

Aus dem HELIOS Klinikum Bad Saarow,  
Medizinische Klinik III m.S. Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

DISSERTATION

Untersuchung zum Stellenwert von Dexrazoxan zur  
Kardioprotektion bei Anthrazyklinchemotherapie von Patienten  
mit fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Antje West

aus Berlin

Gutachter/in:    1. Priv.-Doz. Dr. med. P. Reichardt  
                         2. Prof. Dr. med. C.-H. Köhne  
                         3. Priv.-Doz. Dr. med. D. Lüftner

Datum der Promotion: 18.11.2011

## Abkürzungsverzeichnis

AICD: automatischer implantierbarer Cardioverter Defibrillator

CBR (clinical benefit rate): Ansprechrate (SD+PR+CR)

CR (complete response): komplette Remission

CTX: Chemotherapie

Cyclo/Topo: Cyclophosphamid/Topotecan

Doce: Docetaxel

Doxo: Doxorubicin

Doxo/DTIC: Doxorubicin/Dacarbacin

DTIC: Dacarbacin

Epi: Epirubicin

Eto: Etoposid

Gem: Gemcitabin

Ifo: Ifosfamid

KHK: koronare Herzerkrankung

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVH: linksventrikuläre Hypertrophie

MI: Mitralklappeninsuffizienz

MPNST: Maligner peripherer Nervenscheidentumor

n.a.: nicht auswertbar

OS (overall survival): Gesamtüberleben

PD (progressive disease): progrediente Erkrankung

PFS (progression free survival): progressionsfreies Überleben

PI: Pulmonalklappeninsuffizienz

PR (partial response): partielle Remission

SD (stable disease): stabile Erkrankung

TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz

VAIA: Vincristin, ActinomycinD, Ifosfamid, Doxorubicin

+: eine Zahl mit einem Plus bedeutet, dieser Patient war zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben (z.B. 60+ Monate)

Angaben in den eckigen Klammern: [Minimum-Maximum (Range); 95% Konfidenzintervall]

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
1.1	Weichgewebssarkome: Grundlagen.....	6
1.1.1	Epidemiologie.....	6
1.1.2	Ätiologie .....	7
1.1.3	Symptome bei Diagnosestellung.....	7
1.1.4	Diagnostik und Stadieneinteilung .....	7
1.1.5	Metastasierung.....	9
1.1.6	Prognose.....	9
1.2	Weichgewebssarkome: Therapie .....	9
1.2.1	Operation von Weichgewebssarkomen.....	10
1.2.2	Strahlentherapie von Weichgewebssarkomen .....	10
1.2.3	Neoadjuvante Therapie von Weichgewebssarkomen .....	10
1.2.4	Palliative Chemotherapie.....	12
1.3	Anthrazykline.....	14
1.4	Dexrazoxan .....	18
2.	Aufgabenstellung.....	20
3.	Methoden .....	21
3.1	Literaturrecherche .....	22
3.2	Auswertung des eigenen Patientenkollektivs .....	22
3.3	Responsekriterien .....	22
3.4	Definition der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie.....	23
4.	Ergebnisse .....	24
4.1	publizierte Studien zu Dexrazoxan bei Sarkompatienten .....	24
4.1.1	Studien zu Dexrazoxan bei Sarkompatienten: Zusammenfassung ....	27
4.2	Eigene Erfahrungen mit Dexrazoxan bei Sarkompatienten - retrospektive Analyse .....	28
4.2.1	Patientencharakteristika .....	28
4.2.2	Ergebnisse Chemotherapie.....	30
4.2.2.1	Erstlinienchemotherapie.....	30
4.2.2.2	Zweitlinienchemotherapie.....	32
4.2.2.3	Drittlinienchemotherapie.....	35
4.2.2.4	Viertlinienchemotherapie.....	37

4.2.3	Komedikation mit Dexrazoxan.....	38
4.2.3.1	Dexrazoxan als Primärprophylaxe bei kardialer Vorerkrankung.....	39
4.2.3.2	Dexrazoxan nach Anthrazyklinvorbehandlung: Gruppe 2a .....	42
4.2.3.3	Dexrazoxan nach Anthrazyklinvorbehandlung: Gruppe 2b .....	43
4.2.3.4	Sonderfälle Patienten 7 und 24 .....	45
4.2.3.5	Patientengruppen 2a und 2b zusammengefasst .....	46
4.2.4	Nachbeobachtung .....	50
4.2.5	Outcome.....	52
4.3	Auswertung des eigenen Patientenkollektivs: Zusammenfassung .....	54
5.	Diskussion .....	58
6.	Zusammenfassung .....	62
7.	Literaturverzeichnis .....	64

## 1. Einleitung

### 1.1 Weichgewebssarkome: Grundlagen

#### 1.1.1 Epidemiologie

Sarkome sind seltene Tumoren mesenchymalen Ursprungs. Die Inzidenz beträgt 2 bis 4 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr. Sarkome machen damit insgesamt nur etwa 1 % aller malignen Tumoren im Erwachsenenalter und etwa 10 % im Kindesalter aus. Sarkome werden in zwei Hauptgruppen unterteilt, in Knochen- und Weichgewebssarkome [1-3]. Zu den Knochensarkomen zählen das Osteosarkom, das Ewingsarkom, das Chondrosarkom, der Maligne Riesenzelltumor und das Maligne Adamantinom. Unter dem Begriff der Weichgewebssarkome wird eine inhomogene Gruppe von über 100 unterschiedlichen Tumoren zusammengefasst. Die häufigsten Entitäten im Erwachsenenalter sind das Pleomorphe bzw. undifferenzierte Sarkom NOS („not other specified“; früher meist Malignes Fibröses Histiozytom), das Leiomyosarkom, das Synovialsarkom, das Fibrosarkom und das Liposarkom. Im Kindesalter handelt es sich in etwa 70 % um das embryonale oder alveoläre Rhabdomyosarkom und um das Synovialsarkom. Die histologischen Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens, ihrer Prognose und ihres Ansprechens auf unterschiedliche Therapieverfahren [1,2,16].

Weichgewebssarkome kommen in allen Altersstufen vor. Etwa 15 % der Erkrankten sind jünger als 15 Jahre mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr, im Erwachsenenalter treten überdurchschnittlich viele Neuerkrankungen zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr auf [1-4]. Weichgewebssarkome können überall im Körper auftreten. Hinsichtlich der Primärlokalisierung überwiegt die untere Extremität mit 30 %, gefolgt von der oberen Extremität, dem Körperstamm, dem Retroperitoneum, den Bauchorganen mit 15 % und der Kopf-Hals-Region mit jeweils etwa 10 % der Fälle. 10 bis 15 % der Weichgewebssarkome haben ihren Ursprung im Magen-Darm-Trakt. In dieser Lokalisation handelt es sich meist um gastrointestinale Stromatumoren (GIST) und deutlich seltener um Leiomyosarkome [1-3,9].

### **1.1.2 Ätiologie**

Die Ätiologie der meisten Weichgewebssarkome ist weitgehend unklar. Ein bekannter Risikofaktor ist eine vorangegangene Bestrahlung [1,3,14,15]. Bei Patienten mit autosomal dominant vererbter Neurofibromatose Recklinghausen besteht eine genetische Prädisposition für die Entwicklung von malignen Nervenscheidentumoren (MPNST) [9-11]. Kongenitale oder erworbene Immundefekte, Umweltfaktoren oder eine verstärkte Exposition gegenüber bestimmten Chemikalien werden als mögliche krankheitsauslösende Faktoren diskutiert [9]. In Weichgewebssarkomen wurden zahlreiche genetische und zytogenetische Aberrationen nachgewiesen. Beispielsweise weisen etwa 90 % aller Synovialsarkome eine Translokation zwischen den Chromosomen X und 18 ( $t(X;18)(p11.2;q11.2)$ ) und 75 % der Liposarkome eine Translokation zwischen den Chromosomen 12 und 16 ( $t(12;16)(q13;11)$ ) auf [1,5]. Darüber hinaus konnten bei Weichgewebssarkomen Mutationen in den Tumorsuppressorgenen Rb-1 und p53 nachgewiesen werden [12,13]. Aussagen über die Bedeutung dieser veränderten Zellregulierungsgene in der Pathogenese der Weichgewebssarkome sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

### **1.1.3 Symptome bei Diagnosestellung**

Weichgewebssarkome am Körperstamm oder an den Extremitäten sind meist asymptomatisch und fallen in der Regel durch eine palpable Raumforderung auf [9]. Da es keine charakteristischen Symptome gibt, werden intrathorakale oder intraabdominelle Weichgewebssarkome oft erst erkannt, wenn es aufgrund der erreichten Größe zu Komplikationen kommt. Daher haben diese Sarkome bei Erstdiagnose oftmals ein höheres Tumorstadium und somit auch eine schlechtere Prognose [9].

### **1.1.4 Diagnostik und Stadieneinteilung**

Als diagnostisches Verfahren der Wahl zur Erfassung, Ausdehnungsbestimmung und Charakterisierung maligner Weichgewebssarkome gelten die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie [1,2,7,8,17]. Die histologische Sicherung erfolgt mittels Inzisionsbiopsie. Dabei sollte schon bei der Entnahme der Gewebeprobe berücksichtigt werden, dass bei Bestätigung der Diagnose

Weichgewebssarkom die resultierende Operation immer den Biopsiekanal und die eventuell vorhandene Ausleitstelle einer Drainage mit einbezieht [1-3]. Für die Stadieneinteilung der Weichgewebssarkome wird meist das Staging-System der American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet, wobei neben der Primärtumorgröße, dem Befall von Lymphknoten und dem Vorhandensein von Fernmetastasen insbesondere auch das histologische Grading einbezogen wird [20]. Das histologische Grading spiegelt die Aggressivität des Tumors wieder und ist für die Prognose und Therapieplanung von entscheidender Bedeutung. Die Tumoren werden hinsichtlich des Malignitätsgrades (G1 bis G3), der Lage (oberflächlich (a) oder tief (b)) und der Größe (kleiner (T1) oder größer als 5 cm (T2)) eingeteilt. Oberflächliches Tumorwachstum ist definiert als ein Wachstum oberhalb der Faszie ohne Infiltration derselbigen. Wächst ein Tumor unterhalb der Faszie oder infiltriert diese, wird er als tief bezeichnet. Retroperitoneal, mediastinal oder im Becken liegende Sarkome werden generell als tiefe Tumoren klassifiziert [2].

#### Stadienklassifikation der Weichgewebssarkome (nach AJCC)

Stadium I	G1	T1a,b,2a,b	N0	M0
Stadium II	G2	T1a,b,2a	N0	M0
Stadium III	G2 und 3	T2b	N0	M0
Stadium IV	jedes G	jedes T	N1	M0
	jedes G	jedes T	jedes N	M1

Histologischer Grad (G)	Tumorgröße (T)	Tumorage (a,b)	Lymphknotenstatus (N)	Fernmetastasen (M)
G1 gut differenziert	T1 ≤ 5 cm	a oberflächlich	N0 nicht befallen	M0 keine
G2 mäßig differenziert	T2 > 5 cm	b tief	N1 befallen	M1 vorhanden
G3 schlecht differenziert				



### **1.1.5 Metastasierung**

Sarkome metastasieren vorrangig hämatogen. Bei Erstdiagnose haben 10 bis 20 % der Patienten bereits Fernmetastasen entwickelt [3,4,6]. Generell können Metastasen im ganzen Körper auftreten. Hauptmetastasierungsort bei Sarkomen im Bereich der Extremitäten ist die Lunge, bei viszeralen oder retroperitonealen Sarkomen je nach histologischem Subtyp häufig auch die Leber [1,9,18,19]. Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik ist eine Computertomographie des Thorax zum Ausschluss von Lungenmetastasen obligat [1-3,7,8]. Da Lymphknotenmetastasen bei Weichgewebssarkomen in weniger als 5 % der Fälle auftreten, wird ein bildgebendes Staging regionaler Lymphknoten bzw. die Entnahme eines „sentinel node“ (Wächterlymphknoten) nur beim Synovialsarkom und Rhabdomyosarkom mit lymphogenen Absiedlungsraten von 10 bis 30 % empfohlen.

### **1.1.6 Prognose**

Etwa die Hälfte der Patienten mit einem Weichgewebssarkom verstirbt innerhalb von 5 Jahren. Die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose von Metastasen beträgt etwa 12 Monate. Entscheidende prognostische Faktoren sind histologischer Subtyp, Ausreifungsgrad, Größe und Lage des Primärtumors.

## **1.2 Weichgewebssarkome: Therapie**

Die Behandlung von Weichgewebssarkomen bedarf einer interdisziplinären Planung, um zu guten Therapieergebnissen zu kommen. Es existieren verschiedene etablierte Therapiemodalitäten bzw. -verfahren, die je nach Ausbreitungsstadium einzeln oder kombiniert eingesetzt werden. Hierzu gehören die Operation, die Bestrahlung, die Chemotherapie und die isolierte Extremitätenperfusion. Andere Verfahren wie beispielsweise die Hyperthermiebehandlung (regionale Überwärmung) befinden sich noch in der Erprobung in klinischen Studien.

### **1.2.1 Operation von Weichgewebssarkomen**

Die Primärbehandlung des lokalisierten nicht metastasierten Weichgewebssarkoms ist die chirurgische Entfernung [1,2,9]. Das chirurgische Standardvorgehen bei Tumoren, die sich innerhalb eines Muskels oder einer durch Faszien umgebenen Muskelgruppe entwickeln ist die kompartmentorientierte Resektion, wobei entsprechend der Tumorausdehnung die Entfernung aller tumorbefallenen Muskelgruppen oder Muskelkompartimente erfolgt. Tumoren, die sich außerhalb von anatomisch vorgegebenen Kompartimenten entwickeln, werden durch eine weite Resektion entfernt, so dass der Tumor allseits von einer Manschette gesunden Gewebes umgeben ist. Der Tumor sollte mit einem Mindestabstand von 2 cm nach allen Seiten im Gesunden entfernt werden [1-3,9]. Bei unzureichender Radikalität einer Voroperation muss gegebenenfalls nachoperiert werden. In Abhängigkeit von der Radikalität des Eingriffs ist mit einem Tumorrückfall (Lokalrezidiv) zu rechnen [26-29].

### **1.2.2 Strahlentherapie von Weichgewebssarkomen**

Eine Nachbestrahlung ist obligat bei extrakompartementalem Tumorwachstum, wenn der Resektionsabstand nicht eingehalten werden konnte, oder es sich um einen höhermalignen Tumor (Grad 2 oder 3) handelt. In besonderen Fällen und bei entsprechender Erfahrung sind auch eine intraoperative Bestrahlung oder eine Bestrahlung mittels operativ platzierter Afterloading-Systeme möglich. Bei Inoperabilität aus medizinischer Indikation kann in Ausnahmefällen unter palliativen Gesichtspunkten eine alleinige Bestrahlung erwogen werden [1-3,9,23].

### **1.2.3 Neoadjuvante Therapie von Weichgewebssarkomen**

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Weichgewebssarkomen ohne Nachweis von Fernmetastasen stehen mehrere Therapieoptionen mit dem Ziel der Tumorverkleinerung und anschließender kurativen Operation zur Verfügung (neoadjuvante Therapie).

Alternative Strategien im Rahmen einer solchen neoadjuvanten Therapie sind Bestrahlung, Chemotherapie, kombinierte Radiochemotherapie, die Durchführung einer isolierten Extremitätenperfusion und die Hyperthermiebehandlung in Kombination mit Chemotherapie.

Die isolierte Extremitätenperfusion mit Zytostatika (Melphalan) und / oder Zytokinen (Tumornekrosefaktor alpha) ist ein Therapieverfahren, das wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten ist [9]. Mit dieser Therapie konnte bei etwa 25 % der behandelten Patienten eine komplette Remission erreicht werden; und bei etwa 70 % der Patienten war ein Extremitätenerhalt bei vorab inoperablem Tumor möglich [22,31]. Eine Amputation ist heutzutage nur bei etwa 5 % der Patienten unumgänglich. Retrospektive Studien haben keinen Vorteil einer Amputation gegenüber einer extremitätenerhaltenden Operation bezüglich des Langzeitüberlebens gezeigt [3,21].

Bei einer primären Strahlentherapie sind sehr hohe Dosen erforderlich, so dass mit einer erhöhten Rate an Wundheilungsstörungen zu rechnen ist [24].

Vorteile einer präoperativen Chemotherapie sind die frühe Elimination von eventuell vorhandenen, noch unbekanntem (okkulten) Fernmetastasen, ungestörte Durchblutungsverhältnisse im Tumor und eine in-vivo-Chemosensibilitätsprüfung, die Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der applizierten Chemotherapie erlaubt [9,25,30]. Bislang liegen jedoch nur wenige klinische Studien vor, die diese theoretischen Vorzüge einer neoadjuvanten Chemotherapie untersuchen.

Außerordentlich gute Langzeitergebnisse mit Überlebensraten von 70 bis 90 % wurden mit einer präoperativen Radiochemotherapie unter Verwendung von Doxorubicin und Ifosfamid und anschließender Operation erreicht. Darüber hinaus ergab sich ein hochsignifikanter Einfluss des Ausmaßes an Tumordevitalisierung auf die Wahrscheinlichkeit einer lang anhaltenden Remission. Dies wurde für Sarkome des Retroperitoneums auch für die Kombination aus systemischer Chemotherapie mit regionaler Hyperthermie gezeigt [32]. Bei der Hyperthermiebehandlung versucht man den Effekt einer applizierten Chemotherapie durch Erhöhung der Temperatur im ganzen Körper (extrakorporale Erwärmung des Blutes) oder lokal in der vom Tumor befallenen Region (Anlegen eines externen Magnetfeldes) zu verstärken. In einer großen randomisierten Phase III-Studie führte eine zusätzlich zur Chemotherapie eingesetzte regionale Hyperthermie zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens [98].

### 1.2.4 Palliative Chemotherapie

Trotz optimaler Lokaltherapie ist bei 40 bis 60 % der Patienten mit intermediär bis hochmalignen Tumoren (Grad 2 und 3), die extrakompartmental oder unter der oberflächlichen Faszie lokalisiert und größer als 5 cm sind, mit der Entwicklung von Metastasen zu rechnen [9]. Bei 10 bis 20 % aller Patienten mit Weichgewebssarkomen liegen bereits bei Erstdiagnose Metastasen vor [3,4,6]. Aus diesem Grunde kommt der Frage einer adjuvanten Chemotherapie besondere Bedeutung zu. Zur chemotherapeutischen Behandlung von Patienten mit Weichgewebssarkomen stehen nur wenige Medikamente zur Verfügung. Die wirksamsten Substanzen im Rahmen einer Monotherapie sind die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin und die Alkylantien Ifosfamid und Dacarbacin. Als Standard-Erstlinien- (first-line) Therapie außerhalb von Studien gilt die Monochemotherapie mit Doxorubicin. Bei einem Therapieversagen nach einer Anthrazyklin- Monotherapie stellt Ifosfamid eine geeignete Zweitlinien- (second-line) Therapie dar. Die bei einer Monotherapie erreichten Ansprechraten liegen bei 15 bis 25 % [41].

Aufgrund einer ausgeprägten Dosis-Wirkungsbeziehung stellt hochdosiertes Ifosfamid selbst nach einer Vorbehandlung mit Standarddosen eine wirksame Therapieoption dar [33-36]. Weitere therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung der metastasierten Weichgewebssarkome entstehen durch die Kombination der bestwirksamsten Einzelsubstanzen im Rahmen von Polychemotherapien. Bei Kombinationstherapien werden Remissionsraten von 40 bis 50 % erreicht, wobei etwa 10 % komplette Remissionen beobachtet werden. Wichtige Therapieregime sind Kombinationen von einem Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) mit einem Alkylanz (Ifosfamid oder Dacarbacin). Bei Kombinationstherapien ist mit einer deutlich erhöhten Rate an unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen. Neben der Hämatotoxizität sind die Kardiotoxizität, Nephrotoxizität und ZNS-Toxizität wichtige und häufig dosislimitierende Nebenwirkungen [41].

Trabectedin (ET-743) ist ein neuartiges Zytostatikum, welches aus der Meeresschnecke *Ecteinascidia turbinata* gewonnen wird und seit Oktober 2007 auch in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Weichgewebssarkom in der Zweitlinienchemotherapie zugelassen ist. Es wurden bei vorbehandelten Patienten Ansprechraten von etwa 10 % sowie länger anhaltende

stabile Erkrankungen erreicht [41], wobei anscheinend insbesondere Patienten mit Leiomyosarkomen und Liposarkomen von der Therapie profitieren [89-91].

Andere Substanzen wie Actinomycin D, Vincristin, Gemcitabin, Docetaxel und Topotecan weisen als Monosubstanzen nur eine geringe Wirkungsaktivität gegen Weichgewebssarkome auf, kommen aber in Kombination untereinander oder mit anderen Zytostatika durchaus zur Anwendung. Beispielsweise wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie die Überlegenheit der Kombination Gemcitabin/Docetaxel gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin in der Zweitlinienchemotherapie bezüglich des progressionsfreien (6,2 versus 3,0 Monate) und des Gesamtüberlebens (17,9 versus 11,5 Monate) belegt [88].

Aufgrund der insgesamt meist relativ kurzen Remissionsdauer und der eingeschränkten Möglichkeiten hinsichtlich einer Zweit-, Dritt- bzw. Mehrlinientherapie stellt eine Erhaltungs-Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebssarkom und reduziertem Performancestatus eine interessante Behandlungsoption dar. Das Medikament, welches für diese Behandlungsart derzeit eingesetzt und am meisten untersucht wurde, ist das Trofosamid, ein oral verfügbares und gut verträgliches Oxazaphosphorinderivat, welches hauptsächlich in 4-Hydroxy-Ifosamid metabolisiert wird [37-39,43].

Im Rahmen von Studienprotokollen wurde und wird die Wertigkeit einer Hochdosistherapie mit Blutstammzell- oder Knochenmarksupport untersucht. Bislang ist ihr Einsatz bei Patienten mit fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen nicht etabliert, weshalb die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei diesen Patienten außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden sollte [2,42].

