

Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen

Berichtsplan

Auftrag N05-03D
Version 1.0
Stand: 05.11.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03D

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Tel.: 0221-35685-0

Fax: 0221-35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: Stammzelltransplantation, Weichteilsarkome, systematische Übersicht, HTA

Der vorliegende Berichtsplan Version 1.0 soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen. Berichtsplan N05-03D Version 1.0. Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	5
3 Projektablauf	6
3.1 Verlauf des Projekts	6
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	6
3.2.1 Änderung der Population (Abschnitt 4.1.1)	6
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	7
4.1.3 Zielgrößen	7
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	8
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	8
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.3 Informationsbewertung	10
4.4 Informationssynthese und -analyse	10
4.4.1 Meta-Analyse	10
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	10
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	10
5 Literaturverzeichnis	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einschlusskriterien	9
Tabelle 2:	Ausschlusskriterien.....	9
Tabelle 3:	Quellen für die Informationsbeschaffung.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EFT	Ewing Family of Tumour
EWS	Ewing Sarcoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
GVT	Graft-Versus-Tumor
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention to Treat
UK NHS	United Kingdom National Health System
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
p27	Protein 27
p53	Protein 53
PNET	Primitive (Peripheral) Neuroectodermal Tumour
RMS	Rhabdomyosarcoma
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SYT-SSX	Spezifische Genfusion, die nach chromosomaler Translokation entsteht
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Klassifikation der Weichteilsarkome

Die Weichteilsarkome sind maligne Tumoren, die zu einer heterogenen Gruppe von Neubildungen des Weichteilgewebes gehören. Das an allen Körperteilen vorkommende Weichteilgewebe wird auch als nichtepitheliales extraskellettales Bindegewebe bezeichnet [1]. Die Einteilung der Weichteiltumoren erfolgt auf der Basis einer histologisch-morphologischen Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit dem fertig ausgebildeten gesunden Körpergewebe [2]. Die histologische Diagnosestellung ist aufgrund der außerordentlich variablen morphologischen Aspekte oft schwierig. Daher sind bei der histologischen Begutachtung unterschiedliche Positionen der Experten nicht unüblich [3]. Mehrere histologische Klassifikationen sind derzeit im Gebrauch, die sich in der Nomenklatur der diagnostischen Subkategorien unterscheiden [4].

Für den Zweck der Einheitlichkeit wird für diesen Bericht die im Jahr 2002 von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) herausgegebene Klassifikation „Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone“ verwendet [5]. In dieser Klassifikation werden die malignen (bösartigen) Weichteiltumoren einerseits von den benignen (gutartigen) und andererseits auch von den intermediären (lokal aggressiven sowie selten metastasierenden) Weichteiltumoren klar abgegrenzt. Der Begriff „maligne“ bezeichnet die Eigenschaft des Tumors, invasiv in benachbartes Gewebe einzuwachsen und zu metastasieren. Mit dem Begriff Weichteilsarkome sind die malignen Weichteiltumoren gemeint, auch wenn beide Begriffe nicht immer deckungsgleich sind. Beispielsweise ist auch das *epitheloide Hämangioendotheliom* ein maligner Weichteiltumor, obwohl der Wortstamm „Sarkom“ nicht in der Bezeichnung vorhanden ist, während das *Kaposi-Sarkom* zur Gruppe der intermediären Weichteiltumoren gehört.

Das *klassische Ewing-Sarkom der Knochen*, das *Ewing-Sarkom der Weichteile*, der *primitive neuroektodermale Tumor (PNET) der Weichteile oder der Knochen* und der *Askitumor (PNET der Thoraxwand)* werden nicht mehr nach histologischen, sondern aufgrund gemeinsamer molekulargenetischer Eigenschaften (Ewing-Sarkom(EWS)-Gen-Translokationen) in der *Ewing-Sarkom-Familie (Ewing Family of Tumours, EFT)* hinsichtlich Diagnose, Therapie und Prognose zusammengefasst [6-8]. Häufig haben diese Tumoren sowohl eine Weichteil- als auch Knochenkomponente, was die diagnostische Unterscheidung aufgrund histologischer Eigenschaften erschwert [9]. In den früheren Untersuchungen wurden die verschiedenen Tumordiagnosen in der Regel getrennt dargestellt. Auch die WHO-Klassifikation [5] unterscheidet die skelettalen von den nichtskelettalen Formen.

