpers entspringen. Der Begriff Weichteilgewebe umfasst alle nicht-epithelialen, extraskellettalen Strukturen, die aus dem embryonalen Mesoderm und Neuroektoderm abstammen. Dazu zählen Fettgewebe, Muskelgewebe und Bindegewebe einschließlich zugehöriger Blutgefäße und Nerven. Nicht dazu gehören Knochen, Gliagewebe und das Gewebe parenchymatöser Organe.

1.1.3. Epidemiologie und Ätiologie

Weichteilsarkome zählen in Europa mit einer jährlichen Inzidenz von 4-5 Neuerkrankungen pro 100.000 Erwachsene zu den seltenen Erkrankungen [4]. Nach Maßgabe eines von der Europäischen Union geförderten Projekts zur Überwachung seltener Krebserkrankungen werden Tumoren mit einer jährlichen Inzidenz von ≤ 6 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen als „selten“ definiert [5]. Im Erwachsenenalter

beträgt der Anteil von Weichteilsarkomen an Krebsneuerkrankungen nur 1 %, im Kindesalter liegt der Anteil deutlich höher bei 15 % [2]. Der Erkrankungsgipfel liegt im Kindes- und Jugendalter (< 15 Jahre) und in der zweiten Lebenshälfte im Bereich des 65. Lebensjahres [6]. Eine Geschlechtsdisposition existiert mit Ausnahme der Uterussarkome nicht.

Es gibt zahlreiche ätiologische Faktoren für die Entstehung eines Weichteilsarkoms, meistens bleibt jedoch der auslösende Faktor in der individuellen Krankheitsgeschichte des Patienten unbekannt. Zu den wichtigsten genetischen Faktoren für die Entstehung eines Weichteilsarkoms zählen die Neurofibromatose Typ I und das Li-Fraumeni-Syndrom [7, 8]. Die Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien wie Herbiziden, Dioxin und Chlorphenolen stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar [9]. Desweiteren besteht eine deutliche Assoziation mit Strahlentherapie [10] oder radioaktiver Exposition [11]. Als Virus-assoziiertes Sarkom ist das Kaposi-Sarkom bekannt, das durch das humane Herpesvirus (HHV) 8 ausgelöst werden kann [12].

1.1.4. Klinik und Lokalisation

Weichteilsarkome werden häufig aufgrund der unspezifischen Symptomatik erst spät erkannt. Typisches Symptom bei einer Extremitätenlokalisation ist eine progrediente, nicht schmerzhaft Schwellung. Dabei ist ein langsames Tumorwachstum kein verlässliches Anzeichen für eine Benignität des Tumors und kann zu einer verspäteten richtigen Diagnosestellung führen [13]. Sarkome wachsen verdrängend, daher kann es zu Gefäß- und Nervenkompressionen kommen. Vor allem tiefer liegende Tumoren, wie zum Beispiel retroperitoneal gelegene Tumoren und Tumoren im Bereich des proximalen Oberschenkels bleiben lange Zeit nahezu asymptomatisch. Oft ist bei Diagnosestellung schon ein ausgedehntes Tumorwachstum nachweisbar.

Die häufigste Lokalisation von Weichteilsarkomen sind die Extremitäten gefolgt von Retro-/Intraperitoneum und Körperstamm [14].

Tabelle 1: Lokalisation von Weichteilsarkomen [14]

| Tumorlokalisation | Häufigkeit |
|---------------------------|-------------------|
| Untere Extremitäten | 40 % |
| Obere Extremitäten | 20 % |
| Retro- und Intrapertoneal | 20 % |
| Stamm | 10 % |
| Kopf und Hals | 10 % |

Bei etwa 10 % der Patienten liegen zum Diagnosezeitpunkt schon Metastasen vor. Häufigste Metastasenlokalisation ist mit 70 % die Lunge, gefolgt von Leber- und Knochenmetastasen [15]. Lymphknotenmetastasen sind mit unter 3 % insgesamt selten zu finden und treten hauptsächlich beim Angiosarkom, embryonalen Rhabdomyosarkom und Epitheloidzellsarkom auf [16].

1.1.5. Diagnostik und Staging

Tritt eine unklare Raumforderung auf, muss diese zuerst bildmorphologisch abgeklärt werden. Mittel der Wahl bei Verdacht auf ein Weichteilsarkom, insbesondere bei Extremitätenlokalisation, ist die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe, vorausgesetzt, es liegen keine Kontraindikationen vor [17]. Alternativ kann bei Tumorlokalisation im Retroperitoneum eine Computertomographie (CT) des Abdomens erfolgen [18]. Bestätigt sich der Verdacht auf ein Weichteilsarkom oder bleibt die Raumforderung weiterhin unklar, sollte der Patient an einem spezialisierten Zentrum vorgestellt werden. Als nächster diagnostischer Schritt ist eine histologische Abklärung notwendig. Dies kann je nach Tumorlokalisation und Tumorgöße mittels Biopsie oder vollständiger Resektion des Tumors erfolgen. Mittel der Wahl ist eine Stanz- oder Inzisionsbiopsie. Auf eine ausreichende Größe der Biopsienadel ist zu achten, um eine höhere Aussagekraft der histopathologischen Beurteilung zu erzielen. Eine Exzisionsbiopsie kann bei kleinen (< 3 cm), epifaszial gelegenen Tumoren erfolgen. Eine Aspirationsbiopsie ist aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft nicht empfohlen [18]. Einen hohen Stellenwert hinsichtlich der Biopsie hat die Wahl der Zugangswege, um eine spätere korrekte Resektion nicht zu erschweren [20].

Bei Bestätigung des Verdachts auf ein Weichteilsarkom sind weitere bildgebende Untersuchungen erforderlich. Zum Staging wird eine Computertomographie (CT) des Thorax durchgeführt mit dem Ziel, pulmonale Metastasen, die häufigste

Metastasenlokalisation beim Weichteilsarkom, zu erkennen. Abhängig von der Tumorlokalisation kann die Bildgebung gegebenenfalls um eine Computertomographie des Abdomens ergänzt werden. Eine kraniale Bildgebung mittels CCT kann bei bestimmten Tumorentitäten wie alveolären Weichteilsarkomen, Klarzellsarkomen und Angiosarkomen erwogen werden [18] und sollte bei neurologischer Symptomatik immer erfolgen. Die Ergänzung der bildgebenden Diagnostik mittels Positronenemissionstomographie in Kombination mit Computertomographie (PET-CT) kann insbesondere im Hinblick auf eine Evaluation des Tumoransprechens im Verlauf sinnvoll sein [21].

Im Anschluss an das Staging sollte eine interdisziplinäre Besprechung der Befunde zur Therapiefestlegung erfolgen.

Es soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass bereits bei konkretem Verdacht auf ein Weichteilsarkom eine Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum dringend notwendig ist. Dies umfasst nach den aktuellen Leitlinien der „European Society for Medical Oncology“ (ESMO) alle Patienten mit einem unklaren tiefen Weichteiltumor und Patienten mit einem oberflächlichen Weichteiltumor mit einem Durchmesser > 5 cm [18].

1.1.6. Histologische Subtypen

Der Begriff „Weichteilsarkom“ umfasst mehr als 80 histologische Subtypen, die von der „World Health Organization“ (WHO) klassifiziert worden sind [6]. Die Einholung einer pathologischen Zweitmeinung eines Referenzzentrums ist dringend empfohlen [22]. Die Zuordnung erfolgt anhand des jeweils vorherrschenden Zelltyps. Auch immunhistochemische Untersuchungen spielen dabei eine Rolle. Häufigste Tumorentitäten sind das Leiomyosarkom, Liposarkom und das undifferenzierte pleomorphe Sarkom (NOS). Eine Übersicht über die häufigsten histologischen Varianten ist nachfolgend aufgeführt [23, 24].

Tabelle 2: Häufigste Entitäten von Weichteilsarkomen [23, 24]

| Tumorentität | Häufigkeit |
|---|-------------------|
| Leiomyosarkom | 15-25 % |
| Liposarkom | 10-15 % |
| Undifferenziertes pleomorphes Sarkom (NOS) | 15-25 % |
| Synoviales Sarkom | 6-10 % |
| Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) | 3-5 % |
| Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) | 3-5% |
| Fibrosarkom | 2-3% |
| Angiosarkom | 2-3% |
| Rhabdomyosarkom | 2 % |
| Endometriales Stromasarkom | 1-2 % |

Hinsichtlich der meist einheitlichen Therapiemöglichkeiten ist zu beachten, dass unter anderem der Gastrointestinale Stromatumor (GIST) und das Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) wichtige Ausnahmen darstellen.

1.1.7. Tumorklassifikation

Die Klassifikation des Ausbreitungsstadium erfolgt nach der klinischen TNM-Klassifikation und den Vorgaben des „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) und der „Union internationale contre le cancer“ (UICC). Die Stadieneinteilung nach UICC/AJCC 2016 gilt für die Lokalisation Extremitäten, oberflächlicher Stamm und Retroperitoneum. Für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sowie den Eingeweiden des Thorax und Abdomens gibt es derzeit keine Stadieneinteilung [25].

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach UICC/AJCC 2016 [25]

| Stadium | Parameter | | | |
|----------------|------------------|---------|----|---------|
| Stadium IA | T1 | N0 | M0 | G1 |
| Stadium IB | T2, T3 | N0 | M0 | G1, GX |
| Stadium II | T1 | N0 | M0 | G2, G3 |
| Stadium IIIA | T2 | N0 | M0 | G2, G3 |
| Stadium IIIB | T3, T4 | N0 | M0 | G2, G3 |
| Stadium IIIC | Jedes T | N1 | M0 | Jedes G |
| Stadium IV | Jedes T | Jedes N | M1 | Jedes G |

Tabelle 4: TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC 2016 [25]

| Klassifikation | Extremitäten und oberflächlicher Stamm | Retroperitoneum | Kopf-Hals-Bereich | Eingeweide des Thorax und Abdomens |
|-----------------------|---|------------------------|--|--|
| T | Primärtumor | | | |
| TX | Primärtumor nicht beurteilbar | | | |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor | | | |
| T1 | ≤ 5 cm | ≤ 5 cm | ≤ 2 cm | Tumor begrenzt auf ein Organ Serosainfiltration (kein Durchbruch) Mikroskopische Ausbreitung jenseits der Serosa |
| T2a | T2 > 5 ≤ 10 cm | T2 > 5 ≤ 10 cm | T2 > 2 ≤ 4 cm | |
| T2b | | | | |
| T3 | > 10 ≤ 15 cm | > 10 ≤ 15 cm | > 4 cm | Tumorinfiltration eines weiteren Organs oder makroskopische Ausbreitung jenseits der Serosa |
| T4a | T4 > 15 cm | T4 > 15 cm | T4a Infiltration von Orbita, Schädelbasis, Dura, Eingeweide, Gesichtsknochen, Musculi pterygoidei | Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als zwei Lokalisationen in einem Organ |
| T4b | | | T4b Infiltration von Gehirn, prävertebraler Muskulatur, Ummauerung A. carotis, Beteiligung ZNS (perineural) | Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als zwei, aber nicht mehr als fünf Bezirken |
| T4c | | | | Multifokaler Tumor mit Beteiligung von mehr als fünf Bezirken |
| N | Regionäre Lymphknoten | | | |
| NX | Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar | | | |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen | | | |
| N1 | Regionäre Lymphknotenmetastasen | | | |
| M | Fernmetastasen | | | |
| MX | Fernmetastasen nicht beurteilbar | | | |
| M0 | Keine Fernmetastasen | | | |
| M1 | Fernmetastasen | | | |

Einleitung

Ein allgemein anerkanntes und in Europa weit verbreitetes Grading-System ist das dreistufige Klassifikationssystem der „Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer“ (FNCLCC) nach Coindre [26, 27]. Nach Coindre gehen der Differenzierungsgrad des Tumors, die Mitoserate sowie der prozentuale Nekroseanteil in die Errechnung des Malignitätsgrades ein.

Tabelle 5: FNCLCC Grading-System [26, 27]

| Score | Grad der Differenzierung | Score | prozentualer Nekroseanteil | Score | Mitoseanzahl (pro 10 HPF*) |
|-------|--------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|
| 1 | Gut differenziert | 0 | 0 % | 1 | < 10 |
| 2 | Mäßig differenziert | 1 | < 50 % | 2 | 10-20 |
| 3 | Wenig differenziert | 2 | ≥ 50% | 3 | > 20 |

* HPF: A high power field (HPF) measures 0,1734 m².

Die Summe der Punktzahlen der drei Kriterien entspricht dem histologischen Grading:

G1: Gesamtscore 2-3, G2: Gesamtscore 4-5, G3: Gesamtscore 6-8.

G1 gilt dabei als niedriggradig maligne, G2 als mittelgradig maligne und G3 als hochgradig maligne.

Desweiteren existiert auch ein weniger verbreitetes zwei- und vierstufiges Klassifikationssystem [26, 27].

Tabelle 6: Überblick Gradingssysteme [26, 27]

| zweistufig | dreistufig | vierstufig |
|----------------------|------------|------------|
| Niedriggradig | Grad 1 | Grad 1 |
| | | Grad 2 |
| Hochgradig | Grad 2 | Grad 3 |
| | Grad 3 | Grad 4 |

Das Ewing-Sarkom der Weichteile und der primitive neuroektodermale Tumor (pNET) werden dabei als G4 klassifiziert.

1.1.8. Prognose und Risikostratifizierung

Die Prognose von Weichteilsarkomen ist trotz multimodaler Therapiekonzepte schlecht. Die krankheitsbedingte Mortalitätsrate liegt bei 50 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist unter anderem abhängig vom Tumorstadium und Tumorlokalisation. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Extremitätensarkomen beträgt 70-75 %, bei retro-/intraabdominalen

Sarkomen sind es dagegen nur circa 50 %. Ursächlich dafür sind unter anderem die spätere Diagnosestellung bei klinisch unauffälligem Wachstum, Dosislimitation der Strahlentherapie bei retro-/intraperitonealen Sarkomen und eingeschränkte Resektionsmöglichkeiten bei Vorhandensein vitaler Strukturen [28]. Wichtigste Prognosefaktoren sind jedoch das histologische Grading, Tumorgröße und Tumortiefe. Neben bereits genannten Faktoren sind außerdem das Patientenalter bei Diagnosestellung, Resektionsstatus und histologischer Subtyp für die Prognose von Bedeutung [29–33]. Diese Parameter werden in einem vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) entwickeltem Algorithmus zur Berechnung des 12-Jahres-Überlebens berücksichtigt. Dafür wurden die Daten von 2163 Patienten, die am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center behandelt wurden, bezüglich des Einflusses von Risikofaktoren auf das Überleben untersucht [34, 35]. Ungünstige Prognosefaktoren nach Kattan et al. sind: Alter > 40 Jahre, Rezidivtumor, intrabdomineller/retroperitonealer Tumor, stammnahe Lokalisation, bestimmte histopathologische Subtypen (z. B. Leiomyosarkom), Sicherheitsabstand < 1 cm nach Resektion [35].

Patienten mit einem hohen Risiko für ein Lokalrezidiv und/oder für die Entwicklung von Metastasen müssen frühzeitig identifiziert werden und einer multimodalen Behandlung zugeführt werden. Im Rahmen einer klinischen Risikostratifizierung werden Niedrig- und Hochrisiko-Weichteilsarkome unterschieden. Für die klinische Risikostratifizierung sind die Parameter Grading, Tumorgröße und Tumortiefe (im Bezug zur tiefen Faszie) sowie Resektabilität die wichtigsten. Eine Hochrisiko-Erkrankung liegt bei der Kombination folgender Parameter vor:

- Tumorgrading (nach FNCLCC) ≥ 2 (G2, G3)
- Tumorgröße > 5 cm
- tiefe Tumortiefe im Bezug zur tiefen Faszie

1.2. Therapie von Weichteilsarkomen

1.2.1. Resektion

Entscheidend für die kurative Behandlung eines Weichteilsarkoms ist die Resektion, die von einem diesbezüglich erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden sollte. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Einteilung des Resektionsstatus. Goldstandard ist die operative Entfernung des Tumors im gesunden Gewebe (R0) [18] meist im Sinne einer Kompartimentresektion. Bei der chirurgischen Resektion sollte ein Sicherheitsabstand von ≥ 1 cm angestrebt werden. Das Einhalten dieses Sicherheitsabstandes reduziert die Rezidivrate drastisch. In einer Studie mit 77 Patienten erlitten nach extremitätenerhaltender Resektion ohne nachfolgende weitere Therapie nur Patienten ein Rezidiv, die mit einem Sicherheitsabstand unter 1 cm operiert worden waren [36]. Besonders bei retroperitonealen/intraabdominellen Tumoren ist jedoch aufgrund anatomischer Gegebenheiten eine R0-Resektion nicht immer durchführbar. In mehr als 30 % der Fälle ist bei dieser Tumorlokalisation eine primäre R0-Resektion nicht möglich, beispielweise aufgrund der Tatsache, dass vitale Strukturen im Operationsgebiet liegen. Unter diesem Aspekt kommt eine umso wichtigere Bedeutung der multimodalen Therapie zu [37]. Ist eine R0-Resektion primär nicht möglich oder liegen besondere Risikofaktoren vor, sollte über eine präoperative Therapie mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie nachgedacht werden. Eine weitere Option bei Extremitätensarkomen, falls eine R0-Resektion nicht möglich ist, stellt die isolierte Extremitätenperfusion (ILP) mit TNF-alpha/Melphalan dar [38].

Tabelle 7: Resektionsstatus

| Resektionsstatus | Bedeutung |
|-------------------------|---|
| RX | Residualtumor nicht beurteilbar |
| R0 | kein Residualtumor (Tumor ist mikroskopisch und makroskopisch im Gesunden entfernt) |
| R1 | Mikroskopisch Residualtumor |
| R2 | Makroskopisch Residualtumor |

Bei Patienten mit operablen Lungenmetastasen ohne extrapulmonale Metastasenmanifestation sollte eine Metastasen Chirurgie durchgeführt werden. Auch bei extrapulmonalen Metastasen in Kombination mit Lungenmetastasen kann eine komplette Metastasenentfernung einen Überlebensvorteil bringen [39]. Weitere Möglichkeiten der

Metastasenbehandlung sind Chemotherapie, Strahlentherapie und Radiofrequenzablation [18].

1.2.2. Strahlentherapie

Eine Strahlentherapie kommt bei der Behandlung von Weichteilsarkomen im multimodalen Therapiekonzept zum Einsatz und kann entweder prä- oder postoperativ erfolgen. Bei inadäquater Resektion sollte vor Beginn der Strahlentherapie jedoch immer geprüft werden, ob eine R0-Nachresektion möglich ist, da diese der alleinigen Strahlentherapie deutlich überlegen ist [40]. Der optimale Zeitpunkt der Strahlentherapie (prä- oder postoperativ) ist nicht einheitlich definiert und hat keinen Einfluss auf die Tumorkontrolle. Bislang üblich ist eine postoperative Strahlentherapie mit 50 Gy mit Boost bis zu 66 Gy [18]. Dies begründet sich auf der Tatsache, dass unter präoperativer Strahlentherapie die Rate der Wundheilungsstörungen nach Resektion deutlich höher liegt. Ein Vorteil der präoperativen Strahlentherapie dagegen ist die niedrigere Spätkomplikationsrate, da eine geringere Strahlendosis verwendet wird [41]. Indiziert ist die Strahlentherapie bei allen inadäquat resezierten Weichteilsarkomen, bei G2/3-Sarkomen mit tiefer Lokalisation und kann auch bei oberflächlichen High-grade-Tumoren oder tiefen Low-grade-Tumoren erwogen werden [18].