Im Rahmen von klinischen Studien sind Besonderheiten und Unterschiede im Ansprechen auf bestimmte Therapieverfahren bei den verschiedenen Subentitäten der Weichgewebssarkome aufgefallen. Patienten mit Angiosarkomen weisen hohe Ansprechraten auf eine Therapie mit Paclitaxel auf [40]. Leiomyosarkome des Uterus haben eine hohe Empfindlichkeit für die Kombinationen Gemcitabin/Docetaxel und Doxorubicin/Dacarbacin. Synovialsarkome und Liposarkome sprechen gut auf eine Therapie mit Ifosamid an [9]. Für die Behandlung von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren sind die Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib und Sunitinib zugelassen.

Zur chemotherapeutischen Behandlung von Weichgewebssarkomen stehen somit nur wenige wirksame Substanzen zur Verfügung. Auch aus diesem Grund stellt sich die Frage, ob bei Patienten, die bereits einmal auf eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie

angesprochen haben, eine erneute anthrazyklinhaltige Chemotherapie durchgeführt werden kann.

### 1.3 Anthrazykline

Anthrazykline spielen seit Jahrzehnten eine wichtige Rolle in der Behandlung zahlreicher Krebserkrankungen. Insbesondere Doxorubicin gehört zu den effektivsten verfügbaren Chemotherapeutika. Der Wirkstoff wird gegen ein breites Spektrum solider und hämatologischer Tumoren eingesetzt. In der Behandlung der Sarkome sind die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin die wichtigsten und wirksamsten Substanzen. Sie werden in den meisten Chemotherapieprotokollen als Einzelsubstanz oder in Kombination verwendet [9].

Anthrazykline gehören zu den zytostatisch wirksamen Antibiotika und werden aus Streptomyces-Arten isoliert. Sie bestehen aus einem tetrazyklischen Anthrachinon-Ringsystem, das mit dem Aminosucker Daunosamin verknüpft ist. Ihre zytotoxische Wirkung beruht auf mehreren Mechanismen (1-4).

- (1) Durch Interkalation in die DNA führen Anthrazykline zur Hemmung der Nucleinsäuresynthese. Interkalierende Stoffe können sich aufgrund ihrer planaren Struktur zwischen zwei Basenpaare der DNA-Helix schieben und werden dort mittels hydrophober, elektrostatischer oder anderer Wechselwirkungen gebunden. Dabei kommt es zu einer lokalen Aufdrehung und Verwindung, aber auch zu einer erhöhten Stabilität der DNA-Helix, wodurch die für die Replikation der DNA und die RNA-Synthese notwendige Trennung der DNA-Stränge erschwert wird.
- (2) Anthrazykline hemmen die Funktion der Topoisomerase II. Die Inhibition dieses Enzyms verhindert die zur DNA-Replikation notwendigen Vorgänge der Strangtrennung und -entwindung sowie die Reparatur von Strangbrüchen. Möglicherweise mitbedingt durch eine kompensatorische Zunahme der Topoisomerase I kommt es zu DNA-Strangbrüchen, und über einen nicht näher bekannten Mechanismus fallen die Zellen der Apoptose anheim.
- (3) Bei der Verstoffwechslung der Anthrazykline kommt es zur Bildung freier Radikale, die ebenfalls Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA hervorrufen.
- (4) Durch Bindung an Bestandteile der Zellmembran, wie beispielsweise Cardiolipin, führen Anthrazykline zu Veränderungen der Membranfluidität und -permeabilität [48].

Die wichtigsten Nebenwirkungen einer Anthrazyklintherapie sind die Schädigung des blutbildenden Systems (Hämatotoxizität) und die Schädigung des Herzmuskels (Kardiotoxizität). Mit dem Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren (G-CSF) wird die Phase einer therapieassoziierten Neutropenie deutlich verkürzt und die Häufigkeit neutropenischer Infektionen vermindert.

Bei der Kardiotoxizität unterscheidet man eine akute und eine chronische Form. Die akute Kardiotoxizität tritt dosisunabhängig während oder kurz nach der Behandlung auf. Sie zeigt sich am häufigsten in Form von Sinustachykardien oder ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien, die klinisch meist gut beherrschbar sind. Häufiger und wesentlich gefährlicher ist die chronische, dosisabhängige Kardiotoxizität, die Monate bis Jahre oder sogar noch Jahrzehnte nach Abschluss der Behandlung auftritt und sich klinisch als Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und dadurch bedingte progrediente Herzinsuffizienz manifestiert [46]. Eine Behandlung mit Anthrazyklinen geht mit einem Verlust an Herzmuskelgewebe (Myokard) einher. Das führt mit der Zeit zu einer Dilatation des linken Ventrikels bei gleichzeitiger Abnahme der Wanddicke sowie zur Fibrosierung und zu reduzierter Kontraktilität des Herzens. Es entwickelt sich eine dilatative Kardiomyopathie. Der genaue molekulare Pathomechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Pathogenese der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie ist multifaktoriell. Die Hypothese, die zum jetzigen Zeitpunkt am häufigsten vertreten wird, ist die Schädigung des Herzmuskels durch freie Radikale. Freie Radikale entstehen bei verschiedenen Stoffwechselwegen der Anthrazykline. Die Radikalentstehung wird durch Eisenionen, die mit den Anthrazyklinen Komplexe bilden, zusätzlich gefördert. Ein solcher Überschuss an freien Radikalen ist für eine Vielzahl von Vorgängen wie beispielsweise Schädigung der Mitochondrien, Membranschädigungen, Beeinflussung von Genexpression, Veränderung von Proteinaktivitäten oder Schädigung der DNA verantwortlich. Die zelleigenen Abwehrmechanismen reichen nicht aus und es kommt zur Apoptose. Die besondere Gefährdung des Myokards im Vergleich zu anderem Gewebe wird auf seinen relativen Mangel an Enzymen wie Dismutasen, Katalasen und Gluthathion-Peroxidase zurückgeführt, die für den Abbau reaktiver Sauerstoffverbindungen zuständig sind. Dem Herzen fehlt somit eine effektive Möglichkeit dem oxidativen Stress entgegenzuwirken [46]. Darüber hinaus enthalten Herzmuskelzellen viel Sauerstoff und große Mengen an eisenhaltigem Myoglobin und Hämoglobin.

Weiterhin werden Störungen des Calcium-Haushaltes, Einschränkungen der Energiegewinnung durch Hemmung der mitochondrialen Atmung, eine gesteigerte Histaminfreisetzung, die Beeinflussung der Expression zahlreicher Gene und die Veränderungen von Membranstrukturen als mögliche Ursachen diskutiert. Welcher dieser Mechanismen tatsächlich die Hauptursache der Herzschädigung darstellt ist umstritten. Möglicherweise tragen alle diese Faktoren gemeinsam zur Kardiotoxizität bei oder potenzieren sich sogar gegenseitig [46].

Als Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer Kardiomyopathie gilt die kumulative Anthrazyklindosis. Die Wahrscheinlichkeit einer doxorubicininduzierten Herzinsuffizienz steigt mit der applizierten Lebenszeit-Gesamtdosis. Ein besonders steiler Prävalenzanstieg ist bei Dosen  $> 550 \text{ mg/m}^2$  zu beobachten, was dazu führte, diesen Wert als kumulative Maximaldosis für dieses Anthrazyklin festzulegen [47]. Während bei einer Dosis von  $400 \text{ mg/m}^2$  etwa 5 % der Patienten eine doxorubicinassoziierte Kardiomyopathie aufweisen, sind es bei  $550 \text{ mg/m}^2$  etwa 26 %, und bei  $700 \text{ mg/m}^2$  schon etwa 48 % [45]. Weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer Kardiomyopathie sind hohes Alter ( $>65$  bzw.  $>70$  Jahre), bereits bestehende Herzerkrankungen, Bluthochdruck, eine vorangegangene thorakale Bestrahlung unter Einbeziehung des Herzens und eine Anthrazyklintherapie in der Kindheit [45, 46].

Die Diagnosestellung erfolgt durch regelmäßige Untersuchung der linksventrikulären Funktion mittels Radionuklid-Ventrikulographie (RNV) oder Echokardiographie. Frühe sichtbare Veränderungen in der Echokardiographie sind diastolische Dysfunktionen. Später kommt es zu systolischen Dysfunktionen und je nach Ausmaß der Kardiomyopathie zur dilatativen Vergrößerung des linken Ventrikels mit möglicher Mitralklappeninsuffizienz. Unkonventionelle Methoden zur Diagnosestellung sind Bestimmungen von serologischen Markern wie Troponin T (TNT) oder Binatriuretischem Peptid (BNP), deren Level mit der Herzschädigung korrelieren soll, die Durchführung einer Myokardbiopsie mit Nachweis spezifischer histologischer Veränderungen und die Verwendung von Antimyosin-Antikörpern, um die Schädigung der Kardiomyozyten quantifizieren zu können. EKG-Veränderungen haben insgesamt nur einen geringen Stellenwert in der Erkennung einer Kardiomyopathie.

Es gibt diverse Strategien, um die Kardiotoxizität einer Anthrazyklintherapie zu reduzieren. Die Ansätze fokussieren auf die Dosierung und Formulierung der Anthrazykline, die Entwicklung neuer Derivate und die simultane Verabreichung



protektiver Substanzen. Ziel ist es, einen Schutz vor Kardiotoxizität zu erreichen ohne eine Minderung der antineoplastischen Wirkung hinnehmen zu müssen.

Die Peak-Plasmakonzentration von Anthrazyklinen scheint das kardiotoxische Risiko entscheidend zu beeinflussen. Durch Infusionsbehandlung über einen Zeitraum von 6 bis 96 Stunden statt einer Bolus-Applikation kann die Kardiotoxizität vermindert werden [49-51]. Liposomale Anthrazykline wurden unter dem Aspekt reduzierter Toxizität als Alternative zu Doxorubicin untersucht. Liposomale Formulierungen sollen die Verteilung des Medikamentes bevorzugt im Tumorgewebe erreichen, wohingegen gesundes Gewebe geringeren, eventuell nicht toxischen Konzentrationen ausgesetzt werden soll. Tatsächlich scheint das pegylierte liposomale Doxorubicin wirkäquivalent im Vergleich zu konventionellem Doxorubicin bei reduzierter Hämato- und Kardiotoxizität zu sein [44]. Problematisch sind andere Nebenwirkungen, die scheinbar auf die liposomale Komponente selbst zurückzuführen sind. Daten zur Langzeitsicherheit sind bisher nicht verfügbar.

Es wurden neuere Anthrazykline synthetisiert mit dem Ziel, ein erweitertes Wirkspektrum und geringere Toxizität zu erreichen. Zu diesen Anthrazyklinen der zweiten Generation gehört Epirubicin, ein semisynthetisches Doxorubicinderivat, welches Doxorubicin in seinem Wirkmechanismus und -spektrum sehr ähnelt. Zwar kann von Epirubicin eine höhere Maximaldosis verabreicht werden, bei im Vergleich zu Doxorubicin äquieffektiver Dosierung bestehen jedoch keine Unterschiede bezüglich der Toxizität. Trotz Verbesserung des therapeutischen Index bleibt das kardiale Risiko bestehen. Als Anthrazykline der dritten Generation werden die disaccharidischen Derivate bezeichnet, das bekannteste unter ihnen ist Sabarubicin (MEN 10755). Es hat in vorklinischen Untersuchungen eine dem Doxorubicin ebenbürtige Tumorwirkung bei reduzierter kardialer Toxizität gezeigt. Es liegen bisher jedoch kaum klinische Erfahrungen vor.

Da oxidativer Stress die bislang wahrscheinlichste Ursache der Herzschädigung zu sein scheint, wurden Patienten unter Anthrazyklintherapie zahlreiche Antioxidanzien oder Radikalfänger wie Vitamin A, C und E sowie N-Acetylcystein oder Amifostin verabreicht. Die erhoffte protektive Wirkung blieb jedoch aus.

Die einzige kardioprotektive Substanz mit nachgewiesener Wirksamkeit ist der Eisen-Chelator Dexrazoxan, der die Bildung freier Sauerstoffradikale durch Anthrazykline reduziert. Studien belegen eine starke Reduktion des Kardiotoxizitätsrisikos durch Dexrazoxan-Komedikation [52].

## 1.4 Dexrazoxan

Dexrazoxan ist zugelassen zur Vorbeugung kumulativer Toxizitäten durch Verwendung von Anthrazyklinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen [54]. In klinischen Studien bei Patienten mit Mammakarzinomen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen und Sarkomen konnte gezeigt werden, dass Dexrazoxan signifikant die Inzidenz für eine Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie senkt. Dabei ist es unerheblich, ob Patienten vorbehandelt sind, kardiale Risikofaktoren bestehen bzw. ob die Behandlung mit Dexrazoxan ab dem ersten Chemotherapiezyklus oder erst später erfolgt. Die Pharmakokinetik der Anthrazykline und damit deren Wirksamkeit werden nach bisheriger Datenlage nicht signifikant beeinflusst. Die Verträglichkeit ist gut, das Nebenwirkungsprofil ist ähnlich dem Placebo in den Kontrollgruppen, mit der Ausnahme, dass eine höhere Inzidenz für schwere Leukopenien (ECOG-Grad 3 und 4) besteht. Sowohl Dexrazoxan als auch seine Metaboliten bilden mit Metallionen Chelate. Sie binden freie Eisenionen und verhindern dadurch die Bildung von freien Sauerstoffradikalen durch Anthrazyklin-Eisen-Komplexe [55-57].

Dexrazoxan wird laut Fachinformation etwa 30 Minuten vor Gabe des Anthrazyklins als intravenöse Infusion (15 Minuten) in einer Dosis gegeben, die dem 20-fachen der Doxorubicin-Äquivalenzdosis und dem 10-fachen der Epirubicin-Äquivalenzdosis entspricht [53,54]; im klinischen Alltag wird in Kombination mit Doxorubicin aber meist nur eine Dosis appliziert, die dem 10-fachen der Doxorubicin-Äquivalenzdosis entspricht.

Dexrazoxan ist ein Enantiomer des Racemats Razoxan. Razoxan wiederum wurde ursprünglich aufgrund seiner antineoplastischen Eigenschaften untersucht und verschiedenen klinischen Tests unterzogen. Da es in seiner Form aber nur oral verfügbar ist, wurde Dexrazoxan als wasserlösliches und somit intravenös applizierbares Präparat entwickelt [59,60]. Es wurden fünf Phase I-Studien mit unterschiedlichen Protokollen durchgeführt [61-65]. Dosislimitierende Toxizitäten waren vor allem die Myelosuppression bei Erwachsenen und die Hepatotoxizität bei Kindern.

Es wurden nur wenige Phase II-Studien zu Dexrazoxan als antineoplastische Substanz veröffentlicht. In Studien mit Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom und Kindern mit diversen soliden Tumoren oder akuten Leukämien konnte keine antineoplastische Wirkung von Dexrazoxan als Monosubstanz nachgewiesen werden [72-73]. Lediglich in einer Arbeit bei Patienten mit

Plattenepithelkarzinom des Kopfes und des Nackens wurde eine Ansprechrate von 8 % beschrieben [77]. In vitro Modelle zur Kombinationsbehandlung von Dexrazoxan mit Doxorubicin oder Cisplatin zeigten eine synergistische Wirkung der Substanzen [78-81]. Parallel zu den Phase I-Studien wurde an Tiermodellen gezeigt, dass die Fähigkeit, Eisenionen zu binden, vor anthrazyklininduzierter Kardiotoxizität schützen kann [66-68]. Kenntnisse aus den Phase I-Studien unterstützten diese Theorie, wo nach Applikation von Dexrazoxan eine 10-fach erhöhte Eisen-Clearance im Urin nachgewiesen werden konnte [61]. Spätere Arbeiten zeigten in verschiedenen In-vitro-Modellen die Fähigkeit von Dexrazoxan, Eisen auch aus Anthrazyklin-Eisen-Komplexen heraus zu binden [69,70].

Um die kardioprotektive Wirkung von Dexrazoxan zu untersuchen, wurden große randomisierte klinische Studien unter anderem an Patient(inn)en mit Mammakarzinomen, akuten Leukämien und Sarkomen (siehe 4.1.) durchgeführt. Die Ergebnisse von zwei Multicenter-Studien mit Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom haben den größten Einfluss auf die Nutzung von Dexrazoxan in dieser Patientengruppe [81]. 534 Frauen, die eine zytostatische Therapie mit 5-Fluoruracil, Doxorubicin (50mg/m<sup>2</sup> pro Zyklus) und Cyclophosphamid erhielten, wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe erhielt Dexrazoxan (500mg/m<sup>2</sup>) vor Doxorubicinapplikation, die andere Gruppe erhielt Placebo. Es wurden Radionuklid-Ventrikulographien (RNV) durchgeführt, um eine Kardiotoxizität frühzeitig festzustellen. Eine Kardiomyopathie trat in der Placebogruppe bei 8 % der Patientinnen, in der Dexrazoxan-Gruppe nur bei 1 % auf. Die akute dosisunabhängige Kardiotoxizität wurde in der Placebogruppe bei 31 % der Patientinnen, in der Dexrazoxan-Gruppe nur bei 14 % beobachtet. Die größere der beiden Studien zeigte, dass 80 % der Patientinnen in der Dexrazoxan-Gruppe und nur 20 % der Placebogruppe bei einer kumulativen Doxorubicindosis von 800 mg/m<sup>2</sup> ohne kardiale Ereignisse blieb.

Ebenfalls im Rahmen einer Multicenter-Studie wurden etwa 200 Kinder mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) prospektiv randomisiert unter anderem mit Doxorubicin oder mit Doxorubicin und Dexrazoxan behandelt. Mittlerweile wurden nicht nur die unmittelbaren Ergebnisse der Studie, sondern auch eine weitere Auswertung 5 Jahre nach Abschluss der Therapie publiziert. Es wurde gezeigt, dass Dexrazoxan die doxorubicininduzierten Herzschäden sowohl kurz nach der Therapie als auch in der Langzeitbeobachtung verringerte, ohne dass Dexrazoxan die Therapieeffektivität (das ereignisfreie Überleben) negativ beeinflusste [100, 99].

## 2. Aufgabenstellung

Anthrazykline haben eine große Bedeutung in der Behandlung von Weichgewebssarkomen. Limitierend bei der Behandlung mit Anthrazyklinen ist das Risiko des Auftretens von Herzschäden. Ab einer kumulativen Doxorubicin-Gesamtdosis von 550 mg/m<sup>2</sup> ist mit einem steilen Anstieg der Inzidenz von Kardiomyopathien zu rechnen, so dass dieser Wert als Höchstdosis für eine Behandlung festgelegt worden ist. Viele Therapien werden daher abgebrochen, obwohl bezüglich der Tumorerkrankung ein Ansprechen auf diese Therapie nachzuweisen ist. Zur zytostatischen Behandlung von Weichgewebssarkomen stehen nur eingeschränkt Alternativen zur Verfügung. Daher ist es von großer Bedeutung, Maßnahmen zur Reduktion der Kardiotoxizität von Anthrazyklinen zu finden, um eine höhere Anthrazyklin-Gesamtdosis applizieren zu können. Mit dem Eisenchelator Dexrazoxan steht eine Substanz zur Verfügung, die die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen reduzieren kann.

Zum Einsatz bei Patienten mit Weichgewebssarkomen existieren bisher kaum veröffentlichte klinische Erfahrungen.

Diese Arbeit entstand mit der Absicht, durch eigene klinische Erfahrungen und einer Literaturrecherche die Wirksamkeit einer Dexrazoxan-Komedikation im Hinblick auf eine Reduktion der Kardiotoxizität in der Behandlung von Weichgewebssarkomen zu untersuchen.

Für diese Arbeit wurden alle Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichgewebssarkom aus einer über 1000 Patienten umfassenden Datenbank des Sarkomzentrums Berlin-Brandenburg identifiziert und ausgewertet, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Dexrazoxan erhalten haben, und retrospektiv bezüglich des Auftretens einer Kardiotoxizität sowie ihres Ansprechens auf die Therapie untersucht.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann durch eine Komedikation mit Dexrazoxan auch bei Patienten mit kardialer Vorschädigung (zum Beispiel nach Myokardinfarkt oder bekannter Herzinsuffizienz) die Gabe einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie ermöglicht werden, ohne dass es durch die Therapie zu limitierenden Herzschäden kommt?
2. Kann durch die Komedikation mit Dexrazoxan während einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie eine höhere kumulative Gesamtdosis appliziert werden?
3. Kann durch die Komedikation mit Dexrazoxan während einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie die Kardiotoxizität reduziert werden?
4. Profitieren Patienten mit Weichgewebssarkomen von einer Behandlung mit höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen?
5. Profitieren Patienten von der erneuten Gabe von Anthrazyklinen unter Komedikation mit Dexrazoxan bei einer Progression ihres Sarkomes, wenn sie früher bereits einmal mit Anthrazyklinen behandelt worden sind und auf die Therapie angesprochen hatten (Stellenwert der Reexposition)?

### **3. Methoden**

## 1.5 Literaturrecherche

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden alle Abstracts ausgewertet, die unter dem Suchbegriff „dexrazoxane“ in der PubMed National Library of Medicine ([www.pubmed.de/data/nlm.link.html](http://www.pubmed.de/data/nlm.link.html)) verfügbar waren.

## 1.6 Auswertung des eigenen Patientenkollektivs

Die Datenbank des Sarkomzentrums Berlin-Brandenburg wurde nach Patienten durchsucht, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie in Verbindung mit Dexrazoxan erhalten haben. Bei den entsprechenden Patienten wurden die Patientenakten überprüft und nach folgenden Kriterien ausgewertet: Erstdiagnose, Metastasierung, kumulative Anthrazyklin-Dosis, Chemotherapie-Regime, Alter bei erster Gabe von Dexrazoxan, Ansprechen auf Chemotherapie, Ergebnisse der durchgeführten Echokardiographien.

Dexrazoxan wurde 30 Minuten vor Gabe des Anthrazyklins als intravenöse Infusion (15 Minuten) in einer Dosis gegeben, die dem 10-fachen der Doxorubicin-Äquivalenzdosis entspricht.

Das Ansprechen auf die verschiedenen Chemotherapieprotokolle wurde nach den Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Guidelines ausgewertet.

