

**Aus der Medizinischen Klinik II (Onkologie und Hämatologie)
im Universitätsklinikum Eppendorf**
(Direktor: Prof. Dr. med. D. K. Hossfeld)

Chemotherapie bei Weichteilsarkomen

(MFH, Liposarkom, Fibrosarkom und Leiomyosarkom)

im UKE von 1989-1999

- eine retrospektive Studie -

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Dirk Meyer
aus Lüneburg

Hamburg, 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 23. Juni. 2003

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. S. Hegewisch-Becker

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. D.K. Hossfeld

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. K. Pantel

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Historischer Überblick und Definition	4
1.2. Häufigkeit	5
1.3. Klassifikation	5
1.3.1. Typing	6
1.3.2. Staging	6
1.4. Pathogenese	8
1.5. Diagnostik	8
1.6. Therapie	10
1.6.1. Chemotherapie	10
1.6.2. Darstellung von Adriamycin und Ifosfamid	11
1.7. Prognose	12
2. Patienten und Methode	13
2.1. Erfassung des Patientenkollektivs und der Daten	13
2.2. Tumoransprechen	15
2.3. Tumorklassifikation und Stadieneinteilung	16
2.4. Resektionsgrenzen	16
2.5. Chemotherapie	17
2.6. Nebenwirkungen der Chemotherapie	19
2.7. Neoadjuvante Chemotherapie	21
2.8. Adjuvante Chemotherapie	21
2.9. Datenverarbeitung und Statistik	21
3. Ergebnisse	22
3.1. Patientenverteilung	22
3.2. Alter und Geschlechtsverteilung	23
3.3. Anamnese	24
3.4. Tumorlokalisation	26
3.5. Primärtumor	27
3.5.1. Tumorhistologie	27
3.5.2. Tumorgröße und initiale Metastasierung	27
3.5.3. Malignitätsgrad	28
3.5.4. Tumorstadien	29
3.6. Rezidive	31
3.7. Therapieerfolg	33
3.8. Überlebenszeiten	40

3.9.	Neoadjuvante Chemotherapien	57
3.10.	Adjuvante Chemotherapien	60
3.11.	Nebenwirkungen	64
4.	Diskussion	66
4.1.	Alter und Geschlechtsverteilung	66
4.2.	Anamnese	66
4.3.	Pathogenese	66
4.4.	Daten zum Primärtumor	67
4.4.1.	Lokalisation	67
4.4.2.	Histologie	68
4.4.3.	Tumorgroße	68
4.4.4.	Malignitätsgrad	68
4.4.5.	Metastasen	69
4.5.	Rezidive	70
4.6.	Palliative Chemotherapie	72
4.6.1.	Therapieerfolg	72
4.6.2.	Überlebenszeiten	78
4.6.3.	Überlebenszeiten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren	80
4.7.	Neoadjuvante Chemotherapie	84
4.8.	Adjuvante Chemotherapie	87
4.9.	Nebenwirkungen der Chemotherapie	90
5.	Zusammenfassung	91
6.	Literaturverzeichnis	93
	Tabellenverzeichnis	103
	Abbildungsverzeichnis	104

Abkürzungsverzeichnis:

Adria	Adriamycin / Doxorubicin
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
DTIC	Dacarbazin
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-CSF	Granulozyten Colony Stimulating Factors
IFO	Ifosfamid
k.A.	keine Angaben
MFH	Malignes fibröses Histiozytom
MR	Minimale Remission
MRT	Magnetresonanztomographie
NC	No Change
NED	No evidence of disease
NW	Nebenwirkungen
PD	Progressive Disease
PR	Partielle Remission
RP	Responder (MR+PR+CR)
UICC	Union Internationalis Contra Cancrum
UKE	Universitätskrankenhaus Eppendorf
ÜLZ	Überlebenszeit
VES	Ventrikuläre Extrasystole
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WTS	Weichteilsarkom

1. Einleitung

1.1. Historischer Überblick und Definition

Erstmals wurde bereits 1500 vor Christi Geburt in medizinischen Schriften über das Auftreten und die Therapie von bösartigen Geschwulsten der Weichteile berichtet [87].

Nach der Erfindung des Lichtmikroskopes im Jahre 1592 durch Jansen begann die Beschreibung und Klassifikation der Weichteilsarkome durch die renommierten Zellpathologen Virchow und Schwann, die als erste ein Liposarkom mit Lungenmetastasen beschrieben [87].

Der Begriff „Tumors of soft tissue“ wurde von Pack und Ariel (1964) sowie Lattes (1967) geprägt. „Weichteilgewebe“ wurden aber weder in der Pathologie noch in der Anatomie ausreichend definiert. Erst mit Erscheinen der WHO-Klassifikation 1969 konnte sich diese Bezeichnung international durchsetzen [50,97].

Die Gruppe der Weichteiltumoren ist sehr heterogen. Heute zählt man zu den Weichteiltumoren „alle nicht-epithelialen, extraskellettalen Tumoren einschließlich der Geschwülste des peripheren und autonomen Nervensystems, ausgenommen des retikuloendothelialen Systems, der Glia und dem Stützgewebe spezifischer Organe und Eingeweide“ [35].

Maligne Weichteiltumoren werden als Sarkome bezeichnet und nach ihren strukturellen und zytologischen Merkmalen klassifiziert. Ihre Benennung erfolgt nach dem morphologischen Erscheinungsbild und bezieht sich auf das Gewebe, welches durch den Tumor nachgeahmt wird. Zur Dignitätbestimmung werden histopathologische Kriterien wie vermehrte Mitosen, Kernpolymorphien, verschobene Kern-Plasma Relation sowie schnelles, destruktiv-infiltrierendes Wachstum und die Metastasierungsfähigkeit hinzugezogen [97].

1.2. Häufigkeit

Weichteilsarkome sind selten. Sie machen im Erwachsenenalter nur etwa 1% aller malignen Erkrankungen und 2% der malignombedingten Todesfälle aus. In Deutschland ist mit jährlich etwa 800 bis 1000 Neuerkrankungen zu rechnen [25,32].

Weichteilsarkome können prinzipiell in jedem Alter auftreten. Im Kindesalter und Jugendalter folgen sie allerdings anderen Gesetzmäßigkeiten und müssen als gesonderte Gruppe betrachtet werden. Sie zeigen ein anderes biologisches Verhalten und bevorzugen unterschiedliche histologische Typen [65].

1.3. Klassifikation

Im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen, die Prognosestellung und eine vergleichbare Statistik ist eine verbindliche Klassifikation der Weichteilsarkome unentbehrlich. Hierzu bedient man sich der Histogenese (Typing), des Malignitätsgrades (Grading) sowie der Tumorausbreitung.

1.3.1. Typing

Die WHO-Klassifikation benennt seit 1969 15 verschiedene Hauptgruppen maligner Weichteiltumoren, welchen jeweils mehrere Subtypen zugeordnet werden, so dass über 100 Untergruppen resultieren [35].

Tabelle 1.1. Histologische Klassifikation der malignen Weichteilsarkome (WHO) [35]

I.	Fibrosarkome
II.	Maligne fibröse Histiozytome (MFH)
III.	Liposarkome
IV.	Sarkome der glatten Muskulatur
V.	Sarkome der skelettalen Muskulatur
VI.	Sarkome der Blut- und Lymphgefäße
VII.	Perivaskuläre Sarkome
VIII.	Synoviale Sarkome
IX.	Mesotheliale Sarkome
X.	Neurale Sarkome
XI.	Paraganglionäre Sarkome
XII.	Extraskelletale Knochen- und Knorpelsarkome
XIII.	Pluripotente mesenchymale Sarkome
XIV.	Verschiedene Sarkome
XV.	Nicht klassifizierbare Sarkome

1.3.2. Staging

Die gebräuchlichste Stadieneinteilung nach AJC und UICC kombiniert das TNM-System mit dem prognostisch wichtigsten Faktor, dem histologischen Grading (Tabelle 1.2. und 1.3.).

Tabelle 1.2. : American Joint Committee on Cancer,
Staging-System für Weichteilsarkome, Definition von GTNM [100]

G Malignitätsgrad

G1 gering
G2 mäßig
G3 hoch

N Regionale Lymphknotenbeteiligung

N0 keine LK-Metastasen
N1 regionale LK-Metastasen

T Tumorgröße

T1 < 5 cm
T2 > 5 cm

M Fernmetastasen

M0 keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen

Tabelle 1.3.: Staging-System für Weichteilsarkome
Stadieneinteilung, (Russel 1977/AJC 1992)

Stadium	GTNM-Klassifikation	Definition
Ia	G1 T1 N0 M0	Grad 1, Tumor < 5 cm Durchmesser, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen
Ib	G1 T2 N0 M0	Wie Stadium Ia, jedoch Tumor ≥ 5 cm
IIa	G2 T1 N0 M0	Grad 2, Tumor < 5 cm Durchmesser, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen
IIb	G2 T2 N0 M0	Wie Stadium IIa, jedoch Tumor ≥ 5 cm
IIIa	G3 T1 N0 M0	Grad 3, Tumor < 5 cm Durchmesser, keine Lymphknoten- oder Fernmetastasen
IIIb	G3 T2 N0 M0	Wie Stadium IIIa, jedoch Tumor ≥ 5 cm
IVa	G1-3 T1-2 N1 M0	Primärtumor jeder Gradierung, Metastasen in regionären Lymphknoten nachgewiesen, keine Fernmetastasen
IVb	G1-3 T1-2 N0-1 M1	Tumor jeglicher Größe oder jeglichen Grades mit Fernmetastasen

Die Evaluation von prognostischen Parametern hat 1997 zu einer Modifikation des Staging-Systems geführt. Insbesondere die Lokalisation des Tumors hinsichtlich der Muskelkompartimente (oberflächlich versus tief) wurde berücksichtigt. Danach werden als „oberflächlich“ subkutan, außerhalb der äußersten Muskelfaszie und „tief“ von einer Muskelfaszie umgebene Tumoren unterschieden. Nach dem TNM-System ergibt sich daraus T1/2a für oberflächliche und T1/2b für tief gelegene Tumoren [69].

In vorliegender Studie lag die histologische Auswertung der Resektionspräparate teilweise mehr als zehn Jahre zurück, so dass eine nachträgliche Einteilung nach diesem System in der Regel nicht möglich war. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde daher auf die „a/b-Einteilung“ verzichtet.

1.4. Pathogenese

M. Recklinghausen, Li-Fraumeni-Syndrom als genetische Faktoren und verschiedene äußere Einflüsse in Form von Dioxin und anderen Herbiziden, Asbesteinwirkung sowie Vinylchlorid und ionisierende Strahlen sind angeschuldigt worden, Sarkome zu induzieren [26,88,92].

In neuerer Zeit konnten cytogenetische und molekulare Veränderungen identifiziert werden, die für die Entstehung von WTS von besondere Bedeutung sind. Viele Sarkome sind durch Translokationen charakterisiert, die spezifisch sind für deren histologische Typen. Besonderes bedeutsam für die Cancerogenese von Sarkomen sollen auch die Tumorsuppressorgene p53 und RB sein [52]. Molekulare und genetische Zusammenhänge zu der Entstehung von WTS sind zur Zeit Gegenstand zahlreicher Forschungen.

1.5. Diagnostik

Eine frühe, umfassende und volle Ausnutzung der diagnostischen Möglichkeiten ist für eine optimale Therapieplanung unerlässlich, da fortgeschrittene Tumorgröße sowie eine unzureichende Tumorresektion die Prognose maßgeblich beeinflussen.

Nach Schmidt-Matthiesen [85] sollte die Diagnostik demnach folgende Ziele verfolgen:

- Überprüfung möglicher Metastasenlokalisationen (Generalisation)
- Charakterisierung des Primärtumors (Grading, Subtyp, Größe, Beziehung zur Umgebung)
- Bereitstellung aller für die Therapieplanung und Operation benötigten, auch tumorunabhängigen Informationen (Tumorcharakteristika, Staging, Resektabilität, allg. Operabilität, Kooperation, Gesamtkonstitution usw.)

Zur Verfügung stehen dazu verschiedene diagnostische Verfahren. Als Mittel der Wahl zur Darstellung des Primärtumors gilt die Kernspin- oder Magnetresonanz-Tomographie (MRT). Sie ist in der Darstellung durch bessere Kontrastgebung zwischen Tumor und Nachbarstrukturen (Muskel, Gefäße, Nerven etc.) der Computertomographie deutlich überlegen.

Da Weichteilsarkome primär am häufigsten hämatogen in die Lungen metastasieren, wird eine Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen in jedem Fall empfohlen.

Ultraschalluntersuchung des Abdomens, speziell der Leber, Knochen-Szintigraphie, Lymphographie, Angiographie sowie Positronen-Emissions-Tomographie stehen als weitere Optionen zur Wahl. Laboruntersuchungen sind wenig hilfreich, da bisher keine spezifischen blutchemischen Veränderungen, insbesondere Tumormarker, bekannt sind [97,65,19,76].

Eine bioptische Sicherung des Tumors muss durchgeführt werden. Ein Patient mit dem Verdacht auf Sarkom sollte bereits in ein entsprechendes Zentrum eingewiesen werden, um die Biopsie von einem in der Chirurgie der Weichteilsarkome erfahrenen Chirurgen durchführen zu lassen. Leider werden immer noch oft bei der ersten Gewebeentnahme Tumorausschälungen versucht, welche dann die weite Exzision oder eine Kompartimentresektion in kurativer Absicht erschweren [65,76,67,19,69].

1.6. Therapie

Die histologische Vielfalt der Weichteilsarkome und das damit verbundene Verhalten lassen sich nur schwer in ein allgemein gültiges Therapiekonzept einbinden. Sie stellen deshalb hohe Anforderungen an die präoperative Diagnostik und an die interdisziplinäre Zusammenarbeit [26].

Im Mittelpunkt der Therapie von Patienten mit Weichteilsarkomen steht die Chirurgie. Bei Weichteilsarkomen an den Extremitäten stellte sich in prospektiven Studien die weite Exzision im Gesunden, eventuell kombiniert mit postoperativer Strahlentherapie, als gleichwertig im Vergleich zur primären Amputation heraus und gilt damit heute als das chirurgische Standardvorgehen [78].

1.6.1. Chemotherapie

Da unter dem Begriff Weichteilsarkom viele histologisch sehr unterschiedliche maligne Tumoren zusammengefasst sind, unterscheiden sich diese auch hinsichtlich der chemotherapeutischen Möglichkeiten.

In der vorliegenden Studie wurden vier unterschiedliche Weichteilsarkome (Leiomyosarkom, Fibrosarkom, Malignes Fibröses Histiozytom, Liposarkom) untersucht, die in der Regel nach den gleichen Chemotherapieprotokollen therapiert wurden.

Generell gilt, dass die Weichteilsarkome nur mäßig- bis mittelgradig chemosensitiv sind. Die wirksamsten Substanzen sind Doxorubicin und Ifosfamid. Weitere wirksame Zytostatika sind Epirubicin, Etoposid, Docetaxel, DTIC, Methotrexat, Cyclophosphamid und Actinomycin D [82].

Unterschieden wird zwischen neoadjuvanter, adjuvanter und palliativer Chemotherapie. Die neoadjuvante Therapie kann bei primär inoperablen Weichteilsarkomen ohne Fernmetastasen über eine partielle Remission eine Operabilität ermöglichen [77].

Von der adjuvanten postoperativen Chemotherapie erwartet man eine Verlängerung sowohl der Gesamtüberlebenszeit wie der rezidivfreien Zeit. Die

Wirksamkeit dieser Therapie ist umstritten und wird in der Literatur kontrovers diskutiert [16,18,30].

Patienten mit inoperablen, fernmetastasierten Tumoren, für die kein kurativer Therapieansatz mehr besteht, können palliativ chemotherapiert werden. Sollte der Patient dabei eine partielle Remission erreichen, muss die Frage der Metastasen Chirurgie neu gestellt werden.

Als Abwandlung der etablierten Chemotherapie werden Hyperthermie- und Hochdosis-Chemotherapien angewandt [85].

1.6.2. Darstellung der am häufigsten verwendeten Zytostatika

Doxorubicin (Adriamycin)

Die zytotoxische Wirkung erfolgt bei Doxorubicin durch Hemmung der Topoisomerase II und Interkalation. Die Aktivierung des Medikamentes erfolgt durch Reduktion in der Leber. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwas 45h. Die Elimination ist bei Übergewicht und bei Verabreichung am Abend verlangsamt.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten: Gastrointestinale Störungen, Leberschäden, Hyperurikämie, Kardiomyopathie, Intimareizungen, Störungen der Hämatopoese, Haut- und Schleimhautentzündungen etc. [9].

Ifosfamid

Die zytotoxische Wirkung erfolgt bei Ifosfamid durch Alkylierung. Die Aktivierung des Medikamentes erfolgt in der Leber. Das Verteilungsvolumen entspricht in etwa der Körpermasse. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 4-7h.

Bei älteren und adipösen Patienten ist das Verteilungsvolumen und damit die Plasmahalbwertszeit verlängert.

Folgende Nebenwirkungen können auftreten: Haarausfall, Dermatitis, Hyperpigmentierung, neurotoxische Störungen, gastrointestinale Störungen, Leberschäden, Hyperurikämie, Störungen der Hämatopoese, Nierenschäden, Schäden der ableitenden Harnwege, Immunsuppression etc.

Besonderheiten: Zur Verhütung der Urotoxizität sollte Mesna (Uromitexan) verwendet werden. ZNS-Neurotoxizität: Verwirrtheit, verschwommenes Sehen,

paranoide Halluzinationen, Krampfanfälle. Die Enzephalopathie ist meist reversibel und kann z.B. mit Diazepam oder Methylenblau behandelt werden [9].

1.7. Prognose

Die Prognose der Weichteilsarkome ist schlecht. Die Prognose lässt sich kaum pauschal für die einzelnen Tumorstadien angeben. Entscheidend sind neben dem histologischen Subtyp und dem histologischen Grading auch Radikalität des Eingriffes, Tumorgroße, Tumorlage, Metastasen etc. Eine adäquate Therapie vorausgesetzt, liegt nach dem AJC-Staging die 5-Jahres-Überlebensrate aller Weichteilsarkome für Stadien I-IV bei 80, 65, 45 und 10%, [1,58,75,96,97].

2. Patienten und Methode

2.1. Erfassung des Patientenkollektivs und der Daten

Bei dieser retrospektiven Studie wurden mit Hilfe der ICD-10 Codes alle Patienten erfasst, die mit der Diagnose einer der im folgenden genannten Tumoren in der Zeit zwischen 1.1.1989 und 31.12.1999 stationär oder ambulant im Universitätskrankenhaus Eppendorf in Behandlung waren: Fibrosarkom, Malignes Fibröses Histiozytom (MFH), Leiomyosarkom, Liposarkom sowie als „unklassifizierbar“ und „ohne nähere Angaben“ eingestufte Weichteilsarkome.

Es ergaben sich 220 Fälle. Von diesen wurden für die Erfassung die Patienten ausgenommen, die in dem genannten Zeitraum keine Chemotherapie erhalten hatten (wie chirurgische Patienten sowie Patienten mit ambulanter Beratung oder Chemotherapie außerhalb des Untersuchungszeitraums).

Aus der Gruppe der als „unklassifizierbar“ und „ohne nähere Angaben“ eingestuften Weichteilsarkome wurden alle histologischen Befunde eingesehen, um Fälle, die nach der stattgefundenen Nomenklaturänderung eventuell falsch eingeordnet worden waren, nicht zu ignorieren.

Von 27 Fällen fanden sich zwei, die nachträglich dem Kollektiv der vorliegenden Analyse zugeordnet werden konnten. In acht Fällen war nachträglich keine sichere Zuordnung zu der Gruppe „unklassifizierbar“ und „ohne nähere Angaben“ mehr möglich. Bei sieben Fällen handelte es sich um andere Tumoren, sie fehlen ebenfalls im Kollektiv.

Weitere neun Patienten entfielen für die Analyse, da sie ihre Chemotherapie auswärts fortgesetzt hatten (n=4) oder ihre Akten fehlten (n=5).

Die auf diese Weise registrierten Patienten erhielten die Chemotherapie in palliativer, neoadjuvanter und adjuvanter Indikation.

Es verblieben 114 Patienten mit 116 Chemotherapien zur Auswertung und Diskussion in der Studie. Die Patientenaufteilung auf die unterschiedlichen Therapie-Indikationen ist der Abbildung 2.1. zu entnehmen.

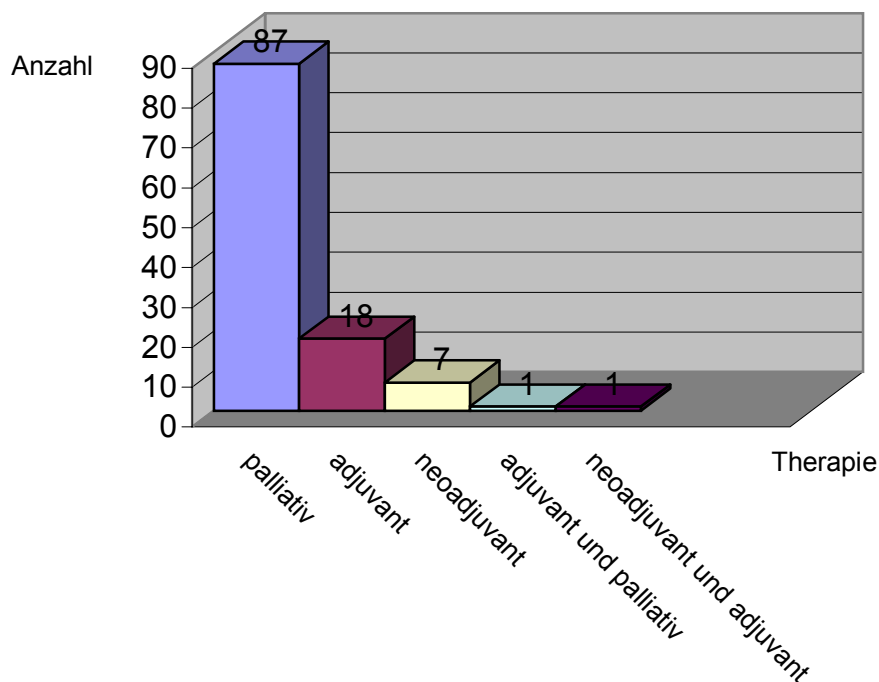


Abbildung 2.1.: Patientenverteilung

Aus den Krankenakten wurden systematisch Daten der Anamnese (Alter, Geschlecht, Karnofsky-Index, Nebendiagnosen), Angaben über den Tumor (Lokalisation, Histologie, Größe, Malignitätsgrad, Lymphknotenbeteiligung, Fernmetastasen), Dosis und Art der Chemotherapie sowie Zusatzmedikation, Früh- und Spättoxizitäten, Änderungen spezieller Laborparameter und der weitere Krankheitsverlauf dokumentiert.

Ferner wurden fehlende Daten zu Primäroperation, Verlauf, Sterbedatum etc. durch schriftlichen und telefonischen Kontakt zu den Hausärzten, auswärtigen Krankenhäusern und Einwohnermeldeämtern recherchiert.

In Bezug auf die Überlebenszeit konnte bei allen 114 Patienten der Verlauf ermittelt werden.

2.2. Tumoransprechen (Response)

Der Erfolg der verabreichten Chemotherapie wurde anhand der radiologischen Befunde nach den WHO-Kriterien [100] (Tabelle 2.1.) beurteilt.

Tabelle 2.1.: Beurteilung des Therapieerfolges

Komplette Remission (CR)	Vollständige Rückbildung aller messbaren Tumorparameter über mindestens 4 Wochen
Partielle Remission (PR)	Abnahme der messbaren Tumorparameter um über 50% über mindestens 4 Wochen
Minimale Remission (MR)	Abnahme der Tumorparameter um weniger als 50%, aber mindestens 25%, ohne Nachweis einer Größenzunahme oder Neuauftreten von Metastasen
No Change (NC)	Abnahme oder Zunahme der Tumorparameter um weniger als 25%
Progression (PD)	Größenzunahme der meßbaren Tumorparameter um mehr als 25% oder Auftreten neuer Metastasen

Die Beurteilung einer Tumorremission erfolgte in der Regel jeweils nach zwei Zyklen.

Bei mehr als zwei Zyklen einer Chemotherapie wurde der Remissionserfolg mehrfach beurteilt. Zur statistischen Auswertung wurde dann das jeweils beste erzielte Ergebnis eines Patienten genommen.

Kamen bei einem Patienten verschiedene Therapieschemata zur Anwendung, wurde zudem der beste Remissionserfolg während der jeweiligen Therapie zur Auswertung herangezogen.

Als sogenannte Responder wurden die Patienten zusammengefasst, bei denen ein Therapieerfolg im Sinne einer kompletten (CR), partiellen (PR) oder minimalen Remission (MR) erreicht werden konnte.

2.3. Tumorklassifikation und Stadieneinteilung

Die histologischen Befunde wurden anhand des in der Einleitung dargestellten Schemas von Enzinger und Weiss bezüglich des Gratings (Tabelle 1.2.) beurteilt und entsprechend diesen Angaben nach dem Staging-Schema der AJC von 1992 klassifiziert (Tabelle 1.3.).

Die histologischen Angaben zu T, N, M und den Resektionsgrenzen wurden von den primären pathologischen Befunden übernommen. Hat im UKE eine Nachbefundung stattgefunden und war das Ergebnis abweichend, wurde der histologische Befund des Pathologischen Institutes des UKE dokumentiert.

2.4. Resektionsgrenzen

Die Beurteilung der Resektionsgrenzen erfolgte nach UICC Kriterien.

Danach wird zwischen Fehlen (R0) eines Residualtumors nach einem chirurgischen Eingriff und zwischen dem Vorhandensein eines makroskopischen (R2) bzw. mikroskopischen (R1) sichtbaren Tumorrestes unterschieden [53].