1.2.3. Zytostatische Therapie

Der Stellenwert der zytostatischen Therapie bei resektablen Weichteilsarkomen ist mit Ausnahme des gastrointestinalen Stromatumors, Ewing-Sarkoms, Rhabdomyosarkoms und desmoplastischen Weichteilsarkoms, für die es Empfehlungen zur zytostatischen Therapie gemäß den Leitlinien gibt, aktuell unklar [18, 42, 59].

1.2.3.1. Neoadjuvante Chemotherapie

Eine präoperative, neoadjuvante Chemotherapie soll der Verbesserung des Resektionsstatus und der frühzeitigen Therapie von eventuell vorhandenen Mikrometastasen dienen. Eine neoadjuvante Chemotherapie sollte im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts für Patienten mit nicht adäquat oder nicht funktionserhaltend resektablem Weichteilsarkom oder bei Vorliegen besonderer Risikofaktoren (histologisches Tumorgrading > 2, Tumorgröße > 5 cm, tiefe Tumorage) erwogen werden [18]. Wird ein radiologisches Ansprechen unter neoadjuvanter Therapie nachgewiesen, kann dies zu einer adäquaten Resektion führen und beeinflusst somit die Prognoseparameter positiv [43].

1.2.3.2. Adjuvante Chemotherapie

Die Datenlage bezüglich des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie ist uneinheitlich. In einer Metaanalyse mit 1568 Patienten konnte eine signifikante Verbesserung der Tumorkontrolle, der Fernmetastasierung und des krankheitsfreien Überlebens bei Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid erhalten hatten, nachgewiesen werden. Eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte in der Gesamtgruppe nicht nachgewiesen werden, jedoch in der Gruppe der Patienten mit Extremitätensarkom [44]. In einer weiteren Metaanalyse mit 1953 Patienten wurde unter adjuvanter Therapie mit Doxorubicin und Ifosfamid neben einer statistisch signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens auch ein Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens von 11 % nachgewiesen [45]. In der EORTC-Studie 62931 mit 350 Patienten konnte jedoch bezüglich keinem dieser Endpunkte ein Vorteil der adjuvanten Chemotherapie nachgewiesen werden [46].

Die Bedeutung des Tumorgradings hinsichtlich der adjuvanten Chemotherapie wurde durch eine retrospektive Analyse der French-Sarcoma-Group-Datenbank an 1513 Patienten untersucht. Ein signifikanter Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben konnte bei Patienten mit G3-Sarkomen nachgewiesen werden, jedoch nicht für Patienten mit G2-Sarkomen [47].

Zusammenfassend existieren Hinweise auf einen Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie mit einer Reduktion der Mortalität von 4-11 % nach oben genannten Studien. Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage ist eine adjuvante Chemotherapie aktuell jedoch keine Standardtherapie. Vor allem bei Hochrisiko-Weichteilsarkomen (histologisches Tumorgrading > 2, Tumorgröße > 5 cm, tiefe Tumorlage) stellt sie eine Therapieoption dar [18]. Die Therapieentscheidung sollte immer individuell unter Nutzen-Risiko-Abwägung und Einbeziehung des Patienten in einem spezialisierten Zentrum getroffen werden [48, 49].

1.2.3.3. Palliative Chemotherapie

In der palliativen Therapie des Weichteilsarkoms, bei nicht-resektablen Tumoren und/oder Metastasierung kommt die Chemotherapie mit dem Ziel einer Tumorstabilisierung und Symptomkontrolle zum Einsatz.

1.2.3.4. Zytostatische Wirkstoffe

Derzeit zugelassene Substanzen für die Behandlung eines Weichteilsarkoms sind Doxorubicin (Adriamycin), Ifosfamid, Epirubicin, Dacarbazin, Olaratumab (in

Kombination mit Doxorubicin) und in der Zweitlinientherapie Eribulin (bei Liposarkomen), Trabectedin und Pazopanib (bei bestimmten Entitäten) [50–52].

1.2.3.5. Erstlinien-Therapie

Laut der aktuellen ESMO-Leitlinie ist die wirksamste Substanz in der Erstlinien-Therapie des Weichteilsarkoms das Anthrazyklin Doxorubicin [18]. Doxorubicin erzielt in der Monotherapie Ansprechraten von 15-30 % [53, 54]. Die besten Ergebnisse für Doxorubicin konnten mit einer Dosierung von 70-80 mg/m² alle 3 Wochen erzielt werden. Als Standard-Erstlinientherapie gilt daher aktuell Doxorubicin, gegebenenfalls in Kombination mit Ifosfamid. In Kombination mit Ifosfamid sind bei unbehandelten Patienten in einigen histologischen Subgruppen Ansprechraten bis zu 66 % beschrieben worden [55]. Zu bedenken ist, dass eine Kombination aus beiden Substanzen mit einer höheren Remissionsrate, nicht jedoch mit einem höheren Gesamtüberleben einhergeht [18]. Desweiteren ist die höhere Toxizität bei einer Kombinationstherapie zu berücksichtigen [56]. Aufgrund der höheren Remissionsrate (26 % versus 31 %) und des längeren progressionsfreien Überlebens (7,4 Monate versus 4,6 Monate) kann jedoch bei rasch progredienter, symptomatischer Erkrankung eine Kombinationstherapie bevorzugt werden. Neu zugelassen in der Kombinationstherapie mit Doxorubicin ist der monoklonale Antikörper Olaratumab. Die Zulassung gilt dabei für eine Erstlinien- oder Zweitlinientherapie, wenn zuvor keine doxorubicinhaltige Chemotherapie erfolgte. In einer Phase-II-Studie wurde unter Kombinationstherapie mit Olaratumab und Doxorubicin eine Überlebensverlängerung von 11,8 Monaten im Median im Vergleich zu einer Monotherapie mit Doxorubicin beschrieben. Eine höhere Remissionsrate konnte jedoch nicht erzielt werden [57]. Ergebnisse einer Phase-III-Studie sind aktuell noch ausstehend.

1.2.3.6. Zweitlinien-Therapie

Im Falle eines Therapieversagens gibt es keine einheitliche Standard-Zweitlinientherapie [58].

Falls es nach einer Monotherapie mit Doxorubicin zum Rezidiv kam, kann eine zytostatische Therapie mit Ifosfamid erfolgen. Für Ifosfamid ist eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen worden [60]. Patienten, die bereits eine Therapie mit Ifosfamid in Standarddosierung erhalten haben, können von einer Hochdosis-Ifosfamidtherapie profitieren [61].

Trabectedin ist als Zweitlinientherapie seit 2007 zugelassen und erreicht Ansprechraten bis zu 8 %. Insbesondere bei Patienten mit Synovialsarkomen, Liposarkomen und Leiomyosarkomen konnten hohe Raten der Tumorkontrolle (61 % und 56 %) erzielt werden [62, 63].

Die Kombination von Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) erzielte in Kombination mit oder ohne regionaler Hyperthermie Ansprechraten von 20 % bei 20 Doxorubicin/Ifosfamid-refraktären Patienten [64]. Unter Gabe von Hochdosis-ICE mit Reinfusion peripherer Blutstammzellen konnten sogar Ansprechraten von 38 % dokumentiert werden [65].

Eine weitere Therapiemöglichkeit bei Anthrazyklin-refraktären Weichteilsarkomen stellt die Therapie mit Dacarbazin dar mit Ansprechraten von 7,5-18 % in älteren Studien [66, 67]. Genaueres zur Therapie mit Dacarbazin bei Weichteilsarkomen folgt im Kapitel 1.2.3.7.

Bei Leiomyosarkomen kann nach Versagen einer Anthrazyklintherapie eine Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Docetaxel erwogen werden. Bei Patienten mit metastasiertem Leiomyosarkom konnte darunter eine Ansprechrate von 53 % erzielt werden [68]. Besonders Patientinnen mit uterinem Leiomyosarkom profitieren von der Therapie. Die Kombination aus Gemcitabin und Docetaxel ist einer Gemcitabin-Monotherapie deutlich überlegen, zu beachten ist jedoch die höhere Toxizität bei einer Kombination dieser beiden Substanzen [69].

Für Patienten, die aufgrund des Alters und der Komorbiditäten keine Chemotherapie mit Anthrazyklinen oder Ifosfamid erhalten können, kann Trofosfamid (oral) eine Alternative sein. Darunter ist zwar kein Ansprechen erreicht worden, es konnten jedoch mehrmonatige Progressionsarreste beschrieben werden [70].

Für Taxane wie Paclitaxel konnten bei Angiosarkomen hohe Remissionsraten von über 60 % nachgewiesen werden. Alternativ kann auch eine Therapie mit Gemcitabin/Docetaxel durchgeführt werden [71]. Von Angiosarkomen abgesehen, hat die Taxan-Monotherapie in der Behandlung fortgeschrittener Weichteilsarkome jedoch keine Bedeutung [72].

mTOR-Antagonisten wie Deforolimus konnten in einer Phase III-Studie bei Patienten mit metastasierten Knochen- und Weichteilsarkomen als Erhaltungstherapie das Risiko eines Progress reduzieren und im Durchschnitt das mittlere Überleben im Vergleich zum Placebo um 5,3 Wochen verlängern [73, 74].

In der Gruppe der VEGFR-Inhibitoren ist Pazopanib zu erwähnen, für das im Rahmen einer Phase-III-Studie zur palliativen Therapie bei nicht-adipozitären Weichteilsarkomen eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls von 3 Monaten beschrieben ist. Bei Liposarkomen konnte dagegen keine Wirksamkeit nachgewiesen werden [75, 76]. In einer Phase II-Studie erzielte der neue VEGFR-Inhibitor Regorafenib ebenfalls signifikante Verlängerungen des progressionsfreien Überlebens bei nicht-adipozitären Weichteilsarkomen. Die besten Werte wurden bei der Patientengruppe mit Synovialsarkomen mit einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls von 4,6 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe erzielt [77].

Der Mikrotubulininhibitor Eribulin ist seit 2016 zugelassen für die Behandlung von Liposarkomen in der Zweitlinientherapie nach Versagen von Anthrazyklinen oder bei Kontraindikation gegen Anthrazykline. Im Vergleich zu Dacarbazin konnte bei gleichem progressionsfreien Überleben ein signifikant längerer Vorteil im Gesamtüberleben (13,5 Monate versus 11,5 Monate) festgestellt werden [51].

1.2.3.7. Dacarbazin

Dacarbazin, 5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)imidazol-4-carboxamid (DTIC), gehört zur Gruppe der Alkylantien. Die zytostatische Wirkung beruht auf der Hemmung der DNA-Synthese. Dacarbazin ist ein Prodrug und wird in der Leber von Cytochrom P450 durch N-Demethylierung zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 0,5-3,5 Stunden. Neben der Behandlung von Weichteilsarkomen findet Dacarbazin bei der Therapie des malignen Melanoms und des Hodgkin-Lymphoms Anwendung [78].

Bereits 1991 wurde bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen unter Hochdosischemotherapie mit Dacarbazin (1200 mg/m² alle 3 Wochen) eine Ansprechrates von 18 % nachgewiesen. Dabei musste bei 20 % der Patienten die Dosis aufgrund der deutlichen Hämatotoxizität reduziert werden [66]. Progressionsfreie Raten von 25 % und 20 % nach 3 bzw. nach 6 Monaten unter einer Dosierung mit Dacarbazin 800-900 mg/m² alle 3 Wochen konnten von Zucali et al. 2008 dargelegt werden. Die Ansprechrates lag bei 7,5 %, bei 20 % der Patienten konnte immerhin eine Kontrolle der Tumorerkrankung erreicht werden [67]. Für Dacarbazin wurden verschiedene Kombinationsmöglichkeiten überprüft. Phase II-Studien in Kombination mit Gemcitabin erzielten höhere progressionsfreie Raten (PFR nach 3 Monaten 48 %, nach 6 Monaten 28 %) als eine Monotherapie mit Dacarbazin. Jedoch lag die Ansprechrates bei nur 4 % [79, 80]. Eine

Kombination von Dacarbazin mit Adriamycin bewirkte bei Patienten mit metastasiertem Weichteilsarkom eine signifikant höhere Ansprechrate von 30 % im Vergleich zu einer Adriamycin-Monotherapie (17 %), wobei ein Überlebensvorteil nicht nachgewiesen werden konnte [81]. Auch Kombinationen mit Oxaliplatin sind beschrieben und im Vergleich einer Kombinationstherapie mit Vincristin, Epirubicin und Cyclophosphamid überlegen [82]. Eine Dreifachtherapie mit Doxorubicin, Dacarbazin und Ifosfamid zeigte mehr Wirksamkeit als eine Zweifachtherapie mit Doxorubicin und Dacarbazin, dabei betragen die Ansprechraten der Dreifachtherapie 32 %, bei Zweifachtherapie waren es 17 % [83].

1.2.3.8. Epirubicin

Epirubicin, (8R,10S)-10-[(2S,4S,5R,6S)-4-Amino-5-hydroxy-6-methyl-oxan-2-yl]oxy-6,11-dihydroxy-8-(2-hydroxyacetyl)-1-methoxy-8-methyl-9,10-dihydro-7H-tetracen-5,12-dion, zählt zur Gruppe der Anthrazykline und kommt als Epirubicinhydrochlorid in der Onkologie zum Einsatz. Es wirkt durch direkte Schädigung der DNA und Hemmung der DNA/RNA-Polymerase. Epirubicin unterscheidet sich von Doxorubicin durch die 4'-O-Glukuronidierung. Es wird hauptsächlich in der Gallenblase eliminiert. Epirubicin kommt in der zytostatischen Therapie bei Mammakarzinomen, Non-Hodgkin-Lymphomen, Sarkomen, Lungenkarzinomen und Magenkarzinomen zum Einsatz. Neben den üblichen Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden, Hämatotoxizität, Nephro-/Hepatotoxizität und Haarausfall ist bei allen Anthrazyklinen die Kardiotoxizität zu erwähnen. Diese ist bei Epirubicin jedoch im Vergleich zu anderen Anthrazyklinen etwas geringer ausgeprägt. Die kumulative Schwellendosis für Epirubicin beträgt 900-1000 mg/m², wohingegen die kumulative Schwellendosis für Doxorubicin bei 450-550 mg/m² liegt [84, 85].

Epirubicin ist eine wirksame Substanz in der Behandlung von fortgeschrittenen Weichteilsarkomen mit einer Ansprechrate von 18,7 % [86]. Eine ähnliche Therapiewirksamkeit von Doxorubicin und Epirubicin in der Behandlung des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms wurde nachgewiesen [87]. Beide Substanzen werden in ähnlicher Dosierung eingesetzt [84, 85]. Die Therapie mit Epirubicin in Standarddosierung und in der Hochdosisgabe ist einer Therapie mit Doxorubicin beim fortgeschrittenen Weichteilsarkom jedoch nicht überlegen. Im Rahmen einer EORTC-Studie konnte kein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die Ansprechrate bei höherer Toxizität nachgewiesen werden [88, 89]. In mehreren Studien konnten in

Kombination von Epirubicin mit Ifosfamid Ansprechraten von 31-54 % erzielt werden. Ein Zusammenhang zwischen Dosissteigerung und höherer Ansprechrates liegt nahe. Teilweise musste Filgrastim zur besseren Verträglichkeit eingesetzt werden [90–93]. Ein Kombinationsversuch von Epirubicin mit Paclitaxel bei Patienten mit Rezidiv eines Weichteilsarkoms erbrachte keinen Vorteil im Vergleich zu einer alleinigen Anthrazyklintherapie [94].

1.2.3.9. Epirubicin und Dacarbazin (EDIC)

Im Jahr 1991 wurde erstmals von Lopez et al. eine Studie zur Kombination von Epirubicin und Dacarbazin (EDIC) in der Therapie des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Weichteilsarkoms veröffentlicht. 52 Patienten mit messbarem Progress, darunter 89 % chemo-naive Patienten und 11 % zytostatisch vorbehandelte Patienten, wurden alle 3 Wochen mit Epirubicin 90 mg/m² i.v. an Tag 1 und Dacarbazin 250 mg/m² i.v. an Tag 1 bis 5 behandelt. Unter dieser Therapie konnte bei 9 Patienten (17 %) eine komplette Remission bewirkt werden, bei 16 Patienten (31 %) kam es zu einer Teilremission, was einer hohen Ansprechrates von 48 % entsprach. Eine Tumorkontrolle konnte zusätzlich bei 16 Patienten (31 %) erreicht werden. Die Kardiotoxizität von EDIC war in dieser Studie im Vergleich zu Doxorubicin niedriger [95].

Im Vergleich zu bis dato (1991) vorliegenden Studien schien Epirubicin in Kombination mit Dacarbazin der gängigen anthrazyklinhaltigen Therapie mit Doxorubicin oder auch der Kombinationstherapie aus Doxorubicin und Dacarbazin beim fortgeschrittenen Weichteilsarkom gleichwertig zu sein.

Weitere Studien zu Epirubicin in Kombination mit Dacarbazin in der Behandlung des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms existieren aktuell nicht.

1.2.4. Hyperthermie

1.2.4.1. Grundlagen

Hyperthermie ist die gezielte Überwärmung des Tumors und wird zur Therapie maligner Tumoren in Kombination mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie eingesetzt. Der Nutzen einer alleinigen Hyperthermiebehandlung ist wissenschaftlich nicht belegt. Die Zieltemperatur im Tumorgewebe beträgt 40-44 °C und wird meist durch elektromagnetische Wellen erreicht. In der Onkologie werden verschiedene Therapieverfahren unterschieden: die Regionale Tiefenhyperthermie (RHT), die Teilkörperhyperthermie (PBH), die Lokale Oberflächenhyperthermie (LHT), die Interstitielle Hyperthermie (IHT) und die Ganzkörperhyperthermie (WBH).

Die RHT findet Anwendung bei tiefliegenden, lokal fortgeschrittenen, begrenzten Tumoren. Die PBH dient der Erwärmung einer größeren Körperfläche, beispielsweise bei Metastasen, unter simultaner MRT-Bildgebung. Die LHT wird bei oberflächlichen Tumoren < 5 cm verwendet. Bei der IHT wird ein lokaler Applikator eingeführt, der für die Behandlung kleiner Tumoren mit Durchmesser < 2 cm dient. Ziel der WBH ist eine Überwärmung des gesamten Körpers auf ca. 41 °C. Diese Methode geht jedoch im Vergleich zu lokal begrenzten Verfahren oft mit schwerwiegenderen Komplikationen einher wie z. B. Hautverbrennungen.

1.2.4.2. Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der Hyperthermie beruht auf mehreren Effekten, die von Issels et al. beschrieben werden [96]:

Ab einer Schwellentemperatur von ca. 42,5 °C wirkt Wärme direkt zytotoxisch und bewirkt exponentiell eine Zellzerstörung durch Nekrose und Apoptose [97]. Der direkte zytotoxische Effekt ist auf eine Denaturierung und Aggregation von Proteinen zurückzuführen [98, 99].

