

Kurzfassung

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *Weichteilsarkomen* hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Transplantation.

Methoden

Population

Die WHO-Klassifikation der Weichteiltumoren *World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of Soft Tissue* aus dem Jahr 2002 wurde als Grundlage für den Ein- und Ausschluss von Diagnosen in den beziehungsweise aus dem vorliegenden Bericht verwendet. In der WHO-Klassifikation wurden die ossären und die nichtossären Formen der Ewing-Sarkom-Familie noch getrennt behandelt. Seitdem die engen genetischen Beziehungen der Tumoren dieser Familie bekannt sind, werden diese gemeinsam betrachtet. Dies wurde auch für den vorliegenden Bericht übernommen und alle Diagnosen der Ewing-Sarkom-Familie wurden, wie im Berichtsplan beschrieben und abweichend von der WHO-Klassifikation, ausgeschlossen.

Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (beispielsweise therapieassoziierte Mortalität, Sekundärneoplasien) und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Studientypen und Studiencharakteristika

Die gesamte Evidenz aus klinischen Beschreibungen – auch unter Berücksichtigung von Fallberichten – wurde evaluiert, da die Vorrecherche erkennen ließ, dass die Anzahl der Studien mit klinischen Daten zur autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* gering war. Studien mit aggregierten Daten wurden berücksichtigt, wenn der Anteil der eingeschlossenen *Weichteilsarkome* mindestens 80 % der ausgewerteten Studienteilnehmer betrug oder eine separate Analyse für Patienten mit *Weichteilsarkomen* durchgeführt wurde. Häufig konnten aggregierte Daten nicht berücksichtigt werden, weil sie auf einer Vermischung der eingeschlossenen *Weichteilsarkome* mit anderen soliden Tumoren basierten. Sofern die Ergebnisse einzelner Patienten (Individualdaten) angegeben waren, wurden diese in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Informationsbeschaffung und Identifizierung relevanter Studien

Quellen für die Informationsbeschaffung waren bibliografische Datenbanken (MEDLINE/Ovid, EMBASE/Ovid, Cochrane Library/Wiley), online zugängliche Studienregister, Literaturverzeichnisse, Unterlagen des G-BA und Kontaktaufnahmen zu verschiedenen Institutionen Fachgesellschaften und Studiengruppen. Die letzte bibliographische Recherche wurde am 29.05.2009 mit einer im Unterschied zu den vorherigen Recherchen verbreiterten Suchstrategie durchgeführt.

Bewertung der Studienqualität

Die Qualität der Studien mit Vergleichsgruppe und die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden anhand der Vergleichbarkeit der Patienten- und Behandlungseigenschaften der beiden Gruppen, der Art der Zuteilung der Patienten zu den Gruppen und des Umfangs und der Genauigkeit der Angaben beschrieben und bewertet. Die Bewertung der übrigen Studien ohne Vergleichsgruppe beschränkte sich auf die Beschreibung der Studieneigenschaften. In den Studien mit Individualdaten wurden die Bedingungen überprüft, die Voraussetzungen für eine Berücksichtigung zur Durchführung einer gepoolten Überlebenszeitanalyse waren.

Informationssynthese

Die Ergebnisse zum *Rhabdomyosarkom* konnten für diese einzelne Diagnose separat dargestellt werden. Der Datenumfang für die jeweiligen anderen Diagnosen war für eine diagnosespezifische Berichterstattung nicht ausreichend. Daher wurden die Daten der restlichen Diagnosen unter dem Begriff *sonstige Weichteilsarkome* zusammengefasst.

Folgende Voraussetzungen mussten für die Aufnahme von Ergebnissen in die Nutzenbewertung erfüllt sein:

1. Bei aggregierten Daten musste ein Schätzwert für das Gesamtüberleben oder für das ereignisfreie Überleben beziehungsweise für einen vergleichbaren Endpunkt (progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben) angegeben sein. In einigen Studien waren auch Patienten mit anderen Entitäten eingeschlossen. In diesen Fällen musste der Anteil der Patienten mit den im Bericht eingeschlossenen Diagnosen mindestens 80 % betragen oder die Therapieergebnisse mussten der Gruppe der Patienten mit *Weichteilsarkomen* eindeutig zuzuordnen sein.
2. Bei Individualdaten wurde ein Schätzwert für das Gesamtüberleben anhand einer gepoolten Überlebenszeitanalyse berechnet. Voraussetzung für den Einschluss der Daten war, dass Informationen zum Überleben oder Nichtüberleben einzelner Patienten ebenso wie der Zeitpunkt der jeweiligen Beobachtung angegeben waren. Weiterhin musste der

Beginn des Follow-up für alle relevanten Patienten eindeutig dem Zeitpunkt der Transplantation oder der Hochdosismethotherapie zugeordnet werden können.

Ergebnisse

Rechercheergebnis und Studiendesign

Insgesamt wurden 105 Studien in die Bewertung einbezogen. Lediglich 5 Studien hatten ein vergleichendes, jedoch nicht randomisiertes Studiendesign. Die übrigen 100 Studien waren Fallserien beziehungsweise Einzelfallbeschreibungen.

Rhabdomyosarkom

Die Ergebnisse zur Diagnose *Rhabdomyosarkom* basierten auf 63 Studien mit 652 Patienten (465 Transplantierte), darunter 4 vergleichende Studien; die übrigen 59 Studien bestanden aus Fallserien beziehungsweise Fallbeschreibungen. Es wurden mehrheitlich Kinder und junge Erwachsene untersucht.

