

4. Zusammenfassung der eigenen Arbeiten:

Weichteilsarkome sind seltene Tumoren, die etwa 1% der malignen Tumoren im Erwachsenenalter ausmachen. Es handelt sich dabei um ein breites Spektrum verschiedener Subtypen, die sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens und der therapeutischen Möglichkeiten z. T. erheblich unterscheiden. Eine international akzeptierte Standardtherapie ist mit Ausnahme der gastrointestinalen Stromatumoren nicht definiert.

Die drei derzeit im Vordergrund stehenden Fragestellungen sind die:

1. Verbesserung der Chemotherapie für die first-line Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen
2. Identifikation von Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit rezidierten Weichteilsarkomen nach vorausgegangener Primärtherapie
3. Identifikation von therapielevanten Subgruppen der Weichteilsarkome

Da für die chemotherapeutische Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen nur wenige wirksame Substanzen zur Verfügung stehen, konzentrieren sich die Bemühungen zur Therapieoptimierung auf die Etablierung optimaler Kombinationsprotokolle aus Anthrazyklinen und Ifosfamid. Aufgrund einer positiven Dosis-Wirkungsbeziehung werden dabei möglichst hohe Dosierungen angestrebt. Diese erfordern den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren.

In einer monozentrischen Phase-II-Studie an 46 Patienten konnte ein sehr wirksames Kombinationsregime aus Epirubicin, Ifosfamid und Filgrastim entwickelt werden, welches sich durch eine hohe Zahl an Remissionen,

einschließlich kompletten Remissionen auszeichnet. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die aufgrund dieser Therapie und ggf. durch eine anschließende Operation tumorfrei werden, eine signifikant verlängerte Überlebenszeit haben. Dieses Therapieregime gehört im internationalen Vergleich zu den wirksamsten Chemotherapien für die Behandlung von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter.

Aufgrund der Ergebnisse dieser und anderer Studien erschien eine weitere Eskalation der Zytostatikadosierungen im Rahmen einer Hochdosischemotherapie eine interessante Option, die Behandlungsergebnisse weiter zu verbessern. Insgesamt stehen für die Hochdosistherapie verschiedene Strategien zur Verfügung. Eine vergleichende Beurteilung der hierzu publizierten, spärlichen Daten erlaubt keine definitive Empfehlung. Insgesamt erschien das Konzept von repetitiven, dosisintensiven Chemotherapien mit Hilfe eines autologen Blutstammzellsupports für Patienten mit Weichteilsarkomen jedoch besonders attraktiv.

Es wurde somit eine Phase-I-Studie initiiert, in der insgesamt 27 Patienten behandelt wurden. Durch den Einsatz des Stammzellsupports war eine Steigerung der Dosierungen von Epirubicin und Ifosfamid auch in der Kombination auf die jeweils maximale Einzeldosierung möglich. Trotz dieser maximalen Therapieintensität schien eine Steigerung der Wirksamkeit gegenüber der Vorgängerstudie nicht gegeben zu sein. Da zudem zwischenzeitlich Daten publiziert worden waren, die gegen eine Dosisescalation von Epirubicin über die optimale Dosierung hinaus sprachen, wurde eine Deeskalation der Dosierungen von Epirubicin und Ifosfamid vorgenommen, was zudem einen Verzicht auf den Stammzellsupport möglich machte. In der gegenwärtig laufenden randomisierten Phase-II-Studie wird diese Kombination

im Vergleich mit einer Monotherapie von Doxorubicin auf ihre Machbarkeit und Effizienz nochmals überprüft.

Insgesamt kann derzeit eine Überlegenheit einer Hochdosismethotherapie gegenüber einer dosisintensiven Kombinationstherapie bei Weichteilsarkomen nicht postuliert werden, so dass letzterer der Vorzug zu geben ist.

Die Therapieoptionen bei Patienten, die bereits eine Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Ifosfamid erhalten haben, sind hochgradig limitiert.

Hochdosiertes Ifosfamid ist in dieser Situation mit Ansprechraten von 20 bis 30% die wirksamste Behandlungsmöglichkeit, was durch eigene Erfahrungen bei etwa 100 Patienten in Übereinstimmung mit publizierten Daten über kleinere Patientenkollektive untermauert wurde.

DTIC erwies sich in einer Phase-II-Studie an 25 Patienten auch als hochdosierte Dauerinfusion als wenig effektiv.

Auf der dringend erforderlichen Suche nach neuen Substanzen mit Wirksamkeit bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter wurde eine multizentrische Phase-II-Studie zum Einsatz von Topotecan, einem Topoisomerase-I-Inhibitor, durchgeführt. Bei insgesamt 16 behandelten Patienten zeigte sich kein messbares Ansprechen, so dass dieser Substanz in Übereinstimmung mit weiteren zwischenzeitlich publizierten Daten in dieser Indikation kein Stellenwert zukommt.

Ein interessantes, in der Indikation Weichteilsarkome im Erwachsenenalter erstmals verfolgtes Behandlungskonzept ist der Einsatz einer Erhaltungstherapie. Trofosfamid, ein oral verfügbares Oxazaphosphorinderivat, welches u. a. in Ifosfamid metabolisiert wird, erscheint für diese Indikation besonders geeignet. In einer retrospektiven Untersuchung wurden die

Erfahrungen an 49 Patienten zusammengestellt. Dabei zeigte sich ein im historischen Vergleich verlängertes sowohl progressionsfreies Überleben als auch Gesamtüberleben. Diese Daten sind als erster Hinweis für die Wirksamkeit dieses Behandlungskonzeptes zu werten und bedürfen der Bestätigung im Rahmen einer randomisierten Studie.

Angesichts der Vielzahl von histologischen Subtypen der Weichteilsarkome im Erwachsenenalter kommt der Identifikation von möglicherweise therapielevanten Subgruppen eine große Bedeutung zu. Diese ist jedoch durch die teilweise ausgesprochene Seltenheit der Diagnosen erschwert.

Für die alveolären Weichteilsarkome konnten durch Analyse eigener Erfahrungen und Vergleich mit publizierten Daten spezifische Besonderheiten etabliert werden. So zeichnen sich diese Weichteilsarkome neben einer weitgehenden Zytostatikaresistenz durch eine im Vergleich mit anderen Sarkomen außerordentlich hohe Frequenz von ZNS-Metastasen aus.

Gastrointestinale Stromatumoren sind durch eine pathogenetisch bedeutsame Mutation im c-kit, einer transmembranösen Rezeptor-Tyrosinkinase, charakterisiert. Diese Tumoren, die bis vor wenigen Jahren als Leiomyome oder Leiomyosarkome betrachtet wurden, unterscheiden sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens erheblich von allen anderen Weichteilsarkomen. Die Identifikation der molekularen Zusammenhänge der Erkrankung und die Entwicklung des ersten spezifischen Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib führten zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren. Als erstes erfolgreiches Beispiel einer molekularen Therapie in der Onkologie ist diese Behandlung richtungsweisend für zukünftige therapeutische Entwicklungen.