Unterhalb dieser Temperatur wirkt die Hyperthermie nicht direkt zytotoxisch, es kommt jedoch im Rahmen einer Stressreaktion zur Aktivierung von Hitzeschockproteinen (HSP). Hitzeschockproteine schützen die Zelle vor Hitzeschäden. Sie regulieren die Proteinfaltung, -stabilisierung und den Proteinabbau in der Zelle. Durch die vermehrte Synthese von Hitzeschockproteinen nach einem Hitzeschock wird also eine sogenannte Thermotoleranz vermittelt. Die Bezeichnung der Hitzeschockproteine erfolgt mit der Abkürzung HSP in Kombination ihres Molekulargewichts [97, 100].

Ein weiterer Effekt beruht auf der Vermittlung von immunologischen Prozessen. Eine besondere Rolle kommt dabei dem Hitzeschockprotein 70 zu. Durch den Hitzeschock wird die Expression von HSP 70 auf der Oberfläche von malignen Zellen induziert. Dies führt zur Aktivierung von natürlichen Killerzellen, die eine wichtige Rolle im angeborenen Immunsystem bei der Bekämpfung maligner Zellen spielen. Über die Expression von Antigen-präsentierenden Proteinen werden zytotoxische T-Zellen aktiviert. Somit wird der Tumor dem Immunsystem zugänglicher gemacht und kann wirkungsvoller bekämpft werden [101].

Desweiteren wird durch die Hyperthermie in Kombination mit Chemo- und/oder Strahlentherapie ein synergistischer Effekt erzeugt. Hyperthermie bewirkt eine

Steigerung der Durchblutung und Sauerstoffversorgung im Tumorgewebe und führt so zu einer signifikanten Verstärkung der Effekte von Chemotherapie und Strahlentherapie. Maligne Tumoren weisen oft ein chaotisches, irreguläres Gefäßsystem aufgrund des raschen Wachstums auf. Aus der Hypoperfusion, die in manchen Teilen des Tumors herrscht, resultiert eine Hypoxie mit azidotischen pH-Werten. Hier greift die Hyperthermie mit einer Steigerung der Perfusion und Oxygenierung an und macht so die Tumorzellen empfänglicher für Chemo- und Strahlentherapie. Durch die gesteigerte Perfusion wird ein besseres Anfluten der Chemotherapie und damit eine gesteigerte Wirksamkeit der Chemotherapie bewirkt. Durch die verbesserte Oxygenierung werden vermehrt Sauerstoffradikale produziert, die die DNA-Reparaturmechanismen der Zelle hemmen. Der durch die Bestrahlung verursachte DNA-Schaden kann folgend weniger effektiv behoben werden, woraus eine größere Wirksamkeit der Strahlentherapie resultiert [102–105].

1.2.4.3. Thermometrie

Das Ergebnis der Hyperthermiebehandlung ist abhängig von der erzielten Temperatur und der Zeitdauer der Therapie. Um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, den Patienten aber gleichzeitig nicht zu gefährden, ist die Einhaltung von Therapiestandards notwendig. Eine Temperaturmessung im Tumorgewebe ist anzustreben und sollte nach den geltenden ESHO-Richtlinien mindestens minütlich erfolgen [106]. Eine Möglichkeit stellt die invasive Temperaturmessung dar, bei der entweder intraoperativ oder CT-gesteuert ein Katheter mit Temperatursonde implantiert wird. Nebenwirkungen wie Blutung, Infektion, Verletzung von Strukturen in der Nachbarschaft sowie die Notwendigkeit der Stichkanalresektion bei nachfolgender Operation sind zu berücksichtigen. Eine nichtinvasive Methode zur Temperaturmessung ist das Einbringen von Temperatursonden in natürliche Körperhöhlen wie Blase, Vagina oder Rektum [106]. Für pelvine Tumoren (Zervix-, Rektum-, Prostatakarzinom) konnte nachgewiesen werden, dass diese Messmethode ausreichend ist [107]. Für oberflächliche Tumoren kann eine Temperaturmessung durch Hautsonden erfolgen. Modernste Methode ist eine gleichzeitige MRT-gesteuerte Temperaturmessung mithilfe eines Hybridsystems aus der Kombination von Applikator und MRT [108].

1.2.4.4. Toxizität

Die Nebenwirkungen der Hyperthermie sind gering. Häufigste Nebenwirkung sind Hautirritationen und leichte Schmerzen durch Überhitzung im Bereich des

Hyperthermiegebietes oder Schmerzen verursacht durch eine längere Liegedauer. Ein abdominelles Druckgefühl kann durch das Wasserkissen verursacht werden. Diese Nebenwirkungen sind reversibel und können rasch konservativ behandelt werden. Lokale Hautverbrennungen liegen im Bereich von 3-19 % und sind größtenteils nur sehr mild ausgeprägt [109–111]. Wie bereits erwähnt, kann auch das Einbringen von Kathetern zur Temperaturmessung Beschwerden wie Blutung, Infektion und Verletzung von Nachbarstrukturen mit sich bringen. Das Risiko für Katheterinfektionen ist mit 11-12 % beschrieben [109, 112]. Zu beachten sind Kontraindikationen der Hyperthermie wie das Vorhandensein eines Herzschrittmachers [113]. Im Falle von Metallimplantaten im Hyperthermiegebiet, die sich während der Behandlung unkontrolliert erhitzen könnten, muss im Einzelfall eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen [114]. Akute Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen müssen vor Hyperthermiebehandlung behoben werden [111].

Sogar Hyperthermiebehandlungen in schwierigen Körperregionen wie Kopf- und Halsbereich sind beschrieben und wurden von den Patienten gut toleriert [115].

1.2.4.5. Klinische Anwendung in der Onkologie

In der Onkologie findet die regionale Hyperthermie in Kombination mit Chemo- und/oder Strahlentherapie unter anderem Anwendung in der Therapie des Weichteilsarkoms, des Brustwandrezidivs beim Mammakarzinom und des Zervixkarzinoms.

Für das Brustwandrezidiv beim Mammakarzinom konnten signifikant höhere Ansprechraten für eine Kombination aus Bestrahlung und regionaler Hyperthermie als für eine alleinige Bestrahlung nachgewiesen werden. Ein Überlebensvorteil der mit Hyperthermie behandelten Patienten ergab sich jedoch nicht. Vor allem Patienten mit einer Bestrahlung in der Vorgeschichte profitierten von der Hyperthermiebehandlung [116].

Auch für fortgeschrittene Karzinome des kleinen Beckens, darunter Patienten mit Blasen-, Rektum- und Zervixkarzinomen, wurde ein höheres Ansprechen für Patienten mit regionaler Hyperthermiebehandlung in Kombination mit Strahlentherapie im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Strahlentherapie festgestellt. Dabei stellte sich die höchste Rate an kompletten Remissionen in der Gruppe der Zervixkarzinome heraus. In der Gruppe der Zervixkarzinome betrug die komplette Remissionsrate 83 % bei einer Kombinationsbehandlung versus 57 % bei alleiniger Strahlentherapie [117]. In einer nachfolgenden Studie konnte ein Überlebensvorteil für Patientinnen nachgewiesen werden, die mit Hyperthermie und Strahlentherapie behandelt wurden [118].

Weitere Tumorentitäten, die auf eine Hyperthermiebehandlung ansprechen sind Kopf- und Halstumore, maligne Melanome, Glioblastome, Ösophaguskarzinome und rezidivierende oder chemotherapieresistente Keimzelltumoren von Kinder und jungen Erwachsenen. Jedoch beruhen die Daten bislang auf geringen Fallzahlen und weisen teilweise Dokumentationslücken auf, so dass eine weitere Therapieevaluation nötig erscheint [113].

Aktuell erfolgt eine Therapieevaluation bezüglich der Hyperthermieanwendung bei Patienten mit kurativ (R0/R1) resezierten Pankreaskarzinomen in der sogenannten Hyperthermia European Adjuvant Trial (HEAT)-Studie.

1.2.4.6. Klinische Anwendung in der Therapie des Weichteilsarkoms

In einer Phase-II-Studie wurde bereits gezeigt, dass regionale Hyperthermie in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie bei primären, rezidivierenden oder inadäquat resezierten Hochrisiko-Weichteilsarkomen zu einer Tumorverkleinerung führt und das Überleben verbessern kann [109, 110].

In einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie der EORTC wurden 341 Patienten mit einem lokalisierten Hochrisikoweichteilsarkom (Tumorgröße > 5 cm, histologisches Grading nach FNCLCC G2 oder G3, tiefe Lage im Bezug zur Faszie) eingeschlossen. Alle Patienten erhielten 8 Zyklen einer Chemotherapie bestehend aus Etoposid, Ifosfamid, Adriamycin (EIA). Bei 172 Patienten wurde eine alleinige Chemotherapie durchgeführt, 169 Patienten erhielten zusätzlich eine Behandlung mit regionaler Hyperthermie. Primärer Endpunkt war das lokale progressionsfreie Überleben (LPFS). Sekundäre Endpunkte waren krankheitsfreies Überleben, Gesamt-Überleben, Tumoransprechen (nach WHO-Kriterien), Toxizität und Langzeitkomplikationen. Für die Kombination von RHT und Chemotherapie zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien und des krankheitsfreien Überlebens. In der RHT-Gruppe war auch die Ansprechrate höher (28,8 % im Vergleich zu 12,7 % in der Gruppe ohne RHT-Behandlung). Die Progressionsrate zeigte sich insbesondere im Hinblick auf Frühprogression niedriger [111]. Bezogen auf das Gesamtüberleben nach 5 und 10 Jahren wurde ein signifikanter Vorteil der Patientengruppe, die Chemotherapie in Kombination mit RHT erhalten hatten, deutlich. Das Gesamtüberleben lag nach 5 Jahren in der RHT-Gruppe bei 62,7 % (vs. 51,3 %), und nach 10 Jahren bei 52,6 % (vs. 42,7%) [119].

Aufgrund dieser Studienergebnisse wurde erstmals 2010 die Therapie mit Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie als Therapieoption für lokal fortgeschrittene Hochrisikoweichteilsarkome in die Leitlinien der „European Society for Medical

Oncology“ (ESMO) aufgenommen [120]. Aktuell wird am Sarkomzentrum der Universität München (SarKUM) die Behandlung von fortgeschrittenen Sarkomen im Stadium IIB und III (nach UICC 2010), bei denen keine sichere R0-Resektion erreicht werden kann, in abgewandelter Form durchgeführt. Etoposid wird aufgrund der hohen hämatologischen Toxizität und des leukämischen Potenzials nicht mehr eingesetzt, dafür wurde die Dosis von Adriamycin und Ifosfamid erhöht. Dieses Therapieregime weist in einer retrospektiven Analyse eine vergleichbare Wirksamkeit auf [113].

Die Kombination von regionaler Hyperthermie mit Trabectedin wird seit 2015 in der multizentrisch durchgeführten Hyper-TET-Untersuchung (Hyper-Thermia Enhanced anti-tumor efficacy of Trabectedin) am Sarkomzentrum der Universität München überprüft. Eingeschlossen werden Patienten mit Progress oder Rezidiv des Weichteilsarkoms nach anthrazyklinhaltiger Erstlinien-Therapie. Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben. Grundlage für diese Studie sind Experimente in vitro, die für die Kombination aus regionaler Hyperthermie und Trabectedin eine Wirkungsverstärkung zeigen, die auf der Inhibition von DNA-Reparaturmechanismen beruht [121]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind aktuell noch ausstehend.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Trotz vielfältiger Therapieoptionen wie chirurgischer Resektion, Strahlentherapie, systemischer Chemotherapie und regionaler Hyperthermie ist die Prognose bei Patienten mit einem Weichteilsarkom infaust. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist abhängig von der Lokalisation und beträgt bei einer Tumorlokalisation an den Extremitäten circa 70-75 %, bei retro-/intrapitonealen Tumoren sind es dagegen nur circa 50 %.

Problematisch ist das Auftreten von Fernmetastasen und nicht-operablen Tumoren, was bei ca. 50 % der Patienten eintritt und die Prognose bezüglich der Überlebenszeit weiter verschlechtert [67, 122].

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Weichteilsarkom, die auf eine Erstlinienchemotherapie nicht angesprochen haben, existieren aktuell mehrere zytostatische Therapieoptionen, jedoch keine einheitliche Standardtherapie [18]. Eine Vollremission wird dabei selten erreicht. Im Hinblick auf die infauste Prognose ist die Suche nach Therapiealternativen von entscheidender Bedeutung. Unter den Therapiealternativen wird auch Dacarbazin in den aktuellen ESMO-Leitlinien genannt [18]. Einige Studien stellen Dacarbazin in der Monotherapie [66, 67] oder Dacarbazin in der Kombinationstherapie mit Gemcitabin [79, 80] oder Adriamycin [81] als Therapieoption dar. Lopez et al. veröffentlichten 1991 die Ergebnisse einer Phase-II-Studie, in der 52 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Weichteilsarkom mit einer zytostatischen Kombinationstherapie aus Epirubicin und Dacarbazin (EDIC) als Erst- oder Zweitlinientherapie behandelt worden waren. Unter dieser Kombinationstherapie konnte eine hohe Ansprechrate von 48 % erreicht werden, darunter konnte bei 9 Patienten (17 %) eine komplette Remission bewirkt werden, bei 16 Patienten (31 %) kam es zu einer Teilremission [95]. Somit scheint eine Chemotherapie mit EDIC eine sinnvolle Therapieoption zu sein. Der additive Nutzen einer Hyperthermiebehandlung in Kombination mit Chemotherapie ist wissenschaftlich belegt und mittlerweile auch Bestandteil der ESMO-Leitlinien [18]. Aus diesem Grunde wurde eine Kombination von EDIC mit Hyperthermie als Therapiestrategie gewählt.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit von Epirubicin und Dacarbazin in Kombination mit regionaler Hyperthermie bei Patienten mit lokal fortschrittenem und/oder metastasiertem Weichteilsarkom zu überprüfen. Hierbei handelte sich es um

bereits vortherapierte Patienten, bei denen die Chemotherapie mit Epirubicin und Dacarbazin eine Zweit- oder Mehrlinien-Therapie darstellte.

Zur Bewertung verschiedener Therapiestrategien analysierten Van Glabbeke et al. retrospektiv die Daten von mehreren von der EORTC untersuchten Studien zur chemotherapeutischen Behandlung von Weichteilsarkomen. Aufgrund ihrer Analyse legten Van Glabbeke et al. Referenzwerte zur progressionsfreien Überlebensrate nach 3 und nach 6 Monaten für eine Zweitlinientherapie fest, anhand derer eine Therapie als wirksam oder unwirksam definiert werden kann [123]. Hierdurch ist ein gewisser Wirksamkeitsvergleich mit anderen Chemotherapie-Protokollen möglich.

Um die Wirksamkeit zu überprüfen, wurden im Rahmen dieser Arbeit die Daten von 36 Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Weichteilsarkom, die eine Chemotherapie mit Epirubicin und Dacarbazin in Kombination mit regionaler Hyperthermie erhalten haben, retrospektiv ausgewertet. Der Behandlungszeitraum umfasste dabei die Jahre 1999-2010. Neben den progressionsfreien Überlebensraten nach 3 und 6 Monaten sind die objektive Ansprechraten (CR+PR), das lokal progressionsfreie Überleben (LPFS), das gänzlich progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) von Interesse. Hinsichtlich der Durchführbarkeit der Therapie wurden Daten zur Toxizität analysiert.

Neben der Auswertung des gesamten Patientenkollektivs wurden auch diverse Subgruppen analysiert. Mögliche Unterschiede, etwa im Therapieansprechen oder Überleben von Patienten mit lokalen Tumoren im Vergleich zu bereits metastasierten Tumoren, sowie von mäßig differenzierten Tumoren (G2) im Vergleich zu schlecht differenzierten Tumoren (G3) und im Vergleich der histologischen Subentitäten untereinander sollten so verdeutlicht werden.

Das Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis verhindert besonders bei mit Anthrazyklinen vorbehandelten Patienten ein Fortsetzen der Therapie trotz primärer Therapieerfolge. Eine ergänzende Fragestellung war daher, die Wirksamkeit der Fortführung einer Chemotherapie mit Dacarbazin nach Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis zu überprüfen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Erfassungszeitraum

Für die Auswertung wurden Daten aus der Abteilung für Hyperthermie zur Verfügung gestellt. Die behandelten Patienten hatten ein histologisch gesichertes Weichteilsarkom und waren zwischen den Jahren 1999 und 2010 mit Epirubicin und Dacarbazin therapiert worden.

3.2. Analyse

Im Zeitraum von 1999 und 2010 wurden insgesamt 62 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Epirubicin und Dacarbazin (EDIC) behandelt. Für die weitere Analyse wurden folgende Kriterien definiert:

- Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit EDIC
- Tumor-Grading G2 oder G3 (mäßig bis schlecht differenzierter Tumor)
- Ausdehnung des Primärtumors $>$ 5 cm (größte Tumorausdehnung im Durchmesser mehr als 5 cm)
- tiefe Tumorage im Bezug zur Faszie
- Nachweis einer radiologisch messbaren Erkrankung, eines Progress oder Rezidivs eines vorbestehenden Tumorleidens vor Beginn der Behandlung mit EDIC
- passende Histologie (Ausschluss z.B. Chondrosarkom, embryonales Rhabdomyosarkom)
- Kombination der Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie

Nach Anwendung dieser Einschlusskriterien verblieben 36 Patienten für die endgültige Analyse. Die Patienten wurden anhand des Metastasierungsstatus der Subgruppe mit lokaler Erkrankung oder der Subgruppe mit metastasierter Erkrankung zugeordnet.

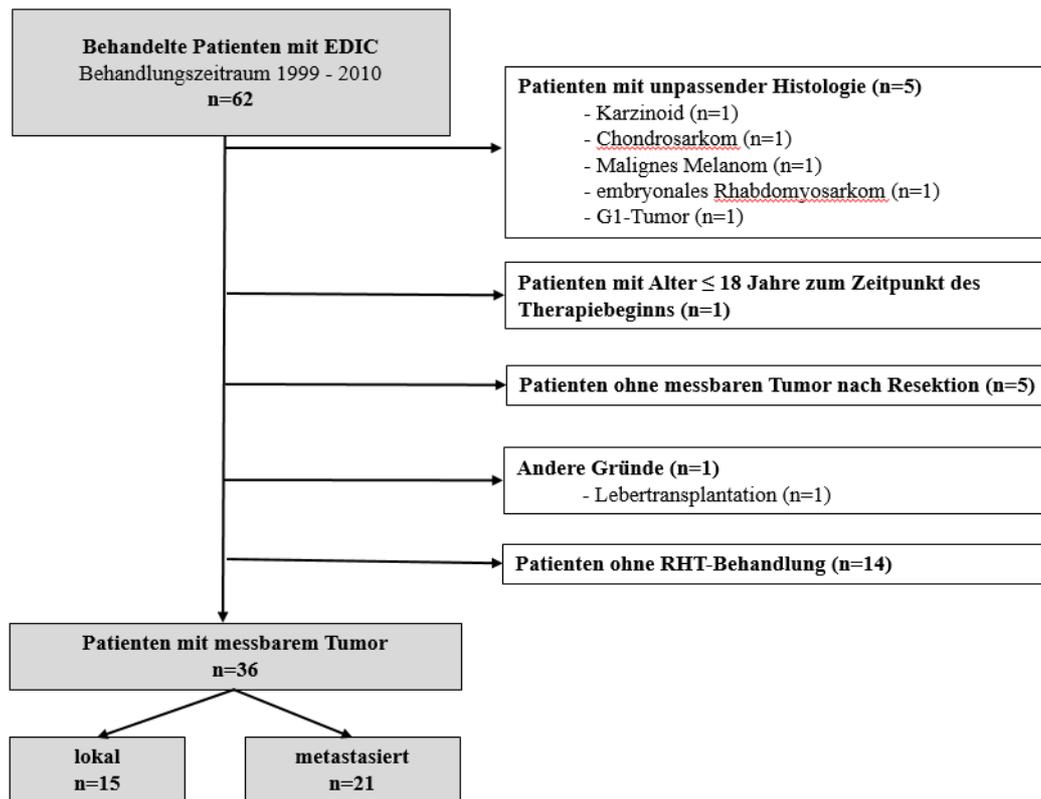


Abbildung 1: Patientenselektion

3.3. Therapieprotokoll

Die Chemotherapie mit Epirubicin und Dacarbazin wurde in Anlehnung an Lopez et al. [95] wie folgt verabreicht (siehe Abbildung 2):

- Epirubicin 90 mg/m² KOF i.v. als 15-minütige Infusion an Tag 1
- Dacarbazin 250 mg/m² KOF i.v. als 60-minütige Infusion an Tag 1 bis 5

Die Durchführung der regionalen Hyperthermiebehandlung erfolgte an Tag 1 und 3, an Tag 1 und 4, oder an Tag 1 und 5.