2.5. Chemotherapie

Zur Anwendung kamen die im folgenden genannten Chemotherapie-Protokolle:

- **Adriamycin / Ifosfamid**

Doxorubicin	30 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2
Ifosfamid	3000 mg/m ² /d	i.v.	d1-d3
Wiederholung alle 3 Wochen			

- **Ifosfamid mono**

Ifosfamid	3000 mg/m ² /d	i.v.	d1-d3
Wiederholung alle 3 Wochen			

- **Adriamycin mono**

Doxorubicin	35 mg/m ² /d	i.v.	d1-d3
Wiederholung alle 3 Wochen			

- **Adriamycin/DTIC**

Doxorubicin	30 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2
DTIC	400 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2
Wiederholung alle 3 Wochen			

- **Docetaxel**

Docetaxel	100 mg/m ² /d	i.v.	d1
Wiederholung alle 3 Wochen			

- **DTIC mono**

DTIC	600 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2
------	--------------------------	------	-------

- **Carboplatin/Etoposid**

Carboplatin	300 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2
Etoposid	550 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2

- **Adriamycin/Cisplatin/Mitomycin**

Doxorubicin	40 mg/m ² /d	i.v.	d1
Cisplatin	8 mg/m ² /d	i.v.	d1
Mitomycin	6 mg/m ² /d	i.v.	d1

- **Cosmegen/DTIC**

Cosmegen	150 mg/m ² /d	i.v.	d1-d3
DTIC	600 mg/m ² /d	i.v.	d1

- **Cisplatin**

Platin	40 mg/m ² /d	i.v.	d1
--------	-------------------------	------	----

- **Cisplatin/Etoposid/Bleomycin**

Cisplatin	25 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2
Etoposid	120 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2
Bleomycin	15 mg/m ² /d	i.v.	d1

- **DTIC/Etoposid**

DTIC	285 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2
Etoposid	140 mg/m ² /d	i.v.	d1-d2

- **Gemcitabin/Vinorelbine**

Gemcitabin	985 mg/m ² /d	i.v.	d1
Vinorelbine	25 mg/m ² /d	i.v.	d1

- **Hochdosis mit Stammzellretransfusion**

1. Zyklus	DTIC	3000 mg/m ² /d	i.v.	d1
	Cyclophosphamid	2500 mg/m ² /d	i.v.	d2-d3
2. Zyklus	Melphalan	145 mg/m ² /d	i.v.	d1
	Epirubicin	95 mg/m ² /d	i.v.	d2-d3

- **Hyperthermie**

Ifosfamid	500 mg/m ² /d	i.v.	d1
Carboplatin	300 mg/m ² /d	i.v.	d1
Etoposid	100 mg/m ² /d	i.v.	d2-3
Erster Tag unter Hyperthermie			
Wiederholung alle 3 Wochen			

Zusätzlich wurde in einem Großteil der Fälle zu jedem Therapietag 8 mg Ondansetron i.v. injiziert. Es erfolgte außerdem die substanzspezifische Zusatzmedikation, z.B. bei Ifosfamid 20% Mesna 0, 4 und 8 Stunden nach Infusion, bei Docetaxel die Prophylaxe allergischer Reaktionen mit Dexamethason, Antihistaminika, eine ausreichende Hydrierung und gegebenenfalls Elektrolytsubstitutionen sowie eine Gabe von G-CSF und eine Dosisanpassung bei Toxizitäten.

2.6. Nebenwirkungen der Chemotherapie

Die Beurteilung der Toxizität von Zytostatika richtete sich nach den Richtlinien der WHO wie in Tabelle 2.2. dargestellt.

Beurteilt wurden die Nebenwirkungen soweit möglich nach jedem einzelnen Zyklus anhand der Aufzeichnungen der Anamnese.

Ein Blutbild im Nadir sollte von den Hausärzten angefertigt werden. Dies konnte nur bei der Hälfte der Patienten dokumentiert werden.

Als gastrointestinale Nebenwirkungen wurden dabei „orale Reaktionen“, „Durchfall“ und „Obstipation“ und als neurologischen Nebenwirkungen „Bewusstseinszustand“ sowie „periphere Neurotoxizität“ zusammengefasst. Unter kardialen Nebenwirkungen finden sich „Rhythmus- und Funktionsstörungen“. Außerdem wurden „Fieber“ und „Infektion“ als eine Gruppe ausgewertet.

Tabelle 2.2.: Toxizität von Chemotherapien nach WHO

Schwere der Toxizität	WHO 0	WHO 1	WHO 2	WHO 3	WHO 4
Hämatologische NW					
Hämoglobin (g/100ml)	≥11	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5
Leukozyten (1000/μl)	≥4	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Thrombozyten (1000/μl)	≥100	75-99	50-74	25-49	<25
Gastrointest. NW					
Übelkeit/Erbrechen	keine	Übelkeit, kein Erbrechen	Vorübergehendes Erbrechen	Antiemetische Therapie nötig	Intraktbares Erbrechen
Oral	keine	Rauher Hals	Rötung/Ulzera, kann feste Speisen essen	Ulzera, flüssige Kost notwendig	Orale Ernährung nicht möglich
Durchfall	keiner	Vorübergehend, <2 Tage	Erträglich, >2 Tage	Therapeutische Maßnahmen notwendig	Hämorrhagische Dehydratation
Obstipation	keine	Gering, keine Therapie notwendig	Deutlich, orale Laxantiengabe notwendig	Völlegefühl, Bauchschmerzen, Subililus, Einläufe notwendig	Ileus, parenterale Ernährung notwendig
Pulmonale NW	keine	Geringe Symptomatik	Atemnot unter Belastung	Atemnot in Ruhe	Patient ans Bett gefesselt
Neurologische NW					
Bewusstseinszustand	unauffällig	Vorübergehend getrübt	Somnolenz tagsüber <50%	Somnolenz tagsüber >50%	Koma
Periphere Neurotoxizität	keine	Parästhesie und/oder verminderte Sehnenreflexe	Schwere Parästhesien und/oder geringe Muskelschwäche	Intolerable Parästhesien und/oder deutliche Funktionsminderung	Lähmung
Kardiale NW					
Rhythmusstörungen	keine	Sinustachykardie >110/min in Ruhe	Vorhoffarrhythmie, uniforme VES	Multifokale VES	Kammertachykardie
Funktionsstörungen	keine	Asymptomatisch	Vorübergehende Funktionsstörungen, keine Therapie notwendig	Funktionsstörung, spricht auf therapeutische Maßnahmen an	Funktionsstörung, spricht auf therapeutische Maßnahmen nicht an
Fieber	keines	<38 °C	38-40 °C	>40 °C	Fieber und Blutdruckabfall
Infektion	keine	Geringe, keine Therapie	Orale Antibiotika notwendig	Parenterale Antibiotika notwendig	Sepsis (unbeherrschbar)

2.7. Neoadjuvante Chemotherapie

Acht Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Untersucht wurde das Ansprechen des Tumors unter dem Aspekt des Erreichens der Operabilität. Zudem wurden die Chemotherapienebenwirkungen, wie unter Punkt 2.6. beschrieben, beurteilt.

2.8. Adjuvante Chemotherapie

Zwanzig Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurden gesondert auf die Rezidivfreiheit sowie die Überlebenszeit untersucht. Zudem wurde das Auftreten der Rezidive in Abhängigkeit von den Faktoren Tumorstadiologie, Anzahl der applizierten Zyklen, Art der Chemotherapie, Grading, Lokalisation etc. analysiert.

2.9. Datenverarbeitung und Statistik

Die auf diese Weise ermittelten Daten wurden in eine MS-Access-Datenbank eingegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 9.0 für Windows; für Schemazeichnungen und Graphiken wurde außerdem das Programm MS-Excel 97 verwendet.

Neben der Berechnung statistischer Maßzahlen wurden in der deskriptiven Analyse folgende Verfahren verwendet:

- Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls
- Kruskal-Wallis-Test mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
- Mann-Whitney U-Test mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) bei Stichproben ohne Normalverteilung
- Log-Rank Test mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p)

3. Ergebnisse

3.1. Patientenverteilung

Zwischen dem 1.1.1989 und dem 31.12.1999 erhielten 114 Patienten mit der Diagnose eines Leiomyosarkom, MFH, Liposarkom oder Fibrosarkom im Universitätskrankenhaus Eppendorf eine Chemotherapie.

88 Patienten wurden palliativ, acht Patienten neoadjuvant und 20 Patienten adjuvant chemotherapiert. Ein Patient erhielt sowohl eine neoadjuvante als auch eine adjuvante Therapie. Ein Patient bekam eine adjuvante und eine palliative Therapie. Somit ergeben sich 116 Chemotherapien bei 114 Patienten.

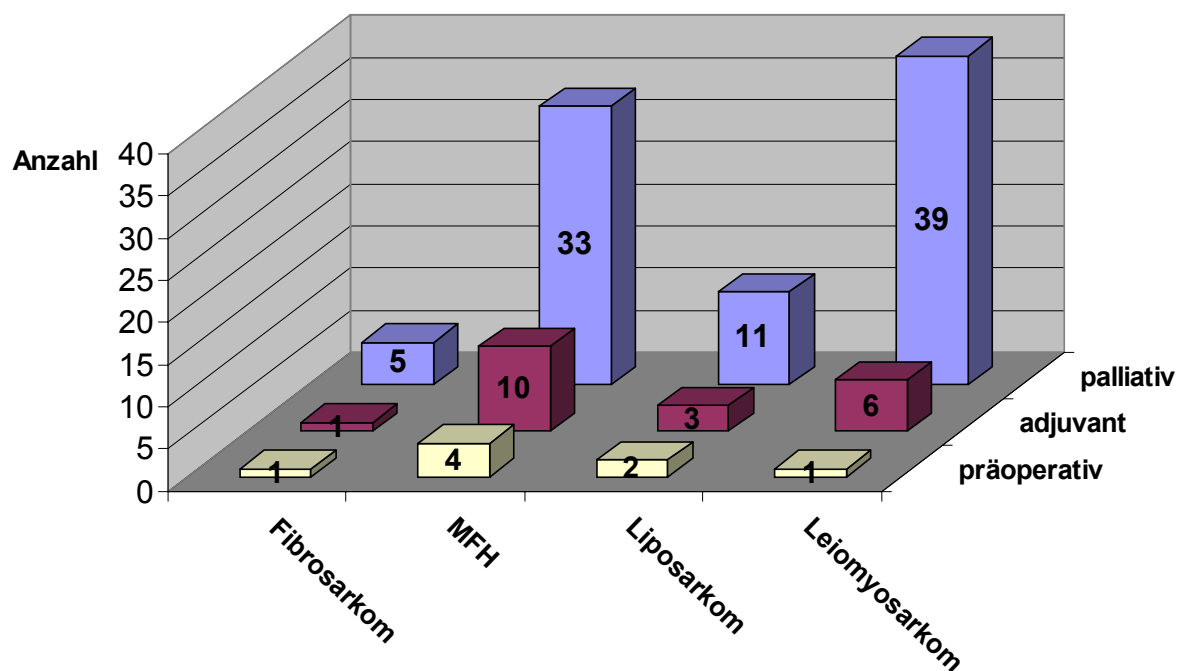


Abbildung 3.1.: Therapie/Tumortyp

3.2. Alter und Geschlechtsverteilung

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen 19 und 75 Jahren, durchschnittlich bei 50,1 Jahren. Ein deutlicher Erkrankungsgipfel fand sich im 5. Lebensjahrzehnt.

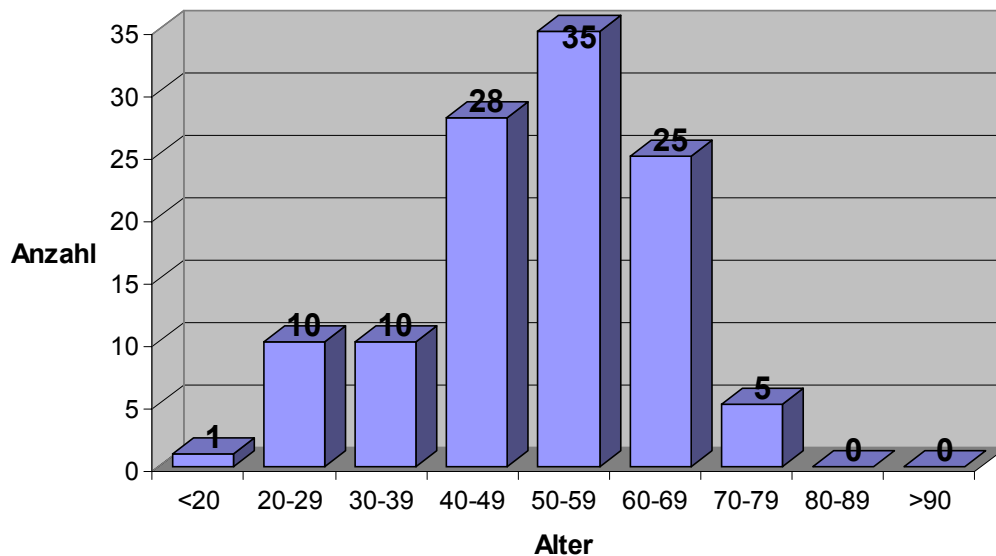


Abbildung 3.2.: Alter bei Diagnosestellung

Die Geschlechtsverteilung war annähernd gleich. 60 Patienten waren männlichen, 54 weiblichen Geschlechts.

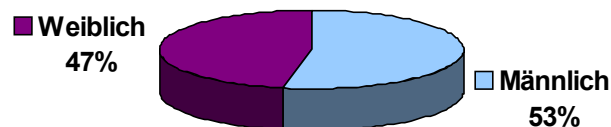


Abbildung 3.3.: Geschlechtsverteilung

Bei Betrachtung der jährlichen Verteilung der Chemotherapien stellt man eine langsame Zunahme zwischen 1988 und 1999 fest. In den Jahren 1989 und 1990 haben acht und von 1998 bis 1999 14 bzw. zehn Patienten eine Chemotherapie im UKE aufgenommen.

Drei Patienten, die 1989 chemotherapiert wurden, hatten ihre Therapie bereits 1988 begonnen und erscheinen daher in der Abbildung.

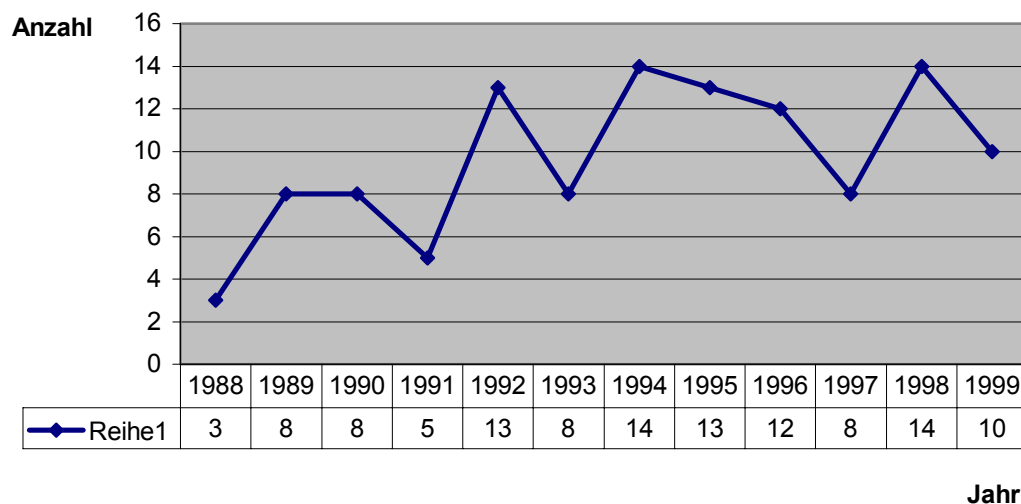


Abbildung 3.4.: Ersttherapien pro Jahr

3.3. Anamnese

Angaben über die Vorgeschichte konnten in 63,2% aller Fälle erhoben werden. Demnach lag die subjektive Symptombdauer bis zur Diagnosestellung zwischen 0 und 29,5 Jahren, die mediane Symptombdauer bei 83 Tagen.

Der Karnofsky-Index lag bei allen therapierten Patienten zwischen 40% und 100%. Der Median betrug 100%.

Bei 40 Patienten wurden Begleiterkrankungen gefunden.

23 Patienten litten bei Beginn der Chemotherapie zusätzlich an einer Herz-erkrankung, am häufigsten kombiniert mit einer arteriellen Hypertonie (n=17). Außerdem hatten sieben Patienten Nierenerkrankungen, fünf Patienten Lungenerkrankungen sowie ein Patient eine Lebererkrankung. Vier Patienten waren Diabetiker.

Drei Patienten hatten vor Diagnosestellung wegen einer anderen Erkrankung eine Strahlentherapie erhalten, zwei von ihnen im Bereich des späteren WTS, wobei weitere Angaben zu Art und Dauer der Bestrahlung nicht ermittelt werden konnten.

Für 16 von 114 der Patienten war das Weichteilsarkom ein Zweittumor. Ein Patient litt gleichzeitig unter einem WTS und einem Adenokarzinom der Lunge. Das Karzinom wurde vier Wochen nach dem Weichteilsarkom diagnostiziert und mikroskopisch im Gesunden reseziert.

Eine familiäre Tumorbelastrung wurde bei keinem Patienten anamnestisch erhoben.

3.4. Tumorlokalisation

Der bevorzugte Tumorsitz waren die unteren Extremitäten. Hier waren 33% aller Tumoren lokalisiert. 15% der Weichteilsarkome hatten ihren Ursprung im Bereich des Stammes. Bei 2% der Tumoren konnte aufgrund der ausgedehnten Metastasierung die Primärlokalisation nicht mehr festgestellt werden (siehe Abbildung 3.5.).

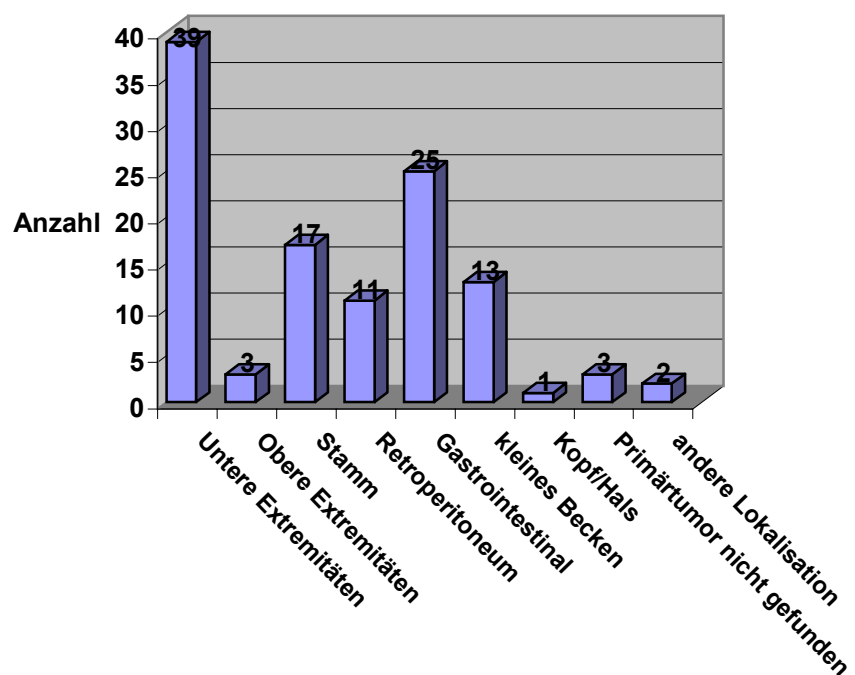


Abbildung 3.5.: Lokalisation der Weichteilsarkome

Unter der gastrointestinalen Lokalisation wurden Tumoren ausgehend vom Darm (n=8), von den Mesenterien oder des Omentums (n=7), des Magens (n=6), nicht genauer definierter gastrointestinaler Lokalisation (n=7) sowie jeweils ein Tumor der Pfortader, des Ligamentum hepatoduodenale und des Pankreaskopfes, zusammengefasst.

3.5. Daten zum Primärtumor

3.5.1. Tumorhistologie

Der häufigste histologische Tumortyp war das Leiomyosarkom (40%), gefolgt vom MFH (39%), Liposarkom (15%) und Fibrosarkom (6%) (siehe Abbildung 3.6.).

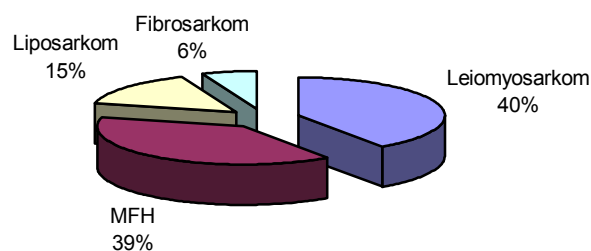


Abbildung 3.6.: Verteilung histologischer Tumortyp

3.5.2. Tumorgröße und initiale Metastasierung

95 von 114 Weichteilsarkomen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose T2-Tumoren. Zwölf hatten eine Größe unter 5 cm und waren somit dem Stadium T1 zuzuordnen. In sieben Fällen gab es zur Tumorgröße keine Angaben (Tabelle 3.1.).

Tabelle 3.1.: Tumorgröße

Größe	MFH	Leiomyosarkom	Liposarkom	Fibrosarkom	gesamt
T 1	6	5	0	1	12
T 2	38	38	14	5	95
k.A.	1	3	2	1	7

Bei 27 von 114 Tumoren (24 %) fand sich zum Diagnosezeitpunkt eine primäre Metastasierung. 86 Tumoren waren primär nicht metastasiert. Zu einem Patienten konnten bezüglich der primären Metastasierung keine Daten erhoben werden.

Die häufigste Lokalisation der primären Metastasen war die Lunge (n=16), gefolgt von Leber (n=10), Peritoneum (n=9) und Knochen (n=3).

6,9% der G1-Tumoren, 24,1% der G2-Tumoren und 51,7% der G3-Tumoren entwickelten Metastasen.

71% der Fibrosarkome, 23,9% der Leiomyosarkome, 22,7% der malignen fibrösen Histiozytome und 17,6% der Liposarkome waren bereits bei Diagnose primär metastasiert.

Während bei 4,4% der Patienten primäre Lymphknotenmetastasen (N1) bestanden, waren die Lymphknoten bei 79,8% der Patienten tumorfrei.

Bei 15,8% aller Patienten fanden sich keine auswertbaren Angaben zu Lymphknotenmetastasen.

3.5.3. Malignitätsgrad

Von den 114 chemotherapierten Patienten hatten insgesamt zehn Weichteiltumoren mit einem niedrigen Malignitätsgrad G1 (9%). 25 der Tumoren hatten den Malignitätsgrad G2 (22%) und 65 Tumoren den Malignitätsgrad G3 (57%).

Bei 16 Patienten konnte der Malignitätsgrad nicht bestimmt oder ermittelt werden.

Den größten Anteil an den G3 Tumoren hatten mit 78 % die MFH.

Patienten mit einem MFH oder einem Fibrosarkom hatten nie einen Tumor mit einem niedrigen Malignitätsgrad G1 (siehe Tabelle 3.2.).

Tabelle 3.2.: Malignitätsgrad / Histologischer Typ

	MFH	Leiomyosarkom	Liposarkom	Fibrosarkom	gesamt
G1	0	7	3	0	10
G2	5	14	3	3	25
G3	36	20	7	2	65
k.A.	4	5	3	2	14

3.5.4. Tumorstadien

Die folgenden Abbildungen 3.7. - 3.9. zeigen die Tumorstadienverteilung bei den unterschiedlichen Chemotherapie-Indikationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

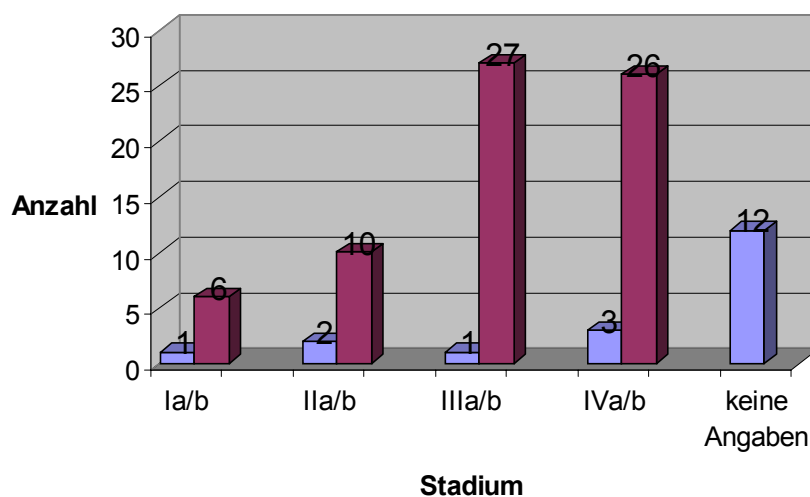


Abbildung 3.7.: Stadienverteilung der palliativen Chemotherapien bei Erstdiagnose

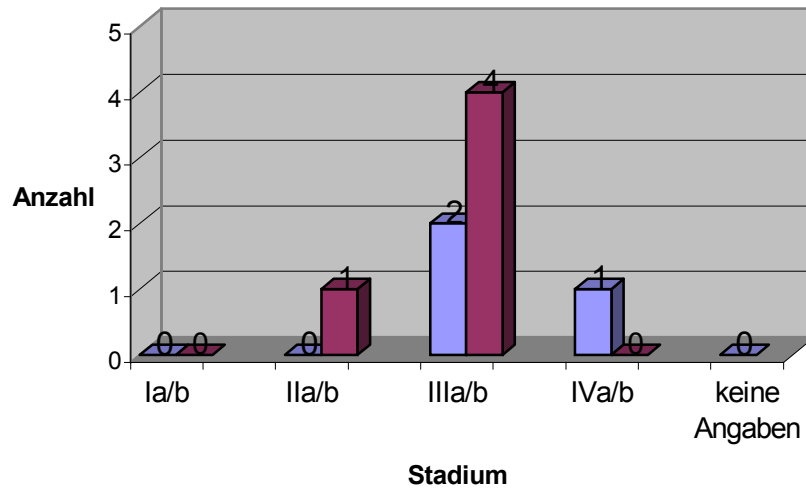


Abbildung 3.8.: Stadienverteilung der neoadjuvanten Chemotherapien bei Erstdiagnose

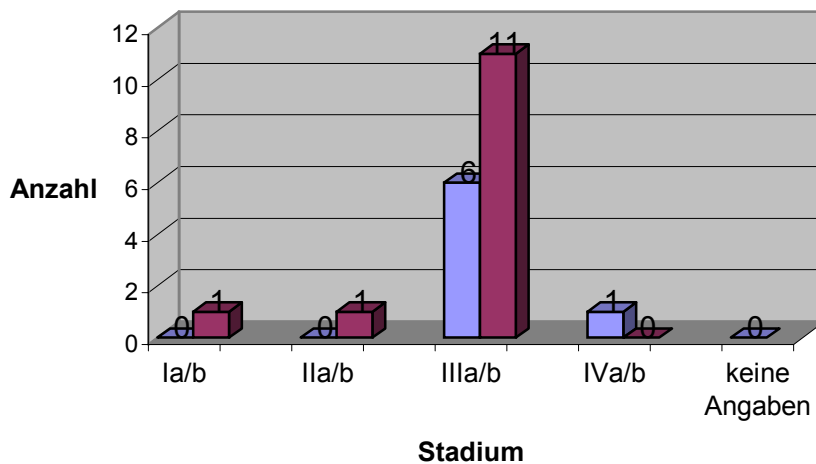


Abbildung 3.9.: Stadienverteilung der adjuvanten Chemotherapien bei Erstdiagnose

Der Patient mit dem Stadium IVa (Abb. 3.9.) erhielt eine adjuvante Chemotherapie, nachdem der Primärtumor im Anschluss an eine präoperative Chemotherapie mikroskopisch tumorfrei (R0) reseziert werden konnte.

