Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Retrospektive Analyse zur Untersuchung der Effektivität und Verträglichkeit von Trabectedin bei vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der
Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Nils Bartky
geboren in Berlin

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jochen Greiner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Barth

Tag der Promotion: 12.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV
1. Einleitung 7
1.1 Allgemeine Fakten zu Weichteilsarkomen 7
1.2 Diagnostik 7
1.3 Kurative Therapie 8
1.4 Trabectedin in der palliativen Therapie 12
1.5 Ziel dieser Arbeit und Fragestellung 18
2. Material und Methodik 19
2.1 Beobachtungszeitraum 19
2.2 Erfasste Daten 20
2.3 Beurteilung der Effektivität 21
2.4 RECIST Kriterien 24
2.5 Nebenwirkungen 25
3. Ergebnisse 27
3.1 Eigenschaften des Patientenguts 27
3.2 Ergebnisse der Trabectedin Therapie 35
3.3 Fokus auf Patient 26 66
3.4 Verträglichkeit von Trabectedin im Patientenkollektiv 69
3.5 Abbruch der Therapie 71
4. Diskussion 73
4.1 Patienteneigenschaften und Vortherapie 73
4.2 Trabectedin Effektivität 75
4.3 Trabectedin Verträglichkeit 79
4.4 Trabectedin als Erstlinientherapie 81
4.5 Trabectedin als Kombinationstherapie 83
4.6 Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens 84
4.7 Die Grenzen der retrospektiven Analyse 85
4.8 Schluss 86
5. Zusammenfassung 88
6. Literaturverzeichnis 90
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 100
8. Danksagung 106
9. Lebenslauf 107

Abkürzungsverzeichnis

6M-PFS:	Six Months Progression Free Survival (= Sechsmonatiges Progressionsfreie-Überleben)
Abb:	Abbildung
AJCC:	American Joint Committee on Cancer (= vereinigter amerikanischer Krebs Ausschuss)
ALT:	Alaninaminotransferase
AP:	Alkalische Phosphatase
AST:	Aspartataminotransferase
B.S.L.D.	Baseline Sum of the Longest Diameters (= Ausgangssumme der längsten Durchmesser)
bzw.:	beziehungsweise
CK:	Creatinkinase
cm:	Centimeter (= Zentimeter)
CT:	Computertomographie
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events (= allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
CR:	Complete Response (= komplette Remission)
CWS:	Cooperative Weichteilsarkom Studie
DF:	Degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)
DGHO:	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DNA:	Deoxyribonucleic Acid (= Desoxyribonukleinsäure)
EG:	Europäische Gemeinschaft
EMA:	European Medicines Agency (= Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (= Europäische Organisation zur Krebsforschung und Therapie)
ET-743:	Ecteinascidia Turbinata 743, vorheriger Name von Trabectedin
EU:	Europäische Union
FNCLCC:	Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer (= französischer Nationalverband der Krebszentren)

G-CSF:	Granulocyte Colony-Stimulating Factor (= Granulozyt-Kolonie stimulierender Faktor)
ggf.:	gegebenenfalls
GGT:	Gamma-Glutamyltransferase
Gy:	Gray
HD:	hochdosiert
i.v.:	intravenös
KOF:	Körperoberfläche
LD:	Longest Diameter (= längster Durchmesser)
m^2:	Quadratmeter
Max:	Maximalwert
MFH:	malignes fibröses Histiozytom
mg:	Milligramm
Min:	Minimalwert
MRT:	Magnetresonanztomographie
n:	Anzahl der Patienten
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network (= globales nationales Krebs Netzwerk)
NER:	Nucleotide Excision Repair (= Nukleotid-Exzisionsreparatur)
NOS:	Not Otherwise Specified (= ohne nähere Angaben)
OS:	Overall Survival (= Gesamtüberleben)
PEB:	Cisplatin (P), Etoposid (E), Bleomycin (B)
PEI:	Cisplatin (P), Etoposid (E), Ifosfamid (I)
PET-CT:	Positronen-Emissions-Tomographie Computer Tomographie
PFS:	Progression Free Survival (= Progressionsfreies-Überleben)
PMS-III:	Patienten-Managementsystem
PR:	Partial Response (= partielle Remission)
Pt:	Patient
QALY:	Quality Adjusted Life Year (= qualitätkorrigiertes Lebensjahr)
RECIST:	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (= Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
RNA:	Ribonucleic Acid (= Ribonukleinsäure)

SAHA:	Suberoylanilide Hydroxamic Acid (= Suberoylanilide Hydroxamsäure)
SD:	Stable Disease (= stabile Erkrankung)
SMAC:	Sarcoma Meta-analysis Collaboration (= Sarkom Metaanalyse Kollaboration)
STBSG:	Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (= Weichteil- und Knochensarkomgruppe)
STS:	Soft Tissue Sarcoma (= Weichteilsarkom)
Tab:	Tabelle
TNM:	Tumor, Nodus, Metastasen (TNM Klassifikation)
Ub:	Ubiquitin
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer (= internationale Vereinigung gegen Krebs)
UPS:	undifferenziertes pleomorphes Sarkom
WHO:	World Health Organisation (= Weltgesundheitsorganisation)
WTS:	Weichteilsarkom
z.B.:	zum Beispiel
ZVK:	Zentralvenenkatheter

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Fakten zu Weichteilsarkomen

WTS bilden eine heterogene Gruppe seltener maligner Tumore. Sie stellen weniger als 1% aller Malignome dar und sind überwiegend mesenchymaler Herkunft [78; 72]. Laut der WHO Klassifikation der WTS aus dem Jahr 2013 wurden über 60 verschiedene histologische Subtypen klassifiziert [78; 29], worunter pleomorphe Sarkome mit 27,6%, Liposarkome mit 23,1% und Leiomyosarkome mit 14,8% die häufigsten Subtypen in Deutschland darstellen [91]. WTS sind häufig an den Extremitäten (60%), retro- oder intraperitoneal (20-35%) und in dem Kopf-Hals-Bereich (15-20%) lokalisiert [66]. Die Inzidenz liegt bei circa 3 pro 100 000 Einwohner in der Bundesrepublik Deutschland [91] und bei 4-5 pro 100 000 in Europa [99; 11]. Bei den Erwachsenen liegt der Altersgipfel dieser Erkrankung in der fünften Lebensdekade [66]. Bei Kindern und Jugendlichen repräsentieren WTS 15% der kindlichen Tumore [105]. 50% der diagnostizierten Patienten sind, wegen der oft fehlenden Primärsymptomatik, schon im metastasierten Stadium oder haben eine hohe Wahrscheinlichkeit Metastasen zu entwickeln [78; 57]. Infolgedessen haben viele Patienten meistens eine schlechte Prognose [107; 34]. Das mediane OS der Patienten mit einem metastierten WTS beträgt zwischen 11 und 18 Monate [77; 23; 40]. Laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) beträgt die 5-Jahresüberbelebensrate der Patienten im metastasierten Stadium bzw. im Stadium IV nach UICC/AJCC ca. 10% [84; 94; 91]. Eine frühe Diagnose sowie eine effektive Therapie sind also von höchster Bedeutung.

1.2 Diagnostik

Bei Verdacht auf ein WTS bei einem Patienten erfolgt zuerst eine Bildgebung mit einem CT oder einer MRT [91]. Falls sich dieser Verdacht bestätigt wird der Patienten beim Tumorboard vorgestellt, um das weitere Vorgehen zu definieren [91]. Anschließend wird eine ergänzende bildgebende Diagnostik durchgeführt mit einer Biopsie sowie anschließende Untersuchungen um das Ausbreiten des Sarkoms abzuklären [91]. Die

histologische Sicherung wird mittels Exzisionsbiopsie bei Tumoren < 5 cm und mittels Inzisionsbiopsie oder mittels minimal-invasive Biopsieverfahren bei größeren Tumoren durchgeführt. Bei den minimal-invasiven Biopsieverfahren handelt es sich um die Feinnadelbiopsie und die Stanzbiopsie. Die Stanzbiopsie bietet mit 97% eine höhere diagnostische Sicherheit als die Feinnadelbiospie mit 80% und wird zur Diagnose der WTS empfohlen [30; 87]. In den Fällen wo das gewonnene Biopsiematerial nicht ausreicht, um eine Diagnose festzulegen kann eine Inzisionsbiopsie zur diagnostischen Sicherung durchgeführt werden [108; 87]. Diese Probenentnahme ermöglicht die Histologie und die Dignität des Tumors festzustellen [108]. Es erfolgt ein Grading nach FNCLCC und UICC und eine Stadieneinteilung anhand der TNM Klassifikation von der UICC/AJCC 2010 [108]. Diese Angaben und die Lokalisation des Tumors sind entscheidend für den weiteren Verlauf [24]. Wegen der vielseitigen Therapie ist eine multidisziplinäre Behandlung durch Onkologen, Radiologen, Pathologen und Chirurgen erforderlich [84; 30].

1.3 Kurative Therapie

Die Therapie des WTS ist individuell und wird im Rahmen einer Tumorkonferenz definiert [30]. Sie setzt sich aus verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlung, einzeln oder kombiniert, zusammen. Die Tumorkonferenz berücksichtigt mehrere Faktoren wie der Sarkomsubtyp, das Tumorstadium, die Tumorlokalisation, das Alter und mögliche Komorbiditäten vom Patienten.

1.3.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie gilt als Standard der WTS Behandlung [17; 91]. Bei einer Tumorexzision wird meistens eine Tumorresektion *en bloc* angestrebt [84; 30]. Diese beinhaltet das neoplastische Gewebe sowie ggf. die Tumorkapsel und einen chirurgischen Sicherheitsabstand unterschiedlicher Größe, der bis ins tumorfreie Gewebe reicht [98]. Ein allgemeiner Sicherheitsabstand bei der Tumorresektion kann nicht festgelegt werden, da er von vielen Faktoren wie Tumorgröße, Tumorlokalisation, oder Histologie abhängig ist [98]. Dennoch wird die Tumorexzision abhängig vom Sicherheitsabstand in verschiedenen Kategorien klassifiziert [45; 26]. Die intraläsionale Tumorexzision bzw. R2-Resektion und die

marginale Tumorexzision bzw. R1-Resektion sind nicht anzustreben denn sie ermöglichen keine ausreichende Tumorkontrolle [91]. Die weite Tumorexzision wird mit einem Sicherheitsabstand, der bis ins tumorfreie Gewebe reicht, definiert und die kompartmentorientierte Tumorexzision wird durch eine Resektion der gesamten Kompartimente z.B. des gesamten Muskels, in die der Tumor gewachsen ist, definiert [34; 26]. Diese beiden Tumorexzisionstechniken sind als R0 Resektionen definiert und stellen immer das angestrebte Ziel dar, um eine optimale Tumorkontrolle zu garantieren [2]. Nach einer weiten Tumorexzision wird bei knapp 90% der Fälle eine lokale Kontrolle des Tumors erreicht [71]. Eine Tumorexzision wird als kontaminiert bezeichnet, wenn es zu einem Kontakt zwischen Tumor und gesundem Gewebe kommt. Im Falle einer Kontamination des gesunden Gewebes durch den Tumor, und wenn ein ausreichender Sicherheitsabstand nicht gewährleistet werden kann, sind zusätzliche Therapien wie eine Reintervention oder eine intensivere Strahlen- und Chemotherapie indiziert. Die Tumorexzision stellt die Basis der lokalen Tumorkontrolle bei WTS dar und ist deshalb entscheidend für die anschließende Therapie sowie für die Prognose des Patienten [45; 91]. Bei metastasierten WTS ist eine chirurgische Intervention vor allem bei Lungenmetastasen indiziert [59]. Lungenmetastasen sind die häufigsten Metastasen bei WTS [91].
Neben der zentralen Rolle der Chirurgie in der multimodalen Therapie von WTS sind bei hochmalignen Tumoren anschließend weitere Therapieansätze wie die Strahlentherapie und die Chemotherapie notwendig [91].

1.3.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann entweder präoperativ, wenn keine weite Tumorexzision oder R0-Resektion gewährleistet werden kann, oder postoperativ, um die lokale Rezidivrate zu senken, durchgeführt werden. Bei Inoperabilität kann sie auch als definitive Primärtherapie eingesetzt werden [48]. Die Bestrahlung bewirkt eher eine lokale Tumorkontrolle durch eine hohe Nekrotisierungsrate der Tumorzellen als eine Tumorverkleinerung [8; 48]. Die Strahlentherapie ist von mehreren Faktoren wie Tumorgröße, Tumorgrading, Lokalisation und Operabilität abhängig [59].
Im neoadjuvanten Setting ist die Strahlentherapie vor allem von Vorteil bei schwer operablen WTS, die z.B. retroperitoneal, paravertebral oder in der Kopf-Hals-Region

lokalisiert sind [6]. Durch die geringere Dosis in der präoperativen Bestrahlung (50 Gy) im Vergleich zur postoperativen Bestrahlung (66 Gy) und das besser definierte Zielvolumina sind die Spättoxizitäten geringer im neoadjuvanten Setting [10; 48]. Bei präoperativ bestrahlten Patienten treten jedoch häufiger Wundheilungsstörungen nach Tumorexzision auf.

Bei WTS bleibt die chirurgische Therapie häufig der primäre Therapieansatz, weshalb die postoperative Strahlenbehandlung eher als Standardverfahren gilt. Im adjuvanten Setting können höhere 5-Jahres-Lokalkontrollraten mit einer anschließenden Strahlenbehandlung erreicht werden als nach einer alleinigen chirurgischen Therapie [91]. Vor allem bei Tumoren, wo eine R0-Resektion nicht gewährleistet sein kann, bietet die postoperative Bestrahlung vergleichbare Therapieergebnisse wie bei der Radikalresektion [91]. Das Risiko Fernmetastasen zu bilden und das Gesamtüberleben werden jedoch nicht von der Strahlentherapie beeinflusst [73]. Zusätzlich bietet die postoperative Strahlentherapie vor allem bei WTS der Extremitäten eine sichere Alternative zu radikaleren Operationen wie Amputationen.

1.3.3 Chemotherapie

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei WTS ist bei Erwachsenen umstritten [2; 63]. Aufgrund der Vielfalt der histopathologischen Sarkomsubtypen und der Seltenheit mancher Entitäten gibt es keine ausreichend eindeutigen Daten, die die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie bei WTS beweisen [12]. In der Studie von Woll et al. [110] konnte bei den 351 analysierten Patienten mit reseziertem WTS kein Überlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie festgestellt werden.

In der Metaanalyse von Pervaiz et al. [71] wurden 18 Phase-III-Studien bei WTS, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie belegten, analysiert. Die adjuvante Chemotherapie reduziert das Todesrisiko sowie das Risiko für ein lokales Rezidiv oder Fernmetastasen [71]. Es stellte sich heraus, dass bei einer Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie die Rezidivrate um 10% sank und das OS um 6% stieg [30].

Das Ansprechen der Chemotherapie ist stark vom Sarkomsubtyp abhängig [2]. Es gibt sehr chemosensitive Subtypen, wie z.B. myxoide Sarkome und rundzellige Liposarkome; moderat chemosensitive Subtypen, wie z.B. pleomorphe Liposarkome, Myxosarkome,

pleomorphe Rhabdomyosarkome und Leiomyosarkome; chemoresistente Subtypen, wie z.B. dedifferenzierte Liposarkome [17; 34]. Dank der Fortschritte der Molekularbiologie ist eine genauere Typisierung der jeweiligen Sarkomsubtypen möglich geworden, was einen gezielteren Therapieansatz zulässt [97; 93]. Die Chemotherapie ist kein Standard in der Therapie der WTS und sollte abhängig von vielen Faktoren wie z.B. Sarkomsubtyp, Größe und Lokalisation des Tumors mit dem Patienten individuell besprochen werden [12; 17; 63]. Die Chemotherapie spielt vor allem bei inoperablen oder metastasierten Sarkomen sowie bei hochproliferativen und dedifferenzierten Tumoren eine große Rolle [108; 30].

In der Erstlinien-Chemotherapie der WTS ist das meistverwendete und effektivste Zytostatikum das Anthrazyklin Doxorubicin als Monotherapie, oder als Kombinationstherapie mit dem Stickstofflost Ifosfamid [76; 96]. Als Monotherapie weisen diese Substanzen eine objektive Ansprechrate von circa 10 bis 20% auf [96; 81; 101]. Doxorubicin kann kardiotoxische Nebenwirkungen, eine Myelosuppression und eine Stomatitis bewirken [89]. Ifosfamid kann zu einer Leuko-, und Neutropenie, einer Nephrotoxizität, eine Enzephalopathie und einer hämorrhagischen Zystitis führen [89]. In der 2014 EORTC randomisierten Phase-III-Studie von Judson et al. (n = 455) [44] zeigte die Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid eine höhere Ansprechrate als eine Doxorubicin Monotherapie. In der Studie konnte durch die Kombinationstherapie eine Reduktion des Tumors erreicht werden, jedoch kein signifikanter Vorteil beim OS bewiesen werden. In der Studie von Savina et al. (n = 1575) [86] und in der Metaanalyse von Afonso et al. (n = 2145) [1] konnte allerdings ein signifikanter Unterschied beim OS festgestellt werden. Je nach Therapieziel sollte die Entscheidung zur Doxorubicin und Ifosfamid Kombinationschemotherapie immer fallbezogen betrachtet werden [86]. Zusätzlich kommt es bei einer Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid zu stärkeren Nebenwirkungen als bei einer Monotherapie mit Doxorubicin [86; 89]. Bei niedrigem oder fehlendem Ansprechen oder bei einer hohen Toxizität der Doxorubicin Monotherapie kann auch Ifosfamid alleine eingesetzt werden [81; 10]. Anschließend kann, wegen seiner oralen Darreichungsform im Rahmen einer Erhaltungstherapie, Ifosfamid durch Trofosfamid ersetzt werden [47; 50]. Andere Chemotherapeutika wie Gemcitabine, Docetaxel, Dacarbazine und Trabectedin werden auch eingesetzt, zeigen aber alle ein niedrigeres Ansprechen und werden deshalb nur als Zweitlinien-Therapie benutzt [76; 57].

1.4 Trabectedin in der palliativen Therapie

Nach Versagen der Erstlinien-Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Stickstofflost Derivaten gibt es keine definierte Standardbehandlung [109; 94]. Die Zweitlinien-Chemotherapie ist bei fortgeschrittenen oder metastasierten und nicht resezierbaren Stadien immer palliativ mit dem Ziel einer Reduktion der Symptomatik und einer Verbesserung der Lebensqualität [30; 33]. Die meist verwendeten typischen Chemotherapeutika sind Ifosfamid HD, Gemcitabine, Docetaxel und Dacarbazine [75]. Der Antimetabolit Gemcitabine wurde in verschiedenen Studien analysiert, zeigt aber bei WTS unterschiedliche Ansprechraten von 4-18% [95; 107]. In der Studie von Pautier et al. [67] wurde eine Ansprechrate von 14% bei WTS gemessen. Gemcitabine ist besonders wirkungsvoll bei Leiomyosarkomen und Angiosarkomen und wird von älteren Patienten gut vertragen [107; 75].

Aus der Gruppe der Taxane zeigt Docetaxel als Monotherapie von WTS keine Wirkung, aber in Kombination mit Gemcitabine wurden erfolgversprechende Ergebnisse registriert [30; 88]. Die Kombinationstherapie Gemcitabine - Docetaxel zeigt bei uterinen Leiomyosarkomen Antwortraten von 16% im Vergleich zu 8% bei einer Gemcitabine Monotherapie [30]. In der retrospektiven Studie von Choi et al. (n = 218) [13] wurde eine Ansprechrate von der Kombinationstherapie Gemcitabine - Docetaxel von 15,1% bei WTS festgestellt.

Das Alkylanz Dacarbazine wird auch eingesetzt, zeigt aber eine niedrigere Effektivität mit Antwortraten bei Leiomyosarkomen und Liposarkomen von 12% [21].

Im Jahr 2010 wurde in der EU der Tyrosinkinaseinhibitor Pazopanib zur Therapie von WTS zugelassen, welcher zielgerichtet gegen die erhöhte Angiogenese im Tumor wirkt [14]. In der randomisierten, doppelblind Phase-III-Studie von van der Graaf et al. [104] wurde Pazopanib versus ein Placebo bei 369 Patienten getestet. Ein Überlebensvorteil wurde beim PFS von 4,6 Monaten mit Pazopanib statt von 1,6 Monaten mit Placebo und beim OS von 12,5 Monaten mit Pazopanib statt von 10,7 Monaten mit Placebo festgestellt [104]. Die Wirkung von Pazopanib wurde in der Studie von van der Graaf et al. [104] nur bei Patienten mit nicht adipozytischen WTS getestet [14].

Nach Versagen der Erstlinien-Chemotherapie bleibt trotz vorhandener Zweitlinien-Chemotherapeutika die Prognose der Patienten mit WTS schlecht [30; 75]. Die

Therapieoptionen sind gering und weisen eine niedrige Effektivität auf [23]. Im Jahr 2007 wurde ein neues Zytostatikum marinen Ursprungs, Trabectedin, zur Behandlung von vortherapierten, fortgeschrittenen WTS zugelassen. Im nächsten Abschnitt werde ich auf diese Therapie genauer eingehen.

Die Substanz Trabectedin, früher ET-743 genannt, stammt aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* [103; 72]. Auf vergleichbare Weise bietet die wenig erforschte Meeresfauna und -flora, vor allem die Meerespflanzen, Seescheiden, Korallen oder Muscheln, die einem hohen Entwicklungsdruck ausgesetzt sind, eine vielversprechende Quelle für zukünftige Medikamente [42; 101]. Seescheiden haben die einzigartige Eigenschaft keine Tumore zu entwickeln [101]. 1880 wurde die Seescheide *Ecteinascidia turbinata* von Sir William Abbott Herdman zum ersten Mal beschrieben [38]. Seit 1969 begann man sie für die Forschung zu ernten [65; 80]. *Ecteinascidia turbinata* ist ein filtrierender Mikroorganismus, der in den warmen Gewässern Floridas (Vereinigte Staaten von Amerika) sowie in der Karibik, Senegal, Tunesien und den Balearen lebt (siehe Abb. 1) [101]. Diese Lebewesen stehen unter ständigem Angriff von anderen Raubtieren und haben deswegen über die Jahre eine sehr effiziente chemische Verteidigung entwickelt [90; 101]. Im Jahre 1986 wurde eine dieser Substanzen isoliert: ET-743 [79]. Trabectedin ähnelt der von Bakterien produzierten Substanz Safrazyn B (siehe Abb. 1) [31; 80]. Früher wurde diese Substanz aus gezüchteten Seescheiden von Aquakulturen gewonnen, welche aber wirtschaftlich nicht interessant waren, denn man brauchte knapp eine Tonne *Ecteinascidia turbinata* (Nassgewicht) um ein Gramm ET-743 zu erhalten [74; 62]. Heutzutage wird sie synthetisch aus Cyanosafracin B im Labor hergestellt [49; 16].

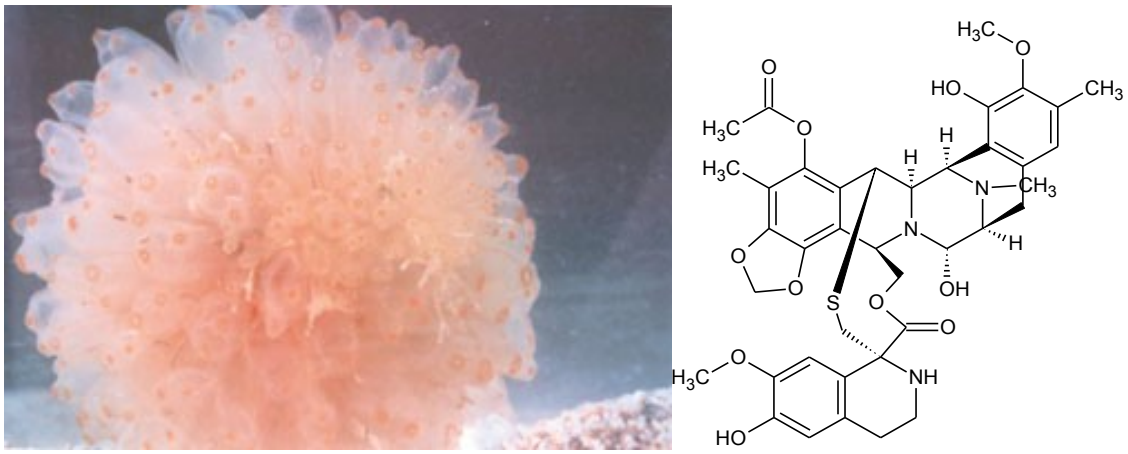


Abb. 1: Photographie der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* [18] und selbsterstellte Abbildung der molekularen Struktur von Trabectedin, in Anlehnung an [72].

Trabectedin hat eine Vielfalt an Wirkungsmechanismen und interferiert mit vielen Zellprozessen wie z.B. die Zelltranskription, aber auch in der unmittelbaren Umgebung des Tumors durch eine indirekte antiinflammatorische und antiangiogenetische Wirkung der tumorassozierten Makrophagen [103; 7]. Die Hauptwirkung von Trabectedin erfolgt als DNA-Interkalanz, wodurch die Zelle in der G_2-Phase und in der M-Phase des Zellzyklus blockiert wird [64; 7]. Diese Bindung an die DNA führt zu einer Torsion des Stranges und forciert dadurch eine Konformationsänderung, was eine Sequenzerkennung durch Transkriptionsfaktoren verhindert [64; 49]. Demzufolge ist die komplette Genexpression der Zelle verändert und beeinflusst dadurch Mechanismen wie die Kontrolle des Zellzyklus, DNA-Reparatur und Apoptose [7; 61]. Ein weiterer Wirkungsmechanismus von Trabectedin besteht in der Blockade und Proteolyse der RNA Polymerase II (siehe Abb. 2) [22; 92]. Dies führt zu einem Stopp der Transkription sowie zu Brüchen im DNA-Strang [22; 61].

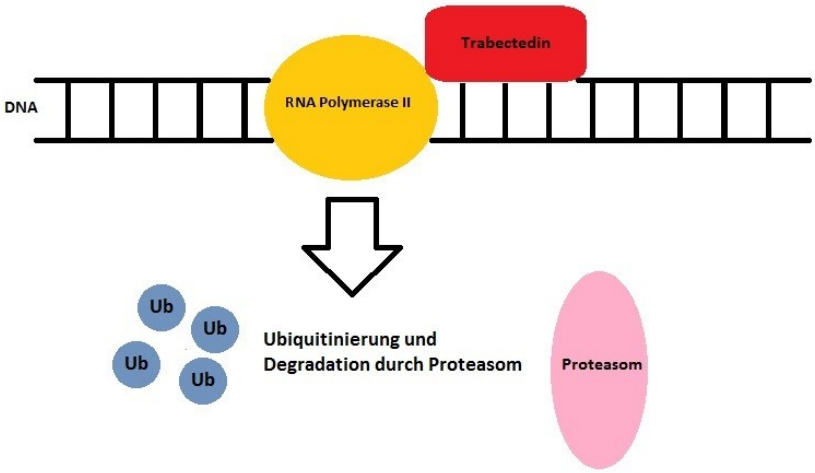


Abb. 2: Selbsterstellte Abbildung eines der Wirkungsmechanismen von Trabectedin auf der DNA im Zellkern, in Anlehnung an [49] (DNA: Deoxyribonucleic Acid (= Desoxyribonukleinsäure), Ub: Ubiquitin, RNA Polymerase II: Ribonucleic Acid Polymerase II (= Ribonukleinsäure Polymerase II)).

1998 wurde Trabectedin erstmals als antimitotisches Zytostatikum in WTS eingesetzt [41; 19]. Die Zulassung auf dem europäischen Markt zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen WTS nach Versagen oder Kontraindikation von Anthrazyklinen und Ifosfamid erfolgte am 17. September 2007 [15].

Trabectedin wird mit einer Dosis von 1,5 mg/m^2 KOF als i.v. Infusion über 24 Stunden mit einem dreiwöchigen Intervall verabreicht [15]. In der Phase II STS-201 Studie wurde festgestellt, dass die Verabreichungsform 1,5mg/m^2 KOF, i.v. über 24 Stunden, im drei Wochen Intervall bessere Ergebnisse bezüglich des Tumorprogressionsrisikos und des OS erzielte, als eine 3-stündige Infusion im wöchentlichen Intervall mit einer Dosis von 0,58mg/m^2 KOF [20]. In der Regel wird Trabectedin über einen ZVK appliziert, kann aber in Ausnahmefällen auch über einen peripheren Venenzugang verabreicht werden [55].

Folgende Kriterien sollten vor Beginn einer Behandlung und vor jedem Zyklus beim Patienten erfüllt sein [15]:

- Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,5 G/L
- Thrombozytenzahl ≥ 100 000 / µL
- Bilirubin ≤ obere Normgrenze
- Alkalische Phosphatase ≤ 2,5 x obere Normgrenze
- Albumin ≥ 25 g/L

- ALT und AST ≤ 2,5 x obere Normgrenze
- Kreatinin Clearance ≥ 30 mL/min
- Kreatininphosphatase ≤ 2,5 x obere Normgrenze
- Hämoglobin ≥ 9 g/dL

Falls eines oder mehrere dieser Kriterien nicht erfüllt sind, muss die Behandlung verschoben werden [15].

Trabectedin wird zum größten Teil über das Cytochrom CYP3A metabolisiert [58; 101]. CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Phenobarbital oder Johanniskraut schwächen die Trabectedin Wirkung ab, im Gegensatz zu CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Fluconazol, Makrolide wie z.B. Clarithromycin, oder Grapefruitsaft, die die Trabectedin Wirkung verstärken [15].