## 1.7 Responsekriterien

Die RECIST-Kriterien wurden erstellt, um eine weltweit einheitliche und vergleichbare Definition zur Evaluation des Ansprechens von Tumormanifestationen auf Therapien festzulegen. Im Jahre 2009 wurde die überarbeitete Version RECIST 1.1 veröffentlicht [87]. In unserer Klinik wurden die RECIST-Kriterien zur Responseevaluation übernommen. Das Ansprechen von soliden Tumoren auf eine Therapie wird entsprechend den RECIST-Kriterien wie folgt definiert:

Man unterscheidet messbare und nicht messbare Läsionen. Messbar sind Läsionen, die in konventioneller Technik eine Größe von 20 mm oder mehr aufweisen, oder Läsionen, die sich im Spiral-CT mit einer Größe von 10 mm oder mehr darstellen lassen. Zum Berechnen nimmt man den größten Durchmesser des Tumors oder die Summe der größten Durchmesser von maximal zwei Läsionen (target lesion) in einem Organ oder fünf Läsionen insgesamt. Bezogen auf messbare Läsionen ist die komplette

Remission (complete response) als ein vollständiges Verschwinden jeglicher Tumormanifestationen definiert. Die partielle Remission (partial response) stellt eine Verkleinerung der Summe aller Durchmesser um mindestens 30 % dar. Von einer Tumorprogression (progressive disease) spricht man bei einer Vergrößerung der Summe der größten Durchmesser der Tumorkläsionen um 20 % oder bei jeglichem Auftreten von neuen Tumormanifestationen. Werden weder die Kriterien einer partiellen Remission noch einer Progression erfüllt, handelt es sich um eine stabile Erkrankung (stable disease).

CR / komplette Remission / complete response	vollständiger Rückgang aller Tumormanifestationen
PR / partielle Remission / partial response	Verkleinerung der Summe der grössten Durchmesser der Zielläsionen („target lesions“) um 30 %
SD / stabile Erkrankung / stable disease	erfüllt weder Kriterien von partieller Remission noch von Progression
PD / Progress / progressive disease	Zunahme der Summe der grössten Durchmesser der Zielläsionen („target lesions“) um 20 %

Als Ansprechrate wurde in dieser Arbeit die „clinical benefit rate“ (CBR) verwendet, die alle Patienten umfasst, die für mindestens drei Monate eine CR/PR oder eine Krankheitsstabilisierung (SD) erreicht haben.

## 1.8 Definition der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie

Die folgenden unter oder nach anthrazyklinhaltigen Chemotherapien dokumentierten Veränderungen wurden in dieser Arbeit als Diagnosekriterien für eine anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie verwendet:

- neu aufgetretene klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz oder
- echokardiographische Veränderungen im Sinne von
  - neuen Hypokinesien oder
  - Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 50 % oder
  - Abfall der LVEF um mehr als zehn Prozentpunkte.

Der alleinige Nachweis einer diastolischen Relaxationsstörung reichte nicht für die Diagnosestellung einer anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie im Sinne dieser Arbeit aus.

## 4. Ergebnisse

### 1.9 Publierte Studien zu Dexrazoxan bei Sarkompatienten

Es liegen insgesamt nur begrenzt Daten zum Einsatz von Dexrazoxan bei Kindern und Erwachsenen vor, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhielten. Einige Studien wurden an inhomogenen Gruppen von Tumorentitäten durchgeführt, die auch einzelne Sarkompatienten enthielten.

Bu'Lock et al veröffentlichten eine Studie mit 10 Patienten, von denen 5 eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie mit Dexrazoxan und 5 Patienten eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie ohne Dexrazoxan erhielten [78]. In der Gruppe mit Dexrazoxan waren 2 Patienten mit Weichgewebssarkom, in der Gruppe ohne Dexrazoxan 1 Patient mit Weichgewebssarkom. Es wurden echokardiographische Untersuchungen vor und nach der Behandlung durchgeführt. Bei keinem der Patienten aus der Dexrazoxan-Gruppe (kumulative Anthrazyklin-Gesamtdosen 550-1650 mg/m<sup>2</sup>) wurde eine Kardiomyopathie oder eine signifikante Abnahme der Ejektionsfraktion festgestellt. Zwei Patienten in der Kontrollgruppe, darunter der Patient mit Weichgewebssarkom (kumulative Anthrazyklin-Gesamtdosis 1000 mg/m<sup>2</sup>), entwickelten eine klinisch manifeste Kardiomyopathie.

Wexler et al haben eine Studie mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt, bei denen ein Weichgewebssarkom erstdiagnostiziert worden ist [79]. Sie wurden mit Vincristin/Cyclophosphamid/Doxorubicin oder mit Ifosfamid/Epirubicin behandelt und in zwei Gruppen randomisiert. 20 Patienten erhielten Chemotherapie und Dexrazoxan, 18 Patienten nur Chemotherapie. Es wurden Radionuklid-Ventrikulographien durchgeführt, um Änderungen in der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) feststellen zu können. Bei Patienten, die mit Dexrazoxan behandelt worden sind, wurden weniger kardiale Nebenwirkungen beobachtet (22 versus 67 %), zeigte sich ein geringerer Rückgang der LVEF pro 100 mg/m<sup>2</sup> Doxorubicin-Äquivalent und konnte eine durchschnittlich höhere kumulative Anthrazyklindosis appliziert werden als in der Kontrollgruppe (410 versus 310 mg/m<sup>2</sup>). Die Ansprechrate der Therapie auf den Tumor nach 4 Zyklen war in beiden Gruppen identisch (80 versus 81 %).



In einer randomisierten prospektiven Studie von Lopez et al wurde die kardioprotektive Wirksamkeit von Dexrazoxan bei 95 Patienten mit Mammakarzinom und 34 Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebssarkom untersucht [80]. Die Patienten wurden mit hochdosiertem Epirubicin ( $160 \text{ mg/m}^2$ ) behandelt und in zwei Gruppen mit und ohne zusätzliche Applikation von Dexrazoxan ( $1000 \text{ mg/m}^2$ ) randomisiert. Vier Patienten - alle aus der Gruppe ohne Dexrazoxan - entwickelten eine Kardiomyopathie. Darunter war ein Patient mit Weichgewebssarkom und einer kumulativen Epirubicindosis von  $960 \text{ mg/m}^2$ . Die Ergebnisse zeigen einen geringeren Rückgang der LVEF in der Gruppe mit Dexrazoxan (Rückgang der LVEF um  $\geq 20 \%$  des Ausgangswertes:  $29 \%$  versus  $8,5 \%$ ), einen signifikanten Unterschied der Differenzen der LVEF vor und nach der Behandlung zwischen den beiden Gruppen und eine geringere kardiale Nebenwirkungsrate bei Patienten, die mit Dexrazoxan behandelt wurden ( $24$  versus  $7 \%$ ). Bei ihrer Auswertung unterscheiden die Autoren jedoch nur zwischen den beiden Gruppen und nicht mehr zwischen den Tumorentitäten, so dass eine gezielte Auswertung der Sarkompatienten nicht möglich ist. Bezüglich der Responserate, progressionsfreiem und Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

DÁdamo et al veröffentlichten eine Phase II-Studie über die Behandlung von Sarkompatienten mit der Kombination Doxorubicin und dem monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor) [82]. 17 Patienten erhielten Doxorubicin  $75 \text{ mg/m}^2$  und Bevacizumab  $15 \text{ mg/m}^2$  alle 3 Wochen. Ab einer kumulativen Doxorubicindosis von  $300 \text{ mg/m}^2$  erhielten die Patienten vor Doxorubicinapplikation Dexrazoxan. Die linksventrikuläre Funktion wurde vor und während der Therapie mittels Echokardiographie oder RNV kontrolliert. Bei 6 der 17 Patienten kam es zu einem Abfall der LVEF entsprechend Toxizitätsgrad 2 oder mehr (nähere Erläuterungen nach welchen Kriterien ausgewertet wurde gehen aus der Studie nicht hervor), was zum Ausschluss dieser Patienten aus der Studie führte. Dieser Anteil an Patienten mit Kardiotoxizität lag weit über den zuvor veröffentlichten Daten zur Kardiotoxizität bei Anthrazyklinen. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang mit der Behandlung mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab. Die Responserate dieses Therapieprotokolls lag mit  $12 \%$  nicht über der einer Therapie mit Doxorubicin allein.

In einer Studie von de Matos et al erhielten 55 Patienten mit Osteosarkom 6 Zyklen einer Chemotherapie mit Doxorubicin in Kombination mit Cisplatin, Carboplatin und

Ifosfamid [83]. 37 Patienten erhielten Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> ohne Dexrazoxan, 18 Patienten erhielten Doxorubicin 70 mg/m<sup>2</sup> mit Dexrazoxan vor Doxorubicinapplikation in einer Dosis, die dem 20-fachen der Doxorubicinäquivalentdosis entsprach. Vor, während und nach Beendigung der Chemotherapie wurden Echokardiographien durchgeführt und die LVEF bestimmt. In der Gruppe der Patienten, die nicht mit Dexrazoxan behandelt wurde, wurde im Vergleich zur Gruppe mit Dexrazoxan häufiger ein Abfall der LVEF dokumentiert, obwohl insgesamt eine niedrigere kumulative Doxorubicindosis appliziert worden war. Angaben zur Ansprache auf die Therapie waren der Studie nicht zu entnehmen.

Basser et al haben in einer Phase I-Studie die Pharmakologie und Toxizität von hochdosiertem Epirubicin ohne und in Kombination mit Dexrazoxan untersucht [86]. 38 Patienten, darunter 9 Patienten mit einem Weichgewebssarkom, erhielten unterschiedliche Dosiskombinationen. Jeder Patient erhielt im Wechsel einen Zyklus mit und einen ohne Dexrazoxan, um die Auswirkungen von Dexrazoxan auf die Pharmakokinetik und Toxizität von Epirubicin zu untersuchen. Das Ergebnis der Studie zeigte keine signifikante Beeinflussung der Pharmakologie und keine signifikante Zunahme der Toxizität von Epirubicin durch Dexrazoxan.

Schiavetti et al haben in den Jahren 1992 bis 1995 eine Studie zur Untersuchung der Kardioprotektion von Dexrazoxan bei Kindern durchgeführt, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhielten [84]. Es wurden jeweils 15 Kinder mit verschiedenen Tumorentitäten im Alter zwischen 2 Monaten und 18 Jahren in 2 Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe erhielt eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Dexrazoxan, die Kontrollgruppe wurde ohne Dexrazoxan behandelt. In die Gruppe mit Dexrazoxan wurden 3 Kinder, in die ohne Dexrazoxan 4 Kinder mit Weichgewebssarkom eingeschlossen. Vor und nach jedem Chemotherapiezyklus erfolgte eine Echokardiographie. Die kumulative Anthrazyklin-Gesamtdosis lag in der ersten Gruppe zwischen 340 und 280 mg/m<sup>2</sup>, in der Kontrollgruppe zwischen 309 und 270 mg/m<sup>2</sup>. Kein Patient in der Gruppe mit Dexrazoxan zeigte in den Echokardiographien vor, während und nach der Chemotherapie pathologische Veränderungen. Es wurden keine allergischen oder toxischen Nebenwirkungen auf die Gabe von Dexrazoxan beobachtet. In der Kontrollgruppe (Anthrazyklingabe ohne Dexrazoxan) wurde bei 8 von 15 Patienten nach Beendigung der Chemotherapie eine

Vergrößerung des endsystolischen und enddiastolischen Durchmessers des linken Ventrikels beschrieben. Bei 2 Patienten kam es zu einem deutlichen Abfall der LVEF (angegebener Normwert 60-70 %) auf 52 % beziehungsweise 43 %, wovon ein Patient eine manifeste dilatative Kardiomyopathie entwickelte.

Rubio et al haben in einer Phase II-Studie 24 Sarkompatienten (Kinder mit Erstdiagnose Osteosarkom) mit Doxorubicin und Cisplatin behandelt [85]. Vor der Doxorubicinapplikation erhielten die Patienten Dexrazoxan. Um die Auswirkungen der Chemotherapie auf das Herz einschätzen zu können, wurden regelmäßig Echokardiographien durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit den Daten einer Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko eine Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie zu entwickeln. Die Autoren sahen keinen Hinweis darauf, dass die Komedikation mit Dexrazoxan die Entwicklung von hämatotoxischen oder anderen unerwünschten Nebenwirkungen negativ beeinflusst.

### **1.9.1 Studien zu Dexrazoxan bei Sarkompatienten: Zusammenfassung**

Bisher liegen nur begrenzt Daten zum Einsatz von Dexrazoxan als kardioprotektive Substanz im Rahmen anthrazyklinhaltiger Chemotherapien bei Sarkompatienten vor. Im Vergleich mit Kontrollgruppen, die kein Dexrazoxan erhalten hatten, wurden eine geringere kardiale Nebenwirkungsrate, ein geringerer Abfall der LVEF und ein geringeres Auftreten von Kardiomyopathien beschrieben. Zudem wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Responserate, des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens beobachtet. Die Pharmakologie der eingesetzten Chemotherapeutika und deren Toxizität schienen nicht signifikant beeinflusst zu werden. Lediglich in einer Studie über die Behandlung von Sarkompatienten mit Doxorubicin in Verbindung mit dem monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab wurde eine deutlich höhere kardiale Nebenwirkungsrate trotz Komedikation mit Dexrazoxan beschrieben, was die Autoren am ehesten auf Wechselwirkungen mit dem Angiogenesehemmer zurückführten.

## **1.10 Eigene Erfahrungen mit Dexrazoxan bei Sarkompatienten - retrospektive Analyse**

### **1.10.1 Patientencharakteristika**

Ausgewertet wurden die Daten von 32 Patienten (n = 32), wovon 15 (47 %) weiblichen und 17 (53 %) männlichen Geschlechts waren. Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug 54 Jahre [18 – 68 Jahre]. Bei 10 Patienten lag der Primärtumor im Bereich der Extremitäten, 21 Patienten hatten ein Weichgewebssarkom des Körperstammes bzw. intraabdomineller/pelviner Strukturen wie Darm oder Uterus, bei einer Patientin konnte kein Primarius eruiert werden.

Die häufigsten histologischen Subtypen waren das Leiomyosarkom (n = 12) und das Liposarkom (n = 7).

Bei 6 Patienten (19 %) wurde bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung festgestellt. Weitere 23 Patienten (72 %) entwickelten im weiteren Verlauf Metastasen, wovon bei fünf Patienten nur ein Organsystem betroffen war.

Somit sind insgesamt im Laufe der Erkrankung bei 29 von 32 Patienten (91 %) Metastasen aufgetreten. Bei 3 Patienten (9 %) fanden sich im beobachteten Zeitraum keine Metastasen. Hauptmetastasierungsorgan war die Lunge (22 Patienten), gefolgt von der Leber (13 Patienten) und den Knochen (11 Patienten).

Nr	Geschlecht	Alter bei ED	Histologie	Lokalisation	Fernmetastasierung in Organsysteme nach zeitlichem Auftreten					
1	W	65	Synovialsarkom	Schulter	Lunge					
2	W	40	Liposarkom	Retroperitoneum	Peritoneum					
3	W	61	Rhabdomyosarkom	Musculus iliopsoas						
4	W	57	Leiomyosarkom	Uterus	Lunge	Mediastinum	Leber	Peritoneum		
5	M	35	Liposarkom	Oberschenkel	Knochen	Lunge	Mediastinum	Mesenterium		
6	M	51	Leiomyosarkom	Unterschenkel	Lunge	Mediastinum	Haut	Leber	Niere	
7	W	54	Leiomyosarkom	Dünndarm	Leber	Pleura	Knochen	Mesenterium	Bauchwand	Nebenniere
8	W	57	Leiomyosarkom	Oberschenkel	Lunge	Knochen	Muskel	Leber	Niere	Haut
9	M	36	Liposarkom	Retroperitoneum	Lunge	Pleura	Lymphknoten	Peritoneum	Weichteile	
10	M	39	Liposarkom	gluteal	Lunge	Knochen	Lymphknoten	Pleura		
11	W	40	Leiomyosarkom	abdominal	Lunge	Peritoneum	Leber			
12	W	18	MPNST	ischiorektal	Leber	Lunge	Retroperitoneum			
13	M	57	Synovialsarkom	Unterarm	Lunge					
14	M	68	MPNST	Axilla	Lunge	Leber	Knochen	Gehirn	Magen	Lymphknoten
15	W	58	Leiomyosarkom	Thoraxwand	Pleura					
16	W	30	Spindelzell-Sarkom	abdominal	Peritoneum	Leber	Lunge			
17	M	33	Rhabdomyosarkom	Bauchwand	Lunge	Mediastinum	Pleura	Perikard		
18	W	63	Leiomyosarkom	abdominal	Leber					
19	W	37	Leiomyosarkom	Primarius unbekannt	Leber	Lunge	Muskel			
20	M	53	Leiomyosarkom	Thoraxwand	Lunge	Mesenterium	Haut			
21	M	46	MPNST	LWS/sacral						
22	M	58	Liposarkom	Oberschenkel	Knochen	Peritoneum				
23	M	67	Liposarkom	Oberschenkel	Lunge	Gehirn				
24	M	59	pleomorphes Sarkom	Hüfte	Lunge	Gehirn				
25	M	41	Hämangioperizytom	Retroperitoneum	Lunge	Knochen	Peritoneum	Leber	Lymphknoten	
26	W	26	Liposarkom	Oberschenkel	Brust	Retroperitoneum	Peritoneum			
27	M	64	Myxoides Sarkom	Unterschenkel	Lunge	Pleura	Knochen	Weichteile		
28	W	65	Leiomyosarkom	abdominal	Lunge	Leber	Knochen			
29	M	66	Leiomyosarkom	Retroperitoneum	Lunge	Leber	Knochen	Pleura	Lymphknoten	
30	M	55	Spindelzell-Sarkom	Retroperitoneum	Lunge	Leber	Pleura			
31	M	53	epitheloides Sarkom	Peritoneum						
32	W	41	Leiomyosarkom	Uterus	Lunge	Leber	Knochen	Peritoneum		

Tabelle1: Patientencharakteristika

## **1.10.2 Ergebnisse Chemotherapie**

### **1.10.2.1 Erstlinienchemotherapie**

25 der 32 Patienten erhielten als Erstlinientherapie eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie (fünfzehnmal Anthrazykline in Kombination mit Ifosfamid, sechsmal in Kombination mit Dacarbacin, einmal in Kombination mit Ifosfamid und Etoposid, zweimal Doxorubicin mono, einmal Anthrazykline adjuvant in Kombination mit Vincristin, ActinomycinD und Ifosfamid (keine echte Erstlinientherapie im engeren Sinn)). 3 Patienten wurden first-line mit der Kombination Gemcitabin/Docetaxel, 2 Patienten mit Ifosfamid als Monotherapie und weitere 3 Patienten mit Trofosfamid behandelt.

Das mediane Intervall von der Erstdiagnose des Sarkomes bis Beginn der Erstlinientherapie betrug 4 Monate [1 – 174 Monate], von Feststellung der Metastasierung bis Beginn der Erstlinientherapie 2 Monate [0 – 87 Monate].

Das mediane progressionsfreie Überleben (progression free survival - PFS) ab Beginn der Erstlinienchemotherapie betrug 11 Monate [0 – 47 Monate; 95 % Konfidenzintervall 5,9 – 16,1 Monate]. In diese Angabe sind nur die Daten von 27 Patienten eingeflossen, da bei 4 Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen umgestellt wurde. 1 Patient (Nummer 17) war in diese Auswertung nicht einschließbar, da er eine adjuvante Therapie erhalten hatte (keine Erstlinientherapie im engeren Sinn).

Bei 24 Patienten (davon 21 Patienten mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie) konnte durch die Erstlinientherapie mindestens eine stabile Erkrankung (SD) oder sogar eine partielle Remission (PR) erreicht werden. Dies entspricht einer Ansprechrate (clinical benefit rate [CBR] = SD+PR+CR) von 75 % für alle Erstlinientherapien und von 84 % für die anthrazyklinhaltigen Erstlinienchemotherapien. Für die auswertbaren 20 Patienten, die durch die Erstlinienchemotherapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichten, betrug das mediane PFS 13 Monate [3 – 47 Monate; 95 % Konfidenzintervall: 10,1 – 15,9 Monate]. Das Gesamtüberleben (overall survival - OS) ab Beginn der Erstlinienchemotherapie betrug für alle Patienten im Median 46 Monate [7 – 117 Monate; 95 % Konfidenzintervall: 30,2 – 61,8 Monate].

