

Wirksamkeit von Trabectedin bei einigen seltenen fortgeschrittenen Weichteilsarkom-Subtypen außer Liposarkom und Leiomyosarkom

Peter Reichardt¹, Viktor Grünwald², Bernd Kasper³, Markus Schuler⁴, Hans Gelderblom⁵

ZUSAMMENFASSUNG

Trabectedin ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom, bei denen Anthrazykline oder Ifosfamid versagt haben oder ungeeignet sind. Die Wirksamkeitsdaten beruhen allerdings vor allem auf Patienten mit Liposarkom oder Leiomyosarkom. Neben Lipo- und Leiomyosarkomen, den sogenannten L-Sarkomen, sind inzwischen auch andere histologische Subtypen in den klinischen Fokus zur Therapie mit Trabectedin gerückt. Es zeichnet sich zunehmend ab, dass bestimmte histopathologische Unterschiede zwischen den Subtypen einen maßgeblichen Einfluss auf das optimale Management und die Behandlungsergebnisse solcher spezifischer Weichteilsarkome haben können. Durch die geringe Inzidenz der mehr als 50 verschiedenen histologischen Sarkomtypen wird allerdings die Zusammenstellung entsprechender Daten sehr erschwert. Die ermutigenden Ergebnisse zahlreicher Studien, Kasuistiken und Auswertungen der Behandlungsfälle aus zurückliegenden „Compassionate use“- und „Expanded access“-Programmen weisen jedoch darauf hin, dass auch Patienten mit Non-L-Sarkomen aus der Therapie mit Trabectedin einen klinischen Nutzen ziehen können.

Der Schwerpunkt dieser Übersichtsarbeit liegt auf der Auswertung der vorliegenden Behandlungsergebnisse mit Trabectedin bei einem breiten Spektrum von Non-L-Sarkomen; diese Ergebnisse unterstreichen den klinischen Nutzen dieses Wirkstoffs bei solchen seltenen Sarkomsubtypen.

Schlüsselwörter: Trabectedin · Yondelis · Weichteilsarkome · Retherapie · Erhaltungstherapie

1. Einleitung

Unter dem Begriff Weichteilsarkome (WTS) wird eine histologisch sehr heterogene Gruppe seltener Tumoren mesenchymalen Ursprungs mit teilweise spezifischen chromosomalen und molekulargenetischen Anomalien zusammengefasst (**Tabelle 1**). Bislang sind mindestens 50 histologische Subtypen bekannt, und ihre Zahl nimmt ständig weiter zu. Insgesamt machen WTS ca. 1 % aller

malignen Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter und ca. 15 % aller Malignome im Kindes- und Jugendlichenalter aus. Den größten Anteil bei Erwachsenen stellen neben den undifferenzierten pleomorphen Sarkomen (15–25 %) die sogenannten „L-Sarkome“ Leiomyosarkom (15–25 %) und Liposarkom (10–15 %); die übrigen histologischen Subtypen werden manchmal unter der Bezeichnung „Non-L-Sarkome“ subsumiert. Im Kindes- und Jugendlichenalter zählen Rhabdomyosarkome, Ewing-Sarkome und Synovialsarkome zu den häufigsten Subtypen. In Abhängigkeit von ihrer Histologie weisen die WTS neben zytogenetischen Besonderheiten, die vielfach zur Diagnosesicherung genutzt werden können, oft spezifische klinische Eigenschaften auf. Aufgrund der zunehmenden Komplexität von Diagnostik, Staging und Therapie sollte die Primärbehandlung von WTS daher in einem spezialisierten Sarkomzentrum erfolgen.

Eine vergleichende Analyse von über 1 000 Patienten, die in der Datenbank der French Sarcoma Group erfasst waren, ergab, dass sich das mediane Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit

Korrespondenzanschrift: PD Dr. med. Peter Reichardt
Klinik für Interdisziplinäre Onkologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50, 13125 Berlin
Tel.: +49 30 9401 54801, Fax: +49 30 9401 54809
E-Mail: peter.reichardt@helios-kliniken.de

¹ HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany
(peter.reichardt@helios-kliniken.de)

² Medizinische Hochschule Hannover, Germany
(Gruenwald.Viktor@mh-hannover.de)

³ Universitätsmedizin Mannheim, Germany (bernd.kasper@umm.de)

⁴ Universitätsklinikum Dresden, Germany
(markus.schuler@uniklinikum-dresden.de)

⁵ Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden,
The Netherlands (A.J.Gelderblom@lumc.nl).

metastasierten WTS in den letzten 20 Jahren deutlich um ca. 50% verbessert hat.¹ Zu dieser positiven Entwicklung haben wesentlich die verbesserten Kenntnisse der klinischen und biologischen Merkmale der verschiedenen WTS-Subtypen beigetragen, auf deren Grundlage neue, wirksame Behandlungsstrategien entwickelt werden können. So hat beispielsweise Imatinib eine vielversprechende Wirkung beim fortgeschrittenen Dermatofibrosarcoma protuberans gezeigt, Paclitaxel beim Angiosarkom, Dacarbazin oder Gemcitabin alleine oder in Kombination mit Docetaxel beim Leiomyosarkom, Hemmstoffe des „mammalian target of rapamycin“ (mTOR) bei perivaskulären Epitheloidzelltumoren und Trabectedin bei Leiomyosarkomen und Liposarkomen. Mit diesen neuen Substanzen ist es möglich geworden, nach einem etablierten Erstlinienregime auf Anthrazyklinbasis den Patienten weitere Therapielinien anzubieten. Entsprechend haben diese Ergebnisse auch dazu geführt, dass immer mehr Patienten in klinische Studien eingebracht werden.

Trabectedin (Yondelis®) ist eine alkylierende Substanz, die ursprünglich aus der in der Karibik heimischen Seescheide *Ecteinascidia turbinata* isoliert wurde, heute aber durch chemische Synthese gewonnen wird.² Trabectedin erhielt im Jahre 2007 die europäische Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen WTS nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid bzw. als Erstlinientherapie für Patienten, die für eine Behandlung mit diesen Zytostatika nicht geeignet sind. Seit 2009 ist die platinfreie Kombination von Trabectedin mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) in der Europäischen Union auch für die Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem platin sensitiven Ovarialkarzinom zugelassen.

Der Zulassung von Trabectedin beim WTS liegen die Ergebnisse einer offenen randomisierten Phase-II-Studie an 270 Patienten mit nicht resezierbaren fortgeschrittenen oder metastasierten Leiomyosarkomen (66%) oder Liposarkomen (34%) zugrunde (Studiennummer NCT00060944 auf ClinicalTrials.gov, EudraCT-Nummer 2004-002106-29).³

In dieser Studie wurden zwei Trabectedin-Schemata miteinander verglichen. Dabei erwies sich das Schema mit 1,5 mg/m² als 24-stündige intravenöse (i.v.) Infusion alle drei Wochen (q3w) dem Vergleichsregime von wöchentlich 0,58 mg/m² Trabectedin in Bezug auf die Tumorkontrolle überlegen: medianes progressionsfreies Intervall (TTP) 3,7 vs. 2,3 Monate mit p=0,0302; medianes progressionsfreies Überleben (PFS) 3,3 vs. 2,3 Monate mit p=0,0418 und medianes OS 13,9 vs. 11,8 Monate (p=0,1920).³ Bemerkenswerterweise lagen die mit Trabectedin als 24-h-Infusion q3w erreichten PFS-Raten von 51,5% nach 3 Monaten und 35,5% nach 6 Monaten deutlich über den von der EORTC (European Organization for Research and Treat-