Trabectedin wird den Onkopedia Leitlinien von 2017 entsprechend bei Leiomyosarkomen, uterinen Leiomyosarkomen, Liposarkomen, Synovialsarkomen und undifferenzierten pleomorphen Sarkome früher malignen fibrösen Histiozytomen im palliativen Ansatz eingesetzt [91]. Leiomyosarkome und Liposarkome stellen für Trabectedin besonders empfindliche Sarkomsubtypen dar [39]. Die meisten aktuellen Studien beweisen, dass die besten Therapieergebnisse bei diesen Subtypen erzielt werden [39; 83; 82]. In der Studie von Samuels et al. [82] wurde eine Ansprechrate von 48% bei WTS gemessen.

Trabectedin wird in der Regel gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind [15]:
a) Sehr häufig (≥ 1/10 der Patienten)

- Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie
- Anorexie
- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung
- erhöhte AST-, ALT-, AP-, GGT-Werte (reversibel, [7]), Hyperbilirubinämie
- Abgeschlagenheit, Asthenie
- erhöhte Kreatininphosphokinase im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut, vermindertes Albumin im Blut

b) Häufig (zwischen ≥ 1/100 und < 1/10 der Patienten)

- Infektion
- febrile Neutropenie
- Dehydratation, Appetitverlust, Hypokaliämie
- Insomnie
- periphere sensorische Neuropathie, Geschmacksstörung, Schwindel, Parästhesie
- Hypotonie, Flushing
- Dyspnoe, Husten
- Durchfall, Stomatitis, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Schmerzen im Epigastrium
- Alopezie
- Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen
- Pyrexie, Ödem, peripheres Ödem, Reaktion an der Injektionsstelle
- Gewichtsverlust

Prophylaktisch erhalten alle Patienten eine antiemetische und hepatoprotektive Begleitmedikation mit Kortikosteroiden wie Dexamethason [59; 15]. Dexamethason ermöglicht zusätzlich auch eine Reduktion der induzierten Myelosuppresion [43]. Beim Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen wird zunächst eine Dosisreduktion von 1,5 mg/m^2 KOF auf 1,2 mg/m^2 KOF durchgeführt [15]. Eine weitere Dosisanpassung auf 1,0 mg/m^2 KOF ist möglich [15]. Im Falle einer Neutropenie kann den Patienten mit G-CSF, womit die Synthese der Leukozyten stimuliert wird, geholfen werden [72].
Bei Überempfindlichkeit gegen Trabectedin oder seine Bestandteile, bei schweren oder unkontrollierten Infektionen, während der Stillzeit und nach Geldfieberimpfungen ist die Anwendung von Trabectedin kontraindiziert [15].

Seit seiner Zulassung von der europäischen Kommission im Jahr 2007 wird Trabectedin von dem spanischen Pharmaunternehmen Pharma Mar S.A. unter den Handelsnamen Yondelis® vermarktet.

1.5 Ziel dieser Arbeit und Fragestellung

Seit 2003 wurde Trabectedin an der Universitätsklinik Ulm eingesetzt. Vor der Zulassung des Medikaments im Jahr 2007 konnte dieser Wirkstoff als individueller Heilversuch („compassionate use“) eingesetzt werden. Diese EU-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 726/2004) ermöglichte in schweren Krankheitsfällen, in welchen die zugelassenen Medikamente nicht mehr ausreichend wirken, noch nicht zugelassene Medikamente anzuwenden.

In dieser Arbeit wird anhand der retrospektiven Auswertung des geschlossenen Patientenkollektivs der onkologischen Abteilung der Uniklinik Ulm von 2003 bis 2012 die Effektivität und die Verträglichkeit des Wirkstoffes Trabectedin untersucht. Anhand der Patientendaten werden verschiedene Variablen wie die Ansprechrate, das OS oder das PFS analysiert. Der Effekt von Trabectedin auf das OS und das PFS der Patienten mit Ansprechen auf das Präparat wird zudem in einer Subanalyse eruiert. Der Einfluss weiterer Faktoren wie das Alter der Patienten beim Start der Therapie und die histologischen Subtypen werden untersucht, um herauszufinden bei welchen Patienten eine Trabectedin Behandlung am sinnvollsten und am erfolgreichsten ist. Zum Schluss werden die hier gemachten Ergebnisse dem aktuellen Stand der Trabectedin Forschung gegenübergestellt.

2. Material und Methodik

2.1 Beobachtungszeitraum

Zwischen den 1. Januar 2003 und den 31. Dezember 2012 wurden 31 Patienten mit vortherapierten, metastasierten Sarkomen der Abteilung Innere Medizin III des Universitätsklinikums Ulm mit Trabectedin behandelt. Die elektronischen Patientendaten wurden anschließend retrospektiv analysiert. Ein Ethikantrag zu diesem Forschungsprojekt wurde am 09.10.2017 eingereicht und am 16.10.2017 durch die Ethikkommission zugestimmt. Anhand der gewonnenen Daten wurden das Ansprechen des Patientenguts auf Trabectedin, das Gesamtüberleben (definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Trabectedin Gabe und dem Tod des Patienten) und das Progressionsfreie-Überleben (definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Trabectedin Gabe bis zum festgestellten Progress der Erkrankung oder bis zum Todesfall) gemessen (siehe Abb. 3). Im Rahmen dieser Arbeit wird der Fokus auf einen Patienten gesetzt, der besonders gut auf Trabectedin anspricht. Sein Krankheitsverlauf sowie seine Stagingergebnisse werden genauer vorgestellt.

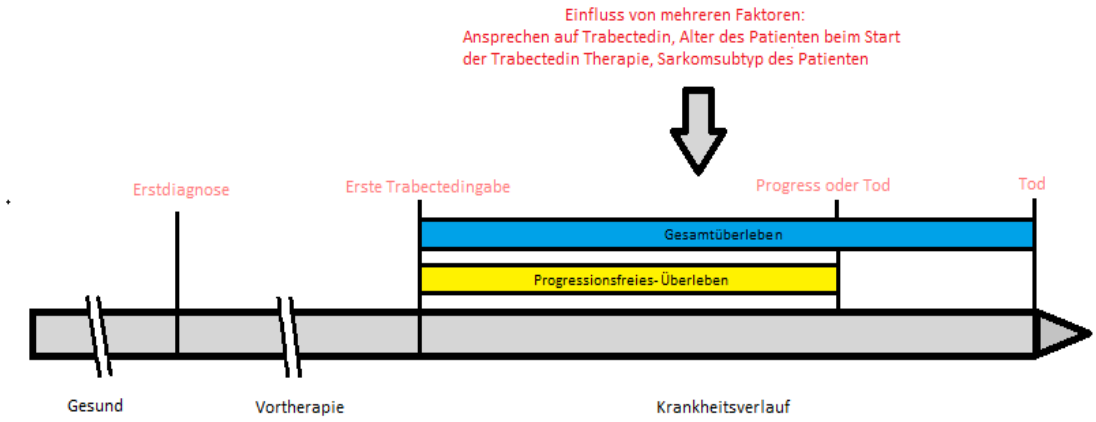


Abb. 3: Selbsterstellte Abbildung der Lebenszeitachse und des Krankheitsverlaufes der Patienten mit Darstellung der analysierten Messvariablen.

Die Einschlusskriterien für diese retrospektive Analyse waren:

- Patienten mit vortherapierten metastasierten WTS
- durchgeführte oder weiterführende Trabectedin Therapie im dreiwöchigen Regime mit einer Trabectedin Dosis von 1,5mg/m^2 KOF
- Alter > 18 Jahre

2.2 Erfasste Daten

Alle Daten der Patienten, die mit Trabectedin therapiert worden sind, wurden aus dem SAP System und PMS-III der Uniklinik Ulm sowie aus der Datenbank des Comprehensive Cancer Center Ulm erfasst. Aus diesen Daten wurde retrospektiv eine eigene Datenbank mit verschiedenen Parametern erstellt. Für die Erstellung dieser Datenbank sowie für die statistische Auswertung wurde Microsoft Excel 2013 und IBM SPSS Statistics benutzt. Für die Abbildungen wurde Microsoft Excel 2013, Microsoft Powerpoint 2013, Office Timeline 2014, ACD/ChemSketch 2015 und Paint 2013 benutzt.

In der Datenbank wurden folgende Parameter erfasst und berechnet:

- Nachname, Vorname, Geburtsdatum
- Erstdiagnosedatum und Erstdiagnosealter
- Überlebenszeit nach Erstdiagnose
- Tumorstadium, der TNM Klassifikation entsprechend
- Histologie der behandelten WTS sowie deren Verteilung
- Art der Vortherapie, Verteilung und Vortherapiedauer
- Startdatum der Trabectedin Therapie, Datum der jeweiligen Zyklen, Enddatum der Trabectedin Therapie
- Alter beim Start der Trabectedin Therapie
- Anzahl der Zyklen und Länge der Intervalle
- Trabectedin Dosis
- aufgetretene Nebenwirkungen
- Stagingergebnisse nach 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 und 11 Zyklen
- Grund des Abbruches der Therapie
- Ansprechraten

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies-Überleben
- Todestag, Todesalter und Todesursache

Eine Anonymisierung der Datenbank wurde durchgeführt, indem jedem Patienten eine Nummer von 1 bis 31 zugeordnet wurde. Bei der ausgewählten Verabreichungsmethode von Trabectedin ist es vorgesehen, dass ein Zyklus insgesamt drei Wochen dauert. Da die Intervalle zwischen den Zyklen häufig um einige Tage variieren und nicht immer den vorgeschriebenen 21 Tagen entsprechen, wurde ein Mittelwert dieser Intervalle ausgerechnet. Für jeden Patienten wurde dieser Mittelwert als eigene Intervalllänge definiert. Das Datum der letzten Trabectedin Injektion addiert zu dem Mittelwert der Intervalle wurde als Enddatum der Therapie definiert.

2.3 Beurteilung der Effektivität

Um die Effektivität des Wirkstoffes in dem Patientengut analysieren zu können, wurden verschiedene Parameter wie die Ansprechrate für das Medikament, das PFS und das OS gemessen.

2.3.1 Ansprechrate

Bei jedem Staging wurde der Krankheitsverlauf bei den Patienten untersucht. Der Krankheitsverlauf wurde entweder in CR, PR, SD oder Progress eingeteilt. Alle Patienten die mindestens bei einem Staging eine CR, eine PR oder eine SD zeigten, galten als ansprechende Patienten. Alle anderen Patienten, die einmal oder wiederholt einen Progress zeigten, galten als nicht ansprechend. Um die Gesamtansprechrate zu berechnen wurde die Summe aller ansprechenden Patienten ($n_{CR} + n_{PR} + n_{SD}$) addiert und die Summe durch die Gesamtzahl aller analysierbaren Patienten dividiert.

$$x_{ansprechende\ Patienten} = n_{CR} + n_{PR} + n_{SD}$$

$x_{ansprechende\ Patienten}$: Anzahl aller ansprechenden Patienten.

n_{CR} : Anzahl der Patienten mit einer CR.

n_{PR}: Anzahl der Patienten mit einer PR.

n_{SD}: Anzahl der Patienten mit einer SD.

$$x_{nicht\ ansprechende\ Patienten} = n_{gesamt} - x_{ansprechende\ Patienten}$$

$x_{nicht\ ansprechende\ Patienten}$: Anzahl aller nicht ansprechenden Patienten.

$x_{ansprechende\ Patienten}$: Anzahl aller ansprechenden Patienten.

n_{gesamt}: Anzahl aller analysierbaren Patienten im Patientengut.

$$A_{gesamt} = \frac{x_{ansprechende\ Patienten}}{n_{gesamt}}$$

A_{gesamt}: Ansprechrate auf Trabectedin des gesamten Patientenguts.

$x_{ansprechende\ Patienten}$: Anzahl aller ansprechenden Patienten.

n_{gesamt}: Anzahl aller analysierbaren Patienten im Patientengut.

$$NA_{gesamt} = \frac{x_{nicht\ ansprechende\ Patienten}}{n_{gesamt}}$$

NA_{gesamt}: Nicht Ansprechen auf Trabectedin des gesamten Patientenguts.

$x_{nicht\ ansprechende\ Patienten}$: Anzahl aller nicht ansprechenden Patienten.

n_{gesamt}: Anzahl aller analysierbaren Patienten im Patientengut.

Es wurde das Gesamtansprechen aller analysierbaren Patienten untersucht und von den vier häufigsten Sarkomsubtypen. Anschließend wurde das OS des gesamten Patientenguts und der auf Trabectedin ansprechenden Patienten, analysiert.

$$A_{Sarkomsubtyp} = \frac{x_{Sarkomsubtyp}}{n_{Sarkomsubtyp}}$$

$A_{Sarkomsubtyp}$: Ansprechrate der Patienten mit einem speziellen Sarkomsubtyp.

$x_{Sarkomsubtyp}$: Anzahl aller ansprechenden Patienten mit diesem Sarkomsubtyp.

$n_{Sarkomsubtyp}$: Anzahl aller Patienten mit diesem Sarkomsubtyp.

2.3.2 Gesamtüberleben und Progressionsfreies-Überleben

Zur Durchführung der Analyse der Effektivität des Medikamentes wurden auch das OS sowie das PFS errechnet. Beim OS und PFS wurden auch der Minimalwert, der Median und der Maximalwert errechnet.

Der Median $\tilde{x}$ wurde wie folgt berechnet:

$$\tilde{x} = \begin{cases} x_{\frac{n+1}{2}} & n\ ungerade \\ \frac{1}{2}\left(x_{\frac{n}{2}} + x_{\frac{n}{2}+1}\right) & n\ gerade \end{cases}$$

n: Anzahl der Patienten

Der Mittelwert $\bar{x}$ wurde wie folgt berechnet:

$$\overline{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i = \frac{x_1 + x_2 + \cdots + x_n}{n}$$

n: Anzahl der Patienten

Bei einigen Werten können Daten zensiert werden, da möglicherweise Patienten nach dem Beobachtungszeitraum noch am Leben oder nicht progredient waren. Für das OS wurde bei jedem Patienten der Zeitraum zwischen Beginn der Trabectedin Therapie bis zum Tod des Patienten gemessen. Hier wurde ebenfalls wieder das OS des gesamten Patientengut, der auf Trabectedin ansprechenden Patienten, der Patienten unter oder über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie und der Patienten mit oder ohne

Leiomyosarkom berechnet.

OS = Todestag – Start der Trabectedin Therapie

Für das PFS wurde bei jedem Patienten die Dauer bis zum festgestellten Progress oder bis zum Tod des Patienten gemessen. Hier wurde ebenfalls wieder das PFS des gesamten Patientenguts, der auf Trabectedin ansprechenden Patienten, der Patienten unter oder über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie und der Patienten mit oder ohne Leiomyosarkom berechnet.

PFS = Todestag oder Progress – Start der Trabectedin Therapie

Beim OS und PFS wurden mehrere Subkategorien nach Ansprechen, Sarkomsubtyp und Alter der Patienten erstellt. Diese Subkategorien wurden mittels eines Shapiro Wilk Testes auf Normalverteilung und zur Überprüfung der Signifikanz mittels eines Mann-Whithney-U-Testes getestet.

2.4 RECIST Kriterien

Im Jahr 1981 wurden die ersten Evaluierungskriterien von Tumoren von der WHO erstellt [102]. Im Jahr 2000 wurden mit den RECIST Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) ein neues Evaluierungsssystem erstellt [102]. Im Jahr 2009 wurden sie zum ersten Mal revidiert und als RECIST 1.1 publiziert [102]. In dieser Analyse wird die Effektivität von Trabectedin durch das Therapieansprechen anhand der RECIST 1.1 Kriterien untersucht. Die RECIST 1.1 Kriterien ermöglichen eine objektive und international anerkannte Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie. Sie definieren, ob es zu einem Progress, zu einer Stabilisierung oder zu einer Remission während der Behandlung kam. Anhand computertomographischer Bildgebung wurden vor Beginn der Therapie und nach unterschiedlichen Zyklusintervalle bestimmte Zielläsionen erfasst und vermessen. Die längsten Durchmesser von 2-5 Zielläsionen werden addiert und als „Baseline Sum of the Longest Diameters (B.S.L.D.)“ definiert [25].

Eine volle Remission oder „Complete Response (CR)“ wird durch das Verschwinden aller Zielläsionen definiert [25].

Eine PR wird durch eine 30% Reduktion der Summe der LD „Longest Diameter“ der Zielläsionen verglichen zur B.S.L.D. definiert [25]. Wenn die Kriterien für eine CR oder eine PR einmalig erfüllt sind, bleibt dieser Status solange bestehen bis ein Rezidiv oder einen Progress der Erkrankung und deren Kriterien erfüllt werden können [25]. Dabei wird als Referenzwert die kleinste Summe der LD genommen [25].

Eine stabile Erkrankung oder „Stable Disease (SD)“ ist entweder durch eine Steigerung der kleinsten Summe der LD der Zielläsionen von < 20% oder durch eine Reduktion der kleinsten Summe der Durchmesser der Zielläsionen von < 30% definiert [25].

Ein Progress wird durch eine 20% Steigerung der Summe der LD der definierten Zielläsionen verglichen mit der kleinsten Summe der LD dieser Zielläsionen oder zur B.S.L.D., wenn es die kleinste ist, definiert [25]. Der Progress muss mindestens 5 mm groß sein oder eine neue Zielläsion muss erschienen sein [25]. Wenn die Kriterien für eine SD einmalig erfüllt sind, bleibt dieser Status solange bestehen bis einen Progress der Erkrankung und deren Kriterien erfüllt werden können [25]. Dabei wird als Referenzwert die kleinste Summe der LD genommen [25].

Die RECIST Kriterien ermöglichen eine Einteilung der Krankheitsverläufe dennoch sind sie nicht ausreichend um die Effektivität zu beurteilen. Die Effektivität eines Medikamentes lässt sich nicht nur durch diese Kriterien messen. Wichtige andere Faktoren, wie z.B. das PFS und das OS, müssen in Betracht gezogen werden.

Bei der Auswertung der Daten wurde der Fokus auf einen Patienten gelegt. Bei diesem Patienten wurden im Nachhinein die CT Befunde mittels der RECIST Kriterien analysiert.

2.5 Nebenwirkungen

Zur Beurteilung der Verträglichkeit des Präparates wurden in unserem Patientengut die vorkommenden Nebenwirkungen aufgelistet und analysiert. Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen unter Trabectedin sind eine Erhöhung der Leberwerte, eine Myelosuppression, Übelkeit und Fatigue [23]. Eine befürchtete Nebenwirkung ist die Rhabdomyolyse, die bei circa 0,7% der Patienten, auftritt [36]. Aus diesem Grund wird auf verschiedene Parameter wie ALT, AST, CK und Leukozyten besonders achtgegeben. Die

Verträglichkeit eines Präparates ist bei vielen metastasierten WTS Patienten eine wichtige Komponente. Alle dokumentierten, Trabectedin assoziierten, Nebenwirkungen, sowie die Gegenmaßnahmen und Therapieänderungen wurden aufgelistet. Eine Reduktion der injizierten Trabectedin Dosis, Verlängerung des Intervalls zwischen zwei Zyklen und medikamentöse Stimulation der Granulopoese bei Leukopenie gehören zu den möglichen Maßnahmen, für eine Fortführung der Therapie. Die Nebenwirkungen wurden nach CTCAE 4.03 klassifiziert, wodurch eine Einteilung nach Schweregrad erfolgen konnte. Grad 1 umfasst milde Nebenwirkungen, Grad 2 umfasst moderate Nebenwirkungen, Grad 3 umfasst schwerwiegende Nebenwirkungen und Grad 4 umfasst lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Es wurden vom Start der Trabectedin Therapie bis zum Ende der Trabectedin Therapie anhand der stationären Entlassungsbriefe, des Aufnahme- und Entlassungslabors alle vorgekommenen Nebenwirkungen erfasst, mit Ausnahme der ambulanten bzw. hausärztlichen Laborkontrollen. Bei jedem Patienten wurde für jede stattgefundene Nebenwirkung nur der höchste vorgekommene Grad im Laufe der Behandlung erfasst. Der Endpunkt der Trabectedin Therapie wurde durch das Datum der letzten Trabectedin Injektion addiert zu dem Mittelwert der Zyklenintervalle definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Eigenschaften des Patientenguts

Das Patientenkollektiv betrug 31 Patienten. Ein Patient (Patient 7) ging in der Nachbehandlung verloren und galt als „lost to follow-up“. Der Patient hat aus privaten Gründen die Behandlung nach zwei Zyklen abgebrochen und wurde aus der Auswertung ausgeschlossen. Die Ergebnisse beziehen sich auf ein Patientengut von 30 Patienten. Alle Ergebnisse wurden nach dem kaufmännischen Runden auf einer Dezimalstelle gerundet.

In dem Patientenkollektiv betrug das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose 49,4 Jahre, der jüngste Patient war 24 und der älteste Patient 72 Jahre (siehe Tab. 1). 50% der Patienten waren unter 49,5 Jahre. Beim Start der Trabectedin Therapie betrug das Durchschnittsalter 52,5 Jahre, der jüngste Patient war 26 und der älteste 74 Jahre. 50% der Patienten waren unter 53,5 Jahre. Das Patientengut umfasste 14 Männer und 16 Frauen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug circa 7:8. Alle diese Patienten waren vortherapiert: 28 Patienten chirurgisch, 18 Patienten strahlen- und 30 Patienten chemotherapeutisch mit mehreren Zyklen verschiedener Zytostatika (Doxorubicin, Ifosfamid, Gemcitabin). Nach refraktärer Vortherapie wurden 22 Patienten als Zweitlinien-Therapie und 8 Patienten als Drittlinien-Therapie mit 1,5mg/m^2 KOF Trabectedin kontinuierlich i.v. über 24 Stunden alle drei Wochen therapiert. Ein Patient (Patient 18) wurde als Zweitlinien-Therapie mit 1,3mg/m^2 KOF Trabectedin kontinuierlich i.v. über 24 Stunden alle drei Wochen im Rahmen des Compassionate Use behandelt. Die Applikation verlief in der Regel über einen ZVK oder über einen Portkatheter. Zum Zeitpunkt des Starts der Trabectedin Therapie wiesen alle Patienten bereits Metastasen auf (Stadium IV nach UICC/AJCC). Um den Krankheitsverlauf sowie das Ansprechen auf Trabectedin zu beurteilen, wurde vorgesehen, alle zwei Zyklen ein Staging mittels Bildgebung durchzuführen. Diese Verlaufskontrollen wurden in verschiedenen Intervallen mittels CT gemacht. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren vier Patienten noch am Leben, von denen einer die Therapie mit Trabectedin fortführte. Aus diesem Grund wurden bei der Bestimmung des maximalen Todesalters diese vier Patienten zensiert. Der jüngste Patient verstarb mit 27 Jahren und der älteste

Patient mit 75 Jahren. Bei der Berechnung des medianen Todesalters war das Alter eines der überlebenden Patienten (Patient 10) am Ende des Beobachtungszeitraums rechtszensiert, das heißt, dass das genaue Alter unbekannt war, aber größer war als das Todesalter der Hälfte der Patienten. Das Alter der drei weiteren überlebenden Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums war nicht rechtszensiert. Das mediane Todesalter wurde deswegen mit einem Patientengut von 27 Patienten berechnet und betrug 55 Jahre. Das durchschnittliche Todesalter betrug 54,2 Jahre und wurde mit einem Patientengut von 26 Patienten berechnet, ohne die vier überlebenden Patienten.

Tab. 1: Eigenschaften der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). In dieser Tabelle werden die Eigenschaften des Patientenguts dargestellt. Bei der Berechnung des durchschnittlichen Todesalter und des maximalen Todesalters wurden vier Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. Bei der Berechnung des medianen Todesalters wurden drei Patienten zensiert. (UPS: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS: not otherwise specified (= ohne nähere Angaben), MFH: maligne fibröse Histiozytome). (*: beinhaltet drei zensierte Werte von den Patienten 8, 16 und 26, **: beinhaltet vier zensierte Werte von den Patienten 8, 10, 16, 26).

Patienten	**Anzahl**	**Anzahl (in %)**
Vor Trabectedin Zulassung, Compassionate use (2003-2007)	1	3%
Nach Trabectedin Zulassung (2007-2012)	29	97%
Geschlecht		
Männer	14	47%
Frauen	16	53%
Histologie		
UPS/NOS/MFH	9	30%
Leiomyosarkome	8	27%
Liposarkome	5	17%
Myxosarkome	4	13%
Andere	4	13%
Lokalisation der Weichteilsarkome		
Extremitäten	14	47%
intraperitoneal	6	20%
Rumpf	5	17%
extraperitoneal	3	10%
Kopf und Hals	1	3%
unbekannt	1	3%
Vortherapie		
Chirurgie	28	93%
Chemotherapie	30	100%
Radiotherapie	18	60%
Trabectedin Therapielinie		
Zweitlinientherapie	22	73%
Drittlinientherapie	8	27%
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)		
Durchschnittsalter	49,4	-
Medianes Alter	49,5	-
Altersskalierung	24 - 72	-
Alter beim Start der Trabectedin Therapie (in Jahren)		
Durchschnittsalter	52,5	-
Medianes Alter	53,5	-
Altersskalierung	26 -74	-
Todesalter (in Jahren)		
Durchschnittsalter	54,2**	-
Medianes Alter	55*	-
Altersskalierung	27 - 75**	-

3.1.1 Histologie und Lokalisation der Sarkome

Es wurden insgesamt 30 Patienten mit acht unterschiedlichen Sarkomsubtypen behandelt. Die meist behandelten Subtypen waren UPS oder NOS früher MFH genannt bei neun Patienten, gefolgt von Leiomyosarkomen bei acht Patienten und Liposarkomen bei fünf Patienten (siehe Abb. 4). Die häufigste Lokalisation der WTS war an den Extremitäten bei 47% der Patienten, bei 20% der Patienten lagen die Sarkome intraperitoneal und bei 17% der Patienten befanden sich die Sarkome am Rumpf (siehe Abb. 5). Bei einem Patienten ist die Lokalisation des WTS unbekannt, da die Primärlokalisation des Tumors nicht festgestellt werden konnte.

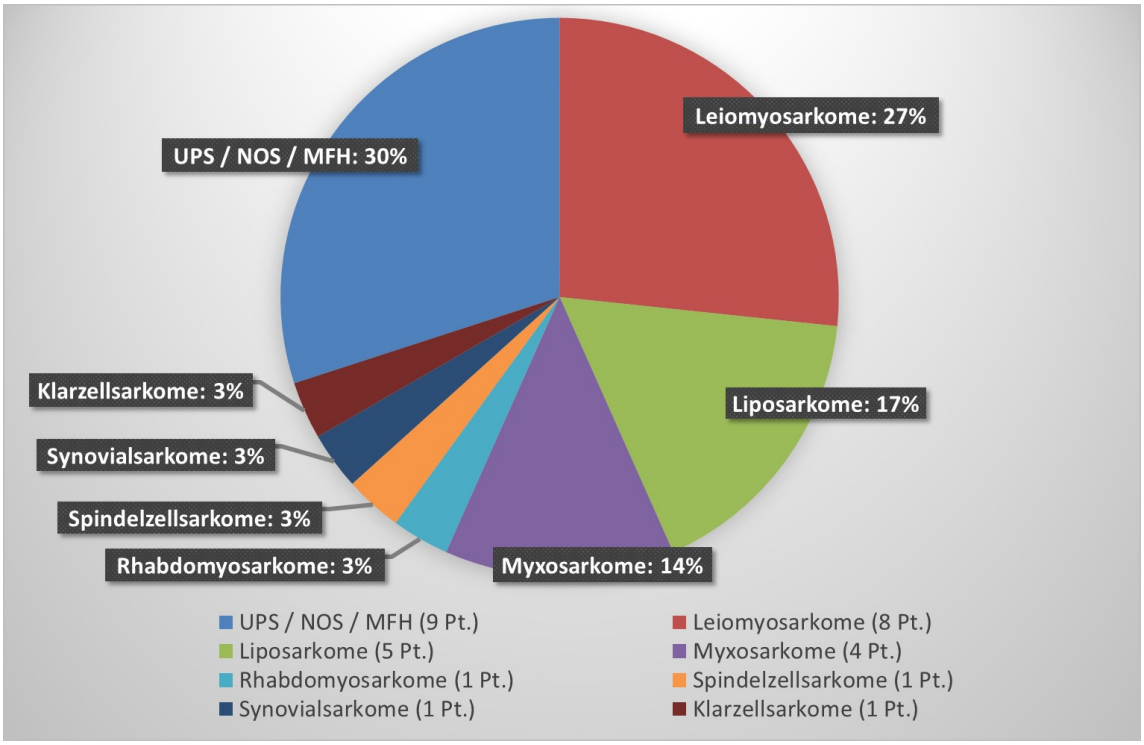


Abb. 4: Verteilung der Sarkomsubtypen der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (Pt.: Patient, UPS: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS: not otherwise specified (= ohne nähere Angaben), MFH: maligne fibröse Histiozytome).