Nr	Chemo1	Anzahl Zyklen	Ergebnis	Dauer in Monaten	ED → Beginn Chemo1 Intervall in Monaten	Metastasen → Beginn Chemo1 Intervall in Monaten	Beginn Chemo1 → Tod Intervall in Monaten
1	Ifosfamid	3	SD	15	1	CTX vor Metastasierung	117
2	Epi/lfo	4	PR	19	151	5	57
3	Epi/lfo	4	PR	47	1		65
4	Doxo/lfo	2	PD		5	0	14
5	Epi/lfo	1	PD		10	22	12
6	Epi/lfo	6	PR	11	1	0	56
7	Doxorubicin	4	SD	3	2	2	46
8	Epi/lfo	2	SD	n.a.	1	0	47
9	Doxo/lfosfamid	2	PD		2	CTX vor Metastasierung	22
10	Eto/lfo/Doxo	4	SD	9	2	CTX vor Metastasierung	34
11	Epi/lfo	2	PR	n.a.	1	0	35
12	Epi/lfo	5	PR	11	35	2	20
13	Epi/lfo	1	SD	n.a.	9	1	46
14	Epi/lfo	2	PR	n.a.	1	1	10
15	Doxo/DTIC	5	SD	20+	18	1	20+
16	Trofosfamid	5 Monate	PD		90	13	20
17	VAIA adjuvant	6	n.a.		2	CTX vor Metastasierung	83+
18	Epi/lfo	4	SD	6	2	2	12
19	Doxo/DTIC	8	SD	16	3	3	21+
20	Doxo/lfo	2	SD	5	90	27	66+
21	Epi/lfo	8	SD	7	3		10
22	Ifosfamid	1	PD		40	2	57
23	Doxo/DTIC	5	SD	8	14	1	7
24	Doxo/DTIC	8	PR	25	2	2	64+
25	Trofosfamid	6 Monate	SD	18	174	87	46+
26	Doxorubicin	6	SD	13	109	74	34+
27	Trofosfamid	2 Monate	PD		26	11	13+
28	Epi/lfo	6	PR	13	15	2	23+
29	Doxo/DTIC	7	PR	13	1	1	17+
30	Gem/Doce	4	PD		2	0	12+
31	Gem/Doce neoadjuvant	6	SD	20+	34		20+
32	Doxo/DTIC	8	PR	16+	38	1	16+

Tabelle 2: Übersicht Erstlinienchemotherapie

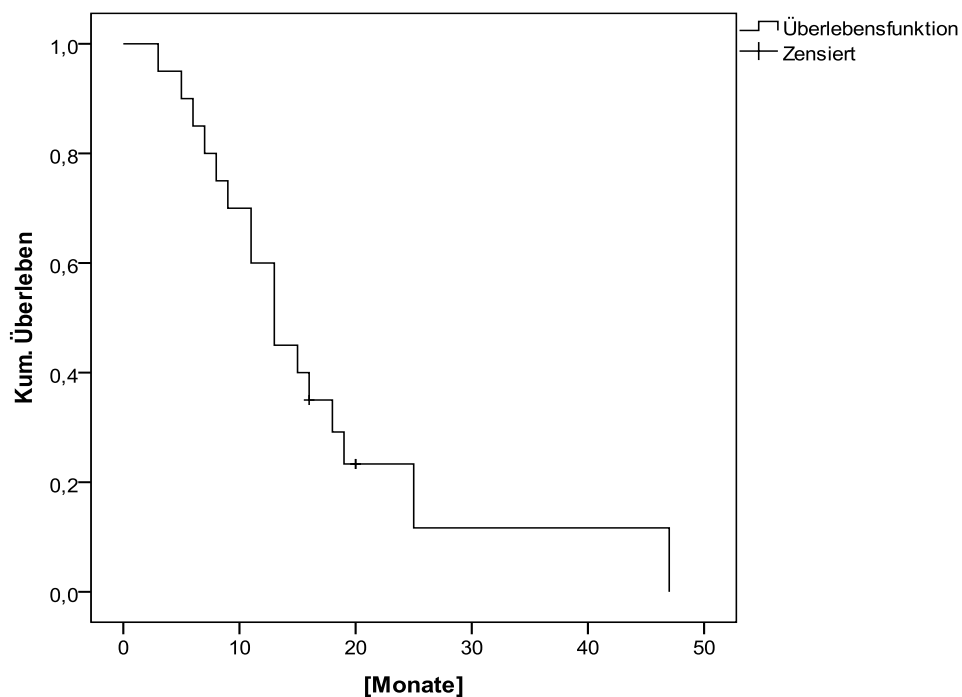


Fig. 1: PFS nach Erstlinienchemotherapie bei Patienten mit CR, PR und SD

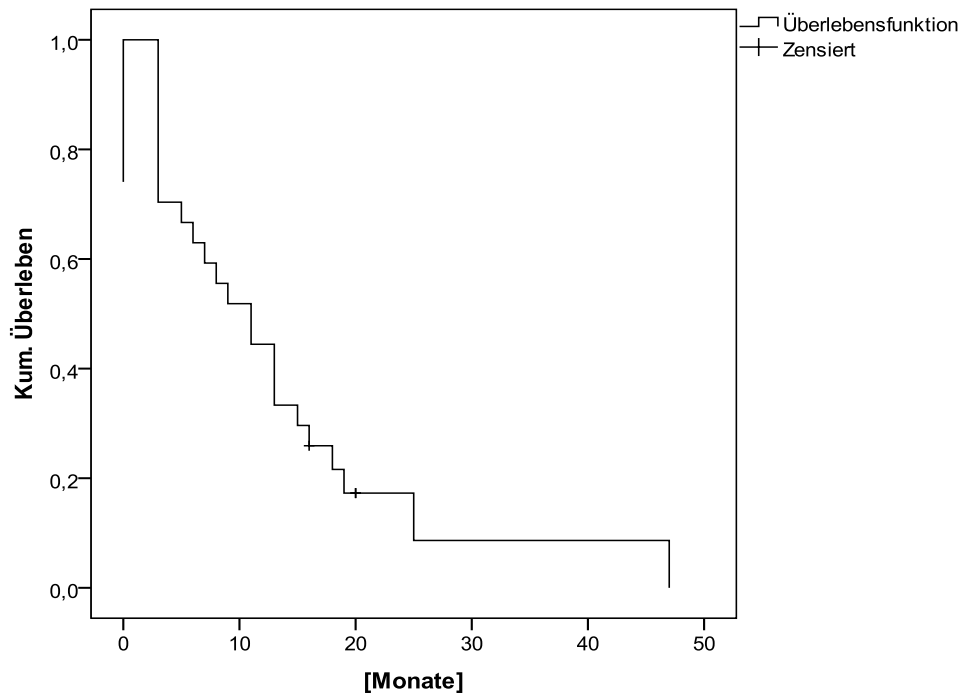


Fig. 2: PFS nach Erstlinienchemotherapie alle Patienten

### 1.10.2.2 Zweitlinienchemotherapie

Eine Zweitlinienchemotherapie erhielten insgesamt 27 der 32 Patienten (84 %). 16 dieser Patienten wurden mit der Kombination Doxorubicin/Dacarbacin, 5 Patienten mit Ifosfamid als Monotherapie, 3 Patienten mit Trabectedin, und je 1 Patient mit Gemcitabin/Docetaxel, Cyclophosphamid/Topotecan oder Trofosfamid behandelt.

Das mediane Intervall von der Erstdiagnose des Sarkomes bis zum Beginn der second-line Chemotherapie betrug 28 Monate [3 – 192 Monate] und von Feststellung einer Metastasierung bis zum Beginn der second-line Chemotherapie 12 Monate [2 – 105 Monate]. Für alle Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten hatten, betrug das mediane PFS 6 Monate [0 – 24 Monate; 95 % Konfidenzintervall 1,0 – 11,1 Monate].

Bei 16 der 27 Patienten (davon 15 Patienten mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie) wurde durch die Zweitlinienchemotherapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreicht. Somit betrug die Ansprechrate (CBR) für alle Zweilinietherapien 59%, für die anthrazyklinhaltigen Therapien 93,8%.



Für die Patienten, die mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreicht haben, lag das mediane PFS bei 14 Monaten [3 – 24 Monate; 95% Konfidenzintervall: 10,1 – 17,9 Monate].

Für die Dauer von im Median 13,5 Monaten [3 – 24 Monate] konnte bei 8 Patienten eine stabile Erkrankung erreicht werden. Eine partielle Remission wurde bei 5 Patienten im Median für 9 Monate [7 – 16 Monate] erzielt, bei einem Patienten hält die Remission zum Auswertungszeitpunkt seit 18 Monaten an. Für den Zeitraum von 18 beziehungsweise 20 Monaten konnte bei 2 Patienten eine komplette Remission erreicht werden.

Nr	Chemo 2	Anzahl Zyklen	Ergebnis	Dauer in Monaten	Erstdiagnose → Beginn Chemo2 Intervall in Monaten	Metastasen → Beginn Chemo2 Intervall in Monaten	Beginn Chemo2 → Tod Intervall in Monaten
1	Doxo/DTIC	4	SD	24	39		78
2	Doxo/DTIC	5	SD	16	190	43	19
3	Doxo/DTIC	6	SD	14	48		17
4	Ifosfamid	2	PD		9	4	10
5	Doxo/DTIC	9	PR	7	23	11	11
6	Doxo/DTIC	10	CR	18	18	17	39
7	Ifosfamid	2	PD		6	6	42
8	Doxo/DTIC	6	PR	16	3	2	45
9	Gem/Doce	2	PD		3	CTX vor Metastasen	20
10	Ifosfamid	2	PD		16	5	19
11	Doxo/DTIC	4	CR	20	5	4	32
12	Cyclo/Topo	2	PD		46	13	9
13	Doxo/DTIC	4	SD	13	11	3	44
14	Doxo/DTIC	6	PR	6	3	3	8
16	Doxo/DTIC	10	PR	9	96	18	13
17	Doxo/DTIC	4	SD	3	64	51	21+
18	Doxo/DTIC	8	SD	6	8	8	6
20	Trofosfamid	2 Monate	PD		102	39	54+
21	Doxo/DTIC	2	PD		10		3
22	Doxo/DTIC	6	PR	15	41	3	56
24	Ifosfamid	2	PD		28	28	39+
25	Doxo/DTIC	16	SD	20	192	105	28+
26	Ifosfamid	2	PD		123	91	20+
27	Trabectedin	2	PD		29	14	10+
28	Trabectedin	4	PD		30	17	8+
30	Trabectedin	6	SD	5	6	4	8+
31	Doxo/DTIC	8	PR	18+	39		18+

Tabelle 3: Zweitlinienchemotherapie

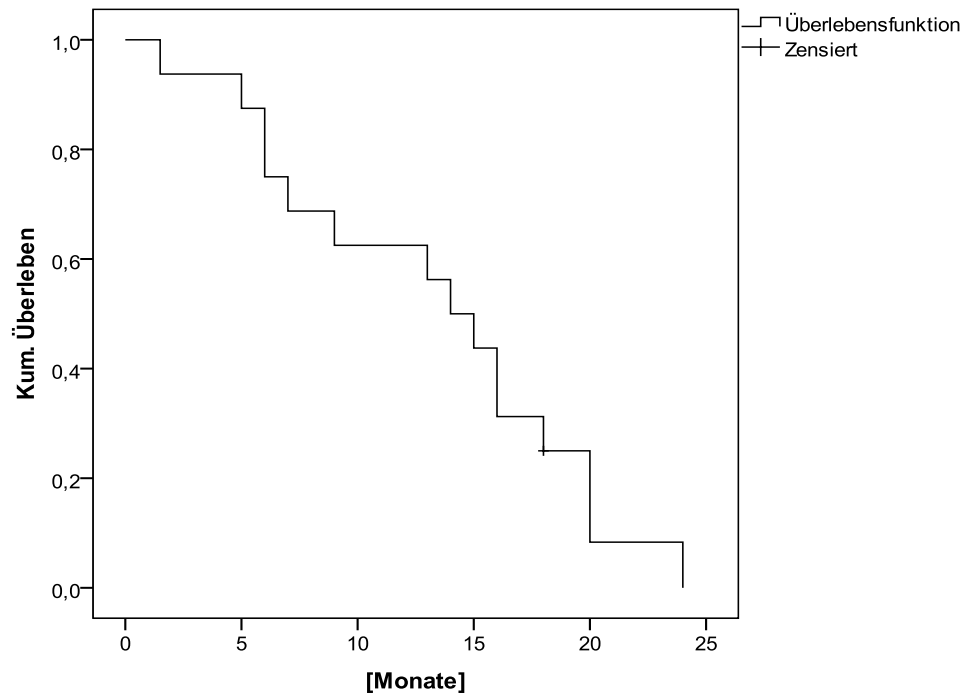


Fig. 3: PFS nach Zweitlinienchemotherapie bei Patienten mit CR, PR und SD

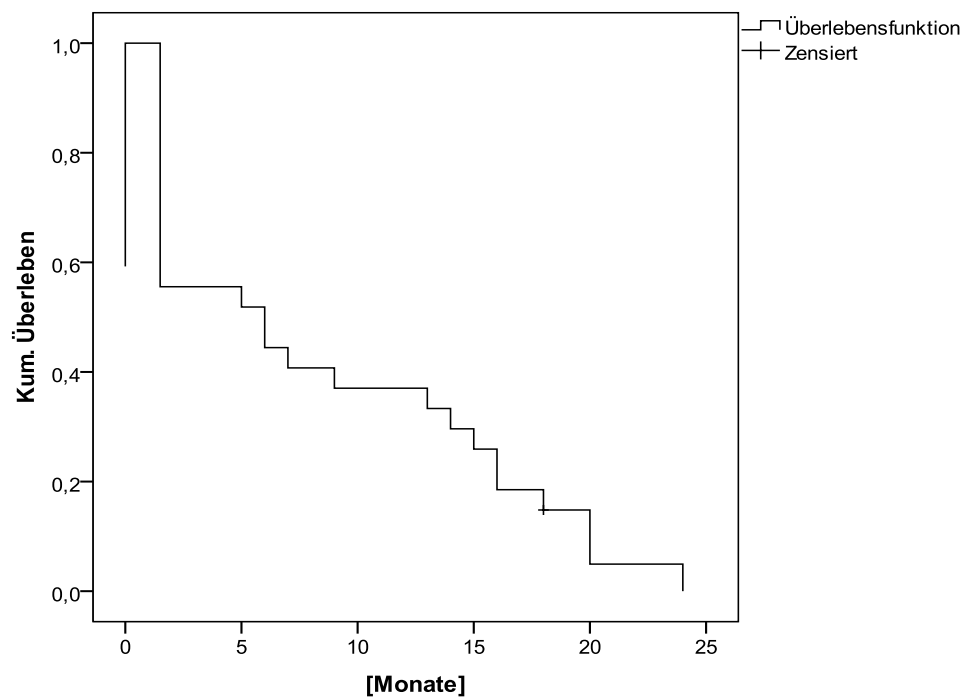


Fig. 4: PFS durch Zweitlinienchemotherapie alle Patienten

### 1.10.2.3 Drittlinienchemotherapie

Insgesamt 16 der 32 Patienten (50 %) erhielten eine Drittlinienchemotherapie. Elfmal wurde die Kombination Doxorubicin/Dacarbacin, je einmal eine Therapie mit Trofosamid, Trabectedin, Gemcitabin/Docetaxel bzw. Dacarbacin mono angewendet. Im Median lagen 26 Monate [5 – 125 Monate] zwischen Erstdiagnose und Einleitung dieser Therapie. Das mediane Intervall zwischen Auftreten von Fernmetastasen und third-line Chemotherapie betrug 19,5 Monate [0 – 93 Monate].

Für alle Patienten, die eine Drittlinienchemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane PFS ab Einleitung der Therapie 7 Monate [0 – 16 Monate; 95 % Konfidenzintervall 5,2 – 8,8 Monate].

Bei 12 Patienten, davon 8 mit anthrazyklinhaltiger Therapie, wurde eine stabile Erkrankung oder eine partielle Remission erreicht. Die CBR für alle Patienten mit Drittlinienchemotherapie betrug 75 %, für Patienten mit anthrazyklinhaltiger Therapie 72,7 %. Für die Patienten, die mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreicht haben, lag das mediane PFS bei 8 Monaten [3 – 16 Monate; 95 % Konfidenzintervall: 3,7 – 12,2 Monate].

Nr	Chemo3	Anzahl Zyklen	Ergebnis	Dauer in Monaten	Erstdiagnose → Beginn Chemo3 Intervall in Monaten	Metastasen → Beginn Chemo3 Intervall in Monaten	Beginn Chemo3 → Tod Intervall in Monaten
4	Doxo/DTIC	6	PR	8	10	5	9
7	Doxo/DTIC	11	PR	16	9	9	39
8	Trofosamid	5 Monate	SD	5	23	22	25
9	Doxo/DTIC	6	SD	7	5	0	18
10	Doxo/DTIC	9	SD	12	18	7	18
11	Doxo/DTIC	4	SD	3	24	23	12
12	Doxo/DTIC	2	PD		52	19	3
13	Doxo/DTIC	6	SD	7	28	21	26
14	Doxo/DTIC	1	PD		10	10	1
20	DTIC	6	SD	6	115	52	41+
22	Trabectedin	14	SD	13	73	34	25
24	Gem/Doce	2	PD		30	30	36+
26	Trabectedin	9	SD	10	125	93	18+
27	Doxo/DTIC	8	PR	8+	31	16	8+
28	Doxo/DTIC	5	SD	5+	33	20	5+
30	Doxo/DTIC	2	PD		11	9	3+

Tabelle 4: Drittlinienchemotherapie

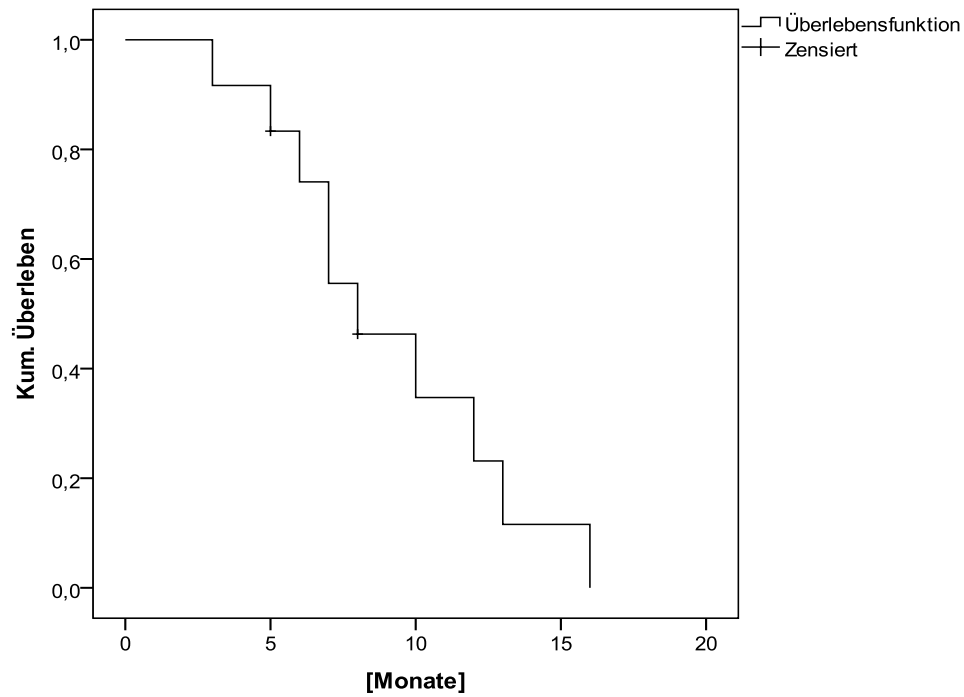


Fig. 5: PFS nach Drittlinienchemotherapie bei Patienten mit CR, PR und SD

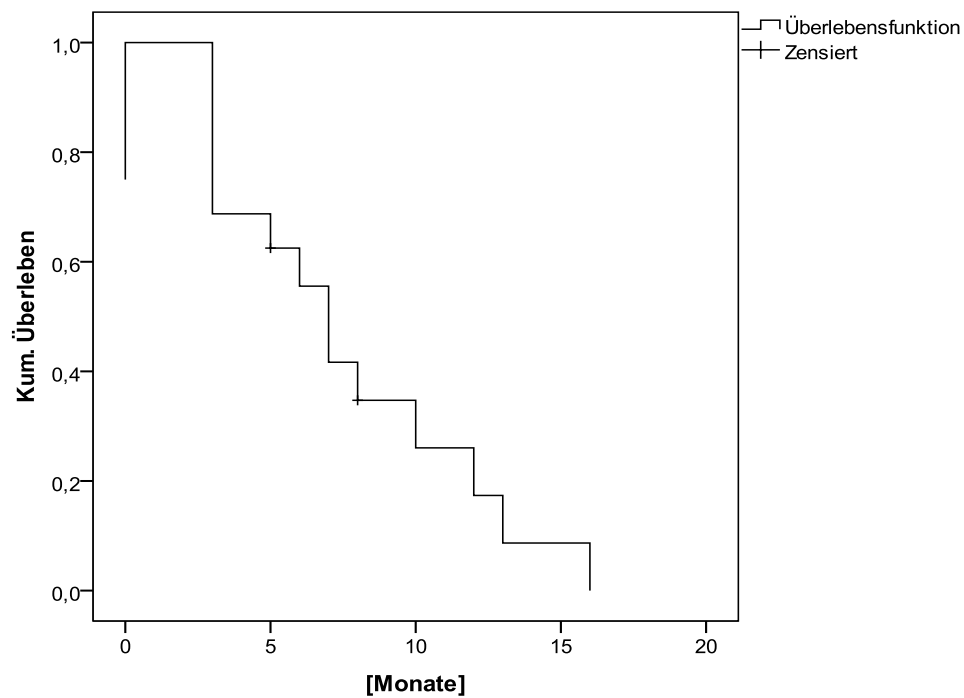


Fig. 6: PFS nach Drittlinienchemotherapie alle Patienten

### 1.10.2.4 Viertlinienchemotherapie

Nur 6 der insgesamt 32 Patienten erhielten eine Viertlinienchemotherapie – von ihnen wurden alle mit Doxorubicin/Dacarbacin behandelt. Das mediane Intervall zwischen Erstdiagnose und Beginn dieser Therapie lag bei 60,5 Monaten [25 - 137 Monate], zwischen Feststellung der Metastasierung und Einleitung der Therapie bei 41,5 Monaten [25 – 105 Monate]. Bei allen Patienten konnte mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Von diesen 6 Patienten sind zum Erhebungszeitpunkt 3 Patienten am Leben. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 7 Monaten [6 – 22 Monate; 95 % Konfidenzintervall: 5,9 – 8,0 Monate].

Nr	Chemo4	Anzahl Zyklen	Ergebnis	Dauer in Monaten	Erstdiagnose → Beginn Chemo4 Intervall in Monaten	Metastasen → Beginn Chemo4 Intervall in Monaten	Beginn Chemo4 → Tod Intervall in Monaten
7	Doxo/DTIC	5	SD	7	25	25	23
8	Doxo/DTIC	6	SD	7	29	28	19
20	Doxo/DTIC	12	SD	13	134	71	22+
22	Doxo/DTIC	6	SD	6	85	47	12
24	Doxo/DTIC	21	PR	22	36	36	30+
26	Doxo/DTIC	6	SD	6+	137	105	6+

Tabelle 5: Viertlinienchemotherapie

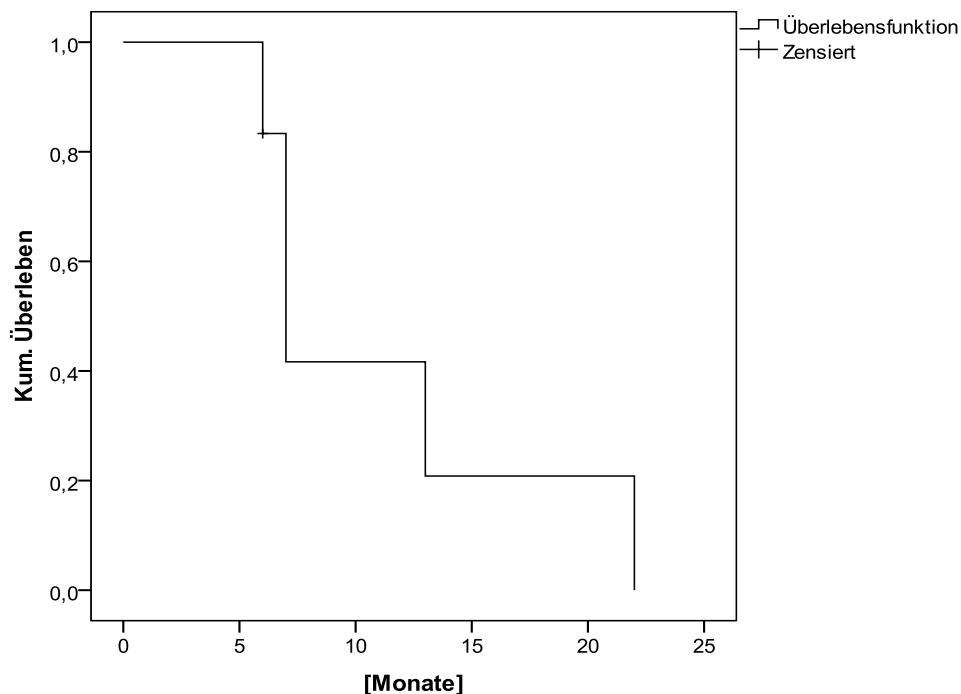


Fig. 7: PFS nach Viertlinienchemotherapie alle Patienten

### **1.10.3 Komedikation mit Dexrazoxan**

Die Komedikation mit Dexrazoxan erfolgte im ausgewerteten Patientenkollektiv ausschließlich im Rahmen von Kombinationschemotherapien mit Doxorubicin und Dacarbacin. Die Patienten waren bei Ersteinsatz von Dexrazoxan im Median 57,5 Jahre alt [22 - 69 Jahre]. 9 der 32 Patienten (28 %) waren bei Beginn der Therapie mit Dexrazoxan 65 Jahre oder älter.