Tabelle 1. Häufigste histologische Subtypen von Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter mit den diagnostisch wichtigsten genetischen Anomalien

Histologischer Subtyp	Relative Häufigkeit	Genetische Anomalien	Gen(e)
Leiomyosarkome	15–25%	komplexe Anomalien des Karyotyps + Genominstabilität	–
Liposarkome (LS)	10–15%	myxoides/rundzelliges LS: t(12;16)(q13;p11)	FUS-CHOP/DDIT3
Pleomorphe Sarkome (PS)/ Undifferenzierte Sarkome, NOS (früher MFH)	15–25%	komplexe Anomalien des Karyotyps + Genominstabilität	–
Synovialsarkome	6–10%	t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1, -SSX2, -SSX4
Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)	3–5%	mehrere	KIT-Mutationen
Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)	3–5%	komplexe Anomalien des Karyotyps	–
Fibrosarkome (FS)	2–3%	z.B. kongenitale/infantile FS: t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Angiosarkome	2–3%	–	–
Rhabdomyosarkome (RMS)	~ 2%	z.B. alveoläre RMS: t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(X;2)(q13 ;q35)	PAX3-FKHR PAX7-FKHR PAX3-AFX
Endometriale Stromasarkome	1–2%	t(7;17)(p15;q11) t(6;7)(p12;p15) t(6;10)(p21;p11) t(10;17)(q23;p13)	JAZF1-JJAZ (SUZ12) JAZF1-PHF1 EPC-PHF1 YWHAE-FAM22
Epitheloidsarkome	~ 1%	Anomalie 22q11	Mutation/Deletion INI1
Klarzellsarkome	~ 1%	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1
Alveoläre Weichteilsarkome	~ 1%	der(17), t(X;17)(p11;q25)	ASPCSCR1-TFE3
Solitäre fibröse Tumoren (SFT)	~ 1%	12q13 (intrachromosomale Inversion)	NAB2-STAT6
Desmoide/Aggressive Fibromatose (AF)	< 1%	–	–
Dermatofibrosarcoma protuberans	< 1%	t(17;22)(q22;q13)	COLIA1-PDGFB

Abkürzungen: MFT = malignes fibröses Histiozytom; NOS = „not otherwise specified“

ment of Cancer) festgelegten PFS-Mindeststandards für „aktive“ Wirkstoffe bei vorbehandelten WTS, nämlich 39 % nach 3 Monaten und 14 % nach 6 Monaten.⁴ Interessant ist ferner die Wirksamkeit von Trabectedin in drei einarmigen Phase-II-Studien bei unselektierten Patienten mit rezidivierten WTS⁵⁻⁷, bei chemo-naiven Patienten mit nicht resektabler fortgeschrittener Erkrankung⁸ und in „Compassionate use“-Programmen⁹⁻¹¹ sowie die Tatsache, dass die Zulassung von Trabectedin in Europa nicht spezifisch auf Lipo- und Leiomyosarkome beschränkt ist. Besonders hervorzuheben ist auch die gute Langzeitverträglichkeit von Trabectedin, die bei 29,5 % der WTS-Patienten die Verabreichung von 6 oder mehr Zyklen erlaubte; Patienten, die die bei WTS empfohlene Dosis erhielten (1,5 mg/m² Körperoberfläche als 24-stündige i.v. Infusion q3w), konnten sogar für eine Dauer von bis zu 38 Zyklen behandelt werden.

In der folgenden Übersicht werden die Ergebnisse klinischer Studien und die Erfahrungen aus dem Praxisalltag mit Trabectedin unter besonderer Berücksichtigung von Non-L-Sarkomen vorgestellt. Wie auch von Reichardt¹² in einer kürzlich publizierten Arbeit angesprochen wurde, bestätigen die bisherigen Erfahrungen, dass Trabectedin bei diesen histologischen Subtypen eine wertvolle zusätzliche Therapieoption sein kann.

2. Der Wirkungsmechanismus: zytotoxisch und molekular zielgerichtet

Die antineoplastische Wirkung von Trabectedin besitzt eine antiproliferative und zytotoxische Komponente, wobei offenbar mehrere Angriffsziele ins Visier genommen werden („multitarget agent“): Trabectedin bindet an die kleine DNA-Furche, wodurch es zu einem Knick der Doppelhelix in Richtung der großen Furche kommt¹³; außerdem wird die Entzündungsreaktion in der Mikroumgebung des Tumors moduliert¹⁴⁻¹⁶ und die Differenzierung der Tumorzellen stimuliert¹⁷⁻¹⁹.

Die Interaktion von Trabectedin mit der kleinen DNA-Furche löst eine Kaskade von Ereignissen aus, durch die verschiedene Transkriptionsfaktoren, DNA-Bindungsproteine und DNA-Reparaturmechanismen beeinflusst werden. Dadurch kommt es zum Zellzyklusarrest in der G2-M-Phase und letztlich zur Apoptose.^{13,20} Am myxoiden Liposarkom (MLS), einem Subtyp, der besonders gut auf Trabectedin anspricht, wurde der Wirkungsmechanismus dieser Substanz noch eingehender untersucht. Das MLS ist durch die chromosomale Translokation t(12;16)(q13;p11) gekennzeichnet, die zur Fusion der beiden Gene FUS und CHOP führt. Trabectedin hebt die transformierende Wirkung des onkogenen Fusionsproteins FUS-CHOP auf, indem es das Molekül aus seiner Bindung an Promotoren in den Tumorzellen verdrängt; *in vitro* wurde dadurch die Differenzierung der Tumorzellen zu normalen Adipozyten induziert.¹⁷

Es mehren sich außerdem die Hinweise, dass Trabectedin neben einer direkten Wirkung, die zu Wachstumshemmung,

Zelltod und Differenzierung der malignen Zellen führt, in therapeutischen Konzentrationen auch spezifische immunmodulatorische Eigenschaften besitzt, denn es supprimiert die Bildung tumorwachstums- bzw. -progressionsstimulierender Faktoren sowie die vom Tumor ausgehende Angiogenese.¹³ So hemmt Trabectedin selektiv die progressionsfördernde Wirkung von Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM), indem es die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen blockiert und die Bildung bestimmter Zytokine unterdrückt.^{13,14,16,21} Trabectedin zeigte auch eine direkte zytotoxische Wirkung gegenüber mononukleären Phagozyten mit schneller Apoptoseinduktion, Ausdünnung des intratumoralen Gefäßsystems und Niederregulation der Bildung inflammatorischer Mediatoren; dies führt zu Veränderungen in der Mikroumgebung des Tumors und trägt zur Antitumorwirkung von Trabectedin bei.¹⁶ Die deutlich verringerte Bildung proinflammatorischer Mediatoren wie CCL2, Interleukin -6 (IL-6) und dem proangiogenetischen VEGF scheint ein weiterer Hinweis für die enge Verbindung zwischen chronischer Entzündung und Progression der Tumorerkrankung zu sein.^{14,16,21,22} Die *in vitro* nachgewiesenen antiinflammatorischen und antiangiogenetischen Wirkungen von Trabectedin ließen sich auch im Tumorsektat eines WTS-Patienten nach neoadjuvanter Behandlung mit Trabectedin beobachten, was die klinische Relevanz dieser Wirkungskomponenten unterstreicht.²¹ Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Trabectedin mehr als ein Zytostatikum ist, denn es besitzt auch immunmodulatorische und antiangiogenetische Eigenschaften; diese könnten mitverantwortlich dafür sein, dass Remissionen unter Trabectedin häufig erst mit Verzögerung einsetzen, aber die Erkrankung oft lange Zeit stabil bleibt.²³