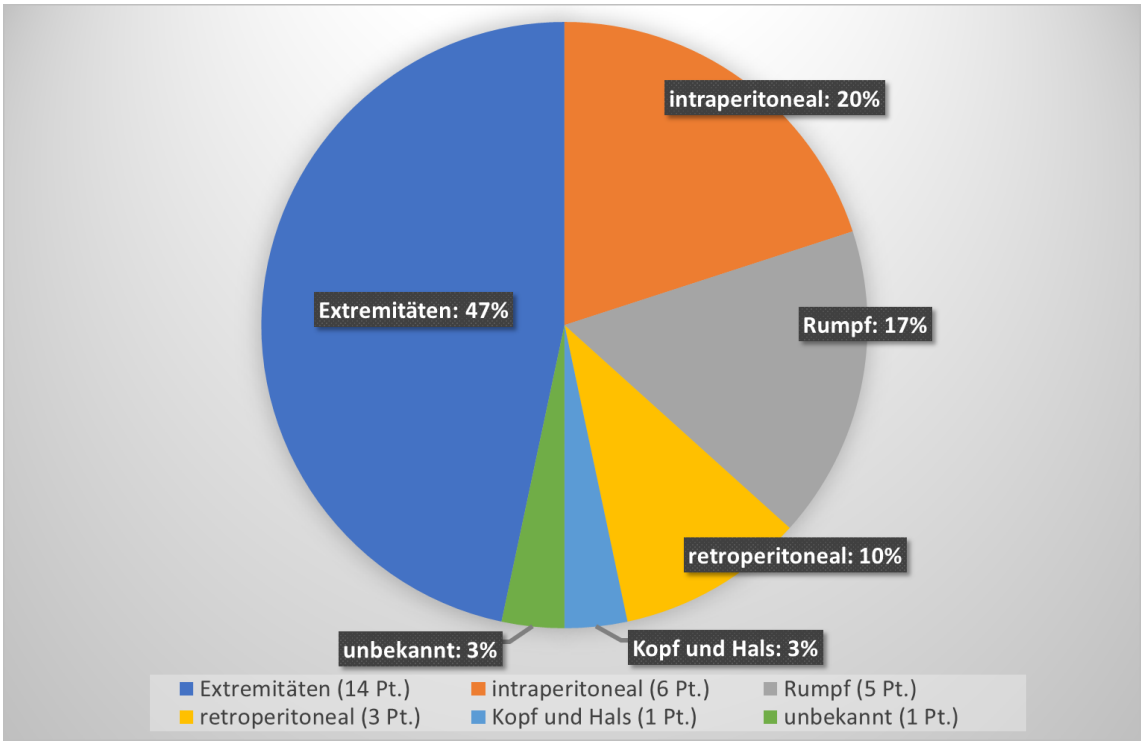


Abb. 5: Verteilung der Lokalisationen der Weichteilsarkomen der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (Pt. : Patient).

3.1.2 Überlebenszeit der Patienten nach Erstdiagnose

Die kürzeste Überlebenszeit war 5,4 Monate bzw. 0,5 Jahre. Die errechneten Überlebenszeiten nach Erstdiagnose am Ende des Beobachtungszeitraums der vier überlebenden Patienten waren alle rechtszensiert, das heißt, dass die genauen Werte unbekannt waren, aber größer waren als die Überlebenszeit der Hälfte der Patienten. Die mediane Überlebenszeit nach Erstdiagnose konnte deswegen mit einem Patientengut von 30 Patienten berechnet werden. Nach 36,1 Monaten bzw. 3 Jahren waren 50% der Patienten gestorben (siehe Tab. 2). Die maximale und die durchschnittliche Überlebenszeit nach Erstdiagnose wurden mit einem Patientengut von 26 Patienten berechnet, da vier Patienten (Patienten 8, 10, 16, 26) am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren. Diese Patienten wurden aus der Berechnung zensiert. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Erstdiagnose betrug 44,8 Monate bzw. 3,7 Jahre. Die längste Überlebenszeit war 150 Monate bzw. 12,3 Jahre. Nach fünf Jahren waren nur noch sechs Patienten am Leben, dies entspricht eine 5-Jahresüberlebensrate von 20%.

Tab. 2: Überlebenszeiten nach Erstdiagnose der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung der maximalen Überlebenszeit wurden vier Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet vier zensierte Werte von den Patienten 8, 10, 16, 26).

Werte	Überlebenszeit nach Erstdiagnose (in Jahren)	Überlebenszeit nach Erstdiagnose (in Monaten)
Mittelwert	3,7*	44,8*
Min	0,5	5,4
Median	3,0	36,1
Max	12,3*	150*

3.1.3 Vortherapie

Alle Patienten wurden, bevor eine Therapie mit Trabectedin begonnen wurde, vortherapiert. Diese Vortherapie fand in der Uniklinik Ulm sowie in externen Krankenhäusern, welche nicht immer ermittelbar waren, statt. Die chirurgische Exzision blieb die primäre Behandlungsmöglichkeit und war immer mit einer Chemotherapie kombiniert. In vielen Fällen bekamen die Patienten zusätzlich eine Radiatio. Die Vortherapie wurde nach Sarkomsubtyp, nach Lokalisation und nach Stadium des Sarkoms gewählt.

In unserem Patientengut bekamen 18 Patienten alle drei Therapieformen (Chirurgie, Chemotherapie und Radiatio), zehn Patienten wurden chemotherapiert und bestrahlt und zwei Patienten wurden nur chemotherapiert (siehe Abb. 6).

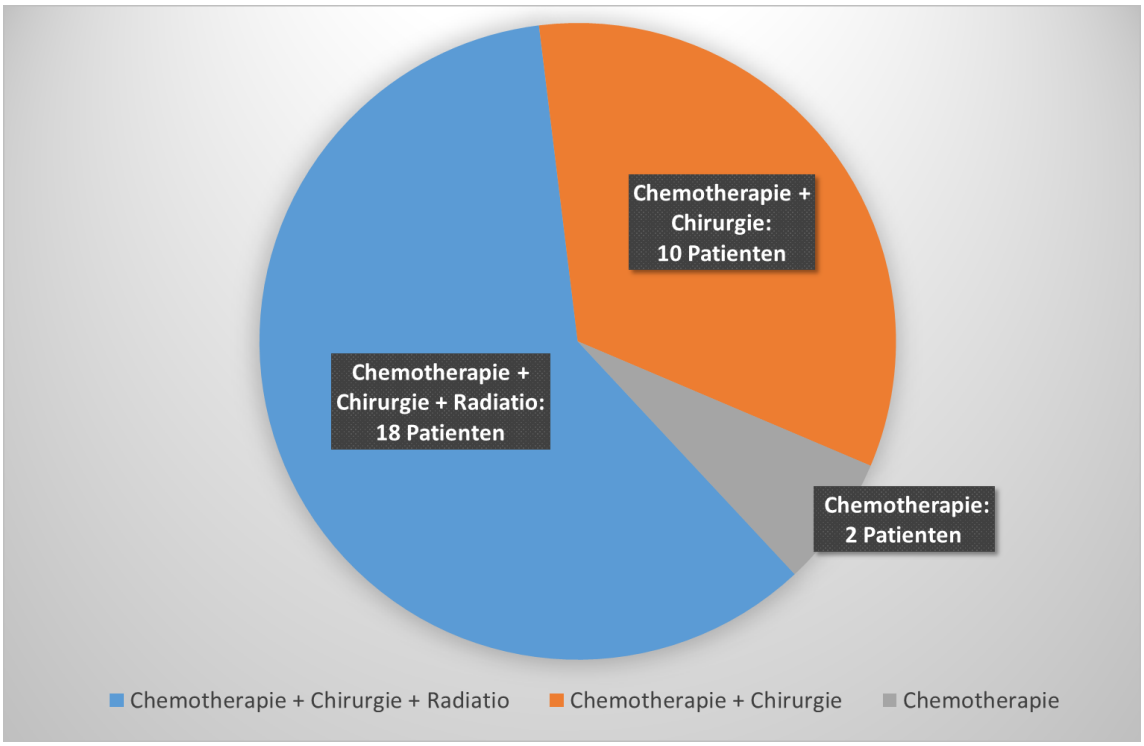


Abb. 6: Art und Verteilung der Vortherapien der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Viele Patienten bekamen unterschiedliche Chemotherapeutika verabreicht, weswegen die Gesamtzahl der Chemotherapeutika höher ist als die Anzahl unserer Patienten (siehe Abb. 7). Die meist verordnete Kombination von Chemotherapeutika bestand aus dem Anthrazyklin Doxorubicin und dem Stickstoff-Lost-Derivat Ifosfamid und wurde 24 Patienten verabreicht, darunter ein Patient bei dem zusätzlich ein Zyklus Doxorubicin als Monotherapie wegen einer Niereninsuffizienz verabreicht wurde, und ein weiterer Patient, welcher eine alleinige Monotherapie mit vier Zyklen Doxorubicin ohne Ifosfamid verabreicht bekam. Vier Patienten bekamen Ifosfamid als Monotherapie verabreicht. Die zweit meist verordnete Kombinationstherapie bestand aus dem Antimetabolit Gemcitabine und dem Taxane Docetaxel. Sie wurde sechs Patienten verabreicht, darunter ein Patient, bei dem drei Zyklen Gemcitabine als Monotherapie verabreicht wurden. Als Erhaltungstherapie wurde Trofosfamid an zwölf Patienten verabreicht. Vier Patienten bekamen andere Arten von Chemotherapien: ein Patient wurde in die SAHA Studie eingeschlossen, ein Patient wurde in die CWS 2002 Studie eingeschlossen und mit drei Zyklen Cyclofosfamid und Topotecan therapiert, ein Patient wurde mit Imatinib behandelt und ein Patient bekam drei Zyklen PEB und zwei Zyklen PEI verabreicht. Bei dem Patienten,

der mit PEB und PEI behandelt wurde, handelte es sich um einen komplexen malignen Keimzelltumor mit gemischter Histologie darunter auch ein Myxosarkom.

Je nach Anzahl der Chemotherapielinien haben einige Patienten Trabectedin als Zweit- oder erst als Drittlinientherapie bekommen. 22 Patienten bzw. 73% haben Trabectedin als Zweitlinientherapie und 8 Patienten bzw. 27% haben Trabectedin als Drittlinientherapie bekommen (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Trabectedin Therapielinien der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Trabectedin Therapielinie	Anzahl der Patienten	Anzahl (in %)
Zweitlinientherapie	22	73%
Drittlinientherapie	8	27%

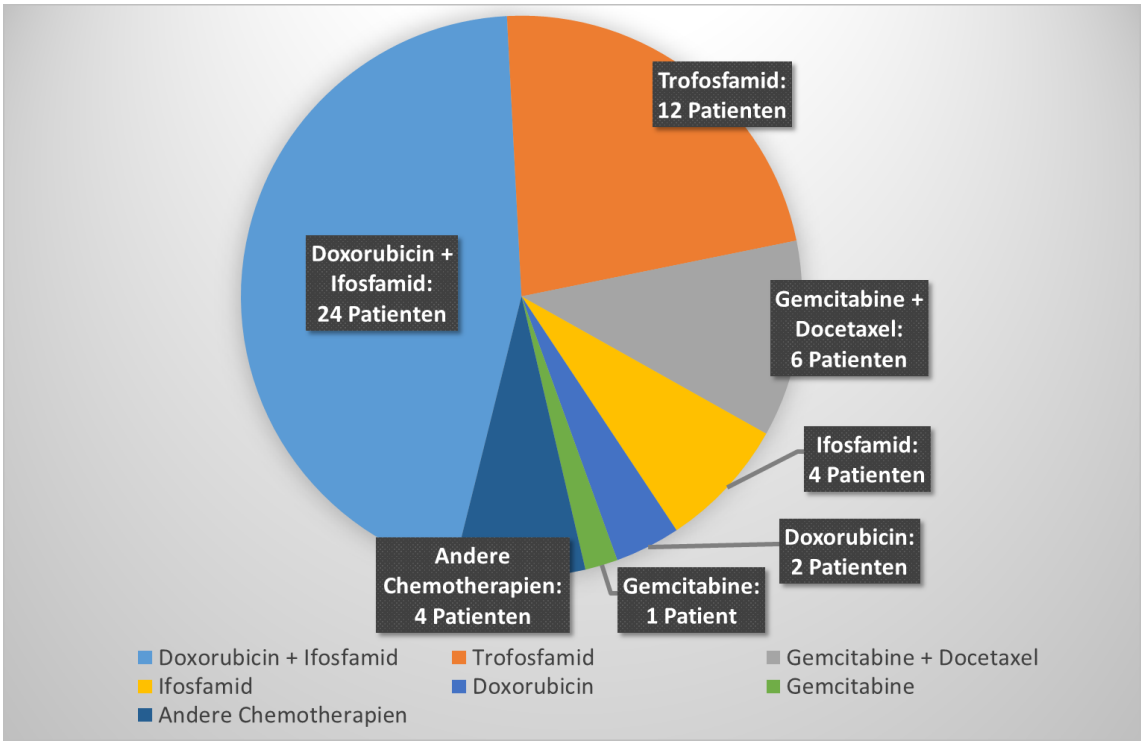


Abb. 7: Anzahl und Verteilung der verordneten Chemotherapien der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Die Vortherapiedauer ist die Zeit zwischen der Erstdiagnose und der ersten Trabectedin Injektion. Sie ist also zugleich die Latenzzeit bis zum Trabectedin Einsatz.

Die Vortherapiedauer betrug durchschnittlich 3,1 Jahre und dauerte weniger als 2,3 Jahre bei 50% der Patienten (siehe Tab. 4). Die kürzeste Vortherapiedauer war 0,3 Jahre bei einem raschen Krankheitsverlauf und die längste betrug 11,9 Jahre.

Tab. 4: Vortherapiedauer der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Werte	Vortherapiedauer (in Jahren)	Vortherapiedauer (in Monaten)
Mittelwert	3,1	36,8
Min	0,3	3,6
Median	2,3	27,8
Max	11,9	143

3.2 Ergebnisse der Trabectedin Therapie

3.2.1 Anzahl der Zyklen und Dauer der Trabectedin Therapie

An der Uniklinik Ulm wurden zwischen 2003 und 2007 im Rahmen des Compassionate Use zwei Zyklen Trabectedin verschrieben. Nach der Zulassung im Jahr 2007 und bis 2012 wurden 99 Zyklen Trabectedin verschrieben. In unserem Patientengut bekamen die Mehrheit der Patienten, 17 Personen (57%), insgesamt nur zwei Zyklen. 40% der Patienten bekamen mehr als zwei Zyklen und nur 6% mehr als sechs Zyklen (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Anzahl der Trabectedin Zyklen der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Anzahl der Zyklen	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten (in %)
1 Zyklus	1	3%
2 Zyklen	17	57%
3 Zyklen	2	7%
4 Zyklen	3	10%
5 Zyklen	2	7%
6 Zyklen	3	10%
7 Zyklen	1	3%
11 Zyklen	1	3%
Insgesamt	30	100%

Im Durchschnitt betrug die Dauer der Trabectedin Therapie 96 Tage bzw. 3,2 Monate (siehe Tab. 6). Nach 1,8 Monaten wurde die Therapie bei 50% der Patienten, wegen eines Progresses der Erkrankung oder wegen Todes beendet. Ein Patient verstarb nach nur einem Zyklus Trabectedin. Die längste Therapie mit Trabectedin dauerte 425 Tage bzw. 14,2 Monate mit sieben Zyklen und enthielt eine neunmonatige Pause wegen starker Leukopenie.

Tab. 6: Dauer der Trabectedin Therapie der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Werte	Dauer der Trabectedin Therapie (in Tagen)	Dauer der Trabectedin Therapie (in Monaten)
Mittelwert	95,6	3,2
Min	21	0,7
Median	53	1,8
Max	425	14,2

3.2.2 Ansprechen auf Trabectedin

3.2.2.1 Gesamtansprechen

24 von 30 Patienten bzw. 80% wurden einem Staging unterzogen, sechs von 30 Patienten bzw. 20% starben vor dem ersten Staging. Das Stagingintervall von zwei Zyklen wurde bei Patienten 2, 8, 10, 22 und 24 nicht genau eingehalten. Diese Patienten wurden auch aus unterschiedlichen Gründen nach 3, 5, 7, 9, 11 Zyklen einem Staging unterzogen.

11 von 30 Patienten, sprachen auf Trabectedin an, darunter zwei mit einer PR und neun mit einer Stabilisierung der Erkrankung. 13 von 30 Patienten sprachen nicht auf das Medikament an und zeigten beim ersten Staging, nach zwei oder drei Zyklen, einen Progress der Erkrankung. Mit den sechs Patienten, die wegen eines Progresses der Erkrankung vor dem ersten Staging starben, sprachen insgesamt 19 Patienten nicht auf Trabectedin an.

Das Gesamtansprechen auf Trabectedin beträgt 36,7%. 63,3% der Patienten sprachen nicht auf Trabectedin an (siehe Abb. 8). Von den elf ansprechenden Patienten waren 6 Frauen und 5 Männer. Die mediane Dauer der Vortherapie der ansprechenden Patienten betrug

3,2 Jahre und das mediane Alter beim Start der Trabectedin Therapie betrug 48 Jahre. Zwei Patienten (Patient 8 und 26) waren am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben. Das beste Ansprechen im gesamten Patientengut zeigte Patient 26 mit einer PR. Dieser Patient wurde wegen eines Leiomyosarkoms mit elf Zyklen Trabectedin behandelt. Die Trabectedin Therapie wurde am Ende des Beobachtungszeitraumes bei diesem Patienten weitergeführt. Das längste Ansprechen im gesamten Patientengut zeigte Patient 24 mit einer Stabilisierung der Erkrankung von 425 Tagen bei allen durchgeführten Stagings. Dieser Patient wurde wegen eines UPS/NOS/MFH mit sieben Zyklen Trabectedin behandelt. Er verstarb im Laufe der Behandlung an der zu weit fortgeschrittenen Erkrankung.

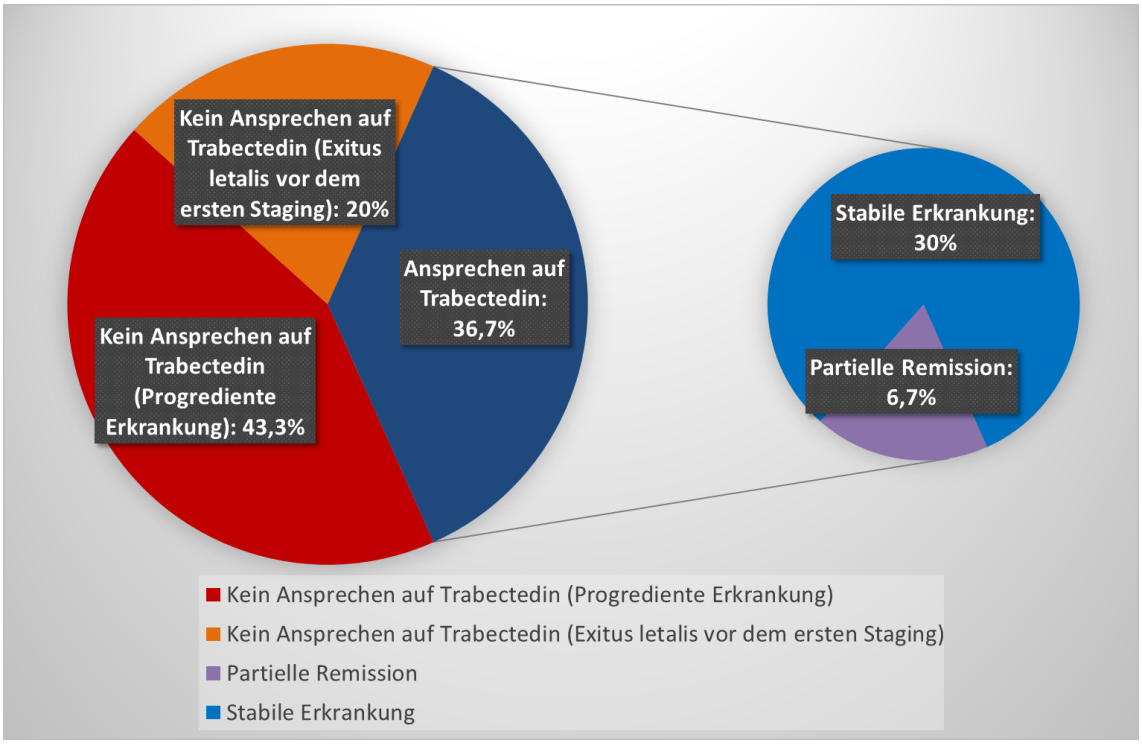


Abb. 8: Ansprechrate auf Trabectedin und Stagingergebnisse der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Von den elf Patienten, die auf Trabectedin ansprachen, hatten sechs Patienten ein Leiomyosarkom, drei Patienten ein UPS/NOS/MFH, ein Patient ein Liposarkom und ein Patient ein Myxosarkom (siehe Abb. 9).

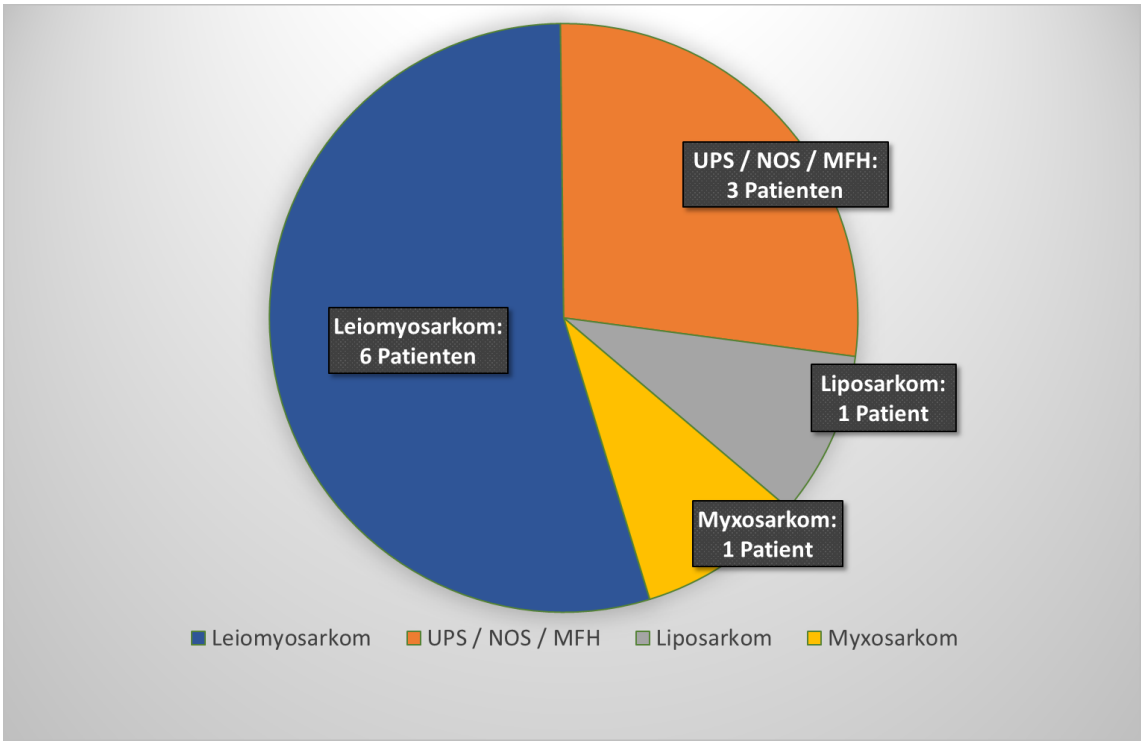


Abb. 9: Verteilung der Sarkomsubtypen der auf Trabectedin ansprechenden Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012. (n = 11 Patienten). (UPS: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS: not otherwise specified (= ohne nähere Angaben), MFH: maligne fibröse Histiozytome).

3.2.2.2 Ansprechen nach Sarkomsubtyp

In unserem Patientenkollektiv waren UPS/NOS/MFH, Leiomyosarkome, Liposarkome und Myxosarkome mit 26 Patienten bzw. 87% die meist behandelten Sarkomsubtypen (siehe Abb. 4). Die vier anderen Sarkomsubtypen Klarzellsarkome, Synovialsarkome, Spindelzellsarkome und Rhabdomyosarkome waren jeweils bei nur einem Patienten vorhanden. Die Patienten mit Leiomyosarkomen hatten mit 75% die beste Ansprechrate auf Trabectedin (siehe Tab. 7).

Tab. 7: Stagingergebnisse und Ansprechraten der vier meistbehandelten Sarkomsubtypen der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 26 Patienten). (UPS: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS: not otherwise specified (= ohne nähere Angaben), MFH: maligne fibröse Histiozytome).

Stagingergebnisse	UPS/NOS/MFH	Leiomyosarkom	Liposarkom	Myxosarkom
Partielle Remission	0	1	1	0
Stabile Erkrankung	3	5	0	1
Ansprechen	3	6	1	1
Exitus letalis vor 1. Staging	2	0	0	1
Progrediente Erkrankung	4	2	4	2
Kein Ansprechen	6	2	4	3
Ansprechrate	**33%**	**75%**	**20%**	**25%**
Anzahl der Patienten pro Sarkomsubtyp insgesamt	9	8	5	4

3.2.3 Gesamtüberleben

3.2.3.1 Gesamtüberleben des gesamten Patientenguts

Das OS ist definiert durch den Zeitraum vom Tag der ersten Trabectedin Injektion bis zum Todestag. Unser Patientengut besteht aus 30 Patienten, darunter vier Patienten (Patienten 8, 10, 16, 26), die zum Zeitpunkt des Endes des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren.

Der erste Todesfall erfolgte durch einen Progress der Erkrankung 21 Tage nach der ersten Injektion (siehe Tab. 8). Die Gesamtüberlebenszeit der vier überlebenden Patienten war rechtszensiert, das heißt, dass die genauen Werte unbekannt waren, aber größer waren als die Gesamtüberlebenszeit der Hälfte des Patientenguts. Die mediane Gesamtüberlebenszeit konnte deswegen mit einem Patientengut von 30 Patienten berechnet werden. Nach 211 Tagen bzw. 7 Monaten waren 50% der Patienten gestorben (siehe Abb. 10). Der Maximalwert wurde mit einem Patientengut von 26 Patienten bestimmt, da vier Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren. Das längste OS betrug 980 Tage bzw. 32,7 Monate. Die Zweijahresüberlebensrate betrug 17% bzw. fünf Patienten. Es waren keine Todesfälle auf Nebenwirkungen und/oder Interaktionen zurückzuführen.

Tab. 8: Gesamtüberleben der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens wurden vier Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet vier zensierte Werte von den Patienten 8, 10, 16, 26).

Werte	Gesamtüberleben (in Tagen)	Gesamtüberleben (in Monaten)
Min	21	0,7
Median	211	7
Max	980*	32,7*

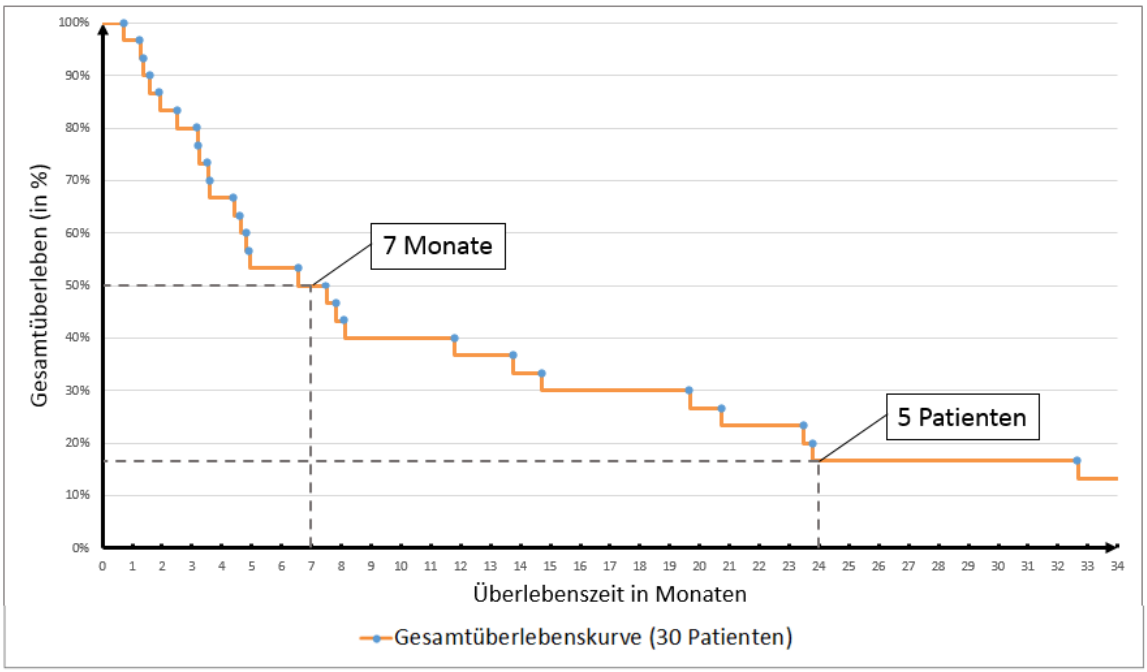


Abb. 10: Gesamtüberleben der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Nach 32,7 Monaten verstarb der letzte Patient. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren vier Patienten noch am Leben.

3.2.3.2 Gesamtüberleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten

Von den 30 Patienten, die Trabectedin bekamen, haben insgesamt elf Patienten auf das Medikament angesprochen und 19 Patienten nicht.

Unter den 19 Patienten ereignete sich der erste Todesfall 0,7 Monate nach der ersten Injektion versus 3,2 Monate unter den Patienten, die auf Trabectedin ansprachen. Zwei von den 19 Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (Patient 10 und 16) sowie zwei von den elf Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (Patient 8 und 26) waren noch am Leben am Ende des Beobachtungszeitraums. Die Gesamtüberlebenszeit der zwei überlebenden,

nicht ansprechenden Patienten war rechtszensiert, das heißt, dass die genauen Werte unbekannt waren, aber größer waren als die Gesamtüberlebenszeit der Hälfte der nicht ansprechenden Patienten. Die Gesamtüberlebenszeit eines der zwei überlebenden, ansprechenden Patienten (Patient 8) war nicht rechtszensiert, das heißt, dass der genaue Wert unbekannt war, aber nicht größer war als die Gesamtüberlebenszeit der Hälfte der ansprechenden Patienten. Dieser Patient wurde aus der Berechnung des medianen OS der ansprechenden Patienten zensiert. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der nicht ansprechenden Patienten wurde mit einem Patientengut von 19 Patienten bestimmt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der ansprechenden Patienten wurde mit einem Patientengut von zehn Patienten berechnet. Unter den Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen, betrug das mediane OS 132 Tage bzw. 4,4 Monate (siehe Tab. 9). Bei den Patienten, die auf Trabectedin ansprachen, betrug das mediane OS 384 Tage bzw. 12,8 Monate. Dies entspricht einer Steigerung von 252 Tagen bzw. 8,4 Monaten, das heißt +291% zwischen dem medianen OS der Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen und dem medianen OS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen. Unter den nicht ansprechenden Patienten wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von 17 Patienten bestimmt, da zwei Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren. Unter den ansprechenden Patienten wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von neun Patienten bestimmt, da zwei Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren. Das längste OS unter den Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen betrug 23,8 Monate im Vergleich zu 32,7 Monaten unter den Patienten, die auf Trabectedin ansprachen. Die Zweijahresüberlebensrate, der auf Trabectedin ansprechenden Patienten, betrug 20% bzw. zwei Patienten (siehe Abb. 11).