3.6. Rezidive

Bei 81 von 114 Patienten bildete sich im Krankheitsverlauf mindestens ein Rezidiv. Das entspricht einer Rezidivrate von 71,1%.

Bei 114 chemotherapierten Patienten traten insgesamt 149 Rezidive auf.

65 Patienten kamen erst mit einem Rezidiv zur Chemotherapie. Insgesamt traten bei 65 Patienten vor Chemotherapiebeginn 104 Rezidive auf.

Vor Beginn der Chemotherapie lag die Anzahl der Rezidive zwischen eins und sechs je Patient (Mittelwert 1,59 / Median 1).

Die Weichteilsarkomrezidive, die vor Aufnahme einer Chemotherapie therapiert wurden, verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen histologischen Tumortypen:

Tabelle 3.3.: Rezidive vor Aufnahme einer Chemotherapie
in Abhängigkeit vom Tumortyp

Histologie	Anzahl	Rezidive
MFH	45	36
Leiomyosarkom	46	42
Liposarkom	16	24
Fibrosarkom	7	2
Gesamt	114	104

Am häufigsten wurden Liposarkome vor einer Chemotherapie wegen eines Rezidivs lokal behandelt. Bei 16 Patienten mit einem Liposarkom wurden 24 Mal Re-Operationen wegen eines Rezidives durchgeführt, bevor die Patienten der Chemotherapie zugewiesen wurden. Hingegen wurden bei sieben Patienten mit einem Fibrosarkom nur zwei Rezidive vor dem Beginn einer Chemotherapie lokal therapiert.

In Bezug auf den Malignitätsgrad ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 3.4.: Rezidive vor Aufnahme einer Chemotherapie
in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad

Tumorgrad	Anzahl	Rezidive
G1	10	9
G2	24	28
G3	64	51
k.A.	16	16
gesamt	114	104

Die meisten Rezidive wurden bei Weichteilsarkomen mit dem Malignitätsgrad G2 zunächst erneut lokal therapiert.

Der kürzeste Zeitraum für das Auftreten eines ersten Rezidives ohne chemotherapeutische Vorbehandlung lag bei 24 Tagen, der längste bei 2935 Tagen (8,4 Jahren).

61,5% der WTS rezidierten im ersten Jahr nach Diagnosestellung, 16,9 % im zweiten und 3,1% im dritten Jahr (siehe Abbildung 3.10.)

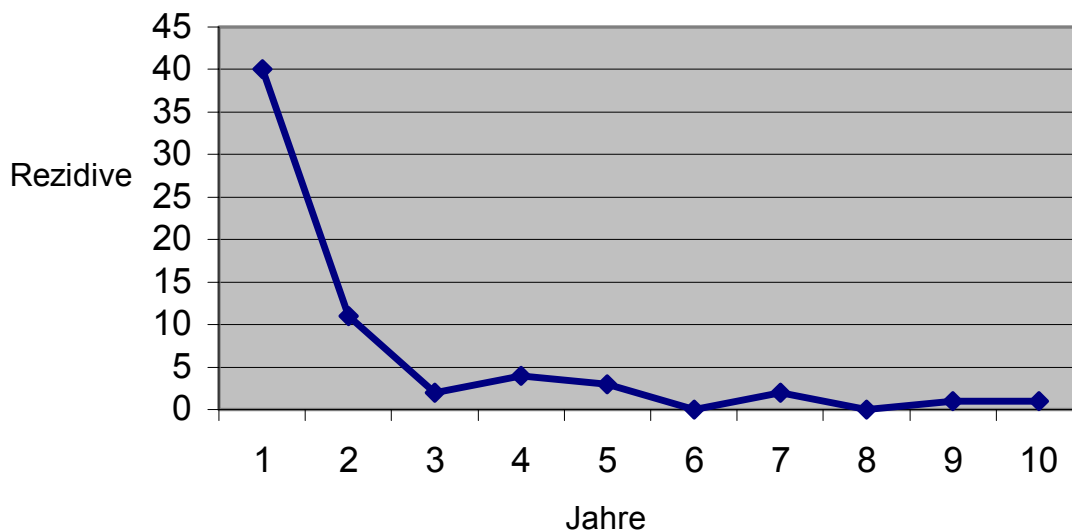


Abbildung 3.10.: Zeitliches Auftreten von Erstrezidiven bei 65 Patienten vor Chemotherapie

3.7. Therapieerfolg

Die Tabelle 3.5. stellt den erreichten Therapieerfolg für alle Chemotherapie-regime zusammen dar. Gesondert wird die Therapie mit Adriamycin und Ifosfamid in Tabelle 3.6. dargestellt.

Mittels des Kruskal-Wallis- bzw. des Mann-Whitney U-Testes wurde die statistische Signifikanz der Ergebnisse berechnet.

Statisch signifikante Unterschiede gab es bei den Faktoren „histologischer Tumortyp“ ($p=0,038$) und „Anwesenheit von Leber- oder Lungenmetastasen bei Chemotherapiebeginn“ ($p=0,051$). Bei ausschließlicher Adriamycin/Ifosfamid Therapie konnten keinerlei statistisch signifikante Unterschiede bei den untersuchten Faktoren nachgewiesen werden.

Vier Patienten mit der Wertung NED erscheinen nicht in den Tabellen. Bei diesen Patienten war bei Aufnahme der Chemotherapie kein Tumor nachweisbar. Der Krankheitsverlauf dieser Patienten wird später ausführlich dargestellt.

Tabelle 3.5.: Therapieergebnisse bei palliativer Chemotherapie - alle Protokolle

Faktor		PD	NC	MR	PR	CR	k.A.	Gesamt	RP	p-Wert
Geschlecht n=84 k.A.=0	Männlich	18 (38%)	14 (29%)	2 (4%)	8 (17%)	3 (6%)	3 (6%)	48 (100%)	13 (27%)	0,294
	Weiblich	6 (17%)	14 (39%)	3 (8%)	8 (22%)	1 (3%)	4 (11%)	36 (100%)	12 (33%)	
	Gesamt	24 (29%)	28 (33%)	5 (6%)	16 (19%)	4 (5%)	7 (8%)	84 (100%)	25 (30%)	
Lokalisation n=80 k.A.=4	Extremitäten	6 (22%)	7 (26%)		10 (37%)	2 (7%)	2 (7%)	27 (100%)	12 (44%)	0,080
	Stamm und Retroperitoneum	5 (25%)	9 (45%)	1 (5%)	4 (20%)		1 (5%)	20 (100%)	5 (25%)	
	Innere Organe	12 (36%)	12 (36%)	2 (6%)	2 (6%)	2 (6%)	3 (9%)	33 (100%)	6 (18%)	
	Gesamt	23 (29%)	28 (35%)	3 (4%)	16 (20%)	4 (5%)	6 (8%)	80 (100%)	23 (29%)	
Grading n=70 k.A.=14	GI	3 (33%)	4 (44%)		2 (22%)			9 (100%)	2 (22%)	0,228
	GII	6 (29%)	11 (52%)	2 (10%)	1 (5%)		1 (5%)	21 (100%)	3 (14%)	
	GIII	9 (23%)	10 (25%)	2 (5%)	10 (25%)	4 (10%)	5 (12%)	40 (100%)	16 (40%)	
	Gesamt	18 (26%)	15 (21%)	4 (6%)	13 (19%)	4 (6%)	6 (9%)	70 (100%)	25 (36 %)	
Alter n=84 k.A.=0	< 50 Jahre	9 (36%)	7 (28%)	2 (8%)	3 (12%)	4 (16%)		25 (100%)	9 (36%)	0,714
	>= 50 Jahre	15 (25%)	21 (36%)	3 (5%)	13 (22%)		7 (12%)	59 (100%)	16 (27%)	
	Gesamt	24 (29%)	28 (33%)	5 (6%)	16 (19%)	4 (5%)	7 (8%)	84 (100%)	25 (30%)	

Faktor		PD	NC	MR	PR	CR	k.A.	Gesamt	RP	p-Wert
Histo. Tumor-Typ n=84 k.A.=0	Fibrosarkom	1 (25%)	2 (50%)				1 (25%)	4 (100%)		0,038
	MFH	10 (32%)	10 (32%)		6 (19%)	3 (10%)	2 (6%)	31 (100%)	9 (29%)	
	Liposarkom	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	5 (50%)	1 (10%)	1 (10%)	10 (100%)	6 (60%)	
	Leiomyosarkom	12 (31%)	15 (38%)	4 (10%)	5 (13%)		3 (8%)	39 (100%)	9 (23%)	
	Gesamt	24 (29%)	28 (33%)	5 (6%)	16 (19%)	4 (5%)	7 (8%)	84 (100%)	25 (30%)	
Metastasen bei Beginn der Chemo- therapie n=58	Lunge	6 (18%)	12 (35%)		10 (29%)	3 (9%)	3 (9%)	34 (100%)	13 (38%)	0,051
	Leber	6 (33%)	7 (39%)	2 (11%)	1 (6%)		2 (11%)	18 (100%)	3 (17%)	
	Lunge und Leber	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	2 (33%)			6 (100%)	4 (67%)	
	Gesamt	13 (22%)	20 (35%)	4 (7%)	13 (22%)	3(5%)	5 (9%)	58 (100%)	21 (36%)	
Stadium bei ED n=71 k.A.=13	I	3 (43%)	3 (43%)		1 (14%)			7 (100%)	1 (14%)	0,563
	II	3 (27%)	6 (55%)	1 (9%)	1 (9%)			11 (100%)	2 (18%)	
	III	7 (27%)	6 (23%)		5 (19%)	3 (12%)	5 (19%)	26 (100%)	8 (31%)	
	IV	6 (22%)	10 (37%)	3 (11%)	5 (19%)	1 (4%)	2 (8%)	27 (100%)	9 (33%)	
	Gesamt	19 (27%)	25 (35%)	4 (6%)	12 (17%)	4 (6%)	7 (10%)	71 (100%)	20 (28%)	

Faktor		PD	NC	MR	PR	CR	k.A.	Gesamt	RP	p-Wert
Karnofsky-Index n=83 k.A.=1	<100	13 (32%)	11 (27%)	2 (5%)	9 (22%)	2 (5%)	4 (10%)	41 (100%)	13 (32%)	0,886
	=100	11 (26%)	16 (38%)	3 (7%)	7 (17%)	2 (5%)	3 (7%)	42 (100%)	12 (29%)	
	Gesamt	24 (29%)	27 (33%)	5 (6%)	16 (19%)	4 (5%)	7 (8%)	83 (100%)	25 (30%)	
Dauer Diag. bis Chemoth.-Beginn n=84 k.A.=0	< 1 Jahr	14 (29%)	10 (21%)	4 (8%)	12 (25%)	3 (6%)	5 (10%)	48 (100%)	19 (40%)	0,292
	>= 1 Jahr	10 (28%)	18 (50%)	1 (3%)	4 (12%)	1 (3%)	2 (6%)	36 (100%)	8 (22%)	
	Gesamt	24 (29%)	28 (31%)	5 (6%)	16 (21%)	4 (5%)	7 (8%)	84 (100%)	25 (30%)	

Abkürzungen: Chemoth.: Chemotherapie; CR: Komplette Remission; Diag.: Diagnose; ED: Erstdiagnose; Histo.: Histologischer;
k.A.: keine Angaben; MR: Minimale Remission; NC: No Change; PD: Progressive Disease;
RP: Responder (MR+PR+CR)

Tabelle 3.6.: Therapieergebnisse bei palliativer Chemotherapie - ausschließlich Adriamycin/Ifosfamid

Faktor		PD	NC	MR	PR	CR	k.A.	Gesamt	RP	p-Wert
Geschlecht n=39 k.A.=0	Männlich	6 (29%)	6 (29%)	1 (5%)	5 (24%)	1 (5%)	2 (10%)	21 (100%)	7 (33%)	0,834
	Weiblich	2 (11%)	8 (44%)		5 (28%)	1 (6%)	2 (11%)	18 (100%)	6 (33%)	
	Gesamt	8 (21%)	14 (36%)	1 (3%)	10 (26%)	2 (5%)	4 (10%)	39 (100%)	13 (33%)	
Lokalisation n=37 k.A.=2	Extremitäten	3 (16%)	6 (32%)		7 (37%)	2 (11%)	1 (5%)	19 (100%)	9 (47%)	0,289
	Stamm und Retroperitoneum	2 (25%)	4 (50%)		2 (25%)			8 (100%)	2 (25%)	
	Innere Organe	3 (30%)	4 (40%)		1 (10%)		2 (20%)	10 (100%)	3 (30%)	
	Gesamt	8 (22%)	14 (38%)		10 (27%)	2 (5%)	3 (8%)	37 (100%)	12 (32%)	
Grading n=33 k.A.=6	I	2 (40%)	2 (40%)		1 (20%)			5 (100%)	1 (20%)	0,154
	II	1 (14%)	4 (57%)		1 (14%)		1 (14%)	7 (100%)	2 (29%)	
	III	1 (5%)	7 (33%)	1 (5%)	7 (33%)	2 (10%)	3 (14%)	21 (100%)	13 (62%)	
	Gesamt	4 (12%)	13 (39%)	1 (3%)	9 (27%)	2 (6%)	4 (12%)	33 (100%)	12 (36%)	
Alter n=39 k.A.=0	< 50 Jahre	3 (33%)	1 (11%)		3 (33%)	2 (22%)		9 (100%)	5 (56%)	0,909
	>= 50 Jahre	5 (17%)	13 (43%)	1 (3%)	7 (23%)		4 (13%)	30 (100%)	8 (27%)	
	Gesamt	8 (21%)	14 (36%)	1 (3%)	10 (26%)	2 (5%)	4 (10%)	39 (100%)	13 (33%)	

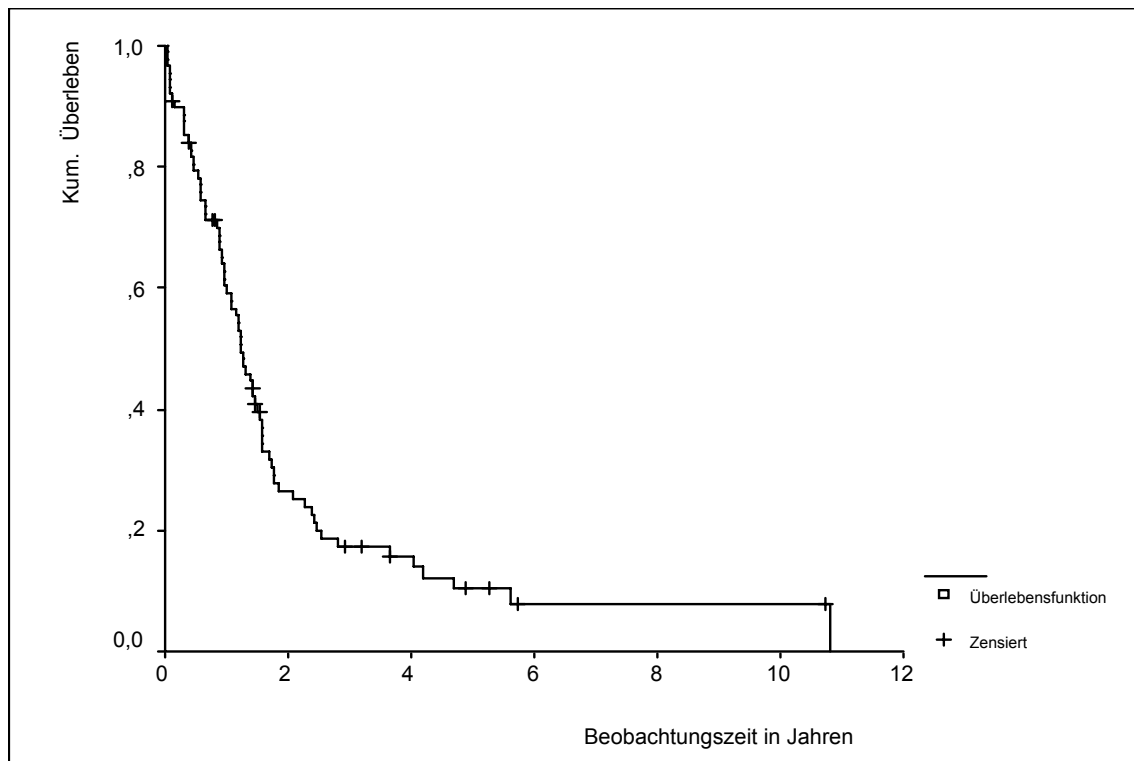
Faktor		PD	NC	MR	PR	CR	k.A.	Gesamt	RP	p-Wert
Histo.-Typ n=39 k.A.=0	Fibrosarkom	1 (50%)					1 (50%)	2 (100%)		0,415
	MFH	2 (13%)	6 (40%)		4 (27%)	2 (13%)	1 (7%)	15 (100%)	6 (40%)	
	Liposarkom	1 (20%)	1 (20%)		2 (40%)		1 (20%)	5 (100%)	2 (40%)	
	Leiomyosarkom	4 (22%)	7 (39%)	1 (6%)	4 (22%)		2 (11%)	18 (100%)	5 (28%)	
	Gesamt	8 (21%)	14 (36%)	1 (3%)	10 (26%)	2 (5%)	4 (10%)	39 (100%)	13 (33%)	
Metastasen bei Beginn der Chemo- therapie n=28	Lunge	2 (11%)	5 (26%)		8 (42%)	2 (11%)	2 (11%)	19 (100%)	10 (53%)	0,088
	Leber	2 (25%)	4 (50%)		1 (13%)		1 (13%)	8 (100%)	1 (13%)	
	Lunge und Leber			1 (100%)				1 (100%)	1(100%)	
	Gesamt	4 (14%)	9 (32%)	1 (4%)	9 (32%)	2 (7%)	3 (11%)	28 (100%)	12 (43%)	
Stadium n=35 k.A.=4	I	2 (50%)	2 (50%)					4 (100%)		0,099
	II		2 (50%)		1 (33%)			3 (100%)	2 (50%)	
	III		5 (36%)		4 (29%)	2 (14%)	3 (21%)	14 (100%)	6 (43%)	
	IV	3 (21%)	5 (36%)	1 (7%)	4 (29%)		1 (7%)	14 (100%)	5 (36%)	
	Gesamt	5 (14%)	14 (40%)	1 (3%)	9 (26%)	2 (6%)	4 (11%)	35 (100%)	12 (34%)	

Faktor		PD	NC	MR	PR	CR	k.A.	Gesamt	RP	p-Wert
Karnofsky- Index n=38 k.A.=1	<100	7 (30%)	7 (30%)	1 (4%)	5 (22%)	1 (4%)	2 (9%)	23 (100%)	7 (30%)	0,270
	=100	1 (7%)	6 (40%)		5 (33%)	1 (7%)	2 (14%)	15 (100%)	6 (40%)	
	Gesamt	8 (21%)	13 (34%)	1 (3%)	10 (26%)	2 (5%)	4 (11%)	38 (100%)	13 (34%)	
Dauer Diag. bis Therapie- beginn n=39 k.A.=0	< 1 Jahr	6 (24%)	6 (24%)	1 (4%)	7 (28%)	2 (8%)	3 (12%)	25 (100%)	10 (40%)	0,853
	>= 1 Jahr	2 (14%)	8 (57%)		3 (21%)		1 (7%)	14 (100%)	3 (21%)	
	Gesamt	8 (21%)	14 (36%)	1 (3%)	10 (26%)	2 (5%)	4 (10%)	39 (100%)	13 (33%)	

Abkürzungen: Chemoth.: Chemotherapie; CR: Komplette Remission; Diag.: Diagnose; ED: Erstdiagnose; Histo.: Histologischer;
k.A.: keine Angaben; MR: Minimale Remission; NC: No Change; PD: Progressive Disease;
RP: Responder (MR+PR+CR)

3.8. Überlebenszeiten

Abbildung 3.11. zeigt die geschätzte kumulative Überlebenszeit aller 88 palliativ therapierten Patienten nach Kaplan-Meyer.

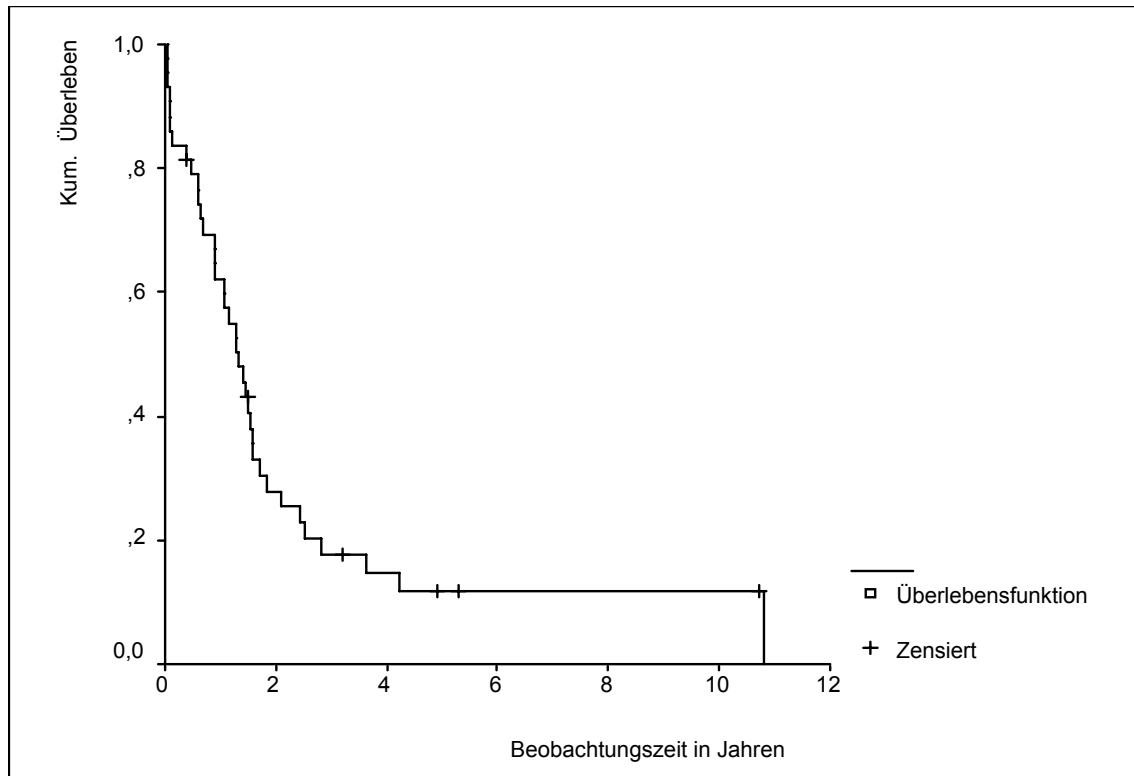


ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Mittel: 2,17	0,33	(1,52; 2,83)
Median: 1,23	0,12	(0,98; 1,47)

Abbildung 3.11.: Geschätztes Überleben Gesamtkollektiv (n=88)

Wenn man die Überlebenszeit aller Patienten mit der Überlebenszeit aller Patienten mit Standardchemotherapie, d.h. ohne Hyperthermiebehandlung oder Hochdosis-Chemotherapie, vergleicht, bleibt die mediane geschätzte kumulative Überlebenszeit bei 1,18 Jahren (entspricht zu 1,23 Jahren ca. 18 Tage Unterschied).