3. Klinische Studien und Kasuistiken

3.1 Phase-II-Studien

Eine Auswertung gepoolter Daten von erwachsenen Patienten mit rezidivierten WTS, die in den drei ersten nicht randomisierten Phase-II-Studien mit Trabectedin 1,5 mg/m² behandelt wurden⁵⁻⁷, ergab, dass bei 83 (45 %) der insgesamt 183 behandelten Patienten das Rezidiv eines Non-L-Sarkoms vorlag²⁴. Häufigster WTS-Subtyp war das Synovialsarkom (n = 25). Von den Patienten mit einem Non-L-Sarkom erreichten zwei (2,4 %) eine partielle Remission und 35 (42,2 %) eine Tumorstabilisierung; dies entspricht einer Tumorkontrollrate von 44,6 %. Die Ereigniszeit-Analyse ergab zwar für L-Sarkome ein günstigeres Ergebnis, doch überlappten sich die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI). Entsprechend gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Non-L- und L-Sarkomen beim medianen PFS (1,8 Monate [95 %-KI 1,5–2,9] vs. 2,7 Monate [95 %-KI 1,7–3,7]), TTP (1,9 Monate [95 %-KI 1,6–3,0] vs. 3,4 Monate [95 %-KI 1,7–3,9]) und OS (8,7 Monate [95 %-KI 5,7–13,9] vs. 11,2 Monate [95 %-KI 9,1–17,2]).

3.2 Synovialsarkome

Eine retrospektive Analyse wurde an Patienten mit fortgeschrittenem, vorbehandeltem Synovialsarkom durchgeführt, die zwischen 2000 und 2013 in vier europäischen Sarkom-Referenzzentren bzw. in dem Italienischen Netzwerk für seltene Krebserkrankungen behandelt wurden.²⁵ Erfasst wurden 61 Patienten mit einem Altersmedian von 37 (18–68) Jahren, die zuvor median 2 (1–6) Chemotherapieregime erhalten hatten. Von Trabectedin wurden pro Patient median 3 (1–22) Zyklen verabreicht. Bei allen bis auf einen Patienten konnte das Ansprechen ausgewertet werden. 9 Patienten (15 %) erreichten eine partielle Remission nach RECIST-Kriterien und 21 (35 %) eine Tumorstabilisierung (SD), darunter 2 Patienten mit einer minimalen Reduktion der Tumorgöße; dies entspricht einer Tumorkontrollrate von insgesamt 50 %. Das mediane PFS für alle Patienten betrug 3 Monate (7 Monate bei den ansprechenden Patienten); nach 6 Monaten waren noch 23 % der Patienten progressionsfrei.

In einer retrospektiven Studie gepoolter Daten aus 8 Phase-II-Studien, in denen Patienten mit Translokations-assoziierten Sarkomen (TAS) behandelt wurden, hatten 45 Patienten ein Synovialsarkom.²⁴ Das mediane PFS in dieser Subgruppe betrug 3,0 Monate (95 %-KI 1,6–4,1 Monate); die PFS-Rate nach 6 Monaten lag bei 22 % (95 %-KI 9–34 %) und überschritt damit deutlich den Schwellenwert von 14 %, oberhalb dessen die EORTC eine Behandlung bei vorbehandelten WTS-Patienten als wirksam ansieht. Das mediane OS erreichte 13,9 Monate (95 %-KI 7,2–19,4 Monate) und die 2-Jahres-Überlebensrate 28 % (95 %-KI 13–43 %). Das mediane OS ist damit vergleichbar dem von Patienten mit L-Sarkomen in der Studie STS-201.

In Kasuistiken wird sogar über komplette Remissionen (CR) metastasierter Synovialsarkome unter Behandlung mit Trabectedin berichtet. Postiglione et al.²⁷ stellten zwei Fälle vor, die einer 59-jährigen Frau und eines 32-jährigen Mannes. Bei der Patientin trat 11 Monate nach der primären Chemotherapie mit 3 Zyklen Epirubicin/Ifosfamid und anschließender Tumoresektion ein Rezidiv mit Lungenmetastasen auf. Die Lungenherde waren nach 4 Zyklen Trabectedin (1,5 mg/m² als 24-stündige Infusion q3w) vollständig verschwunden, und die Patientin war nach 15 Zyklen Trabectedin immer noch krankheitsfrei. Der zweite Patient erhielt Trabectedin nach Versagen von drei vorangegangenen Chemotherapien und mehreren Tumoresektionen. Bereits nach 2 Zyklen Trabectedin war eine partielle Remission der Lungenmetastasen nachweisbar; die Remission war auch nach 8 Zyklen noch nachweisbar, und erst nach 5-monatiger CT-gesicherter CR kam es zum pulmonalen Rezidiv.

Chevalier et al.²⁸ berichteten über einen 42-jährigen Patienten, bei dem ein 15 cm großes hochmalignes monophasisches Synovialsarkom im Skrotal- und Inguinalbereich (Stadium III gemäß French Federation of Cancer Centers) reseziert wurde;

er erhielt anschließend eine Chemotherapie mit Doxorubicin/Ifosfamid, unter der jedoch nach 3 Zyklen vier Lungenherde im CT auftraten. Daraufhin wurde eine Zweitlinientherapie mit Trabectedin nach dem Standardschema eingeleitet. Nach 4 Zyklen waren zwei der vier Lungenherde vollständig verschwunden, die anderen beiden hatten sich verkleinert und erwiesen sich bei der Resektion als entzündetes Narbengewebe ohne Tumorzellen. 7 Monate später und nach weiteren 3 Zyklen Trabectedin als Konsolidierung war der Patient noch immer rezidivfrei.

3.3 Desmoplastische klein- und rundzellige Tumoren

Desmoplastische klein- und rundzellige Tumoren (DSRCT) sind äußerst seltene, sehr aggressive Neoplasien, die zumeist bei jungen Männern auftreten. Der Tumor befällt die serösen Häute, zumeist das Peritoneum. Es kommt zu Obstruktionssymptomen im Abdomen und kleinen Becken und schließlich zu peritonealer Aussaat und Metastasen in Leber, Lunge und Lymphknoten. Die Prognose ist mit den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten infaust, ca. 75 % der Betroffenen sterben innerhalb von 3 Jahren. Therapeutisch kommen eine radikale chirurgische Vorgehensweise, Polychemotherapie, Strahlentherapie, autologe Stammzelltransplantation und eine hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) in Betracht. Mehrere DSRCT-Patienten, die außerhalb klinischer Studien mit Trabectedin behandelt wurden, sind in Kasuistiken vorgestellt worden.