Tab. 9: Gesamtüberleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 19 Patienten) versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des medianen Gesamtüberlebens der ansprechenden Patienten wurde ein Patient zensiert. Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens der nicht ansprechenden und der ansprechenden Patienten wurden jeweils zwei Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patient 8 **: beinhaltet zwei zensierte Werte von den Patienten 10 und 16, *: beinhaltet zwei zensierte Werte von den Patienten 8 und 26).**

Werte	Gesamtüberleben der Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (in Monaten)	Gesamtüberleben der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (in Monaten)
Min	0,7	3,2
Median	4,4	12,8*
Max	23,8**	32,7***

Um zu überprüfen ob das OS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen signifikant höher war als bei den Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen werden zwei Gruppen definiert:

- Gruppe A: Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (n = 17, ohne Patienten 10 und 16)
- Gruppe B: Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (n = 9, ohne Patienten 8 und 26)

Vorerst müssen die Daten auf Normalverteilung überprüft werden. Dies wird anhand eines Shapiro-Wilk Testes durchgeführt mit folgenden Hypothesen und $\alpha = 5\%$ (siehe Tab. 10):

- H0: Die Verteilung ist normalverteilt.
- H1: Die Verteilung ist nicht normalverteilt.

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 10: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe A (n = 17 Patienten) und B (n = 9 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)).

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GruppeA	,296	17	,000	,713	17	,000
GruppeB	,220	9	,200*	,897	9	,236

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Aufgrund des Signifikanzwertes von Gruppe A p=0,000<0,05 muss H0 verworfen werden. In der Gruppe B ist der Signifikanzwert p=0,236>0,05, H0 wird angenommen. Gruppe B entspricht einer Normalverteilung.

Da jedoch Gruppe A keiner Normalverteilung entspricht muss ein parameterfreier statistischer Mann-Whithney-U-Test durchgeführt werden (siehe Tab. 11). Wir stellen folgende Hypothesen zu Überprüfung der Signifikanz:

- Ho: Das OS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (Gruppe B) ist nicht höher wie das OS der Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (Gruppe A).
- H1: Das OS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (Gruppe B) ist höher wie das OS der Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (Gruppe A).

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 11: Mann-Whithney-U-Test auf Signifikanz von Gruppe A (n = 17 Patienten) und B (n = 9 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (OS: Overall Survival (= Gesamtüberleben)).

Statistik für Test[a]

	OS
Mann-Whitney-U	34,000
Wilcoxon-W	187,000
Z	-2,291
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,022
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,021[b]

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Im Mann-Whithney-U-Test wurde ein p-Wert = 0,021<0,05 berechnet, dies entspricht bei $\alpha = 5\%$ ein signifikantes höheres OS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen als die Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen.

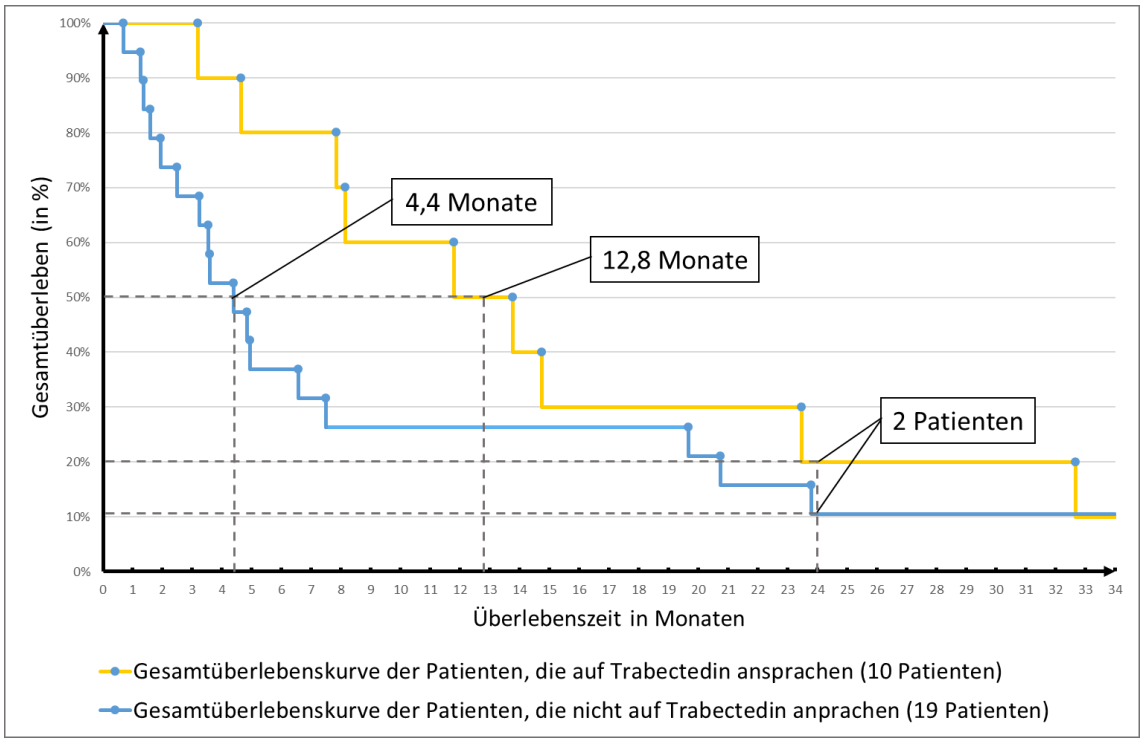


Abb. 11: Gesamtüberleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 19 Patienten) versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 10 Patienten, ohne Patient 8) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Nach 23,8 Monaten verstarb der letzte Patient, der nicht auf Trabectedin angesprochen hatte. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren zwei nicht ansprechende Patienten noch am Leben. Nach 32,7 Monaten verstarb der letzte Patient, der auf Trabectedin angesprochen hatte. Am Ende des Beobachtungszeitraumes war ein ansprechender Patient, noch am Leben.

3.2.3.3 Gesamtüberleben der Patienten über 50 Jahre versus unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie

Im Patientengut waren beim Start der Trabectedin Therapie 16 Patienten über 50 Jahre und 14 Patienten unter 50 Jahre. Das mediane Alter beim Start der Trabectedin Therapie betrug 53,5 Jahre.

Der erste Todesfall bei den Patienten über 50 Jahre erfolgte nach 0,7 Monaten versus 1,3 Monaten bei den Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Unter den Patienten über 50 Jahre war ein Patient (Patient 10) am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben. Das OS von diesem Patienten war rechtszensiert. Das mediane OS von den Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie wurde mit einem Patientengut von 16 Patienten berechnet. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren drei Patienten von den Patienten unter 50 Jahre noch am Leben. Das OS von zwei dieser Patienten (Patient 16 und 26) war rechtszensiert, das heißt, dass die genauen Werte

unbekannt waren, aber größer waren als die Gesamtüberlebenszeit der Hälfte der Patienten unter 50 Jahre. Das OS eines der überlebenden Patienten (Patient 8) war nicht rechtszensiert weshalb er von der Bestimmung des medianen OS der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie herausgenommen wurde. Das mediane OS der Patienten unter 50 Jahre wurde mit einem Patientengut von 13 Patienten bestimmt. Bei den Patienten über 50 Jahre betrug das mediane OS 140 Tage bzw. 4,7 Monate versus 235 Tage bzw. 7,8 Monate bei den Patienten unter 50 Jahre (siehe Tab. 12). Dies entspricht eine Steigerung von 95 Tagen bzw. 3,1 Monaten, das heißt +166% zwischen dem medianen OS der Patienten über 50 Jahre und dem medianen OS der Patienten unter 50 Jahre. Unter den Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von 15 Patienten bestimmt, da ein Patient am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben war. Bei den Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von elf Patienten bestimmt, da drei Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren. Das längste OS unter den Patienten über 50 Jahre betrug 23,5 Monate im Vergleich zu 32,7 Monaten bei den Patienten unter 50 Jahre. Die Zweijahresüberlebensrate der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie betrug 23% bzw. drei Patienten, ohne Patient 10 (siehe Abb. 12).

Tab. 12 : Gesamtüberleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 16 Patienten) versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 14 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens der Patienten über 50 Jahre wurde ein Patient zensiert und bei den Patienten unter 50 Jahre wurden drei Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patient 8, **: beinhaltet einen zensierten Wert von Patient 10, *: beinhaltet drei zensierte Werte von den Patienten 8, 16 und 26).**

Werte	Gesamtüberleben der Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (in Monaten)	Gesamtüberleben der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (in Monaten)
Min	0,7	1,3
Median	4,7	7,8*
Max	23,5**	32,7***

Um zu überprüfen, ob das OS der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie signifikant höher war als bei den Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie werden zwei Gruppen definiert:

- Gruppe C: Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 15, ohne Patient 10)
- Gruppe D: Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 11, ohne Patienten 8, 16 und 26)

Vorerst müssen die Daten auf Normalverteilung überprüft werden. Dies wird anhand eines Shapiro-Wilk Testes durchgeführt mit folgenden Hypothesen und α = 5% (siehe Tab. 13):

- H0: Die Verteilung ist normalverteilt.
- H1: Die Verteilung ist nicht normalverteilt.

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 13: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe C (n = 15 Patienten) und D (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)).

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GruppeC	,243	15	,018	,825	15	,008
GruppeD	,252	11	,050	,847	11	,039

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Aufgrund des Signifikanzwertes von Gruppe C p=0,008<0,05 und Gruppe D p=0,039<0,05 muss H0 verworfen werden. Gruppe C und D entsprechen keiner Normalverteilung.

Aus diesem Grund muss ein parameterfreier statistischer Mann-Whithney-U-Test durchgeführt werden (siehe Tab. 14). Wir stellen folgende Hypothesen zu Überprüfung der Signifikanz:

- Ho: Das OS der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (Gruppe D) ist nicht höher wie das OS der Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (Gruppe C).
- H1: Das OS der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (Gruppe D) ist höher wie das OS der Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (Gruppe C).

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 14: Mann-Whithney-U-Test auf Signifikanz von Gruppe C (n = 15 Patienten) und D (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (OS: Overall Survival (= Gesamtüberleben)).

Statistik für Test[a]

	OS
Mann-Whitney-U	67,000
Wilcoxon-W	187,000
Z	-,804
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,421
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,443[b]

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Im Mann-Whithney-U-Test wurde ein p-Wert = 0,443>0,05 berechnet, dies entspricht bei α = 5% kein signifikantes höheres OS der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie im Vergleich zu den Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie.

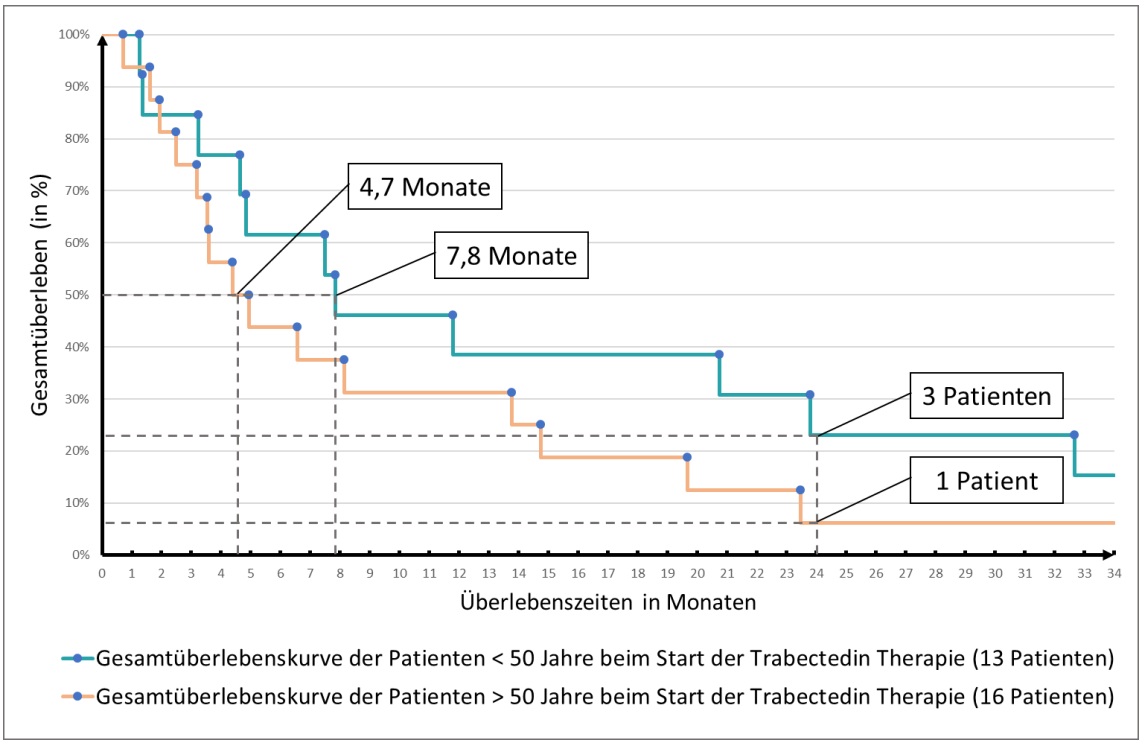


Abb. 12 : Gesamtüberleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin (n = 16 Patienten) versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 13 Patienten, ohne Patient 10) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Nach 23,5 Monaten verstarb der letzte Patient über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Am Ende des Beobachtungszeitraumes war ein Patient über 50 Jahre noch am Leben. Nach 32,7 Monaten verstarb der letzte Patient unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren zwei Patienten unter 50 Jahre noch am Leben.

3.2.3.4 Gesamtüberleben der Patienten ohne Leiomyosarkom versus der Patienten mit Leiomyosarkom

Folgend werden die acht Patienten mit einem Leiomyosarkom mit den restlichen 22 Patienten des Patientenguts, die an einem anderen Sarkomsubtyp erkrankt waren verglichen. Im gesamten Patientengut haben sechs von acht Patienten mit Leiomyosarkom auf Trabectedin angesprochen. Diese sechs Patienten entsprechen über 54,5% der auf Trabectedin ansprechenden Patienten.

Unter den 22 Patienten erfolgte der erste Todesfall nach 0,7 Monaten durch einen Progress der Erkrankung. Unter den acht Patienten erfolgte der erste Todesfall 6,6 Monate nach der ersten Injektion, die Todesursache ist unbekannt. Zwei von den acht Patienten ohne Leiomyosarkom (Patient 8 und 16) sowie zwei von den 22 Patienten mit Leiomyosarkom (Patient 10 und 26) waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben. Die Gesamtüberlebenszeit der zwei überlebenden Patienten ohne Leiomyosarkom war rechtszensiert, das heißt, dass die genauen Werte unbekannt waren, aber größer waren als

die Gesamtüberlebenszeit der Hälfte der Patienten ohne Leiomyosarkom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten ohne Leiomyosarkom konnte deswegen mit einem Patientengut von 22 Patienten berechnet werden. Die Gesamtüberlebenszeit der zwei überlebenden Patienten mit einem Leiomyosarkom war rechtszensiert, das heißt, dass die genauen Werte unbekannt waren, aber größer waren als die Gesamtüberlebenszeit der Hälfte der Patienten mit einem Leiomyosarkom. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit einem Leiomyosarkom konnte deswegen mit einem Patientengut von acht Patienten berechnet werden. Das mediane OS der Patienten ohne Leiomyosarkom betrug 136 Tage bzw. 4,5 Monate versus 398 Tage bzw. 13,3 Monate bei den Patienten mit einem Leiomyosarkom (siehe Tab. 15). Dies entspricht einer Steigerung von 262 Tagen bzw. 8,8 Monaten das heißt +296% zwischen dem medianen OS der Patienten ohne Leiomyosarkom und dem medianen OS der Patienten mit Leiomyosarkom. Unter den Patienten ohne Leiomyosarkom wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von 20 Patienten bestimmt, da zwei Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren. Unter den Patienten mit einem Leiomyosarkom wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von sechs Patienten bestimmt, da zwei Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben waren. Das längste OS unter den Patienten ohne Leiomyosarkom betrug 23,8 Monate im Vergleich zu 32,7 Monaten unter den Patienten mit Leiomyosarkom. Die Zweijahresüberlebensrate der Patienten mit Leiomyosarkom betrug 38% bzw. drei Patienten (siehe Abb. 13).

Tab. 15: Gesamtüberleben der Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22 Patienten) versus der Patienten mit Leiomyosarkom (n = 8 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens der Patienten ohne Leiomyosarkom und der Patienten mit Leiomyosarkom wurden jeweils zwei Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet zwei zensierte Werte von den Patienten 8 und 16, **: beinhaltet zwei zensierte Werte von den Patienten 10 und 26).

Werte	Gesamtüberleben der Patienten ohne Leiomyosarkom (in Monaten)	Gesamtüberleben der Patienten mit Leiomyosarkom (in Monaten)
Min	0,7	6,6
Median	4,5	13,3
Max	23,8*	32,7**

Um zu überprüfen, ob das OS der Patienten mit Leiomyosarkom signifikant höher war als bei den Patienten ohne Leiomyosarkom werden zwei Gruppen definiert:

- Gruppe E: Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 20, ohne Patienten 8 und 16)
- Gruppe F: Patienten mit Leiomyosarkom (n = 6, ohne Patienten 10 und 26)

Vorerst müssen die Daten auf Normalverteilung überprüft werden. Dies wird anhand eines Shapiro-Wilk Testes durchgeführt mit folgenden Hypothesen und $\alpha = 5\%$ (siehe Tab. 16):

- H0: Die Verteilung ist normalverteilt.
- H1: Die Verteilung ist nicht normalverteilt.

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 16: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe E (n = 20 Patienten) und F (n = 6 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)).

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GruppeE	,329	20	,000	,743	20	,000
GruppeF	,288	6	,130	,754	6	,022

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Aufgrund des Signifikanzwertes von Gruppe E p=0,000<0,05 und Gruppe F p=0,022<0,05 muss H0 verworfen werden. Gruppe E und F entsprechen keiner Normalverteilung.

Aus diesem Grund muss ein parameterfreier statistischer Mann-Whithney-U-Test durchgeführt werden (siehe Tab. 17). Wir stellen folgende Hypothesen zu Überprüfung der Signifikanz:

- Ho: Das OS der Patienten mit Leiomyosarkom (Gruppe F) ist nicht höher wie das OS der Patienten ohne Leiomyosarkom (Gruppe E).
- H1: Das OS der Patienten mit Leiomyosarkom (Gruppe F) ist höher wie das OS der Patienten ohne Leiomyosarkom (Gruppe E).

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 17: Mann-Whithney-U-Test auf Signifikanz von Gruppe E (n = 20 Patienten) und F (n = 6 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (OS: Overall Survival (= Gesamtüberleben)).

Statistik für Test[a]

	OS
Mann-Whitney-U	25,000
Wilcoxon-W	235,000
Z	-2,130
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,033
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,033[b]

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Im Mann-Whithney-U-Test wurde ein p-Wert = 0,033<0,05 berechnet, dies entspricht bei $\alpha = 5\%$ ein signifikantes höheres OS der Patienten mit Leiomyosarkom im Vergleich zu den Patienten ohne Leiomyosarkom.

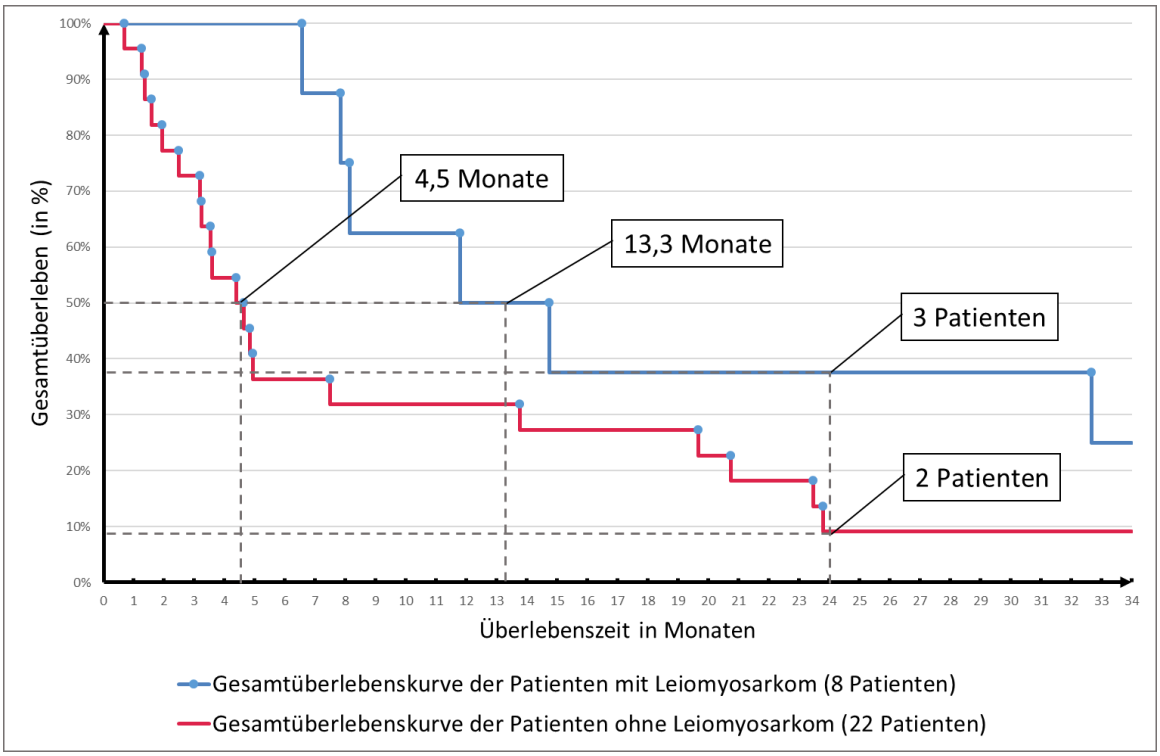


Abb. 13 : Gesamtüberlebenskurve der Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22 Patienten) versus der Patienten mit Leiomyosarkom (n = 8 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Nach 23,8 Monaten verstarb der letzte Patient ohne Leiomyosarkom. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren zwei Patienten ohne Leiomyosarkom noch am Leben. Nach 32,7 Monaten verstarb der letzte Patient mit einem Leiomyosarkom. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren zwei Patienten mit einem Leiomyosarkom noch am Leben.

3.2.4 Progressionsfreies-Überleben

3.2.4.1 Progressionsfreies-Überleben des gesamten Patientenguts

Das PFS ist definiert durch den Zeitraum vom Tag der ersten Trabectedin Injektion bis zum Tag der Feststellung einer Progression oder bis zum Todestag abhängig davon, was früher eintritt. Unser Patientengut besteht aus 30 Patienten, darunter ein Patient (Patient 26), bei dem am Ende des Beobachtungszeitraums kein Progress der Erkrankung festgestellt wurde. Der schnellste Progress erfolgte nach 21 Tagen bzw. 0,7 Monaten, in diesem Fall durch den Tod des Patienten (siehe Tab. 18). Das PFS von Patient 26 war rechtszensiert, das heißt, dass der genaue Wert unbekannt war, aber größer war als das PFS der Hälfte des Patientenguts. Das mediane PFS wurde mit einem Patientengut von 30 Patienten berechnet. Nach 64 Tagen bzw. 2,1 Monaten waren 50% der Patienten progredient. Der Maximalwert wurde mit einem Patientengut von 29 Patienten bestimmt, da bei einem

Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums kein Progress der Erkrankung festgestellt wurde. Dieser Patient wurde aus der Berechnung herausgenommen. Das längste PFS betrug 704 Tage bzw. 23,5 Monate. Das 6 Monate-PFS lag bei 10% bzw. drei Patienten (siehe Abb. 14).

Tab. 18: Progressionsfreies-Überleben der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Progressionsfreien-Überlebens wurde ein Patient zensiert, da er am Ende des Beobachtungszeitraumes keinen Progress seiner Erkrankung zeigte. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patienten 26).

Werte	Progressionsfreies-Überleben (in Tagen)	Progressionsfreies-Überleben (in Monaten)
Min	21	0,7
Median	64	2,1
Max	704*	23,5*

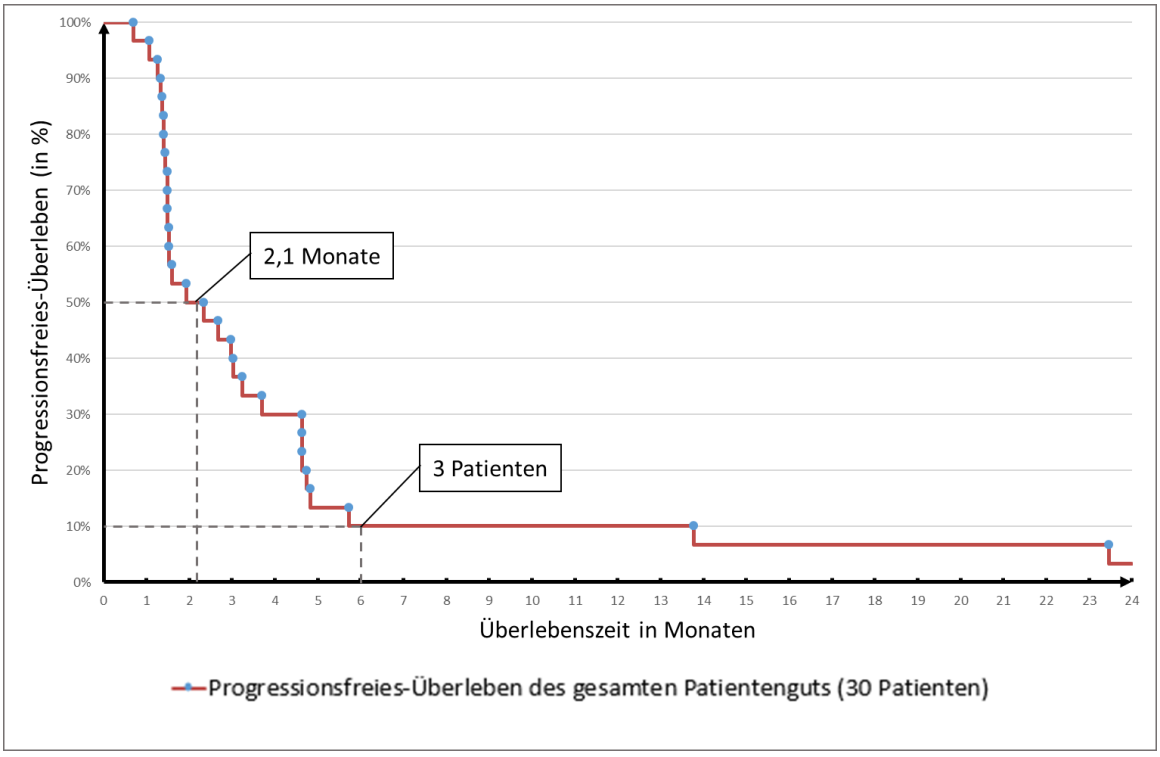


Abb. 14: Progressionsfreies-Überleben der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte bei einem Patienten kein Progress seiner Erkrankung festgestellt werden.

3.2.4.2 Progressionsfreies-Überleben der auf Trabectedin nicht ansprechenden Patienten versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten

Von den 30 Patienten die Trabectedin bekommen haben, haben insgesamt elf Patienten auf das Medikament angesprochen und 19 Patienten nicht.
Unter den 19 Patienten erfolgte der schnellste Progress nach 21 Tagen bzw. 0,7 Monaten, in diesem Fall durch den Tod des Patienten. Unter den elf Patienten erfolgte der schnellste Progress nach 80 Tagen bzw. 2,7 Monaten, in diesem Fall durch Progression der Erkrankung. Das mediane PFS der nicht ansprechenden Patienten wurde mit einem Patientengut von 19 Patienten bestimmt. Unter den ansprechenden Patienten zeigte ein Patient (Patient 26) am Ende des Beobachtungszeitraumes keinen Progress seiner Erkrankung. Das PFS von Patient 26 war rechtszensiert, das heißt, dass der genaue Wert unbekannt war, aber größer war als das PFS der Hälfte der ansprechenden Patienten des Patientenguts. Das mediane PFS der ansprechenden Patienten wurde mit einem Patientengut von elf Patienten bestimmt. Bei den Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen, betrug das mediane PFS 1,5 Monate bzw. 45 Tage (siehe Tab. 19, Abb. 15). Bei den Patienten, die auf Trabectedin ansprachen, betrug das mediane PFS 139 Tage bzw. 4,6 Monate. Dies entspricht mit einer Steigerung von 94 Tagen bzw. 3,1 Monaten das heißt +307% zwischen dem medianen PFS der Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen und dem medianen PFS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen. Bei den nicht ansprechenden Patienten wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von 19 Patienten bestimmt. Bei den ansprechenden Patienten wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von zehn Patienten bestimmt, da ein Patient am Ende des Beobachtungszeitraumes keinen Progress seiner Erkrankung zeigte. Das längste PFS von den Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen, betrug 4,8 Monate im Vergleich zu 23,5 Monaten unter den Patienten, die auf Trabectedin ansprachen. Das 6-Monate-PFS lag bei 27% bzw. drei Patienten.

Tab. 19: Progressionsfreies-Überleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 19 Patienten) versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Progressionsfreien-Überlebens der ansprechenden Patienten wurde ein Patient zensiert, da er am Ende des Beobachtungszeitraumes keinen Progress seiner Erkrankung zeigte. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patienten 26).