Dexrazoxan wurde den Patienten in drei verschiedenen Ausgangssituationen verabreicht:

Fünf Patienten erhielten Dexrazoxan als Primärprophylaxe (z.B. bei vorbekannten Herzscheiden) ab der ersten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie.

Die anderen 27 Patienten waren zum Zeitpunkt des Ersteinsatzes von Dexrazoxan bereits mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie behandelt worden. Diese Patientengruppe unterteilt sich noch einmal

2a in Patienten, bei denen Dexrazoxan ab Beginn einer neu eingeleiteten anthrazyklinhaltigen Therapie eingesetzt wurde - und

2b in Patienten, die Dexrazoxan während einer laufenden Chemotherapie ab Erreichen einer bestimmten kumulativen Anthrazyklindosis erhalten haben.

Zwei Patienten (Nummer 7 und 24) fallen sowohl in Gruppe 2a als auch 2b und wurden mit ihren jeweiligen Therapien getrennt in den Gruppen ausgewertet. In den Angaben bezüglich der kumulativen Anthrazyklindosis sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Ergebnisse der Echokardiographien vorher und nachher sind die Therapien dieser beiden Patienten zur Vereinfachung jeweils zusammengefasst worden.

Nr	Chemo 1		Ergebnis		Chemo 2		Ergebnis		Chemo 3		Ergebnis		Chemo 4		Ergebnis		Dexrazoxan			
			Monate		Monate			Monate			Monate			Monate			ab Chemo	ab Zyklus	Zyklen	ab Dosis mg/m <sup>2</sup>
1	Ifosfamid	SD	15	Doxo/DTIC	SD	24											2	1	4	0
2	Epi/lfo	PR	19	Doxo/DTIC	SD	16											2	5	1	556
3	Epi/lfo	PR	47	Doxo/DTIC	SD	14											2	5	2	420
4	Doxo/lfo	PD		Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	8								3	5	2	420
5	Epi/lfo	PD		Doxo/DTIC	PR	7											2	7	3	540
6	Epi/lfo	PR	11	Doxo/DTIC	CR	18											2	1	10	360
7	Doxorubicin	SD	3	Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	16	Doxo/DTIC	SD	7					3	5	7	500
7																	4	1	5	850
8	Epi/lfo	SD	n.a.	Doxo/DTIC	PR	16	Trofesfamid	SD	5	Doxo/DTIC	SD	7					4	1	6	570
9	Doxo/lfo	PD		Gem/Doce	PD		Doxo/DTIC	SD	7								3	3	4	290
10	Eto/lfo/Doxo	SD	9	Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	SD	12								3	5	5	500
11	Epi/lfo	PR	n.a.	Doxo/DTIC	CR	20	Doxo/DTIC	SD	3								3	3	2	455
12	Epi/lfo	PR	11	Cyclo/Topo	PD		Doxo/DTIC	PD									3	1	2	300
13	Epi/lfo	SD	n.a.	Doxo/DTIC	SD	13	Doxo/DTIC	SD	7								3	3	4	585
14	Epi/lfo	PR	n.a.	Doxo/DTIC	PR	6	Doxo/DTIC	PD									3	1	1	480
15	Doxo/DTIC	SD	20+														1	5	1	260
16	Trofesfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	9											2	7	4	420
17	VAIA adjuvant	n.a.		Doxo/DTIC	SD	3											2	1	4	240
18	Epi/lfo	SD	6	Doxo/DTIC	SD	6											2	3	6	360
19	Doxo/DTIC	SD	16														1	7	2	450
20	Doxo/lfo	SD	5	Trofesfamid	PD		DTIC	SD	6	Doxo/DTIC	SD	13					4	7	6	510
21	Epi/lfo	SD	7	Doxo/DTIC	PD												2	1	2	470
22	Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	15	Trabectedin	SD	13	Doxo/DTIC	SD	6					4	1	6	450
23	Doxo/DTIC	SD	8														1	1	5	0
24	Doxo/DTIC	PR	25	Ifosfamid	PD		Gem/Doce	PD		Doxo/DTIC	PR	22					1	7	2	450
24																	4	1	21	600
25	Trofesfamid	SD	18	Doxo/DTIC	SD	20											2	7	10	450
26	Doxorubicin	SD	13	Ifosfamid	PD		Trabectedin	SD	10	Doxo/DTIC	SD	6+					4	1	6	450
27	Trofesfamid	PD		Trabectedin	PD		Doxo/DTIC	PR	8+								3	1	8	0
28	Epi/lfo	PR	13	Trabectedin	PD		Doxo/DTIC	SD	5+								3	1	5	240
29	Doxo/DTIC	PR	13														1	1	7	0
30	Gem/Doce	PD		Trabectedin	SD	5	Doxo/DTIC	PD									3	1	2	0
31	Gem/Doce	SD	20+	Doxo/DTIC	PR	18+											2	5	4	300
32	Doxo/DTIC	PR	16+														1	7	2	450

Tabelle 6: Komedikation mit Dexrazoxan

### 1.10.3.1 Dexrazoxan als Primärprophylaxe bei kardialer Vorerkrankung

Fünf Patienten erhielten Dexrazoxan ab Beginn der ersten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie („Patientengruppe 1“). Bei diesen Patienten bestanden bereits vor Einleitung der Therapie kardiale Vorerkrankungen, so dass das Risiko kardialer Nebenwirkungen bei Durchführung einer anthrazyklinhaltigen Therapie als sehr hoch eingeschätzt wurde. Aufgrund der kardialen Vorschädigung wurde sogar bei drei dieser Patienten in der Erst- beziehungsweise Zweitlinientherapie zunächst gegen die Durchführung einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie entschieden.

Das Risiko kardialer Nebenwirkungen einer Therapie mit konventionellen, d. h. nicht-liposomalen Anthrazyklinen wurde bei diesen Patienten als so hoch eingeschätzt, dass sie entweder nur mit liposomalen Anthrazyklinen hätten behandelt werden können (off-

label, geringe Datenbasis) oder aber durch die Gabe von Dexrazoxan bereits primär präventiv eine Substanz mit dem Ziel der Kardioprotektion bekommen hatten.

Nr	Chemotherapie			Anthrazykline nachher mg/m <sup>2</sup>	Herzschädigung		EF		Ergebnis	
	1	2	3		vorher	nachher	vorher %	nachher %		Monate
1	Ifosfamid	Doxo/DTIC		216	Vorhofflimmern, geringe pulmonale Hypertonie, MI I°	zusätzlich geringe rechts-atriale Dilatation, LVH	65	66	SD	24
23	Doxo/DTIC			325	KHK-1, intermittierend Vorhofflimmern	kein Echo	56		SD	8
27	Trofosfamid	Trabectedin	Doxo/DTIC	525	diastolische Relaxationsstörung, MI I°, TI I°, PI I°	idem	64	67	PR	8+
29	Doxo/DTIC			525	V.a. KHK, hypertensive Herzerkrankung, diastolische Relaxationsstörung	diastolische Relaxationsstörung	43	61	PR	13
30	Gem/Doce	Trabectedin	Doxo/DTIC	120	KHK-2, Z.n.Myokardinfarkt, Z.n.AICD-Implantation	kein Echo	50		PD	

Tabelle 7: Dexrazoxan als Primärprophylaxe

Patientin Nummer 1 litt unter einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern und erhielt neoadjuvant 3 Zyklen Chemotherapie mit Ifosfamid mono. 3 Jahre später wurden bei einem Rezidiv ihres Sarkomes 4 Zyklen Chemotherapie mit Doxorubicin/Dacarbacin in Verbindung mit Dexrazoxan gegeben. Es wurde eine stabile Erkrankung (SD) für 24 Monate erreicht. Die Echokardiographien nach Therapieabschluss (kumulative Anthrazyklindosis 216 mg/m<sup>2</sup>) und auch nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 7 Jahren zeigten keine Veränderungen zum Vorbefund, die LVEF lag im Normbereich.

Bei Patient 23 bestanden eine koronare Eingefäßerkrankung, ein intermittierend auftretendes Vorhofflimmern sowie eine überregionale Hypokinesie mit einer geringgradig eingeschränkten LVEF vor Therapiebeginn. Er erhielt als Erstlinientherapie Doxorubicin/Dacarbacin und Dexrazoxan bei bekannten pulmonalen und cerebralen Metastasen, die sich zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung unter Radiatio größenprogredient zeigten. Es wurde eine kumulative Doxorubicindosis von 325 mg/m<sup>2</sup> appliziert. Es wurde kein Abfall der LVEF unter der Therapie nachgewiesen. Im Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten traten klinisch keine Zeichen einer anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie auf; der Patient verstarb nach diesen drei Monaten akut und unerwartet (Lungenarterienembolie?, Schlaganfall?), eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.



Patient Nummer 29 mit multiplen Vorerkrankungen hatte vor Therapiebeginn eine eingeschränkte LVEF von 43 % und ausgeprägte Kinetikstörungen bei hypertensiver Herzerkrankung und Verdacht auf koronare Herzerkrankung. Es wurde die Erstlinientherapie mit Doxorubicin/Dacarbacin primär in Kombination mit Dexrazoxan eingeleitet. Parallel wurde die medikamentöse Therapie mit einem ACE-Hemmer, einem Diuretikum und einem Betablocker begonnen. Die kumulative Anthrazyklindosis lag nach Therapieende bei 525 mg/m<sup>2</sup>. Durch die Chemotherapie konnte eine partielle Remission für die Dauer von 13 Monaten erreicht werden. In den echokardiographischen Verlaufskontrollen, auch ein Jahr nach Abschluss der Therapie, zeigte sich eine deutliche Verbesserung der LVEF bis in den Normbereich, Kinetikstörungen waren nicht mehr nachweisbar.

Bei Patient Nummer 30 mit koronarer Zweigefäßerkrankung, Zustand nach Myokardinfarkt, AICD-Implantation und leicht eingeschränkter LVEF wurde erst in dritter Linie, nach Chemotherapien mit Gemcitabin/Docetaxel und Trabectedin, eine Therapie mit Doxorubicin/Dacarbacin und Dexrazoxan durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt bestanden bereits pulmonale und pleurale Metastasen. Nach 2 Zyklen (kumulative Anthrazyklindosis 120 mg/m<sup>2</sup>) zeigte sich bildgebend ein Progress, so dass die Therapie erneut umgestellt wurde. Es fanden sich auch im Verlauf keine Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Patient 27 hat retrospektiv betrachtet keine echte Indikation für eine primäre kardioprotektive Prophylaxe mit Dexrazoxan gehabt, sie aber trotzdem erhalten. Nach eigenanamnestischen Angaben bestand bei dem Patienten bei Chemotherapiebeginn eine koronare Herzerkrankung. Es wurde trotz einer im Normbereich liegenden LVEF und ohne relevante echokardiographisch nachweisbare kardiale Vorschäden für die primäre Komedikation mit Dexrazoxan entschieden. Die applizierte Doxorubicin-Gesamtdosis lag nach Therapie bei 525 mg/m<sup>2</sup>. Echokardiographisch zeigten sich keine Veränderungen, die LVEF lag weiterhin im Normbereich. Retrospektiv betrachtet bestand (wie bereits erwähnt) keine Indikation der primären Gabe von Dexrazoxan, die koronare Herzerkrankung ließ sich auch im Nachhinein durch keine Befunde bestätigen.

Die applizierte kumulative Anthrazyklindosis in der Gruppe der primär-prophylaktisch mit Dexrazoxan behandelten Patienten betrug im Median 325 mg/m<sup>2</sup> [120 – 525 mg/m<sup>2</sup>]. Durch diese Therapie wurde eine mediane progressionsfreie Zeit von 13 Monaten [0 – 24, bzw. 8+ Monate; 95 % Konfidenzintervall 5,2 – 20,8 Monate] erreicht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit ab Beginn der Dexrazoxan einschliessenden Therapie betrug 22,6 Monate (78, 7, 8+, 17+, 3+ Monate; Mittelwert 22,6 Monate), wobei drei der fünf Patienten zum Auswertungszeitpunkt am Leben waren.

### **1.10.3.2 Dexrazoxan nach Anthrazyklinvorbehandlung: Gruppe 2a**

Elfmal erhielten Patienten nach Anthrazyklinvorbehandlung Dexrazoxan ab dem ersten Zyklus einer erneuten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie. Dexrazoxan wurde im Median ab einer kumulativen Doxorubicindosis von 450 mg/m<sup>2</sup> [240 – 850 mg/m<sup>2</sup>] verabreicht. Die Komedikation erfolgte im Median für 5 Zyklen [1-21 Zyklen].

Bei diesen Patienten gingen der hier ausgewerteten Therapie mit dem Anthrazyklin und Dexrazoxan als Komedikation ein bis drei weitere Chemotherapielinien voraus. Alle Patienten hatten im Vorfeld mindestens eine Chemotherapie mit einem Anthrazyklin und Ifosfamid als Monosubstanzen oder im Rahmen einer Kombinationschemotherapie erhalten. Fünf Patienten waren zusätzlich mit Dacarbacin, drei Patienten mit Trabectedin und ein Patient mit Gemcitabin/Docetaxel vorbehandelt. Im Median betrug das progressionsfreie Überleben unter bzw. nach den vorangegangenen (dexrazoxan-freien) anthrazyklinhaltigen Therapien 13 Monate [3 -25 Monate]. Drei Vortherapien flossen nicht in diese Angabe ein: eine Therapie erfolgte adjuvant, zwei Therapien wurden aufgrund einer ifosfamidinduzierten Encephalopathie nach 2 Zyklen umgestellt. Das Intervall zwischen Erstdiagnose des Sarkomes und Einleitung der Therapie mit Dexrazoxan in der Komedikation lag im Median bei 33 Monaten [8 – 137 Monate]. Das mediane Intervall zwischen Metastasierung und Beginn der Therapie lag bei 26,5 Monaten [10 – 105 Monate].

Das mediane PFS ab Beginn der Dexrazoxan enthaltenden Chemotherapie lag bei 7 Monaten [0 – 22 Monate; 95 % Konfidenzintervall 3,7 – 10,2 Monate].

Nr	Chemo 1	Ergebnis		Chemo 2	Ergebnis		Chemo 3	Ergebnis		Chemo 4	Ergebnis		Dexrazoxan			
			Monate			Monate			Monate			Monate	ab Chemo	ab Zyklus	Zyklen	ab Dosis mg/m <sup>2</sup>
6	Epi/ifo	PR	11	Doxo/DTIC	CR	18							2	1	10	360
7	Doxorubicin	SD	3	Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	16	Doxo/DTIC	SD	7	4	1	5	850
8	Epi/ifo	SD	n.a.	Doxo/DTIC	PR	16	Trofostamid	SD	5	Doxo/DTIC	SD	7	4	1	6	570
12	Epi/ifo	PR	11	Cyclo/Topo	PD		Doxo/DTIC	PD					3	1	2	300
14	Epi/ifo	PR	n.a.	Doxo/DTIC	PR	6	Doxo/DTIC	PD					3	1	1	480
17	VAIA adjuvant	n.a.		Doxo/DTIC	SD	3							2	1	4	240
21	Epi/ifo	SD	7	Doxo/DTIC	PD								2	1	2	470
22	Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	15	Trabectedin	SD	13	Doxo/DTIC	SD	6	4	1	6	450
24	Doxo/DTIC	PR	25	Ifosfamid	PD		Gem/Doce	PD		Doxo/DTIC	PR	22	4	1	21	600
26	Doxorubicin	SD	13	Ifosfamid	PD		Trabectedin	SD	10	Doxo/DTIC	SD	6+	4	1	6	450
28	Epi/ifo	PR	13	Trabectedin	PD		Doxo/DTIC	SD	5+				3	1	5	240

Tabelle 8: Patientengruppe 2a

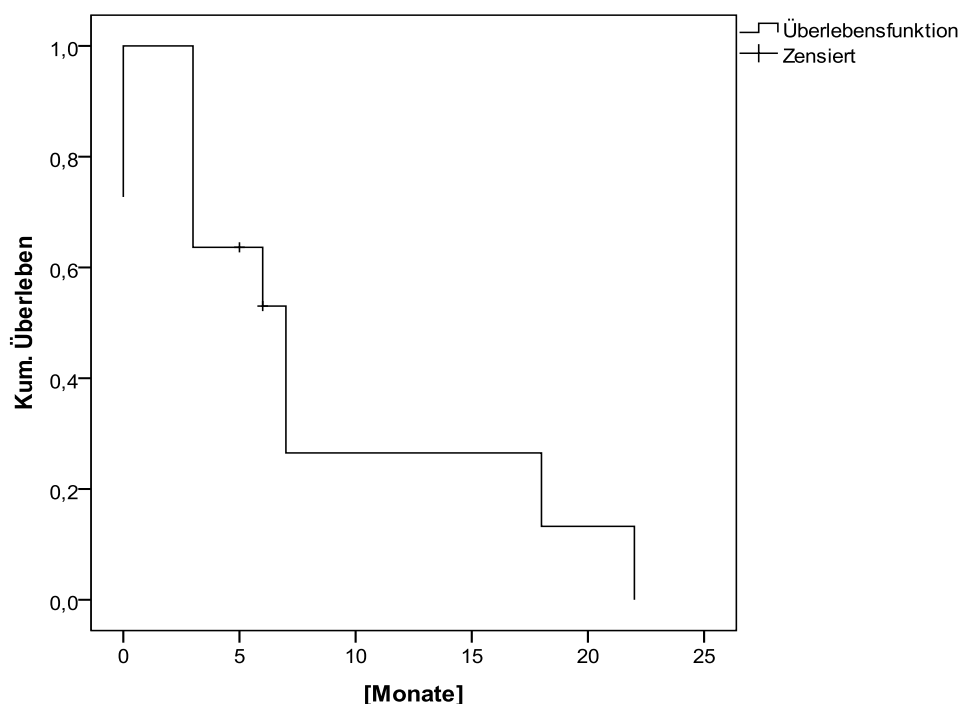


Fig. 8: PFS Patientengruppe 2a

### 1.10.3.3 Dexrazoxan nach Anthrazyklinvorbehandlung: Gruppe 2b

Achtzehnmal erhielten Patienten Dexrazoxan ab Erreichen einer bestimmten kumulativen Anthrazyklindosis. Bei diesen Patienten wurde sich sozusagen innerhalb einer laufenden Therapie mit Doxorubicin/Dacarbacin für die zusätzliche Gabe von Dexrazoxan entschieden, im Median ab einer kumulativen Doxorubicindosis von 450 mg/m<sup>2</sup> [260 – 585 mg/m<sup>2</sup>], egal ob gerade die Erst- oder bereits die Viertlinientherapie durchgeführt wurde. Im Median erfolgte die Komedikation mit Dexrazoxan für 3,5 Zyklen [1 – 10 Zyklen]. Das mediane progressionsfreie Überleben durch diese Chemotherapie betrug 13 Monate [3 – 25 Monate; 95% Konfidenzintervall 8,8 – 17,2

Monate], ab Beginn der Gabe von Dexrazoxan 9 Monate [2 – 21 Monate; 95 % Konfidenzintervall 2,1 – 15,9 Monate].

Elfmal konnte eine Krankheitsstabilisierung und siebenmal eine partielle Remission erreicht werden. Bei drei Patienten hält das Therapieansprechen zum Auswertungszeitpunkt seit 16, 18 beziehungsweise 20 Monaten an.