Brunetti et al.²⁹ berichteten über den Fall eines 20-jährigen Mannes, bei dem der intraabdominale DSRCT zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits einen Durchmesser von 12 cm erreicht hatte; außerdem lagen ein Aszites und mehrere peritoneale Läsionen vor. Weder die Erstlinientherapie mit Cisplatin, Epirubicin und Vinorelbin noch die Zweitlinientherapie mit Hochdosis-Ifosfamid waren erfolgreich. Es folgte ein zweizeitiges operatives Debulking mit intraoperativer HIPEC, doch bereits 2 Monate später traten neue Läsionen auf, sodass eine Behandlung mit Trabectedin in der empfohlenen Dosierung begonnen wurde. Nach 4 Zyklen wurde mittels CT und FDG-PET eine partielle Remission dokumentiert, die bis zum 8. Zyklus erhalten blieb. Der Patient wurde symptomfrei, und erst nach 6-monatiger Krankheitsstabilisierung zeigte eine FDG-PET einen erneuten Tumorprogress an.

Frezza et al.³⁰ berichteten über zwei weitere Patienten mit metastasiertem peritonealem DSRCT, die auf Trabectedin ansprachen. Bei dem ersten Patienten, einem 23-jährigen Mann, besserten sich unter der Viertlinientherapie mit Trabectedin Schmerzen und Atemnot, verbunden mit einer langfristigen radiologischen Stabilisierung, die bis zum 6. Zyklus anhielt. Der zweite, 19-jährige Patient mit massivem Peritonealbefall, Leber- und Lungenmetastasen erhielt Trabectedin als Drittlinientherapie. Nach 3 Zyklen Trabectedin hatten sich die neu entstandenen Läsionen deutlich verkleinert und der Aszites war fast völlig verschwunden.

Eine weitere Kasuistik beschreibt einen 18-jährigen Patienten mit DSRCT, bei dem der intraabdominale Tumor primär zwar komplett reseziert werden konnte, jedoch zwei Monate nach Beendigung einer adjuvanten Chemotherapie ein Lokalrezidiv auftrat.³¹ Wieder erfolgte eine vollständige Resektion, was bei einem erneuten Rezidiv weitere 12 Monate später dann nicht mehr gelang. Auf eine Chemotherapie mit Cisplatin/Irinotecan sprach der Patient nur kurzfristig an. Die Drittlinientherapie mit Trabectedin führte dann zur Größenreduktion einer Läsion und zur Stabilisierung der anderen. Eine exploratorische Laparotomie ergab, dass sich die miliare Aussaat deutlich verringert hatte, und nach Resektion der makroskopischen Läsionen war der Patient 8 Monate später noch immer progressionsfrei.

3.4 Fortgeschrittene alveoläre Weichteilsarkome

Das alveoläre Weichteilsarkom (alveolar soft part sarcoma, ASPS) ist in der Regel eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters und durch ein ungewöhnliches Metastasierungsmuster mit häufigen Hirnmetastasen gekennzeichnet. Die Prognose ist schlecht, sofern keine initiale komplette Resektion möglich ist, und eine Chemotherapie ist offenbar noch weniger wirksam als bei anderen Sarkom-Subtypen. Um die Wirksamkeit von Trabectedin beim metastasierten ASPS zu dokumentieren, wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie die Daten von 7 Patienten ausgewertet, die in den Patientenregistern des Sarkomzentrums Berlin-Brandenburg und des Universitätsklinikums Greifswald erfasst worden waren.³² 5 dieser Patienten hatten vor Trabectedin bereits bis zu 4 Chemotherapien erhalten. Es wurden median 10 (4–23) Zyklen Trabectedin als 24-stündige Infusion q3w verabreicht. Bei 6 Patienten (86%) mit nachweislicher Tumorprogression wurde eine Tumorstabilisierung nach RECIST-Kriterien für die Dauer von mindestens 3 Monaten erreicht, nur ein Patient war progredient. 6 Monate nach Therapiebeginn waren noch 4 Patienten progressionsfrei. Das mediane PFS betrug 7 (3–20) Monate und das mediane OS ab Beginn der Trabectedinbehandlung 21 (4–40) Monate. Bei allen 6 ansprechenden Patienten war das progressionsfreie Intervall um mindesten 33% länger als unter der vorausgegangenen Chemotherapie. 3 der 7 Patienten sind nach 15+, 16+ und 45+ Monaten noch am Leben. Trabectedin wurde gut vertragen, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten nicht auf.

3.5 Solitäre fibröse Tumoren und Hämangioperizytome

Nach heutiger Auffassung sind solitäre fibröse Tumoren (SFT) und Hämangioperizytome (HPC) verschiedene Manifestationen einer einzigen Krankheitsentität mit bekannten histologischen und immunhistochemischen Überlappungen.³³ Die komplette

chirurgische Resektion ist, sofern möglich, im lokal begrenzten Stadium die tragende Säule der Behandlung und der wichtigste Prognosefaktor; im lokal fortgeschrittenen Stadium kommen Strahlentherapie und im metastasierten Stadium eine Chemotherapie in Betracht.

In einer retrospektiven, nicht interventionellen, multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit der verschiedenen Therapieoptionen bei SFT an 68 Patienten ausgewertet.³⁴ In dieser Studie war eine Chemotherapie bei 12 vorbehandelten Patienten mit einem Rezidiv nur mäßig erfolgreich; die Ansprech- und Tumorkontrollrate lag nur bei 9% bzw. 39%. Die höchste Tumorkontrollrate wurde mit Trabectedin erreicht (7/9 Patienten entsprechend 78%, inklusive 3 partiellen Remissionen mit einem medianen TTP von 3,4 Monaten).

Dass Trabectedin eine erfolgversprechende Behandlungsmöglichkeit beim SFT sein könnte, wird durch weitere Kasuistiken gestützt. So berichteten Burcoveanu et al.³⁵ über eine Patientin, bei der 14 Jahre zuvor ein Synovialsarkom diagnostiziert und nach einer neoadjuvanten Chemotherapie das betroffene Bein amputiert wurde. Die neuerliche Erkrankung manifestierte sich mit zwei großen intraabdominalen Läsionen und bilateralen Lungenmetastasen, die sich nun histopathologisch als ein SFT herausstellten; auch die Erstdiagnose wurde nach Überprüfung der früheren Biopsiefunde entsprechend korrigiert. Nach 6 Zyklen Trabectedin und insgesamt 7-monatiger Tumorstabilisierung konnten alle Restbefunde chirurgisch komplett entfernt werden; die Patientin war 3 Monate später noch tumorfrei.

Der von Chaigneau et al.³⁶ vorgestellte Patient entwickelte 5 Monate nach primärer Resektion eines pleuralen SFT Lungen- und Lebermetastasen. Die Chemotherapie mit 6 Zyklen MAID (Mesna, Doxorubicin, Ifosfamid, Dacarbazin) resultierte in einer mehrmonatigen Tumorstabilisierung, bevor es erneut zum Progress kam. 4 Zyklen einer Zweitlinientherapie mit Trabectedin führten zu einer deutlichen Rückbildung der Metastasen, ein Effekt, der bis 5 Monate nach Therapieende anhielt.

Martinez-Trufero et al.³⁷ stellten den Fall eines Patienten mit meningealem HPC vor, bei dem sich 4 Jahre nach kompletter Resektion des Primärtumors und postoperativer Bestrahlung Lungenmetastasen entwickelten. Es folgten Chemotherapien mit Ifosfamid/Doxorubicin und Gemcitabin/Dacarbazin, die aber jeweils nur für wenige Monate eine Tumorstabilisierung herbeiführten. Unter Interferon- α war die Erkrankung weiter progredient, sodass als Viertlinientherapie Trabectedin eingesetzt wurde. Bereits nach 3 Zyklen war eine Schrumpfung des Mediastinaltumors in der Größenordnung einer partiellen Remission zu verzeichnen, die Leber- und peritonealen Metastasen blieben stabil. 10 Monate nach Beginn der Behandlung mit Trabectedin und insgesamt 8 Zyklen war die Erkrankung immer noch stabil. Dies war das längste Ansprechen aller bei diesem Patienten eingesetzten Therapien.