Werte	Progressionsfreies-Überleben der Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (in Monaten)	Progressionsfreies-Überleben der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (in Monaten)
Min	0,7	2,7
Median	1,5	4,6
Max	4,8	23,5*

Um zu überprüfen, ob das PFS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen signifikant höher war als bei den Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen werden zwei Gruppen definiert:

- Gruppe G: Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (n = 19)
- Gruppe H: Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (n = 10, ohne Patient 26)

Vorerst müssen die Daten auf Normalverteilung überprüft werden. Dies wird anhand eines Shapiro-Wilk Testes durchgeführt mit folgenden Hypothesen und α = 5% (siehe Tab. 20):

- H0: Die Verteilung ist normalverteilt.
- H1: Die Verteilung ist nicht normalverteilt.

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 20: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe G (n = 19 Patienten) und H (n = 10 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)).

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GruppeG	,325	19	,000	,738	19	,000
GruppeH	,383	10	,000	,656	10	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Aufgrund des Signifikanzwertes von Gruppe G p=0,000<0,05 und Gruppe H p=0,000<0,05 muss H0 verworfen werden. Gruppe G und H entsprechen keiner Normalverteilung.

Aus diesem Grund muss ein parameterfreier statistischer Mann-Whithney-U-Test durchgeführt werden (siehe Tab. 21). Wir stellen folgende Hypothesen zu Überprüfung der Signifikanz:

- Ho: Das PFS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (Gruppe H) ist nicht höher wie das PFS der Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (Gruppe G).
- H1: Das PFS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen (Gruppe H) ist höher wie das PFS der Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen (Gruppe G).

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 21: Mann-Whithney-U Test auf Signifikanz von Gruppe G (n = 19 Patienten) und H (n = 10 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (PFS: Progression Free Survival (= Progressionsfreies-Überleben)).

Statistik für Test[a]

	PFS
Mann-Whitney-U	10,000
Wilcoxon-W	200,000
Z	-3,905
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,000[b]

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Im Mann-Whithney-U-Test wurde ein p-Wert = 0,000<0,05 berechnet, dies entspricht bei α = 5% einem signifikant höherem PFS der Patienten, die auf Trabectedin ansprachen im Vergleich zu den Patienten, die nicht auf Trabectedin ansprachen.

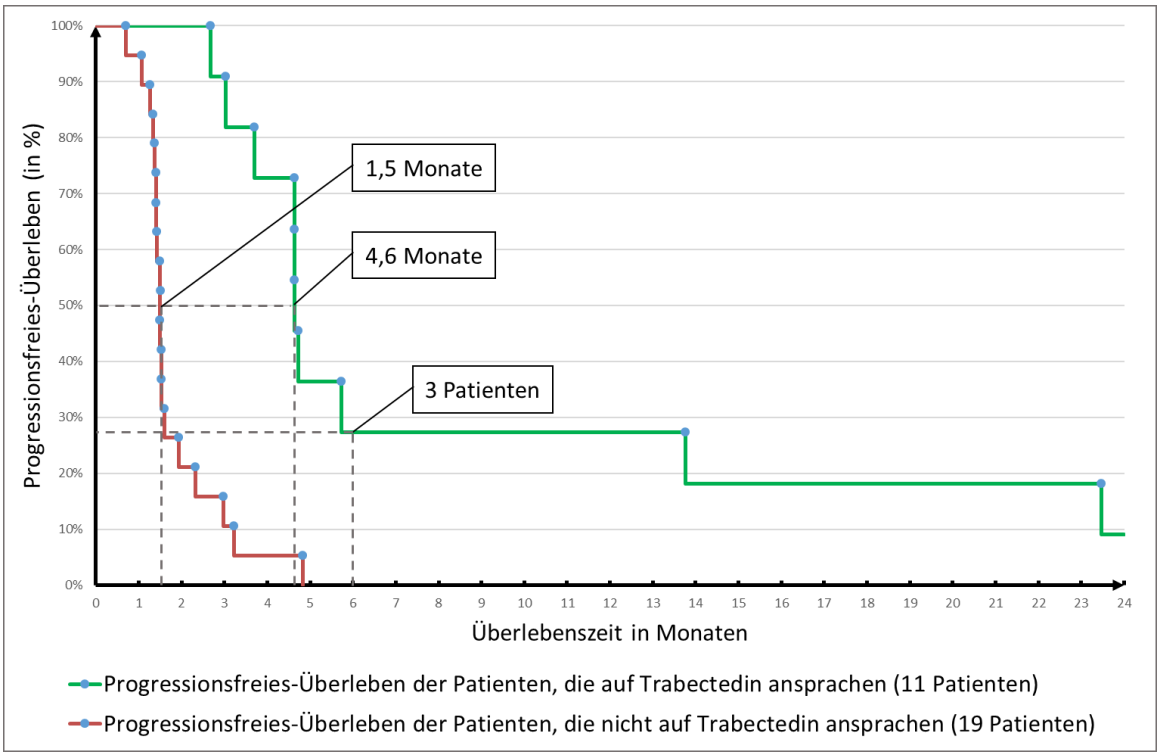


Abb. 15: Progressionsfreies-Überleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 19 Patienten) versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte bei einem der ansprechenden Patienten kein Progress der Erkrankung festgestellt werden.

3.2.4.3 Progressionsfreies-Überleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie.

Im Patientengut waren beim Start der Trabectedin Therapie 16 Patienten über 50 Jahre und 14 Patienten unter 50 Jahre. Das mediane Alter beim Start der Trabectedin Therapie betrug 53,5 Jahre.

Der erste Todesfall bei den Patienten über 50 Jahre erfolgte nach 0,7 Monaten versus 1,3 Monate bei den Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Das mediane PFS der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie wurde mit einem Patientengut von 16 Patienten bestimmt. Bei den Patienten unter 50 Jahre wurde bei einem Patienten (Patient 26) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kein Progress der Erkrankung festgestellt. Das PFS von Patient 26 war rechtszensiert, das heißt, dass der genaue Wert unbekannt war, aber größer war als das PFS der Hälfte der Patienten unter

50 Jahre. Das mediane PFS der Patienten unter 50 Jahre wurde mit Patientengut von 14 Patienten bestimmt. Bei den Patienten über 50 Jahre betrug das mediane PFS 53 Tage bzw. 1,8 Monate versus 90 Tage bzw. 3 Monate bei den Patienten unter 50 Jahre (siehe Tab. 22). Dies entspricht eine Steigerung von 37 Tagen bzw. 1,2 Monaten das heißt +167% zwischen dem medianen PFS der Patienten über 50 Jahre und dem medianen PFS der Patienten unter 50 Jahre. Unter den Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von 16 Patienten bestimmt. Bei den Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von 13 Patienten bestimmt, da bei einem Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kein Progress festgestellt wurde. Das längste PFS unter den Patienten über 50 Jahre betrug 23,5 Monate im Vergleich zu 4,6 Monaten bei den Patienten unter 50 Jahre. Das 6-Monate-PFS lag bei 13% bzw. zwei Patienten (siehe Abb. 16).

Tab. 22 : Progressionsfreies-Überleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 16 Patienten) versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 14 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Progressionsfreien-Überlebens der Patienten wurde ein Patient zensiert, da er am Ende des Beobachtungszeitraumes keinen Progress seiner Erkrankung zeigte. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patienten 26).

Werte	Progressionsfreies-Überleben der Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (in Monaten)	Progressionsfreies-Überleben der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (in Monaten)
Min	0,7	1,3
Median	1,8	3
Max	23,5	4,6*

Um zu überprüfen ob das PFS der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie signifikant höher war als bei den Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie werden zwei Gruppen definiert:

- Gruppe I: Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 16)
- Gruppe J: Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 13, ohne Patient 26)

Vorerst müssen die Daten auf Normalverteilung überprüft werden. Dies wird anhand eines Shapiro-Wilk Testes durchgeführt mit folgenden Hypothesen und α = 5% (siehe Tab. 23):

- H0: Die Verteilung ist normalverteilt.
- H1: Die Verteilung ist nicht normalverteilt.

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 23: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe I (n = 16 Patienten) und J (n = 13 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)).

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GruppeI	,300	16	,000	,603	16	,000
GruppeJ	,266	13	,012	,829	13	,015

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Aufgrund des Signifikanzwertes von Gruppe I p=0,000<0,05 und Gruppe J p=0,015<0,05 muss H0 verworfen werden. Gruppe I und J entsprechen keiner Normalverteilung.

Aus diesem Grund muss ein parameterfreier statistischer Mann-Whithney-U-Test durchgeführt werden (siehe Tab. 24). Wir stellen folgende Hypothesen zu Überprüfung der Signifikanz:

- Ho: Das PFS der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (Gruppe J) ist nicht höher wie das PFS der Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (Gruppe I).
- H1: Das PFS der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (Gruppe J) ist höher wie das PFS der Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (Gruppe I).

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 24: Mann-Whithney-U Test auf Signifikanz von Gruppe I (n = 16 Patienten) und J (n = 13 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (PFS: Progression Free Survival (= Progressionsfreies-Überleben)).

Statistik für Test[a]

	PFS
Mann-Whitney-U	98,500
Wilcoxon-W	189,500
Z	-,241
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,809
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,812[b]

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Im Mann-Whithney-U-Test wurde ein p-Wert = 0,812>0,05 berechnet, dies entspricht bei $\alpha = 5\%$ kein signifikantes höheres PFS der Patienten < 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie im Vergleich zu den Patienten > 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie.

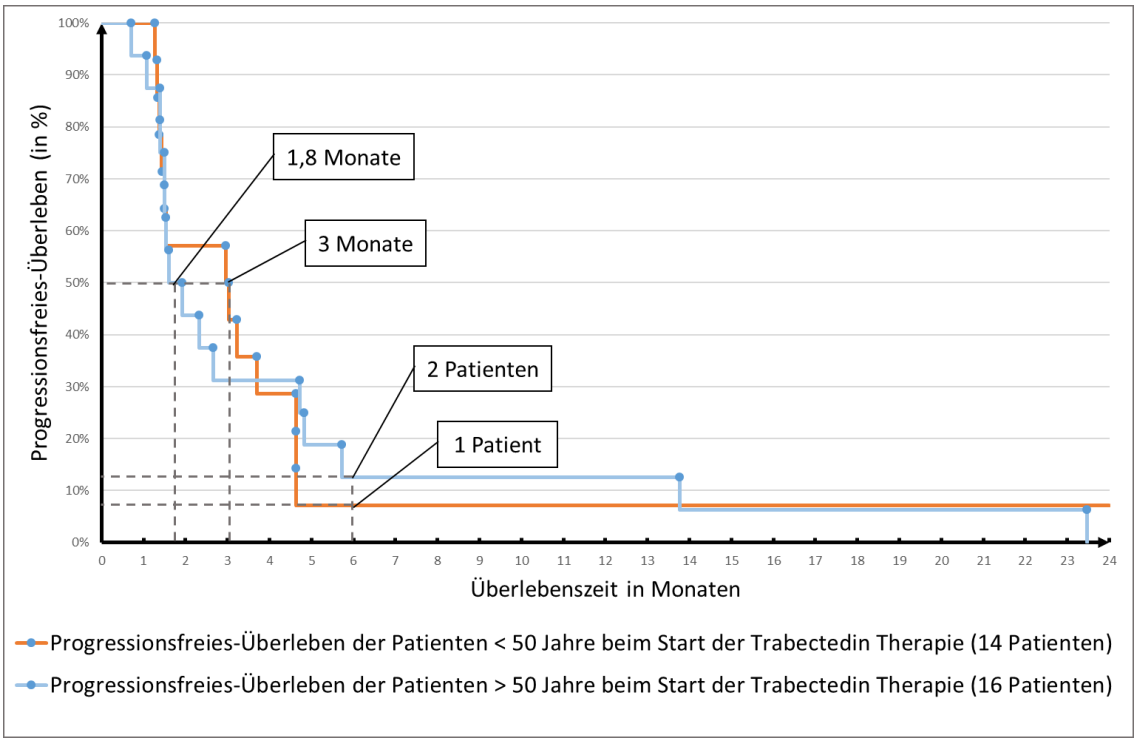


Abb. 16 : Progressionsfreies-Überleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 16 Patienten) versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 14 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte bei einem der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie kein Progress der Erkrankung festgestellt werden.

3.2.4.4 Progressionsfreies-Überleben der Patienten ohne Leiomyosarkom versus der Patienten mit Leiomyosarkom

Folgend werden die acht Patienten mit einem Leiomyosarkom mit den restlichen 22 Patienten des Patientenguts, die an einem anderen Sarkomsubtyp erkrankt waren verglichen. Im gesamten Patientengut haben sechs von acht Patienten mit Leiomyosarkom auf Trabectedin angesprochen. Diese sechs Patienten entsprechen über 54,5% der auf Trabectedin ansprechenden Patienten.

Unter den 22 Patienten erfolgte der erste Todesfall nach 0,7 Monaten durch einen Progress der Erkrankung. Unter den acht Patienten erfolgte der erste Todesfall 1,4 Monate nach der ersten Injektion, die Todesursache ist unbekannt. Das mediane PFS der Patienten ohne Leiomyosarkom wurde mit einem Patientengut von 22 Patienten bestimmt. Unter den Patienten mit Leiomyosarkom wurde bei einem Patienten (Patient 26) bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kein Progress der Erkrankung festgestellt. Das PFS von Patient 26 war rechtszensiert, das heißt, dass der genaue Wert unbekannt war, aber war größer als

die PFS der Hälfte der Patienten mit Leiomyosarkom. Das mediane PFS der Patienten mit Leiomyosarkom wurde mit Patientengut von acht Patienten bestimmt. Bei den Patienten ohne Leiomyosarkom betrug das mediane PFS 46 Tage bzw. 1,5 Monate versus 141 Tage bzw. 4,7 Monate bei den Patienten mit Leiomyosarkom (siehe Tab. 25). Dies entspricht eine Steigerung von 3,2 Monaten bzw. 95 Tagen das heißt +313% zwischen dem medianen PFS der Patienten ohne Leiomyosarkom und dem medianen PFS der Patienten mit Leiomyosarkom. Unter den Patienten ohne Leiomyosarkom wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von 22 Patienten bestimmt. Unter den Patienten mit einem Leiomyosarkom wurde der Maximalwert mit einem Patientengut von sieben Patienten bestimmt, da bei einem Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums kein Progress der Erkrankung festgestellt werden konnte. Das längste PFS unter den Patienten ohne Leiomyosarkom betrug 23,5 Monate im Vergleich zu 5,7 Monaten unter den Patienten mit Leiomyosarkom. Das 6-Monate-PFS lag bei 9% bzw. zwei Patienten (siehe Abb. 17).

Tab. 25 : Progressionsfreies-Überleben der Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22 Patienten) versus der Patienten mit Leiomyosarkom (n = 8 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens der Patienten mit einem Leiomyosarkom und der Patienten ohne Leiomyosarkom wurden jeweils zwei Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patienten 26).

Werte	Progressionsfreies-Überleben der Patienten ohne Leiomyosarkom (in Monaten)	Progressionsfreies-Überleben der Patienten mit Leiomyosarkom (in Monaten)
Min	0,7	1,4
Median	1,5	4,7
Max	23,5	5,7*

Um zu überprüfen ob das PFS der Patienten mit Leiomyosarkom signifikant höher war als bei den Patienten ohne Leiomyosarkom werden zwei Gruppen definiert:

- Gruppe K: Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22)
- Gruppe L: Patienten mit Leiomyosarkom (n = 7, ohne Patient 26)

Vorerst müssen die Daten auf Normalverteilung überprüft werden. Dies wird anhand eines Shapiro-Wilk Testes durchgeführt mit folgenden Hypothesen und $\alpha = 5\%$ (siehe Tab. 26):

- H0: Die Verteilung ist normalverteilt.
- H1: Die Verteilung ist nicht normalverteilt.

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 26: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe K (n = 22 Patienten) und L (n = 7 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)).

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
GruppeK	,340	22	,000	,497	22	,000
GruppeL	,239	7	,200*	,926	7	,517

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Aufgrund des Signifikanzwertes von Gruppe K p=0,000<0,05 muss H0 verworfen werden. Der Signifikanzwert von Gruppe L p=0,517>0,05. H0 wird angenommen. Gruppe L entspricht einer Normalverteilung jedoch Gruppe K nicht.

Aus diesem Grund muss ein parameterfreier statistischer Mann-Whithney-U-Test durchgeführt werden (siehe Tab. 27). Wir stellen folgende Hypothesen zu Überprüfung der Signifikanz:

- Ho: Das PFS der Patienten mit Leiomyosarkom (Gruppe K) ist nicht höher wie das PFS der Patienten ohne Leiomyosarkom (Gruppe L).
- H1: Das PFS der Patienten mit Leiomyosarkom (Gruppe K) ist höher wie das PFS der Patienten ohne Leiomyosarkom (Gruppe L).

Anhand von SPSS können folgende Daten berechnet werden:

Tab. 27: Mann-Whithney-U Test auf Signifikanz von Gruppe K (n = 22 Patienten) und L (n = 7 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (PFS: Progression Free Survival (= Progressionsfreies-Überleben)).

Statistik für Test[a]

	PFS
Mann-Whitney-U	34,500
Wilcoxon-W	287,500
Z	-2,169
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,030
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,028[b]

a. Gruppenvariable: Gruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Im Mann-Whithney-U-Test wurde ein p-Wert = 0,028<0,05 berechnet, dies entspricht bei α = 5% ein signifikantes höheres PFS der Patienten mit Leiomyosarkom im Vergleich zu den Patienten ohne Leiomyosarkom.

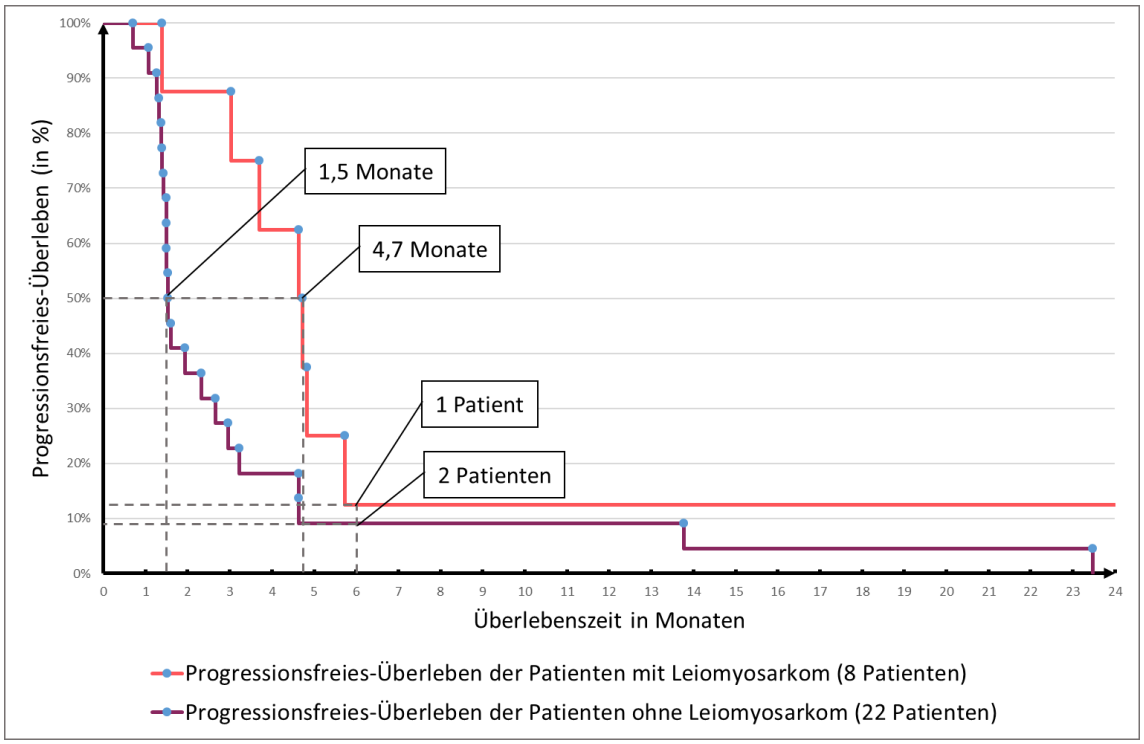


Abb. 17 : Progressionsfreies-Überleben der Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22 Patienten) versus der Patienten mit Leiomyosarkom (n = 8 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte bei einem der Patienten mit Leiomyosarkom kein Progress der Erkrankung festgestellt werden.

3.3 Fokus auf Patient 26

In dieser Analyse wurde der Fokus auf einen Patienten (Patient 26) gerichtet. Sein Krankheitsverlauf wurde hierzu genauer analysiert.

Patient 26 ist mit elf Zyklen der Patient, der die meisten Zyklen Trabectedin bekam. Er zeigte auch das längste Ansprechen auf das Medikament mit einer PR. Er führte nach Ende des Beobachtungszeitraumes dieser Analyse die Therapie weiter.

Am 05.07.2005, wurde bei Patient 26, im Alter von 40 Jahren, ein multipel metastasiertes Leiomyosarkom, diagnostiziert. Er wurde mit einer kombinierten Vortherapie mit drei chirurgischen Eingriffen und drei verschiedenen Chemotherapeutika: vier Zyklen Gemcitabine/Docetaxel, ein Zyklus Trofosfamid und vier Zyklen Doxorubicin/Ifosfamid behandelt. Dies entspricht den Leitlinien zur Therapie der WTS. Die Vortherapie dauerte 6,4 Jahre. Nach Versagen der Primärtherapie wurde eine Therapie mit Trabectedin eingeleitet. Am 08.11.2011 begann die Trabectedin Therapie für Patient 26 mit der ersten

Gabe in der Standarddosis von 1,5 mg/m^2 KOF als i.v. Infusion über 24 Stunden in einem dreiwöchigen Intervall.

Mit einer Regredienz von 34% der Summe der längsten Durchmesser der zwei ausgewählten Zielläsionen traf Patient 26 die Kriterien nach der RECIST Klassifikation für eine PR (siehe Tab. 28).

Tab. 28: Stagingergebnisse von Patient 26 vor Beginn der Trabectedin Therapie und nach zwei Zyklen Trabectedin im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (LD = Längster Durchmesser, cm: Centimeter (= Zentimeter), CT = Computertomographie).

Zielläsionen	LD (in cm) vor Beginn der Trabectedin Therapie (CT 21.10.11)	LD (in cm) nach 2 Zyklen Trabectedin (CT 16.12.11)	Regredienz nach 2 Zyklen Trabectedin
Lunge Segment 9 rechts	1	0,7	-30%
Leber Segment 7	1,9	1,2	-37%
Summe der LD der 2 ausgewählten Zielläsionen	2,9	1,9	-34%

Bei den weiteren Stagings nach sechs Zyklen, nach neun Zyklen, nach elf Zyklen entsprach die Regredienz der Zielläsionen weiterhin eine PR (siehe Tab. 29). Eine PR bleibt solange bestehen bis es zu einer Progression der Erkrankung kommt. Diese PR wurde mindestens 378 Tage, über ein Jahr gehalten (siehe Abb. 18). Nach sechs Zyklen Trabectedin beschloss das Tumorboard das Intervall der Zyklen von 3 auf 6 Wochen zu verlängern. Am Ende des Beobachtungszeitraums war Patient 26 noch am Leben und führte die Trabectedin Therapie weiter.

Tab. 29: Stagingergebnisse von Patient 26 nach sechs Zyklen, nach neun Zyklen, nach elf Zyklen im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (CT: Computertomographie).

Zyklen	Regredienz der Zielläsionen
Nach sechs Zyklen Trabectedin (CT 16.04.2012)	-26%
Nach neun Zyklen Trabectedin (CT 12.09.2012)	-21%
Nach elf Zyklen Trabectedin (CT 11.12.2012)	-18%



Abb. 18: Verlauf der Trabectedin Therapie von Patient 26 im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (Jan: Januar, Feb: Februar, Mrz: März, Apr: April, Jun: Juni, Aug: August, Sep: September, Okt: Oktober, Nov: November, Dez: Dezember).

3.4 Verträglichkeit von Trabectedin im Patientenkollektiv

Trabectedin wurde trotz gelegentlich vorkommender Nausea in der Regel mit einer adäquaten Begleitmedikation anhand von Metoclopramid oder Ondansetron gut vertragen. Bei allen Patienten wurde Dexamethason zur Hepatoprotektion verabreicht.
Bei Leukopenien und Neutropenien wurde je nach Schweregrad und Klinik des Patienten der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor Pegfilgrastim und ggf. eine antibiotische Prophylaxe verabreicht. Bei zwei Patienten wurde auch eine Dosisreduktion durchgeführt. Bei den Patienten mit Anämien wurden je nach Hämoglobinwert und Symptomatik Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Bei Thrombozytopenien wurden je nach Schweregrad und Klinik Thrombozytenkonzentrate transfundiert und ggf. eine Dosisreduktion durchgeführt. Bei Erhöhung der Transaminasen und GGT-Anstieg erfolgte je nach Schweregrad eine Steroidtherapie und eine Flüssigkeitssubstitution. Im Falle von Hypokaliämien erfolgte je nach Schweregrad und Klinik eine Kaliumsubstitution. Bei einem Kreatinin Anstieg oder Rhabdomyolyse wurde eine Flüssigkeitssubstitution und ggf. eine Hämodialyse veranlasst. Bei Dyspnoe erfolgte eine Dosisreduktion von Trabectedin.
Laut Hersteller darf die Trabectedin Dosis aufgrund von Toxizität zweimal reduziert werden. Bei der ersten Dosisreduktion wird die Dosis von 1,5 mg/m^2 auf 1,2 mg/m^2 KOF herabgesetzt und bei der zweiten Dosisreduktion weiter auf 1,0 mg/m^2 KOF verringert. Eine Wiedererhöhung der Dosis ist bei weiteren Zyklen nicht empfohlen. Wenn aufgrund einer Nebenwirkung die Kriterien zur Trabectedin Gabe (siehe 1.4 Trabectedin) nicht erfüllt werden können, kann ein Zyklus laut Hersteller um bis zu drei Wochen verschoben werden. Dies erfolgte bei zwei Patienten (Patient 2 und 9) aufgrund mangelnder Regeneration der Leukozyten.

Im gesamten Patientengut wurden bei 16 Patienten Nebenwirkungen in den Entlassungsbriefen beschrieben und bei 14 Patienten wurden keine Nebenwirkungen in den Entlassungsbriefen beschrieben. Laut Laborwerten sind Nebenwirkungen bei jedem Patienten aufgetreten. Im folgenden Abschnitt werden alle Nebenwirkungen laut Entlassungsbriefen und laut Laborwerten im gesamten Patientengut erfasst (siehe Abb. 19).

93% der Patienten hatten Grad 1 Nebenwirkungen, 80% der Patienten hatten Grad 2 Nebenwirkungen, 60% der Patienten hatten Grad 3 Nebenwirkungen, 23% der Patienten hatten Grad 4 Nebenwirkungen und bei 10% der Patienten konnte der Grad der Nebenwirkungen nicht genau bestimmt werden (siehe Tab. 30). Die meist beschriebenen Nebenwirkungen waren eine Anämie bei 27 Patienten, ein GGT-Anstieg bei 22 Patienten und eine Leukopenie bei 21 Patienten. Es wurden 72 milde Nebenwirkungen (Grad 1), 40 moderate Nebenwirkungen (Grad 2) darunter vor allem Anämien bei 16 Patienten, 26 schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3) und zwölf lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Grad 4) erfasst. Zwei Patienten bekamen unter der Trabectedin Therapie eine Dyspnoe, die sich anhand der Entlassungsbriefe nicht nach den CTCAE Kriterien einteilen ließ. Drei Patienten (Patient 24, 26 und 29) bekamen eine Rhabdomyolyse. Patient 24 brach aufgrund dieser Nebenwirkung die Therapie ab, bei Patient 26 erfolgte eine Flüssigkeitssubstitution mit forcierter Diurese und Patient 29 verstarb aufgrund des Fortschrittes der Erkrankung.

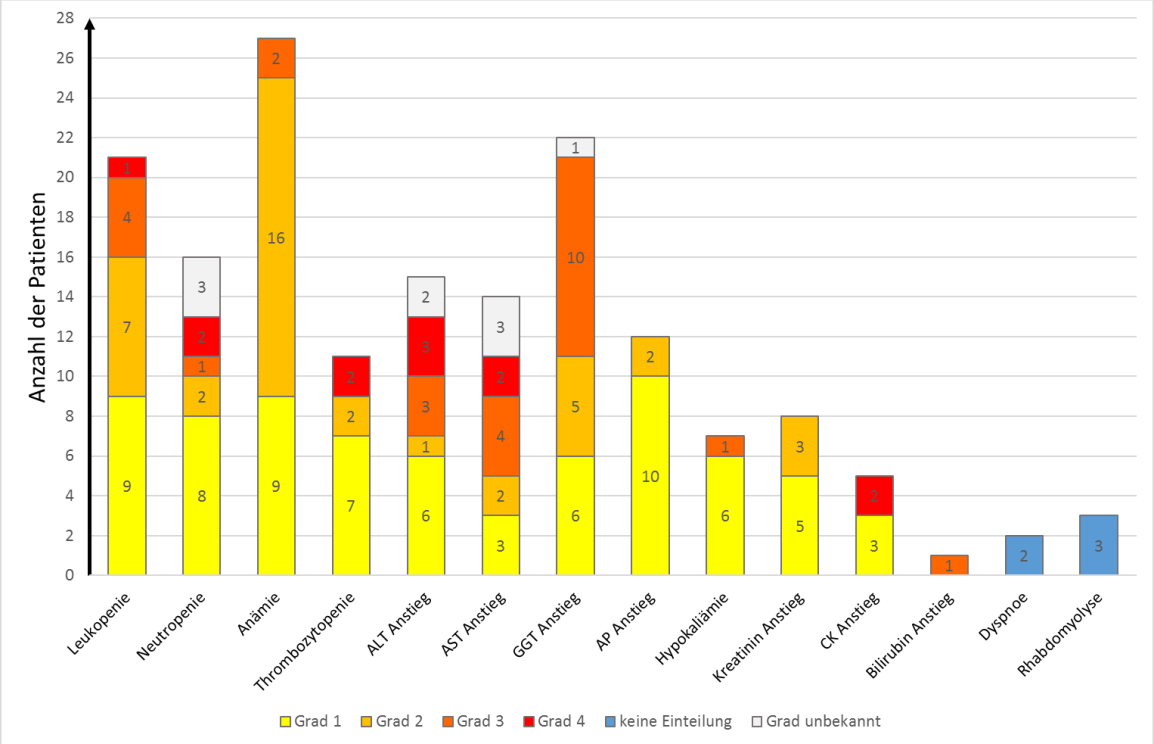


Abb. 19: Vorgekommenen Nebenwirkungen im gesamten Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, AP: alkalische Phosphatase, CK: Creatinkinase).