Epidemiologie, anatomische Verteilung und Ätiologie der Weichteilsarkome

Die Häufigkeit der Weichteilsarkome ist kaum verlässlich bestimmbar, weil viele dieser Tumoren nicht biopsiert und nachfolgend histologisch klassifiziert werden. In den USA

wurde für das Jahr 2006 geschätzt, dass 9 530 Personen [10] an einem Weichteilsarkom neu erkrankt waren. Daraus ergab sich eine mögliche Inzidenzrate von etwa 3,0 pro 100 000 Einwohner pro Jahr [11]. Überträgt man diese Zahlen auf Deutschland, dann ist mit etwa 2500 neuen Patienten pro Jahr zu rechnen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde auf 56 Jahre geschätzt [12]. Etwa 11 % der diagnostizierten Patienten waren in einem Alter unter 20 Jahren [13]. Bei Erwachsenen wurde der Anteil der Weichteilsarkome an allen malignen Krankheiten auf etwa 1 % [14], bei Kindern auf etwa 7 % geschätzt [15,16]. Weichteilsarkome treten im Vergleich zu benignen Weichteiltumoren in einem Verhältnis von etwa 1 zu 100 bei Krankenhauspatienten auf.

Weichteilsarkome können an allen Körperstellen auftreten. Manche histologische Arten der Weichteilsarkome sind vorzugsweise an speziellen Körperregionen zu beobachten, so treten zum Beispiel 40 % bis 50 % der epitheloiden Sarkome am Unterarm und den Fingern auf. Die am häufigsten betroffenen Körperregionen sind die unteren Extremitäten [17].

Weichteilsarkome treten fast ausschließlich de novo und nicht auf der Grundlage bereits bestehender benigner Läsionen auf. In den meisten Fällen existiert keine klar definierte Ätiologie, aber eine Anzahl assoziierter oder prädisponierender Faktoren konnte identifiziert werden. Diese beinhalten Exposition gegenüber Bestrahlung oder Chemotherapie, chemische Karzinogene, chronische Irritationen und Lymphödeme sowie Viren (zum Beispiel Human Immunodeficiency Virus und Herpesvirus 8) [18]. Neben diesen erworbenen Formen gibt es andererseits einige genetisch bedingte Krankheiten, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Weichteilsarkomen verbunden sind, wie beispielsweise die Neurofibromatose Typ 1 (Von-Recklinghausen-Krankheit) [19].

Die Häufigkeit einzelner Entitäten unterscheidet sich deutlich zwischen Kindern und Erwachsenen. Im Kindesalter gehören das *Rhabdomyosarkom (RMS)* [20] und im Erwachsenenalter das *maligne fibröse Histiozytom* [21] zu den häufigsten Weichteilsarkomen.

Symptome der Weichteilsarkome

Die Weichteilsarkome können sich als eine zunächst schmerzlose Geschwulst, Schwellung oder Vorwölbung unter der Haut zeigen, die oft an den Beinen oder Armen zu finden ist [22]. Mit stetigem Anwachsen des Tumors können nahe gelegene Organe, Nerven, Muskeln oder Blutgefäße zunehmend unter Druck gesetzt werden, was insbesondere im Bauchraum zu erheblichen Beschwerden führen kann [4]. Daneben können in fortgeschrittenen Stadien Symptome auftreten, wie sie bei anderen konsumierenden Krankheiten auch zu beobachten sind.