Dieser Behandlungszyklus wurde an Tag 22 wiederholt.

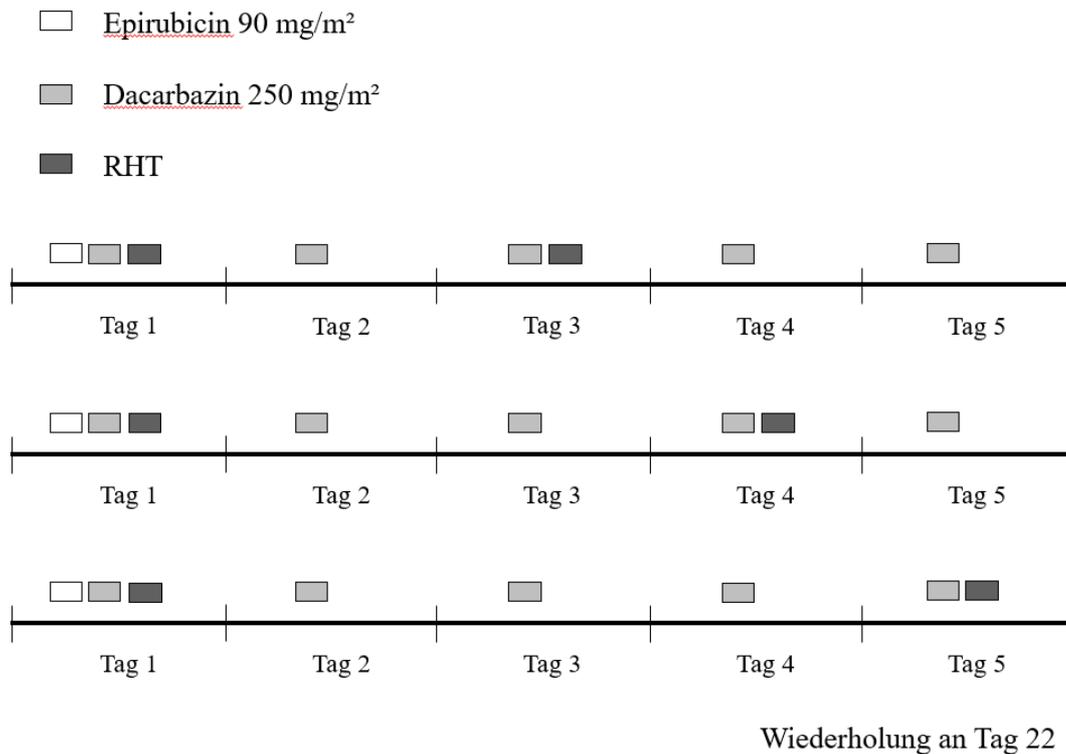


Abbildung 2: Therapieschema EDIC + RHT (analog den Vorgaben des Kompetenzzentrum Hyperthermie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern)

Bei Patienten ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung sind 8 Zyklen Chemotherapie mit entsprechend 16 Hyperthermiebehandlungen vorgesehen. Aufgrund der Tatsache, dass alle Patienten der vorliegenden Analyse bereits Anthrazyklin-vorbehandelt waren, konnte unter Berücksichtigung der kumulativen Anthrazyklindosis entsprechend weniger verabreicht werden. Die kumulative Schwellendosis für Epirubicin beträgt 900-1000 mg/m². Daher fand häufig eine Dosisreduktion von Epirubicin oder eine Fortführung der Therapie mit Dacarbazin als Monotherapie nach Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis statt. Weitere Gründe für eine Dosisreduktion bzw. Therapieabbruch waren aufgetretene Toxizitäten oder Anzeichen einer Krankheitsprogression.

Vor Beginn jedes Chemotherapiezyklus war eine ausreichende Nieren-, Leber-, sowie Knochenmarkfunktion erforderlich, definiert als absolute Neutrophilenzahl von $\geq 1500/\mu\text{l}$, Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$, Bilirubin $\leq 2 \text{ mg/dl}$, Serumkreatinin $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$. Bei verminderter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10 - 60 ml/min) ist eine Dosisreduktion von Dacarbazin auf 75 % erforderlich. Epirubicin ist bezüglich der Nierenfunktion von der Dosisreduktion nicht betroffen und kann in voller Dosierung verabreicht werden.

Nach 4 und 8 Zyklen war laut EDIC-Protokoll ein Verlaufs-CT/MRT zur Tumorevaluierung vorgesehen. Bei klinischem Verdacht auf Progression oder Therapieabbruch fand bereits früher eine Evaluation statt.

3.4. Regionale Hyperthermie

Für die Hyperthermiebehandlung wurde das BSD-2000-System (BSD Medical Corporation, Salt Lake City, Utah) verwendet. Mithilfe von Antennen werden elektromagnetische Wellen im Bereich von 60 bis 180 MHz erzeugt. Für die Hyperthermieanwendung befindet sich der Patient in einem Applikator unterschiedlichen Durchmessers, der je nach Tumorlokalisierung und Patienteneigenschaften ausgewählt wird. Für die Extremitätenbehandlung existiert ein Applikator mit geringerem Durchmesser (Sigma-30, Durchmesser 30 cm). Das zu behandelnde Tumorgewebe des Patienten ist mit dem Applikator über ein Wasserkissen verbunden, das die Weiterleitung der elektromagnetischen Wellen gewährleistet. Die Wirkung der Hyperthermie beruht auf dem physikalischen Effekt, dass sich wasserhaltiges Gewebe durch die Einkopplung von elektromagnetischen Wellen erwärmen lässt.

Die regionale Hyperthermie wurde nach den Qualitätsrichtlinien der „European Society for Clinical Oncology“ (ESHO) und der „Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie“ (IAH) appliziert [106]. Ziel ist die Sicherstellung der Erwärmung von auch tieferliegenden Tumoren.

Im Rahmen der Hyperthermiebehandlung wurde eine intratumorale Temperatur von 40-44 °C angestrebt, die über einen Zeitraum von 60 Minuten aufrechterhalten werden sollte. Bei einer Aufheizphase von 30 Minuten ergibt sich daraus eine insgesamt Behandlungszeit von 90 Minuten. Minütliche Temperaturmessungen wurden durchgeführt. Die Temperaturmessung wurde entweder invasiv über einen zuvor in den Tumor implantierten Katheter nach vorheriger CT-gestützter Lagekontrolle gewährleistet oder erfolgte alternativ bei Tumoren im Becken und Abdomen über naheliegende Körperhöhlen (Blase, Vagina, Rektum).

Bei einigen Patienten musste die Therapie aufgrund Beschwerden unterbrochen oder vorzeitig beendet werden.

3.5. Toxizität

Die Toxizität wurde gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 4.0 erfasst [124].

3.6. Therapieansprechen analog der RECIST-Kriterien

Das Therapieansprechen wurde analog der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumours“ (RECIST) angegeben [125]. Die RECIST-Kriterien werden im Folgenden näher erläutert.

Ausgang für eine Verlaufsbeurteilung ist der messbare Tumor (Zielläsion) vor Therapiebeginn. Der längste Durchmesser der vorliegenden Läsionen im Schnittbildverfahren wird addiert und seine Größenentwicklung im Verlauf beurteilt. Sollten alle Zielläsionen verschwunden sein, liegt eine Vollremission (Complete Remission, CR) vor. Ist der längste Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30 % gesunken, geht man von einer Teilremission (Partial Remission, PR) aus. Ist dagegen die Summe der Längsdurchmesser um mindestens 20 % gestiegen oder haben sich neue Läsionen entwickelt, spricht man von einer progredienten Erkrankung (Progressive Disease, PD). Trifft keine dieser drei Optionen zu, liegt eine stabile Erkrankung vor (Stable Disease, SD).

Die Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) errechnet sich aus der Summe der Patienten mit Vollremission und Teilremission (CR+PR).

Werden zu dieser Patientenzahl die Patienten aus der Gruppe mit „stable disease“ addiert, erhält man die Anzahl aller Patienten, bei der unter Therapie ein Progressionsstopp, also eine Tumorkontrolle erreicht werden konnte (Progression Arrest, PA oder Best Clinical Response, BCR).

3.7. Statistische Analyse

Die Evaluation der Therapie erfolgte anhand der progressionsfreien Rate nach drei Monaten (PFR₃) und nach sechs Monaten (PFR₆) nach Van Glabbeke.

Weitere wichtige Aspekte der Analyse waren das lokal progressionsfreie Überleben (Local Progression Free Survival, LPFS), das gänzlich progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) sowie das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).

Die progressionsfreien Raten und die Überlebenszeiten wurden dabei vom Zeitpunkt des Therapiebeginns mit EDIC+RHT berechnet. Das lokal progressionsfreie Überleben berechnet sich demzufolge aus der Zeit von Beginn mit EDIC+RHT bis zum lokalen Progress, unabhängig vom Auftreten etwaiger Fernmetastasen. Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeitraum zwischen Beginn der Behandlung mit EDIC+RHT bis zum Auftreten eines Progresses, unabhängig davon, ob es sich um einen lokalen Progress oder dem Progress oder Neuauftreten einer Fernmetastase handelt. Das Gesamtüberleben berechnet sich vom Zeitpunkt des Therapiebeginns mit EDIC+RHT bis zum Tod.

Alle für die Auswertung erforderlichen Daten wurden in einer eigens erstellten Tabelle (Microsoft Excel 2013) zusammengestellt und kodiert und für die abschließende Analyse in das Statistikprogramm IBM SPSS Version 24 übertragen.

Die Überlebenszeiten wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Mittels Log Rank-Test wurde die Signifikanz überprüft. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

In den nachfolgenden Tabellen sind die Charakteristika der 36 Patienten, die in die Analyse eingingen, dargestellt. Dabei werden neben den Angaben zum Gesamtkollektiv auch zwischen Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung ohne Fernmetastasen und Patienten mit fernmetastasierter Erkrankung unterschieden. Diese Einteilung bezieht sich auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns von EDIC+RHT.

Die häufigsten Tumorentitäten sind das Leiomyosarkom und das Liposarkom. Andere, seltenere Subentitäten sind zum Beispiel undifferenzierte pleomorphe Sarkome NOS (not otherwise specified Sarkome), Fibrosarkome oder Synovialsarkome. Häufigste Tumorlokalisation ist das Abdomen. Ein Großteil der Patienten (58 %) litt bei Therapiebeginn mit EDIC+RHT bereits an einer metastasierten Erkrankung. Häufigste Metastasenlokalisation sind Leber/Abdomen und Lunge. Das durchschnittliche Alter vor Therapiebeginn mit EDIC+RHT beträgt im Gesamtkollektiv 48 Jahre. Alle Patienten waren mit mindestens einer zytostatischen, anthrazyklinhaltigen Therapie vorbehandelt, die Mehrzahl (64 %) bereits mit 2 oder mehreren verschiedenen Chemotherapien. Ein Großteil der Patienten (67 %) hatte die vorhergegangene Chemotherapie schon in Kombination mit Hyperthermie erhalten. Der überwiegende Anteil der Patienten war im Vorfeld reseziert worden (89 %) und hat noch keine Strahlentherapie (61 %) erhalten.

Ergebnisse

Tabelle 8: Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht)

| | Gesamt | Lokal | Metastasiert |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Patientenanzahl | n=36 (100 %) | n=15 (100 %) | n=21 (100 %) |
| Alter (Jahre) | | | |
| Median | 47 | 52 | 47 |
| Spanne | 18 - 80 | 18 - 78 | 19 - 80 |
| Mittelwert | 48 | 47 | 49 |
| < 60 | 27 (75 %) | 11 (73 %) | 16 (76 %) |
| ≥ 60 | 9 (25 %) | 4 (27 %) | 5 (24 %) |
| Geschlecht | | | |
| männlich | 15 (42 %) | 7 (47 %) | 8 (38 %) |
| weiblich | 21 (58 %) | 8 (53 %) | 13 (62 %) |

Tabelle 9: Patientencharakteristika (Histologie, Grading, Tumor-/Metastasenlokalisation)

| | Gesamt | Lokal | Metastasiert |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Patientenanzahl | n=36 (100 %) | n=15 (100 %) | n=21 (100 %) |
| Histologie | | | |
| Leiomyosarkom | 11 (31 %) | 3 (20 %) | 8 (38 %) |
| Liposarkom | 8 (22 %) | 4 (27 %) | 4 (19 %) |
| NOS | 5 (14 %) | 2 (13 %) | 3 (14 %) |
| Fibrosarkom | 4 (11 %) | 2 (13 %) | 2 (10 %) |
| Synovialsarkom | 2 (6 %) | 1 (7 %) | 1 (5 %) |
| Epitheloides Sarkom | 1 (3 %) | 1 (7 %) | 0 (0 %) |
| DSRCT | 1 (3 %) | 0 (0 %) | 1 (5 %) |
| PNET | 1 (3 %) | 0 (0 %) | 1 (5 %) |
| Andere | 3 (8 %) | 2 (13 %) | 1 (5 %) |
| Grading | | | |
| G 2 | 14 (39 %) | 7 (47 %) | 7 (33 %) |
| G 3 | 22 (61 %) | 8 (53 %) | 14 (67 %) |
| Tumorlokalisation | | | |
| Extremitäten | 8 (22 %) | 2 (13 %) | 6 (29 %) |
| Nicht-Extremitäten | 28 (78 %) | 13 (87 %) | 15 (71 %) |
| Stamm/Thoraxwand | 8 (22 %) | 5 (33 %) | 3 (14 %) |
| Abdomen | 15 (42 %) | 5 (33 %) | 10 (48 %) |
| Becken | 5 (14 %) | 3 (20 %) | 2 (10 %) |
| Metastasenlokalisation | | | |
| Lunge | 4 (11 %) | | 4 (19 %) |
| Leber/Abdomen | 9 (25 %) | | 9 (43 %) |
| Lunge +Leber/Abdomen | 4 (11 %) | | 4 (19 %) |
| Andere | 4 (11 %) | | 4 (19 %) |

Tabelle 10: Patientencharakteristika (Vortherapien)

| | Gesamt | Lokal | Metastasiert |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Patientenanzahl | n=36 (100 %) | n=15 (100 %) | n=21 (100 %) |
| Chemotherapie | | | |
| 1 | 13 (36 %) | 6 (40 %) | 7 (33 %) |
| 2 oder mehrere | 23 (64 %) | 9 (60 %) | 14 (67 %) |
| Radiotherapie | | | |
| keine | 22 (61 %) | 8 (53 %) | 14 (67 %) |
| 1 oder mehrere | 14 (39 %) | 7 (46 %) | 7 (33 %) |
| Resektion | | | |
| keine | 4 (11 %) | 2 (13 %) | 2 (10 %) |
| 1 oder mehrere | 32 (89 %) | 13 (87 %) | 19 (90 %) |
| Hyperthermie | | | |
| ja | 24 (67 %) | 12 (80 %) | 12 (57 %) |
| nein | 12 (33 %) | 3 (20 %) | 9 (43 %) |

Das gesamte Patientenkollektiv erhielt insgesamt 113 Zyklen der Chemotherapie mit EDIC und 212 RHT-Behandlungen. Der Median der verabreichten Zyklen von EDIC lag bei 3, der Median der verabreichten RHT-Behandlungen bei 4.

Tabelle 11: Anzahl EDIC und RHT-Behandlungen

| | Gesamt | Lokal | Metastasiert |
|------------------------|---------------|--------------|---------------------|
| Patientenanzahl | n=36 | n=15 | n=21 |
| EDIC | | | |
| Zyklenanzahl | 113 | 45 | 68 |
| Median | 3 | 3 | 2 |
| Spanne | 1 - 6 | 1 - 5 | 2 – 6 |
| Mittelwert | 3,1 | 3,0 | 3,2 |
| Hyperthermie | | | |
| Anzahl | 212 | 84 | 128 |
| Median | 4 | 5 | 4 |
| Spanne | 2 - 12 | 2 - 10 | 3 – 12 |
| Mittelwert | 5,9 | 5,6 | 6,1 |

Die Anzahl der verabreichten Chemotherapiezyklen und RHT-Behandlungen entsprechen einander in etwa im Vergleich der Gruppe der Patienten mit lokaler Erkrankung ohne Metastasen und der Patientengruppe mit metastasierter Erkrankung.

4.2. Toxizität und Dosisreduktion

Die Auswertung der Toxizität erfolgte anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 4.0 [124].

Es wurde auf die hämatologische Toxizität anhand der erhobenen Parameter Leukozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie geschlossen. Hinsichtlich dieser Parameter waren bei 81 % der Patienten (29 von 36 Patienten) Auswertungen möglich. Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der aufgetretenen hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3 und 4 (ausgeprägte und lebensbedrohliche Nebenwirkungen) nach CTCAE, Version 4.0. Es erlitten 31 % der auswertbaren Patienten (9 von 29 Patienten) eine hämatologische Toxizität Grad 3 oder 4. Chemotherapie-assoziierte Todesfälle waren nicht dokumentiert.

Tabelle 12: Toxizität anhand der CTCAE-Kriterien

| | Gesamt | Lokal | Metastasiert |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Patientenanzahl | n=29 (100 %) | n=10 (100 %) | n=19 (100 %) |
| Hämatologische Toxizität | | | |
| Grad 3 | 4 (14 %) | 4 (40 %) | 0 (0 %) |
| Grad 4 | 5 (17 %) | 1 (10 %) | 4 (21 %) |

Die Hyperthermiebehandlungen wurden gut toleriert. Beschriebene, geringe Nebenwirkungen der Hyperthermiebehandlung waren unter anderem leichte Schmerzen und Bolusdruck.