3.6 Undifferenzierte und pleomorphe Sarkome

Hochmaligne pleomorphe Sarkome und undifferenzierte Sarkome, die früher meist unter der Diagnose „malignes fibröses Histiozytom“ (MFH) subsumiert wurden, gehören zu den häufigsten WTS im Erwachsenenalter. Im Frühstadium wird eine Operation angestrebt, im fortgeschrittenen Stadium werden in der Regel Doxorubicin und/oder Ifosfamid eingesetzt. Eine Wirksamkeit von Trabectedin bei diesem Sarkom-Subtyp wurde erstmals bei intensiv vorbehandelten Patienten beobachtet. In einer einarmigen Phase-II-Studie erreichten von 6 Patienten einer eine partielle Remission und 4 eine Tumorstabilisierung mit einer Dauer von mehr als 6 Monaten.⁵

In einem weiteren in der Literatur dokumentierten Fall, einer 25-jährigen Patientin, lag eine seltene skelettale Entstehungsform mit Befall des Wirbelkörpers T5 vor.³⁸ Nach mehreren chirurgischen Therapien und drei kaum wirksamen Chemotherapien zur Behandlung von Lokalrezidiven und Metastasen wurde die Frau schließlich auf Trabectedin umgestellt. Schon nach 2 Zyklen kam es zu einer fortschreitenden Rückbildung der Perikard- und Pleuraergüsse. Nach dem 4. Zyklus hatte sich der Zustand der Patientin deutlich gebessert, das CT bestätigte das sehr gute Tumoransprechen. Bislang hat die Patientin 8 Zyklen Trabectedin mit Granulozyten-koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) ohne wesentliche Toxizität toleriert.

Besonders interessant ist der Fall einer 39-jährigen Patientin, in der erstmals über ein erneutes Ansprechen nach Reexposition mit Trabectedin berichtet wurde.³⁹ Bei der Patientin lag ein hochmalignes undifferenziertes Sarkom vor, das von der Rectus-abdominis-Faszia ausging. Die Staginguntersuchungen ergaben keine Fernmetastasen, sodass die Patientin operiert wurde. Sie blieb danach fast 3 Jahre rezidivfrei. Dann zeigte eine Computertomographie einen abdominalen Tumor im mittleren Abschnitt des Colon transversum. Nach einem ersten Eingriff wurde eine adjuvante Chemotherapie mit Epirubicin/Ifosfamid verabreicht. Ein halbes Jahr nach einer zweiten Operation hatten sich dann mehrere Metastasen im kleinen Becken entwickelt, die jedoch nach 8 Zyklen Trabectedin in der empfohlenen Dosierung vollständig verschwanden. Erst knapp 2 Jahre später traten erneut Metastasen auf. Wiederum wurde Trabectedin verabreicht, und auch diesmal wurde – bereits nach 2 Zyklen – eine komplette Remission im CT und PET-CT erreicht. Die Behandlung wurde danach fortgesetzt, ohne dass nennenswerte Nebenwirkungen auftraten.

3.7 Sonstige Sarkome

In einer einarmigen Phase-II-Studie wurden 36 Chemotherapie-naive Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen WTS mit Trabectedin behandelt. Einer von 6 Patienten, die auf die Therapie ansprachen, hatte ein Fibrosarkom. Dieser Patient erhielt 8 Zyklen Trabectedin; sein PFS erreichte 7 Monate und sein OS 19 Monate.⁸

De Sanctis et al.⁴⁰ werteten sämtliche in einem italienischen Zentrum mit Trabectedin behandelte Patienten mit fortgeschrittenem WTS aus, um Hinweise auf die Wirksamkeit der Substanz bei verschiedenen histologischen Subtypen zu erhalten. Zwischen 2008 und 2012 waren es 35 Patienten, die – fast ausnahmslos nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie – Trabectedin in Standarddosierung für die Dauer von median 2 (1–6) Zyklen erhielten. Von 28 auswertbaren Patienten erreichten 2 (7%) eine partielle Remission und 10 (36%) eine Tumorstabilisierung. Eine klinische Tumorkontrolle (PR/SD) wurde nicht nur bei 4 Patienten mit retroperitonealem Liposarkom und 2 Patienten mit Leiomyosarkom erreicht, sondern auch bei 4 Patienten mit Synovialsarkom und jeweils einem Patienten mit Ewing-Sarkom/PNET (primitiver neuroektodermaler Tumor) und undifferenziertem WTS „not otherwise specified“. Die mediane Ansprechdauer aller Patienten betrug 2,8 Monate, das mediane PFS 2,5 Monate (95%-KI 2–5,4) und das mediane OS 15,5 Monate (95%-KI 12–17,6).

Ein weiterer histologischer Subtyp, bei dem eine Behandlung mit Trabectedin erfolgversprechend zu sein scheint, ist das Adenosarkom des Uterus. Es handelt sich hier um einen äußerst seltenen Tumor mit relativ geringem malignem Potenzial, der im lokal begrenzten Stadium mittels radikaler Hysterektomie behandelt wird; in ca. 25% der Fälle kommt es dennoch zu Rezidiven. In einer prospektiv geführten Sarkomdatenbank in den USA wurden retrospektiv 3 Patientinnen mit diesem Subtyp identifiziert, die im metastasierten Stadium mit Trabectedin behandelt wurden.⁴¹ Zwei dieser Patientinnen zogen einen anhaltenden Nutzen aus der Behandlung, indem die Erkrankung für die Dauer von 11 bzw. 17 Zyklen stabil blieb. In beiden Fällen wurde Trabectedin sehr gut toleriert. Palmieri et al.⁴² beschrieben eine Patientin, bei der ein Adenokarzinom des Endometriums mit Sarkomkomponenten im Sinne des extrem bösartigen Müllerschen Mischtumors (Karzinom) vergesellschaftet war. Als Zweitlinientherapie nach Versagen von Carboplatin/Paclitaxel erhielt die Patientin Trabectedin plus pegyliertes liposomales Doxorubicin; nach 9 Monaten lag immer noch ein stabiler Tumorbefund vor.

Das niedrigmaligne (low-grade) fibromyxoide Sarkom (LGFMS) stellt aufgrund seiner heterogenen Histologie eine besondere diagnostische Herausforderung dar. Eine korrekte Diagnosestellung ist aber wegen des relativ hohen Metastasierungsrisikos und des atypischen Metastasierungsmusters dieses Subtyps von großer Bedeutung. In einem dänischen Sarkomregister wurden seit 1979 nur 14 Patienten mit LGFMS erfasst, entsprechend einer Rohinzidenz von 0,18 Fällen pro Million Einwohnern und einem Anteil von 0,6% aller WTS.⁴³ Metastasen entwickelten sich bei 3 dieser Patienten, von denen zwei auch mit Trabectedin behandelt wurden. Ein Patient erhielt nach der Metastasierung bis zu seinem Tod im Laufe von 12 Jahren eine Vielzahl verschiedener Chemotherapien, von denen sich Trabectedin am wirksamsten erwies; über zwei Zeit-

räume wurden 8 bzw. 6 Zyklen verabreicht, die jeweils einen Tumorprogress in eine Tumorstabilisierung überführten. Der zweite Patient erhielt Trabectedin, als sich nach Doxorubicin mehrere neue Metastasen entwickelten; eine weitere Progression konnte daraufhin für die Dauer von 12 Zyklen gestoppt werden.