Tab. 30 : Anzahl der Patienten nach Grad der Nebenwirkung nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) im gesamten Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Grad der Nebenwirkung	Anzahl der Patienten	Anzahl der Patienten (in %)
Grad 1	28	93%
Grad 2	24	80%
Grad 3	18	60%
Grad 4	7	23%
unbekannt	3	10%

3.5 Abbruch der Therapie

In unserem Patientengut mussten 20 Patienten wegen einer erneuten Progression der Erkrankung die Therapie mit Trabectedin abbrechen (siehe Abb. 20). Acht Patienten sind bei einem Progress der Erkrankung im Laufe der Behandlung gestorben, darunter sechs vor dem ersten Staging. Ein Patient musste wegen zu starker Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Rhabdomyolyse die Therapie abbrechen. Am Ende unseres Beobachtungszeitraums führte ein Patient die Therapie mit Trabectedin fort.

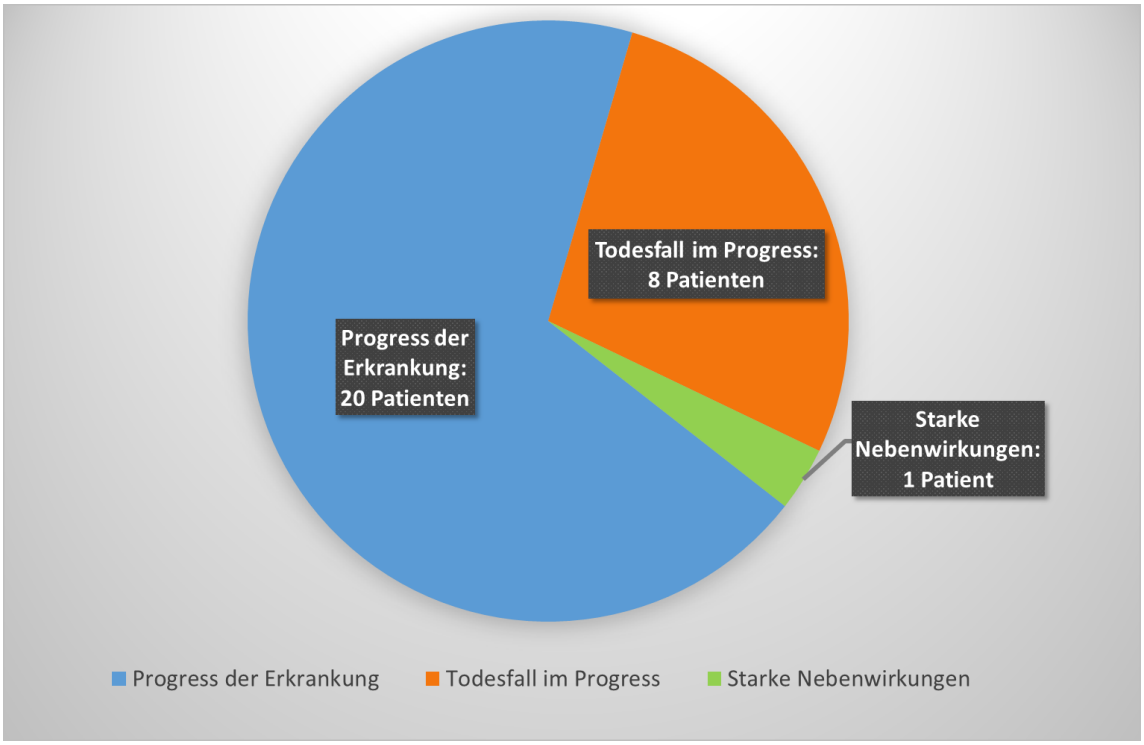


Abb. 20 : Verteilung der Gründe für den Abbruch der Trabectedin Therapie im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten).

Die Untersuchung der Effektivität und Verträglichkeit von Trabectedin brachte folgende Ergebnisse.

Das Ansprechen der Patienten auf Trabectedin betrug 36,7% darunter 54,5% Leiomyosarkome. Unter den ansprechenden Patienten zeigten zwei eine partielle Remission und neun eine Stabilisierung der Erkrankung.

Das mediane OS betrug 7 Monate mit einem Intervall von 0,7 bis 32,7 Monaten und einer Zweijahresüberlebensrate von 17%. Das OS der ansprechenden Patienten betrug 12,8 Monate und war signifikant höher als das OS der nicht ansprechenden Patienten mit 4,4 Monaten. Das OS der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie betrug 7,8 Monate und war nicht signifikant höher als das OS der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie mit 4,7 Monaten. Das OS der Patienten mit einem Leiomyosarkom betrug 13,3 Monate und war signifikant höher als das OS der Patienten ohne Leiomyosarkom mit 4,5 Monaten.

Das mediane PFS betrug 2,1 Monate mit einem Intervall von 0,7 bis 23,5 Monaten und ein 6 Monate-PFS von 10%. Das PFS der ansprechenden Patienten betrug 4,6 Monate und war signifikant höher als das PFS der nicht ansprechenden Patienten mit 1,5 Monaten. Das PFS der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie betrug 3 Monate und war nicht signifikant höher als das PFS der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie mit 1,8 Monaten. Das PFS der Patienten mit einem Leiomyosarkom betrug 4,7 Monate und war signifikant höher als das PFS der Patienten ohne Leiomyosarkom mit 1,5 Monaten.

Im gesamten Patientengut wurden Nebenwirkungen der Trabectedin Therapie festgestellt, darunter zeigten 93% der Patienten Grad 1 Nebenwirkungen, 80% der Patienten Grad 2 Nebenwirkungen, 60% der Patienten Grad 3 Nebenwirkungen und 23% der Patienten Grad 4 Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren eine Anämie, ein GGT-Anstieg und eine Leukopenie und waren alle reversibel. Nur ein Patient musste aufgrund einer Rhabdomyolyse die Therapie mit Trabectedin abbrechen.

4. Diskussion

4.1 Patienteneigenschaften und Vortherapie

Die Einschlusskriterien der Analyse in Bezug auf Patienten mit vortherapierten, metastasierten WTS mit einer durchgeführten oder weiterführenden Trabectedin Therapie und mit einem Alter über 18 Jahre waren wenig einschränkend, um das Patientengut möglichst groß zu halten. Dennoch gibt diese Untersuchung der Effektivität und Verträglichkeit Trabectedins eine reale Darstellung der Anwendung im klinischen Alltag des Präparates wieder. Die große histologische Heterogenität der WTS mit über 60 verschiedenen Subtypen wurde in dieser Analyse mit acht unterschiedlichen Sarkomsubtypen in einem Patientengut von 30 Patienten gut demonstriert [78; 29]. Im gesamten Patientengut betrug das durchschnittliche Erstdiagnosealter an einem WTS 49,4 Jahre. Dies korreliert mit dem epidemiologischen Altersgipfel zwischen 45 und 55 Jahre für diese Erkrankung [66]. UPS/NOS/MFH waren mit 30% der häufigste Sarkomsubtyp im Patientengut, gefolgt von Leiomyosarkomen mit 27% und Liposarkomen mit 17%. Diese drei Subtypen bildeten circa dreiviertel der Sarkome der Kohorte. Diese Daten entsprechen den epidemiologischen Zahlen der Weichteilsarkomsubtypen in Deutschland, in dem UPS/NOS/MFH 27,6%, Liposarkome 23,1% und Leiomyosarkome zwischen 14,8% der Sarkome darstellen [91]. Die häufigsten Lokalisationen der Tumore bei WTS im Patientengut waren an den Extremitäten mit 47%, intraperitoneal mit 20% und am Rumpf mit 17%. Dies korreliert mit den amerikanischen klinischen Leitlinien vom Jahr 2016 des NCCN mit 43% der Tumoren an den Extremitäten, 19% intraperitoneal und 10% am Rumpf lokalisiert sind [108]. Frauen überwiegten mit einer knappen Mehrheit mit einem Männer-zu-Frauen-Verhältnis von 7:8, was gegen das Überwiegen des männlichen Geschlechtes in der Geschlechtsverteilung von WTS spricht [99]. In der Studie von Ferrari et al. [28] in der 48012 WTS Fälle in den Vereinigten Staaten von Amerika von 1973 bis 2006 analysiert worden sind, war die Geschlechtsverteilung von Männern zu Frauen bei 3:2.

Alle Patienten der Analyse wurden vortherapiert. Die durchschnittliche Dauer der Vortherapie betrug 3,1 Jahre. 93% der Patienten bzw. 28 Patienten wurden chirurgisch vortherapiert. Die chirurgische Intervention ist die primäre Behandlungsmöglichkeit in der

Therapie der WTS [108; 66]. Zusätzlich wurden 30 Patienten bzw. 100% chemotherapiert und 18 Patienten bzw. 60% wurden bestrahlt. Die Chemotherapie ist bei WTS jedoch umstritten und nicht bei allen Sarkomsubtypen effektiv [2]. In der SMAC Studie von 2008 wurden 18 randomisierte Kontrollstudien über den Vorteil einer adjuvanten Chemotherapie verglichen und analysiert. In dieser Metaanalyse konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Tumorrezidivrate sowie ein statistisch signifikantes höheres OS zugunsten der adjuvanten Chemotherapie bewiesen werden. Vergleichsweise in der STBSG-EORTC Studie von Le Cesne et al. [53] mit 819 Patienten und in der Studie von Woll et al. [110] mit 351 Patienten konnte jedoch kein statistisch signifikanter Gesamtüberlebensvorteil durch eine adjuvante Chemotherapie bewiesen werden. Diese kontroversen Ergebnisse beruhen auf der großen Heterogenität der WTS, weshalb weitere Studien mit unterschiedlichen histologischen Sarkomsubtypen gebraucht werden [2]. Interessanterweise wurden im Patientengut der Uniklinik Ulm jedoch alle Patienten chemotherapiert. Die meistverordneten Chemotherapeutika waren Doxorubicin in Kombination mit Ifosfamid bei 80% der Patienten. Diese wirken in der Erstlinientherapie von WTS am effektivsten [96; 76]. An zweiter Stelle wurde Trofosfamid als Erhaltungstherapie bei 40% der Patienten, gefolgt von Gemcitabine in Kombination mit Docetaxel bei 20% der Patienten, am meisten verordnet. Beim Start der Trabectedin Therapie waren alle WTS im metastasierten Stadium bzw. im Stadium IV nach UICC/AJCC. Die mediane Überlebenszeit der Patienten nach Erstdiagnose betrug drei Jahre. Nach fünf Jahren waren noch sechs Patienten am Leben bzw. 20%. Dies übersteigt die 5-Jahresüberlebensrate von circa 10% der Patienten mit einem WTS im metastasierten Stadium bzw. im Stadium IV nach UICC/AJCC [84; 94]. Das durchschnittliche Todesalter im Patientengut war 54,2 Jahre knapp 5 Jahre nach dem durchschnittlichen Alter bei Erstdiagnose. Dies bestätigt die Aggressivität der WTS, die oft erst im metastasierten Stadium diagnostiziert werden und mit einer hohen Sterberate verbunden sind.

4.2 Trabectedin Effektivität

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse werden mit mehreren größeren internationalen Studien [94; 20; 56; 3] verglichen. Um einen aussagekräftigen Vergleich zu ermöglichen, wurden nur Studien mit ähnlichen Einschlusskriterien ausgesucht.

Das durchschnittliche Alter beim Start der Trabectedin Therapie betrug 52,5 Jahre. 22 Patienten bzw. 73% haben Trabectedin als Zweitlinientherapie und acht Patienten bzw. 27% haben Trabectedin als Drittlinientherapie bekommen. Es wurden insgesamt 99 Zyklen Trabectedin zwischen 2003 und 2012 verabreicht. Zwischen 2003 und 2007 wurde ein Patient (Patient 18) im Rahmen des Compassionate Use mit zwei Zyklen Trabectedin therapiert. Alle anderen Patienten wurden erst nach der Zulassung des Präparates durch die europäische Arzneimittel-Agentur im Jahr 2007 mit Trabectedin behandelt. Die mediane Dauer der Trabectedin Therapie betrug 1,8 Monate bzw. zwei Therapiezyklen. Nach zwei Zyklen sprach die Mehrheit der Patienten (62%) auf das Medikament nicht an, entweder wegen Exitus letalis oder wegen einer Progression der Erkrankung. Demzufolge haben 57% der Patienten nur zwei Zyklen Trabectedin bekommen. 23% der Patienten bekamen mehr als vier Zyklen Trabectedin. Das Ansprechen auf Trabectedin im Patientengut betrug 36,7%. Von den elf Patienten, die auf Trabectedin ansprachen, zeigten die meisten bzw. 82% eine Stabilisierung der Erkrankung und 18% eine partielle Remission. Die Studie von Samuels et al. [82] ist zurzeit die größte Effektivitätsanalyse über Trabectedin. Die Studie schloss 1895 Patienten mit einem vortherapierten, fortgeschrittenen WTS aus verschiedenen Institutionen zwischen 2005 und 2010 ein. In dieser Studie wurden 807 vortherapierte WTS Patienten mit Trabectedin behandelt. 48% der Patienten sprachen auf Trabectedin mit 88% SD, 11% PR und 1% CR an. Blay et al. [3] führten eine retrospektive Analyse über das Ansprechen und die Effektivität von Trabectedin anhand von Daten aus elf verschiedenen Zentren in Frankreich zwischen 2003 und 2008. In dieser Studie wurden 181 vortherapierte WTS Patienten mit Trabectedin behandelt. 49% der Patienten sprachen auf Trabectedin mit 79% SD, 21% PR und 0% CR an. Das SD/PR Verhältnis dieser Studien entspricht den Ergebnissen der retrospektiven Analyse und bestätigt einen eher stabilisierenden Effekt von Trabectedin auf die Erkrankung. Der

geringe Anteil an Remissionen im Patientengut bekräftigt den palliativen Ansatz dieser Therapie.

Folgend werden die ansprechenden Patienten genauer charakterisiert um mögliche Einflussgrößen zu eruieren. Die Geschlechtsverteilung der ansprechenden Patienten betrug 6 Frauen und 5 Männer. Dies entspricht der Verteilung im gesamten Patientengut und spricht für ein geschlechtsunabhängiges Ansprechen von Trabectedin. Die mediane Vortherapiedauer von 3,2 Jahren der ansprechenden Patienten ist mit der medianen Vortherapiedauer des gesamten Patientenguts von 3,1 Jahren vergleichbar und scheint keinen Einfluss auf das Ansprechen der Patienten zu haben. Das mediane Alter beim Start der Trabectedin Therapie unter den ansprechenden Patienten betrug 48 Jahre bzw. 8 Jahre jünger als unter den nicht ansprechenden Patienten im Patientengut. Dies spricht für eine mögliche Korrelation zwischen Alter des Patienten beim Start der Trabectedin Therapie und Ansprechen auf die Therapie.

Unter den elf ansprechenden Patienten hatten über die Hälfte der Patienten einen Leiomyosarkom (54,5%). Außerdem haben 75% der Patienten mit einem Leiomyosarkom auf Trabectedin angesprochen. Leiomyosarkome und Liposarkome gehören zu den Trabectedin sensitivsten Sarkomsubtypen [39]. Trabectedin ist vor allem bei myxoiden Liposarkomen aufgrund des gebildeten chimären Onkoprotein FUS-CHOP in diesem Subtyp effektiv [85]. In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde Trabectedin im Jahr 2015 nur für die Behandlung von Leiomyosarkomen und Liposarkomen zugelassen [32]. In dieser Analyse haben jedoch nur 20% der Patienten mit einem Liposarkom auf die Therapie angesprochen, obwohl eine höhere Ansprechrate zu erwarten wäre. Da keine molekulare Typisierung der Liposarkome im Patientengut durchgeführt worden ist, bleibt es unklar, ob es sich um myxoide Liposarkome mit Bildung des chimären Onkoprotein FUS-CHOP handelte.

Das mediane OS des gesamten Patientenguts ist mit 7 Monaten nicht sehr hoch. Dies lässt sich anhand der niedrigen Ansprechrate für Trabectedin von 36,7% erklären. Unter den ansprechenden Patienten betrug das mediane OS 12,8 Monate im Vergleich zu 4,4 Monaten bei den nicht ansprechenden Patienten. Dies entspricht eine Erhöhung des medianen OS um 291% und ein signifikant höheres OS der Patienten mit einem p-Wert = 0,021 im Mann-Whithney-U-Test bei Ansprechen der Trabectedin Therapie im Vergleich zu den nicht ansprechenden Patienten. Bei den Patienten unter 50 Jahre beim Start der

Trabectedin Therapie betrug das mediane OS 7,8 Monate im Vergleich zu 4,7 Monaten bei den Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Dies entspricht einer Erhöhung des medianen OS um 166% bei den jüngeren Patienten. Das OS der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie ist jedoch mit einem p-Wert = 0,443 im Mann-Whithney-U-Test nicht signifikant höher als bei den Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. In einigen Studien [28; 106] wurde ein Alter unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie als prognostisch günstiger Faktor für das OS bestätigt. In zwei weiteren Studien [39; 52] konnte jedoch der Einfluss des jüngeren Alters der Patienten <60-65 Jahre auf das OS und PFS nicht bestätigt werden. Das höhere OS bei den Patienten unter 50 Jahre beruht auf einem jüngeren Alter der ansprechenden Patienten wie im vorherigen Abschnitt besprochen. Ob tatsächlich eine Korrelation zwischen Alter beim Start der Therapie und OS besteht, bleibt anhand der Ergebnisse unklar. Unter den Patienten mit einem Leiomyosarkom stieg das mediane OS von 4,5 auf 13,3 Monate. Dies entspricht eine Erhöhung des OS um 296% und ein signifikant höheres OS der Patienten mit einem Leiomyosarkom mit einem p-Wert = 0,021 im Mann-Whithney-U-Test im Vergleich zu den Patienten ohne Leiomyosarkom. Leiomyosarkome können als prognostisch günstiger Faktor bzgl. des OS eingestuft werden. Dies bestätigt zudem die hohe Effektivität von Trabectedin in dieser Analyse bei Leiomyosarkomen [84; 39]. Ein Vergleich mit den anderen ansprechenden Sarkomsubtypen konnte wegen der vorhandenen, niedrigen Fallzahl nicht erfolgen. Laut dieser Ergebnisse hatte der Sarkomsubtyp der Patienten einen höheren Einfluss auf das OS als das Alter der Patienten beim Start der Trabectedin Therapie.

Im gesamten Patientengut betrug das mediane PFS 2,1 Monate. Unter den ansprechenden Patienten stieg das mediane PFS von 1,5 auf 4,6 Monate. Dies entspricht eine Erhöhung des medianen PFS um 307% und ein signifikant höheres Progressionsfreies-Überleben der Patienten mit einem p-Wert = 0,000 im Mann-Whithney-U-Test bei Ansprechen der Trabectedin Therapie im Vergleich zu den nicht ansprechenden Patienten. In der Subanalyse bzgl. des Alters der Patienten beim Start der Trabectedin Therapie betrug das mediane PFS der Patienten unter 50 Jahre 3 Monate im Vergleich zu 1,8 Monaten bei den Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Dies entspricht eine Steigerung des PFS von 167% unter den jüngeren Patienten. Das PFS der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie ist jedoch mit einem p-Wert = 0,812 im Mann-

Whithney-U-Test nicht signifikant höher als bei den Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Unter den Patienten mit einem Leiomyosarkom betrug das mediane PFS 4,7 Monate im Vergleich zu 1,5 Monaten bei den Patienten ohne Leiomyosarkom. Dies entspricht eine Erhöhung des PFS um 313% und ein signifikant höheres PFS der Patienten mit einem Leiomyosarkom mit einem p-Wert = 0,028 im Mann-Whithney-U-Test im Vergleich zu den Patienten ohne Leiomyosarkom. Wie beim OS weisen das Ansprechen auf Trabectedin und der Sarkomsubtyp der Leiomyosarkome die größte Wirkung auf das PFS mit einer zwei Drittel Verlängerung des Überlebens auf. Ein jüngeres Alter beim Start der Trabectedin Therapie hatte einen positiven Effekt auf das OS und das PFS jedoch waren diese Erhöhungen nicht signifikant.
Einer der prognostisch stärksten Faktoren bzgl. des Überlebens der Patienten mit einem WTS nach chemotherapeutischer Behandlung ist der Perfomance Status [70; 27]. Dieser wurde bei den Patienten jedoch nicht berechnet.

In der Studie von Samuels et al. [82] (n = 807) betrug das mediane OS 11,9 Monate. In der Studie von Blay et al. [3] (n = 181) betrug das mediane OS 16,1 Monate und das mediane PFU 3,6 Monate. 2014 führte die französische Sarkom Gesellschaft eine retrospektive Analyse von 885 Patienten aus 25 Zentren Frankreichs durch [56]. In dieser Studie betrug das mediane OS 12,2 Monate und das mediane PFS 4,4 Monate. Die Ergebnisse der Studien von Samuels et al. [82], Blay et al. [3] und Le Cesne et al. [56] zeigen alle eine Diskrepanz beim medianen OS und medianen PFS im Vergleich zu den Ulmer Ergebnissen. In der Studie von Samuels et al. [82] und Blay et al. [3] ist die Ansprechrate auf Trabectedin, sowie die Verteilung von PR und SD ähnlich zu unseren Daten. Die Patienten dieser beiden Studien haben jedoch durch ein längeres OS und PFS mehr von der Trabectedin Therapie profitiert als die Patienten der Uniklinik Ulm. Beim Vergleich der Patienteneigenschaften dieser drei Studien mit den Patienteneigenschaften dieser Analyse zeigten sich keine großen Unterschiede in der Geschlechts-, Alters- oder Sarkomsubtypverteilung, welche ein längeres OS und PFS erklären könnten.

Das beste Ansprechen auf Trabectedin wurde bei Patienten 26, bei einem diagnostizierten Leiomyosarkom, beobachtet. Beim ersten Staging nach zwei Zyklen konnte eine PR mit einer Regredienz von -34% der Summe der LD der zwei ausgewählten Zielläsionen

festgestellt werden. Diese Remission hielt 378 Tage bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an. Bei den zwei Patienten, bei denen primär eine PR stattfand, erfolgte diese bereits nach dem zweiten Zyklus Trabectedin. Es kam zu keiner PR bei den Patienten, wo primär eine SD stattgefunden hatte. Nach sechs Zyklen wurde durch Tumorboard-Beschluss das Trabectedin Zyklusintervall von drei auf sechs Wochen verlängert. In der Studie von Le Cesne et al. [56] wurde die Langzeiteffektivität von Trabectedin bei 304 Patienten untersucht. Bei den Patienten, die nach sechs Zyklen immer noch nicht progredient waren und mit der Therapie fortfuhren (227 von 304 Patienten) zeigte sich eine Verbesserung des medianen PFS von 7,6 Monate auf 11,7 Monate und des OS von 16,9 Monate auf 24,9 Monate im Vergleich zu den Patienten, die die Therapie abbrachen. Diese Studie zeigt uns, dass die Patienten, die auf Trabectedin ansprechen, weiter davon profitieren, wenn sie nach sechs Zyklen die Therapie fortsetzen. Eine Verlängerung des Zyklusintervalls ist laut der europäischen Arzneimittel-Agentur jedoch nicht vorgesehen. Trabectedin zeigt im Vergleich zu anderen Zytostatika keine kumulative Toxizität [15]. Es gibt keine maximale Zykluszahl im Vergleich zu anderen Zytostatika wie Ifosfamid, die nur begrenzt angewendet werden können. Bei einem Ansprechen der Trabectedin Therapie wird nach sechs Zyklen empfohlen, die Behandlung fortzuführen.

4.3 Trabectedin Verträglichkeit

Laut Sicherheitsprofil des Präparates kommen Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades bei 91% der Patienten vor [15]. In dieser Analyse hatten alle Patienten im Patientengut Nebenwirkungen im Rahmen der Trabectedin Therapie. Jede einzelne Nebenwirkung wurde jedoch nicht im Arztbrief erfasst. Viele Nebenwirkungen wurden dem Aufnahme- und Entlassungslabor entnommen. 93% der Patienten hatten Nebenwirkungen ersten Grades, 80% der Patienten hatten Nebenwirkungen zweiten Grades. 60% der Patienten hatten Nebenwirkungen dritten und/oder vierten Grades. Dies ist viel höher als die Angaben des Sicherheitsprofils von Trabectedin beschreiben, in dem solche schwerwiegenden Nebenwirkungen bei weniger als einem Drittel der Patienten auftreten sollten [15]. Im Patientengut haben insgesamt drei Patienten eine Rhabdomyolyse bekommen von denen einer die Therapie abbrechen musste. Diese Nebenwirkung ist in der Regel sehr selten und tritt mit einer Inzidenz von 0,7% auf [36]. Trabectedin wurde von den

meisten Patienten jedoch gut toleriert. Die häufigsten Nebenwirkungen bei einer Trabectedin Therapie sind eine Erhöhung der Transaminasen, eine Myelosuppression, Übelkeit und Fatigue [23]. Zur Hepatoprotektion und antiemetischen Therapie wurde den Patienten vor Trabectedin Gabe Dexamethason prophylaktisch verabreicht. Kortikosteroide wie Dexamethason erhöhen die Trabectedin Clearance und reduzieren die schwerwiegenden und tödlichen assoziierten Nebenwirkungen [69]. Im gesamten Patientengut waren die drei häufigsten Nebenwirkungen im Rahmen der Trabectedin Therapie hämatologischer und hepatischer Herkunft mit einer Anämie bei 27 Patienten, ein GGT-Anstieg bei 22 Patienten und einer Leukopenie bei 21 Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen dritten und vierten Grades waren ein GGT-Anstieg bei zehn Patienten und ein ALT-Anstieg bei drei Patienten. Diese Nebenwirkungen korrelieren mit dem Sicherheitsprofil von Trabectedin [23].

Alle Nebenwirkungen außer der Rhabdomyolyse waren reversibel. Die durch Trabectedin verursachten hämatologischen Veränderungen konnten innerhalb eines Zyklusintervalls normalisiert werden. Der nächste Trabectedin Zyklus soll erst nach Normalisierung der Laborwerte beim Patienten verabreicht werden [23]. Nach mehreren Zyklen konnte bei keinem Patienten eine kumulative Toxizität festgestellt werden. Diese Eigenschaft ermöglicht eine Anwendung mit einer uneingeschränkten Anzahl von Trabectedin Zyklen. Im Patientengut erhielt Patient 26 elf Trabectedin Zyklen und führte am Ende des Beobachtungszeitraumes die Therapie weiter. Bei zwei Patienten (Patient 2 und 9) wurde aufgrund fehlender hämatologischer Regeneration bei Leukopenie und Neutropenie der Trabectedin Zyklus verschoben. Bei Patient 2 wurden zusätzlich zwei Dosisreduktionen von 1,5 auf 1,2 mg/m^2 KOF und von 1,2 auf 1,0 mg/m^2 KOF durchgeführt. Bei Patient 8 wurde eine Dosisreduktion aufgrund von Dyspnoe von 1,5 auf 1,2 mg/m^2 KOF durchgeführt. Die Trabectedin Dosis kann laut der europäischen Arzneimittel-Agentur reduziert werden und soll dann bei weiteren Zyklen nicht wieder erhöht werden [15]. Bei metastasierten WTS Patienten bezieht sich die Therapiewahl auf die Effektivität des Präparates und auf seine Verträglichkeit für die Patienten [46]. Aufgrund des palliativen Ansatzes der Therapie ist die Lebensqualität im Vordergrund der Behandlung. Le Cesne et al. [52] befürwortet das Präparat für ältere Patienten aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils.

Die Therapie wurde bei 69% der Patienten aufgrund eines Progresses und bei 28% der Patienten durch deren Tod im Laufe der Behandlung abgebrochen.

Trotz einer bewiesenen Effektivität und akzeptablen Verträglichkeit für die Patienten in dieser Analyse sind die Werte des medianen OS (7 Monate) und PFS (2,1 Monate) viel niedriger als erwartet. Patienten mit einem vorbehandelten, fortgeschrittenen WTS haben in der Regel ein OS von 12-18 Monaten [77]. Die Diskrepanz des medianen OS und PFS in dieser Analyse im Vergleich zu anderen größeren Studien könnte mehrere Ursachen haben. Der Hauptgrund wäre eine zu lange Vortherapie und dadurch eine zu fortgeschrittene Tumorerkrankung, wodurch die restliche Überlebensdauer schon sehr eingeschränkt wäre. Alle Patienten dieser Analyse waren schon beim Start der Trabectedin Therapie im metastasierten Stadium. In der Studie von Blay et al. [3] wurden die Patienten nach unterschiedlich langen Vortherapien bzw. als erster, zweiter, dritter oder vierter Therapieansatz mit Trabectedin therapiert. Die Patienten, die Trabectedin als vierten Therapieansatz bekamen, zeigen deutlich niedrigere, mediane Werte für das PFS mit 2,8 Monaten (2,1 Monaten) und für das OS mit 10,2 Monaten (7 Monaten). Diese Werte decken sich eher mit den Ergebnissen dieser Analyse.