Prognostische Faktoren

Verschiedene prognostische Faktoren werden in der Literatur sowohl bezüglich des Überlebens als auch hinsichtlich lokaler und entfernter Rezidive beschrieben; so waren zum

Beispiel bei Weichteilsarkomen der Extremitäten die Tumorgröße und der Tumorgrad die Hauptprädiktoren von Fernrezidiven und Überleben [23]. Die folgenden Faktoren werden hauptsächlich mit der Prognose der Weichteilsarkome assoziiert:

- Tumorgrad (bei den wichtigsten histopathologischen Arten ist die Prognose umso schlechter, je ausgeprägter der Differenzierungsgrad ist) [24,25]
- Tumorgröße (die Häufigkeit von Fernmetastasen korreliert mit der Tumorgröße bei nahezu allen histologischen Subtypen des Weichteilsarkoms) [23,26]
- Weitere Faktoren wie anatomische Lokalisation, Patientenalter und histologischer Typus [27]
- Proliferative Tumoraktivität (Indikator für Fernmetastasen) [28,29]
- Tumorsuppressorproteine (Abnormalitäten von p53 und p27 wurden mit Verschlechterung des Überlebens assoziiert) [30,31]
- Genfusionsprodukt SYT-SSX (nachweisbar bei fast allen synovialen Sarkomen, die bis zu 10 % der Weichteilsarkome ausmachen) [32]

Therapie der Weichteilsarkome

Patienten mit der Diagnose eines Weichteilsarkoms sollten gemäß den Empfehlungen des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) von Fachexperten betreut werden, die in einem diagnosebezogenen multidisziplinären Team zusammenarbeiten [33].

Im Vordergrund der Erstbehandlung der Patienten, für die keine Metastasierung angenommen werden kann, steht die operative Therapie mit dem Ziel der vollständigen Entfernung des malignen Tumorgewebes aus dem Körper. Strahlentherapie und Chemotherapie sind weitere Therapieoptionen, die abhängig von der jeweiligen Indikation vor oder nach der chirurgischen Operation angeboten werden können. In narrativen Übersichtsarbeiten wurde beispielsweise das Langzeitüberleben von Patienten mit *Rhabdomyosarkom* nach kombinierter Chemotherapie mit über 70 % angegeben. Wurde bei der Erstdiagnose eine Metastasierung festgestellt, so liegt die Heilungsrate selten über 20 % [3,34]. In diesen Arbeiten wurden keine Angaben zu den Zeiträumen gemacht, auf die sich die Schätzung des Überlebens bezieht.

Für Patienten der sogenannten Hochrisikogruppe ist die Prognose sehr schlecht. Diese Patienten haben Risikofaktoren, die mit einer hohen Mortalität assoziiert sind, zum Beispiel der Nachweis von Metastasen, Rezidivtumoren, die Unmöglichkeit einer (vollständigen) chirurgischen Entfernung des Primärtumors, eine stark ausgeprägte Neigung zu invasivem Wachstum und die Tumorgröße mit einem Querschnitt von über 5 cm [22,35].

Seit den 1980er Jahren wurde zur Behandlung der Patienten der Hochrisikogruppe ein alternatives Konzept zur konventionellen Therapie entwickelt. Das Ziel einer Verbesserung der Überlebensrate beruht auf der Annahme, dass chemosensitive Tumoren mit einer eskalierenden Dosis eventuell effektiver behandelt werden können (Hochdosis-

Chemotherapie). Diese Annahme entwickelte sich allerdings lediglich aus den Ergebnissen kleiner nichtrandomisierter Studien [36]. Eine Hochdosis-Chemotherapie kann jedoch insbesondere bei überlappenden dosisabhängigen unerwünschten Ereignissen zu langfristigen Schädigungen an verschiedenen Organen führen [34]. Typischerweise ist die Hochdosis-Chemotherapie myeloablativ, das heißt, dass die Stammzellen des Knochenmarks zerstört werden. Daher wurde in dieses Konzept die autologe Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen mit dem Ziel aufgenommen, die zerstörten Zellen wieder zu ersetzen.