Wie bereits erwähnt, erhielt das Gesamtkollektiv (n=36) insgesamt 113 Zyklen der Chemotherapie mit EDIC, im Median wurden 4 Zyklen (Spanne 1 – 6) durchgeführt. Aufgrund der zur Verfügung gestellten Daten konnten nicht alle Patienten bezüglich der erhaltenen Dosis ausgewertet werden. Bei 81 % der Patienten (29 von 36 Patienten) konnte die Dosis von EDIC nachvollzogen werden. Bei einem Großteil der Patienten konnte die geplante Chemotherapiedosis von Epirubicin 90 mg/m² KOF an Tag 1 und Dacarbazin 250 mg/m² KOF an Tag 1 bis 5 nicht in allen erfolgten Zyklen in voller Dosis verabreicht werden. Lediglich 9 der 29 auswertbaren Patienten erhielten über alle Zyklen die volle Dosis EDIC, das entspricht einem Prozentsatz von 31 %. Dosisreduktionen sind dabei sowohl für Epirubicin als auch für Dacarbazin beschrieben. Ursächlich für die Dosisreduktion waren dabei unter anderem oben aufgeführte Nebenwirkungen, jedoch vor allem die Tatsache, dass die Patienten bereits ausgeprägt chemotherapeutisch im Vorfeld behandelt worden waren und so die kumulative Anthrazyklindosis nahezu erreicht hatten.

4.3. Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wurde analog der RECIST-Kriterien, wie unter 3.6. näher erläutert, bewertet. Tabelle 13 gibt einen Überblick über das Tumoransprechen.

Tabelle 13: Tumoransprechen

| | Gesamt | Lokal | Metastasiert |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| Patientenanzahl | n=36 (100 %) | n=15 (100 %) | n=21 (100 %) |
| Vollremission (CR) | 2 (6 %) | 1 (7 %) | 1 (5 %) |
| Teilremission (PR) | 6 (17 %) | 2 (13 %) | 4 (19 %) |
| Stabile Erkrankung (SD) | 10 (28 %) | 4 (27 %) | 6 (29 %) |
| Progress (PD) | 18 (50 %) | 8 (53 %) | 10 (48 %) |
| Ansprechrate (ORR=CR+PR) | 8 (22 %) | 3 (20 %) | 5 (24 %) |
| Progressionsstopprate (PA/BCR=CR+PR+SD) | 18 (50 %) | 7 (47 %) | 11 (52 %) |

Bei allen Patienten lagen bei Therapiebeginn mit EDIC+RHT messbare Läsionen vor. Patienten mit nicht messbaren Läsionen, wie beispielsweise aufgrund einer kompletten Tumorresektion vor Therapiebeginn mit EDIC+RHT waren bereits im Rahmen der Patientenselektion ausgeschlossen worden.

Im Gesamtkollektiv konnte eine Progressionsstopprate (Progression Arrest, PA, oder Best clinical response, BCR) von 50 % erzielt werden. Davon konnte bei 2 Patienten (6 %) eine Vollremission, bei 6 Patienten (17 %) eine Teilremission und bei 10 Patienten (28 %) eine Stabilisierung der Erkrankung verzeichnet werden. Die Ansprechrate (Objective response rate, ORR) liegt bei 22 %. 18 Patienten (50 %) erlitten einen Progress.

4.4. Überlebensanalysen

Im Folgenden wird auf das Überleben anhand von Kaplan-Meier-Kurven eingegangen. Dabei wird zwischen dem Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), dem lokal progressionsfreien Überleben (Local Progression Free Survival, LPFS) und dem progressionsfreien Überleben (Progression Free Survival, PFS) unterschieden. Ausgangspunkt der Berechnungen ist der Beginn der Therapie mit EDIC+RHT.

Neben der Darstellung des Überlebens im Gesamtkollektiv erfolgten auch umfangreiche Vergleiche der Überlebenszeiten innerhalb verschiedener Subgruppen, um mögliche

Unterschiede herauszuarbeiten. Im Folgenden werden die Überlebenskurven bezüglich des Metastasierungsstatus, der Histologie, des Gratings und der Anzahl der zytostatischen Vortherapien verglichen.

4.4.1. Überleben Gesamtkollektiv

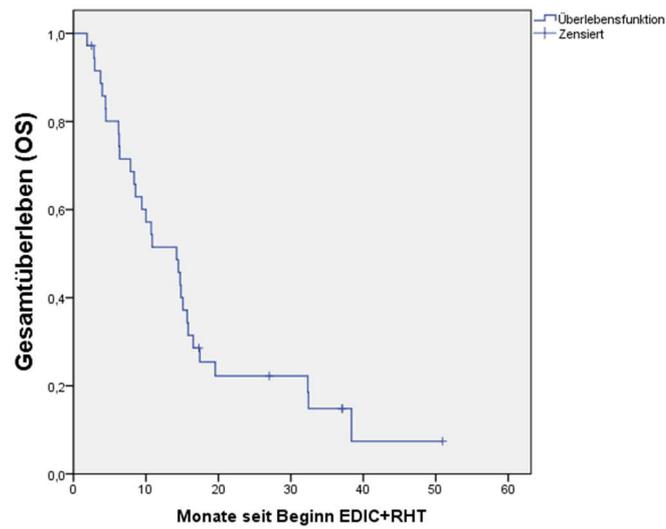
In den folgenden Abbildungen sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtkollektiv bezüglich Gesamtüberleben, lokal progressionsfreiem Überleben und insgesamt progressionsfreiem Überleben dargestellt.

Das mediane Gesamtüberleben im Gesamtkollektiv beträgt 14,2 Monate (95 %-Konfidenzintervall, KI, 8,8 - 19,7 Monate).

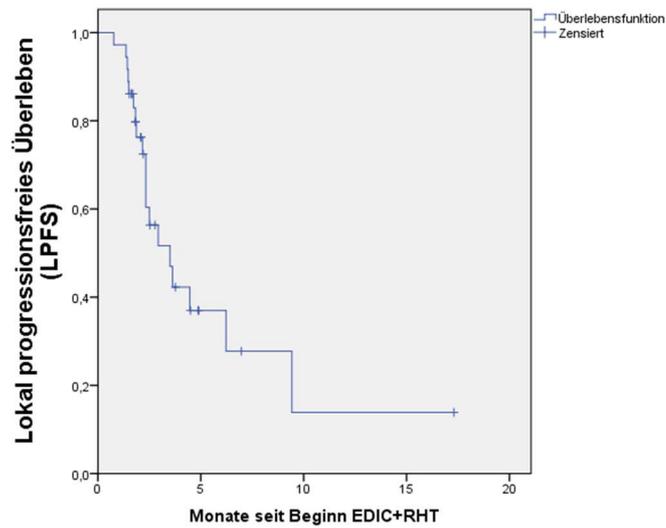
Das lokal progressionsfreie Überleben für das Gesamtkollektiv liegt im Median bei 3,5 Monaten (95 %- KI 1,9 - 5,1 Monate).

Das mediane progressionsfreie Überleben im Gesamtkollektiv beträgt 2,9 Monate (95 %-KI 1,2 – 4,7 Monate).

A



B



C

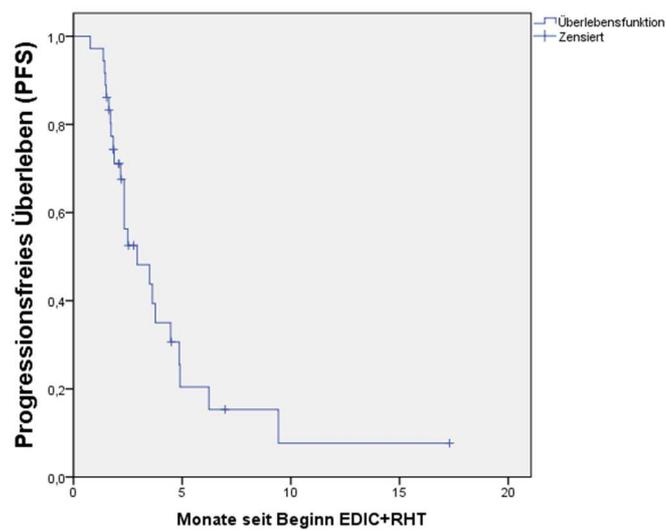


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven Gesamtkollektiv, **A** Gesamtüberleben, **B** lokal progressionsfreies Überleben und **C** progressionsfreies Überleben

4.4.2. Überleben in Abhängigkeit des Metastasierungsstatus

In den folgenden Abbildungen werden die Überlebenszeiten von Patienten mit metastasierter Grunderkrankung und nicht-metastasierter Erkrankung verglichen. Bei metastasierten Patienten beträgt das mediane Gesamtüberleben nach Beginn der Therapie mit EDIC+RHT 14,7 Monate (95 %-Konfidenzintervall 13,9 – 15,5 Monate). Dagegen überleben nicht-metastasierte Patienten im Median tendenziell etwas kürzer mit 10,0 Monaten (95 %-Konfidenzintervall 4,1 – 15,9 Monate). Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,390$).

Im Hinblick auf das lokal progressionsfreie Überleben ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,025$) zugunsten eines länger anhaltenden Überlebens der Patienten mit Metastasen. Im Median beträgt das lokal progressionsfreie Überleben von nicht-metastasierten Patienten 2,3 Monate (95 %-Konfidenzintervall 2,1 – 2,6 Monate) im Vergleich zu 9,4 Monaten (95 %-Konfidenzintervall 2,5 – 16,4 Monate) bei metastasierten Patienten.

Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ergibt sich bei einem p-Wert von 0,147 kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

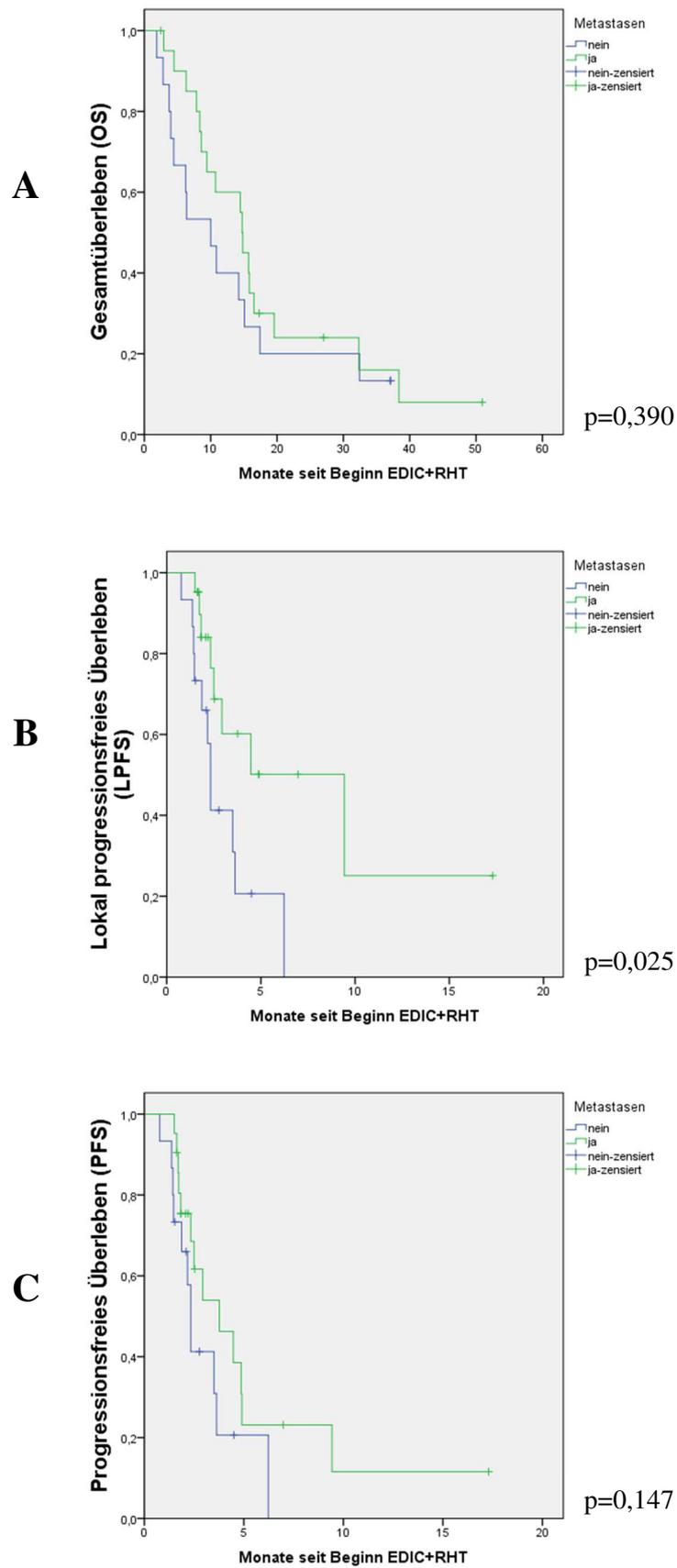


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des Metastasierungsstatus, **A** Gesamtüberleben, **B** lokal progressionsfreies Überleben und **C** progressionsfreies Überleben

4.4.3. Überleben in Abhängigkeit der Histologie

Eine Überlebensanalyse erfolgte auch in Abhängigkeit der Histologie, um so einen möglichen Überlebensvorteil bestimmter histologischer Subtypen herauszuarbeiten. Tabelle 14 gibt einen Überblick über das unterschiedliche mediane Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Histologie. Zwischen den häufigsten Subentitäten (Leiomyosarkom, Liposarkom, NOS und andere Subtypen) konnte im Gesamtüberleben keine signifikant unterschiedliche Überlebenszeit gezeigt werden ($p=0,674$). Tendenziell scheint ein Überlebensvorteil unter der Therapie der Patienten mit NOS und Liposarkomen zu bestehen.

Tabelle 14: Medianes Gesamtüberleben und 95 %-Konfidenzintervalle in Abhängigkeit der Histologie

| | Medianes Gesamtüberleben (Monate) | 95 %-Konfidenzintervall (Monate) |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Leiomyosarkom | 10,7 | 4,4 – 17,1 |
| NOS | 14,5 | 4,9 – 24,1 |
| Andere | 7,9 | 4,0 – 11,7 |
| Liposarkom | 15,8 | 15,5 – 16,2 |

Hinsichtlich des lokal progressionsfreien Überlebens und progressionsfreien Überlebens ergeben sich für die einzelnen histologischen Subtypen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

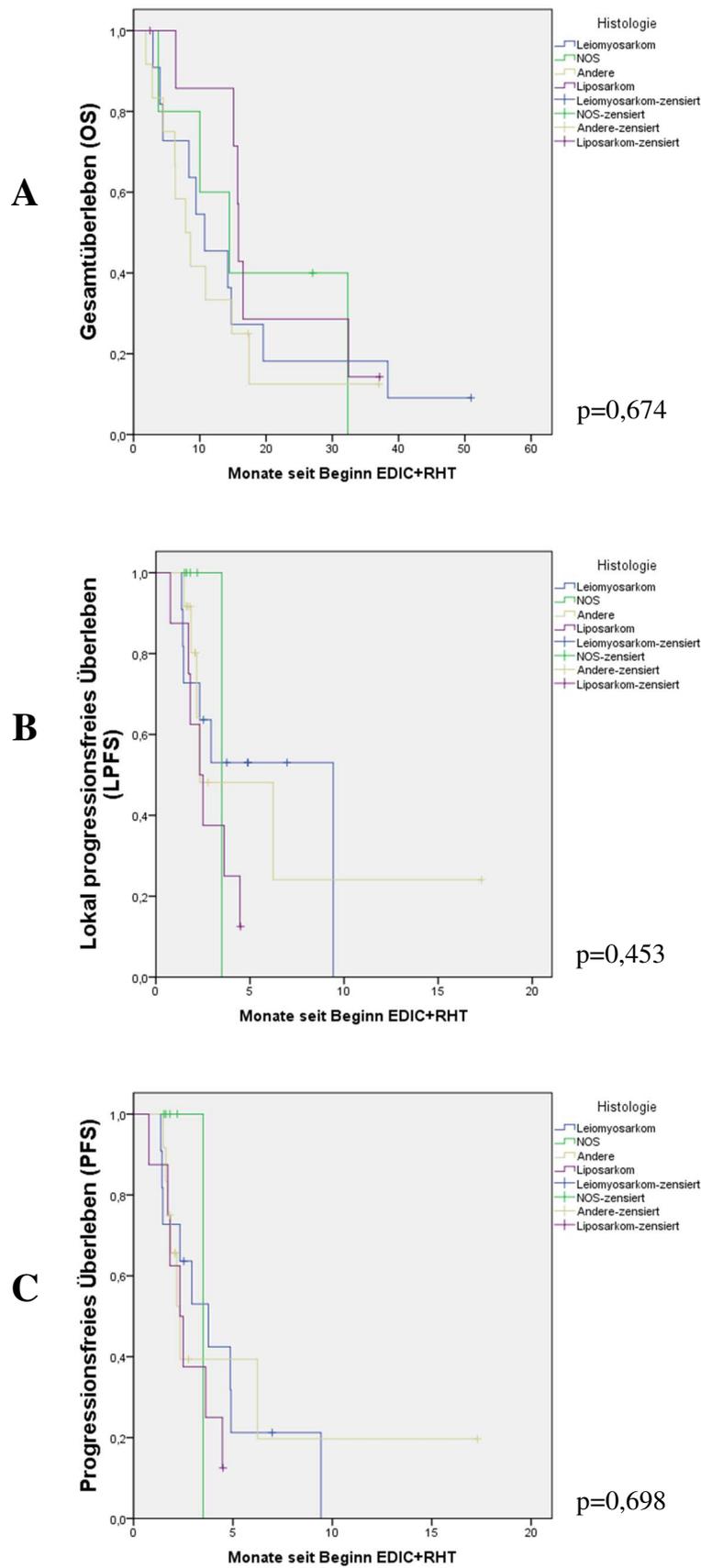


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des histologischen Subtyps, **A** Gesamtüberleben, **B** lokal progressionsfreies Überleben und **C** progressionsfreies Überleben

4.4.4. Überleben in Abhängigkeit des Gradings

In den folgenden Abbildungen werden die Überlebenskurven von Patienten mit mäßig differenzierten Tumoren (G2) mit schlecht differenzierten Tumoren (G3) verglichen. In der Patientengruppe der G2-Tumore beträgt das mediane Gesamtüberleben nach Beginn der Therapie mit EDIC+RHT 14,2 Monate (95 %-Konfidenzintervall 7,1 – 21,4 Monate). Patienten mit G3-Tumoren überleben im Median 14,5 Monate (95 %-Konfidenzintervall 5,5 – 23,4 Monate). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p=0,274$).

Bezüglich des lokal progressionsfreien Überlebens ergibt sich für die Patientengruppe mit G2-Tumoren eine Überlebenszeit von 2,9 Monaten im Median (95 %-KI 1,5 – 4,4 Monate), für die Patientengruppe mit G3-Tumoren beträgt die Überlebenszeit 3,6 Monate im Median (95 %-KI 0,9 – 6,4 Monate). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p=0,762$).

Betrachtet man das progressionsfreie Überleben, ergibt sich für die Patientengruppe mit G2-Tumoren im Median eine Überlebenszeit von 2,9 Monaten (95 %-KI 2,0 – 3,9 Monate), für die Patientengruppe mit G3-Tumoren beträgt die mediane Überlebenszeit 3,6 Monate (95 %-KI 1,6 – 5,6 Monate). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p=0,875$).