43 Patienten wurden ausschließlich mit der Kombination aus Adriamycin und Ifosfamid behandelt.



ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Mittel: 2,41	0,52	(1,38; 3,43)
Median: 1,31	0,20	(0,93; 1,69)

Abbildung 3.12.: Geschätztes Überleben aller Patienten mit ausschließlicher Adriamycin/Ifosfamid Therapie:

Bei zwölf weiteren Patienten wurde zudem nur ein Therapieschema angewandt. Sieben Patienten wurden ausschließlich nach dem Hyperthermieprotokoll therapiert. Bei diesen Patienten lagen ausgedehnte pulmonale und hepatische Filiae vor, oder durch diese Behandlung sollte eine Oberschenkelamputation vermieden werden. Für die Patienten, die nach dem Hyperthermieprotokoll

behandelt wurden, errechnete sich nach Kaplan-Meyer eine mediane Überlebenszeit von 0,9 Jahren (0,96 Jahre im Mittel).

Weitere drei Patienten bekamen nur Adriamycin und DTIC. Die geschätzte mediane Überlebenszeit beträgt 1,22 Jahre (1,77 Jahre im Mittel).

Jeweils ein Patient erhielt eine Ifosfamid- und eine DTIC-Monotherapie.

Beide starben nach 2,4 bzw. 2,7 Jahren an ihrer Tumorerkrankung. Diese Patienten erhielten eine reduzierte Medikamentendosis aufgrund einer zusätzlich bestehenden Nierenerkrankung.

Weiterhin wurde die Überlebenszeit bei den Patienten ausgewertet, die mindestens zwei Zyklen einer bestimmten Therapie erhalten hatten, unabhängig von Art und Dosis weiterer Zyklen (siehe Tabelle 3.7.).

Bei dem Großteil der Patienten war dies die Adriamycin/Ifosfamid Therapie (n=53). Die Überlebenszeiten unterscheiden sich zwischen den Gruppen „ausschließlich Adriamycin/Ifosfamid“ bzw. „mindestens zwei Zyklen Adriamycin/Ifosfamid“ nur um fünf Wochen. Die längste mediane Überlebenszeit zeigte sich für die vier Patienten, die mit Docetaxel behandelt wurden (3,63 Jahre). Deutlich unterdurchschnittlich waren die Überlebenszeiten bei Patienten mit Hyperthermiebehandlung oder DTIC-Monotherapie. Diese Unterschiede werden im Teil 4 dieser Arbeit ausführlich diskutiert.

Tabelle 3.7.: Überlebenszeiten, bei mindestens zwei Zyklen einer Therapie

Chemo- protokoll	Anzahl Fälle	Mediane ÜLZ in Jahren	Mittlere ÜLZ in Jahren	Standardfehler	95% Konfidenz- Intervall
Adria/IFO	53	1,41	2,11	0,40	1,34 - 2,89
IFO mono	3	2,25	2,77	1,52	0,00 - 5,74
Adria mono	4	2,38	2,70	1,09	0,56 - 4,83
DTIC mono	7	1,43	1,56	0,25	0,94 - 1,93
Hyperthermie	9	1,39	1,34	0,14	1,06 - 1,61
Adria/DTIC	3	2,09	1,22	0,98	0,17 - 4,01
Docetaxel	4	3,63	2,44	0,91	1,84 - 5,42
Carboplatin/ Etoposid	3	2,27	1,47	1,23	0,00 – 4,69

Abkürzungen: Adria: Adriamycin; DTIC: Dacarbazin; IFO: Ifosfamid;
ÜLZ: Überlebenszeit

Die Diagramme und Tabellen auf den folgenden Seiten stellen die geschätzte Überlebenszeit, gerechnet ab Beginn der Chemotherapie, aller 88 palliativ Chemotherapierten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren dar (siehe Abbildung 3.13-3.23).

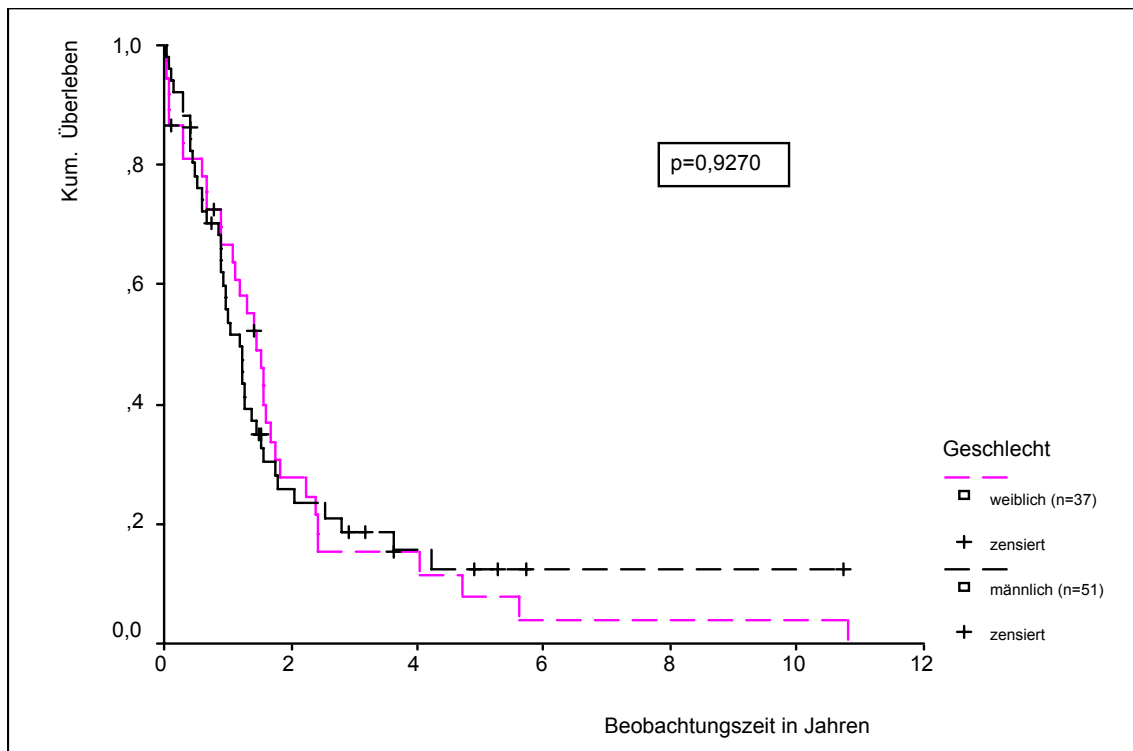
Als statistisch signifikant haben sich dabei Unterschiede bezüglich des histologischen Tumortyps ($p=0,0098$) und des Remissionserfolges ($p=0,0214$) herausgestellt (siehe Abbildung 3.15 und 3.23).

Nur knapp nicht signifikant waren die Unterschiede bezüglich des Zeitintervalls zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn ($p=0,0858$). Lag bei den Patienten ein Zeitraum über einem Jahr zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn, verkürzte sich die mittlere ÜLZ um 0,65 Jahre (siehe Abbildung 3.20).

Unter den Faktoren Grading, Lokalisation, Karnofsky-Index bei Chemotherapiebeginn, Anwesenheit von Lungen- oder Lebermetastasen bei Chemotherapiebeginn, Alter und Geschlecht gab es zum Teil deutliche Unterschiede, die sich aber nicht als statistisch signifikant herausstellten.

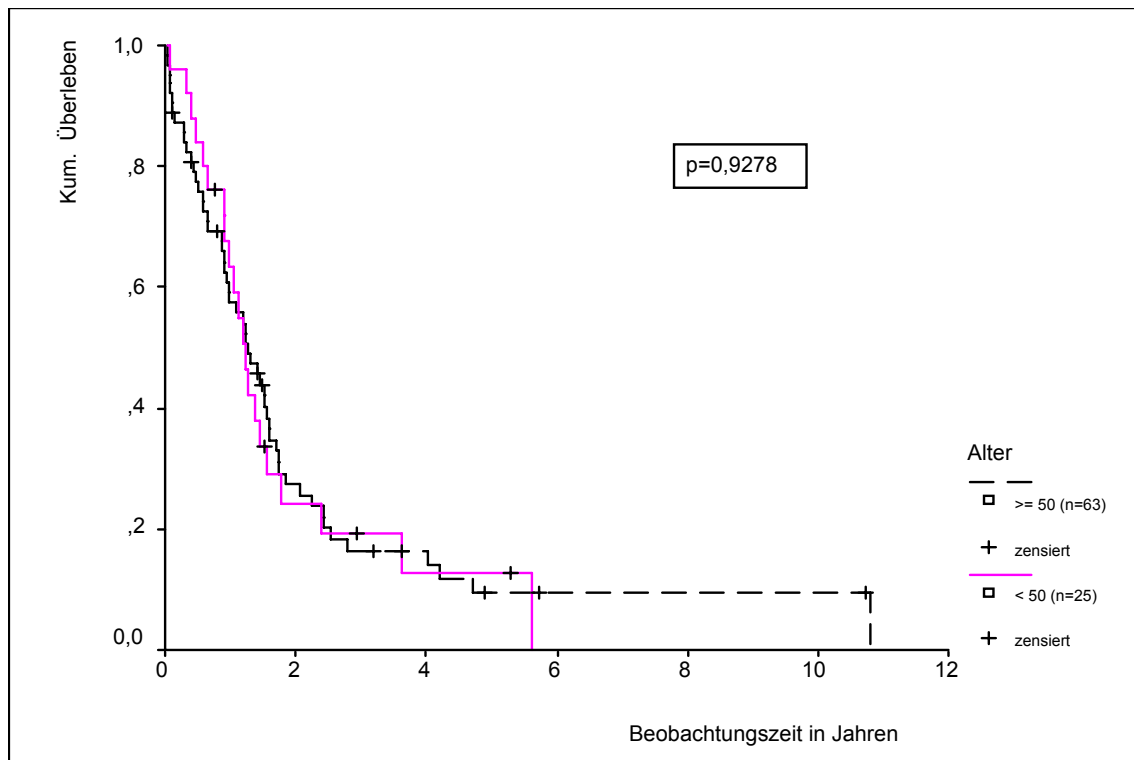
Weiterhin konnten keine Veränderungen bezüglich der Überlebenszeit durch die Gabe von G-CSF, die bei 26 Patienten erfolgte, nachgewiesen werden. (Abbildung 3.21.)

Eine Beeinflussung der Überlebenszeit dadurch, dass die Dosierung der Chemotherapeutika ab einer Körperoberfläche von 2 m^2 nicht weiter gesteigert wird und somit bei großen und schweren Patienten geringer ist, konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. (Abbildung 3.22.)



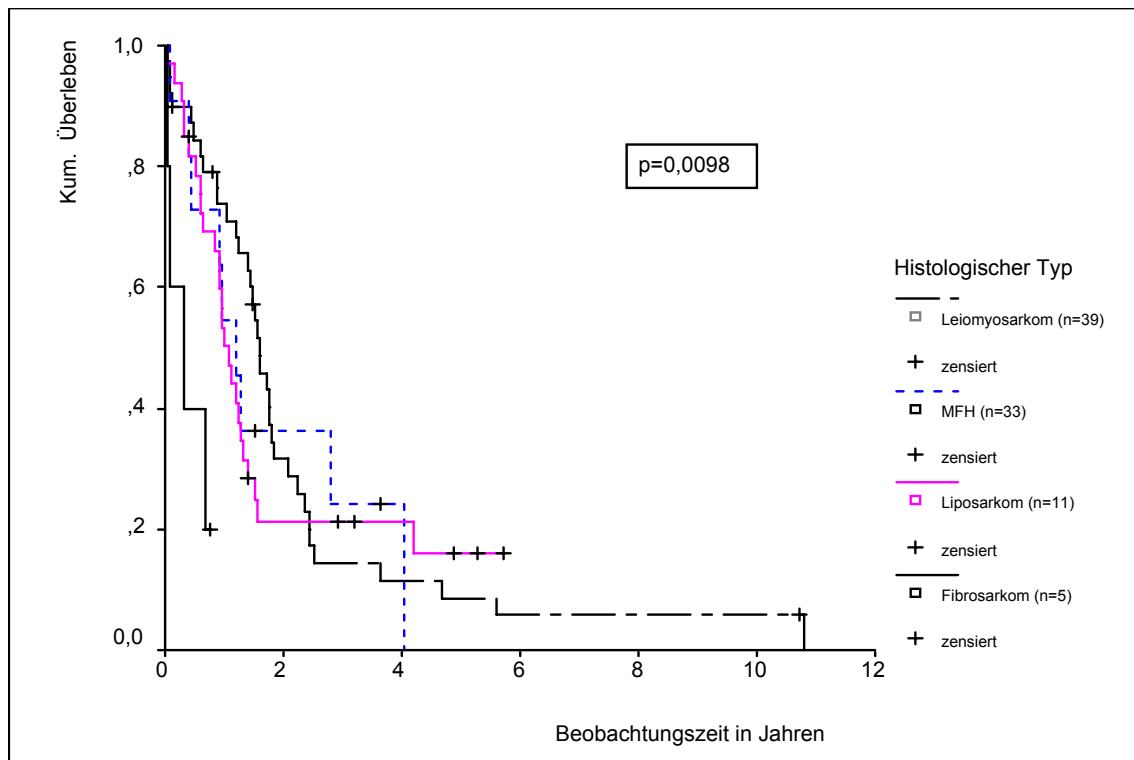
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Geschlecht: männlich		
Mittel: 2,41	0,50	(1,43; 3,39)
Median: 1,18	0,14	(0,90; 1,46)
Geschlecht: weiblich		
Mittel: 1,97	0,40	(1,18; 2,75)
Median: 1,44	0,18	(1,09; 1,79)

Abbildung 3.13.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht



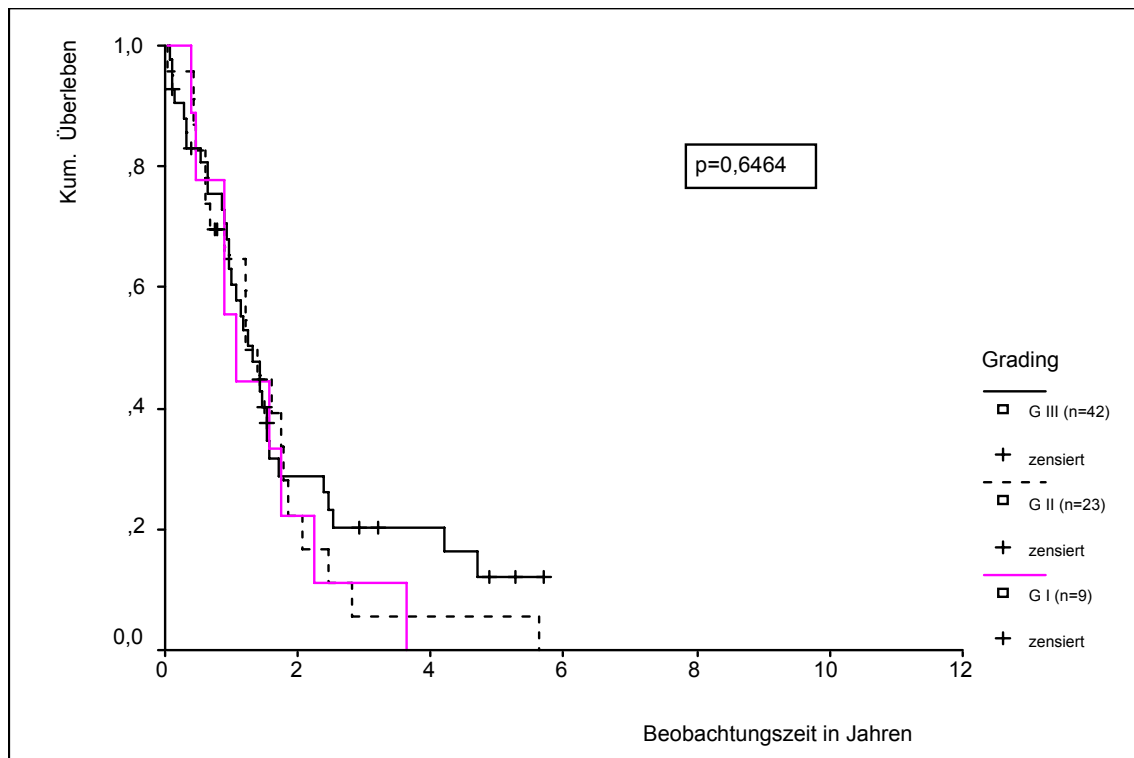
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Alter: < 50 Jahre		
Mittel: 1,82	0,36	(1,11; 2,53)
Median: 1,23	0,14	(0,96; 1,49)
Alter: >= 50 Jahre		
Mittel: 2,23	0,41	(1,43; 3,04)
Median: 1,26	0,22	(0,84; 1,68)

Abbildung 3.14.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Alter



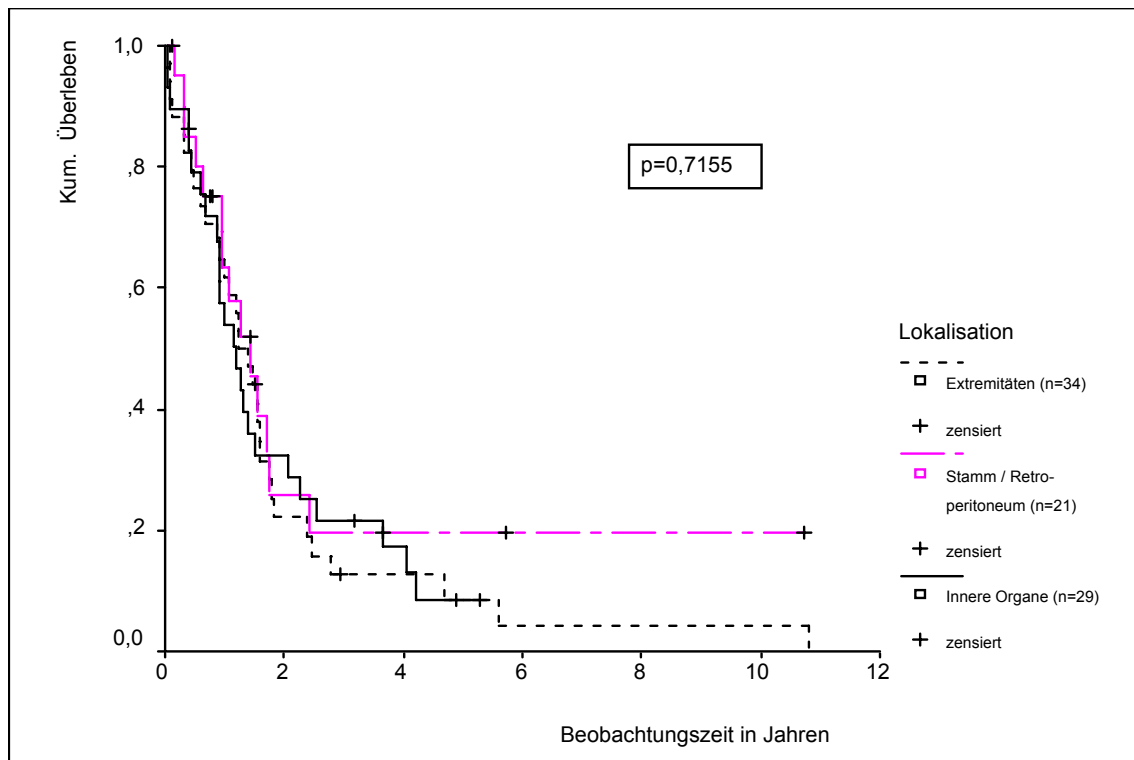
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Histotyp: Fibrosarkom		
Mittel: 0,37	0,13	(0,12; 0,63)
Median: 0,31	0,25	(0,00; 0,80)
Histotyp: MFH		
Mittel: 1,81	0,34	(1,14; 2,48)
Median: 1,07	0,12	(0,84; 1,30)
Histotyp: Liposarkom		
Mittel: 1,80	0,47	(0,88; 2,73)
Median: 1,22	0,21	(0,81; 1,62)
Histotyp: Leiomyosarkom		
Mittel: 2,18	0,41	(1,37; 2,99)
Median: 1,58	0,13	(1,32; 1,85)

Abbildung 3.15.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp



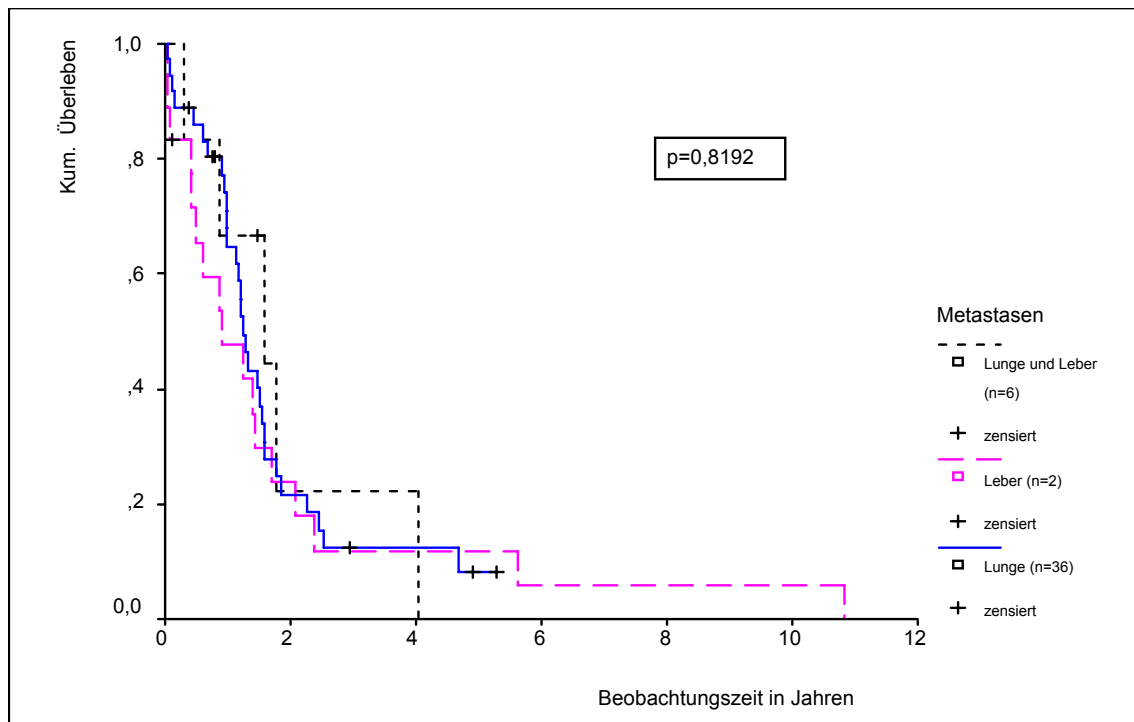
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Grading: G I		
Mittel: 1,43	0,34	(0,76; 2,11)
Median: 1,06	0,24	(0,59; 1,53)
Grading: G II		
Mittel: 1,55	0,28	(1,00; 2,10)
Median: 1,23	0,12	(0,98; 1,47)
Grading: G III		
Mittel: 1,92	0,29	(1,35; 2,49)
Median: 1,31	0,19	(0,94; 1,69)

Abbildung 3.16.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Grading



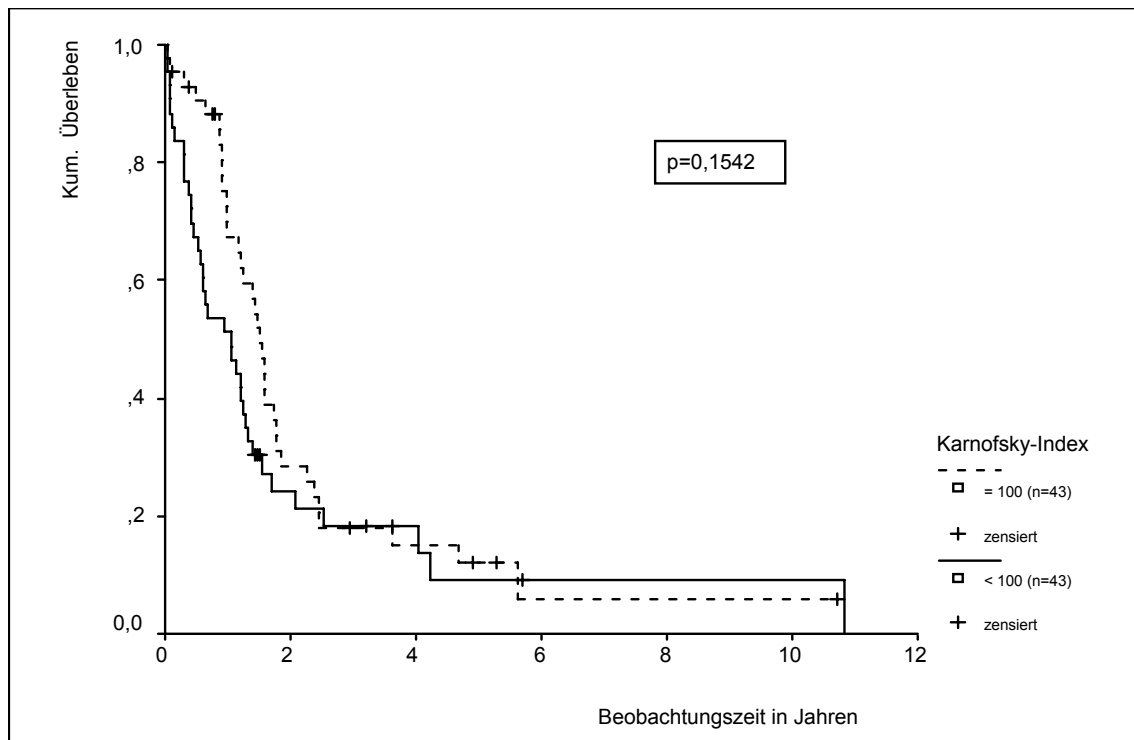
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Lokalisation: Extremitäten		
Mittel: 1,75	0,30	(1,17; 2,34)
Median: 1,18	0,23	(0,73; 1,63)
Lokalisation: Stamm und Retroperitoneum		
Mittel: 3,01	0,95	(1,15; 4,87)
Median: 1,44	0,29	(0,86; 2,02)
Lokalisation: Innere Organe		
Mittel: 1,89	0,42	(1,07; 2,71)
Median: 1,23	0,20	(0,84; 1,61)