Diese Entnahme körpereigener Stammzellen des Patienten vor Beginn der Hochdosis-Chemotherapie und die Transplantation dieser Stammzellen nach Absinken der myelotoxischen Konzentrationen der eingesetzten Substanzen sind jedoch mit einer Reihe von Problemen verbunden. Die eventuelle Reinfusion von malignen Zellen sowie nicht vollständig zerstörten Tumorzellen nach einer Hochdosis-Chemotherapie können zu einem Wiederauftreten der Krankheit führen [37]. Die Basis für einen Transplantat-gegen-Tumor(Graft-versus-Tumor, GVT)-Effekt fehlt, wie er bei einer allogenen Transplantation beobachtet werden kann [38]. Die Behandlung von Patienten aus der Hochrisikogruppe mit einer Hochdosis-Chemotherapie kombiniert mit der autologen Stammzelltransplantation weist eine hohe behandlungsbedingte Mortalität auf. In der Literatur kam in der Vergangenheit eine Reihe von Autoren zu dem Schluss, dass keine ausreichende Evidenz für diese Behandlungsform bei Weichteilsarkomen bestehe und deshalb die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien erforderlich sei, um den Stellenwert der Therapie zu klären [34,35,37,39-53].

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Bewertung der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Weichteilsarkomen

hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe auch Abschnitt 4.1.3).

Sofern ein Hinweis besteht, dass die autologe Stammzelltransplantation mit der Chemotherapie verglichen wird, sollen diese Daten in vergleichender Weise analysiert werden.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.03.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation beauftragt. Die Priorisierung der Indikation „Weichteilsarkome“ erfolgte am 20.12.2005, die Auftragskonkretisierung am 08.11.2005.

Der Berichtsplan (vorläufige Version 0.1) vom 20.08.2007 wurde am 28.08.2008 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 25.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Eine wissenschaftliche Erörterung wurde nicht durchgeführt, da sich aus den Stellungnahmen keine unklaren Aspekte ergaben. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 1.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich unter anderem auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der Anhörung zum Vorbericht wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Durch das Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan (vorläufige Version 0.1) haben sich folgende Änderungen für diesen Berichtsplan Version 1.0 ergeben:

3.2.1 Änderung der Population (Abschnitt 4.1.1)

Studiendaten von Patienten mit einem Tumor der Ewing-Sarkom-Familie werden nicht in den Bericht eingeschlossen, da erstens Ewing-Sarkome im Prinzip den Knochensarkomen zuzuordnen sind, die nicht Gegenstand der Beauftragung sind, und zweitens eine Abgrenzung von skelettalen und nichtskelettalen Formen der Ewing-Sarkom-Familie nicht mehr dem Stand der Wissenschaft entspricht (siehe Kapitel 1).

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht sind (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führen (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Eingeschlossen werden sollen Studien an Patienten mit Weichteilsarkomen gemäß der WHO-Klassifikation 2002 (siehe Kapitel 1).

Abweichend von dieser Klassifikation werden allerdings alle Tumoren der Ewing-Sarkom-Familie, also auch das *Ewing-Sarkom der Weichteile*, der *primitive neuroektodermale Tumor (PNET) der Weichteile oder der Knochen* und der *Askitumor (PNET der Thoraxwand)*, nicht eingeschlossen.

In Studien, in denen Patienten mit Weichteilsarkomen lediglich einen Anteil an allen untersuchten Patienten darstellen, soll dieser Anteil mindestens 80 % betragen, beziehungsweise für Patienten mit Weichteilsarkomen soll eine Subgruppenanalyse durchgeführt worden sein.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die Prüflintervention ist die autologe Stammzelltransplantation, die in der Regel mit einer Hochdosis-Chemotherapie kombiniert wird.

Einschränkungen auf bestimmte Vergleichsinterventionen bestehen nicht.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- relevante therapie- und krankheitsassoziierte unerwünschte Ereignisse
 - therapieassoziierte Mortalität
 - schwere (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD oder extensive chronische GVHD
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - Sekundärneoplasien

- gegebenenfalls weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; zum Beispiel Niereninsuffizienz, Knochenbrüche und schwere, irreversible Neuropathien
- krankheitsbezogene Lebensqualität und / oder andere Parameter der Lebensqualität (wie physische Belastungen, zum Beispiel Fatigue, chronische Erschöpfung oder Schmerzen) sowie psychosoziale Aspekte (zum Beispiel interventionsfreie Zeiträume), sofern diese durch valide Instrumente erfasst wurden