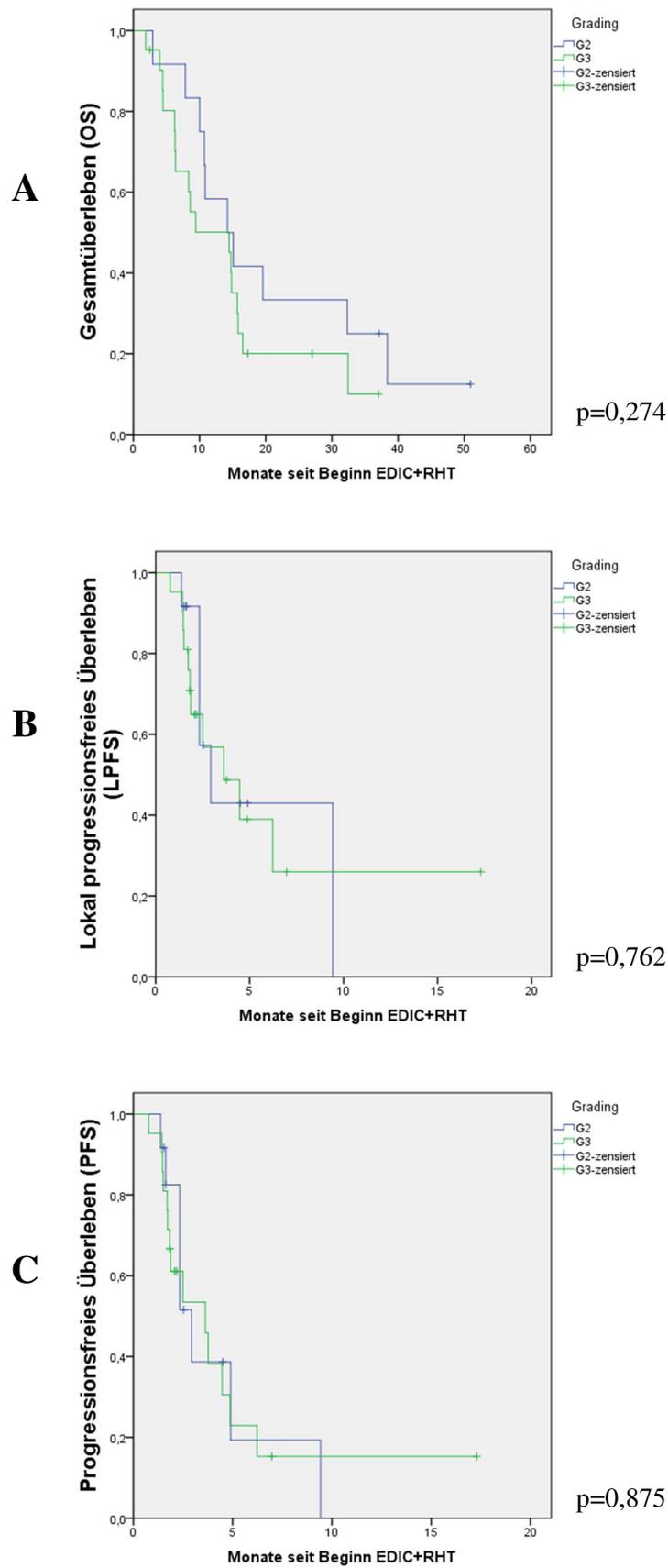


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des Tumorgradings, **A** Gesamtüberleben, **B** lokal progressionsfreies Überleben und **C** progressionsfreies Überleben

4.4.5. Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der zytostatischen Vortherapien

Es folgt der Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten in Abhängigkeit der Anzahl der verschiedenen Chemotherapie-Regime in der Vorgeschichte. Dafür werden zwei Patientengruppen unterschieden: „Secondline“ bezeichnet die Patientengruppe, bei der die Chemotherapie mit EDIC eine Zweitlinientherapie darstellt. Unter „Furtherline“ werden die Patienten zusammengefasst, die vor Beginn der Chemotherapie mit EDIC bereits zwei oder mehr als zwei verschiedene Chemotherapieregime erhalten haben.

In Bezug auf das mediane Gesamtüberleben ergibt sich im Vergleich dieser beiden Patientengruppen ein hoch statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$). In der Patientengruppe, die EDIC als Secondline-Therapie erhalten haben, beträgt das mediane Gesamtüberleben nach Beginn der Therapie mit EDIC+RHT 32,4 Monate (95 %-Konfidenzintervall 13,9 – 60,0 Monate). Patienten der Gruppe „Furtherline“ überleben dagegen im Median nur 10,0 Monate (95 %-Konfidenzintervall 6,7 – 13,3 Monate).

Vergleicht man das mediane lokal progressionsfreie Überleben, ergibt sich für die Gruppe „Secondline“ mit 9,4 Monaten (95 %-KI 2,2 – 16,7 Monate) erneut eine tendenziell längere Überlebenszeit als für Patienten der Gruppe „Furtherline“, die nur 2,9 Monate (95 %-KI 1,9 – 4,0 Monate) beträgt. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,242$).

Ähnlich verhält es sich für das progressionsfreie Überleben. Das progressionsfreie Überleben liegt für die Patientengruppe „Secondline“ im Median bei 4,9 Monaten (95 %-KI 1,9 – 7,8 Monate), für die Patientengruppe „Furtherline“ beträgt die mediane Überlebenszeit 2,5 Monate (95 %-KI 1,6 – 3,4 Monate). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ($p=0,136$).

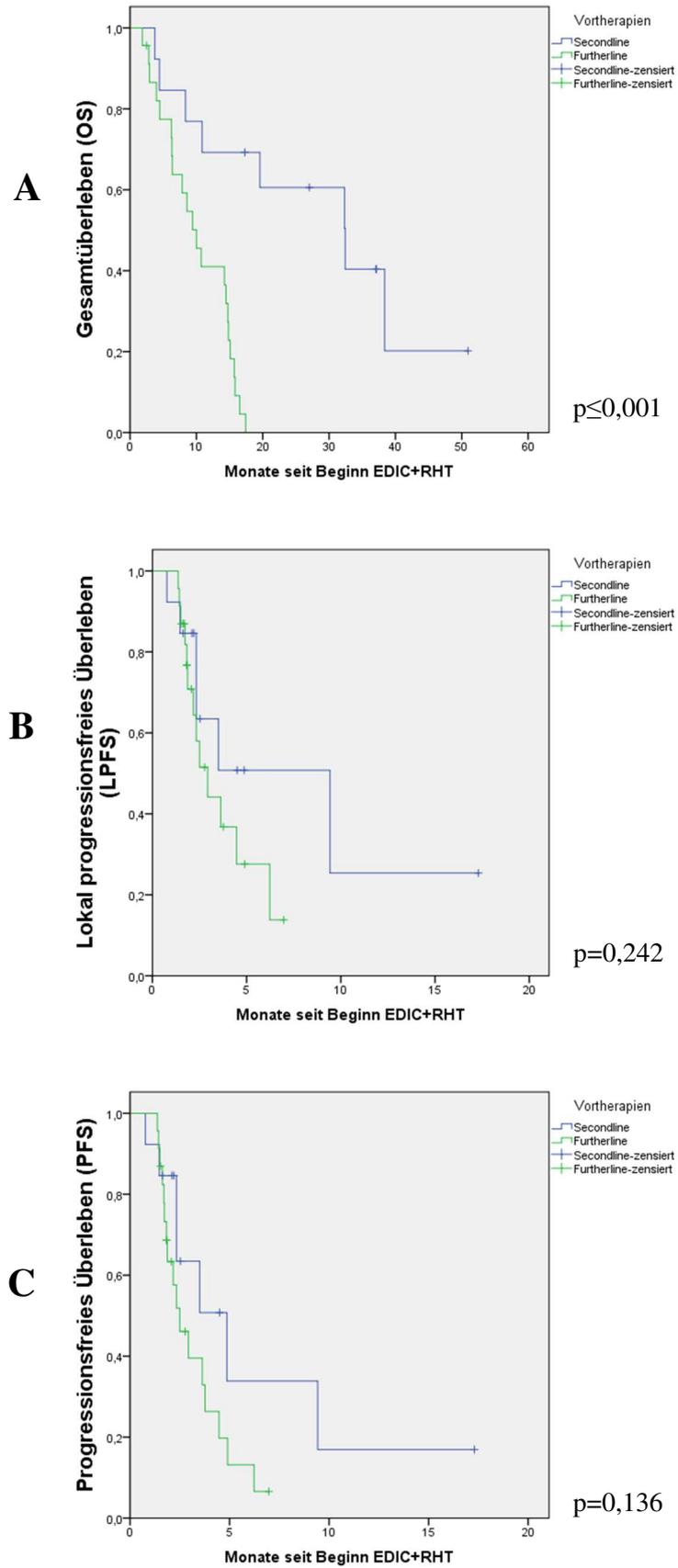


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit der Anzahl der Vortherapien, **A** Gesamtüberleben, **B** lokal progressionsfreies Überleben und **C** progressionsfreies Überleben

4.4.6. Progressionsfreie Überlebensraten (PFR)

Zur Evaluation der Therapie bezüglich der Wirksamkeit ist die Errechnung der progressionsfreien Überlebensrate nach definierten Zeitpunkten (3 und 6 Monaten) nach Van Glabbeke notwendig, so dass ein Vergleich mit anderen Chemotherapien erfolgen kann. Daher werden die progressionsfreien Überlebensraten nach 3 und 6 Monaten in diesem Unterpunkt explizit dargestellt. Für das Gesamtkollektiv lag die progressionsfreie Rate nach drei Monaten (PFR₃) bei 48 %, nach sechs Monaten (PFR₆) bei 20 %. Die Werte wurden auch für die Subgruppe der metastasierten und nicht-metastasierten Patienten errechnet und sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Progressionsfreie Überlebensraten nach 3 und 6 Monaten (PFR₃+PFR₆) [123]

| | PFR₃ (%) | PFR₆ (%) |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Van Glabbeke | ≥ 40 | ≥ 15 |
| EDIC+RHT (vorliegende Analyse) | | |
| Gesamt (n=36) | 48 | 20 |
| Lokal (n=15) | 41 | 21 |
| Metastasiert (n=21) | 54 | 23 |

4.4.7. Ausblick: Überleben der progressionsfreien Patienten nach EDIC+RHT in Abhängigkeit der nachfolgenden Therapie

Betrachtet man die Gründe für die Therapiebeendigung von EDIC+RHT, so zeigt sich folgende Verteilung: bei 58 % der Patienten (21 von 36 Patienten) erfolgte die Therapiebeendigung aufgrund eines Progress oder eines progressassozierten Todesfalls. Bei 42 % (15 von 36 Patienten) musste die Therapie mit EDIC aufgrund des Erreichens der kumulativen Anthrazyklindosis beendet werden, ohne dass ein Progress dokumentiert wurde.

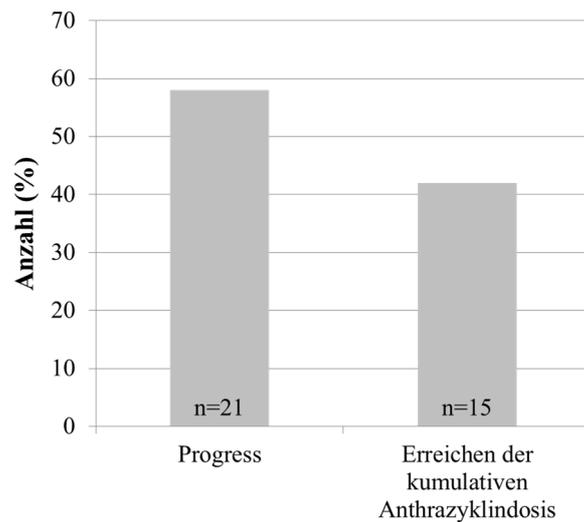


Abbildung 8: Therapieende

Folgende Analyse konzentriert sich auf die in Abbildung 8 dargestellten Patienten, bei denen das Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis das Therapieende von EDIC+RHT darstellt, ohne dass es zu einem Progress kam. Ziel dieser Analyse ist es zu untersuchen, ob eine Fortführung der Chemotherapie mit Dacarbazin nach Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis sinnvoll erscheint. Nach Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis wurde wie folgt verfahren (siehe Abbildung 9): 6 Patienten wurden auf eine Chemotherapie mit Dacarbazin umgestellt und erhielten nach Abschluss der Therapie mit EDIC im Median 4 Zyklen DTIC (Spanne: 1 – 6, Mittelwert 3,5 Zyklen). Bei 4 Patienten wurde eine „watchful-waiting-Strategie“ im Sinne einer Therapiepause verfolgt. 5 Patienten wurden auf eine andere Chemotherapie umgestellt, davon 3 Patienten auf „Mini-ICE“, 1 Patient erhielt eine zytostatische Therapie nach dem „Hensley“-Schema, 1 Patient eine Hochdosis-Ifosfamidtherapie.

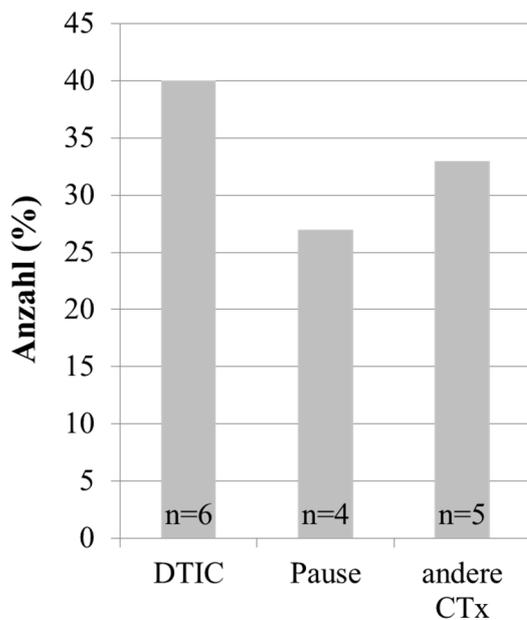


Abbildung 9: Fortführung der Therapie bei Patienten ohne Progress nach Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis

Patienten, die eine nachfolgende Therapie mit DTIC erhalten haben, scheinen im Median mit 12,8 Monaten (95 %-KI 10,3 – 15,2 Monate) etwas länger zu überleben als Patienten, bei denen keine weitere Therapie erfolgte (8,5 Monate, 95 %-KI 0,0 – 30,0 Monate). Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,637$).

Auch im Hinblick auf das lokal progressionsfreie Überleben ergibt sich ein Überlebensvorteil für Patienten, die mit DTIC nach Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis behandelt worden sind, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,442$).

Anders verhält es sich beim progressionsfreien Überleben. Patienten, die eine andere nachfolgende Chemotherapie erhalten haben, scheinen im Median länger zu überleben, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,836$).

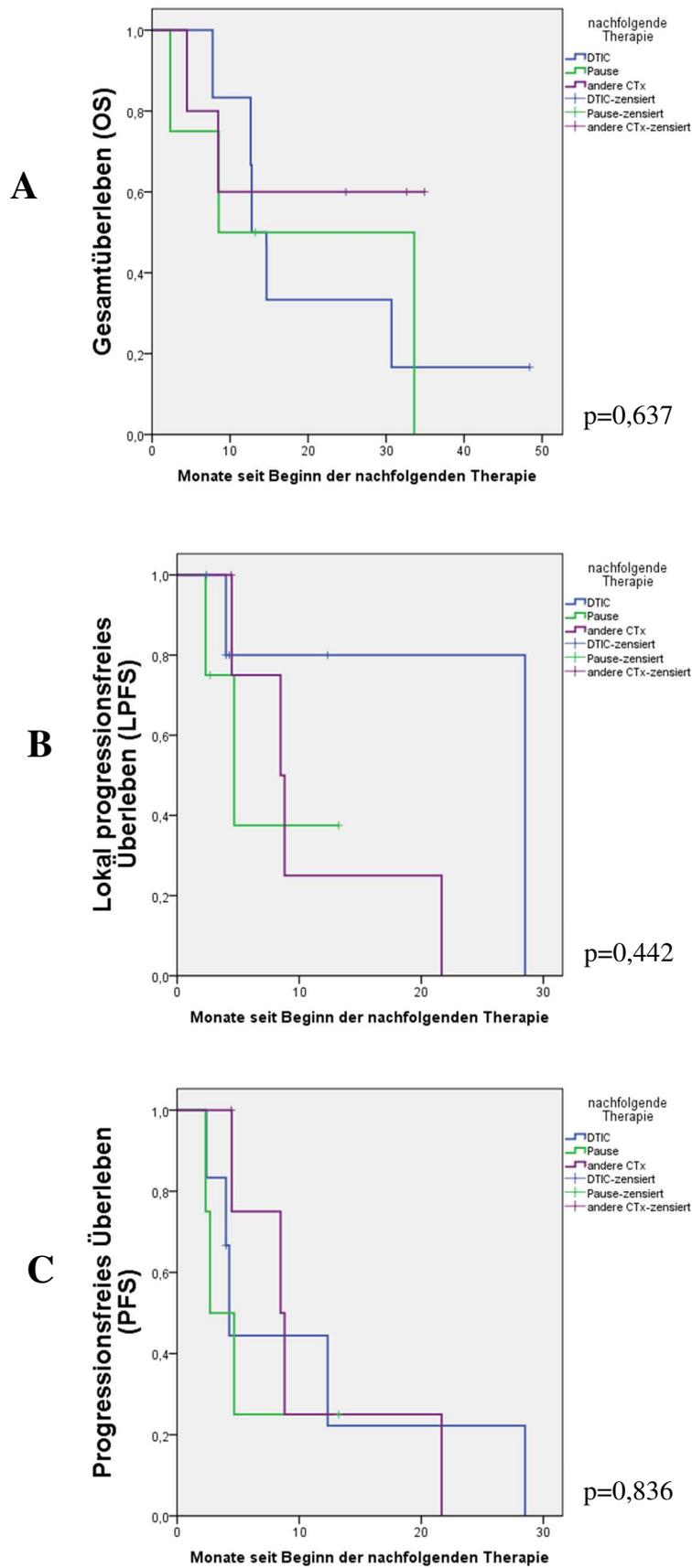


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit der nachfolgenden Therapie, **A** Gesamtüberleben, **B** lokal progressionsfreies Überleben und **C** progressionsfreies Überleben

5. Diskussion

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Weichteilsarkom haben eine infauste Prognose. Besonders für Anthrazyklin-refraktäre Patienten gestaltet sich die Situation schwierig, da die Auswahl an Zweitlinienchemotherapien begrenzt ist und mit teils erheblichen Toxizitäten einhergeht. Desweiteren stellt die Therapieresistenz von Weichteilsarkomen einen limitierenden Faktor dar. Daher hat die Suche nach wirksamen Therapiealternativen eine hohe Wichtigkeit.

Im Jahr 1991 wurde von Lopez et al. die Kombination von Epirubicin und Dacarbazin (EDIC) in der Therapie des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Weichteilsarkoms veröffentlicht. Ein Großteil (89 %) der von Lopez et al. ausgewerteten Patienten war nicht chemotherapeutisch vorbehandelt, somit stellte EDIC bei einem Großteil der Patienten die Erstlinienchemotherapie dar. Unter dieser Therapie konnte bei 9 Patienten (17 %) eine komplette Remission bewirkt werden, bei 16 Patienten (31 %) kam es zu einer Teilremission, was einer hohen Ansprechrate von 48 % entsprach. Eine Tumorkontrolle konnte zusätzlich bei 16 Patienten (31 %) erreicht werden [95].

Weitere Studien zu Epirubicin in Kombination mit Dacarbazin in der Behandlung des fortgeschrittenen Weichteilsarkoms, insbesondere als Zweitlinientherapie, existieren aktuell nicht.