Abbildung 3.17.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung bei Diagnosestellung



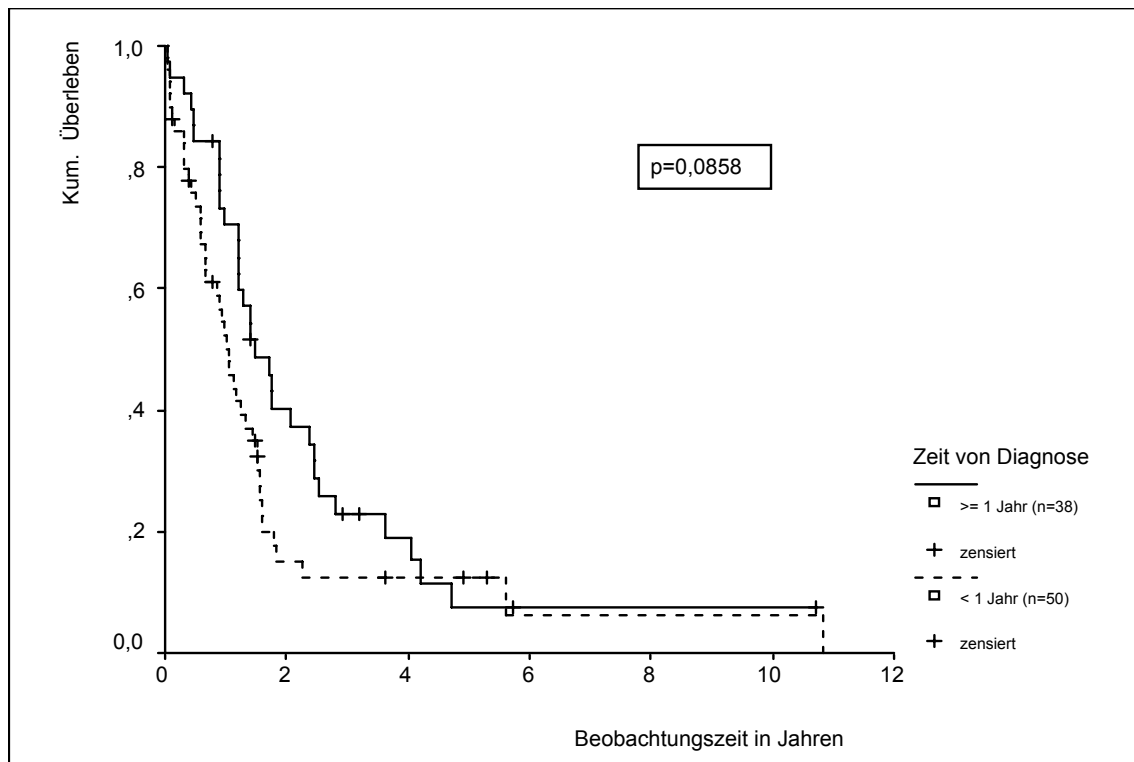
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Anwesenheit: Lungenmetastasen		
Mittel: 1,67	0,25	(1,19; 2,16)
Median: 1,26	0,08	(1,11; 1,42)
Anwesenheit: Lebermetastasen		
Mittel: 1,81	0,65	(0,53; 3,10)
Median: 0,91	0,43	(0,07; 1,75)
Anwesenheit: Lungen- und Lebermetastasen		
Mittel: 1,84	0,63	(0,60; 3,08)
Median: 1,57	0,71	(0,18; 2,96)

Abbildung 3.18.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Lungen- oder Lebermetastasen bei Beginn der Chemotherapie



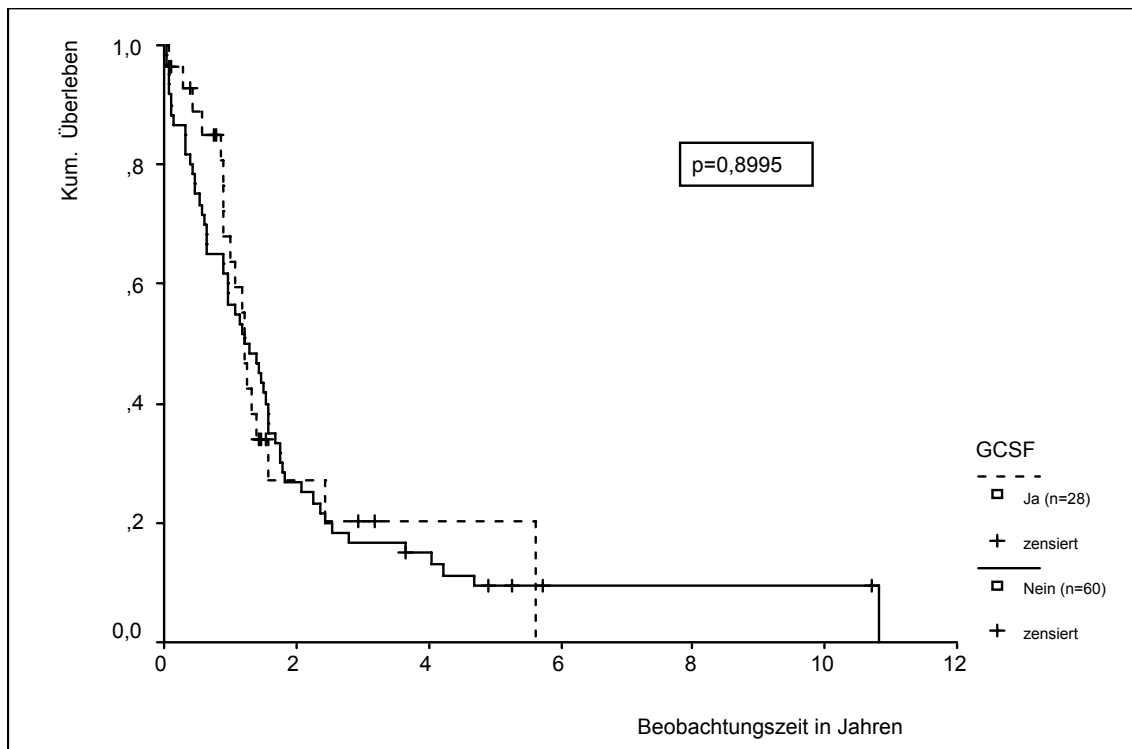
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Karnofsky: $\leq 100\%$		
Mittel: 2,03	0,53	(1,00; 3,06)
Median: 1,06	0,32	(0,44; 1,68)
Karnofsky: $= 100\%$		
Mittel: 2,31	0,44	(1,45; 3,17)
Median: 1,51	0,11	(1,30; 1,73)

Abbildung 3.19.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index bei Beginn der Chemotherapie



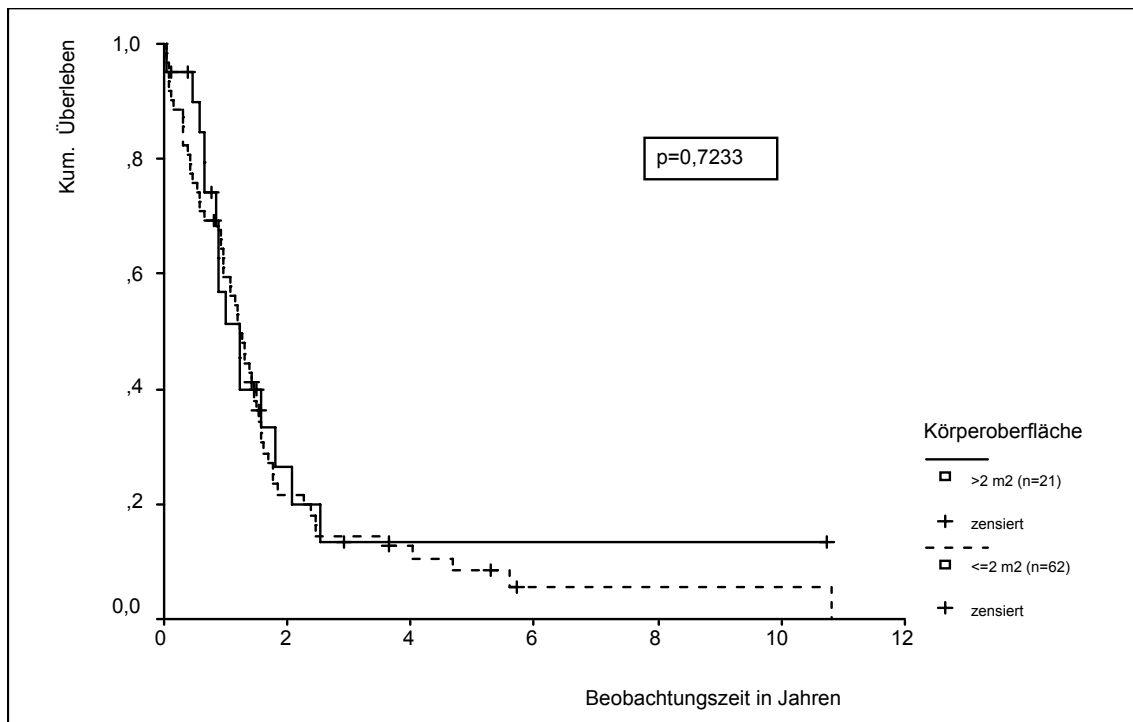
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Zeitraum Erstdiagnose-Therapiebeginn: =< 1 Jahr		
Mittel: 1,83	0,45	(0,95; 2,71)
Median: 1,06	0,12	(0,81; 1,30)
Zeitraum Erstdiagnose-Therapiebeginn: > 1 Jahr		
Mittel: 2,48	0,47	(1,56; 3,40)
Median: 1,47	0,27	(0,94; 2,00)

Abbildung 3.20.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Diagnose und Beginn der Chemotherapie



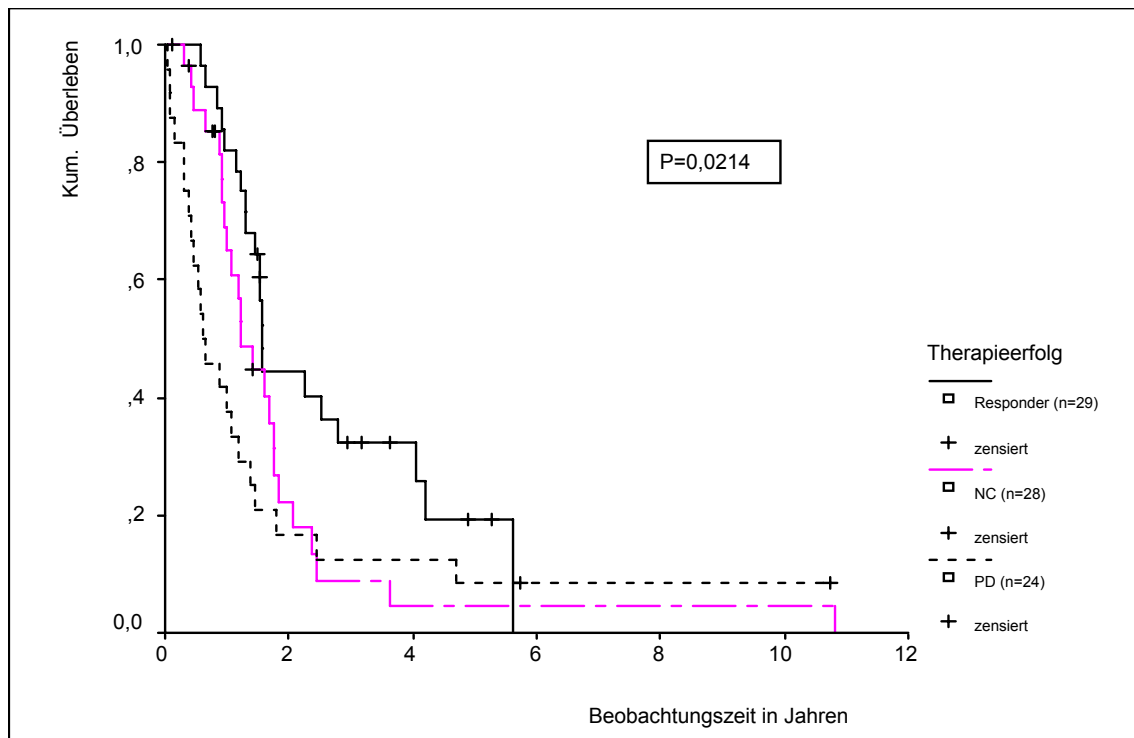
ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
G-CSF: Nein		
Mittel: 2,20	0,39	(1,44; 2,97)
Median: 1,22	0,24	(0,76; 1,69)
G-CSF: Ja		
Mittel: 2,03	0,43	(1,19; 2,87)
Median: 1,23	0,07	(1,10; 1,36)

Abbildung 3.21.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Applikation von G-CSF während der Chemotherapie



ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
Körperoberfläche: $\leq 2 \text{ m}^2$		
Mittel: 1,91	0,34	(1,24; 2,58)
Median: 1,22	0,13	(0,95; 1,48)
Körperoberfläche: $>2 \text{ m}^2$		
Mittel: 2,43	0,82	(0,81; 4,05)
Median: 1,22	0,22	(0,79; 1,66)

Abbildung 3.22.: Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Körperoberfläche



ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenz-Intervall
PD:		
Mittel: 1,75	0,59	(0,60; 2,90)
Median: 0,59	0,22	(0,16; 1,02)
NC:		
Mittel: 1,85	0,44	(0,98; 2,71)
Median: 1,23	0,17	(0,89; 1,57)
Responder:		
Mittel: 2,61	0,36	(1,89; 3,32)
Median: 1,57	0,04	(1,49; 1,64)

Abbildung 3.23.: Geschätzte Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

Die Überlebenszeiten der in dieser Abbildung unter „Respondern“ zusammengefassten Patienten weichen zum Teil deutlich voneinander ab.

Von vier Patienten, bei denen eine komplette Remission (CR) erreicht werden konnte, waren drei am Studienende am Leben. Die mittlere Überlebenszeit ist mit 4,25 Jahren überdurchschnittlich lang. Bei zwei dieser Patienten wurde die CR unter einer Hochdosischemotherapie erreicht. Je ein Patient wurde

zusätzlich bestrahlt oder erhielt die Adria/IFO Standardtherapie zum Erreichen der kompletten Remission.

Für Patienten mit einem „minor response“ Therapieerfolg (MR) errechnete sich eine mittlere Überlebenszeit von 1,57 Jahren (Median 3 Jahre), für Patienten mit einem partiellen Therapieerfolg (PR) eine mittlere Überlebenszeit von 2,17 Jahren (Median 1,51 Jahre).

3.9. Auswertung neoadjuvante Chemotherapie

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum acht neoadjuvante Chemotherapien durchgeführt.

Sechs von acht Patienten wurden mit den Substanzen Adriamycin und Ifosfamid therapiert. Jeweils ein Patient wurde unter Hyperthermiebedingungen bzw. mit einer Kombination von Adriamycin und Cisplatin, wie in der Einleitung beschrieben, therapiert.

Sieben Patienten befanden sich bei Beginn der Chemotherapie im Stadium III , ein Patient im Stadium IV.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Tabelle 3.7.: Auswertung neoadjuvante Chemotherapie

	PD	NC	PR	CR	k.A.	RP	Anzahl
Gesamt	3	2	2		1	2 (25%)	8
Hyperthermie		1					1
Adria/Cisplatin					1		1
Leiomyosarkom			1			1(100%)	1
Liposarkom	2						2
MFH	1	1	1		1	2 (50%)	4
Fibrosarkom		1					1
GI							0
GII		1					1
GIII	3	1	2		1	3 (43%)	7

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; k.A.: keine Angaben; NC: No Change; MFH: Malignes fibröses Histiocytom; PD: Progressive Disease; PR: Partielle Remission; RP: Responder (MR+PR+CR)

Bei allen neoadjuvant chemotherapierten Patienten wurde in Anschluss an die Behandlung eine Tumorresektion durchgeführt. Drei Patienten wurden im Anschluss an die Chemotherapie zudem präoperativ bestrahlt.

In Abhängigkeit von Therapieerfolg wurden die Patienten wie in Tabelle 3.8. dargestellt operiert.

Tabelle 3.8.: Resektionsgrenzen in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

Therapieerfolg	R0	R1	R2	gesamt
PD	2		1	3
NC	1	1		2
PR	1		1	2
k.A.	1			1

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; NC: No Change;
PD: Progressive Disease; PR: Partielle Remission;
RP: Responder (MR+PR+CR)

Bei zwei Patienten, die trotz Chemotherapie ein progressives Tumorwachstum zeigten, konnte der Tumor dennoch komplett (R0) reseziert werden. Bei beiden Operationen handelte es sich um erweiterte Kompartimentresektion im Bereich des Oberschenkels. Bei beiden Patienten konnte der Nervus femoralis nicht geschont werden. Zudem mussten bei einem Patienten die Arteria und Vena femoralis entfernt und durch eine Plastik ersetzt werden.

Zweimal konnte eine partielle Tumorremission erzielt werden. Bei einem Patienten konnte der Tumor anschließend R0 reseziert werden.

Bei dem anderen Patienten konnte der Tumor anschließend nur zu 80% entfernt werden. Es handelte sich um ein 8x8x6cm großes MFH im Bereich des Foramen ischiadicum, das die Glutealmuskulatur und das Hüftgelenk infiltrierte.

Zwei der fünf Patienten, bei denen der Tumor vollständig entfernt wurde, entwickelten ein Rezidiv. Die Dauer bis zur Erstdiagnose des Rezidives, nach neoadjuvanter Chemotherapie, lag dabei einmal bei 23 und einmal bei 13 Monaten.

Am Ende der Studie waren von acht neoadjuvant therapierten Patienten sechs am Leben. Vier dieser Patienten lebten tumorfrei, zwei Patienten waren nach Auskunft des Einwohnermeldeamtes am Leben, über das Tumorleiden konnten aber keine weiteren Informationen erhoben werden.

Der Patient der sich zu Beginn der neoadjuvanten Chemotherapie im Stadium IV befand, lebte zum Studienende tumorfrei.

Zwei Patienten verstarben am progressiven Tumorleiden.

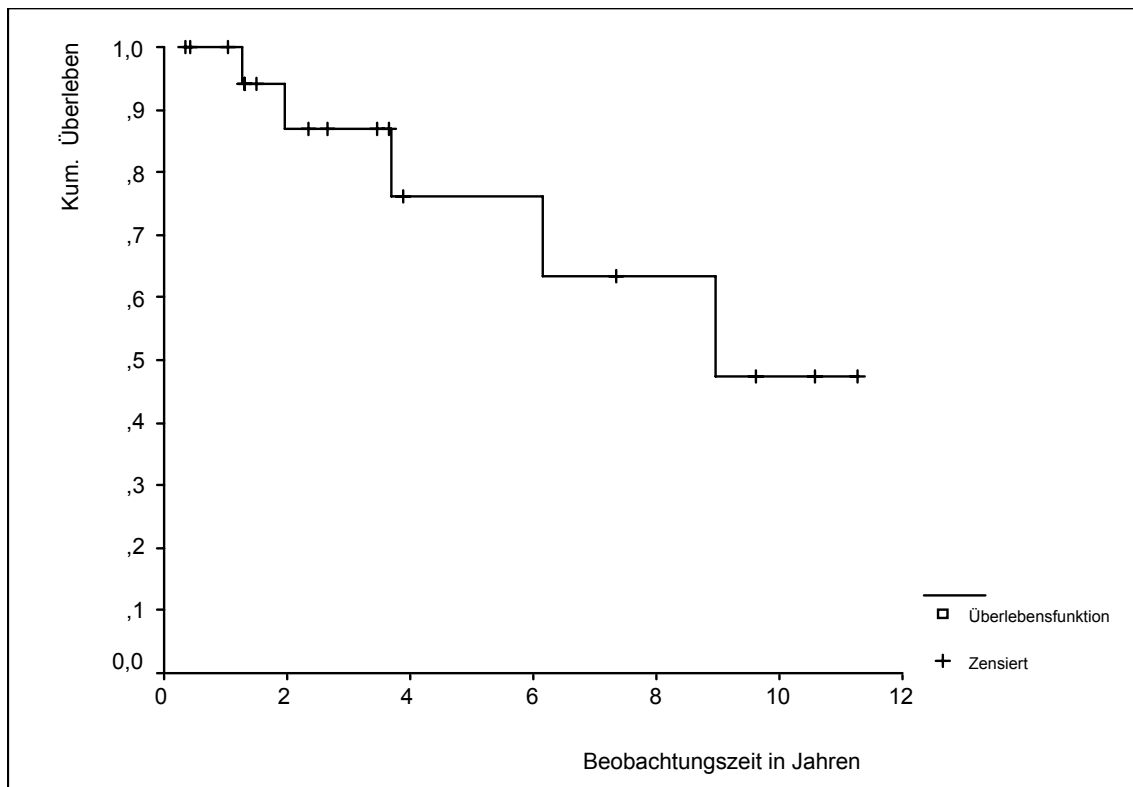
3.10. Auswertung adjuvante Chemotherapien

Im Untersuchungszeitraum wurden 20 adjuvante Chemotherapien durchgeführt. 19 Patienten wurde mit einer Adriamycin / Ifosfamid Kombination therapiert. Ein Patient erhielt eine Kombination von Adriamycin und DTIC. Dosis und Zyklusdauer entsprachen bei allen Patienten dem in der Einleitung beschriebenen Protokoll.

Tabelle 3.9.: Anzahl der adjuvanten Zyklen

Anzahl Zyklen	1	2	3	4	5	6
Anzahl Patienten	2	1	4	8	1	4

Zweimal wurde nur ein Zyklus der adjuvanten Chemotherapie verabreicht. Einer dieser Patienten brach die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, der andere Patient ohne Angabe von Gründen. In sieben Fällen wurden Patienten nach der Chemotherapie zudem adjuvant bestrahlt.



ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittel: 8,17	1,10	(6,02; 10,33)
Median: 8,96		

Abbildung 3.24: Geschätztes Überleben adjuvante Chemotherapien

Von 20 Patienten waren zum Studienende noch 15 am Leben. Fünf Patienten sind im Untersuchungszeitraum verstorben, davon vier am progressiven Tumorleiden.

Rezidive

Acht Patienten entwickelten im Anschluss an die adjuvante Chemotherapie ein Rezidiv.

Sieben Patienten entwickelten im Mittel nach 973,5 Tagen, bzw. 2,7 Jahren (Median 596,5 Tage) ein Rezidiv des Weichteilsarkoms, während bei einem

Patienten nicht mehr nach vollzogen werden konnte, wann das Rezidiv entstanden ist.

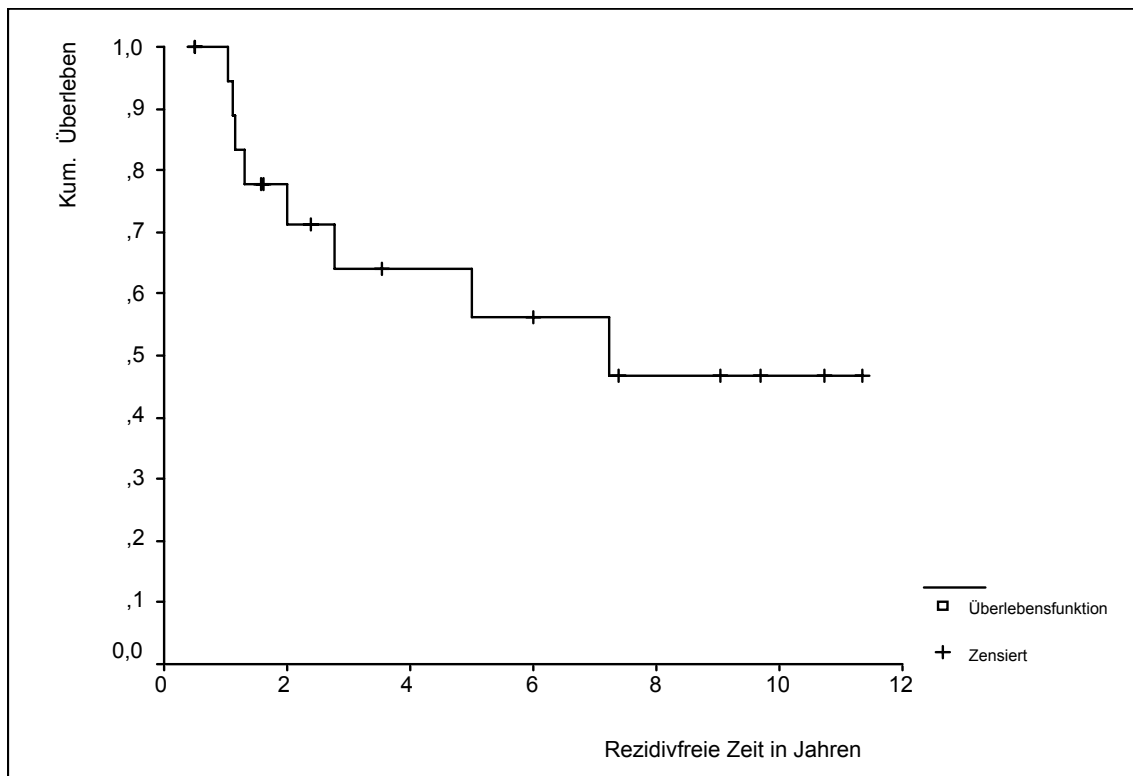
Zwölf Patienten blieben nach der Therapie bis zum Studienende tumorfrei.

Zusätzlich fand sich bei den Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, folgende Verteilung von Eigenschaften (siehe Tabelle 3.10.).