4.1.4 Studientypen

Die Anzahl von Stammzelltransplantationen auf diesem Gebiet ist gering. Das Europäische Register „European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)“ hat für das Jahr 2005 angegeben, dass von insgesamt 24 168 gemeldeten Stammzelltransplantationen 87 auf die Diagnose Weichteilsarkome (*soft tissue sarcoma*) fielen [54]. Davon waren 69 autolog und 18 allogene. Über einen Zeitraum von 1991 bis 2002 wurden 1253 Stammzelltransplantationen mit der Diagnose Weichteilsarkom registriert, dies entsprach etwa 4 % der Stammzelltransplantationen bei soliden Tumoren [55]. Die Vorrecherche hat erkennen lassen, dass die Anzahl der Studien mit klinischen Daten gering ist. Daher soll für diesen Bericht die gesamte Evidenzlage aus klinischen Beschreibungen – auch unter Berücksichtigung von Fallberichten – evaluiert werden.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Studien, bei denen gemeinsam über unterschiedliche Entitäten und / oder Interventionen berichtet wird, sollen nur dann Berücksichtigung finden, wenn die Ergebnisse hinsichtlich der Interventionen und Diagnosen getrennt dargestellt wurden.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung sollen zusammenfassend Studien einbezogen werden, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

E1	Patienten mit Weichteilsarkomen gemäß Abschnitt 4.1.1
E2	Prüfintervention: Autologe Stammzelltransplantation gemäß Abschnitt 4.1.2
E3	Zielgrößen gemäß Abschnitt 4.1.3
E4	Studien wie in Abschnitt 4.1.4 und 4.1.5 definiert

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	Keine Volltextpublikation verfügbar ^(a)
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT [56], TREND [57] oder STROBE [58] Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Tabelle 3: Quellen für die Informationsbeschaffung

Quellen	Kommentare
Bibliografische Datenbanken	MEDLINE EMBASE The Cochrane Library
Online zugängliche Studienregister	US ClinicalTrials.gov UK NHS National Research Register
Literaturverzeichnisse	Systematische Übersichten HTA-Berichte Leitlinien
Unterlagen des G-BA	An den G-BA gerichtete und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen der interessierten Fachöffentlichkeit
Kontaktaufnahmen	Transplantationsregister (Beispiel: European Group for Blood and Marrow Transplantation) Fachgesellschaften (Beispiel: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) Gegebenenfalls Autoren und Studiengruppen (zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten)

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall. Ein besonderes Augenmerk wird bei unkontrollierten Studien auf aus den jeweiligen Publikationen zu entnehmende Informationen zum Verlauf ohne autologe Stammzelltransplantation zu richten sein.

4.4.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der in den Extraktionsbögen vorgegebenen ordinalen Einteilung und für
- die in den Publikationen beschriebenen Per-protocol- / As-treated-Auswertungen versus ITT-Auswertungen, sofern möglich

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Lebensalter
- Geschlecht
- als Primärtherapie versus nicht als Primärtherapie
- adjuvant versus Behandlung im metastasierenden Stadium
- Zytogenetik
- Histologie
- Grading