In einer großen Phase-III-Studie wurde für Patienten mit einem Hochrisiko-Weichteilsarkom für die Anwendung der regionalen Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie ein Vorteil bezüglich des lokal progressionsfreien Überlebens und des krankheitsfreien Überlebens beschrieben [111]. Diese Ergebnisse sind Bestandteil der aktuellen ESMO-Leitlinie [18].

In der vorliegenden Analyse wurde ein Therapiekonzept mit Epirubicin und Dacarbazin als Zweit- oder Mehrlinientherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie vorgestellt. Es handelt sich dabei um eine retrospektive Analyse. Ziel der Analyse ist es, die Wirksamkeit von EDIC in Kombination mit RHT in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Weichteilsarkoms zu überprüfen.

5.1. Vergleich mit Van Glabbeke et al.

Eine Wirksamkeitsbeurteilung anhand der progressionsfreien Raten nach 3 und nach 6 Monaten ist besonders für die hier vorliegende Arbeit sinnvoll, da es sich beim lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Weichteilsarkom um eine größtenteils palliative Therapie handelt, in der das Verlängern der progressionsfreien Überlebenszeit im Sinne einer möglichst lange erhaltenen Lebensqualität primäres Therapieziel darstellt.

Die Wirksamkeit der Behandlung soll anhand der im Jahr 2002 von Van Glabbeke et al. veröffentlichten Referenzwerte zur progressionsfreien Überlebensrate nach 3 und nach 6 Monaten überprüft werden. Van Glabbeke et al. werteten dabei mehrere von der EORTC untersuchte, prospektive Studien zur chemotherapeutischen Behandlung von Weichteilsarkomen aus, die sich sowohl auf vorbehandelte als auch auf chemo-naive Patienten beziehen. Es wurden nach Van Glabbeke et al. Referenzwerte zur progressionsfreien Überlebensrate nach 3 und nach 6 Monaten festgelegt, anhand derer eine Therapie als wirksam oder unwirksam definiert werden kann. Die Referenzwerte für eine wirksame Zweitlinientherapie betragen demnach für die progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Monaten ($PFR_3 \geq 40\%$) und nach sechs Monaten ($PFR_6 \geq 15\%$) [123]. Die in dieser Analyse untersuchte Studienpopulation erfüllt mit einer PFR_3 von 48% und mit einer PFR_6 von 20% die Van Glabbeke-Kriterien.

5.1.1. Patientenpopulation

Um Rückschlüsse über die Wirksamkeit der Therapie anhand der nach Van Glabbeke et al. veröffentlichten Referenzwerte zu ziehen, ist ein Vergleich der beiden Patientenpopulationen notwendig. In beiden Patientenpopulationen liegt bereits eine Anthrazyklin-refraktäre Erkrankung vor. Im Vergleich der in dieser Analyse untersuchten Patientenpopulation mit der Van Glabbeke-Population ergeben sich auch bezüglich Alter, Geschlecht, Histologie und Metastasierungsstatus im Bezug auf die Leber keine relevanten Unterschiede. Wie bei Van Glabbeke, so sind auch bei der hier untersuchten Population die häufigsten Subentitäten das Lipo-, Leiomyosarkom und undifferenzierte pleomorphe Sarkom NOS. Bei Van Glabbeke wird der Metastasierungsstatus nur im Hinblick auf eine Lebermetastasierung angegeben, der Anteil der insgesamt metastasierten Patienten bleibt unklar. Dies ist am ehesten damit zu erklären, dass insbesondere Patienten mit Lebermetastasen eine schlechtere Prognose haben.

Unterschiedlich ist der Status vor Beginn der Behandlung: In der Patientenpopulation bei Van Glabbeke und auch in den gängigen Studien wird als Einschlusskriterium ein Progress der Erkrankung vor Beginn der Therapie gefordert. In der vorliegenden Analyse wurde als Einschlusskriterium aufgrund der geringen Fallzahl lediglich eine messbare Erkrankung zum Behandlungsbeginn mit EDIC+RHT gewählt, jedoch wurde bei 81% der Patienten (31 der 36 Patienten) ein Progress analog der RECIST-Kriterien dokumentiert. Desweiteren ist hervorzuheben, dass bei allen 8 Therapieansprechern (Patienten mit Vollremission und Teilremission) ein Progress der Erkrankung vor EDIC+RHT analog der RECIST-Kriterien vorlag.

Die Studienpopulation ist somit mit der von Van Glabbeke untersuchten Population vergleichbar. Daher sind Schlussfolgerungen zur Aussage über die Wirksamkeit möglich.

5.1.2. Vergleich der progressionsfreien Raten (PFR₃ und PFR₆)

Van Glabbeke et al. fordern folgende Werte, damit eine Zweitlinientherapie als wirksam eingestuft werden kann: progressionsfreie Rate nach drei Monaten (PFR₃) $\geq 40\%$ und nach sechs Monaten (PFR₆) $\geq 15\%$. Das hier untersuchte Behandlungsregime EDIC+RHT erfüllt mit einer PFR₃ von 48 % und mit einer PFR₆ von 20 % diese Kriterien. Somit ist die Chemotherapie Epirubicin und Dacarbazin in Kombination mit regionaler Hyperthermie als klinisch aktiv anzusehen.

Vergleicht man die progressionsfreien Überlebensraten nach 3 Monaten von metastasierten und nicht-metastasierten Patienten, so erzielen wider Erwarten bereits metastasierte Patienten mit einer PFR von 54 % nach drei Monaten im Vergleich zu nicht-metastasierten Patienten mit einer PFR von 41 % höhere Werte. Grund dafür könnte ein höherer Anteil an G3-Sarkomen in der Population der metastasierten Patienten (67 % vs. 53%) sein, die besser auf eine zytostatische Behandlung als G2-Sarkome (33 % vs. 47 %) anzusprechen scheinen, wie in einer großen retrospektiven Studie von Italiano et al. publiziert wurde [47]. Zu erwähnen ist auch, dass sich bezüglich der progressionsfreien Überlebensraten nach 6 Monaten der Unterschied zwischen der Population mit metastasierter und nicht-metastasierter Erkrankung ausgleicht (23 % versus 21 %). Eine weiterführende Analyse gestaltet sich besonders im Hinblick auf die geringe Fallzahl schwierig und erscheint nicht sinnvoll. Jedoch verdeutlicht diese Analyse, dass die Kombination von EDIC+RHT sowohl für Patienten mit lokal fortgeschrittener, als auch für Patienten mit bereits metastasierter Erkrankung Wirksamkeit zeigt.

5.2. Vergleich mit anderen Zweit- und Mehrlinientherapien

Tabelle 16 gibt einen Überblick über aktuell gängige Zweit- und Mehrlinientherapien in der Behandlung von lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Weichteilsarkomen.

Tabelle 16: Zweit- und Mehrlinientherapien bei Weichteilsarkomen

| | OR (%) | PA (%) | PFR₃ (%) | PFR₆ (%) | OS (Median, Monate) | Referenz |
|--|---------------|---------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| HD-Ifosfamid | 33 | 55 | - | - | 12 | Le Cesne et al. (1995) |
| Trabectedin | - | - | 51 | 35 | 14 | Demetri et al. (2009) |
| Gemcitabin + Docetaxel | 16 | 70 | - | - | 18 | Maki et al. (2007) |
| Gemcitabin + Dacarbazin | 12 | 49 | 56 | - | 17 | Garcia-Del-Muro et al. (2011) |
| Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid +/-RHT | 20 | 45 | 60 | 45 | 15 | Fiegl et al. (2004) |
| Dacarbazin | 8 | 20 | 25 | 20 | 13 | Zucali et al. (2008) |
| Eribulin | - | - | 33 | - | 14 | Schoeffski et al. (2016) |
| Pazopanib | - | - | - | - | 12 | Van der Graaf et al. (2012) |
| EDIC + RHT | 22 | 50 | 48 | 20 | 14 | Vorliegende Analyse |

Im Vergleich mit anderen, derzeit gängigen Zweit- und Mehrlinientherapien stellt sich die Kombination von EDIC mit regionaler Hyperthermie als mögliche, wirksame Therapieoption dar, die jedoch neueren Therapieansätzen unterlegen ist. Im Vergleich der progressionsfreien Raten nach 3 und 6 Monaten erzielen Trabectedin, die Kombination aus Gemcitabin/Dacarbazin und die Kombination aus Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid bessere Werte. Vor allem die Kombination aus Gemcitabin/Docetaxel und die Kombination aus Gemcitabin/Dacarbazin scheinen bezüglich des Gesamtüberlebens einen höheren Überlebensvorteil zu bewirken.

5.3. Subgruppenanalyse

Mit dem Ziel, Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie mit EDIC+RHT besonders profitieren, wurden ausführliche Subgruppenanalysen, unter anderem bezüglich Metastasierungsstatus, Histologie, Grading und Anzahl der zytostatischen Vortherapien durchgeführt.

Bezüglich des Metastasierungsstatus ergab sich ein signifikanter Unterschied im lokal progressionsfreien Überleben zugunsten eines länger anhaltenden Überlebens der Patienten mit Metastasen im Vergleich zu nicht-metastasierten Patienten (9,4 Monate im Median bei metastasierten Patienten vs. 2,3 Monate bei nicht-metastasierten Patienten). Auch im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben scheint ein Überlebensvorteil für metastasierte Patienten zu bestehen, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Grund dafür könnte, wie auch bei den progressionsfreien Raten nach 3 und nach 6 Monaten, ein höherer Anteil an G3-Sarkomen in der Population der metastasierten Patienten sein (67 % vs. 53%), die besser auf eine zytostatische Behandlung als G2-Sarkome (33 % vs. 47 %) anzusprechen scheinen.

Bezüglich Histologie und Grading konnten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben, lokal progressionsfreiem und insgesamt progressionsfreiem Überleben dokumentiert werden. Jedoch scheint die Anzahl der zytostatischen Vortherapien einen Effekt auf das Gesamtüberleben zu haben. In der Patientengruppe, die EDIC als Zweitlinien-Therapie erhalten hat, beträgt das mediane Gesamtüberleben nach Beginn der Therapie mit EDIC+RHT 32,4 Monate. Patienten, die EDIC+RHT erst als Dritt-/Mehrlinientherapie erhalten haben, überleben dagegen im Median nur 10,0 Monate. Auch für das lokal progressionsfreie und insgesamt progressionsfreie Überleben werden höhere Werte erzielt, die jedoch statistisch nicht signifikant sind. Diese Ergebnisse sind möglicherweise durch eine abnehmende Chemosensibilität zu erklären, könnten aber auch darauf zurückzuführen sein, dass Patienten, die EDIC+RHT als Mehrlinientherapie erhalten haben, sich bereits in einem fortgeschrittenerem Krankheitsstadium befinden, als Patienten, die EDIC+RHT als Zweitlinientherapie erhalten haben.

Patienten, die unter Therapie mit EDIC+RHT nicht progredient waren, bei denen jedoch aufgrund des Erreichens der kumulativen Anthrazyklindosis die Therapie nicht fortgeführt werden konnte, scheinen von einer Fortführung der Therapie mit Dacarbazin

zu profitieren. Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant. Rückschlüsse können aufgrund der sehr geringen Fallzahl daraus nicht gezogen werden.

Aufgrund der geringen Patientenzahl und unter Berücksichtigung einer rein retrospektiven Analyse können aus den Ergebnissen keine statistisch signifikanten Schlussfolgerungen gezogen werden. Dennoch kann festgestellt werden, dass die Kombination von regionaler Hyperthermie mit Epirubicin und Dacarbazin sowohl für Patienten mit lokaler, als auch metastasierter Erkrankung, klinisch aktiv und durchführbar ist.

Bei 31 % der Patienten wurde eine hämatologische Toxizität Grad 3 und 4 nach CTCAE (Version 4.0) dokumentiert. Chemotherapie-assoziierte Todesfälle wurden nicht festgestellt. Bezüglich der aufgetretenen hämatologischen Toxizitäten scheint die Therapie also akzeptabel zu sein. Die Hyperthermiebehandlungen wurden gut vertragen.

6. Zusammenfassung

Weichteilsarkome stellen mit einer Inzidenz von 4-5 Neuerkrankungen pro 100.000 Erwachsene in Europa eine seltene Erkrankung dar [4]. Bei Erwachsenen machen sie lediglich einen Prozentsatz von 1 % der Krebsneuerkrankungen aus [2]. Umso schwieriger gestaltet sich daher die Definition von einheitlichen Therapiestandards. Goldstandard ist eine R0-Resektion [18]. Oft ist das jedoch aufgrund einer verspäteten Diagnosestellung bei unentdecktem Tumorwachstum oder aufgrund anatomischer Gegebenheiten nicht mehr möglich. Ergänzend stehen Strahlentherapie und zytostatische Therapien zur Verfügung. Als zytostatische Erstlinientherapie wird Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit Ifosfamid empfohlen [56]. Trotz der zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten ist die Prognose infaust. Besonders schwierig gestaltet sich die Situation bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Weichteilsarkom, die auf eine anthrazyklinhaltige Therapie nicht angesprochen haben. Ein einheitlicher Standard zur Zweitlinientherapie existiert nicht. Der additive Nutzen einer Hyperthermiebehandlung konnte gezeigt werden und ist Bestandteil der aktuellen ESMO-Leitlinie [18].

In der hier durchgeführten retrospektiven Analyse wurde überprüft, ob eine Zweit- oder Mehrlinientherapie mit Epirubicin und Dacarbazin in Kombination mit regionaler Hyperthermie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Weichteilsarkom durchführbar und wirksam ist. Dafür wurden die Daten von 36 Patienten, die im Zeitraum von 1999-2010 nach genanntem Schema behandelt wurden, analysiert. Bezüglich der dokumentierten hämatologischen Nebenwirkungen scheint die Therapie akzeptabel zu sein. Die Ansprechrate liegt bei 22 %, ein Progressionsstopp konnte bei 50 % der Patienten erzielt werden. Davon konnte bei 2 Patienten (6 %) eine Vollremission, bei 6 Patienten (17 %) eine Teilremission und bei 10 Patienten (28 %) eine Stabilisierung der Erkrankung verzeichnet werden. 18 Patienten (50 %) erlitten einen Progress. Das Gesamtüberleben beträgt im Median 14,2 Monate, für das lokal progressionsfreie Überleben ergeben sich im Median 3,5 Monate. Die progressionsfreien Raten nach 3 Monaten und nach 6 Monaten liegen bei 48 % und 20 %, somit ist das Schema nach Van Glabbeke [123] klinisch aktiv. Problematisch erweist sich bei der Behandlung nach einer Erstlinientherapie mit Doxorubicin das Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis, die eine Therapielimitation darstellt. Die Ergebnisse der Analyse

Zusammenfassung

legen nahe, dass eine Fortführung der Chemotherapie mit Dacarbazin nach Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis eine Therapieoption darstellt.

7. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2015 - Fachserie 12, Reihe 4. 2017.
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>. Accessed 27 Jun 2018.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7–30. doi:10.3322/caac.21332.
3. Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, Livingstone AS, Franceschi D, Koniaris LG. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg*. 2007;245:952–8. doi:10.1097/01.sla.0000250438.04393.a8.
4. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49:684–95. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.011.
5. Rarecare - Surveillance of rare cancers in Europe. Rationale and questions for consensus. 2008. <http://www.rarecare.eu/rarecancers/rarecancers.asp>. Accessed 27 Jun 2018.
6. Fletcher CDM. WHO classification tumors of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
7. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002;62:1573–7.
8. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 1999;286:2528–31.
9. Eriksson M, Hardell L, Adami HO. Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:486–90.
10. Olsson H. A review of the epidemiology of soft tissue sarcoma. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1999;285:8–10.
11. Samartzis D, Nishi N, Cologne J, Funamoto S, Hayashi M, Kodama K, et al. Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95:222–9. doi:10.2106/JBJS.L.00546.
12. Zahm SH, Fraumeni JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*. 1997;24:504–14.
13. Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ*. 1998;317:93–4.
14. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005;353:701–11. doi:10.1056/NEJMra041866.
15. Reichardt P. Weichteilsarkome und gastrointestinale Stromatumoren. *Internist (Berl)*. 2016;57:245–56. doi:10.1007/s00108-016-0021-2.
16. 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;217:72–7.
17. Misra A, Mistry N, Grimer R, Peart F. The management of soft tissue sarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62:161–74. doi:10.1016/j.bjps.2008.08.018.
18. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018. doi:10.1093/annonc/mdy096.
19. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii102-12. doi:10.1093/annonc/mdu254.

20. Steinau HU, Homann HH, Drücke D, Torres A, Soimaru D, Vogt P. Resektionsmethodik und funktionelle Wiederherstellung bei Weichgewebesarkomen der Extremitäten. *Chirurg.* 2001;72:501–13.
21. van de Luijngaarden, A C M, de Rooy, J W J, Geus-Oei LF de, van der Graaf, W T A, Oyen WJG. Promises and challenges of positron emission tomography for assessment of sarcoma in daily clinical practice. *Cancer Imaging.* 2008;8 Spec No A:S61-8. doi:10.1102/1470-7330.2008.9011.
22. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchere-Vince D, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol.* 2012;23:2442–9. doi:10.1093/annonc/mdr610.
23. Daugaard S. Current soft-tissue sarcoma classifications. *Eur J Cancer.* 2004;40:543–8. doi:10.1016/j.ejca.2003.11.009.
24. Mastrangelo G, Coindre J, Ducimetiere F, Dei Tos, Angelo Paolo, Fadda E, Blay J, et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer.* 2012;118:5339–48. doi:10.1002/cncr.27555.
25. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. 2016. <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>. Accessed 27 Jun 2018.
26. Coindre J. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1448–53. doi:10.1043/1543-2165(2006)130[1448:GOSTSR]2.0.CO;2.
27. Neuville A, Chibon F, Coindre J. Grading of soft tissue sarcomas: From histological to molecular assessment. *Pathology.* 2014;46:113–20. doi:10.1097/PAT.0000000000000048.
28. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, Mussi C, Stacchiotti S, Collini P, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol.* 2009;27:24–30. doi:10.1200/JCO.2008.17.8871.
29. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:869–77. doi:10.1200/jco.1996.14.3.869.
30. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer.* 2001;91:1914–26.
31. Lahat G, Tuvim D, Wei C, Anaya DA, Bekele BN, Lazar AJ, et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2739–48. doi:10.1245/s10434-008-9970-6.
32. Carneiro A, Bendahl P, Engellau J, Domanski HA, Fletcher CD, Rissler P, et al. A prognostic model for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall based on size, vascular invasion, necrosis, and growth pattern. *Cancer.* 2011;117:1279–87. doi:10.1002/cncr.25621.
33. van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. 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;17:150–7. doi:10.1200/jco.1999.17.1.150.
34. Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, Dry SM, Singer S, Kattan MW. Validation of the postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific mortality. *Cancer.* 2004;101:2270–5. doi:10.1002/cncr.20570.