4. Erfahrungen mit Trabectedin in der klinischen Alltagspraxis

Samuels et al.¹⁰ werteten die Behandlungsergebnisse mit Trabectedin im Rahmen eines weltweiten „Expanded access“-Programms aus. Über dieses Programm sollten inkurable Patienten mit WTS, deren Tumor nach einer Standardtherapie progredient war, Zugang zu einer Behandlung mit Trabectedin erhalten. Insgesamt nahmen 1 895 Patienten im Laufe von ca. 5 Jahren an dem Programm teil; von ihnen erhielten 1 803 mindestens eine Dosis Trabectedin (mediane Zykluszahl 3, 30 % mit mindestens 6 Zyklen und 7 % mit einer Behandlungsdauer von mindestens 1 Jahr). Bei 807 Patienten konnte das objektive Tumoransprechen ausgewertet werden. Von ihnen erreichten 4 (< 1 %) eine komplette Remission, 44 (5 %) eine partielle Remission und 343 (43 %) SD, entsprechend einer Tumorkontrollrate von 48 % (54 % bei L-Sarkomen und 38 % bei Non-L-Sarkomen). Das mediane OS betrug bei den 903 hierfür auswertbaren Patienten 11,9 Monate. Patienten mit einem L-Sarkom überlebten länger als die Patienten mit anderen histologischen Subtypen (medianes OS 16,2 vs. 8,4 Monate) und verzeichneten auch eine etwas höhere objektive Remissionsrate (6,9 % vs. 4,0 %). Das Sicherheitsprofil von Trabectedin entsprach dem, das sich im gesamten klinischen Entwicklungsprogramm abgezeichnet hatte.

Zwischen 2003 und 2008 konnten im Rahmen eines „Compassionate use“-Programms in Frankreich Patienten mit einem

fortgeschrittenen WTS und vorausgegangenem Versagen einer Doxorubicintherapie mit Trabectedin nach dem Standardschema behandelt werden.⁹ Retrospektiv wurden die Daten von 181 dieser Patienten aus 11 Zentren mit einer Mindestzahl von 5 behandelten Patienten erfasst und aktualisiert; dies entsprach einem Anteil von 55 % der Gesamtteilnehmer dieses Programms. Für die Patienten galten die gleichen Einschlusskriterien wie in der EORTC Phase-II-Studie mit Trabectedin⁵; allerdings war die Zahl der Vorbehandlungen nicht beschränkt. In der Mehrzahl der Fälle lag ein Leiomyosarkom (30 %), Liposarkom (27 %) oder Synovialsarkom (9 %) vor. Im Median hatten die Patienten vor Trabectedin 3 (1–4) Chemotherapielinien erhalten. Von Trabectedin wurden median 3 (1–19) Zyklen verabreicht; 31 % der Patienten erhielten 6 oder mehr Zyklen. 18 Patienten (10 %) gelangten mit Trabectedin in eine partielle Remission, bei weiteren 69 (39 %) gelang eine Tumorstabilisierung. In **Tabelle 2** sind PFS und OS in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp und der Therapielinie von Trabectedin aufgeführt. Diese Behandlungsergebnisse sind mindestens denen vergleichbar, die mit Trabectedin in klinischen Studien erzielt wurden. Bemerkenswert ist, dass von den Patienten, die nach 6 Zyklen Trabectedin nicht progredient waren, jene, bei denen Trabectedin als Erhaltungstherapie weiter gegeben wurde (n=40), eine signifikant bessere Prognose hatten als jene, bei denen die Therapie sofort beendet wurde (n=16) (medianes PFS 10,5 vs. 5,3 Monate, p=0,001; medianes OS 33,4 vs. 13,9 Monate, p=0,009). Lediglich 17 % der Patienten bedurften wegen Nebenwirkungen einer zeitweiligen stationären Therapie.

Eine dritte retrospektive Studie wertete 885 mit Trabectedin behandelte Patienten mit fortgeschrittenem WTS aus, die in der französischen Datenbank RetrospectYon erfasst und

Tabelle 2. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) ab Therapiebeginn mit Trabectedin in Abhängigkeit von verschiedenen Ausgangsbedingungen in einem „Compassionate use“-Programm⁹

Merkmals	n (%)	Medianes PFS (Monate)	Medianes OS (Monate)
Subtyp			
Leiomyosarkom	55 (30)	3,4	17,4
Myxoides Liposarkom	28 (16)	10,5	33,4
Andere Liposarkome	21 (11)	3,2	20,0
Undifferenziert/NOS	22 (12)	2,2	14,0
Synovialsarkom	16 (9)	4,0	9,2
Sonstige	39 (22)	2,1	6,7
Therapielinie von Trabectedin			
1*	10 (6)	4,5	33,4
2	67 (37)	5,3	18,2
3	60 (33)	3,2	14,3
4	42 (23)	2,8	10,2

* zuvor Doxorubicin und Ifosfamid in adjuvanter Indikation

Abkürzungen: NOS = „not otherwise specified“

Tabelle 3. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Sarkomhistologie. Ergebnisse von der RetrospectYon-Datenbank (modifiziert nach⁴⁴); die Zahlen sind auf eine Dezimalstelle gerundet

Histologie	n	PFS (Monate)			OS (Monate)	
		Median	95 %-KI	3-Monats-PFS (%)	Median	95 %-KI
Solitärer fibröser Tumor	13	7,6	1,6–13,7	69	14,3	0,8–27,8
Chondrosarkom	13	6,3	0,0–15,9	57	21,4	9,6–33,2
Liposarkom	161	6,1	4,5–7,6	64	15,0	11,0–19,0
Leiomyosarkom	321	5,5	4,5–6,5	69	15,1	13,4–16,9
Fibrosarkom	10	5,4	2,5–8,3	70	13,7	7,2–20,2
Epitheloidsarkom	10	4,6	2,5–6,8	70	12,0	8,3–15,7
Synovialsarkom	101	3,9	2,1–5,8	53	9,9	6,7–13,0
DSRCT	5	3,4	0,0–9,1	60	14,0	0,0–34,8
Myxofibrosarkom	20	2,8	1,5–4,2	47	8,1	4,8–11,4
Stromasarkom	14	2,8	1,7–3,9	43	12,8	8,2–17,3
Rhabdomyosarkom	15	2,6	0,8–4,4	47	5,4	4,6–6,3
Sarkom NOS	82	2,4	2,0–2,8	42	6,4	4,6–8,1
MPNST	19	2,4	1,0–3,7	42	7,8	3,3–12,2
Verschiedene	89	2,3	1,0–3,6	46	8,0	6,7–9,3
Osteosarkom	3	2,0	0,0–5,1	33	6,4	0,0–13,2
Angiosarkom	9	0,9	0,8–1,0	22	6,6	0,5–12,6