Nr	Chemo 1	Ergebnis	Chemo 2		Chemo 3		Chemo 4		Dexrazoxan							
			Monate	Ergebnis	Monate	Ergebnis	Monate	Ergebnis	Monate	ab Chemo	ab Zyklus	Zyklen	ab Dosis mg/m <sup>2</sup>			
2	Epi/ifo	PR	19	Doxo/DTIC	SD	16						2	5	1	556	
3	Epi/ifo	PR	47	Doxo/DTIC	SD	14						2	5	2	420	
4	Doxo/ifo	PD		Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	8			3	5	2	420	
5	Epi/ifo	PD		Doxo/DTIC	PR	7						2	7	3	540	
7	Doxorubicin	SD	3	Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	16	Doxo/DTIC	SD	7	3	5	7	500
9	Doxo/ifo	PD		Gem/Doce	PD		Doxo/DTIC	SD	7			3	3	4	290	
10	Eto/ifo/Doxo	SD	9	Ifosfamid	PD		Doxo/DTIC	SD	12			3	5	5	500	
11	Epi/ifo	PR	n.a.	Doxo/DTIC	CR	20	Doxo/DTIC	SD	3			3	3	2	455	
13	Epi/ifo	SD	n.a.	Doxo/DTIC	SD	13	Doxo/DTIC	SD	7			3	3	4	585	
15	Doxo/DTIC	SD	20+									1	5	1	260	
16	Trofosfamid	PD		Doxo/DTIC	PR	9						2	7	4	420	
18	Epi/ifo	SD	6	Doxo/DTIC	SD	6						2	3	6	360	
19	Doxo/DTIC	SD	16									1	7	2	450	
20	Doxo/ifo	SD	5	Trofosfamid	PD		DTIC	SD	6	Doxo/DTIC	SD	13	4	7	6	510
24	Doxo/DTIC	PR	25	Ifosfamid	PD		Gem/Doce	PD		Doxo/DTIC	PR	22	1	7	2	450
25	Trofosfamid	SD	18	Doxo/DTIC	SD	20						2	7	10	450	
31	Gem/Doce	SD	20+	Doxo/DTIC	PR	18+						2	5	4	300	
32	Doxo/DTIC	PR	16+									1	7	2	450	

Tabelle 9: Patientengruppe 2b

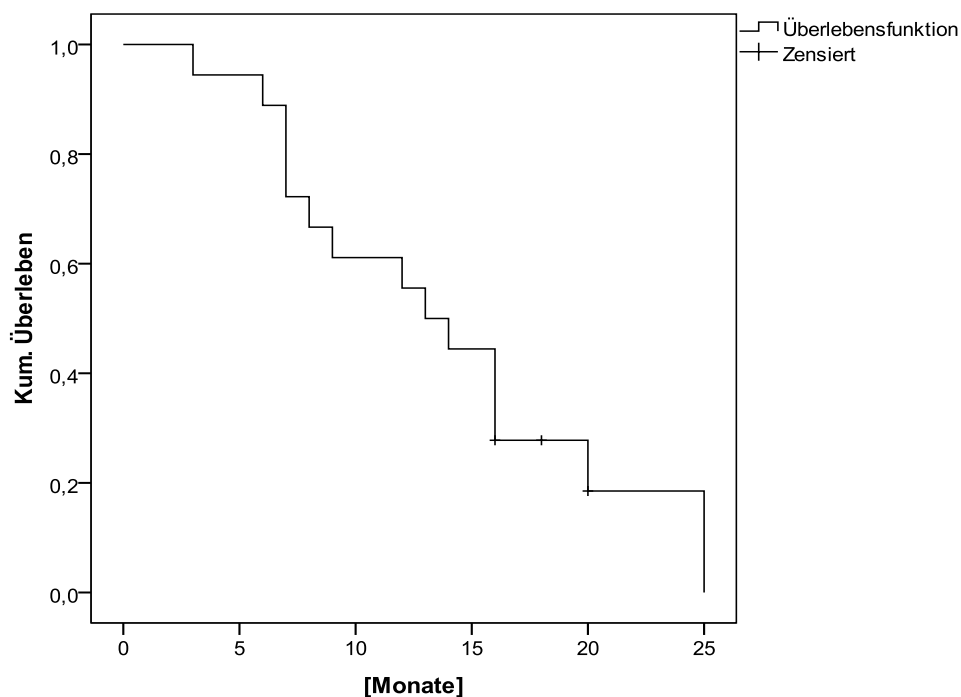


Fig. 9: progressionsfreies Überleben Patientengruppe 2b

### 1.10.3.4 Sonderfälle Patienten 7 und 24

Zwei Patienten (Nummer 7 und 24) erhielten zweimalig eine Chemotherapie mit Doxorubicin/Dacarbacin einschließlich der Komedikation mit Dexrazoxan und werden deshalb an dieser Stelle gesondert erläutert. Diese Patienten erhielten Dexrazoxan in einer ersten Therapie unabhängig von der Anzahl vorangegangener Zyklen ab Erreichen einer bestimmten kumulativen Anthrazyklindosis und in einer zweiten Therapie primär ab dem ersten Zyklus der neu eingeleiteten Therapie.

Nr	Dexrazoxan			Anthrazykline		Herzschädigung		EF		Ergebnis	
	ab Chemo	ab Zyklus	Zyklen	vorher mg/m <sup>2</sup>	nachher mg/m <sup>2</sup>	vorher	nachher	vorher %	nachher %		Monate
7	3	5	7	500	850	diastolische Relaxationsstörung, MI I°	idem	68	66	PR	16
7	4	1	5	850	1125	diastolische Relaxationsstörung, MI I°	idem, MI II°, TI°	65	73	SD	7
24	1	7	2	450	600	diastolische Relaxationsstörung	idem, geringe LVH	77	>60	PR	25
24	4	1	21	600	1860	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH	idem	56	50	PR	22

Tabelle 10: Übersicht Patienten 7 und 24

Patient 7 erhielt als Erstlinientherapie Doxorubicin mono mit dem Ergebnis einer stabilen Erkrankung für 3 Monate. Die folgende Therapie mit Hochdosis-Ifosfamid wurde bei Nachweis eines Progresses nach 2 Zyklen beendet. In der Drittlinientherapie wurde die Chemotherapie mit Doxorubicin/Dacarbacin eingeleitet. Bei Erreichen einer kumulativen Doxorubicindosis von 500 mg/m<sup>2</sup> wurde die Komedikation mit Dexrazoxan begonnen. Die kumulative Doxorubicindosis nach Abschluss der Therapie betrug 850 mg/m<sup>2</sup>. Es wurde eine partielle Remission für 16 Monate erreicht. Aufgrund des guten Therapieansprechens und der guten Verträglichkeit der Therapie wurde bei Progress der Grunderkrankung erneut für die Durchführung der Chemotherapie mit Doxorubicin/Dacarbacin entschieden, diesmal vom ersten Zyklus an mit Dexrazoxan. Ergebnis war eine stabile Erkrankungssituation für weitere 7 Monate, die kumulative Doxorubicindosis nach Therapie lag bei 1125 mg/m<sup>2</sup>. Kardiale Vorerkrankungen bestanden nicht, die LVEF lag vor und nach Therapie im Normbereich.

Patient 24 erhielt bereits in der Erstlinienchemotherapie Doxorubicin/Dacarbacin, ab einer kumulativen Doxorubicindosis von 450 mg/m<sup>2</sup> wurde zusätzlich für 2 Zyklen Dexrazoxan appliziert. Ergebnis war eine partielle Remission für 25 Monate. Folgende Therapieversuche mit Hochdosis-Ifosfamid und der Kombination Gemcitabin/Docetaxel mussten jeweils nach 2 Zyklen bei Nachweis einer Krankheitsprogression abgebrochen werden. Aufgrund der langen progressionsfreien Zeit unter der anthrazyklinhaltigen

Therapie wurde sich trotz einer kumulativen Doxorubicindosis von 600 mg/m<sup>2</sup> erneut für die Therapie mit Doxorubicin/Dacarbacin entschieden. Kardiale Vorerkrankungen bestanden nicht. Die echokardiographischen Verlaufsuntersuchungen zeigten einen klinisch nicht relevanten Abfall der LVEF schon vor Beginn der zweiten anthrazyklinhaltigen Therapie von initial 77 auf 56 %. Der Patient wurde für weitere 21 Zyklen bis zu einer kumulativen Doxorubicindosis von 1860 mg/m<sup>2</sup> unter Komedikation mit Dexrazoxan behandelt. Es konnte wiederum ein langes progressionsfreies Überleben von 22 Monaten erzielt werden. Nach Therapieabschluss wurde eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 50 % dokumentiert. Den Abfall nach der ersten Therapie führen wir auf die Anthrazykline zurück, die ohne Kardioprotektion verabreicht worden waren - unter Komedikation mit Dexrazoxan blieb die LVEF stabil, es entwickelte sich keine klinisch manifeste Herzinsuffizienz.

#### **1.10.3.5 Patientengruppen 2a und 2b zusammengefasst**

Im Median wurde Dexrazoxan ab einer kumulativen Anthrazyklindosis von 450 mg/m<sup>2</sup> [240 – 585 mg/m<sup>2</sup>] angewendet. Vor Behandlungsbeginn bestanden bei diesen Patienten keine klinisch relevanten Herzschiäden. Elfmal wurden prätherapeutisch eine diastolische Relaxationsstörung, siebenmal eine geringgradige linksventrikuläre Hypertrophie, achtmal Klappeninsuffizienzen ersten bis zweiten Grades, zweimal eine pulmonale Hypertonie und je einmal Rechtsherzbelastungszeichen oder chronisches Vorhofflimmern beschrieben. Bei zwölf Patienten konnten Normalbefunde erhoben werden. Die LVEF betrug vor Therapiebeginn im Median 65,5 % [54 – 77 %].

Die verabreichte kumulative Anthrazyklindosis (Doxorubicin) entsprach zum Zeitpunkt der Auswertung im Median 750 mg/m<sup>2</sup> [330 – 1860 mg/m<sup>2</sup>].

Das mediane progressionsfreie Überleben ab Beginn der Dexrazoxan enthaltenden Chemotherapie betrug 9 Monate [0 – 25 Monate; 95 % Konfidenzintervall 1,5 – 16,5 Monate], das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der Komedikation mit Dexrazoxan 17 Monate [1 – 60+ Monate; 95 % Konfidenzintervall 12 – 22 Monate].

Nr	Anthrazyklindosis		Herzschädigung		LVEF	
	vor Dexrazoxan mg/m <sup>2</sup>	nachher mg/m <sup>2</sup>	vor Therapie	nach Therapie	vorher %	nachher %
2	556	631	nein	nein	67	77
3	420	600	nein	diastolische Relaxationsstörung	70	67
4	420	570	diastolische Relaxationsstörung, TI I°	idem + MI I°	65	66
5	540	795	nein	diastolische Relaxationsstörung	71	66
6	360	1110	Z.n. Operation und Radiatio einer retrokardialen Metastase, geringe LVH, MI I°, regionale Hypokinesien	idem	65	64
7	500	1125	diastolische Relaxationsstörung, MI I°	idem + MI II°, TI°	68	73
8	570	1020	diastolische Relaxationsstörung	idem + geringe LVH, globale Hypokinesie	60	67
9	290	590	MI I°, TI I°	idem + globale Hypokinesie, diastolische Relaxationsstörung	73	69
10	500	800	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH	idem	63	57
11	455	675	nein	nein	57	61
12	300	400	nein	globale Hypokinesie	69	48
13	585	810	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH	idem	55	64
14	480	555	nein	kein Echo	56	
15	260	330	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH	idem + globale Hypokinesie	66	52
16	420	720	nein	nein	70	70
17	240	490	nein	nein	57	66
18	360	780	diastolische Relaxationsstörung, MI I°, TI I°	idem	74	69
19	450	600	diastolische Relaxationsstörung	idem	75	64
20	510	945	diastolische Relaxationsstörung, MI I°, pulmonale Hypertonie, geringe LVH	idem	66	63
21	470	620	nein	nein	60	60
22	450	810	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH, Vorhofflimmern, MI I°, TI I°	kein Echo	56	
24	450	1860	diastolische Relaxationsstörung	idem + geringe LVH	77	50
25	450	1200	pulmonale Hypertonie, MI I°, TI II°, Rechtsherzbelastung	idem	61	64
26	450	900	nein	nein	55	60
28	240	540	geringe LVH, diastolische Relaxationsstörung	idem	64	67
31	300	600	nein	nein	70	58
32	450	600	nein	nein	54	51

Tabelle 11: Patientengruppen 2a und 2b zusammengefasst

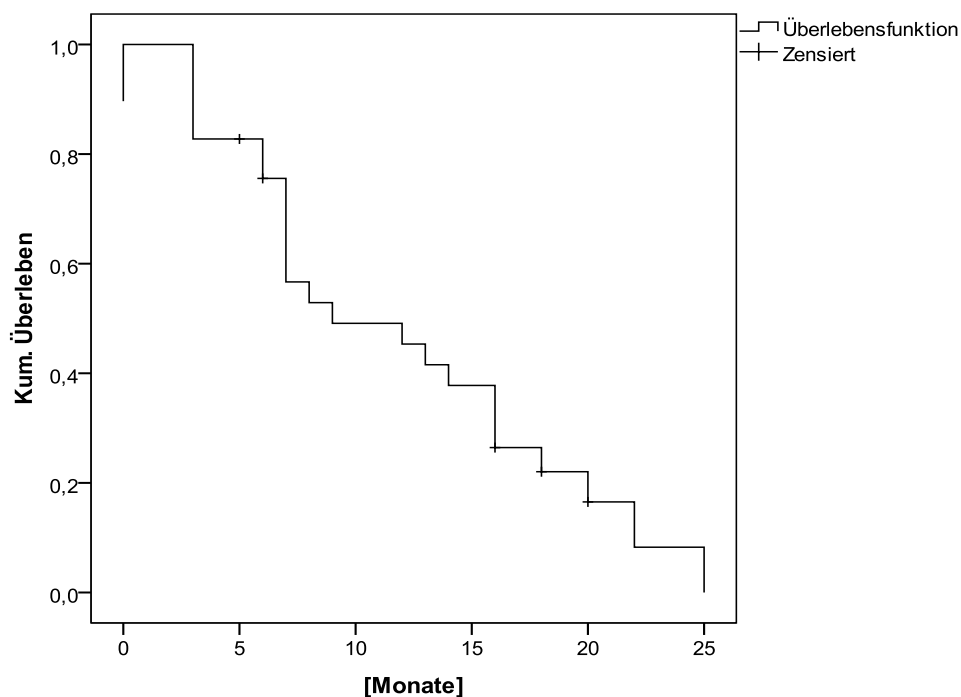


Fig. 10: PFS Patientengruppen 2a und 2b

Von 25 der 27 Patienten aus Gruppe 2 lagen für diese Auswertung Echokardiographien nach Therapieende vor. Die mediane LVEF betrug nach Abschluss der Therapie 64 % [48 – 77 %].

Bei 12 der 25 Patienten kam es im Therapieverlauf und follow-up zu keinem messbaren Abfall der LVEF. Bei den anderen auswertbaren 13 Patienten kam es im Median zu einem Abfall der LVEF um 5 Prozentpunkte [1 – 27 Prozentpunkte].

Bei vier Patienten wurden echokardiographische Veränderungen unter oder nach anthrazyklinhaltigen Chemotherapien im Sinne von neuen Hypokinesien und/oder Abfall der LVEF um mehr als zehn Prozentpunkte während der Therapien als anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie gewertet. Bei diesen Patienten traten auch im Nachbeobachtungszeitraum keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz auf.

Bei drei dieser vier Patienten waren die genannten echokardiographischen Veränderungen bereits vor der zusätzlichen Gabe von Dexrazoxan in Kombination zur Fortführung einer bereits begonnenen Chemotherapie nachzuweisen und nahmen unter der dexrazoxanhaltigen Therapie nicht mehr zu. Bei diesen Patienten muss davon ausgegangen werden, dass bei bereits bestehender anthrazyklininduzierter Kardiomyopathie Dexrazoxan trotz Gabe weiterer Anthrazykline die Progression der Kardiomyopathie verhinderte und somit die Therapiefortführung ermöglichte.

Lediglich bei einer Patientin wurde ein signifikanter Abfall der LVEF unter kardioprotektiver Therapie mit Dexrazoxan nachgewiesen. Bei dieser Patientin (Nummer 12) entwickelte sich eine Kardiomyopathie nach Applikation einer kumulativen Doxorubicindosis von 400 mg/m<sup>2</sup>. Nach einer anthrazyklinhaltigen Vortherapie (kumulative Dosis 300 mg/m<sup>2</sup>) und normaler Echokardiographie erhielt die Patientin zwei Zyklen Doxorubicin/Dacarbacin mit Dexrazoxan. Im Anschluss zeigten sich echokardiographisch eine klinisch nicht relevante globale Hypokinesie und ein Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion um 21 Prozentpunkte; die Therapie wurde bei Nachweis einer Krankheitsprogression beendet.

Bei Patient Nummer 9 sah man bei einer echokardiographischen Verlaufskontrolle unter einer Therapie mit Anthrazyklinen ohne Dexrazoxan (Anthrazyklindosis zu diesem Zeitpunkt 290 mg/m<sup>2</sup>) eine neu aufgetretene globale Hypokinesie. Daraufhin wurde die anthrazyklinhaltige Chemotherapie um Dexrazoxan erweitert und zusätzlich eine Therapie mit einem ACE-Hemmer eingeleitet. Die Chemotherapie wurde fortgeführt



(kumulative Anthrazyklindosis 590 mg/m<sup>2</sup>), die LVEF blieb bis Therapieende stabil im Normbereich. Nach 22 Monaten fand sich bei klinisch zunehmender Belastungsdyspnoe entsprechend NYHA II-III ein deutlicher Abfall der LVEF um 25 Prozentpunkte. Gleichzeitig wurde aber eine fulminante Progression monströser Lungenmetastasen nachgewiesen, an der der Patient kurzfristig verstarb, so dass letztendlich nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob die Dyspnoe Zeichen einer symptomatischen Herzinsuffizienz oder Folge der fortgeschrittenen Metastasierung war.

Bei Patientin Nummer 15 fiel unter laufender anthrazyklinhaltiger Chemotherapie ein Abfall der LVEF auf. Ab diesem Zeitpunkt (kumulative Anthrazyklindosis 260 mg/m<sup>2</sup>) wurde die Therapie mit Dexrazoxan kombiniert. 6 Monate nach Therapieende (kumulative Anthrazyklindosis 330 mg/m<sup>2</sup>) wurde zusätzlich eine globale Hypokinesie diagnostiziert, die LVEF blieb mittelgradig eingeschränkt. Die Patientin litt nicht unter klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Patient Nummer 24 ist schon gesondert erläutert worden. Nach einer anthrazyklinhaltigen Vortherapie (ohne begleitende Gabe von Dexrazoxan, kumulative Anthrazyklindosis 450 mg/m<sup>2</sup>) war die LVEF von 77 auf 56 % gesunken. Dennoch erhielt der Patient weitere 21 Zyklen Chemotherapie mit Doxorubicin/Dacarbacin in Kombination mit Dexrazoxan bis zu einer kumulativen Doxorubicindosis von 1860 mg/m<sup>2</sup>; die LVEF am Ende der Therapie lag bei 50 %.

Von zwei Patienten gibt es keine Echokardiographie nach Abschluss der Therapie. Bei einem Patienten (Nummer 14) wurde die Therapie mit Doxorubicin/Dacarbacin und Dexrazoxan als ultima ratio bei Nachweis einer massiven Krankheitsprogression und schlechtem Performancestatus durchgeführt; der Patient verstarb nach einem Zyklus an den Folgen seiner metastasierten Grunderkrankung. Bei dem anderen Patienten (Nummer 22) gibt es lediglich eine Echokardiographie kurz vor Therapieende mit Nachweis einer im unteren Normbereich liegenden LVEF.

#### **1.10.4 Nachbeobachtung**

Die in den bisherigen Tabellen angegebenen Daten zu den echokardiographischen Untersuchungen nach Therapie beziehen sich auf Untersuchungen, die in engem zeitlichem Zusammenhang zu den Therapien erfolgt sind. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über später erhobene Daten, also Verlaufskontrollen Monate oder Jahre nach Beendigung der Dexrazoxan enthaltenden Chemotherapie. Diese Daten sind unvollständig; es gab nur von neun Patienten Echokardiographien im Nachbeobachtungszeitraum. Bei den anderen Patienten wurden im Rahmen dieser Arbeit die Patientenakten überprüft, ob es klinische Hinweise auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz im weiteren Verlauf gab.

Ein Patient (Nummer 6) entwickelte nach einem Beobachtungszeitraum von 21 Monaten nach der letzten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie (Gesamtdosis 1110 mg/m<sup>2</sup>) eine klinisch manifeste, vermutlich anthrazyklininduzierte dilatative Kardiomyopathie mit einem Rückgang der LVEF um 29 Prozentpunkte. Nach Einleitung einer Herzinsuffizienztherapie (ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretikum) wurde nach weiteren 9 Monaten eine verbesserte LVEF nachgewiesen; klinisch blieb der Patient stabil mit einer chronischen Belastungsdyspnoe (NYHA II).

Die vier Patienten (Nummer 9, 12, 15 und 24), bei denen die echokardiographischen Veränderungen im Sinne von neu aufgetretenen Hypokinesien und/oder Abfall der LVEF um mehr als 10 Prozentpunkte während der Therapie als anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie gewertet wurden, blieben auch im Nachbeobachtungszeitraum ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Ein Patient (Nummer 14) verstarb unmittelbar nach Therapie, so dass keine weiteren Angaben möglich sind.