4.4 Trabectedin als Erstlinientherapie

Da Trabectedin immer öfter im „off label use“ als Primärtherapie von WTS eingesetzt wird, haben Bui-Nguyen et al. [9] untersucht, ob dies effektiver und prognosegünstiger ist als eine konventionelle Chemotherapie mit Doxorubicin. In diesem Fall haben die Patienten eine weniger fortgeschrittene Tumorerkrankung beim Beginn der Trabectedin Therapie. Die Studie musste vorzeitig abgebrochen werden, da sich herausstellte, dass das mediane PFS bei den Patienten welche mit Trabectedin therapiert wurden viel niedriger war als bei den Patienten welche mit Doxorubicin therapiert wurden. Zudem mussten acht Patienten aus der Trabectedin Gruppe wegen Toxizität die Therapie abbrechen im Gegensatz zu einem in der Doxorubicin Gruppe. Diese Ergebnisse zeigen die Überlegenheit von Doxorubicin gegenüber Trabectedin als Primärtherapie von WTS. Zusätzlich ist Doxorubicin von den Patienten besser vertragen worden.

Guest et al. [37] untersuchten in ihrer Studie die Kosten-Effektivität von Doxorubicin und Ifosfamid als Primärtherapie im Vergleich zu Trabectedin als Primärtherapie bei

fortgeschrittenen WTS. Die Daten aus drei verschiedenen Ländern, Schweden, Italien und Spanien, wurden analysiert und die Kosten pro gewonnenes QALY („Quality Adjusted Life Year“ = qualitätskorrigiertes Lebensjahr) ausgerechnet. Es stellte sich in allen drei Ländern heraus, dass eine Primärtherapie mit Doxorubicin / Ifosfamid mit niedrigeren Kosten für das Gesundheitssystem, sowie mit mehr gewonnenen QALY einhergeht als eine Primärtherapie mit Trabectedin. Eine konventionelle Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid ist also nicht nur als Primärtherapie bei der Behandlung von WTS effektiver, sondern auch für das Gesundheitssystem kosteneffizienter. Aus diesen Gründen sollte Trabectedin erst als Sekundärtherapie bei WTS eingesetzt werden.

In der Studie von Le Cesne et al. [51] wurde die Effektivität von Trabectedin in Translokationssarkomen untersucht. Diese Studie zeigte einen hohen Anti-Tumor-Effekt von Trabectedin bei Translokationssarkomen mit einer Ansprechrate von 59% aufgrund der generierten chimären Onkoproteine. Die analysierten Translokationssarkome waren Synovialsarkome, myxoide rundzellige Liposarkome, alveoläre WTS, endometrische Stromasarkome und Klarzellsarkome. In der Phase III Studie von Blay et al. [5] wurde untersucht ob bei diesen Sarkomsubtypen die Effektivität von Trabectedin höher ist als mit Doxorubicin/Ifosfamid. Die Ergebnisse zeigten keinen statistischen signifikanten Unterschied bzgl. PFS, Ansprechrate und Überlebensrate zwischen der Trabectedin Gruppe und der Doxorubicin/Ifosfamid Gruppe. Diese Studie beweist, dass bei den Translokationssarkomen Trabectedin, als Erstlinienchemotherapie, genauso effektiv wie Doxorubicin oder wie Doxorubicin in Kombination mit Ifosfamid, ist.

Bei WTS, alle Subtypen zusammengefasst, ist als Erstlinientherapie Doxorubicin und Ifosfamid zu bevorzugen [9; 37]. Bei Translokationssarkomen kann auch Trabectedin als Erstlinientherapie eingesetzt werden [5; 4]. Bei den anderen Sarkomsubtypen brachte Trabectedin als Primärtherapie keinen Vorteil im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie mit Doxorubicin. Bei diesen Subtypen stellt sich die Frage, ob eine Kombinationstherapie mit Trabectedin bessere Therapieergebnisse erzielen könnte.

4.5 Trabectedin als Kombinationstherapie

In der LMS-02 Phase II Studie von Pautier et al. [68] wurden Patienten mit Leiomyosarkomen in der Erstlinie mit einer Kombinationstherapie von Doxorubicin und Trabectedin therapiert. Unter den 61 Patienten im Patientengut zeigten 56 Patienten ein Therapieansprechen: zwei Patienten mit einer CR, 22 Patienten mit einer PR und 32 mit einer SD. Das Nebenwirkungsprofil der Kombinationstherapie Doxorubicin und Trabectedin zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Kombination von Doxorubicin und hochdosiertem Ifosfamid in der Erstlinientherapie. Die Ergebnisse der Phase II Studie von Pautier et al. [68] sind sehr vielversprechend und müssen in einer zukünftigen Phase III Studie noch weiter untersucht werden. Allerdings beziehen sich diese Werte nur auf Leiomyosarkome und müssten bei den anderen Sarkomsubtypen auch noch erforscht werden.

Die GEIS-20 Phase II Studie von Martin-Broto [60] untersuchte diese Kombinationstherapie von Trabectedin mit Doxorubicin bei nicht vortherapierten Patienten mit inoperablen oder metastatischen WTS und verglich sie mit einer Doxorubicin Monotherapie. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. PFS und OS zwischen beide Therapien festgestellt werden. Die Kombinationstherapie von Trabectedin und Doxorubicin bei WTS mit gemischten Sarkomsubtypen zeigte jedoch viel häufigere hepatische Nebenwirkungen, Thrombozytopenien und Asthenien dritten und vierten Grades als die Doxorubicin Monotherapie, sodass eine Dosisreduktion öfters stattfinden musste. Diese Studie zeigte keine Überlegenheit der Kombinationstherapie Trabectedin und Doxorubicin zur Doxorubicin Monotherapie bei WTS jedoch stärkere Nebenwirkungen.

Eine weitere Kombinationstherapie von Trabectedin mit Gemcitabine als Primärtherapie wurde von der Deutschen Interdisziplinären Sarkom Gesellschaft auf Effektivität und Toleranz in Phase I untersucht. Leider musste sie aufgrund zu hoher Toxizität frühzeitig abgebrochen werden.

4.6 Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens

Die heutzutage am meistgenutzten Kriterien sind die von der WHO im Jahr 1981 erstellten Kriterien und die RECIST Kriterien [102]. Diese Kriterien beziehen sich nur auf dreidimensionale Größenänderungen des Tumors und erfassen keine weiteren Parameter, wie die Dichte oder die Kontrastmittelaufnahme. Da keine Tumorbiopsien zum Staging erfolgen, werden auch keine histologischen Änderungen wahrgenommen. In dem Sinne bleiben uns viele Tumoreigenschaften unbekannt und dadurch kann keine komplette Tumorevaluation sowie Therapieevaluation stattfinden. Die Studie von Grosso et al. [35] erfasste beim Tumorstaging zusätzlich zu den RECIST Kriterien weitere Parameter, wie die Dichte und die Kontrastmittelaufnahme. Dementsprechend wurde die Definition des Ansprechens auf Trabectedin nicht nur auf dimensionale Veränderungen beschränkt, sondern auch auf nicht-dimensionale Veränderungen. In den Ergebnissen stellte sich heraus, dass bei manchen Patienten sowohl Größenveränderungen als auch Dichte- und Kontrastmittelaufnahmeveränderungen auftraten. Einige Patienten, bei denen am Anfang der Trabectedin Therapie der Tumor nur dimensionale Veränderungen vorwies, zeigten im Verlauf dann nur noch nicht dimensionale Veränderungen.

In der Studie von Taieb et al. [100] wurden bei der Behandlung von WTS mit Trabectedin zwei verschiedene Evaluierungssysteme RECIST und Choi verglichen. Es stellte sich heraus, dass 5 von 134 Patienten fälschlicherweise durch RECIST als progredient eingeteilt wurden, obwohl sie mittels Choi als PR (n = 3) und SD (n = 2) eingeteilt waren. Die Choi Kriterien ermöglichen in manchen Fällen eine genauere Evaluierung des Krankheitsverlaufes sind jedoch radiologisch komplexer in der Umsetzung. Eine fälschliche Einteilung von einem Patienten könnte den Abbruch einer ansprechenden Therapie zufolge haben.
In der Analyse von Tirkes et al. [102] wurde festgestellt, dass die Messungen der Zielläsionen eine große Variabilität haben können, wenn sie von unterschiedlichen Radiologen durchgeführt werden. In einigen Studien wurden bis zu 29,75% der Patienten fälschlich als progredient und 13,75% der Patienten mit PR fälschlich eingeteilt [102]. Außerdem wurde auch eine Variabilität bei wiederholten Messungen mit demselben Radiologen festgelegt [102].

Weder das RECIST System noch die Choi Kriterien bieten eine universelle Evaluierungsmethode des Therapieverlaufes. Eine weitere Studie, prospektiv und mit einer höheren Fallzahl, müsste, um Stagingergebnisse besser zu evaluieren, durchgeführt werden.

4.7 Die Grenzen der retrospektiven Analyse

Diese Analyse basiert auf bereits erhobenen Daten aus der Uniklinik Ulm wodurch spezifische Fragestellungen oder Gegenüberstellungen zwischen verschiedenen Sarkomsubtypen, Vortherapien oder Altersgruppen nicht erfolgen konnten. Außerdem können keine kausalen Zusammenhänge erstellt werden, sondern nur Fakten und Hypothesen dargestellt werden. Zudem wurden in der Analyse mehrere Bias festgestellt. Erstens wurden die durchgeführten Stagings nicht immer nach den RECIST Kriterien beurteilt. Zweitens haben die Patienten, die wegen einer Progression der Erkrankung die Trabectedin Therapie abbrachen, anschließend weitere Therapieformen erhalten. Dazu gehörten chirurgische Interventionen, Strahlentherapien und weitere Chemotherapien, welche einen Einfluss auf das weitere Überleben der Patienten hatten. Demzufolge beziehen sich das OS und das PFS dieser Patienten nicht nur auf die Wirkung von Trabectedin. Dies stellt ein weiteres Bias bei der Analyse der Daten dar. Zusätzlich sind auch einige Confounder aufgetreten wie z.B. die unterschiedliche Trabectedin Therapielinien nach Sarkomsubtyp, welches auf eine fehlende Standardisierung des Patientenguts zurückzuführen ist. Patienten mit einem bestimmten Sarkomsubtyp haben möglicherweise Trabectedin nur als Zweit- oder nur als Drittlinientherapie erhalten. Dementsprechend ist das scheinbare bessere Ansprechen von Trabectedin bei einem Sarkomsubtyp nicht auf die Histologie des Tumors zurückzuführen, sondern auf die Trabectedin Therapielinie. Um bei diesem Beispiel die Trabectedin Therapielinie als möglichen Störfaktor zu eliminieren, müsste eine Balancierung des Patientenguts im Voraus durchgeführt werden. Dies sind einige Grenzen der retrospektiven Analysen, die bei der Interpretation der Ergebnisse in Betracht zu ziehen sind. Eine prospektive Studie würde eine höhere Homogenität der Daten und dadurch einen höheren Vergleichswert zwischen den Patienten ermöglichen. Allerdings sind solche Studien mit höheren Kosten verbunden und müssen zusätzlich im Voraus durch eine Ethikkommission zugelassen werden. Die Heterogenität der Daten

bezüglich der Sarkomsubtypen, der Trabectedin Therapielinie und der unterschiedlichen Vortherapien ermöglichen nur eingeschränkte Rückschlüsse auf die Effektivität von Trabectedin. Jede weitere Spezifizierung des Patientenguts reduziert die Anzahl der bewertbaren Patienten und somit die Aussagekraft der Daten.

4.8 Schluss

Die hier vorgelegte Analyse von 30 mit Trabectedin therapierten Patienten der Universitätsklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 zeigt uns folgende Aspekte:
Im Patientengut sprach circa ein Drittel der Patienten auf Trabectedin an. Die ansprechenden Patienten bekamen durch Trabectedin einen eindeutigen Überlebensvorteil mit einer Erhöhung des medianen OS von 291% sowie des PFS von 307%. Ein erhöhtes OS und PFS konnte bei den Patienten mit einem Leiomyosarkom festgestellt werden. Trotz der vielen vorgekommenen Nebenwirkungen im Patientengut wurde Trabectedin gut toleriert. Die meisten im Körper induzierten Veränderungen normalisierten sich wenige Tage nach der Trabectedin Gabe und nur ein Patient musste aufgrund zu hoher Nebenwirkungen die Therapie abbrechen.
Eine genauere Typisierung der WTS bei der Diagnose und umfassendere Stagings könnten in Zukunft eine bessere Anwendung von Trabectedin ermöglichen. Jedoch aufgrund des Mangels an effektiven Therapiemöglichkeiten von WTS bietet Trabectedin für viele Patienten eine gute palliative Behandlung.

Guest et al. [37] und Bui-Nguyen et al. [9] zeigten, dass bei WTS allgemein eine Primärtherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid effektiver und kosteneffizienter für das Gesundheitssystem ist. Allerdings in Kombination mit Doxorubicin könnte Trabectedin auch erfolgsversprechende Ergebnisse als Erstlinientherapie von WTS zeigen. Eine hohe Effektivität von Trabectedin wurde auch bei spezifischen Sarkomsubtypen, den Translokationssarkomen, festgestellt. Diese Sarkomgruppe beinhaltet Synovialsarkome, myxoide rundzellige Liposarkome, alveoläre WTS, endometrische Stromasarkome und Klarzellsarkome, angiomatöse fibröse Histiozytome, desmoplastische klein- und rundzellige Tumore, schwachdifferenzentierte fibromyxoide Sarkome, myxoide Chondrosarkome [5; 4]. Bei diesen Sarkomsubtypen zeigte sich, dass eine Primärtherapie mit Trabectedin

genauso effektiv wie eine konventionelle Chemotherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid ist [5; 4]. Bei Kontraindikation der Behandlung eines WTS mit Doxorubicin und Ifosfamid wird Trabectedin auch als Erstlinientherapie empfohlen [4]. Diese Anwendung von Trabectedin in Kombination mit Doxorubicin in der Erstlinientherapie von WTS sowie die Anwendung von Trabectedin als Monotherapeutikum in der Erstlinientherapie von Translokationssarkomen ist sehr vielversprechend und bedarf noch weiterer Forschung. Bei der Behandlung von WTS ist es eine sorgfältige Anwendung der RECIST und je nach Möglichkeit der Choi Kriterien von großer Bedeutung, um die Therapie sowie den Verlauf besser beurteilen zu können. Mit dem Stand der aktuellen Forschung der Histopathologie der WTS ist jetzt eine genauere Typisierung auf molekularer Ebene der Sarkomsubtypen möglich, was den Einsatz einer effektiveren und gezielteren Therapie ermöglicht. Dies zeigt uns die Wichtigkeit einer korrekten Einteilung des Tumors. In der Studie von Le Cesne et al. [54] wurden 178 Patienten nach sechs Zyklen Trabectedin in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe führte die Therapie mit Trabectedin fort und die andere Gruppe brach die Therapie ab. Unter den Patienten, die die Therapie weiterführten, waren 51,9% progressionsfrei nach 6 Monaten im Vergleich zu 23,1% unter den Patienten, die die Therapie pausierten. Dies zeigt uns, dass beim Ansprechen der Trabectedin Therapie, diese auch nach 6 Zyklen weitergeführt werden sollte.

WTS werden meistens in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und dadurch haben die Patienten nur eine sehr eingeschränkte Überlebenszeit [57; 107; 34]. Zudem gibt es nur wenige Therapiemöglichkeiten für die Behandlung der WTS. Das, aus der Seescheide Ecteinascidia turbinata stammende Zytostatikum, Trabectedin brachte seiner Marktzulassung im Jahr 2007 einen neuen und effizienten Therapieansatz. Die Effektivität und Verträglichkeit dieser Therapie ließ sich auch in dieser retrospektiven Analyse einer zehnjährigen Trabectedin Anwendung an der Uniklinik Ulm nachweisen.

5. Zusammenfassung

Weichteilsarkome bilden eine heterogene Gruppe seltener maligner Tumore, die weniger als 1% der Malignome darstellen. Wegen der hohen Metastasierungsrate und der späten Erstdiagnose haben Weichteilsarkome oft eine schlechte Prognose. Trabectedin ist ein Zytostatikum marinen Ursprungs und wird seit 2003 zur Therapie von fortgeschrittenen, vorbehandelten Weichteilsarkomen an der Universitätsklinik Ulm angewandt. In dieser Analyse wurde anhand der elektronischen Patientendaten die Effektivität des Wirkstoffes Trabectedin retrospektiv untersucht. Das Patientengut enthielt 31 Patienten mit vortherapierten, metastasierten Weichteilsarkomen. Ein Patient ging in der Nachbeobachtung verloren wodurch nur 30 Patienten im Patientengut auswertbar waren. Alle diese Patienten erhielten eine Therapie mit Trabectedin und der Krankheitsverlauf wurde mittels Bildgebung regelmäßig evaluiert. Die Effektivität der Therapie und des Wirkstoffes wurde anhand verschiedener Variablen, wie das Ansprechen der Patienten auf Trabectedin, das Progressionsfreie-Überleben und das Gesamtüberleben gemessen.

Zwischen 2003 und 2007 bekam ein Patient im Rahmen des „compassionate use“ Trabectedin in einer Dosis von 1.3 mg/m^2 Körperoberfläche intravenös über 24 Stunden mit einem drei Wochen Intervall infundiert. Nach der Zulassung bekamen zwischen 2007 und 2012 29 Patienten Trabectedin in der vorgesehenen Dosis von 1,5 mg/m^2 Körperoberfläche intravenös über 24 Stunden in einem dreiwöchigen Intervall verabreicht. Die drei häufigsten Sarkomsubtypen waren undifferenzierte pleomorphe Sarkome (30%), Leiomyosarkome (27%) und Liposarkome (17%). Es wurden insgesamt 99 Zyklen Trabectedin verabreicht. Die mediane Zyklenzahl Trabectedin pro Patient lag bei zwei Zyklen. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 26 Patienten verstorben und vier Patienten noch am Leben von denen einer nach elf Zyklen Trabectedin die Behandlung weiterführte.

Die durchschnittliche Vortherapiedauer betrug circa drei Jahre und kombinierte in den meisten Fällen eine chirurgische Exzision, eine Chemotherapie und eine Bestrahlung.

Die durchschnittliche Dauer der Trabectedin Therapie betrug circa drei Monate. Die Ansprechrate der Patienten auf Trabectedin betrug 36,7%. Von den 30 Patienten im Patientengut sprachen elf Patienten darunter zwei mit einer partiellen Remission und neun

mit einer Stabilisierung der Erkrankung auf die Trabectedin Therapie an, 19 Patienten hatten eine Progression ihrer Erkrankung darunter sechs Patienten, die vor dem ersten Staging starben. Leiomyosarkome zeigten das beste Ansprechen auf der Therapie mit 75% Ansprechen für diesen Sarkomsubtyp (sechs Patienten). Das mediane Gesamtüberleben betrug im gesamten Patientengut sieben Monate (0,7 - 32,7 Monate). Bei Ansprechen auf Trabectedin stieg dieser Wert auf circa 13 Monate. Das mediane Progressionsfreie-Überleben betrug im gesamten Patientengut etwa zwei Monate (0,7 - 23,5 Monate). Bei Ansprechen auf Trabectedin stieg dieser Wert auf circa 4,5 Monate. Leiomyosarkome waren mit einem medianen Gesamtüberleben von 13 Monaten und medianen Progressionsfreien-Überleben von 4,7 Monaten die Trabectedin sensitivsten Sarkomsubtypen.

Trabectedin wurde im Patientengut gut vertragen und nur ein Patient musste aufgrund zu starker Nebenwirkung bei einer Rhabdomyolyse die Therapie abbrechen. 93% der Patienten hatten Nebenwirkungen ersten Grades, 80% Nebenwirkungen zweiten Grades und 60% der Patienten hatten Nebenwirkungen dritten oder vierten Grades nach den allgemeinen Toxizitätskriterien. Alle Nebenwirkungen außer der Rhabdomyolyse waren reversibel und es wurde keine kumulative Toxizität nach mehrehren Zyklen Trabectedin festgestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren hämatologischer und hepatischer Herkunft mit einer Anämie, Leukopenie und einem Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase. Eine Reduktion der Trabectedin Dosis wurde aufgrund von Leuko- und Neutropenie bei einem Patienten und von Dyspnoe bei einem weiteren Patienten durchgeführt. Eine Zyklusverzögerung erfolgte bei zwei Patienten aufgrund fehlender hämatologischer Regeneration nach Leuko- und Neutropenie. Die Gründe für den Abbruch der Therapie waren eine Progression der Erkrankung bei 20 Patienten, Todesfall im Progress bei acht Patienten und zu starke Nebenwirkungen bei einem Patienten.

Trotz einer geringen Ansprechrate ist Trabectedin eine effektive Therapie für Patienten mit einem vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkom. Bei Ansprechen auf Trabectedin wurde eine mediane Lebensverlängerung von circa sechs Monaten erreicht. Im palliativen Setting wurde Trabectedin wegen der reversiblen Nebenwirkungen gut vertragen. Bei mehr als einem Drittel der Patienten wurde eine Stabilisierung der Erkrankung und bei Ansprechen auf Trabectedin eine Verzögerung des Tumorprogresses um 4,5 Monate festgestellt.

6. Literaturverzeichnis

1. Afonso S L, Ramos L A, Viani G A, Stefano E, Afonso V: Improvement in the survival for adult soft tissue sarcoma with adjuvant anthracycline chemotherapy combination. Journal of Clinical Oncology 28: 100–102 (2010).

2. Bajpai J, Susan D: Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcomas…Conflicts, consensus, and controversies. South Asian journal of cancer 5: 15–19 (2016).

3. Blay J Y, Italiano A, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Duffaud F, Rios M, Collard O, Bertucci F, Bompas E, Isambert N, Chaigneau L, Cassier P, Bui B, Decanter G, Derbel O, Coindre J-M, Zintl P, Badri N, Penel N: Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. BioMed Central cancer 13: 1–8 (2013).

4. Blay J Y: Going further in the knowledge of Yondelis, what's new in clinical trials. Future oncology 10: 7–12 (2014).

5. Blay J Y, Leahy M G, Nguyen B B, Patel S R, Hohenberger P, Santoro A, Staddon A P, Penel N, Piperno-Neumann S, Hendifar A, Lardelli P, Nieto A, Alfaro V, Chawla S P: Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. European Journal of Cancer 50: 1137–1147 (2014).

6. Brodowicz T, Amann G, Leithner A, Sztankay A, Kainberger F, Eisterer W, Liegl-Atzwanger B, Rachbauer F, Rath T, Bergmann M, Funovics P T, Ploner F, Windhager R: Konsensus Diagnose und Therapie von Weichteilsarkomen. Wiener klinische Wochenschrift 124: 85-99 (2012).

7. Brodowicz T: Trabectedin in soft tissue sarcomas. Future oncology 10: 1–5 (2014).

8. Budach W, Matuschek C: Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen. Der Onkologe 20: 1113–1120 (2014).

9. Bui-Nguyen B, Butrynski J E, Penel N, Blay J Y, Isambert N, Milhem M, Kerst J M, Reyners A K L, Litière S, Marréaud S, Collin F, van der Graaf, W T A: A phase IIb multicentre study comparing the efficacy of trabectedin to doxorubicin in patients with advanced or metastatic untreated soft tissue sarcoma: the TRUSTS trial. European Journal of Cancer 51: 1312–1320 (2015).

10. Casali P G, Blay J-Y: Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21: 198–203 (2010).

11. Casali P G, Blay J Y, Bertuzzi A, Bielack S: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): 102–112 (2014).

12. Casali P G: Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma. In: Dizon D S American Society of Clinical Oncology Educational Book, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, Virginia, U.S.A., S. 629–633 (2015).

13. Choi Y, Yun M S, Lim S H, Lee J, Ahn J-H, Kim Y J, Park K H, Park Y S, Lim H Y, An H, Suh D-C, Kim Y H: Gemcitabine and Docetaxel Combination for Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Nationwide Retrospective Study. Cancer research and treatment 50(1): 1–25 (2018).

14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) / European Medicines Agency (EMA): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_de.pdf (23.04.2017)

15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) / European Medicines Agency (EMA): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_de.pdf (24.04.2017)

16. Cuevas C, Pérez M, Martin M J, Chicharro J L, Fernández-Rivas C, Flores M, Francesch A, Gallego P, Zarzuelo M, La calle F de, Garcia J, Polanco C, Rodriguez I, Manzaranes I: Synthesis of Ecteinascidin ET-743 and Phthalascidin Pt-650 fron Cyanosafracin B. Organic Letters 2: 2545–2548 (2000).

17. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I: UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Clinical sarcoma research 6: 1–26 (2016).

18. Davis, A: Ecteinascidia Turbinata, National Institutes of Health, United States Department of Health and Human Services (2006). Public Domain / Gemeinfreiheit. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/70/Yondelis.jpeg (10.04.2018).

19. Delaloge S, Yovine A, Taamma A, Riofrio M, Brain E, Raymond E, Cottu P, Goldwasser F, Jimeno J, Misset J L, Marty M, Cvitkovic E: Ecteinascidin-743: A Marine-Derived Compound in Advanced, Pretreated Sarcoma Patients—Preliminary Evidence of Activity. Journal of Clinical Oncology 19: 1248–1255 (2001).

20. Demetri G D, Chawla S P, Mehren M von, Ritch P, Baker L H, Blay J Y, Hande K R, Keohan M L, Samuels B L, Schuetze S, Lebedinsky C, Elsayed Y A, Izquierdo M A, Gómez J, Park Y C, Le Cesne A: 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. Journal of Clinical Oncology 27: 4188–4196 (2009).

21. Demetri G D, Mehren M von, Jones R L, Hensley M L, Schuetze S M, Staddon A, Milhem M, Elias A, Ganjoo K, Tawbi H, van Tine B A, Spira A, Dean A, Khokhar N Z, Park Y C, Knoblauch R E, Parekh T V, Maki R G, Patel S R: Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. Journal of Clinical Oncology 34: 786–793 (2016).

22. D'Incalci M, Badri N, Galmarini C M, Allavena P: Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. British journal of cancer 111: 646–650 (2014).

23. Duffaud F, Maki R G, Jones R L: Treatment of advanced soft tissue sarcoma: efficacy and safety of trabectedin, a multitarget agent, and update on other systemic therapeutic options. Expert review of clinical pharmacology 9: 501–512 (2016).

24. Edge S B, Compton C C: The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Annals of surgical oncology 17: 1471–1474 (2010).

25. Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L H, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 45: 228–247 (2009).

26. Enneking W F, Spanier S S, Goodman M A: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clinical orthopaedics and related research: 106–120 (1980).

27. Fayette J, Boyle H, Chabaud S, Favier B, Engel C, Cassier P, Thiesse P, Méeus P, Sunyach M-P, Vaz G, Ray-Coquard I, Ranchère D, Decouvelaere A-V, Alberti L, Pérol D, Blay J-Y: Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. Anti-cancer drugs 21: 113–119 (2010).

28. Ferrari A, Sultan I, Huang T T, Rodriguez-Galindo C, Shehadeh A, Meazza C, Ness K K, Casanova M, Spunt S L: Soft tissue sarcoma across the age spectrum: A population-based study from the surveillance epidemiology and end results database. Pediatric blood & cancer 57: 943–949 (2011).

29. Fletcher C D M, Bridge J A, Hogendoorn P C W, Mertens F: World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone 4th edition. International Agency for Research on Cancer Press, Lyon, S. 4-25 (2013).

30. Garcia Del Muro X, Alava E de, Artigas V, Bague S, Braña A, Cubedo R, Cruz J, Mulet-Margalef N, Narvaez J A, Martinez Tirado O, Valverde C, Verges R, Viñals J, Martin-Broto J: Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). Cancer chemotherapy and pharmacology 77: 133–146 (2016).

31. Gomes N G M, Dasari R, Chandra S, Kiss R, Kornienko A: Marine Invertebrate Metabolites with Anticancer Activities: Solutions to the "Supply Problem". Marine drugs 14: 1–39 (2016).

32. Gordon E M, Sankhala K K, Chawla N, Chawla S P: Trabectedin for Soft Tissue Sarcoma: Current Status and Future Perspectives. Advances in therapy 33: 1055–1071 (2016).

33. Grignani G, Martin-Broto J, Schuler M, Reichardt P: Trabectedin clinical cases: use according to indication in diverse clinical scenarios. Future oncology 11: 15–24 (2015).

34. Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B: Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Sarcoma 2010: 1–15 (2010).

35. Grosso F, Jones R L, Demetri G D, Judson I R, Blay J-Y, Le Cesne A, Sanfilippo R, Casieri P, Collini P, Dileo P, Spreafico C, Stacchiotti S, Tamborini E, Tercero J C, Jimeno J, D'Incalci M, Gronchi A, Fletcher J A, Pilotti S, Casali P G: Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas. The Lancet Oncology 8: 595–602 (2007).

36. Grosso F, D'Incalci M, Cartoafa M, Nieto A, Fernández-Teruel C, Alfaro V, Lardelli P, Roy E, Gómez J, Kahatt C, Soto-Matos A, Judson I: A comprehensive safety analysis confirms rhabdomyolysis as an uncommon adverse reaction in patients treated with trabectedin. Cancer chemotherapy and pharmacology 69: 1557–1565 (2012).

37. Guest J F, Panca M, Sladkevicius E, Gough N, Linch M: Cost effectiveness of first-line treatment with doxorubicin/ifosfamide compared to trabectedin monotherapy in the management of advanced soft tissue sarcoma in Italy, Spain, and Sweden. Sarcoma 2013: 1–20 (2013).

38. Herdman W A: Preliminary report on the Tunicata of the Challenger Expedition. Proceedings of the Royal Society of Edinburgh 10: 458–472 (1880).