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; DSRCT = desmoplastischer klein- und runder zelliger Tumor; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; NOS = „not otherwise specified“; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben

zwischen Anfang 2008 und Ende 2011 wegen eines Rezidivs oder Kontraindikationen gegen Doxorubicin oder Ifosfamid eine Therapie mit der empfohlenen Dosis von 1,5 mg/m² als 24-stündige Infusion q3w erhalten hatten.⁴⁴ Die meisten Patienten hatten ein Leiomyosarkom (36 %), Liposarkom (18 %) oder Synovialsarkom (11 %). Bei Patienten mit PR/SD nach 6 Zyklen konnte Trabectedin als Erhaltungstherapie weiter verabreicht werden. Im Median erhielten die Patienten 4 (1–28) Zyklen als Zweit- (41 %), Dritt- (39 %) oder Viertlinientherapie (20 %). Die objektive Ansprechrates betrug 17 % (6 komplette und 127 partielle Remissionen) und die SD-Rate 50 %; das entspricht einer Tumorkontrollrate von 67 %. Nach einem medianen Follow-up von 22,0 Monaten betrug das mediane PFS bei Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie 4,8, 4,5 und 3,8 Monate, das mediane OS 12,9, 12,2 und 9,5 Monate. Multivariate unabhängige Prognosefaktoren für ein günstigeres PFS waren die histologischen Subtypen Leiomyo- und Liposarkom sowie eine frühe Therapielinie von Trabectedin. Das mediane PFS und OS betrug für Leiomyosarkome (n=321) 5,5 und 15,1 Monate, für Liposarkome (n=161) 6,1 und 15,0 Monate und für Synovialsarkome (n=101) 3,9 und 9,9 Monate. Bemerkenswert ist, dass die 3-Monats-PFS-Rate bei 13 spezifischen histologischen Subtypen den Schwellenwert von 39 % überschritt, der von der EORTC als Wirksamkeitsnachweis einer Zweitlinientherapie in Phase-II-Studien angesehen wird⁴

(**Tabelle 3**). Von 304 Patienten ohne Tumorprogress nach 6 Zyklen erhielten 227 Trabectedin als Erhaltungstherapie; diese Patienten erreichten ein signifikant längeres medianes PFS (11,7 vs. 7,6 Monate; p < 0,003) und OS (24,9 vs. 16,9 Monate; p < 0,001) als jene Patienten, bei denen die Trabectedinbehandlung nach den ersten 6 Zyklen beendet wurde. Todesfälle oder ungeplante Krankenhausaufenthalte infolge von Nebenwirkungen der Therapie kamen nur bei 0,5 % bzw. 9,4 % der Patienten vor.

Die Ergebnisse der beiden großen retrospektiven Studien aus Frankreich^{9,44} legen nahe, dass eine längerfristig, d.h. bis zur Tumorprogression bzw. Unverträglichkeit fortgesetzte Therapie mit Trabectedin PFS- und OS-Vorteile mit sich bringt. Dies war für die französische Sarkom-Gruppe der Grund, die Studie T-DIS zu initiieren (ClinicalTrials.gov NCT01303094; EudraCT 2010-022613-26). Dabei handelte es sich um eine prospektive, randomisierte Phase-II-Studie an vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen WTS, in der nach den ersten 6 Zyklen Trabectedin die Behandlung entweder unterbrochen (Arm I) oder fortgesetzt (Arm C) wurde.⁴⁵ Die Auswertung der Ergebnisse bestätigt, dass Trabectedin bis zum Auftreten einer Unverträglichkeit oder einer Tumorprogression weiter verabreicht werden sollte; denn der frühe Abbruch der Behandlung bei ansprechenden Patienten kann unabhängig davon, wie die Ersttherapie verlaufen ist, zu einer raschen Progression der Erkrankung führen

(medianes PFS 7,2 Monate in Arm C vs. 4,0 Monate in Arm I, $p=0,03$; PFS-Rate nach 6 Monaten 51,9% in Arm C vs. 23,1% in Arm I, $p=0,02$).

5. Schlussfolgerungen

Trabectedin ist eine praktikable Therapie für Patienten mit Non-Lipo-/Leiomyosarkomen; die Wirksamkeit ließ sich bei einer Vielzahl histologischer Subtypen dieser WTS-Kategorie nachweisen. Aus den Ergebnissen retrospektiver Studien und Kasuistiken bei verschiedenen histologischen WTS-Subtypen geht hervor, dass selbst massiv vorbehandelte Patienten unter Behandlung mit Trabectedin in lang anhaltende Remissionen gelangen können. Bemerkenswert ist auch, dass in „Compassionate use“- und „Expanded access“-Programmen, mit Trabectedin ganz

ähnliche Behandlungsergebnisse erzielt wurden wie in den klinischen Studien. Patienten, die auf Trabectedin ansprechen und längere Zeit progressionsfrei bleiben, lassen sich u.U. mit dem Wirkstoff erneut erfolgreich behandeln. Bei ansprechenden Patienten kann durchaus auch eine langfristige Therapie mit Trabectedin bis zum Auftreten einer Tumorprogression in Betracht gezogen werden, da die Behandlung in der Regel gut verträglich ist und es bisher auch nach Verabreichung zahlreicher Zyklen von Trabectedin keine Anzeichen für eine kumulative Toxizität gegeben hat. Insgesamt belegen die klinischen Daten und die durch Peer-Review überprüften Ergebnisse wissenschaftlicher Publikationen, dass Trabectedin nicht nur bei Lipo- und Leiomyosarkomen, sondern auch bei vorbehandelten Non-L-Sarkomen verschiedenen histologischen Subtyps wirksam ist.

Literatur

- Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Cesne AL, Terrier P, Bonvalot S, Collin F et al. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2011; 117:1049-1054.
- Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin: a review of its use in soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2010; 70:355-376.
- Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188-4196.
- Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002; 38:543-549.
- Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:576-584.
- Yovine A, Riofrio M, Blay JY, Brain E, Alexandre J, Kahatt C et al. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004; 22:890-899.
- Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1480-1490.
- Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, Manola J, Ryan DP, Harmon D 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; 23: 5484-5492.
- Blay JY, Italiano A, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Duffaud F, Rios M et al. Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. *BMC Cancer* 2013; 13:64.
- Samuels BL, Chawla S, Patel S, von Mehren M, Hamm J, Kaiser PE et al. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013; 24:1703-1709.
- Fayette J, Boyle H, Chabaud S, Favier B, Engel C, Cassier P et al. Efficacy of trabectedin for advanced sarcomas in clinical trials versus compassionate use programs: analysis of 92 patients treated in a single institution. *Anticancer Drugs* 2010; 21:113-119.
- Reichardt P. Soft tissue sarcomas, a look into the future: different treatments for different subtypes. *Future Oncology* 2014; 10 (10 Suppl): 1-9.
- D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. *Mol Cancer Ther* 2010; 9:2157-2163.
- Allavena P, Signorelli M, Chieppa M, Erba E, Bianchi G, Marchesi F et al. Anti-inflammatory properties of the novel antitumor agent yondelis (trabectedin): inhibition of macrophage differentiation and cytokine production. *Cancer Res* 2005; 65:2964-2971.
- Allavena P, Germano G, Belgiovine C, D'Incalci M, Mantovani A. Trabectedin: A drug from the sea that strikes tumor-associated macrophages. *Oncimmunology* 2013; 2:e24614.
- Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, Anselmo A, Pesce S, Liguori M et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell* 2013; 23:249-262.
- Forni C, Minuzzo M, Viridis E, Tamborini E, Simone M, Tavecchio M et al. Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors. *Mol Cancer Ther* 2009; 8:449-457.
- Charytonowicz E, Terry M, Coakley K, Telis L, Remotti F, Cordon-Cardo C et al. PPARgamma agonists enhance ET-743-induced adipogenic differentiation in a transgenic mouse model of myxoid round cell liposarcoma. *J Clin Invest* 2012; 122:886-898.
- Di Giandomenico S, Frapolli R, Bello E, Ubaldi S, Licandro SA, Marchini S et al. Mode of action of trabectedin in myxoid liposarcomas. *Oncogene* 2013; 33:5201-5210.
- Zewail-Foote M, Hurley LH. Ecteinascidin 743: a minor groove alkylator that bends DNA toward the major groove. *J Med Chem* 1999; 42:2493-2497.
- Germano G, Frapolli R, Simone M, Tavecchio M, Erba E, Pesce S et al. Antitumor and anti-inflammatory effects of trabectedin on human myxoid liposarcoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 2235-2244.
- Germano G, Mantovani A, Allavena P. Targeting of the innate immunity/inflammation as complementary anti-tumor therapies. *Ann Med* 2011; 43:581-593.
- Dossi R, Frapolli R, Di Giandomenico S, Paracchini L, Bozzi F, Brich S et al. Antiangiogenic activity of trabectedin in myxoid liposarcoma: Involvement of host TIMP-1 and TIMP-2 and tumor thrombospondin-1. *Int J Cancer* 2014; 136:721-729.
- Le Cesne A, Zintl P. Trabectedin in patients with non L-type sarcomas: pre- and post-marketing experience. CTOS – Connective Tissue Oncology Society, 17th Annual Meeting, 14-17 November, 2012, Prague, Czech Republic 2012.