35. Kattan MW, Leung, Denis H Y, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol.* 2002;20:791–6.
36. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, Manola JB, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol.* 1999;17:3252–9. doi:10.1200/jco.1999.17.10.3252.
37. Raut CP, Pisters PWT. Retroperitoneal sarcomas: Combined-modality treatment approaches. *J Surg Oncol.* 2006;94:81–7. doi:10.1002/jso.20543.
38. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, Le Péchoux C, Boulet B, Terrier P, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3350–7. doi:10.1245/s10434-009-0733-9.
39. Blackmon SH, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporciyan AA, Rice DC, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:877-84; discussion 884-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.04.144.
40. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2235–41. doi:10.1016/S0140-6736(02)09292-9.
41. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005;75:48–53.
42. Wendtner C, Delank S, Eich H. Multimodale Therapiekonzepte bei Weichteilsarkomen. *Internist (Berl).* 2010;51:1388–96. doi:10.1007/s00108-010-2672-8.
43. Meric F, Hess KR, Varma, Datla G K, Hunt KK, Pisters, Peter W T, Milas KM, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2002;95:1120–6. doi:10.1002/cncr.10794.
44. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD001419. doi:10.1002/14651858.CD001419.
45. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008;113:573–81. doi:10.1002/cncr.23592.
46. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1045–54. doi:10.1016/S1470-2045(12)70346-7.
47. Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Bonvalot S, Terrier P, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol.* 2010;21:2436–41. doi:10.1093/annonc/mdq238.
48. Casali PG. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:e629-33. doi:10.14694/EdBook_AM.2015.35.e629.
49. Patrikidou A, Domont J, Cioffi A, Le Cesne A. Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2011;12:21–31. doi:10.1007/s11864-011-0145-5.
50. van der Graaf, Winette T A, Blay J, Chawla SP, Kim D, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379:1879–86. doi:10.1016/S0140-6736(12)60651-5.
51. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a

- randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:1629–37. doi:10.1016/S0140-6736(15)01283-0.
52. Demetri GD, Chawla SP, Mehren M von, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: Results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol*. 2009;27:4188–96. doi:10.1200/JCO.2008.21.0088.
 53. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer*. 1983;52:626–32. doi:10.1002/1097-0142(19830815)52:4<626::AID-CNCR2820520409>3.0.CO;2-E.
 54. Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van Hoessel R, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2081–6. doi:10.1200/jco.2000.18.10.2081.
 55. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, Plager C, Papadopolous N, Jenkins J, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:317–21.
 56. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay J, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15:415–23. doi:10.1016/S1470-2045(14)70063-4.
 57. Tap WD, Jones RL, van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. 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;388:488–97. doi:10.1016/S0140-6736(16)30587-6.
 58. Penel N, van Glabbeke M, Marreaud S, Ouali M, Blay JY, Hohenberger P. Testing new regimens in patients with advanced soft tissue sarcoma: analysis of publications from the last 10 years. *Ann Oncol*. 2011;22:1266–72. doi:10.1093/annonc/mdq608.
 59. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018. doi:10.1093/annonc/mdy095.
 60. Hartmann JT, Patel S. Recent developments in salvage chemotherapy for patients with metastatic soft tissue sarcoma. *Drugs*. 2005;65:167–78.
 61. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1995;13:1600–8. doi:10.1200/jco.1995.13.7.1600.
 62. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:576–84. doi:10.1200/JCO.2005.01.180.
 63. Sanfilippo R, Dileo P, Blay J, Constantinidou A, Le Cesne A, Benson C, et al. Trabectedin in advanced synovial sarcomas: a multicenter retrospective study from four European institutions and the Italian Rare Cancer Network. *Anticancer Drugs*. 2015;26:678–81. doi:10.1097/CAD.0000000000000228.
 64. Fiegl M, Schlemmer M, Wendtner C, Abdel-Rahman S, Fahn W, Issels RD. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) as second-line regimen alone and in combination with regional hyperthermia is active in chemo-pre-treated advanced soft tissue sarcoma of adults. *Int J Hyperthermia*. 2004;20:661–70. doi:10.1080/02656730410001714959.
 65. Schlemmer M, Wendtner C, Falk M, Abdel-Rahman S, Licht T, Baumert J, et al. Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-

- ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Oncology*. 2006;71:32–9. doi:10.1159/000100447.
66. Buesa JM, Mouridsen HT, van Oosterom, A T, Verweij J, Wagener T, Steward W, et al. High-dose DTIC in advanced soft-tissue sarcomas in the adult. A phase II study of the E.O.R.T.C. Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 1991;2:307–9.
67. Zucali PA, Bertuzzi A, Parra, Hector Jose Soto, Campagnoli E, Quagliuolo V, Santoro A. The "old drug" dacarbazine as a second/third line chemotherapy in advanced soft tissue sarcomas. *Invest New Drugs*. 2008;26:175–81. doi:10.1007/s10637-007-9086-z.
68. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:2824–31. doi:10.1200/JCO.2002.11.050.
69. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol*. 2007;25:2755–63. doi:10.1200/JCO.2006.10.4117.
70. Hartmann JT, Oechsle K, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C. Phase II trial of trofosfamide in patients with advanced pretreated soft tissue sarcomas. *Anticancer Res*. 2003;23:1899–901.
71. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, Vincenzi B, Arena MG, Bochicchio AM, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol*. 2012;23:501–8. doi:10.1093/annonc/mdr066.
72. Penel N, Bui BN, Bay J, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol*. 2008;26:5269–74. doi:10.1200/JCO.2008.17.3146.
73. Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Staddon AP, Milhem MM, et al. Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:2485–92. doi:10.1200/JCO.2012.45.5766.
74. Mita MM, Gong J, Chawla SP. Ridaforolimus in advanced or metastatic soft tissue and bone sarcomas. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6:465–82. doi:10.1586/17512433.2013.827397.
75. Verweij J, Sleijfer S. Pazopanib, a new therapy for metastatic soft tissue sarcoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:929–35. doi:10.1517/14656566.2013.780030.
76. Sleijfer S. Pazopanib for patients with advanced soft tissue sarcomas in a real-life setting. *Cancer*. 2016;122:1346–8. doi:10.1002/cncr.29963.
77. Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay J, Bertucci F, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016. doi:10.1016/S1470-2045(16)30507-1.
78. Gelbe Liste. Fachinformation Dacarbazin. 2014. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Dacarbazin-Lipomed-200-mg-Pulver-zur-Herstellung-einer-Injektions-bzw-Infusionsloesung_527581/fachinformation. Accessed 27 Jun 2018.
79. García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2528–33. doi:10.1200/JCO.2010.33.6107.
80. Losa R, Fra J, López-Pousa A, Sierra M, Goitia A, Uña E, et al. Phase II study with the combination of gemcitabine and DTIC in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59:251–9. doi:10.1007/s00280-006-0263-0.

81. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, Enterline HT, Shiraki MJ, Creech RH, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1987;5:840–50. doi:10.1200/jco.1987.5.6.840.
82. Zong X, Yu Y, Yang H. Oxaliplatin-dacarbazine combination chemotherapy for the treatment of advanced soft tissue sarcoma of the limbs. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:119. doi:10.1186/1756-9966-28-119.
83. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993;11:1276–85. doi:10.1200/jco.1993.11.7.1276.
84. Gelbe Liste. Fachinformation Epirubicinhydrochlorid. 2015. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Epirubicinhydrochlorid-Hospira-2-mg-ml-Injektionsloesung-100-ml_488134/fachinformation. Accessed 27 Jun 2018.
85. Gelbe Liste. Fachinformation Doxorubicin. 2015. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Doxorubicin-HEXAL-2-mg-ml-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung-100-mg_835757/fachinformation. Accessed 28 Jun 2018.
86. Chevallier B, Montcuquet P, Fachini T, Nguyen Bui B, Kerbrat P, Bastit P, et al. Phase II study of epirubicin in advanced soft tissue sarcoma. *Bull Cancer.* 1990;77:991–5.
87. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R, Santoro A, Bramwell V, Mulder JH, et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23:1477–83.
88. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, Daugaard S, van Glabbeke M, Kirkpatrick A, et al. Epirubicin is not Superior to Doxorubicin in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcomas. The Experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Sarcoma.* 2000;4:31–5. doi:10.1155/S1357714X00000062.
89. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, Crowther D, Verweij J, Buesa J, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer.* 1998;78:1634–9.
90. Chevallier B, Leyvraz S, Olivier JP, Fargeot P, Facchini T, Vo Van, M L. Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *Cancer Invest.* 1993;11:135–9.
91. Frustaci S, Buonadonna A, Galligioni E, Favaro D, Paoli A de, Lo Re G, et al. Increasing 4'-epidoxorubicin and fixed ifosfamide doses plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a pilot study. *J Clin Oncol.* 1997;15:1418–26. doi:10.1200/jco.1997.15.4.1418.
92. Frustaci S, Foladore S, Buonadonna A, Paoli A de, Crivellari D, Carbone A, et al. Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol.* 1993;4:669–72.
93. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dörken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1998;16:1438–43. doi:10.1200/jco.1998.16.4.1438.
94. Pivot X, Chevreau C, Cupissol D, Lortholary A, Bui N, Eymard J, et al. Phase II trial of paclitaxel-epirubicin in patients with recurrent soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2002;25:561–4.
95. Lopez M, Carpano S, Di Lauro L, Vici P, Conti EM. Epirubicin and DTIC (EDIC) for advanced soft-tissue sarcomas. *Oncology.* 1991;48:230–3.
96. Issels R, Kampmann E, Kanaar R, Lindner LH. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application. *Int J Hyperthermia.* 2016;32:89–95. doi:10.3109/02656736.2015.1119317.

97. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;43:33–56.
98. Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? *International Journal of Hyperthermia*. 2011;21:681–7. doi:10.1080/02656730500307298.
99. Lepock JR, Frey HE, Ritchie KP. Protein denaturation in intact hepatocytes and isolated cellular organelles during heat shock. *J Cell Biol*. 1993;122:1267–76.
100. Javid B, MacAry PA, Lehner PJ. Structure and Function: Heat Shock Proteins and Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology*. 2007;179:2035–40. doi:10.4049/jimmunol.179.4.2035.
101. Jolesch A, Elmer K, Bendz H, Issels RD, Noessner E. Hsp70, a messenger from hyperthermia for the immune system. *Eur J Cell Biol*. 2012;91:48–52. doi:10.1016/j.ejcb.2011.02.001.
102. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet Oncology*. 2002;3:487–97. doi:10.1016/S1470-2045(02)00818-5.
103. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2008;44:2546–54. doi:10.1016/j.ejca.2008.07.038.
104. Iliakis G, Wu W, Wang M. DNA double strand break repair inhibition as a cause of heat radiosensitization: re-evaluation considering backup pathways of NHEJ. *Int J Hyperthermia*. 2008;24:17–29. doi:10.1080/02656730701784782.
105. Eppink B, Krawczyk PM, Stap J, Kanaar R. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies. *Int J Hyperthermia*. 2012;28:509–17. doi:10.3109/02656736.2012.695427.
106. Lagendijk JJ, Van Rhoon, G C, Hornsleth SN, Wust P, De Leeuw, A C, Schneider CJ, et al. ESHO quality assurance guidelines for regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 1998;14:125–33.
107. Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J. Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches. *Int J Hyperthermia*. 2006;22:255–62. doi:10.1080/02656730600661149.
108. Gellermann J, Hildebrandt B, Issels R, Ganter H, Wlodarczyk W, Budach V, et al. Noninvasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia: correlation with response and direct thermometry. *Cancer*. 2006;107:1373–82. doi:10.1002/cncr.22114.
109. Issels RD, Abdel-Rahman S, Wendtner C, Falk MH, Kurze V, Sauer H, et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas (STS) of adults: long-term results of a phase II study. *Eur J Cancer*. 2001;37:1599–608.
110. Wendtner C, Abdel-Rahman S, Krych M, Baumert J, Lindner LH, Baur A, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia predicts long-term survival for adult patients with retroperitoneal and visceral high-risk soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2002;20:3156–64.
111. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010;11:561–70. doi:10.1016/S1470-2045(10)70071-1.
112. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23:3079–85. doi:10.1200/JCO.2005.05.520.
113. Ismann B, Kampmann E, Di Gioia D, Roeder F, Abdel-Rahman S, Lindner L. Sinnvolle Ergänzungen zur Chemo- und Strahlentherapie. *Info Onkol*. 2016;19:34–42. doi:10.1007/s15004-016-5204-4.

114. Lee ER, Sullivan DM, Kapp DS. Potential hazards of radiative electromagnetic hyperthermia in the presence of multiple metallic surgical clips. *Int J Hyperthermia*. 1992;8:809–17.
115. Paulides MM, Bakker JF, Linthorst M, van der Zee J, Rijnen Z, Neufeld E, et al. The clinical feasibility of deep hyperthermia treatment in the head and neck: new challenges for positioning and temperature measurement. *Phys Med Biol*. 2010;55:2465–80. doi:10.1088/0031-9155/55/9/003.
116. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:731–44.
117. van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet*. 2000;355:1119–25.
118. van der Zee J, Gonzalez GD. The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. *Int J Hyperthermia*. 2002;18:1–12.
119. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wesselowski R, Reichardt P, Wust P, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:483–92. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4996.
120. Casali PG, Blay J. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v198-203. doi:10.1093/annonc/mdq209.
121. Harnicek D, Kampmann E, Lauber K, Hennel R, Cardoso Martins AS, Guo Y, et al. Hyperthermia adds to trabectedin effectiveness and thermal enhancement is associated with BRCA2 degradation and impairment of DNA homologous recombination repair. *Int J Cancer*. 2016;139:467–79. doi:10.1002/ijc.30070.
122. Blay J, van Glabbeke M, Verweij J, van Oosterom, A T, Le Cesne A, Oosterhuis JW, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2003;39:64–9.
123. van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2002;38:543–9.
124. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2010.
125. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205–16.

8. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| BCR | Best Clinical Response |
| ca. | circa |
| CR | Complete Response |
| CCT | Craniale Computertomographie |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| BCNU | Bis-Chlorethyl-NitrosoUrea |
| DFS | Disease Free Survival |
| DFSP | Dermatofibrosarkoma protuberans |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| DSRCT | Desmoplastischer Rundzelltumor |
| DTIC | Dacarbazin |
| EDIC | Epirubicin und Dacarbazin |
| EIA | Etoposid, Ifosfamid und Adriamycin |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| ESHO | Europea Society for Hyperthermic Oncology |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| et al. | und andere |
| FNCLCC | Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer |
| GIST | Gastrointestinaler Stromatumor |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor |
| Gy | Gray |
| HEAT | Hyperthermia European Adjuvant Trial |
| HSP | Hitzeschockprotein |
| HPF | High Power Field |
| Hyper-TET | Hyper-Thermia Enhanced anti-tumor efficacy of Trabectedin |
| IAH | Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie |
| ICE | Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid |
| IHT | Interstitielle Hyperthermie |
| ILP | Isolated Limb Perfusion |
| i. v. | intravenös |
| KI | Konfidenzintervall |
| KOF | Körperoberfläche |
| LHT | Lokale Oberflächenhyperthermie |
| LPFS | Local Progression Free Survival |
| MPNST | Maligner peripherer Nervenscheidentumor |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MSKCC | Memorial Sloan-Kettering Cancer Center |
| mTOR | mechanistic Target of Rapamycin |
| NOS | Not Otherwise Specified |
| OS | Overall Survival |
| OR | Overall Response |
| ORR | Overall Response Rate |
| PBH | Teilkörperhyperthermie |
| PD | Progressive Disease |
| PFS | Progression Free Survival |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PFR | Progression Free Rate |
| PFR ₃ | Progression Free Rate nach 3 Monaten |
| PFR ₆ | Progression Free Rate nach 6 Monaten |
| PNET | Primitiver Neuroektodermaler Tumor |
| PR | Partial Response |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| RHT | Regionale Hyperthermie |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| SD | Stable Disease |
| TER | Thermal Enhancement Ratio |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| UPS | Undifferenziertes pleomorphes Sarkom |
| VEGFR | Vascular Endothelial Growth Factor Receptor |
| vs. | versus |
| WBH | Ganzkörperhyperthermie |
| WHO | World Health Organization |
| z. B. | zum Beispiel |

9. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Patientenselektion | 25 |
| Abbildung 2: Therapieschema EDIC + RHT (analog den Vorgaben des Kompetenzzentrum Hyperthermie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern) | 26 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven Gesamtkollektiv, A Gesamtüberleben, B lokal progressionsfreies Überleben und C progressionsfreies Überleben..... | 38 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des Metastasierungsstatus, A Gesamtüberleben, B lokal progressionsfreies Überleben und C progressionsfreies Überleben . | 40 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des histologischen Subtyps, A Gesamtüberleben, B lokal progressionsfreies Überleben und C progressionsfreies Überleben . | 42 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit des Tumorgradings, A Gesamtüberleben, B lokal progressionsfreies Überleben und C progressionsfreies Überleben | 44 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit der Anzahl der Vortherapien, A Gesamtüberleben, B lokal progressionsfreies Überleben und C progressionsfreies Überleben . | 46 |
| Abbildung 8: Therapieende..... | 48 |
| Abbildung 9: Fortführung der Therapie bei Patienten ohne Progress nach Erreichen der kumulativen Anthrazyklindosis..... | 49 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit der nachfolgenden Therapie, A Gesamtüberleben, B lokal progressionsfreies Überleben und C progressionsfreies Überleben . | 50 |

10. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Lokalisation von Weichteilsarkomen [14] | 3 |
| Tabelle 2: Häufigste Entitäten von Weichteilsarkomen [23, 24] | 5 |
| Tabelle 3: Stadieneinteilung nach UICC/AJCC 2016 [25] | 5 |
| Tabelle 4: TNM-Klassifikation nach UICC/AJCC 2016 [25]..... | 6 |
| Tabelle 5: FNCLCC Grading-System [26, 27]..... | 7 |
| Tabelle 6: Überblick Gradingssysteme [26, 27] | 7 |
| Tabelle 7: Resektionsstatus | 9 |
| Tabelle 8: Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht) | 31 |
| Tabelle 9: Patientencharakteristika (Histologie, Grading, Tumor-/Metastasenlokalisierung) | 32 |
| Tabelle 10: Patientencharakteristika (Vortherapien)..... | 33 |
| Tabelle 11: Anzahl EDIC und RHT-Behandlungen..... | 34 |
| Tabelle 12: Toxizität anhand der CTCAE-Kriterien | 35 |
| Tabelle 13: Tumoransprechen | 36 |
| Tabelle 14: Medianes Gesamtüberleben und 95 %-Konfidenzintervalle in Abhängigkeit der Histologie | 41 |
| Tabelle 15: Progressionsfreie Überlebensraten nach 3 und 6 Monaten (PFR ₃ +PFR ₆) [123] | 47 |
| Tabelle 16: Zweit- und Mehrlinientherapien bei Weichteilsarkomen..... | 54 |

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Rolf D. Issels für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit in seiner Abteilung anfertigen zu dürfen sowie für die kontinuierliche Betreuung meiner Promotionsarbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Eric Kampmann, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, für die hervorragende Begleitung meiner Doktorarbeit.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Hyperthermie-Abteilung des Klinikum Großhadern, die mir bei organisatorischen und statistischen Fragestellungen immer eine große Hilfe waren.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Ehemann. Ohne ihre ausdauernde Ermutigung und Unterstützung in jeglicher Hinsicht wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Eidesstattliche Versicherung

Jeličić, Christina Erika

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Epirubicin und Dacarbazin in Kombination mit Hyperthermie für
Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem
Weichteilsarkom**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 14.11.2019

Ort, Datum

Christina Jeličić

Unterschrift Doktorandin/Doktorand