Eine vergleichende Studie, in der Hochrisikopatienten untersucht wurden, hatte ein prospektives Studiendesign [Klingebiel T. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(4): 739-745.]. Der Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant und wurde für die Transplantierten vs. Nichttransplantierten nach 3 Jahren auf 22 % vs. 55 % beziehungsweise nach 5 Jahren auf 15 % vs. 52 % geschätzt. Eine weitere vergleichende Studie, in der ebenfalls Hochrisikopatienten untersucht wurden, hatte ein retrospektives Studiendesign und basierte auf einer Fragebogenerhebung [Hosoi H. *Int J Clin Oncol* 2007; 12(2): 137-145.]. Der Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den Behandlungsgruppen war auch statistisch signifikant und wurde für Transplantierte vs. Nichttransplantierte nach 3 Jahren auf 53 % vs. 18 % geschätzt. Schätzwerte nach 5 Jahren waren nicht extrahierbar. Beide Studien haben ein hohes Verzerrungspotenzial, was im Wesentlichen auf einer nicht zufälligen Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen beruht. Aufgrund dessen ist die Ergebnissicherheit beider Studien generell infrage zu stellen. Die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse sind nicht unmittelbar erklärbar, zu beachten sind insbesondere die unterschiedlichen Therapieregime in den beiden Studien. In 2 weiteren vergleichenden Studien mit ebenfalls hohem Verzerrungspotential waren die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

Die Schätzwerte der Studien ohne Vergleichsgruppe waren mit den oben angegebenen Ergebnissen vergleichbar, wobei eine große Spannweite zu beobachten war. Die eigene Berechnung anhand der Individualdaten ergab nach 3 Jahren 35 % (95 %-Konfidenzintervall 23 bis 47) und nach 5 Jahren 27 % (95 %-Konfidenzintervall 15 bis 41), wobei lediglich 42 % (79 von 187 Patienten) der in den Bericht einbezogenen Patienten für die Schätzung in einer gepoolten Überlebenszeitanalyse geeignet waren.

Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 15 transplantierte Patienten in 16 Studien, sekundäre Neoplasien für 3 transplantierte Patienten in 4 Studien angegeben. Angaben zur Toxizität fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. Aufgrund der geringen Anzahl analysierbarer Daten war eine Beurteilung der Toxizität nicht möglich. Eine Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Sonstige Weichteilsarkome

Die Ergebnisse zur Diagnosegruppe der *sonstigen Weichteilsarkome* basieren auf 54 Studien mit 288 Patienten (219 Transplantierte). Eine Studie war als vergleichende Untersuchung angelegt [Ivanova NM. Vestn Ross Akad Med Nauk 2007; (10): 26-32.], die übrigen 53 Studien waren Fallserien beziehungsweise Fallbeschreibungen. In den Studien zu *sonstigen Weichteilsarkomen* wurden mehrheitlich Erwachsene untersucht.

In der einzigen vergleichenden Studie wurde für das Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied beschrieben. Das Gesamtüberleben wurde für die Transplantierten vs. Nichttransplantierten nach 2 Jahren auf $62 \% \pm 9,5 \%$ vs. $23 \% \pm 5,1 \%$ geschätzt. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass diese vergleichende Studie aufgrund einer lückenhaften Darstellung von Methoden und Ergebnissen ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist.

In den Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten) betragen die entsprechenden Schätzwerte zum Gesamtüberleben von Transplantierten nach 2 Jahren 20 %, 52 % und 64 %. Die eigene Berechnung anhand der Individualdaten von Transplantierten ergab nach 2 Jahren 47 % (95 %-Konfidenzintervall 31 bis 61), wobei lediglich 42 % (52 von 124 Patienten) der in den Bericht einbezogenen Patienten für die Schätzung in einer gepoolten Überlebenszeitanalyse geeignet waren.

Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 11 Patienten in 8 Studien, sekundäre Neoplasien für 1 Patienten in 1 Studie angegeben. Auch für die *sonstigen Weichteilsarkome* fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien Angaben zur Toxizität. Aufgrund der geringen analysierbaren Daten war eine Beurteilung nicht möglich. Auswertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nicht identifiziert werden.

Gesamtbewertung

Das Verzerrungspotential aller Studien ist durch das Design oder die Studienqualität bedingt als hoch einzustufen. Die Ergebnisse zwischen einer prospektiven und einer retrospektiven vergleichenden Studie zum *Rhabdomyosarkom* widersprechen sich. Aus den vergleichenden Studien lassen sich keine belastbaren Ergebnisse ableiten und der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *Weichteilsarkomen* ist nicht beurteilbar.

Fazit

Die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des vorliegenden Berichts verfügbare Evidenz reicht nicht aus, um einen möglichen zusätzlichen Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* ableiten zu können. Somit existiert gegenwärtig weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen (zusätzlichen) Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen*.

Außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit eine Anwendung der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *Weichteilsarkomen* nicht vertretbar. Unter „kontrollierten klinischen Studien“ sind dabei auch nicht randomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich – zum Beispiel durch die Minimierung eines Selektionsbias – geschaffen werden. Im Sinne der Patienten ist dringend eine wesentliche Verbesserung der Datenlage einschließlich einer obligaten Publikation der Ergebnisse erforderlich. Falls die Transplantation zum Einsatz kommen soll, ist eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage erforderlich.

Schlagwörter: autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation, Hochdosistherapie, Weichteilsarkome, Rhabdomyosarkom, systematische Übersicht