- 25 Sanfilippo R, Dileo P, Blay JY, Constantinidou A, Even C, Le Cesne A et al. Trabectedin (T) in Advanced, Pre-treated Synovial Sarcoma (SS): A Retrospective Analysis of 61 patients from four European Institutions and from the Italian Rare Cancer Network. Connective Tissue Oncology Society (CTOS), 17th Annual Meeting, 14-17 November, 2012, Prague, Czech Republic 2012.
- 26 Le Cesne A, Cresta S, Maki RG, Blay JY, Verweij J, Poveda A et al. A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3036-3044.
- 27 Postiglione R, Massimo F, Proietto M, Lachetta F, Madrigali S, Schintu GM et al. Efficacy and tolerability of trabectedin in advanced synovial sarcoma: report of two cases. Connective Tissue Oncology Society (CTOS), 17th Annual Meeting, 14-17 November, 2012, Prague, Czech Republic 2012.
- 28 Chevalier A, Dubot C, Ganthier V, Antoine M, Pene F, Bazelly B et al. Complete histological remission of a metastatic synovial sarcoma treated with trabectedin: case report. Connective Tissue Oncology Society (CTOS), Annual Meeting, 26-29 October, Chicago, IL, USA 2011; Abstract 58.
- 29 Brunetti AE, Delcuratolo S, Lorusso V, Palermo L, Di Giorgio A, Pisconti S et al. Third-line trabectedin for a metastatic desmoplastic small round cell tumour treated with multimodal therapy. *Anticancer Res* 2014; 34:3683-3688.
- 30 Frezza AM, Whelan JS, Dileo P. Trabectedin for desmoplastic small round cell tumours: a possible treatment option? *Clin Sarcoma Res* 2014; 4:3.
- 31 Lopez-Gonzalez A, Cantos B, Tejerina E, Provencio M. Activity of trabectedin in desmoplastic small round cell tumor. *Med Oncol* 2011; 28 Suppl 1:S644-646.
- 32 Pink D, Bertz-Lepel J, Busemann C, Bitz U, Reichardt P. Efficacy of trabectedin in patients with advanced or metastatic alveolar soft-part sarcoma. *Onkologie* 2012; 35:249-252.
- 33 Ambrosini-Spaltro A, Eusebi V. Meningeal hemangiopericytomas and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumors of extracranial soft tissues: a comparison. *Virchows Arch* 2010; 456:343-354.
- 34 Bylicki O, Rouviere D, Cassier P, Chalabreysse L, Levard A, Maury JM et al. Assessing the multimodal management of advanced solitary fibrous tumors of the pleura in a routine practice setting. *J Thorac Oncol* 2015; 10:309-315.
- 35 Burcoveanu D, Bazelly B, Houry S, Colombat M, Gonin J, Lotz JP. Complete response of a metastatic solitary fibrous tumor initially diagnosed as synovial sarcoma: a case-report. Connective Tissue Oncology Society (CTOS), Annual Meeting, 26-29 October, Chicago, IL, USA 2011; Abstract 54.
- 36 Chaigneau L, Kalbacher E, Thiery-Vuillemin A, Fagnoni-Legat C, Isambert N, Aherfi L et al. Efficacy of trabectedin in metastatic solitary fibrous tumor. *Rare Tumors* 2011; 3:e29.
- 37 Martinez-Trufero J, Alfaro J, Felipo F, Alvarez M, Madani J, Cebollero A. Response to trabectedin treatment in a highly pretreated patient with an advanced meningeal hemangiopericytoma. *Anticancer Drugs* 2010; 21:795-798.
- 38 Sereno M, Merino M, Aguayo C, Hernandez S, Gutierrez-Gutierrez G, Zambrana Tevar F et al. A major response to trabectedin in metastatic malignant fibrous histiocytoma of the vertebra: a case report and review of the literature. *Tumori* 2013; 99:e43-48.
- 39 Baldi GG, Panella M, Fargnoli R, Castagnoli A, Biganzoli L, Bertulli R et al. Complete response after rechallenge with trabectedin in a patient with responding undifferentiated sarcoma: a case-report. Connective Tissue Oncology Society (CTOS), Annual Meeting, 14-17 November, 2012, Prague, Czech Republic 2012.
- 40 De Sanctis R, Bertuzzi AF, Gasco M, Cauchi C, Lutman FR, Giordano L et al. Efficacy of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: beyond lipo- and leiomyosarcoma. Connective Tissue Oncology Society (CTOS), Annual Meeting, 14-17 November, 2012, Prague, Czech Republic 2012.
- 41 Schroeder BA, Rodler ET, Loggers ET, Pollack SM, Jones RL. Clinical benefit of trabectedin in uterine adenosarcoma. *Med Oncol* 2013; 30:501.
- 42 Palmieri G, Damiano V, Formisano L. Trabectedin in rare tumors. Connective Tissue Oncology Society (CTOS), Annual Meeting, 26-29 October, 2011, Chicago, IL, USA 2011; Abstract 98.
- 43 Maretty-Nielsen K, Baerentzen S, Keller J, Dyrop HB, Safwat A. Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma: Incidence, Treatment Strategy of Metastases, and Clinical Significance of the FUS Gene. *Sarcoma* 2013; 2013:256280.
- 44 Le Cesne A, Ray-Coquard I, Duffaud F, Chevreau C, Penel N, Bui Nguyen B et al. Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: A retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2015; 51: 742-750.
- 45 Le Cesne A, Blay J-Y, Ryckewaert T, Chevreau C, Bertucci F, Delcambre C et al. Results of the prospective T-DIS randomized phase II trial comparing interruption versus continuation of trabectedin after six cycles of treatment in patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *J Clin Oncol* 2014; 32: Abstract 10523.