Nr	Herzschädigung		LVEF		Nachbeobachtung		
	vor Therapie	nach Therapie	vorher %	nachher %	Echokardiographie	klinische Hinweise auf Herzinsuffizienz 1-ja, 2- nein	Intervall Ende CHT → Tod in Monaten
1	Vorhofflimmern, geringe pulmonale Hypertonie, MI I°	idem, zusätzlich geringe rechtsatriale Dilatation, LVH	65	66	Echo 75 Monate nach Therapie: LVEF 63%, sonst Befund idem	2	76
2	nein	nein	67	77		2	16
3	nein	diastolische Relaxationsstörung	70	67		2	12
4	diastolische Relaxationsstörung, TI I°	idem + MI I°	65	66		2	5
5	nein	diastolische Relaxationsstörung	71	66		2	5
6	Z.n. Operation und Radiatio einer retrokardialen Metastase, geringe LVH, MI I°, regionale Hypokinesien	idem	65	64	Echo 21 Monate nach Therapie: LVEF 35% + biventrikuläre Dilatation - Beginn ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretikum Echo 30 Monate nach Therapie: LVEF 45%	1	30
7	diastolische Relaxationsstörung, MI I°	idem, MI II°, TI°	68	73		2	15
8	diastolische Relaxationsstörung	idem + geringe LVH, globale Hypokinesie	60	67		2	15
9	MI I°, TI I°	idem + globale Hypokinesie, diastolische Relaxationsstörung	73	69	Echo 14 Monate nach Therapie: LVEF 44%, sonst Befund idem	2	14
10	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH	idem	63	57	Echo 11 Monate nach Therapie: LVEF 58%, sonst Befund idem	2	12
11	nein	nein	57	61		2	8
12	nein	globale Hypokinesie	69	48		2	2
13	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH	idem	55	64	Echo 11 Monate nach Therapie: LVEF 67%, sonst Befund idem	2	20
14	nein		56				0
15	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH	idem + überregionale Hypokinesie	66	52	Echo 6 Monate nach Therapie: LVEF 50%, sonst Befund idem	2	17+
16	nein	nein	70	70	Echo 5 Monate nach Therapie: LVEF 70%, sonst Befund idem	2	9
17	nein	nein	57	66		2	18+
18	diastolische Relaxationsstörung, MI I°, TI I°	diastolische Relaxationsstörung, MI I°, TI I°	74	69		2	1
19	diastolische Relaxationsstörung	idem	75	64		2	17+
20	diastolische Relaxationsstörung, MI I°, pulmonale Hypertonie, geringe LVH	idem	66	63	Echo 6 Monate nach Therapie: LVEF >60%, sonst Befund idem, intermittierend Vorhofflattern	2	8+
21	nein	nein	60	60		2	1
22	diastolische Relaxationsstörung, geringe LVH, Vorhofflimmern, MI I°, TI I°		56			2	6
23	KHK-1, intermittierend Vorhofflimmern		56			2	3
24	diastolische Relaxationsstörung	idem + geringe LVH	77	50		2	14+
25	pulmonale Hypertonie, MI I°, TI II°, Rechtsherzbelastung	idem	61	64		2	27+
26	nein	nein	55	60		2	2+
27	diastolische Relaxationsstörung, MI I°, TI I°, PI I°	idem	64	67		2	1+
28	geringe LVH, diastolische Relaxationsstörung	idem	64	67		2	2+
29	V.a. KHK, hypertensive Herzerkrankung, diastolische Relaxationsstörung	diastolische Relaxationsstörung	43	61	Echo 10 Monate nach Therapie: LVEF 61%, + MI I°, TI I°	2	14+
30	KHK-2, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. AICD-Implantation		50			2	2+
31	nein	nein	70	58		2	11+
32	nein	nein	54	51		2	10+

Tabelle 12: Nachbeobachtungszeitraum

### 1.10.5 Outcome

Bei 28 Patienten trat im Median nach 12 Monaten [0 – 146 Monate] eine Metastasierung auf. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 13 Patienten am Leben, 19 verstorben. Die applizierte mediane kumulative Anthrazyklindosis lag im gesamten Patientenkollektiv bei 610 mg/m<sup>2</sup> (Patientengruppe 1: 325 mg/m<sup>2</sup> [120 – 525 mg/m<sup>2</sup>], Patientengruppe 2: 750 mg/m<sup>2</sup> [330 – 1860 mg/m<sup>2</sup>]). Das mediane Gesamtüberleben ab Erstdiagnose des Sarkomes lag bei 57 Monaten [11 - 216+ Monate; 95 % Konfidenzintervall: 37,7 - 76,3 Monate], das OS ab Auftreten von Metastasen bei 47 Monaten [8 – 132+ Monate; 95 % Konfidenzintervall: 29,3 - 64,7 Monate].

Nr	Erstdiagnose → Metastasierung Intervall in Monaten	Tod? 1-ja, 2-nein	Erstdiagnose → Tod Intervall in Monaten	Metastasen → Tod Intervall in Monaten
1	17	1	120	
2	146	1	208	62
3		1	66	
4	5	1	19	14
5	12	1	34	22
6	1	1	57	56
7	0	1	48	48
8	1	1	48	47
9	5	1	24	19
10	11	1	36	25
11	1	1	36	35
12	33	1	55	22
13	8	1	55	47
14	0	1	11	11
15	17	2	38+	21+
16	84	1	120	33
17	13	2	85+	72+
18	0	1	14	14
19	0	2	24+	24+
20	63	2	156+	84+
21		1	13	
22	38	1	97	59
23	13	1	21	8
24	0	2	66+	66+
25	84	2	216+	132+
26	33	2	143+	110+
27	15	2	39+	24+
28	13	2	38+	25+
29	0	2	18+	18+
30	2	2	14+	12+
31		2	57+	
32	37	2	54+	17+

Tabelle 13: Outcome

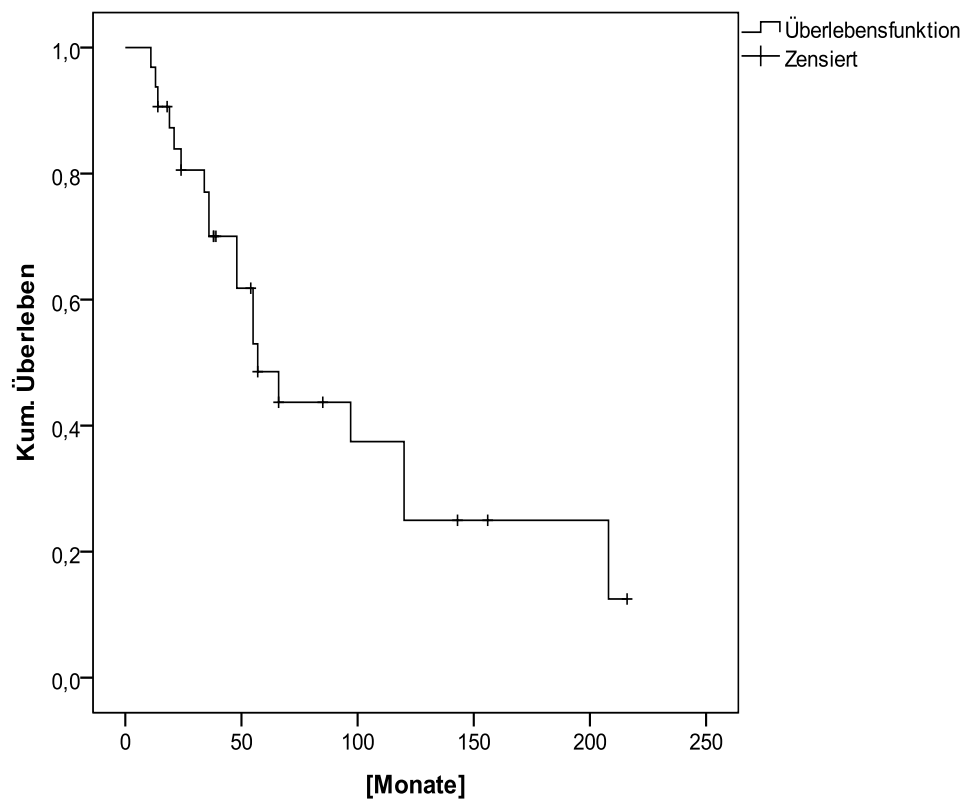


Fig. 11: Gesamtüberleben zwischen Erstdiagnose der Tumorerkrankung und Tod bzw. letztem Kontakt

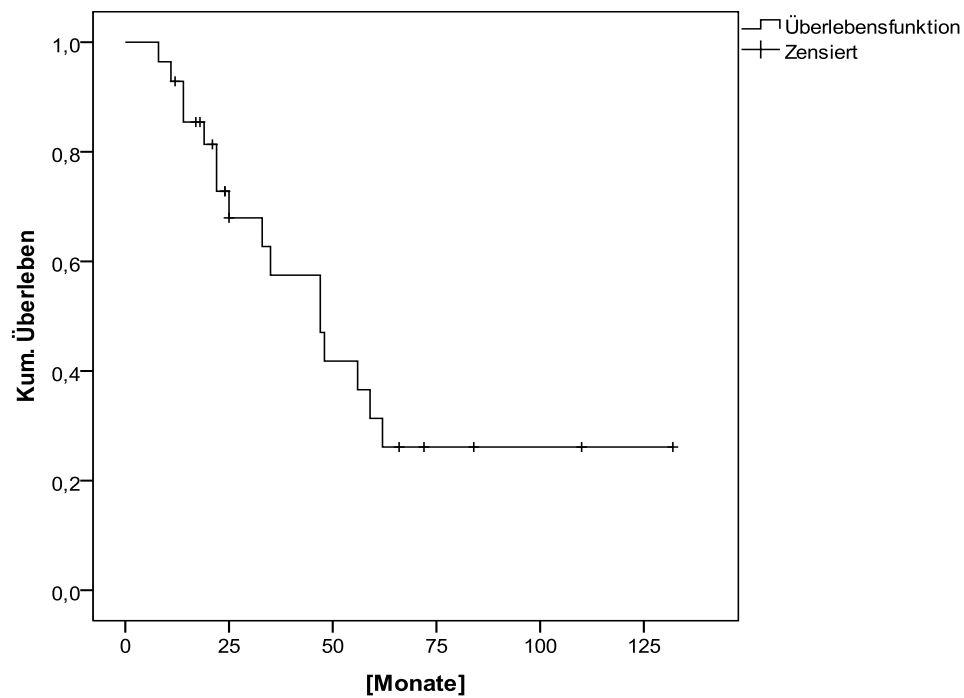


Fig. 12: Gesamtüberleben ab Metastasierung bis Tod bzw. letztem Kontakt

## 1.11 Auswertung des eigenen Patientenkollektivs: Zusammenfassung

Es wurden die Daten von 32 Patienten ausgewertet, die bezüglich Primärlokalisierung, Entität, Erkrankungsgipfel und Metastasierung eine typische Population von Personen widerspiegelt, die am Weichgewebssarkom erkrankt ist.

25 der 32 Patienten erhielten als Erstlinientherapie eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) ab Beginn der Erstlinienchemotherapie betrug 11 Monate [0 – 47 Monate, 95 % Konfidenzintervall 5,9 – 16,1 Monate]. Bei 24 Patienten (davon 21 Patienten mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie) konnte durch die Erstlinientherapie mindestens eine stabile Erkrankung (SD) oder sogar eine partielle Remission (PR) erreicht werden („clinical benefit rate“ [CBR] = SD+PR+CR für alle Erstlinientherapien 75 %; für die anthrazyklinhaltigen Erstlinienchemotherapien 84 %). Das Gesamtüberleben (OS) ab Beginn der Erstlinienchemotherapie betrug für alle Patienten im Median 46 Monate [7 - 117 Monate; 95 % Konfidenzintervall: 30,2 – 61,8 Monate].

Eine Zweitlinienchemotherapie erhielten insgesamt 27 der 32 Patienten (84,4 %), 16 von ihnen eine anthrazyklinhaltige. Für alle auswertbaren Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten hatten, betrug das mediane PFS 6 Monate [0 – 24 Monate; 95 % Konfidenzintervall 1,0 – 11,1 Monate]. Bei 16 der 27 Patienten (davon 15 Patienten mit anthrazyklinhaltiger Chemotherapie) wurde durch die Zweitlinienchemotherapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreicht (CBR für alle Zweilinietherapien 59 %; für die anthrazyklinhaltigen 93,8 %). Für die Patienten, die mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreicht haben, lag das mediane PFS bei 14 Monaten [3 – 24 Monate, 95 % Konfidenzintervall: 10,1 – 17,9 Monate].

Insgesamt 16 der 32 Patienten (50 %) erhielten eine Drittlinienchemotherapie, 11 von ihnen eine anthrazyklinhaltige. Für alle Patienten, die eine Drittlinienchemotherapie erhalten hatten, betrug das mediane PFS ab Einleitung der Therapie 7 Monate [0 – 16 Monate; 95 % Konfidenzintervall 5,2 – 8,8 Monate]. Bei 12 Patienten, davon 8 mit anthrazyklinhaltiger Therapie, wurde eine stabile Erkrankung oder eine partielle Remission erreicht (CBR für alle Patienten mit Drittlinienchemotherapie 75 %; für

Patienten mit anthrazyklinhaltiger Therapie 72,7 %). Für die Patienten, die mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreicht haben, lag das mediane PFS bei 8 Monaten [3 – 16 Monate; 95 % Konfidenzintervall: 3,7 – 12,2 Monate].

Nur 6 der insgesamt 32 Patienten erhielten eine Viertlinienchemotherapie. Sie wurden alle mit Doxorubicin/Dacarbacin behandelt. Das mediane Intervall zwischen Erstdiagnose und Beginn dieser Therapie lag bei 60,5 Monaten [25 - 137 Monate], zwischen Feststellung der Metastasierung und Einleitung der Therapie bei 41,5 Monaten [25 – 105 Monate]. Bei allen Patienten konnte mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreicht werden. Von diesen 6 Patienten sind zum Erhebungszeitpunkt 3 Patienten am Leben. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 7 Monaten [6 – 22 Monate; 95 % Konfidenzintervall: 5,9 – 8,0 Monate].

Die Komedikation mit Dexrazoxan erfolgte mit dem Ziel der Kardioprotektion im ausgewerteten Patientenkollektiv ausschließlich im Rahmen von Kombinationschemotherapien mit Doxorubicin und Dacarbacin. Dexrazoxan wurde überwiegend in der Zweit- und Drittlinien-Chemotherapie, zum Teil aber auch in der Erst- und Viertlinientherapie eingesetzt. Bei keinem der ausgewerteten Patienten wurde die dexrazoxanhaltige Chemotherapie aufgrund nicht tolerierbarer bzw. nicht kontrollierbarer Nebenwirkungen abgebrochen. Die Patienten waren bei Ersteinsatz von Dexrazoxan im Median 57,5 Jahre alt [22 - 69 Jahre]. 9 der 32 Patienten (28 %) waren bei Beginn der Therapie mit Dexrazoxan 65 Jahre alt oder älter. Es wurden echokardiographische Verlaufskontrollen zur Früherkennung einer anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie durchgeführt.

Fünf Patienten mit kardialen Vorerkrankungen erhielten Dexrazoxan als Primärprophylaxe ab Einleitung der ersten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie. Die kumulativ verabreichte Anthrazyklindosis lag bei diesen Patienten im Median bei 325 mg/m<sup>2</sup> [120 – 525 mg/m<sup>2</sup>]; das mediane progressionsfreie Überleben ab Beginn der Therapie betrug 13 Monate [0 – 24 Monate; 95 % Konfidenzintervall 5,2 – 20,8 Monate]. Eine anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie in Folge der Chemotherapie wurde bei keinem dieser Patienten nachgewiesen.

Bei den anderen 27 Patienten bestanden vor Gabe der ersten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie keine klinisch relevanten kardialen Vorerkrankungen. Sie erhielten Dexrazoxan ab Erreichen einer bestimmten kumulativen Anthrazyklindosis oder nach Anthrazyklinvorbehandlung ab Einleitung einer erneuten anthrazyklinhaltigen Therapie. Im Median wurde Dexrazoxan bei diesen Patienten ab einer kumulativen Doxorubicindosis von 450 mg/m<sup>2</sup> [240 – 585 mg/m<sup>2</sup>] eingesetzt. Die verabreichte kumulative Anthrazyklindosis lag bei dieser Patientengruppe zum Auswertungszeitpunkt im Median bei 750 mg/m<sup>2</sup> [330 – 1860 mg/m<sup>2</sup>].

Das mediane progressionsfreie Überleben ab Beginn der Dexrazoxan enthaltenden Chemotherapie betrug bei diesen 27 Patienten 9 Monate [0 – 25 Monate; 95 % Konfidenzintervall 1,5 – 16,5 Monate], das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der Komedikation mit Dexrazoxan 17 Monate [1 – 60+ Monate; 95 % Konfidenzintervall 12 – 22 Monate].

Keiner der Patienten entwickelte während oder nach Abschluss der Dexrazoxan enthaltenden Chemotherapien eine klinisch relevante Herzinsuffizienz.

Bei 3 der 27 Patienten bestanden bereits vor Beginn der kardioprotektiven Kombinationstherapie mit Dexrazoxan echokardiographische Veränderungen im Sinne von neuen Hypokinesien und/oder Abfall der LVEF um mehr als 10 Prozentpunkte, die während oder nach einer anthrazyklinhaltigen Therapie aufgetreten waren und als anthrazyklininduzierte Kardiomyopathie gewertet wurden. Bei keinem dieser Patienten verschlechterte sich die Herzfunktion bis Therapieende signifikant weiter, nachdem die anthrazyklinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Dexrazoxan fortgeführt wurde. Die Patienten blieben auch im Nachbeobachtungszeitraum ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Lediglich bei einer Patientin wurde ein signifikanter Abfall der LVEF unter kardioprotektiver Therapie mit Dexrazoxan nachgewiesen. Bei dieser Patientin entwickelte sich eine Kardiomyopathie (Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion um 21 Prozentpunkte) nach Applikation einer kumulativen Doxorubicindosis von 400 mg/m<sup>2</sup>, nachdem ab Erreichen einer kumulativen Doxorubicindosis von 300 mg/m<sup>2</sup> und bei normaler Echokardiographie die Chemotherapie unter kardioprotektiver Komedikation mit Dexrazoxan fortgeführt worden war. Die Chemotherapie wurde beendet und die Herzfunktion verschlechterte sich nicht weiter. Bei dieser Patientin wurde die Herzinsuffizienz nie klinisch symptomatisch.



Ein Patient entwickelte nach Gabe einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 1110 mg/m<sup>2</sup> und weiteren 21 Monaten Nachbeobachtungszeit eine klinisch manifeste Linksherzinsuffizienz, deren Symptome sich medikamentös gut kontrollieren liessen.

Insgesamt wurden bei den 32 Patienten 58 anthrazyklinhaltige Chemotherapien durchgeführt. Das mediane progressionsfreie Überleben nach einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie (53 auswertbar) lag beim ausgewerteten Patientenkollektiv bei 11 Monaten [0 – 47 Monate; 95 % Konfidenzintervall 7,6 – 14,3 Monate]. Die mediane Gesamtüberlebenszeit ab Erstdiagnose betrug 57 Monate [11 – 216+ Monate; 95 % Konfidenzintervall 37,7 - 76,3 Monate], ab Feststellung einer Metastasierung 47 Monate [8 – 132+ Monate; 95 % Konfidenzintervall 29,3 - 64,7 Monate]. Das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der ersten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie betrug 46 Monate [3 – 83+ Monate; 95 % Konfidenzintervall 30,3 – 61,7 Monate].

## 5. Diskussion

Bislang existieren nur wenige Daten zum Einsatz von Dexrazoxan als kardioprotektive Komedikation im Rahmen anthrazyklinhaltiger Chemotherapien bei Sarkompatienten. Die im Rahmen der Literaturrecherche gefundenen Untersuchungen, die die vordefinierten Kriterien der Recherche erfüllten, fanden oftmals an inhomogenen Patientengruppen statt, die nur vereinzelt Sarkompatienten enthielten. Im Vergleich mit Kontrollgruppen, die kein Dexrazoxan erhalten hatten, wurden eine geringere kardiale Nebenwirkungsrate, ein geringerer Abfall der LVEF und ein geringeres Auftreten von Kardiomyopathien beschrieben. Zudem wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich Responserate, progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben beobachtet. Die Pharmakologie der eingesetzten Chemotherapeutika und deren Toxizität wurden nicht signifikant beeinflusst. Im Rahmen der Literaturrecherche fanden sich keine Daten zur Behandlung von Patienten mit kardialen Vorerkrankungen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden aus der Patientendatenbank des Sarkomzentrums Berlin-Brandenburg alle Patienten identifiziert, die im Laufe der Behandlung ihrer Erkrankung eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie unter Kardioprotektion mit Dexrazoxan erhalten hatten. Insgesamt gingen 32 Patienten in diese retrospektive Analyse ein. Diese Patienten wurden insbesondere im Hinblick auf ihre Behandlungsergebnisse und das kardiale Monitoring ausgewertet.

Die Fragestellungen der Arbeit sind wie folgt zusammenzufassen:

- 1. Kann durch eine Komedikation mit Dexrazoxan auch bei Patienten mit kardialer Vorschädigung (z.B. nach Myokardinfarkt, bei bekannter Linksherzinsuffizienz etc.) die Gabe einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie ermöglicht werden, ohne dass es durch die Therapie zu limitierenden Herzschäden kommt?**

5 der 32 Patienten erhielten Dexrazoxan bei bestehenden kardialen Vorerkrankungen präventiv ab Einleitung der ersten anthrazyklinhaltigen Therapie bis zu einer kumulativen Anthrazyklindosis von im Median 325 mg/m<sup>2</sup>. Keiner dieser Patienten entwickelte während der Therapie oder in der Nachbeobachtungszeit eine

neue/zunehmende Kardiomyopathie, eine Verschlechterung der Herzfunktion oder andere Hinweise auf eine relevante therapieinduzierte Kardiotoxizität.

Es existieren keine publizierten Daten, aus denen abgeleitet werden könnte, ob und in welchem Ausmaß sich die Herzfunktion bei Patienten mit kardialer Vorschädigung unter anthrazyklinhaltigen Therapien auch mit niedrigen kumulativen Doxorubicin-Dosen ohne zusätzliche Gabe von Dexrazoxan verschlechtert und ob bei diesen Patienten das Ausmaß der Kardiotoxizität höher ist als bei Patienten ohne kardiale Vorschädigung.

Die eigenen Ergebnisse sprechen dafür, dass auch bei Sarkompatienten mit kardialer Vorbelastung Anthrazykline unter engmaschigem kardialen Monitoring und kardioprotektiver Begleitmedikation mit Dexrazoxan eingesetzt werden können.

**2. Kann durch die Komedikation mit Dexrazoxan während einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie eine höhere kumulative Gesamtdosis appliziert werden? und**

**3. Kann durch die Komedikation mit Dexrazoxan während einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie die Kardiotoxizität reduziert werden?**

Aufgrund eines ehemals guten Therapieansprechens und oftmals fehlender weiterer therapeutischer Optionen wurde bei 27 Patienten trotz hoher bereits verabreichter kumulativer Anthrazyklindosen oder kardialer Vorerkrankungen für eine Fortführung oder erneute Einleitung einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie entschieden. Mit dem Ziel der Kardioprotektion wurde Dexrazoxan als Komedikation verabreicht. Dexrazoxan wurde bei diesen 27 Patienten ab einer medianen Anthrazyklindosis von 450 mg/m<sup>2</sup> [240-585mg/m<sup>2</sup>] eingesetzt. Die verabreichte kumulative Dosis lag zum Auswertungszeitpunkt im Median bei 750 mg/m<sup>2</sup> [330 – 1860 mg/m<sup>2</sup>].

Der besonders steile Prävalenzanstieg der anthrazyklininduzierten chronischen Herzinsuffizienz ab einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 550 mg/m<sup>2</sup> hat in den achtziger Jahren zur Festlegung kumulativer Maximaldosen für die Verwendung von Anthrazyklinen geführt [47]. Eine neuere Publikation spricht allerdings für eine sogar noch höhere Prävalenz der Kardiotoxizität als in den früheren Studien gefunden wurde [45]. Die Autoren fassen die Ergebnisse von drei Phase-3 Studien zusammen, in denen insgesamt 630 Patienten mit Mammakarzinom und Lungenkarzinom mit Doxorubicin behandelt worden sind. Es wurde gezeigt, dass bei einer kumulativen Doxorubicindosis

von 400 mg/m<sup>2</sup> etwa 5 %, bei 550 mg/m<sup>2</sup> etwa 26 %, und bei 700 mg/m<sup>2</sup> schon etwa 48 % der Patienten eine anthrazyklinassoziierte Kardiomyopathie aufwiesen.