Tabelle 3.10.: Weitere Faktoren bei Rezidiv nach adjuvanter Chemotherapie

	Anzahl Pat. mit Rezidiv (n=8)	Anzahl Pat. ohne Rezidiv (n=12)
Histologischer Typ		
MFH	5 (63%)	5 (42%)
Leiomyosarkom	2 (25%)	4 (33%)
Fibrosarkom	0 (0%)	1 (8%)
Liposarkom	1 (13%)	2 (17%)
Grading G		
GIII	8 (100%)	12 (100%)
Tumorgroße T		
T1	1 (13%)	5 (42%)
T2	7 (88%)	7 (58%)
Lokalisation		
Extremitäten	4 (50%)	6 (50%)
Stamm	3 (38%)	4 (33%)
Andere Lokalisation	1 (13%)	2 (17%)
Karnofsky-Index vor 1. Chemotherapie		
100%	6 (75%)	9 (75%)
<100%	1 (13%)	3 (25%)
k.A.	1 (13%)	
Radiatio		
Ja	3 (38%)	2 (17%)
Nein	5 (63%)	10 (83%)

Die aufgetretenen Rezidive konnten nur bei zwei Patienten radikal, im Sinne einer R0-Resektion entfernt werden. Zwei Patienten wurden R2 und vier Patienten R1 reseziert. In einem Fall war ein Rezidiv nicht mehr operabel.



ÜLZ (Jahre)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Mittel: 6,97	1,13	(4,75; 9,18)
Median: 7,23		

Abbildung 3.25.: Rezidivfreies Überleben nach adjuvanter Chemotherapie

3.11. Nebenwirkungen der palliativen und neoadjuvanten Therapien

Tabelle 3.11.: Nebenwirkungen der Chemotherapie nach WHO (n=416 Zyklen)

Neben- wirkung	WHO 0	WHO I	WHO II	WHO III	WHO IV	Keine Angaben
Kardial	337 (81%)	6 (1%)	3 (1%)			70 (17%)
Neurologisch	320 (77%)	19 (5%)	6 (1%)	1 (0%)		70 (17%)
Pulmonal	325 (78%)	8 (2%)	10 (2%)	3 (1%)		70 (17%)
Gastro- Intestinal	269 (65%)	34 (8%)	36 (9%)	13 (3%)	1 (0%)	63 (15%)
Übelkeit/ Erbrechen	131 (31%)	77 (19%)	84 (20%)	49 (12%)	5 (1%)	70 (17%)
Infektionen	260 (63%)	24 (6%)	46 (11%)	5 (1%)	6 (1%)	75 (18%)

Nebenwirkungen wurden nach dem WHO-Schema beurteilt (siehe Kapitel 2., Tabelle 2.2.). Bei etwa 70% der ausgewerteten 416 Chemotherapiezyklen war eine Beurteilung und Klassifikation möglich.

Am häufigsten traten bei den Patienten Chemotherapie Nebenwirkungen in Form von Übelkeit und Erbrechen auf. Schwerste Nebenwirkungen entsprechend Grad IV traten nach weniger als 1% der Chemotherapiezyklen auf.

31 mal mußten Patienten aufgrund von Therapie Nebenwirkungen nach einem Zyklus wieder stationär aufgenommen werden.

Elf Patienten entwickelten im Anschluss an die Chemotherapie eine hämorrhagische Zystitis; bei sieben Patienten wurde eine Holoxan-Psychose diagnostiziert.

Ein Blutbild im Nadir sollte ambulant von den Hausärzten angefertigt werden. Dies geschah in einem Großteil der Fälle nicht bzw. wurde nicht dokumentiert. Nach 191 von 416 Zyklen konnten hämatotoxische Nebenwirkungen der Chemotherapie ermittelt und ausgewertet werden.

Tabelle 3.12.: Hämatotoxische Nebenwirkungen

Nadir	WHO 0	WHO I	WHO II	WHO III	WHO IV	Keine Angaben
Leukozyten	38 (20%)	21 (11%)	23 (12%)	53 (28%)	54 (28%)	2 (1%)
Thrombozyten	126 (66%)	14 (7%)	6 (3%)	6 (3%)	10 (5%)	29 (15%)
Hämoglobin	57 (30%)	71 (37%)	19 (10%)	17 (9%)	3 (2%)	24 (13%)

4. Diskussion

4.1. Alter und Geschlechtsverteilung

Maligne Weichteiltumoren können in jedem Lebensalter auftreten. Mettlin et. al [64] führten 1982 eine Studie durch, in der 131 Patienten zwischen einem und 90 Jahren vertreten waren. Entsprechend der Patientenzusammensetzung liegt das Durchschnittsalter verschiedener Studien zwischen 43 und 54 Jahren [1,16,18,41,50,59,68,66,43,75], was dem Durchschnittsalter von 50,1 Jahren in der vorliegenden Studie entspricht.

Im Gegensatz zu Karzinomen lässt sich bei Weichteilsarkomen keine deutliche Zunahme des Auftretens mit höherem Lebensalter nachweisen. Auch eine geschlechtsabhängige Häufigkeitsverteilung ist nicht festzustellen [1,41,66,84,97]. Das in den meisten Studien, und ebenso in unserer Untersuchung, beobachtete geringfügige Überwiegen des männlichen Geschlechts wird auf die größere Körpermasse und die jeweilige Bevölkerungsstruktur zurückgeführt [19,97].

4.2. Anamnese

In dieser Untersuchung lag die mittlere Symptombdauer bei ungefähr zwölf Monaten und damit im Bereich der Ergebnisse von 4-12 Monaten in anderen Studien [16,41,50]. Generell ist zu berücksichtigen, dass es sich immer um subjektive und daher nicht verifizierbare Angaben handelt und diese zudem einer gewissen Interpretation unterliegen, bevor sie aktenkundig werden.

4.3. Pathogenese

Die Pathogenese der Weichteilsarkome ist unklar. Kausale Faktoren lassen sich wegen der gewöhnlich langen Latenzzeit zwischen Exposition und Entwicklung nur schwer ermitteln. Lediglich eine jahrelang zurückliegende Strahlentherapie, wie in zwei Fällen dieser Untersuchung, sowie ein Morbus Recklinghausen gelten als prädisponierende Faktoren [36].

Nach einer Bestrahlungstherapie bildet weniger als 1% aller Überlebenden Patienten im ehemaligen Bestrahlungsfeld ein Weichteilsarkom [36].

Zudem wird in der Literatur die Induzierung von malignen Weichteiltumoren durch Pflanzen- und Holzschutzmittel kontrovers diskutiert [45,57,101]. Bisher konnte kein direkter Zusammenhang für den Menschen nachgewiesen werden. Daten bezüglich der Berufsanamnese waren in unseren Patientenakten nur unzureichend dokumentiert und konnten nicht ausgewertet werden.

4.4. Daten zum Primärtumor

4.4.1. Lokalisation

In dieser Untersuchung trat ein Drittel aller WTS an der unteren Extremität auf. Andere Studien fanden Häufigkeiten zwischen 35% und 58,1% für die untere Extremität und beschreiben den Körperstamm als zweithäufigste Lokalisation von Weichteilsarkomen [17,49,85]. Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie weichen davon ab. Die zweithäufigste Lokalisation der WTS zeigte sich für den Bereich des Gastrointestinaltraktes, nur 15% bildeten sich am Körperstamm. Dieser Umstand könnte durch den Status des Universitätskrankenhauses bedingt sein, dem bevorzugt Patienten mit kompliziert lokalisierten Tumoren zugewiesen werden.

Ein weiterer Grund für Abweichungen könnte der große Anteil an Leiomyosarkomen (40%) sein. Leiomyosarkome sind meist gastrointestinal lokalisiert [18]. Bis vor kurzem wurden die meisten gastrointestinalen Tumoren als Leiomyosarkome klassifiziert. Neuere Untersuchungen stellten bei einigen dieser Tumoren ein Fehlen der muskulären Differenzierung fest. Solche Tumoren werden heute als „gastrointestinal stromal tumours“ oder als „gastrointestinal autonomic nerve tumours“ klassifiziert [62]. Diese Art der Klassifikation konnte in dieser Untersuchung noch nicht berücksichtigt werden.

4.4.2. Histologischer Typ

Unter den Weichteilsarkomen insgesamt sind das maligne fibröse Histiozytom, das Liposarkom und das Tendosynovialsarkom die häufigsten auftretenden histologischen Typen. Das Fibrosarkom steht an vierter Stelle. Leiomyosarkome sind seltener [34]. Aufgrund ihrer Häufigkeit und der identischen Chemotherapieprotokolle wurden dieser Studie nur Patienten mit einem Leiomyosarkom, MFH, Liposarkom und Fibrosarkom aufgenommen. Zudem wurden in der Regel nur Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium oder mit komplizierten Verlauf ins UKE eingewiesen. Die Verteilung auf die histologischen Typen in dieser Studie weicht daher von der Häufigkeitsverteilung in der Grundgesamtheit ab.

4.4.3. Tumorgröße

Die meisten Tumoren hatten in dieser Untersuchung bei Erstdiagnose eine Größe von über 5 cm (83%) und waren somit T2-Tumoren. Nur 11% waren kleiner als 5 cm, also T1-Tumoren. Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Studien. Die relative Größe erklärt sich über die späte Diagnose. Weichteilsarkome sind meist schmerzlos und werden erst symptomatisch, wenn sie andere Strukturen verdrängen, zu Funktionseinschränkungen und Beschwerden führen.

4.4.4. Malignitätsgrad

Der Großteil der diagnostizierten Sarkome waren wenig differenzierte G3-Tumoren (56%), 6,9% waren G1- und 24,1% G2-Tumoren.

Bei neun der zehn chemotherapierten Patienten mit dem Malignitätsgrad G1 war es im Verlauf zu einer Metastasierung, zumeist in die Lunge, gekommen. Aus diesem Grund wurde trotz des niedrigen Malignitätsgrades eine Chemotherapie eingeleitet. Ein Patient wurde adjuvant therapiert (siehe Kapitel 3.10.).

Die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studien wird durch die verschiedenen Grading-Schemata erschwert. Studien, die ebenfalls das Grading-Schema der AJCC verwendeten, fanden bei 33-67% der Patienten G3-, bei 6-

41% G2- und bei 19,5-27% G1-Sarkome [16,31,68,75]. Zu berücksichtigen bleibt dabei ebenfalls, dass die verschiedenen histologischen Typen unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen in Bezug auf den Malignitätsgrad aufweisen. Unter den 45 MFH waren in unserer Studie 36 G3-Tumoren. Dieser hohe Anteil entspricht einer Untersuchung von Ueda et al. [94]. Zudem fanden Ueda et al. bei den Liposarkomen einen geringen Anteil an G3- und ein Überwiegen von G1-Tumoren. Dass das Ergebnis in Bezug auf die Liposarkome nicht bestätigt werden konnte, kann mit der geringen Fallzahl von Liposarkomen in der Untersuchung erklärt werden. Nur bei 16 von 114 Patienten wurde ein Liposarkom therapiert. Im Vergleich mit den anderen drei untersuchten Tumortypen war der Anteil an G1-Tumoren bei den Liposarkomen dennoch am größten (19%). Patienten mit MFH und Fibrosarkomen hatten keine G1-Tumoren, 15 % der Patienten mit einem Leiomyosarkom einen G1-Tumor.

4.4.5. Metastasen

Bei 29 von 114 (24,6%) Patienten konnte bei Erstdiagnose eine initiale Metastasierung nachgewiesen werden. El Jabbour et al. [31] berichteten über einen Anteil an initialen Metastasen von 18%. Da 88 von 114 Patienten dieser Untersuchung eine palliative Chemotherapie erhalten haben und es sich somit immer um weit fortgeschrittene Erkrankungen handelte, ist die initiale Metastasenrate kaum mit anderen Studien zu vergleichen.

Vergleichbar sind die Hauptlokalisationen der Metastasen. Weichteilsarkome metastasieren vorwiegend in die Lunge [20], was bei 55% der Patienten zutraf. An zweiter Stelle steht mit einem Anteil von 34% die Leber. Diese Daten liegen im Bereich der in der Literatur dargestellten Ergebnisse.

Der Malignitätsgrad der Tumoren hat Einfluss auf die Metastasierungstendenz. So ergaben verschiedene Studien Metastasenraten bei G1-Tumoren von 0-7%, bei G2-Tumoren von 7-37% und bei G3-Tumoren von 48-74% [75,68]. Die Abhängigkeit der Metastasierung vom Malignitätsgrad der Weichteilsarkome in unserer Untersuchung ist aufgrund unserer speziellen Patientenselektion nicht vergleichbar. Von den metastasierten WTS waren bei uns 6,9% G1-, 24,1% G2- und 51,7% G3-Tumoren. Nur bei 4,4% der Patienten dieser Studie konnten Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Diese sind bei

Weichteilsarkomen selten. Gaakeer HA et al. untersuchten Lymphknotenmetastasen bei Weichteilsarkomen und berichteten von Raten unter 10% [39].

4.5. Rezidive

Die generelle Rezidivrate lag mit 71,1% etwas über den Ergebnissen anderer Studien, die zwischen 22,3% und 65% angesiedelt sind. Dabei ist die sehr unterschiedliche Zusammensetzung der Patienten zu berücksichtigen. Es sind vorwiegend palliativ therapierte Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien und hohem Malignitätsgrad untersucht worden. Zudem hatten 57% der Patienten bereits bei Chemotherapiebeginn ein Rezidiv. Rezidive erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Rezidive. Nach Bruch et al. [20] entwickelten Patienten, die ein erstes Rezidiv überlebt haben, mit einer Wahrscheinlichkeit von 30-50% weitere Rezidive. So lässt sich auch die hohe Zahl an Mehrfachrezidiven in dieser Untersuchung erklären. Bei 114 Patienten traten im gesamten Krankheitsverlauf insgesamt 149 Rezidive auf. Die maximale Anzahl bei einem Patienten war sechs.

Die meisten Rezidive bildeten sich bei Patienten mit G2-Tumoren; so entwickelten 24 Patienten mit einem G2-Weichteilsarkom bereits vor Aufnahme einer Chemotherapie 28 Rezidive. Bei 10 G1-Tumoren entstanden neun und bei 64 G3-Tumoren 51 Rezidive.

Die Ergebnisse der Rezidivraten in Bezug auf das Grading weichen von denen anderer Studien ab. Die höchste Rezidivrate wird im allgemeinen für G3-Tumoren angenommen. Viele der zum Vergleich herangezogenen Studien machen jedoch zur Vor- und Nachbehandlung der in die Untersuchungen eingeschlossenen Patienten nur wenige Angaben. Vor- und Nachbehandlungen beeinflussen die Rezidivrate. So wird die Rezidivrate unter anderem maßgeblich von der Radikalität des Primäreingriffes beeinflusst. In dieser Untersuchung korreliert die höchste Rezidivrate bei G2-Tumoren mit der geringsten Rate an R0-Resektion bei der Primäroperation. Außerdem kann eine Strahlentherapie die Rezidivrate beeinflussen. In unsere Untersuchung haben die G2-Tumoren allerdings trotz der höchsten Rezidivrate den höchsten Anteil einer zusätzlichen Strahlentherapie (25%). G3-Tumoren wurden in 17% der Fälle bestrahlt, G1-Tumoren in 22% der Fälle.

Eine weitere Erklärung für die geringere Rezidivrate von G3-Tumoren in dieser Untersuchung ist die Auswahl des Patientenkollektivs mit einem hohen Anteil an weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien. 50% der Rezidive bei Patienten mit G3-Tumoren traten hier bereits in Form von Metastasen auf. Bei den G2-Tumoren waren es nur 38%. Mehr als die Hälfte dieser Patienten wurden aufgrund von Lokalrezidiven behandelt. Aufgrund des Universitätskrankenhausstatus handelte es sich hierbei häufiger um bereits mehrfachrezidierte (bis zu sechs) oder kompliziert lokalisierte Lokalrezidive. Weitere mögliche Gründe für die höhere Rezidivrate der G2-Tumoren könnte die bereits erwähnte schwierige Definition mittelgradiger Tumoren aus pathologischer Sicht sein [85]. Zusätzlich zu allem ist die geringe Fallzahl zu berücksichtigen. Je geringer die Fallzahlen, desto größer ist Wahrscheinlichkeit für das Abweichen der Ergebnisse in Bezug auf die Grundgesamtheit aller Weichteilsarkome.

Die unterschiedlichen Weichteilsarkomtypen zeigen ebenfalls unterschiedliche Rezidivraten. Hier entwickelten Patienten mit einem Liposarkom (n=16) vor Beginn der palliativen oder neoadjuvanten Chemotherapie 24 Rezidive. Die niedrigste Anzahl an Rezidiven hatten Patienten mit einem Fibrosarkom.

Auch in Bezug auf den Faktor histologischer Tumortyp weichen die Ergebnisse dieser Untersuchung von denen anderer Studien ab. So nennen größere Studien wie z.B. Pisters et al. [71] ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Rezidives für Leiomyosarkome und Fibrosarkome sowie ein deutlich geringeres Risiko für Liposarkome – wobei sich diese Untersuchung nur auf Sarkome der Extremitäten bezog. Weitere Erklärungen für das Abweichen wurden im vorherigen Absatz erläutert.

In der Studie von Bruch et al. [19] traten 50-60% aller Rezidive im ersten postoperativen Jahr auf und bis zu 85% in den ersten beiden Jahren nach der Operation. Nach Borm et al. [14] sind bis Ende des vierten Jahres 95% aller Rezidive aufgetreten. In dieser Untersuchung traten ebenfalls 61,5% im ersten Jahr und 16,9% im Zweitjahr auf. Mit geringerer Wahrscheinlichkeit können aber auch noch nach bis zu 10 Jahren Rezidive eines Weichteilsarkoms auftreten.

4.6. Palliative Chemotherapien

Basis der Therapie von Weichteilsarkomen ist bis heute die chirurgische Tumorentfernung sowie die Strahlentherapie.

Im Stadium der Metastasierung treten jedoch diese beiden Therapieverfahren in den Hintergrund, und das weitere Schicksal der Patienten hängt vom Erfolg der Chemotherapie ab. Bei erfolgreicher Chemotherapie und Tumorreduktion bzw. Stase des Tumorwachstums kann im weiteren Verlauf eine Metastasenresektion indiziert sein [69]. Eine aggressive Resektion von Lungenmetastasen ist bei einem Viertel der Patienten mit einer dauerhaften Heilung assoziiert [69,61].

4.6.1. Therapieerfolg

Die Beurteilung des Therapieerfolges gestaltet sich insofern schwierig, als von 88 palliativ behandelten Patienten nur 43 ausschließlich die Kombination aus Adriamycin und Ifosfamid erhalten haben. Bei allen anderen war, in der Regel aufgrund des nicht eingetretenen Therapieerfolges das Therapieschema ein- oder mehrmals gewechselt worden. Die verschiedenen zur Anwendung gekommenen Regime sind in Tabelle 3.7. mit den entsprechenden Fallzahlen dargestellt.

Um der Tatsache der Vielzahl an applizierten Zytostatika gerecht zu werden, wurde der Therapieerfolg einmal für alle 88 Patienten zusammen dargestellt (Tabelle 3.5.) und einmal ausschließlich für die Patienten, die nur mit Adriamycin und Ifosfamid (n=43) behandelt wurden (Tabelle 3.6.).

Unter den 88 Patienten befanden sich vier, bei denen zu Therapiebeginn kein Tumor nachweisbar war (NED). Es handelte sich um Patienten, die im Anschluss an eine R0-Resektion chemotherapiert wurden, die gleichwohl aber nicht den adjuvanten Therapien zuzuordnen waren, da Metastasen oder Lokalrezidive operiert wurden. Bei der Diskussion des Therapieerfolgs wurden sie nicht zu den „Respondern“ gerechnet und bei der Berechnung der prozentualen Ansprechraten nicht einbezogen.

Als die Substanzen mit höchster Effektivität haben sich Adriamycin und Ifosfamid erwiesen. Das ältere CYVADIC-Regime (Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Dacarbazin) wurde von der Kombination beider erst genannten Substanzen abgelöst, nachdem eine große EORTC-Studie keine höhere Effektivität, gleichwohl aber mehr Komplikationen beschrieben hatte [85].

In der Literatur werden für die Kombination von Adriamycin und Ifosfamid Ansprechraten zwischen 15% und 45% genannt. Vollremissionen sind selten (<10%). Bei ca. 30% der Patienten kann eine Teilremission (PR) erreicht werden. Bei einem weiteren Drittel der Patienten kann die vorher nachgewiesene Tumorprogression vorübergehend aufgehalten werden (NC) [80,86,43,5,66,99]. Die in dieser Untersuchung festgestellten Remissionsraten liegen damit genau im Bereich publizierter Ergebnisse internationaler Studien. Für die ausschließlich mit dem Adriamycin/Ifosfamid-Regime behandelten Patienten konnte eine Ansprechraten von 33% festgestellt werden. 29% zeigten eine Teilremission (MR+PR), 6% eine Vollremission (CR) und bei 36% der Patienten konnte die Tumorprogression aufgehalten werden (NC). 21% hatten trotz Therapie ein voranschreitendes Tumorwachstum.

Bei der Betrachtung aller behandelten Patienten zusammen fallen die Ergebnisse etwas schlechter aus. So konnten wir bei 25% der Patienten eine Teilremission, bei 5 % eine Vollremission und bei 33% ein „NC“ feststellen. 29% profitierten nicht von der Therapie (PD).

Die etwas schlechteren Werte bei der Betrachtung aller Patienten erklären sich unter anderem dadurch, dass in diesem Kollektiv auch weniger wirksame Zytostatika oder Monotherapien zum Einsatz gekommen sind. So werden z.B. für die Kombination Doxorubicin/DTIC Ansprechraten zwischen 17% und 48%, für die Monotherapie mit Doxorubicin Werte zwischen 16% und 27% beschrieben [99]. Wesentlich geringere Ansprechraten bringen Cyclophosphamid, Cisplatin und Etoposid [74,42,4].

Außerdem kamen bei einigen Patienten bis zu fünf verschiedene Chemotherapie-Protokolle zum Einsatz. Somit wurden also auch vorthapierte Patienten in die Auswertung einbezogen, bei denen mit einem schlechteren Therapieerfolg zu rechnen ist, wohingegen in größeren randomisierten Studien fast ausschließlich Ersttherapien aufgenommen werden.

Ausnahme bildete der Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie mit sich anschließender Stammzelltransfusion. Diese Therapieform kam zweimal zum Einsatz. Zwei der insgesamt vier beobachteten Vollremissionen wurden durch diese Therapie erreicht. Eine Hochdosis-Chemotherapie wurde allerdings nur bei Patienten angewandt, die zuvor unter der Adriamycin/Ifosfamid-Therapie eine partielle Tumorremission (PR) erreicht hatten. Der gute Erfolg der Hochdosis-Chemotherapie kann demnach nicht uneingeschränkt mit dem Therapieerfolg beim Gesamtkollektiv verglichen werden, da diese Therapie nur bei einer sehr selektierten Gruppe von Patienten zur Anwendung kam.

Aktuelle Untersuchungen zur Hochdosis-Chemotherapie ergaben schlechtere Ansprechraten. So fanden Nielsen et al. [66] eine partielle Ansprechrate (PR) bei 16% der Patienten, kein Patient zeigte eine komplette Remission. Therapiert wurde dort mit einer Ifosfamid-Dosis von 12g/m^2 jeweils für 3 Tage und einer Wiederholung nach vier Wochen.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2000 testete ein Regime aus Ifosfamid (12g/m^2), Etoposid (800mg/m^2) und Cisplatin (200mg/m^2) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation [12]. Alle Patienten hatten zuvor auf eine andere Chemotherapie reagiert. Von 19 Patienten, bei denen es zuvor zu einer partiellen Remission gekommen war, zeigten nach der Hochdosistherapie 16% eine komplette Remission, 16% eine partielle Remission, 5% eine minimale Remission, 48% keine Veränderungen (NC) und 16% einen Progress des Tumors.

Eine Hochdosis-Chemotherapie kann demnach bisher nicht als Standardtherapie angesehen werden und bleibt wenigen Patienten mit fortgeschrittenen WTS vorbehalten.

Aufgrund der großen Heterogenität der Weichteilsarkome ist bislang nicht sicher bekannt, welche Patienten von einer systemischen Chemotherapie individuell profitieren [84].

Auch in dieser Studie haben wir den Therapieerfolg in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren beurteilt.

Bei Betrachtung aller Protokolle zusammen (Tabelle 3.5.) wurden statistisch signifikante Unterschiede für die Faktoren „histologischer Tumortyp“ und „Vorhandensein von Lungen- bzw. Lebermetastasen bei Chemotherapiebeginn“

gefunden. Die Lokalisation des Tumors könnte prognostisch relevant sein, zeigte sich aber mit einem p-Wert von 0,080 als statistisch nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Gruppe „ausschließlich Adriamycin/Ifosfamid-Therapie“ (Tabelle 3.6.) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den untersuchten Faktoren gefunden werden. Trotzdem unterschieden sich die Remissionsraten bei den unterschiedlichen Faktoren zum Teil deutlich. Die Unterschiede bezüglich der Signifikanz muss wohl der geringen Fallzahl der Gruppe „ausschließlich Adriamycin/Ifosfamid Therapie“ zugeschrieben werden.

Zwischen den verschiedenen histologischen Tumortypen konnten die größten Unterschiede hinsichtlich des Ansprechens auf die Chemotherapie festgestellt werden. So gab es, wenn alle Regime betrachtet werden, bei den Liposarkomen 60% Responder. Diese Ansprechrate ist doppelt so hoch wie die durchschnittliche Ansprechrate von 30%. Hingegen konnte bei keinem Fibrosarkom eine Voll- oder Teilremission erzielt werden. Am zweitschlechtesten sprachen die Leiomyosarkome auf die Chemotherapie an (23% Responder). Die Ergebnisse entsprechen in etwa denen der Patienten, die ausschließlich mit Adriamycin und Ifosfamid therapiert wurden. Im Gesamtkollektiv gab es drei der vier Vollremissionen bei MFH.