- Stadium
- Schweregrad / Risikograd der Erkrankung

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird, kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. Weiss SW, Goldblum JR, Herausgeber. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 4. St Louis, Missouri, USA: Mosby; 2001.
2. Rath FW, Holzhausen HJ, Kügler D. Kapitel 1: Allgemeine und klinische Pathologie. In: Rath FW, Schönfelder M, Herausgeber. Weichteilsarkome des Erwachsenen - Standards, Molekularbiologie, Perspektiven. Beiträge zur Onkologie Vol 56; Queißer W, Scheithauer W. Basel, Switzerland: Karger; 2002. Seiten 1-18.
3. Atra A, Pinkerton R. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcoma in children. Crit Rev Oncol Hematol 2002; 41: 191-196.
4. Dileo P, Demetri GD. Update on new diagnostic and therapeutic approaches for sarcomas. Clin Adv Hematol Oncol 2005; 3: 781-791.
5. WHO working group. WHO classification of soft tissue tumours. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, Herausgeber. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2002. Seiten 9-11.
6. Saeter G, ESMO Guidelines Working Group. Ewing's sarcoma of bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007; 18 Suppl 2: ii79-ii80. [Zugriff am 02.10.2007]. Gelesen unter: http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/18/suppl_2/ii79.
7. Schütte J, Issels RD, Reichardt P, Hartmann JT. Maligne Knochentumoren. Rostock, Germany: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2006. Gelesen unter: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_163.pdf.
8. Paulussen M, Frohlich B, Jurgens H. Ewing tumour: incidence, prognosis and treatment options. Paediatr Drugs 2001; 3: 899-913.
9. Burchill SA. Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities. J Clin Pathol 2003; 56: 96-102. [Zugriff am 02.10.2007]. Gelesen unter: <http://jcp.bmj.com/cgi/reprint/56/2/96>.
10. National Cancer Institute. Table I-1. Estimated new cancer cases and deaths for 2006. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, Overview. Bethesda, Maryland, USA: National Cancer Institute (NCI); 2006. [Zugriff am 05.12.2006]. Gelesen unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_01_overview.pdf.
11. National Cancer Institute. Table I-4. Age-adjusted SEER incidence and U.S. death rates and 5-year relative survival rates. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, Overview. Bethesda, Maryland, USA: National Cancer Institute (NCI); 2006. [Zugriff am 05.12.2006]. Gelesen unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_01_overview.pdf.
12. National Cancer Institute. Table I-11. Median age of cancer patients at diagnosis, 2000-2003. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, Overview. Bethesda, Maryland,

- USA: National Cancer Institute (NCI); 2006. [Zugriff am 05.12.2006]. Gelesen unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_01_overview.pdf.
13. National Cancer Institute. Table I-10. Age distribution (%) of incidence cases by site, 2000-2003. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, Overview. Bethesda, Maryland, USA: National Cancer Institute (NCI); 2006. [Zugriff am 05.12.2006]. Gelesen unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_01_overview.pdf.
 14. National Cancer Institute. A Snapshot of Sarcoma. Bethesda, Maryland, USA: National Cancer Institute (NCI); 2006. [Zugriff am 05.12.2006]. Gelesen unter: <http://planning.cancer.gov/disease/Sarcoma-Snapshot.pdf>.
 15. Jahresbericht 2005: Ergebnisse der Routine-Auswertungen: gemeldete Erkrankungsfälle, Diagnosespektrum, zeitliche Trendanalysen und regionalbezogene Auswertungen, Überlebenswahrscheinlichkeiten und Mortalität. Mainz, Germany: Deutsches Kinderkrebsregister; 2006. [Zugriff am 06.12.2006]. Gelesen unter: http://www.kinderkrebsregister.de/texte05pdf/8_22.pdf.
 16. Gurney JG, Young JL, Roffers SD, Smith MA, Bunin GR. Soft tissue sarcomas. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, Herausgeber. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995 (SEER Pediatric Monograph) National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, Maryland, USA: National Cancer Institute; 1999. [Zugriff am 06.12.2006]. Gelesen unter: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/softtissue.pdf>.
 17. Sondak VK, Chang AE. Chapter 2: Clinical evaluation and treatment of soft tissue tumors. In: Weiss SW, Goldblum JR, Herausgeber. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 4. St Louis, Missouri, USA: Mosby; 2001.
 18. Chapter 1: General considerations. In: Weiss SW, Goldblum JR, Herausgeber. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 4. St Louis, Missouri, USA: Mosby; 2001.
 19. Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 939-969.
 20. Herzog CE. Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27: 215-218.
 21. Randall RL, Albritton KH, Ferney BJ, Layfield L. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: an abandoned diagnosis. Am J Orthop 2004; 33: 602-608.
 22. Issels R. Weichteilsarkome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Knochentumoren und Weichteilsarkome. München, Germany: Tumorzentrum München; 2004. Gelesen unter: <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/knochen/homepage.html>.
 23. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol 1996; 14: 1679-1689.

24. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le D, V, Collin F, Ranchere D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 91: 1914-1926.
25. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer* 2003; 97: 2530-2543.
26. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 350-362.
27. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, Brennan MF, Colecchia M, Fiore M, et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 2005; 103: 402-408.
28. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, Umeda T, Matsuno Y, Hirohashi S. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer* 2002; 95: 843-851.
29. Hoos A, Stojadinovic A, Mastorides S, Urist MJ, Polsky D, Di Como CJ, et al. High Ki-67 proliferative index predicts disease specific survival in patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001; 92: 869-874.
30. Antonescu CR, Leung DH, Dudas M, Ladanyi M, Brennan M, Woodruff JM, et al. Alterations of cell cycle regulators in localized synovial sarcoma: A multifactorial study with prognostic implications. *Am J Pathol* 2000; 156: 977-983.
31. Taubert H, Meye A, Wurl P. Prognosis is correlated with p53 mutation type for soft tissue sarcoma patients. *Cancer Res* 1996; 56: 4134-4136.
32. Kawai A, Woodruff J, Healey JH, Brennan MF, Antonescu CR, Ladanyi M. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 153-160.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes for people with sarcoma. List of all recommendations. Guidance on cancer services. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2006. [Zugriff am 14.11.2006]. Gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=csgsarcomaguidance>.
34. Ladenstein R, Philip T, Gardner H. Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 55-69.
35. Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 120-125.

36. Pedrazzoli P, Ledermann JA, Lotz JP, Leyvraz S, Aglietta M, Rosti G, et al. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. *Ann Oncol* 2006; 17: 1479-1488.
37. Woods WG. Myeloablative therapy followed by stem cell rescue for pediatric solid tumors: A non-transplanter's perspective. *Canc Res Ther Contr* 1999; 9: 95-99.
38. Misawa A, Hosoi H, Tsuchiya K, Iehara T, Sawada T, Sugimoto T. Regression of refractory rhabdomyosarcoma after allogeneic stem-cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 151-155.
39. Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Philip T, Biron P. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3643-3650.
40. Carvajal R, Meyers P. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 501-vii.
41. Dumontet C, Biron P, Bouffet E, Blay JY, Meckenstock R, Chauvin F, et al. High dose chemotherapy with ABMT in soft tissue sarcomas: a report of 22 cases. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 405-408.
42. Ek ETH, Choong PFM. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for pediatric bone and soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 225-237.
43. Elias AD. High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: dose response and survival. *Semin Oncol* 1998; 25: 19-23.
44. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5: 835-846.
45. Kasper B, Lehnert T, Bernd L, Mechttersheimer G, Goldschmidt H, Ho AD, et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for bone and soft-tissue sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 37-41.
46. Mackall CL, Helman LJ. High-dose chemotherapy for rhabdomyosarcoma: where do we go from here. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 266-267.
47. Michon J, Schleiermacher G. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. *Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12: 247-259.
48. Pinkerton R, Philip T, Bouffet E, Lashford L, Kemshead J. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Clin Haematol* 1986; 15: 187-203.
49. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41: 157-167.

50. Rosti G, Ferrante P, Ledermann J, Leyvraz S, Ladenstein R, Koscileniak E, et al. High-dose chemotherapy for solid tumors: results of the EBMT. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41: 129-140.
51. Schlemmer M, Wendtner CM, Falk M, Abdel-Rahman S, Licht T, Baumert J, et al. Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Oncology* 2006; 71: 32-39.
52. Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 393-424.
53. Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D, Crist WM, Baker KS. Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 272-276.
54. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 71-87.
55. Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004; 15: 653-660.
56. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials [online]. *JAMA* 2001; 285: 1987-1991. [Zugriff am 16.06.2006]. Gelesen unter: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/285/15/1987>.
57. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94: 361-366. [Zugriff am 30.01.2007]. Gelesen unter: <http://www.trend-statement.org/asp/statement.asp>.
58. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147: 573-577. [Zugriff am 19.10.2007]. Gelesen unter: <http://www.annals.org/cgi/reprint/147/8/573.pdf>.