In der klinischen Routine werden auch bei der Behandlung von Patienten mit metastasierten Weichgewebssarkomen Anthrazykline im Allgemeinen nur bis zu einer kumulativen Doxorubicindosis von 400 bis 550 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt.

Insgesamt haben 5 der 27 Patienten echokardiographisch Zeichen einer Kardiomyopathie entwickelt, wovon allerdings nur ein Patient auch klinische Zeichen der Herzinsuffizienz aufwies.

Interessanterweise bestand bei drei dieser fünf Patienten die Kardiomyopathie nach Anthrazyklinvorbehandlung bereits vor Einleitung einer dexrazoxanhaltigen Kombinationstherapie und verschlechterte sich unter weiterer Chemotherapie mit Doxorubicin nun in Kombination mit kardioprotektiver Dexrazoxan-Komedikation weder während der Therapie noch im Nachbeobachtungszeitraum. Somit wurde bei diesen drei Patienten nur durch Gabe von Dexrazoxan die weitere Therapie mit Anthrazyklinen ermöglicht, die ansonsten bei nachgewiesener anthrazyklininduzierter Herzschiädigung hätte abgebrochen werden müssen.

Im eigenen Patientengut betrug die kumulative Anthrazyklindosis im Median 750 mg/m<sup>2</sup>. Laut Literaturangaben (siehe oben) ist bei dieser Dosis bei ca. 50% der Patienten eine anthrazyklininduzierte Herzinsuffizienz zu erwarten. Das bei uns beobachtete Auftreten einer klinisch manifesten Kardiomyopathie bei lediglich einem von 27 Patienten zeigt, dass unter Kardioprotektion mit Dexrazoxan wesentlich höhere kumulative Dosierungen verabreicht werden können.

#### **4. Profitieren Patienten mit Weichgewebssarkomen von einer Behandlung mit höheren kumulativen Anthrazyklin-Dosen?**

Das mediane progressionsfreie Überleben ab Beginn der Dexrazoxan enthaltenden Chemotherapie betrug bei den 27 mit Anthrazyklinen vorbehandelten Patienten 9 Monate und das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der Komedikation mit Dexrazoxan 17 Monate. Dabei ist zu bedenken, dass die publizierte mediane Überlebenszeit von Patienten mit Weichgewebssarkomen ab dem Auftreten von Metastasen bzw. ab Beginn der Erstlinientherapie in grossen Studien bzw. Fallsammlungen nur etwa 12 Monate [92] beträgt und dass die hier ausgewerteten Patienten vor Einleitung der Dexrazoxan enthaltenden Kombinationschemotherapie

progredient waren. Insofern dürften die Dexrazoxan enthaltenden Kombinationschemotherapien wesentlich zu dem gegenüber der Erwartung deutlich besseren Gesamtüberleben beigetragen haben.

Bei den in dieser Arbeit retrospektiv ausgewerteten zusammengefasst 32 Patienten betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit ab Erstdiagnose des Sarkomes 57 Monate, ab Feststellung einer Metastasierung 47 Monate und ab Beginn der ersten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie 46 Monate, was ebenfalls wahrscheinlich nicht nur Ausdruck einer positiven Selektion der ausgewerteten Patienten sondern Folge der immer wieder durch die Chemotherapie erreichten Krankheitsstabilisierungen bzw. Remissionen sein dürfte.

#### **5. Profitieren Patienten von der erneuten Gabe von Anthrazyklinen unter Komedikation mit Dexrazoxan bei einer Progression ihres Sarkomes, wenn sie früher bereits einmal mit Anthrazyklinen behandelt worden sind und auf die Therapie angesprochen hatten (Stellenwert der Reexposition)?**

Es ist kein Standard, Patienten mit fortgeschrittenen Sarkomen, die im Rahmen ihrer Erstlinien-Chemotherapie Anthrazykline erhalten und auf diese Therapie angesprochen haben, bei einer Progression der Erkrankung in einer späteren Therapielinie erneut mit Anthrazyklinen zu behandeln. Es existieren keine publizierten Daten zum Stellenwert einer solchen Reexposition.

Insgesamt 23 der 27 ohne kardiale Vorbelastung mit hohen kumulativen Anthrazyklindosen behandelten Patienten erhielten im Verlauf ihrer Sarkombehandlung mehrfach Anthrazykline (bis zu drei anthrazyklinhaltige Therapielinien). Die erste Reexposition mit Anthrazyklinen nach anthrazyklinhaltiger Erstlinientherapie führte bei 21 der 23 Patienten, das heisst bei 91% der Patienten, zu mindestens einer erneuten Krankheitsstabilisierung; das progressionsfreie Überleben betrug nach Einleitung dieser Therapie im Median 12 Monate.

## 6. Zusammenfassung

Zur chemotherapeutischen Behandlung von Patienten mit Weichgewebssarkomen stehen nur wenige Medikamente zur Verfügung. Anthrazykline gehören zu den wirksamsten Substanzen. Die dosisabhängige Kardiotoxizität zählt zu den wichtigsten Komplikationen einer Behandlung mit Anthrazyklinen und ist häufig dosislimitierend. Eine Substanz, die als Komedikation zu Anthrazyklinen nachgewiesenermaßen deren Kardiotoxizität verringern kann, ist der Eisen-Chelator Dexrazoxan.

Diese Arbeit entstand mit dem Ziel, durch die Auswertung eigener klinischer Erfahrungen (retrospektive Studie) und einer Literaturrecherche die Wirksamkeit einer Dexrazoxan-Komedikation im Hinblick auf eine Reduktion der Kardiotoxizität in der Behandlung von Weichgewebssarkomen zu untersuchen.

Für diese Arbeit wurden die Daten von allen 32 Patienten ausgewertet, die im Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie in Kombination mit Dexrazoxan mit dem Ziel der Kardioprotektion erhalten haben.

Fünf Patienten mit kardialen Vorerkrankungen erhielten Dexrazoxan als Primärprophylaxe ab Einleitung der ersten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie bis zu einer kumulativen Anthrazyklindosis von im Median 325 mg/m<sup>2</sup>. Keiner dieser Patienten entwickelte während der Therapie oder in der Nachbeobachtungszeit eine neue/zunehmende Kardiomyopathie, eine Verschlechterung der Herzfunktion oder andere Hinweise auf eine relevante therapieinduzierte Kardiotoxizität.

Die anderen 27 der insgesamt 32 Patienten (ohne kardiale Vorerkrankungen) erhielten Dexrazoxan ab Erreichen einer medianen kumulativen Anthrazyklindosis von 450 mg/m<sup>2</sup>. Die diesen 27 Patienten insgesamt applizierte kumulative Anthrazyklindosis betrug im Median 750 mg/m<sup>2</sup>. Für diese Gesamtdosis wäre aufgrund publizierter Daten eine Kardiomyopathie-Rate von circa 50 % zu erwarten gewesen. Demgegenüber wurde aber nur bei zwei Patienten (7 %) trotz Dexrazoxan-Komedikation eine echokardiographisch nachweisbare Kardiomyopathie und nur bei einem Patienten eine klinisch manifeste Kardiomyopathie, die medikamentös gut behandelbar, war beobachtet.

Das mediane progressionsfreie Überleben ab Beginn der Dexrazoxan enthaltenden Chemotherapie betrug bei den 27 mit Anthrazyklinen vorbehandelten Patienten 9 Monate und das mediane Gesamtüberleben ab Beginn der Komedikation mit Dexrazoxan 17 Monate. Bei allen der meist intensiv vorbehandelten Patienten wurde

vor Einleitung der Dexrazoxan enthaltenden Kombinationschemotherapie eine Progression ihrer Erkrankung dokumentiert. Bei den in dieser Arbeit retrospektiv ausgewerteten Patienten betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit ab Metastasierung 47 Monate, ab Beginn der ersten anthrazyklinhaltigen Chemotherapie 46 Monate und war damit wesentlich länger, als die publizierte mediane Überlebenszeit von Patienten mit Weichgewebssarkomen ab dem Auftreten von Metastasen bzw. ab Beginn einer Erstlinien-Chemotherapie von nur etwa 12 Monaten.

Bislang existieren keine Daten zum Stellenwert einer Reexposition mit Anthrazyklinen bei Patienten mit fortgeschrittenen Sarkomen, die eine erneute Progression der Erkrankung zeigen. 23 Patienten erhielten im Verlauf ihrer Sarkombehandlung mehrfach Anthrazykline (bis zu drei anthrazyklinhaltige Therapielinien). Die erste Reexposition mit Anthrazyklinen nach anthrazyklinhaltiger Erstlinientherapie bewirkte bei 21 der 23 Patienten (91 % der Patienten) erneut mindestens eine Krankheitsstabilisierung. Das progressionsfreie Überleben durch diese Therapie betrug im Median 12 Monate.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Patienten trotz kardialer Vorerkrankungen mit Anthrazyklinen behandelt werden können, wenn bereits präventiv, also ab Beginn der Therapie, Dexrazoxan angewendet wird. Zudem scheint die Komedikation mit Dexrazoxan das Risiko des Auftretens einer Kardiotoxizität unter Therapie mit Anthrazyklinen zu reduzieren, so dass deutlich höhere kumulative Dosen verabreicht werden können als in bisherigen Veröffentlichungen beschrieben und empfohlen. Besonders bedeutsam ist, dass Patienten auch nach einer Anthrazyklinvorbehandlung bei einer Progression ihres fortgeschrittenen Sarkomes von einer erneuten anthrazyklinhaltigen Therapie mit langem progressionsfreiem Überleben und verlängertem Gesamtüberlebens profitieren können.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Dietel M, Dudenhausen JW, Suttorp N. Harrisons Innere Medizin 2 Bde. ABW-Verlag. 15. Auflage, 2002.
- 2 Manual Knochentumoren und Weichteilsarkome. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München. 4. Auflage, 2004.
- 3 Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. Kompendium Internistische Onkologie 3 Bde. Springer Verlag Berlin, 4. Auflage, 2006.
- 4 Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2002;41:157-167.
- 5 Dei Tos AP, Dal Cin P. The role of cytogenetics in the classification of soft tissue tumors. Virchows Arch 1997;431:83-94.
- 6 Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P, Dörken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamid, epirubicin and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. J Clin Oncol 1998;16:1438-1443.
- 7 Beltran J, Simon DC, Katz W, Weis LD. Increased MR signal intensity in skeletal muscle adjacent to malignant tumors: pathological correlation and Clinical Relevance. Radiology 1997;162:251-255.
- 8 Crin JR, Seeger LL, Yao L, Chandani V, Eckardt JJ. Diagnosis of soft tissue masses with MR Imaging: can benign masses be differentiated from malignant ones? Radiology 1992;185:581-586.
- 9 DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA. Cancer, principles and practice of oncology. Lippincott Williams and Wilkins. 7<sup>th</sup> Edition, 2005.



- 10 D'Agostino A, Soule E, Miller R. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Cancer* 1963;16:1015.
- 11 Fraumeni J Jr, Vogel C, Easton J. Sarcomas and multiple polyposis in a kindred. A genetic variety of hereditary polyposis? *Arch Intern Med* 1968;121:57.
- 12 Latres E, Drobnjak M, Pollack D, et al. Chromosom 17 abnormalities and TP53 mutations in adult soft tissue sarcomas. *Am J Pathol* 1994;145:345.
- 13 Cance W, Brennan M, Dudas M, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas. *N Engl J Med* 1990;323:1457.
- 14 Brady M, Gaynor J, Brennan M. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992;127:1379.
- 15 Sheppard DG, Libshits HI. Post-radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clin Radiol* 2001;56:22.
- 16 Fletcher CD, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. In: Kleihues P, Sobin LH, eds. *World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon: IARC Press, 2002.
- 17 Panicek D, Gatsonis C, Rosenthal D, et al. CT and MR imaging in local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms. Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997;202(1):237.
- 18 Gadd M, Casper E, Woodruff J, et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1993;218:705.
- 19 Cheng E, Dempsey S, Springfield S, et al. Frequent incidence of extrapulmonary sites of initial metastases in patients with liposarcoma. *Cancer* 1995;75:1120.

- 20 Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging manual, 6<sup>th</sup> edition. New York: Springer, 2002.
- 21 Rosenberg S, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcoma of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196:305.
- 22 Eggermont AM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996;224:756-764.
- 23 Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16:197.
- 24 O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2235.
- 25 DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1117.
- 26 Pisters P, Leung D, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679.
- 27 Levay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1091.
- 28 Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(8):1149.

- 29 Noria S, Davis A, Kandel R, et al. Residual disease following unplanned excision of soft tissue sarcoma of an extremity. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:650.
- 30 Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Res* 1983;43(4):1488.
- 31 Eggermont AM, de Wilt JH, ten Hagen TL. Current use of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003;4:429.
- 32 Wiedemann GJ, d'Oleire F, Knop E, et al. Ifosfamide and carboplatin combined with 41,8 degrees C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma. *Cancer Res* 1994;54(20):5346.
- 33 Elias AD, Eder JP, Shea T, et al. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. *J Clin Oncol* 1990;8:95-103.
- 34 Le Cesne A, Antoine F, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995;13:1600-1608.
- 35 Reichardt P, Tilgner J, Sachs U, et al. High-dose ifosfamide in heavily pretreated patients with bone and soft tissue sarcoma. *Ann Hematol* 1996;73(Suppl 2):A100.
- 36 Reichardt P, Tilgner J, Mrozek A, Hohenberger P, Dörken B. High-dose ifosfamide for heavily pretreated patients with bone and soft tissue sarcomas: a report on two consecutive phase II-studies using different doses and schedules. 4<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Connective Tissue Oncology Society, Vancouver, Canada, 1998.
- 37 Blomquist C, Wiklund T, Pajunen M, Virolainen M, Elomaa I. Oral trofosfamide: an active drug in the treatment of soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:263-265.

- 38 Kollmannsberger C, Brugger W, Hartmann JT, et al. Phase II study of oral trofosfamide as palliative therapy in pretreated patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Anti Cancer Drugs* 1999;10:453-456.
- 39 Hartmann JT, Oechsle K, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C. Phase II trial of trofosfamide in patients with advanced pretreated soft tissue sarcomas. *Anticancer Res* 2003;23:1899-1901.
- 40 Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999;86:2034-2237.
- 41 Reichardt P. Chemotherapy of soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128(Suppl.1):26.
- 42 Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:157-167.
- 43 Reichardt P, Pink D, Tilgner J, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dörken B. Oral Trofosfamide: An active and well tolerated maintenance therapy for adult patients with advanced bone and soft tissue sarcomas. Result of a retrospective analysis. *Onkologie* 2002;25:541-546.
- 44 Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37:870-877.
- 45 Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003;97:2869-79.
- 46 Kruger A, Wojnowski L. Kardiotoxizität von Anthrazyklinen – ein ungelöstes Problem. *Dtsch Arztebl* 2006;103(37):A2393-7.

- 47 Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin- induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
- 48 Estler CJ, Schmidt H. *Lehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Schattauer Verlag
- 49 Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-9.
- 50 Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6- hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990;65:870-3.
- 51 Danesi R, Fogli S, Gennari A, Conte P, Del Tacca M. Pharmacokinetic pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:431-44.
- 52 Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CH 003917.
- 53 Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane- A Review of its Use for Cardioprotection During Anthracycline Chemotherapy. *Drugs* 2005;65(7):1005-1024.
- 54 Fachinformation Cardioxane® Novartis Pharma, Stand Oktober 2006.
- 55 Wiseman LR, Spencer CM. Dexrazoxane: a review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Drugs* 1998 Sep;56(3):385-403.
- 56 Hasinoff BB, Schnabl KL, Marusak RA, et al. Dexrazoxane (ICRF-187) protects cardiac myocytes against doxorubicin by preventing damage to mitochondria. *Cardiovasc Toxicol* 2003;3(2):89-99.

- 57 Hasinoff BB, Hellmann K, Herman EH, et al. Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines. *Curr Med Chem* 1998;5(1):1-28.
- 58 Dazzi H, Kaufmann K, Follath F. Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinico-pathological aspects of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zurich, Switzerland, between 1990 and 1996. *Ann Oncol* 2001;12:963-6.
- 59 Poster D, Penta J, Bruno S, et al. ICRF-187 in clinical oncology (review). *Cancer Clin Trials* 1981;4:143-146.
- 60 Repta A, Balfezor M, Bansal P. Utilisation of an enantiomer as a solution to a pharmaceutical problem: Application to solubilisation of 1,2-di(4-piperazine-2,6-dione)propane, *J Pharm Sci* 1976;65:238-242.
- 61 Von Hoff D, Howser D, Lewis B, et al. Phase I study of ICRF-187 using a daily for 3 days schedule. *Cancer Treat Rep* 1981;65:249-252.
- 62 Liesmann J, Belt R, Haas C, et al. Phase I evaluation of ICRF-187 (NSC-169780) in patients with advanced malignancy. *Cancer* 1981;47:1959-1962.
- 63 Koeller J, Earhart R, Davis H. Phase I trial of ICRF-187 by 48-hour continuous infusion. *Cancer Treat Rep* 1981;65:459-463.
- 64 Vogel C, Gorowski E, Davila E, et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetics of weekly ICRF-187 (NSC 169789) infusion in patients with solid tumors. *Invest New Drugs* 1987;5:187-198.
- 65 Holcenberg J, Tutsch K, Earhart R, et al. Phase I study of ICRF-187 in pediatric patients and comparison of its pharmacokinetics in children and adults. *Cancer Treat Rep* 1986;70:703-709.

- 66 Herman E, Ardalan B, Bier C, et al. Reduction of daunorubicin lethality and myocardial cellular alterations by pretreatment with ICRF-187 in Syrian golden hamsters. *Cancer Treat Rep* 1979;63:89-92.
- 67 Herman E, Ferrans V, Jordan W, et al. Reduction of chronic daunorubicin cardiotoxicity by ICRF-187 in rabbits. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1981;31:85-97.
- 68 Herman E, Ferrans V. Reduction of chronic doxorubicin cardiotoxicity in dogs by pretreatment with ICRF-187. *Cancer Res* 1981;4:3426-3440.
- 69 Hasinoff B. The interaction of the cardioprotective agent iCRF-187, its hydrolysis product ICRF-198, and other chelating agents with the Fe(III) and Cu(II) complexes of adriamycin. *Agents Actions* 1989;26:378-385.
- 70 Vile G, Winterbourn C. ICRF-198 and ICRF-187 inhibition of Fe(III) reduction, lipid peroxidation, and CaATPase inactivation in heart microsomes exposed to adriamycin. *Cancer Res* 1990;50:2307-2310.
- 71 Natale R, Wheeler R, Liepman M, et al. Phase II trial of ICRF-187 in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1983;67:311-313.
- 72 Brubaker L, Vogel C, Einhorn L, et al. Treatment of advanced adenocarcinoma of the kidney with ICRF-187: A Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:915-916.
- 73 Vats T, Kamen B, Krischer J. Phase II trial of ICRF-187 in children with solid tumors and acute leukemia. *Invest New Drugs* 1991;9:333-337.
- 77 Wheeler R, Bricker L, Natale R, et al. Phase II trial of ICRF-187 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep* 1984;68:427-428.

- 78 Bu'Lock FA, Gabriel HM, Oakhill A, et al. Cardioprotection by ICRF-187 against high dose anthracycline toxicity in children with malignant disease. *Br Heart J* 1993;70:185-188.
- 79 Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996;14:362-372.
- 80 Lopez M, Vici P, Di Lauro L, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998;16:86-92.
- 81 Swain S, Whaley F, Gerber M, et al. Cardioprotection with Dexrazoxane for Doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-1332.
- 82 D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of Doxorubicin and Bevacizumab for patients with metastatic soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2005;23:7135-7142.
- 83 de Matos Neto RP, Petrilli AS, Campos Silva CM, et al. Left ventricular systolic function assessed by echocardiography in children and adolescents with osteosarcoma treated with doxorubicin alone or in combination with dexrazoxane. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(6):699-706.
- 84 Shiavetti A, Castello MA, Versacci P, et al. Use of ICRF-187 for prevention of anthracycline cardiotoxicity in children. *Pediatric Hematology and Oncology* 1997;14:213-222.
- 85 Rubio ME, Wiegman A, Naeff MS, et al. ICRF-187 protection against doxorubicin induced cardiomyopathy in paediatric osteosarcoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:1403a



- 86 Basser RL, Sobol MM, Duggan G, et al. Comparative study of the pharmacokinetics and toxicity of high-dose epirubicin with or without dexrazoxane in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1659-66.
- 87 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J of Cancer* 2009;45:228-247.
- 88 Maki RG, Wathen K, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2755-63.
- 89 Carter NJ, et al. Trabectedin: a review of its use in the management of soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2007;76(15):2257-76.
- 90 Garcia-Carbonero R, et al. Ecteinascidin-743 (ET 743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005 aug 20;23(24):5484-92.
- 91 Le Cesne A, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas : a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005 aug 1;23(22):5276.
- 92 Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: An analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens- A European Organization for Research and Treatment of Cancer soft tissue and bone sarcoma group study. *J Clin Oncol* 1999 jan;17:150-157.
- 93 Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993 Jul;11(7):1276-85.

- 94 Pinedo H, Bramwell VHC, Mouridsen HT, et al. CYVADIC in advanced soft tissue sarcoma: A randomized study comparing two schedules. *Cancer* 53;1984:1825-1832.
- 95 Schütte J, Mouridsen HT, Stewart W, et al. For the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group: Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1990;26:558-561.
- 96 Santoro A, Tursz T, Mouridsen HT, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas. A randomized study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13:1537-1545.
- 97 Pápai Z, Bodoky G, Szántó J, et al. The efficacy of a combination of etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2000 Jul 1;89(1):177-80.
- 98 Issels, R.D., L.H. Lindner, J. Verweij et al.: Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 11 (2010) 561-70.
- 99 Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, et al: Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):950-61. Epub 2010 Sep 16.
- 100 Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM et al: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):145-53.

## Erklärung

„Ich, [Antje West], erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Untersuchung zum Stellenwert von Dexrazoxan zur Kardioprotektion bei Anthrazyklinchemotherapie von Patienten mit fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen] selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 07.03.2011

Antje West

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Berlin, den 07.03.2011