Van Glabbeke et al. [43] publizierte vergleichbare Ergebnisse: In ihrer Untersuchung gab es die höchsten Ansprechraten bei Liposarkomen (36%) und die geringsten bei Fibrosarkomen (22%) und Leiomyosarkomen (22%). Die geringen Erfolge bei den letztgenannten Tumoren werden mit dem Differenzierungsgrad und mit dem gehäuften Auftreten von Lebermetastasen in Verbindung gebracht (s.u.). Der Malignitätsgrad kann in unserer Studie aber nur bedingt als Cofaktor der histologischen Subtypen verantwortlich sein. Der Anteil an G3-Tumoren bei den Fibrosarkomen betrug zwar nur 29%, aber der höchste Anteil wurde bei den MFH mit 78% gefunden. Liposarkome und Leiomyosarkome hatten jeweils einen Anteil von 43%. Eine Korrelation von histologischem Tumortyp, Grading und Therapieerfolg ist für unser Patientenkollektiv nicht klar zu erkennen.

Im Gegensatz dazu beschreiben Becher et al. [6] MFH als die Tumoren mit den geringsten Ansprechraten. Über gute Erfolge berichtet er bei Leiomyosarkomen, Liposarkomen und Fibrosarkomen. Haelst-Pisani et al. [46] konnten

hingegen keinen statistisch signifikanten Einfluss des histologischen Tumortyps nachweisen.

Vielen Autoren sehen den Differenzierungsgrad als wichtigsten Faktor für das Ansprechen der Chemotherapie.

Das von uns zu Grunde gelegte Staging-Schema der AJCC (Tabelle 1.2.) unterscheidet nur drei Differenzierungsgrade. G4 als nicht differenzierte Tumoren sind demnach als G3 klassifiziert. In einer großen EORTC-Studie [43] wurden hochsignifikant bessere Ansprechraten für Grad 3 Tumoren festgestellt. Auch nach Haelst-Pisani et al. [46] wird die Effektivität einer Chemotherapie durch den Malignitätsgrad beeinflusst. In einer Untersuchung an 131 Patienten mit Weichteilsarkomen fanden die Autoren signifikante Unterschiede zwischen Grad 2 und Grad 4 sowie zwischen Grad 3 und Grad 4. Die Ansprechraten lagen für Grad 4 bei 55%, für Grad 3 bei 23%, für Grad 2 bei 19% und für Grad 1 bei 0%.

In dieser Analyse konnten folgende Ergebnisse dazu gefunden werden:

Patienten mit einem Malignitätsgrad G3 profitierten in höherem Maße von einer Chemotherapie als Patienten mit G2- oder G1-Tumor. Die Ansprechraten betrugen für alle Protokolle 40% (G3), 16% (G2) und 22% (G1). Für die Gruppe Adria/IFO 61% (G3), 29% (G2) und 20% (G1). Alle Vollremissionen wurden bei G3-Tumoren beobachtet. Diese Ergebnisse entsprechen somit den allgemeinen Annahmen, dass hochmaligne Tumoren chemotherapiesensibler sind als niedriger maligne.

Deutliche Unterschiede ergaben sich zudem daraus, ob ein Patient zu Beginn der Chemotherapie von Lungen- oder von Lebermetastasen befallen war.

Bei Lungenmetastasen zeigte sich bei 38% (Gesamtkollektiv) bzw. 53% (nur Adria/IFO) der Patienten ein Remissionserfolg. Waren hingegen Lebermetastasen vorhanden, sprachen nur 17% (Gesamtkollektiv) bzw. 13% (nur Adria/IFO) der Patienten auf die Zytostatika an. Eine EORTC-Studie sowie Saeter et al. [80] wiesen ebenfalls statistisch signifikant bessere Remissionsraten nach, wenn keine Lebermetastasen vorhanden waren bzw. bessere Ansprechraten von Lungenmetastasen. Gründe für die geringere Zytostatikasensitivität von Lebermetastasen konnten bisher nicht geklärt werden.

Eine überdurchschnittliche Anzahl von Remissionen (44% bzw. 47%) konnte auch bei Tumoren der Extremitäten beobachtet werden.

Zwischen den übrigen Lokalisationen gab es keine deutlichen Unterschiede. In der Literatur wurde dieser Sachverhalt bisher nicht weiter untersucht. In diesem Zusammenhang muß abermals auf die Mitte der 90er Jahre stattgefundene Nomenklaturänderung aufmerksam gemacht werden. Gastrointestinaltumoren bzw. Stromazelltumoren wurden bis dahin oft als Leiomyosarkome klassifiziert. Definitiv als Gastrointestinaltumoren klassifizierte Tumoren wurden nicht in diese Studie aufgenommen. Trotzdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass in älteren histologischen Untersuchungen, heute als Gastrointestinaltumoren bezeichnete Erkrankungen, damals als Leiomyosarkome klassifiziert wurden. Diese Tumoren sprechen schlechter auf eine Chemotherapie an. Dies wäre ein möglicher Erklärungsgrund für eine höhere Anzahl an Tumoremmissionen im Bereich der Extremitäten.

Bei Patienten unter 50 Jahren gab es 36% (Gesamtkollektiv) bzw. 56% (Adria/IFO) Responder. Ältere Patienten zeigten Tumorremissionen in nur 27% der Fälle. Auch dieses Ergebnis ist mit dem der EORTC-Studie von 1999 [43] vergleichbar. Von den Patienten unter 40 Jahren sprachen 32% auf die Chemotherapie an, von den älteren Patienten über 60 Jahre waren es nur 22%.

Keine Unterschiede beim Therapieerfolg konnte für die Faktoren Geschlecht und Karnofsky-Index festgestellt werden. Ebenso wurde in der bereits zitierten Studie von Haelst-Pisani et al. [46] und bei Saeter et al. [80] kein signifikanter Einfluss von Geschlecht auf die Remissionsraten gesehen. Die EORTC-Studie konnte im Gegensatz dazu einen hochsignifikanten Einfluss ($p=0,001$) eines guten Allgemeinzustandes nachweisen. Dabei wurde der Allgemeinzustand allerdings nach WHO-Kriterien eingeteilt.

Für die Weichteilsarkome insgesamt, unabhängig vom Stadium der Erkrankung, stellten Rougraff et al. den Karnofsky-Index als signifikanten prognostischen Faktor in Bezug auf die Überlebenszeit heraus [79]. In unserer Auswertung verglichen wir aus statistischen Gründen nur einem Karnofsky-Index von 100% gegen einen Karnofsky-Index unter 100%. Dies schränkt die Vergleichbarkeit zu der Untersuchung von Rougraff et al. ein.

Das Zeitintervall zwischen Diagnosenstellung und Therapiebeginn wurde bisher in anderen Studien nicht als signifikanter Faktor beschrieben.

4.6.2. Überlebenszeiten

In dieser Studie wurden die Überlebenszeiten der 88 palliativ therapierten Patienten statistisch ausgewertet.

Es ergab sich eine mediane geschätzte Überlebenszeit nach Kaplan-Meyer von 1,23 Jahre bzw. 64 Wochen (2,17 Jahre im Mittel) für alle palliativ therapierten Patienten zusammen. Um der Vielzahl an verwendeten Chemotherapieregimen gerecht zu werden, wurde die geschätzte Überlebenszeit nach Kaplan-Meyer auch für die Patienten errechnet, die nur nach einem Protokoll therapiert wurden, oder die mindestens 2 Zyklen einer bestimmten Therapie erhalten haben.

Diese Daten sind allerdings kaum mit denen anderer publizierter Analysen zu vergleichen. Wie bereits oben erläutert, kamen Alternativtherapeutika meist erst nach Versagen der Adriamycin/Ifosfamid-Therapie zur Verwendung. Es handelte sich um bereits „austherapierte“ Patienten, wobei es sich in großen Studien, die zum Vergleich herangezogen werden könnten, immer um Ersttherapien handelt. Tumoren die einer Zweittherapie zugeführt werden, sind chemotherapieresistenter als anderer. Dies sind mögliche Gründe, dass die Ergebnisse für die ausschließlich mit Adria/IFO behandelten Patienten 4,16 Wochen (median) über denen des Gesamtkollektivs liegen.

Deutlich schlechter sind die Werte für die ausschließlich mit Hyperthermie Behandelten (geschätzte kumulative mediane Überlebenszeit 0,90 Jahre / 7 Patienten). Die Gruppe der Hyperthermie-Patienten stellt insgesamt ein schlechtes Kollektiv dar, mit unterdurchschnittlichen Überlebenszeiten ist zu rechnen.

Ergebnisse für Patienten, bei denen mindestens 2 Zyklen eines bestimmten Protokolls verabreicht wurden, insgesamt aber verschiedene Protokolle zur Verwendung kamen, sind in Tabelle 3.7. dargestellt. Sie dienen lediglich der Relativierung der mittleren Überlebenszeit für alle Patienten. So wurden bei 9 Patienten, die unter anderem mit Hyperthermie, und für sieben Patienten, die

mit DTIC behandelt worden waren, deutlich unterdurchschnittliche Überlebenszeiten berechnet (1,39/1,43 Jahre). Dahingegen wurde bei der Anwendung von Docetaxel eine überdurchschnittliche mediane Überlebenszeit erreicht (3,63 Jahre). In der Literatur werden für Docetaxel statistisch signifikant schlechtere Ansprechraten als für Adriamycin/Ifosfamid beschrieben [95]. Das überdurchschnittlich gute Ergebnis in unserer Untersuchung könnte durch das relativ junge Alter und durch die bei allen vier Patienten mehrfach durchgeführten Metastasenresektionen beeinflusst sein.

Van Glabbeke et al. [43] ermittelten eine mediane geschätzte kumulative Überlebenszeit bei 2233 Patienten mit metastasierten Weichteilsarkomen von 51 Wochen (0,98 Jahre). Für Untergruppen, welche die Substanzen Adriamycin/Ifosfamid erhalten hatten, beschrieben sie eine mediane Überlebenszeit von 49 und 54 Wochen. Schütte et al. [86], die das von uns vornehmlich verwendete Protokoll aus Adria/IFO bei metastasierten Weichteilsarkomen untersuchten, publizierten eine mediane Überlebenszeit von 58 Wochen. Diese Ergebnisse liegen damit alle unter denen unserer Analyse; doch kann man daraus nur bedingt eine erfolgreichere Therapie im UKE ableiten. Dafür gibt es vielfältige Gründe:

Die große Schwankungsbreite ist begründet in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenkollektive. Retrospektive Untersuchungen, welche die verschiedensten Behandlungsmethoden umfassen, lassen sich wegen der grundsätzlich unterschiedlichen Ansatzpunkte nur sehr bedingt mit kontrollierten Studien und deren vorher festgelegten Therapiekonzepten vergleichen. Wie in unserer Untersuchung wurden bei van Glabbeke et al. verschiedene Chemotherapieprotokolle verwendet, für die unterschiedliche Wirksamkeiten angenommen werden müssen. Die prozentuale Verteilung beeinflusst das Gesamtergebnis. Weiterhin wurden nicht, wie bei uns, nur vier Weichteilsarkom-Subtypen untersucht. Für das ebenfalls in die Studie aufgenommen Synovialsarkom werden überdurchschnittliche Überlebenszeiten beschrieben. Dafür liegt der Anteil der Leiomyosarkome mit einer schlechteren Prognose über dem in unserem Patientenkollektiv.

Vor- und Nachbehandlungen beeinflussen die Überlebenszeit. In den oben aufgeführten Studien werden kaum Angaben zu Vor- und Nachbehandlungen der

untersuchten Patienten gemacht. Ein studienübergreifender Vergleich der Überlebenszeiten wird dadurch eingeschränkt.

Die 13 Patienten, die vor bzw. nach der Chemotherapie RO-reseziert wurden, aber nicht den Gruppen neoadjuvante bzw. adjuvante Therapien zuzuordnen waren (siehe oben), beeinflussen die ermittelte Überlebenszeit dabei allerdings kaum. Ohne sie beträgt die mediane geschätzte kumulative Überlebenszeit immer noch 1,22 Jahre (Vergleich 1,23 Jahre bei allen).

4.6.3. Überlebenszeiten in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren

In der Literatur wird eine Vielzahl verschiedener, die Überlebenszeit beeinflussender Faktoren genannt. Die Faktoren stehen größtenteils in wechselseitiger Beziehung miteinander [91]. Wegen dieser Korrelationen lassen sich die verschiedenen, in univarianten Studien wie dieser gefundenen prognostischen Faktoren nur bedingt bewerten. Für das Auffinden von unabhängigen prognostischen Kriterien sind multivariante statistische Analysen notwendig, welche die Einbeziehung mehrerer relevanter Faktoren in die Untersuchung ermöglichen, um den tatsächlichen, selbstständigen Einfluss des zu untersuchenden Faktors zu bestimmen. Leider befassen sich die meisten publizierten multivarianten Analysen nicht speziell mit der Prognose metastasierter Weichteilsarkome, sondern mit der der Weichteilsarkome insgesamt.

Für die Patienten unserer univarianten Untersuchung ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede nur für die Faktoren histologischer Tumortyp ($p=0,0098$) und Therapieerfolg der Chemotherapie ($p=0,021$).

Die größte und neueste multivariante Analyse der EORTC [43] zeigte statistisch signifikante Unterschiede für die Faktoren histologischer Typ, guter Allgemeinzustand, Fehlen von Lebermetastasen, niedriges Grading und junges Alter für das Gesamtüberleben. Zur Untersuchung von Prognosefaktoren wurde in dieser EORTC-Studie die Ergebnisse von sieben unterschiedlichen Analysen gemeinsam ausgewertet. Insgesamt kamen neun unterschiedliche Therapieprotokolle zum Einsatz. Wirkung von Substanz und

Dosis auf die Überlebenswahrscheinlichkeit kann daher von der vorliegenden Untersuchung abweichen.

Für die fünf Patienten unserer Untersuchung mit einem Fibrosarkom errechnete sich nur eine mediane geschätzte kumulative Überlebenszeit von 0,31 Jahren (16 Wochen). Für Patienten mit einem Leiomyosarkom war die mediane Überlebenszeit mit 1,58 Jahren (82 Wochen) am längsten, für MFH betrug sie 1,07 Jahre (55 Wochen) und für Liposarkome 1,22 Jahre (63 Wochen). In der univarianten Auswertung der oben genannten EORTC-Studie hatten Liposarkome mit einer medianen Überlebenszeit von 76 Wochen die beste Prognose, gefolgt von Leiomyosarkomen (52 Wochen), Fibrosarkomen (49 Wochen) und MFH (42 Wochen). Diese Ergebnisse weichen von unseren ab. Nur die schlechteste Prognose konnten auch wir für MFH herausstellen. Diese wird von den Autoren mit der Verteilung auf die Differenzierungsstufen in Verbindung gebracht. Auch in unserer Studie ist bei diesen der Anteil an G3-Tumoren am größten. Allerdings zeigten bei uns G3-Tumoren insgesamt die besten Überlebenszeiten. Auf diese Diskrepanz wird weiter unten ausführlich eingegangen.

Auch die Ergebnisse in Bezug auf Überlebenszeit bei den Leiomyosarkomen sind diskrepant. Die schlechte Prognose von Leiomyosarkomen in anderen Studien wurde mit vermehrtem Auftreten in gastrointestinaler Lokalisation und der damit erhöhten Wahrscheinlichkeit von Lebermetastasen in Verbindung gebracht [11]. Tumoren mit Lebermetastasen zeigen ein vermindertes Ansprechen auf eine Chemotherapie. Eine Reihe von Mitteilungen geht davon aus, dass z.B. vom Herz, Uterus usw. ausgehende Leiomyosarkome besser auf eine Chemotherapie reagieren [48,60,74]. Bei den Leiomyosarkomen in unserer Untersuchung bewirkte die allgemein schlechte Ansprechrate auf die Chemotherapie allerdings keine Verkürzung der kumulativen Überlebenszeit. Der Einfluß auf die Überlebenszeit wurde hier anscheinend durch andere Faktoren, welche im Verlauf ausführlich diskutiert werden, überlagert.

Auch in Bezug auf den Einfluss des Malignitätsgrades auf die Überlebenszeit weichen unsere Ergebnisse von anderen publizierten Daten ab. Die geschätzte kumulative Überlebenszeit war für Patienten mit G3-Tumoren am höchsten

(1,31 Jahre) und betrug für G1- und G2-Tumoren 1,06 bzw. 1,23 Jahre. Bei uns korrelieren die Ansprechraten auf die Chemotherapie bei den verschiedenen Differenzierungsgraden mit den Überlebenszeiten. Wie oben bereits diskutiert, handelte es sich bei den G1 und G2-Tumoren in dieser Studie häufig um bereits mehrfach rezidierte und kompliziert lokalisierte Lokalrezidive.

Die Patienten mit G3-Tumoren hatten in der EORTC-Analyse, trotz der besten Remissionsraten, die kürzesten Überlebenszeiten, die mit G1-Tumoren die längsten. Gaynor et al. [40] beschrieben das Grading ebenfalls als den wichtigsten prognostischen Faktor, stellten dabei aber heraus, dass der Einfluss nach 18 Monaten verschwindet. So könnte die längere Überlebenszeit unserer Patienten (16 Monate) den Einfluss des Grading-Faktors vermindert haben.

Gründe wie Radikalität der Primäroperation, zusätzliche Strahlentherapie, selektiertes Patientenkollektiv, schwierige pathologische Diagnostik und geringe Fallzahlen, die zu einer Relativierung des Einflusses des Faktors Grading auf die Überlebenszeit führen, wurden bereits in Abschnitt 4.4.6. (Rezidive) ausführlich diskutiert.

Für Patienten mit Tumoren, die am Stamm oder retroperitoneal lokalisiert waren, errechnete sich mit 1,44 Jahren (mittel 3,01Jahre) eine geschätzte kumulative Überlebenszeit etwas über dem Durchschnitt. Für die anderen untersuchten Lokalisationen konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 100% lebten durchschnittlich 0,45 Jahre kürzer als Patienten mit einem Karnofsky-Index von 100%. Diese Ergebnisse korrelieren mit dem der EORTC-Studie sowie einer Untersuchung von Borden et al. [13].

Verging zwischen Erstdiagnose des Weichteilsarkoms und dem Beginn der Chemotherapie mehr als 1 Jahr, so errechnete sich eine geschätzte Überlebenszeit von 1,47 Jahren, im Gegensatz zu 1,06 Jahren, wenn weniger als 1 Jahr zwischen den beiden Ereignissen lag. Die EORTC fand ähnliche, statistisch signifikante Abhängigkeiten. Lag zwischen Erstdiagnose und Beginn der Chemotherapie wenig Zeit, handelte es sich wohl initial um bereits weit

fortgeschrittene oder besonders aggressive Weichteilsarkome. Dies könnte die verkürzte Überlebenszeit erklären.

Für die Faktoren Alter und Geschlecht wurden keine Unterschiede festgestellt. Auch das bessere Ansprechen von Lungenmetastasen und die geringere Chemosensibilität von Lebermetastasen auf die Chemotherapie wirkte sich nicht auf die Überlebenszeiten aus. Alle Patienten lebten in etwa gleich lang.

Die Substitution von G-CSF oder die Körperoberfläche in Quadratmeter des Patienten hatten in unserer Untersuchung keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Obwohl die maximale Chemotherapiedosis ab einer Körperoberfläche von 2 m^2 nicht weiter gesteigert worden ist, wirkte sich dieser Sachverhalt nicht zum Nachteil des Patienten aus. In der Literatur gibt es zur Zeit keine weiteren Untersuchungen zu diesem Sachverhalt.

Abschließend wurde überprüft, ob die behandelten Patienten auch tatsächlich vom Erfolg der Therapie profitieren. Die Unterschiede bezüglich der geschätzten Überlebenszeit erwiesen sich als klar signifikant. „Responder“ lebten mit 2,61 Jahren durchschnittlich knapp ein Jahr länger als Patienten, die gar nicht auf die Therapie ansprachen (PD = 1,75 Jahre). Patienten, bei denen maximal ein Stillstand der Erkrankung erreicht werden konnte (NC), lebten im Mittel 1,85 Jahre. Besonders profitierten Patienten mit einer Vollremission (geschätzte kumulative Überlebenszeit = 4,25 Jahre). Drei der vier Patienten, bei denen eine Vollremission erzielt werden konnte, waren bei Studienende am Leben.

Durch die sich zum Teil widersprechenden Ergebnisse der verschiedenen Studien wird die Schwierigkeit deutlich, individuell prognostische Aussagen für Weichteilsarkompatienten zu treffen. Bedingt wird dies einerseits durch die Seltenheit und Heterogenität der Weichteilsarkomsubtypen, andererseits durch die Verschiedenheit der verwendeten Stagingssysteme. Auch für die vielen zur Anwendung kommenden Chemotherapieprotokolle ist ein eventuell differenziertes unterschiedliches Ansprechen bei den Subtypen oder anderen Faktoren ungeklärt und damit eine Vergleichbarkeit der Studien zumindest nicht

unkritisch möglich. Weitere Studien sind nötig, um Abhängigkeiten individueller Faktoren auf den Therapieerfolg und die Überlebenszeit zu untersuchen.

Weiterhin könnten durch die Ergebnisse neuerer Forschungen in der Molekularbiologie und Immunologie bessere individuelle Prognosen aber auch effektivere Therapien erreicht werden.

Die neusten Entwicklungen auf diesen Gebieten erlauben die weitere Charakterisierung der Weichteilsarkome und die Beschreibung der genetischen Mechanismen, der die Aggressivität zugrunde liegt. Zum Beispiel könnte die Identifizierung von Tumorantigenen die Entwicklung neuer Strategien gegen Weichteilsarkome ermöglichen und so zu einer Verbesserung der Prognose beitragen.

4.7. Neoadjuvante Chemotherapien

Ziele der neoadjuvanten Chemotherapie sind erstens eine Verbesserung der chirurgischen Möglichkeit zur Tumorentfernung durch eine präoperative Tumorverkleinerung und zweitens eine Reduktion der Rezidivneigung durch Elimination von Intransitmetastasen, wodurch eine Steigerung des Gesamtüberlebens erreicht werden soll [85].

Im UKE wurden in den analysierten 10 Jahren nur acht neoadjuvante Chemotherapien bei den untersuchten Tumoren durchgeführt. Dabei handelt es bei den dargestellten Patienten nur um solche, bei denen der Primärtumor behandelt werden sollte. Patienten, die vor der Operation eines Lokalrezidives oder vor der Operation von Metastasen eine Chemotherapie erhalten hatten, wurden unter Punkt 4.5. (palliative Chemotherapien) betrachtet.

Sieben von acht Patienten hatten Tumoren mit einem hohen Malignitätsgrad.

Fünf der acht Patienten befanden sich bei Therapie im Stadium III nach Einteilung der AJCC, jeweils ein Patient im Stadium IIb und Stadium IVa.

Mit den Substanzen Adriamycin und Ifosfamid in der Standarddosierung konnte nur in zwei Fällen (25%) eine Verkleinerung des Primärtumors erreicht werden. Dabei handelte es sich um ein MFH und ein Leiomyosarkom.

Partielle Tumorremissionen konnten erst nach mindestens drei verabreichten Chemotherapiezyklen erreicht werden.

Bei fünf Patienten konnte der Tumor im Anschluss an die Chemotherapie vollständig entfernt werden.

Von den fünf R0- oder R1- resezierten Patienten entwickelten zwei ein Rezidiv, einmal nach 23 und einmal nach 13 Monaten.

Das positive Ergebnis in Bezug auf das Gesamtüberleben der therapierten Patienten von 75% kann also nicht aus dem Erfolg der Chemotherapie abgeleitet werden, sondern ist vielmehr Folge des chirurgischen Vorgehens.

Im Jahr 2001 veröffentlichte die EORTC-Gruppe eine randomisierte, prospektive Studie zur „neoadjuvanten Chemotherapie“ im Vergleich zur „Behandlung ohne Chemotherapie“ bei 150 Patienten [44]. Für die Gruppe mit Chemotherapie zeigte sich im Vergleich zur Gruppe ohne Chemotherapie eine um 4% höhere rezidivfreie Überlebenszeit (52% versus 56%) und eine 5-Jahres-Gesamtüberlebenszeit von 64% bzw. 65%. Die Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. Sprachten 25% unserer Patienten auf die neoadjuvante Therapie an (Responder), waren es in der EORTC-Studie 29%. Bei 25% unserer Patienten kam es unter der Chemotherapie zu einem Progress der Erkrankung (PD), in oben genannter Studie waren es 18%.

Insgesamt ist es aufgrund der geringen Fallzahl und des heterogenen Patientenkollektivs unserer Untersuchung aber nicht möglich, genauere Vergleiche zur EORTC-Studie zu ziehen: In sechs von acht Fällen entspricht die Medikation der EORTC-Studie dem im UKE angewandtem Regime (3 Zyklen Doxorubicin $50\text{mg}/\text{m}^2$ und Ifosfamid $5\text{g}/\text{m}^2$ im Abstand von jeweils 3 Wochen); hinsichtlich Einschlusskriterien, histologischen Tumortyps, Grading und Nachbehandlung unterscheiden sich die Untersuchungen aber deutlich.

Weitere randomisierte und kontrollierte Untersuchungen zur neoadjuvanten Chemotherapie bei WTS gibt es zurzeit nicht.

Ältere Untersuchungen ohne „Kontrollarm“ kamen zu folgenden Ergebnissen:

Casper et al. [23] fanden nach einer präoperativen Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Adriamycin und DTIC bei 29 Patienten mit hochmalignen lokalisierten Weichteilsarkomen nur eine partielle Remission, jedoch regelmäßig regressive Veränderungen bei der histologischen Aufarbeitung der Tumorresektate. Die Autoren folgerten daraus, dass durch diese Therapie keine Verbesserung der Überlebenschancen erreicht werden kann.