39. Hoiczyk M, Grabellus F, Podleska L, Ahrens M, Schwindenhammer B, Taeger G, Pöttgen C, Schuler M, Bauer S: Trabectedin in metastatic soft tissue sarcomas: Role of pretreatment and age. International journal of oncology 43: 23–28 (2013).

40. Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Terrier P, Bonvalot S, Collin F, Michels J-J, Blay J-Y, Coindre J-M, Bui B: Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. Cancer 117: 1049–1054 (2011).

41. Izbicka E, Lawrence R, Raymond E, Eckhardt G, Faircloth G, Jimeno J, Clark G, Hoff D D V: In vitro antitumor activity of the novel marine agent, Ecteinascidin-743 (ET-743, NSC-648766) against human tumors explanted from patients. Annals of Oncology 9: 981–987 (1998).

42. Jaffarali A, Akram S A, Arshan K M: New distributional data on ascidian fauna (Tunicata: Ascidiacea) from Mandapam coast, Gulf of Mannar, India. Biodiversity data journal 4: 1–19 (2016).

43. Jordan K, Jahn F, Jordan B, Kegel T, Muller-Tidow C, Russel J: Trabectedin: Supportive care strategies and safety profile. Critical reviews in oncology/hematology 94: 279–290 (2015).

44. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann J T, Schöffski P, Blay J-Y, Kerst J M, Sufliarsky J, Whelan J, Hohenberger P, Krarup-Hansen A, Alcindor T, Marreaud S, Litière S, Hermans C, Fisher C, Hogendoorn P C W, Dei Tos A P, van der Graaf, Winette T A: Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma. The Lancet Oncology 15: 415–423 (2014).

45. Kainhofer V, Smolle M A, Szkandera J, Liegl-Atzwanger B, Maurer-Ertl W, Gerger A, Riedl J, Leithner A: The width of resection margins influences local recurrence in soft tissue sarcoma patients. European journal of surgical oncology 42: 899–906 (2016).

46. Kawai A, Yonemori K, Takahashi S, Araki N, Ueda T: Systemic Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Proposals for the Optimal Use of Pazopanib, Trabectedin, and Eribulin. Advances in therapy 34: 1556-1571 (2017).

47. Kopp H-G, Patel S, Brucher B, Hartmann J T: Potential combination chemotherapy approaches for advanced adult-type soft-tissue sarcoma. American journal of clinical dermatology 9: 207–217 (2008).

48. Kraus-Tiefenbacher U S, van Kampen M: Aktuelle Trends bei der Strahlenbehandlung nach chirurgischer Entfernung von Weichgewebesarkomen der Extremitäten und des Rumpfes. Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie 47: 128–133 (2015).

49. Larsen A K, Galmarini C M, D'Incalci M: Unique features of trabectedin mechanism of action. Cancer chemotherapy and pharmacology 77: 663–671 (2016).

50. Latz D, Nassar N, Frank R: Trofosfamide in the palliative treatment of cancer: a review of the literature. Onkologie 27: 572–576 (2004).

51. Le Cesne A, Cresta S, Maki R G, Blay J Y, Verweij J, Poveda A, Casali P G, Balaña C, Schöffski P, Grosso F, Lardelli P, Nieto A, Alfaro V, Demetri G D: A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. European Journal of Cancer 48: 3036–3044 (2012).

52. Le Cesne A, Judson I, Maki R, Grosso F, Schuetze S, Mehren M V, Chawla S P, Demetri G D, Nieto A, Tanovic A, Blay J-Y: Trabectedin is a feasible treatment for soft tissue sarcoma patients regardless of patient age: a retrospective pooled analysis of five phase II trials. British journal of cancer 109: 1717–1724 (2013).

53. Le Cesne A, Ouali M, Leahy M G, Santoro A, Hoekstra H J, Hohenberger P, van Coevorden F, Rutkowski P, van Hoesel R, Verweij J, Bonvalot S, Steward W P, Gronchi A, Hogendoorn P C W, Litière S, Marreaud S, Blay J Y, van der Graaf, W T A: Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. Annals of Oncology 25: 2425–2432 (2014).

54. Le Cesne A, Blay J-Y, Domont J, Tresch-Bruneel E, Chevreau C, Bertucci F, Delcambre C, Saada-Bouzid E, Piperno-Neumann S, Bay J-O, Mir O, Ray-Coquard I, Ryckewaert T, Valentin T, Isambert N, Italiano A, Clisant S, Penel N: Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS). The Lancet Oncology 16: 312–319 (2015).

55. Le Cesne A, Reichardt P: Optimizing the use of trabectedin for advanced soft tissue sarcoma in daily clinical practice. Future oncology 11: 3–14 (2015).

56. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Duffaud F, Chevreau C, Penel N, Bui Nguyen B, Piperno-Neumann S, Delcambre C, Rios M, Chaigneau L, Le Maignan C, Guillemet C, Bertucci F, Bompas E, Linassier C, Olivier T, Kurtz J-E, Even C, Cousin P, Yves Blay J: Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: a retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. European Journal of Cancer 51: 742–750 (2015).

57. Leahy M, Muro X G d, Reichardt P, Judson I, Staddon A, Verweij J, Baffoe-Bonnie A, Jönsson L, Musayev A, Justo N, Burke T, Blay J Y: Chemotherapy treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The SArcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. Annals of Oncology 23: 2763–2770 (2012).

58. Leporini C, Patane M, Saullo F, Rende P, Gallelli L, Di Paola E D, Toscano R, Lucia M, Rossi M, Sarro G de, Russo E: A comprehensive safety evaluation of trabectedin and drug-drug interactions of trabectedin-based combinations. BioDrugs 28: 499–511 (2014).

59. Lopez-Pousa A, Martin Broto J, Martinez Trufero J, Sevilla I, Valverde C, Alvarez R, Carrasco Alvarez J A, Cruz Jurado J, Hindi N, Garcia Del Muro X: SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016). Clinical & translational oncology 18: 1213–1220 (2016).

60. Martin-Broto J, López Pousa A, Las Penas R de, Garcia Del Muro X, Gutierrez A, Martinez Trufero J, Cruz J, Alvarez R, Cubedo R, Redondo A, Maurel J, Carrasco Alvarez J A, López-Martin J A, Sala Á, Meana J A, Ramos R, Martinez-Serra J, Lopez-Guerrero J A, Sevilla I, Balana C, Vaz Á, Juan A de, Alemany R, Poveda A: Randomized Phase II Study of

Trabectedin and Doxorubicin Compared With Doxorubicin Alone as First-Line Treatment in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Research on Sarcoma Study. Journal of Clinical Oncology 34: 1–11 (2016).

61. Martinez-Serra J, Maffiotte E, Martin J, Bex T, Navarro-Palou M, Ros T, Plazas J M, Vogler O, Gutierrez A, Amat J C, Ramos R, Saus C, Gines J, Alemany R, Diaz M, Besalduch J: Yondelis(R) (ET-743, Trabectedin) sensitizes cancer cell lines to CD95-mediated cell death: new molecular insight into the mechanism of action. European journal of pharmacology 658: 57–64 (2011).

62. Mendola D: Aquacultural Production of Bryostatin 1 and Ecteinascidin 743. In: Fusetani N. Drugs from the Sea, Karger, Basel, S. 120–133 (2000).

63. Movva S, Mehren M von, Ross E A, Handorf E: Patterns of Chemotherapy Administration in High-Risk Soft Tissue Sarcoma and Impact on Overall Survival. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 13: 1366–1374 (2015).

64. Nakamura T, Matsumine A, Sudo A: The value of trabectedin in the treatment of soft tissue sarcoma. Therapeutics and clinical risk management 12: 73–79 (2016).

65. Naranjo S A, Kukurtçu H B, Barbero C, Martin S, Carballo J L: Aquaculture of Ecteinascidia turbinata Herdman, 1880 as Source of Marine Anticancer Agents. In: Sawada H, Yokosawa H, Lambert C C The biology of ascidians, Springer, Tokyo, New York, S. 355–360 (2001).

66. Panotopoulos J, Funovics P, Windhager R: Weichteilsarkome. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie 152: 277–292 (2014).

67. Pautier P, Floquet A, Penel N, Piperno-Neumann S, Isambert N, Rey A, Bompas E, Cioffi A, Delcambre C, Cupissol D, Collin F, Blay J-Y, Jimenez M, Duffaud F: Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). The oncologist 17: 1213–1220 (2012).

68. Pautier P, Floquet A, Chevreau C, Penel N, Guillemet C, Delcambre C, Cupissol D, Selle F, Isambert N, Piperno-Neumann S, Thyss A, Bertucci F, Bompas E, Alexandre J, Collard O, Lavau-Denes S, Soulié P, Toulmonde M, Le Cesne A, Lacas B, Duffaud F: Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02). The Lancet Oncology 16: 457–464 (2015).

69. Paz-Ares L, López-Pousa A, Poveda A, Balañá C, Ciruelos E, Bellmunt J, del Muro J G, Provencio M, Casado A, Rivera-Herrero F, Izquierdo M A, Nieto A, Tanović A, Cortes-Funes H, Buesa J M: Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. Investigational new drugs 30: 729–740 (2012).

70. Penel N, Glabbeke M V, Mathoulin-Pelissier S, Judson I, Sleijfer S, Bui B, Schoffski P, Ouali M, Marreaud S, Brouste V, Duhamel A, Hohenberger P, Blay J-Y: Performance status is the most powerful risk factor for early death among patients with advanced soft tissue sarcoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) and French Sarcoma Group (FSG) study. British journal of cancer 104: 1544–1550 (2011).

71. 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 113: 573–581 (2008).

72. Petek B J, Loggers E T, Pollack S M, Jones R L: Trabectedin in Soft Tissue Sarcomas. Marine drugs 13: 974–983 (2015).

73. Posch F, Partl R, Döller C, Riedl J M, Smolle M, Leitner L, Bergovec M, Liegl-Atzwanger B, Stotz M, Bezan A, Gerger A, Pichler M, Kapp K S, Stöger H, Leithner A, Szkandera J: Benefit of Adjuvant Radiotherapy for Local Control, Distant Metastasis, and Survival Outcomes in Patients with Localized Soft Tissue Sarcoma: Comparative Effectiveness Analysis of an Observational Cohort Study. Annals of surgical oncology 25: 776-783 (2018).

74. Proksch P, Edrada R A, Ebel R: Drugs from the seas - current status and microbiological implications. Applied microbiology and biotechnology 59: 125–134 (2002).

75. Radaelli S, Stacchiotti S, Casali P G, Gronchi A: Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma. Expert review of anticancer therapy 14: 689–704 (2014).

76. Ratan R, Patel S R: Chemotherapy for soft tissue sarcoma. Cancer 122: 2952–2960 (2016).

77. Ray-Coquard I, Collard O, Ducimetiere F, Laramas M, Mercier F, Ladarre N, Manson S, Tehard B, Clippe S, Suchaud J-P, Stefani L, Blay J-Y: Treatment patterns and survival in an exhaustive French cohort of pazopanib-eligible patients with metastatic soft tissue sarcoma (STS). BioMed Central cancer 17: 1–9 (2017).

78. Recine F, Bongiovanni A, Riva N, Fausti V, Vita A de, Mercatali L, Liverani C, Miserocchi G, Amadori D, Ibrahim T: Update on the role of trabectedin in the treatment of intractable soft tissue sarcomas. OncoTargets and therapy 10: 1155–1164 (2017).

79. Rinehart K L, Holt T G, Fregeau N L, Stroh J G, Keifer P A, Sun F, Li L H, Martin D G: Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770. The Journal of Organic Chemistry 55: 4512–4515 (1990).

80. Rinehart K L: Antitumor compounds from tunicates. Medicinal Research Reviews 20: 1–27 (2000).

81. Ryan C W, Desai J: The past, present, and future of cytotoxic chemotherapy and pathway-directed targeted agents for soft tissue sarcoma. In: Dizon D S American Society of Clinical Oncology Educational Book, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, Virginia, U.S.A., S. 386–393 (2013).

82. Samuels B L, Chawla S, Patel S, Mehren M von, Hamm J, Kaiser P E, Schuetze S, Li J, Aymes A, Demetri G D: Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. Annals of Oncology 24: 1703–1709 (2013).

83. Sanctis R de, Marrari A, Marchetti S, Mussi C, Balzarini L, Lutman F R, Daolio P, Bastoni S, Bertuzzi A F, Quagliuolo V, Santoro A: Efficacy of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: beyond lipo- and leiomyosarcoma. Drug Design, Development and Therapy 9: 5785–5791 (2015).

84. Sanctis R de, Marrari A, Santoro A: Trabectedin for the treatment of soft tissue sarcomas. Expert opinion on pharmacotherapy 17: 1569–1577 (2016).

85. Saponara M, Stacchiotti S, Gronchi A: The safety and efficacy of trabectedin for the treatment of liposarcoma or leiomyosarcoma. Expert review of anticancer therapy 16: 473–484 (2016).

86. Savina M, Le Cesne A, Blay J-Y, Ray-Coquard I, Mir O, Toulmonde M, Cousin S, Terrier P, Ranchere-Vince D, Meeus P, Stoeckle E, Honore C, Sargos P, Sunyach M-P, Le Pechoux C, Giraud A, Bellera C, Le Loarer F, Italiano A: Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARComa in a real-life setting: the METASARC observational study. BioMed Central medicine 15: 1–11 (2017).

87. Schlag P M, Hartmann J T, Budach V: Weichgewebetumoren. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 66-69 (2011).

88. Schmitt T, Kosely F, Wuchter P, Schmier J-W, Ho A D, Egerer G: Gemcitabine and docetaxel for metastatic soft tissue sarcoma - a single center experience. Onkologie 36: 415–420 (2013).

89. Schöffski P, Cornillie J, Wozniak A, Li H, Hompes D: Soft Tissue Sarcoma: An Update on systemic Treatment Options for Patients with Advanced Disease. Oncology Research and Treatment 37: 355–362 (2014).

90. Schofield M M, Jain S, Porat D, Dick G J, Sherman D H: Identification and analysis of the bacterial endosymbiont specialized for production of the chemotherapeutic natural product ET-743. Environmental microbiology 17: 3964–3975 (2015).

91. Schütte J, Bauer S, Brodowicz T, Grünwald V, Hofer S, Hohenberger P, Kasper B, Lindner L H, Pritzkuleit R, Reichardt P, Ressing M, Rothermundt C, Tunn P U, Wardelmann E, Wörmann B: Weichgewebssarkome des Erwachsenen, Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Berlin, S. 4-28 (2017).

92. Scotto K W: ET-743: more than an innovative mechanism of action. Anti-cancer drugs 13: 3–6 (2002).

93. Seki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraishi Y, Sato Y, Kato M, Chiba K, Tanaka H, Hoshino N, Nagae G, Shiozawa Y, Okuno Y, Hosoi H, Tanaka Y, Okita H, Miyachi M, Souzaki R, Taguchi T, Koh K, Hanada R, Kato K, Nomura Y, Akiyama M, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J: Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. Nature communications 6: 1–8 (2015).

94. Sharma S, Takyar S, Manson S C, Powell S, Penel N: Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review. BioMed Central cancer 13: 1–21 (2013).

95. Sheng J Y, Movva S: Systemic Therapy for Advanced Soft Tissue Sarcoma. The Surgical clinics of North America 96: 1141–1156 (2016).

96. Skafida E, Kokkali S, Nikolaou M, Digklia A: Metastatic soft tissue sarcoma: current treatment landscape and future perspectives. Expert review of anticancer therapy 17: 1–7 (2017).

97. Smith S M, Coleman J, Bridge J A, Iwenofu O H: Molecular diagnostics in soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors. Journal of surgical oncology 111 : 520–531 (2015).

98. Steinau H U, Steinstrasser L, Hauser J, Tilkorn D, Stricker I, Daigeler A: Bösartige Weichgewebsgeschwulste. Resektion und plastische Wiederherstellung. Der Orthopäde 41: 165–176 (2012).

99. Stiller C A, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque M D, Casali P G: Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. European Journal of Cancer 49: 684–695 (2013).

100. Taieb S, Saada-Bouzid E, Tresch E, Ryckewaert T, Bompas E, Italiano A, Guillemet C, Peugniez C, Piperno-Neumann S, Thyss A, Maynou C, Clisant S, Penel N: Comparison of Response Evaluation Criteria in Solid Tumours and Choi criteria for response evaluation in patients with advanced soft tissue sarcoma treated with trabectedin: A retrospective analysis. European Journal of Cancer 51: 202–209 (2015).

101. Thirion B: D'un organisme marin, à un composé anticancéreux: la trabectédine ou ET-743 (YONDELIS®). Pharmazie Dissertation, Universität Besancon, Frankreich (2010).

102. Tirkes T, Hollar M A, Tann M, Kohli M D, Akisik F, Sandrasegaran K: Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. Radiographics 33: 1323–1341 (2013).

103. Tiwari A, Gupta V G, Bakhshi S: Newer medical therapies for metastatic soft tissue sarcoma. Expert review of anticancer therapy 17: 257–270 (2017).

104. van der Graaf, W T A, Blay J-Y, Chawla S P, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali P G, Schöffski P, Aglietta M, Staddon A P, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson I R, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji M R, Coens C, Demetri G D, Fletcher C D, Dei Tos A P, Hohenberger P: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE). The Lancet 379: 1879–1886 (2012).

105. van der Graaf, W T A, Orbach D, Judson I R, Ferrari A: Soft tissue sarcomas in adolescents and young adults. The Lancet Oncology 18: 166–175 (2017).

106. van Glabbeke M, van Oosterom A T, Oosterhuis J W, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, Verweij J, Santoro A, Buesa J, Tursz T: Prognostic Factors for the Outcome of Chemotherapy in Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Analysis of 2,185 Patients Treated With Anthracycline-Containing First-Line Regimens—A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. Journal of Clinical Oncology 17: 150–157 (1999).

107. Vinod R, Shreyaskumar P, Benjamin R S: Chemotherapy for Soft-Tissue Sarcomas. Oncology Journal 29: 1–10 (2015).

108. von Mehren M, Lor Randall R, Benjamin R S, Boles S, Bui M M, Conrad III E U, Ganjoo K N, George S, Gonzalez R J, Heslin M J, Kane III J M, Koon H, Mayerson J, McCarter M, McGarry S V, Meyer C, O'Donnell R J, Pappo A S, Paz, I. Benjamin, Petersen, Ivy A., Pfeifer

J D, Riedel R F, Schuetze S, Schupak K D, Schwartz H S, Tap W D, Wayne J D, Bergman M A, Scavone J: Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 14: 758–786 (2016).

109. Wagner M J, Amodu L I, Duh M S, Korves C, Solleza F, Manson S C, Diaz J, Neary M P, Demetri G D: A retrospective chart review of drug treatment patterns and clinical outcomes among patients with metastatic or recurrent soft tissue sarcoma refractory to one or more prior chemotherapy treatments. BioMed Central cancer 15: 1–7 (2015).

110. Woll P J, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra H J, Leahy M, van Coevorden F, Verweij J, Hogendoorn P C W, Ouali M, Marreaud S, Bramwell V H C, Hohenberger P: Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931). The Lancet Oncology 13: 1045–1054 (2012).

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Photographie der Seescheide Ecteinascidia turbinata [18] und selbsterstellte Abbildung der molekularen Struktur von Trabectedin, in Anlehnung an [72]. 14
Abb. 2: Selbsterstellte Abbildung eines der Wirkungsmechanismen von Trabectedin auf der DNA im Zellkern, in Anlehnung an [49] (DNA: Deoxyribonucleic Acid (= Desoxyribonukleinsäure), Ub: Ubiquitin, RNA Polymerase II: Ribonucleic Acid Polymerase II (= Ribonukleinsäure Polymerase II)). 15
Abb. 3: Selbsterstellte Abbildung der Lebenszeitachse und des Krankheitsverlaufes der Patienten mit Darstellung der analysierten Messvariablen. 19
Abb. 4: Verteilung der Sarkomsubtypen der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (Pt.: Patient, UPS: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS: not otherwise specified (= ohne nähere Angaben), MFH: maligne fibröse Histiozytome). 30
Abb. 5: Verteilung der Lokalisationen der Weichteilsarkomen der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (Pt. : Patient). 31
Abb. 6: Art und Verteilung der Vortherapien der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 33
Abb. 7: Anzahl und Verteilung der verordneten Chemotherapien der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 34
Abb. 8: Ansprechrate auf Trabectedin und Stagingergebnisse der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 37
Abb. 9: Verteilung der Sarkomsubtypen der auf Trabectedin ansprechenden Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012. (n = 11 Patienten). (UPS: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS: not otherwise specified (= ohne nähere Angaben), MFH: maligne fibröse Histiozytome). 38
Abb. 10: Gesamtüberleben der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Nach 32,7 Monaten verstarb der letzte Patient. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren vier Patienten noch am Leben. 40
Abb. 11: Gesamtüberleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 19 Patienten) versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 10 Patienten, ohne Patient 8) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Nach 23,8 Monaten verstarb der letzte Patient, der nicht auf Trabectedin angesprochen hatte. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren zwei nicht ansprechende Patienten noch am Leben. Nach 32,7 Monaten verstarb

der letzte Patient, der auf Trabectedin angesprochen hatte. Am Ende des Beobachtungszeitraumes war ein ansprechender Patient, noch am Leben. 45
Abb. 12 : Gesamtüberleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin (n = 16 Patienten) versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 13 Patienten, ohne Patient 10) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Nach 23,5 Monaten verstarb der letzte Patient über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Am Ende des Beobachtungszeitraumes war ein Patient über 50 Jahre noch am Leben. Nach 32,7 Monaten verstarb der letzte Patient unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren zwei Patienten unter 50 Jahre noch am Leben. 49
Abb. 13 : Gesamtüberlebenskurve der Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22 Patienten) versus der Patienten mit Leiomyosarkom (n = 8 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Nach 23,8 Monaten verstarb der letzte Patient ohne Leiomyosarkom. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren zwei Patienten ohne Leiomyosarkom noch am Leben. Nach 32,7 Monaten verstarb der letzte Patient mit einem Leiomyosarkom. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren zwei Patienten mit einem Leiomyosarkom noch am Leben. 53
Abb. 14: Progressionsfreies-Überleben der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte bei einem Patienten kein Progress seiner Erkrankung festgestellt werden. 54
Abb. 15: Progressionsfreies-Überleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 19 Patienten) versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte bei einem der ansprechenden Patienten kein Progress der Erkrankung festgestellt werden. 58
Abb. 16 : Progressionsfreies-Überleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 16 Patienten) versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 14 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte bei einem der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie kein Progress der Erkrankung festgestellt werden. 62
Abb. 17 : Progressionsfreies-Überleben der Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22 Patienten) versus der Patienten mit Leiomyosarkom (n = 8 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte bei einem der Patienten mit Leiomyosarkom kein Progress der Erkrankung festgestellt werden. 66

Abb. 18: Verlauf der Trabectedin Therapie von Patient 26 im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (Jan: Januar, Feb: Februar, Mrz: März, Apr: April, Jun: Juni, Aug: August, Sep: September, Okt: Oktober, Nov: November, Dez: Dezember). 68
Abb. 19: Vorgekommenen Nebenwirkungen im gesamten Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (ALT: Alaninaminotransferase, AST: Aspartataminotransferase, GGT: Gamma-Glutamyltransferase, AP: alkalische Phosphatase, CK: Creatinkinase). 70
Abb. 20 : Verteilung der Gründe für den Abbruch der Trabectedin Therapie im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 71

Tab. 1: Eigenschaften der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). In dieser Tabelle werden die Eigenschaften des Patientenguts dargestellt. Bei der Berechnung des durchschnittlichen Todesalter und des maximalen Todesalters wurden vier Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. Bei der Berechnung des medianen Todesalters wurden drei Patienten zensiert. (UPS: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS: not otherwise specified, MFH: maligne fibröse Histiozytome). (*: beinhaltet drei zensierte Werte von den Patienten 8, 16 und 26, **: beinhaltet vier zensierte Werte von den Patienten 8, 10, 16, 26). 29
Tab. 2: Überlebenszeiten nach Erstdiagnose der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung der maximalen Überlebenszeit wurden vier Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet vier zensierte Werte von den Patienten 8, 10, 16, 26). 32
Tab. 3: Trabectedin Therapielinien der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 34
Tab. 4: Vortherapiedauer der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 35
Tab. 5: Anzahl der Trabectedin Zyklen der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 35
Tab. 6: Dauer der Trabectedin Therapie der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 36
Tab. 7: Stagingergebnisse und Ansprechraten der vier meistbehandelten Sarkomsubtypen der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und

2012 (n = 26 Patienten). (UPS: undifferenzierte pleomorphe Sarkome, NOS: not otherwise specified, MFH: maligne fibröse Histiozytome). 39
Tab. 8: Gesamtüberleben der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens wurden vier Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet vier zensierte Werte von den Patienten 8, 10, 16, 26). 40
Tab. 9: Gesamtüberleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 19 Patienten) versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des medianen Gesamtüberlebens der ansprechenden Patienten wurde ein Patient zensiert. Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens der nicht ansprechenden und der ansprechenden Patienten wurden jeweils zwei Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patient 8 **: beinhaltet zwei zensierte Werte von den Patienten 10 und 16, ***: beinhaltet zwei zensierte Werte von den Patienten 8 und 26). 42
Tab. 10: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe A (n = 17 Patienten) und B (n = 9 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)). 43
Tab. 11: Mann-Whithney-U-Test auf Signifikanz von Gruppe A (n = 17 Patienten) und B (n = 9 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (OS: Overall Survival (= Gesamtüberleben)). 44
Tab. 12 : Gesamtüberleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 16 Patienten) versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 14 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens der Patienten über 50 Jahre wurde ein Patient zensiert und bei den Patienten unter 50 Jahre wurden drei Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patient 8, **: beinhaltet einen zensierten Wert von Patient 10, ***: beinhaltet drei zensierte Werte von den Patienten 8, 16 und 26). 46
Tab. 13: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe C (n = 15 Patienten) und D (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)). 47
Tab. 14: Mann-Whithney-U-Test auf Signifikanz von Gruppe C (n = 15 Patienten) und D (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm

zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (OS: Overall Survival (= Gesamtüberleben)). 48
Tab. 15: Gesamtüberleben der Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22 Patienten) versus der Patienten mit Leiomyosarkom (n = 8 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens der Patienten ohne Leiomyosarkom und der Patienten mit Leiomyosarkom wurden jeweils zwei Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet zwei zensierte Werte von den Patienten 8 und 16, **: beinhaltet zwei zensierte Werte von den Patienten 10 und 26). 50
Tab. 16: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe E (n = 20 Patienten) und F (n = 6 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)). 51
Tab. 17: Mann-Whithney-U-Test auf Signifikanz von Gruppe E (n = 20 Patienten) und F (n = 6 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (OS: Overall Survival (= Gesamtüberleben)). 52
Tab. 18: Progressionsfreies-Überleben der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Progressionsfreien-Überlebens wurde ein Patient zensiert, da er am Ende des Beobachtungszeitraumes keinen Progress seiner Erkrankung zeigte. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patienten 26). 54
Tab. 19: Progressionsfreies-Überleben der nicht auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 19 Patienten) versus der auf Trabectedin ansprechenden Patienten (n = 11 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Progressionsfreien-Überlebens der ansprechenden Patienten wurde ein Patient zensiert, da er am Ende des Beobachtungszeitraumes keinen Progress seiner Erkrankung zeigte. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patienten 26). 56
Tab. 20: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe G (n = 19 Patienten) und H (n = 10 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)). 56
Tab. 21: Mann-Whithney-U Test auf Signifikanz von Gruppe G (n = 19 Patienten) und H (n = 10 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (PFS: Progression Free Survival (= Progressionsfreies-Überleben)). 57
Tab. 22 : Progressionsfreies-Überleben der Patienten über 50 Jahre beim Start der Trabectedin Therapie (n = 16 Patienten) versus der Patienten unter 50 Jahre beim Start der

Trabectedin Therapie (n = 14 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Progressionsfreien-Überlebens der Patienten wurde ein Patient zensiert, da er am Ende des Beobachtungszeitraumes keinen Progress seiner Erkrankung zeigte. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patienten 26). 59
Tab. 23: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe I (n = 16 Patienten) und J (n = 13 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)). 60
Tab. 24: Mann-Whithney-U Test auf Signifikanz von Gruppe I (n = 16 Patienten) und J (n = 13 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (PFS: Progression Free Survival (= Progressionsfreies-Überleben)). 61
Tab. 25 : Progressionsfreies-Überleben der Patienten ohne Leiomyosarkom (n = 22 Patienten) versus der Patienten mit Leiomyosarkom (n = 8 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). Bei der Berechnung des maximalen Gesamtüberlebens der Patienten mit einem Leiomyosarkom und der Patienten ohne Leiomyosarkom wurden jeweils zwei Patienten zensiert, da sie am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben waren. (*: beinhaltet einen zensierten Wert von Patienten 26). 63
Tab. 26: Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung von Gruppe K (n = 22 Patienten) und L (n = 7 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (df: degrees of freedom (= Anzahl der Freiheitsgrade)). 64
Tab. 27: Mann-Whithney-U Test auf Signifikanz von Gruppe K (n = 22 Patienten) und L (n = 7 Patienten) im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (PFS: Progression Free Survival (= Progressionsfreies-Überleben)). 65
Tab. 28: Stagingergebnisse von Patient 26 vor Beginn der Trabectedin Therapie und nach zwei Zyklen Trabectedin im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (LD = Längster Durchmesser). 67
Tab. 29: Stagingergebnisse von Patient 26 nach sechs Zyklen, nach neun Zyklen, nach elf Zyklen im Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). (CT: Computertomographie). 67
Tab. 30 : Anzahl der Patienten nach Grad der Nebenwirkung nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) im gesamten Patientengut der retrospektiv analysierten Patienten mit vorbehandelten, metastasierten Weichteilsarkomen und Trabectedin Behandlung an der Uniklinik Ulm zwischen 2003 und 2012 (n = 30 Patienten). 71

8. Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

9. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.