Cany et al. [22] kamen in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass eine präoperative Chemotherapie die Operation erleichtert und die lokale Kontrolle verbessert werden kann. Ob daraus eine Überlebenszeitverlängerung resultiert, bleibt offen.

Zudem existieren Untersuchungen zur intraarteriellen regionalen Perfusion der Tumorregion. Der Stellenwert dieser neoadjuvanten Zytostatikaperfusion ist bisher nicht gesichert [63,70,77].

Ein weiterer neuerer experimenteller Ansatz ist die systemische präoperative Chemotherapie in Kombination mit regionaler Tumor-Hyperthermie [55]. Dabei wird die Tumorregion auf 43-44°C erwärmt. In Phase II-Studien wurden ermutigende Ergebnisse erzielt. In einer Gruppe von Patienten mit sehr ungünstiger Spontanprognose lebten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 20 Monaten noch 81%.

Die Vielzahl der Studien mit den unterschiedlichen Regimen macht deutlich, dass ein „Goldstandard“ noch nicht gefunden ist [69]. Vergleichende Studien, wie die oben genannte EORTC-Studie, sind schwer realisierbar. Patienten für den Null-Arm zu randomisieren, ist nicht immer durchführbar und vertretbar. Hochrisiko-Patienten, die mit einem zufriedenstellenden kosmetischen oder funktionellen Resultat nicht R0-resektabel erscheinen, kann die Möglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht vorenthalten werden.

So kann abschließend festgestellt werden, dass die alleinige neoadjuvante Chemotherapie bei Hochrisikopatienten mit lokoregional begrenzenden Weichteilsarkomen nach wie vor experimentellen Charakter hat. Patienten mit schwer zu resezierenden Tumoren werden im Einzelfall von einer präoperativen Chemotherapie profitieren, auch wenn in Bezug auf das rezidivfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben bisher kein statistisch signifikanter Vorteil erwartet werden kann [27,83].

4.8. Adjuvante Chemotherapien

Die adjuvante Chemotherapie dient dem Zweck, residuale Tumorzellen zu eliminieren und eine Fernmetastasierung zu verhindern. Man erhofft sich eine Verlängerung der rezidivfreien und der Gesamtüberlebenszeit bei den therapierten Patienten.

Im UKE wurden im Untersuchungszeitraum 20 Patienten nach OP des Primärtumors adjuvant chemotherapiert. Lokalrezidive oder metastasierte Tumoren, die nach einer R0-Resektion mit einer Chemotherapie weiterbehandelt wurden, wurden im Kapitel 4.5. (palliative Chemotherapien) diskutiert.

Die geschätzte mittlere Überlebenszeit nach Kaplan-Meyer betrug 8,17 Jahre (Median 8,96 Jahre). Am Studienende waren noch 75% der Patienten am Leben. Ein Patient verstarb, aber nicht am progressivem Tumorleiden.

Die geschätzte rezidivfreie Überlebenszeit nach Kaplan-Meyer betrug im Mittel 6,97 Jahre (Median 7,23 Jahre). 60% der Patienten blieben bis zum Studienende tumorfrei.

Die generellen Rezidivrate aller untersuchten Patienten (n=114) vor Aufnahme einer Chemotherapie betrug 71%.

In der Literatur ist der Stellenwert einer adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen nicht vollkommen gesichert.

In den 13 bisher veröffentlichten randomisierten prospektiven Studien wurden entweder eine Adriamycin-Mono-Therapie oder verschiedene Polychemotherapien mit einer Kontrollgruppe verglichen. Ein signifikant besseres Überleben wurde nur in zwei dieser Studien gefunden.

So liegt das prozentuale Gesamtüberleben (Beobachtungszeit zwischen 20 und >120 Monaten) in den unterschiedlichen Studien zwischen 68% und 90%. Die Ergebnisse für das rezidivfreie Überleben liegen im Bereich zwischen 35% und 77% [78,2,3,8,29,28,73,102]. Die für das UKE ermittelten Zahlen liegen damit im oberen Bereich der großen randomisierten, kontrollierten Studien.

Zu berücksichtigen ist dabei, dass in den älteren Studien noch das mittlerweile als obsolet geltende sowie im Vergleich zur Kombination Adriamycin/Ifosfamid weniger wirksame CYVADIC-Regime verwendet wurde.

Die als am wirksamsten angesehenen Substanzen Adriamycin und Ifosfamid kamen bisher in randomisierten Studien nur sehr selten zum Einsatz. Eventuell sind mit diesen Substanzen besser Ergebnisse zu erzielen.

Problem aller Studien sind geringe Fallzahlen und ein sehr heterogenes Patientenkollektiv.

Eine große Meta-Analyse aus dem Jahr 1997 [93] fasst die Daten von mehr als 1500 Patienten aus verschiedenen kleineren Studien zusammen. Ergebnis war eine Reduktion von Lokalrezidiven und Fernmetastasen um jeweils 10% und

eine Verbesserung des Gesamtüberleben von 4% im Vergleich zur Gruppe ohne Chemotherapie. Diese Daten sind kritisch zu beurteilen. Ein generelles Problem bei Meta-Analysen ist die Zusammenfassung eines sehr heterogenen Patientenkollektivs. Spezielle Kritikpunkte oben genannter Meta-Analyse sind: (a) Die Integration sehr kleiner und nicht veröffentlichter Studien. (b) Durch den Einschluss von Patienten mit G1- (5%) oder unbekanntem Grading (28%) könnte es zu einer möglichen Dilution des Chemotherapieeffekts gekommen sein [15]. (c) Nur in einer der integrierten 14 Studien wurde die zurzeit wirksamste Therapiekombination von Doxorubicin und Ifosfamid eingesetzt. (d) Genaue Aussagen zu Dosis und Regime einer möglichen wirksamen adjuvanten Therapie werden nicht getroffen. Weiterhin wird bei der Effektivität der Therapie nicht zwischen Subgruppen wie Alter, Geschlecht, Histologie oder Lokalisation differenziert [15]. Mögliche Folgerungen aus diesen Kritikpunkten sind, dass einerseits ohne Dilution des Chemotherapieeffektes und durch Integration wirksamerer Therapiekombination (Kritikpunkte b und c) der Vorteil durch die adjuvante Chemotherapie größer sein könnte, als ihn diese Metaanalyse belegt. Andererseits bleibt zum Beispiel das Alter der Patienten in den Untersuchungen unklar. Wurden viele besonders junge Patienten integriert, könnte das den Chemotherapieeffekt verbessert haben.

Das Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit von weiteren Faktoren wie histologischer Tumortyp, Grading, Tumorgröße etc. wurde unter Punkt 4.4.6. diskutiert. Spezielle Daten nur für die adjuvante Therapie sind bisher nicht veröffentlicht worden.

Die neueste kontrollierte und randomisierte Studie zur adjuvanten Chemotherapie bei WTS wurde im Jahre 2001 von einer italienischen Forschergruppe veröffentlicht [38]. Eingesetzt wurde eine hochdosierte Kombination aus jeweils fünf Zyklen Epirubicin (60mg/m^2 , Tag 1 +2) und Ifosfamid ($1,8\text{g/m}^2$, Tag 1-5), zusammen mit G-CSF. Bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 59 Monaten ergab sich eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit von 48 versus 16 Monaten ($P=0,04$) und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 75 versus 46 Monaten ($P=0,03$) für die Chemotherapiegruppe und die Kontrollgruppe ohne Chemotherapie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit High-grade-WTS der Extremitäten. Positiv zu bewerten bei dieser Studie ist das Mitführen eines Kontrollarms sowie die Verwendung der

zur Zeit als am wirksamsten anerkannten Medikamente. Kritikpunkte hinsichtlich der Übertragbarkeit auf unser Patientenkollektiv sind das relativ junge Durchschnittsalter, die Integration ausschließlich von WTS der Extremitäten, strikte Ausschlusskriterien wie maligne Vorerkrankungen, schwere internistische oder psychiatrische Erkrankungen etc.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse dieser aktuellen Studie muß abschließend festgestellt werden, dass es bisher keine sicher wirksame und damit etablierte adjuvante Chemotherapie bei Hochrisikopatienten gibt [82,51,54,52]. Sie sollte als experimentell angesehen werden und ist selten außerhalb klinischer Studien indiziert [52]. Weitere Studien sind erforderlich. Wichtig dabei wäre das Mitführen eines Beobachtungsarms ohne Chemotherapie [82]. Wie bereits oben erwähnt ergibt sich dabei das Problem, dass es oft kaum durchführbar ist, Hochrisiko-Patienten für den Kontrollarm ohne Chemotherapie zu randomisieren und ihnen damit die Möglichkeit einer adjuvanten Chemotherapie vorzuenthalten.

Anders verhält es sich im Gegensatz dazu mit dem Erfolg einer adjuvanten Strahlentherapie. Für Hochrisikopatienten, identifiziert durch Grading, Größe und Lokalisation des Tumors, lässt sich die lokale Tumorkontrolle durch den Einsatz der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie verbessern [52]. Dabei sind es besonders R1-resezierte Patienten mit G3/G4-Tumoren, die von einer adjuvanten Strahlentherapie profitieren. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde nicht festgestellt [27].

4.9. Nebenwirkungen der Chemotherapien

Insgesamt erhielten die 114 Patienten 416 Chemotherapiezyklen. Die Nadirwerte konnten nur bei der Hälfte der Patienten beurteilt werden, da auswärtig angefertigte Laborwerte nur spärlich in den Patientenakten zu finden waren. Eine Differenzierung der Nebenwirkungen nach Therapieschemata erfolgte nicht.

Im hämatopoetischen System waren Nebenwirkungen mit Grad IV nach WHO nicht selten. Bei 28% der Patienten kam es zu einer Leukopenie, bei 10% zu einer Thrombozytendepression und bei 3% zu einer Anämie entsprechend dem höchstem Nebenwirkungsgrad nach WHO-Klassifikation.

Andere größere Studien berichteten von Anteilen zwischen 32% und 45% einer Grad IV-Leukozytendepression nach WHO-Kriterien. Wenn Grad III und Grad IV zusammen betrachtet wurden, traten sogar bei bis zu 100% der Patienten schwerste Leukozytotoxizitäten auf [28,86,90,81].

Bei Schütte et al. [86] (Ifosfamid 5g/m² und Doxorubicin 50mg/m²) hatten 41% der Patienten in Bezug auf Übelkeit/Erbrechen, 2% in Bezug auf Diarrhö, 8% in Bezug auf Infektionen und Fieber, 2% in Bezug auf renale Grad 3- und Grad 4-Nebenwirkungen.

Damit waren die während der Chemotherapie aufgetretenen Nebenwirkungen (siehe Tabelle 3.11. und 3.12.) im UKE weniger schwer als in anderen Studien. Für gewöhnlich wurde im UKE der erste Zyklus ohne G-CSF verabreicht. Traten im Anschluss Fieber oder Leukopenie Grad IV auf, wurde nach den folgenden Chemotherapiekursen 5µg/kg Körpergewicht G-CSF gegeben. Insgesamt geschah dies im Anschluss an 201 von 416 Zyklen. Dies erklärt zum Teil die verminderte Hämatotoxizität in unserer Untersuchung.

Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass eine exakte Dokumentation der unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen schwer möglich war. Es wurde versucht, die im Intervall zwischen den Therapiezyklen aufgetretenen Nebenwirkungen anamnestisch zu erfassen, dabei wird die genaue Dokumentation jedoch durch die stark subjektiv beeinflussten Aussagen der Patienten erschwert.

5. Zusammenfassung

In einer Studie wurden die Ergebnisse der Chemotherapien bei 114 Patienten mit einem Weichteilsarkom (Leiomyosarkom, malignes fibröses Histiocytom, Liposarkom, Fibrosarkom), die zwischen dem 1.1.1989 und dem 13.12.1999 in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf behandelt wurden, untersucht.

Insgesamt wurden 88 palliative, 20 adjuvante und acht neoadjuvante Chemotherapien durchgeführt. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 50,1 Jahren. Der bevorzugte Tumorsitz waren die unteren Extremitäten (33%). Der häufigste histologische Tumortyp war das Leiomyosarkom (40%), gefolgt vom MFH (39%), Liposarkom (15%) und Fibrosarkom (6%). 83% der Tumoren waren bei Erstdiagnose größer als 5 cm (T2). Bei 24% fand sich zum Diagnosezeitpunkt eine primäre Metastasierung, wobei die Lunge mit 59% die häufigste Lokalisation darstellte. Insgesamt hatten 9% der Tumoren den Malignitätsgrad G1, 22% G2 und 57% G3. Die Rezidivrate betrug 71,1%, wobei 61,5% der Rezidive im ersten Jahr nach Diagnosestellung auftraten. Diese Ergebnisse in Bezug auf Lokalisation, T-Stadium, Metastasen, Malignitätsgrad und Rezidivverhalten liegen im Bereich der Ergebnisse internationaler Studien, obwohl die Beschränkung auf die vier oben genannten histologischen Subtypen zu einer Abweichung von der Verteilung in der Grundgesamtheit führte.

Am häufigsten rezidierten Liposarkome (16 Patienten, 24 Rezidive) vor Aufnahme einer Chemotherapie. Weiterhin wurde bei Rezidiven mit dem Malignitätsgrad G2 vor Beginn der Chemotherapie am häufigsten erneut lokaltherapiert. Diese Ergebnisse weichen von denen anderer Untersuchungen ab, was unter anderem an dem geringeren Anteil von R0-Resektion bei G2-Tumoren dieser Untersuchung liegt.

Insgesamt kamen 15 verschiedene Chemotherapie-Protokolle zu Einsatz, wobei am häufigsten eine Kombination von Adriamycin (30mg/m²/d, i.v. d1-d2) und Ifosfamid (3000mg/m²/d, i.v. d1-d3) verwendet wurde.

Bei den palliativ therapierten Patienten wurden der Therapieerfolg und die geschätzte kumulative Überlebenszeit für Patienten mit alleiniger Therapie durch Adriamycin und Ifosfamid (n=39) und einmal für das gesamte Patientenkollektiv (n=84) untersucht. Insgesamt wurden bei den 84 auswertbaren palliativ chemotherapierten Patienten vier Vollremissionen (CR=5%), 16 partielle

Remissionen (PR=19%) und fünf minimale Remissionen (MR=6%) erzielt. Bei 28 Patienten wurde keine Veränderung des Tumors (NC=33%) beobachtet; 24 zeigten ein Tumorwachstum (PD=29%). Bei Betrachtung der Gruppe mit alleiniger Adria/IFO Therapie (n=39) zeigten sich folgende Ergebnisse: CR=5%, PR=26%, MR=3%, NC=36% und PD=21%. Diese Remissionsraten liegen damit im Bereich publizierter Ergebnisse internationaler Studien.

Für den Therapieerfolg ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse für die Faktoren „histologischer Tumortyp“ ($p=0,038$) und „Anwesenheit von Leber- oder Lungenmetastasen bei Chemotherapiebeginn“ ($p=0,051$).

Die geschätzte kumulative Überlebenszeit nach Kaplan-Meyer betrug bei den palliativ therapierten Patienten für alle Chemotherapieregime zusammen 2,17 Jahre und war bei den 43 Patienten mit alleiniger Adria/IFO Therapie nicht kürzer (2,41 Jahre). Für die Überlebenszeit waren die Faktoren „histologischer Tumortyp“ ($p=0,0098$) und „Remissionserfolg“ ($p=0,0214$) signifikant.

Bei den 8 neoadjuvanten Chemotherapien wurden folgende Ergebnisse erzielt: CR=0, PR=2, NC=2 und PD=3. Dabei wurden sechs von acht Patienten mit den Substanzen Adriamycin und Ifosfamid behandelt. Jeweils ein Patient wurde unter Hyperthermiebedingungen bzw. mit einer Kombination von Adriamycin und Cisplatin therapiert.

Weiterhin wurden im Untersuchungszeitraum bei 20 Patienten adjuvante Chemotherapien, mit einer geschätzte kumulative Überlebenszeit nach Kaplan-Meyer von 8,17 Jahre, durchgeführt. Insgesamt entwickelten acht Patienten im Anschluß an die adjuvante Chemotherapie ein Rezidiv; zwölf Patienten blieben bis zum Studienende tumorfrei. Die geschätzte kumulative rezidivfreie Überlebenszeit nach Kaplan-Meyer betrug 6,97 Jahre. Sowohl die adjuvante als auch die neoadjuvante Chemotherapie liefern widersprüchliche Ergebnisse und haben nach wie vor experimentellen Charakter. Weitere kontrollierte und randomisierte Studien sind nötig.

Schwere Nebenwirkungen traten weniger häufig als in anderen Studien auf. Bei 28% der Patienten kam es zu einer Leukopenie, bei 10% zu einer Thrombozytendepression und bei 3% zu einem Hämoglobinwert entsprechend dem höchsten Nebenwirkungsgrad nach WHO-Klassifikation, was u.a. auf die Gabe von G-CSF zurückzuführen ist.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Abbas JS, Holyoke ED, Moore R, Karakousis CP (1981) The surgical treatment and outcome of soft tissue sarcoma. Arch Surg, 116: 775-769
- 2 Alvegard TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, Solheim B, Unsgaard B, Ringborg U, Dahl O, Nordentoft AM, Blomqvist C, Rydholm A, Stener B, Ranstam J (1989) Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma – a randomized trial of the Scandinavian-Sarcoma-Group. J Clin Oncol, 7: 1504-1513
- 3 Baker LH (1988) Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma. In: Ryan JR, Baker LO: Recent concepts in sarcoma treatment. Kluver Academic Publ., Dordrecht, Niederlande: 131-138
- 4 Baker LH, Frank J, Fine G, Balcerzak SP, Stephens RL, Stuckey WJ, Rivkin S, Saiki J, Ward JH (1987) Combination chemotherapy using adriamycin, dacarbazin, cyclophosphamid and actinomycin D for advanced soft tissue sarcomas: A randomized comparative trial: A phase III southwest oncology group study. J Clin Oncol, 5: 851-861
- 5 Barista I, Tekuzman G, Yalcin S, Güllü I, Firat D (2000) Treatment of advanced soft tissue sarcomas with ifosfamid and doxorubicin combination chemotherapy. J Surg Oncol, 73: 12-16
- 6 Becher R (1985) Zytostatische Chemotherapie fortgeschrittener Weichteilsarkome. Münch Med Wochenschr, 127, 14: 345-347
- 7 Benjamin RS (1999) Evidence for using adjuvant chemotherapy as standard treatment of soft tissue sarcoma. Semin Rad Oncol, 9, 4: 349-351
- 8 Benjamin RS, Terjanian TO, Genofio CJ (1987) The importance of combination chemotherapy for adjuvant treatment of high risk patients with soft tissue sarcomas of the extremities. In: Salmon SE (ed.): Adjuvant therapy of cancer V. Grune & Stratton, New York: 735-744
- 9 Berger, Engelhardt, Mertelsman (1998) Das rote Buch / Hämatologie und internistische Onkologie. Ecomed Verlag, Freiburg

- 10 Betzler M, Röttinger EM (1985) Weichteilsarkome: Seltene Tumoren mit hohen Anforderungen an die interdisziplinäre Zusammenarbeit. Münch Med Wochenschr, 127, 14: 329-330
- 11 Blair SC, Zalupski MM, Baker LH (1994) Ifosfamid and etoposid in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. Amer J Clinl Oncol - Cancer Clin Trials, 17: 80-484
- 12 Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Biron P and P (2000) High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. J Clin Oncol, 18, 21: 3643-3650
- 13 Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C (1987) Randomized comparison of three adriamycin regimes for metastatic soft tissue carcinomas. J Clin Oncol, 5: 840-850
- 14 Borm D, Fleischer B (1983) Maligne Weichteilgeschwülste – Heilungschancen durch Radikaloperationen. Klinikarzt, 12: 917-920
- 15 Bramwell VHC (2001) Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcoma: Is there a standard of care? J Clin Oncol, 19, 5: 1235-1237
- 16 Bramwell, VHC: Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas. In: Treatment of soft tissue sarcomas, Ed.: Pinedo HM, Verweij J, Dombernowsky P, Boston Dordrecht London, Kluwer Academic Press: 93-102
- 17 Brant TA, Parsons JT, Marcus RB, Spanier SS, Heare TC, Enneking WF, Million RR (1990) Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 19: 899-906
- 18 Brennan, MF: Management of extremity soft tissue sarcoma (1989) Am J Surg ,158: 71-78
- 19 Bruch HP, Kern E (1985) Diagnostik und Therapie maligner Weichgewebstumoren. Unfallchirurg, 89: 79-99
- 20 Bruch HP, Kern E (1985) Maligne Weichteiltumoren: Chirurgische Therapie. Münch Med Wochenschr, 127: 331-335
- 21 Cantin J, Mc Neer GP, Chu FC, Booher RJ (1968) The problem of local recurrence after treatment of soft tissue sarcoma. Ann Surg: 47-53

- 22 Cany LN, Bui NB, Stöckle E, Coindre JM, Kantor G, Ravaud A (1992) Chimiothérapie d'induction et traitement combiné conservateur des sarcomes des tissus mous de l'adulte. *Bull. Cancer*, 79: 1644-1651
- 23 Casper ED, Gaynor LB, Harrison DM, Panicek DM, Hajda MF, Brennan MF (1994) Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy with high grade soft tissue sarcoma. *Cancer*, 58: 1644-1651
- 24 Collin C, Hajdu SI, Godbold J, Friedrich C, Brennan MF (1987) Localized, operable soft tissue sarcoma of the upper extremity. *Ann Surg*, 205, 4: 331-339
- 25 Cutler SJ, Young IL (1975) Third national cancer survey. Incidence Data NCI Monogr, 41: 1
- 26 Davidson T, Westbury G, Harmer CL (1989) Radiation induced soft-tissue sarcoma. *Br J Surg*, 73: 308-309
- 27 Donato Di Paola E, Nielson OS on behalf of the EORTC (2002) The EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer*, 38: 138-141
- 28 Edmonson JH, Flemming TR, Ivans JC (1984) A randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of non-osseous sarcomas. *J Clin Oncol*, 2: 1390-1396
- 29 Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF (1988) A randomized prospective trial using postoperative chemotherapy (adriamycin) in high grade extremity soft tissue sarcoma. *Amer J Clin Oncol*, 11: 39-45
- 30 Eilber FR, Huth JF, Mirra J, Rosen G (1990) Progress in recognition and treatment of soft tissue sarcomas. *Cancer*, 65: 660-666
- 31 El-Jabbour JN, Akhthar SS, Kerr GR, McLaren KM, Smyth JF, Roger A, Leonard RCF (1990) Prognostic factors for survival in soft tissue sarcoma. *Br J Cancer*, 62: 857-861
- 32 Enjoji M, Hashimoto H (1984) Diagnosis of soft tissue sarcomas. *Path Res Pract*, 178: 215-218
- 33 Enneking EF, Spanier SS, Goodman MA (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop*, 153: 106-120
- 34 Enzinger FM (1990) Classification, grading and staging of soft tissue sarcomas. In Gall FP, Göhl J, Hohenberger (Hrsg.) *Fortschritte in der*

- Chirurgie 7, Weichteilsarkome; Zuckschwerdt Verlag München Bern Wien San Fransisco
- 35 Enzinger FM, Lattes R, Torloni H (1969) Histological typing of soft tissue tumors. World Health Organisation, Geneva
 - 36 Enzinger FM, Weiss SW (1988) Soft tissue tumors. 2. Auflage, The C.V. Mosby Company
 - 37 Fernberg JO, Wiklund T, Monge O, Sundby Hall K, Saeter G, Alvegard T, Strander H (1999) Chemotherapy in soft tissue sarcoma – the scandinavian sarcoma group experience. Acta Orth Scand (Suppl 285), 70: 62-68
 - 38 Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Picci P (2001) Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Result of the italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol, 5: 1238-1247
 - 39 Gaaker HA, Albus-Lutter CE, Gortzak E, Zoetmulder FAN (1988) Regional lymph node metastases in patients with soft tissue sarcomas of the extremities, what are the therapeutic consequences? Eur J Surg Oncol, 14: 151-156
 - 40 Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, Collin CF, Friedrich C, Shiu M, Hajdu SJ, Brennan MF (1992) Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of extremity: A study of 423 adults. J Clin Oncol, 10: 1317-1329
 - 41 Gerner RE, Moore GE, Pickren JW (1975) Soft tissue sarcomas. Ann Surg, 181: 803-808
 - 42 Gershenson D, Kavanagh JI, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer A, Wharton JT (1987) Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcomas of the uterus. J Clin Oncol, 5: 618-621
 - 43 Glabbeke van M, Oosterom van AT, Oosterhus JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, Verweij J, Santoro A, Buesa J, Tursz (1999) Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: An analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimes - a EORTC study. J Clin Oncol, 17, 1: 150-157

- 44 Gortzak E, Azzarelli A, Busea J, Bramwell VHC, the EORTC soft tissue bone sarcoma group (2001) A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for high risk adult soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*, 37: 1096-1103
- 45 Grennwald P (1984) Sarcomas of soft tissue after Vietnam service. *J Natl Cancer Inst*, 75, 5:1107-1109
- 46 Haelst-Pisane CM, Brückner JC, Reiman HM, Schaid DJ, Edmonson JH, Hahn RG (1991) Does histologic grade in soft tissue sarcoma influence response rate to systemic chemotherapy? *Cancer*, 68: 2354-2358
- 47 Hajdu SI, Shiu MH, Fortner JG (1977) Tendosynovial sarcoma – a clinicalpathological study of 136 cases. *Cancer*, 39: 1201-1217
- 48 Han P, Drachtmann RA, Amenta P, Ettinger LJ (1996) Successful treatment of a primary cardiac leiomyosarcoma with ifosfamid and etoposid. *J Pediatr Hematol Oncol*, 18: 314-317
- 49 Heinz J, Opferkuch B (1998) Neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie. *Onkologie*, 21 (Suppl 1): 18
- 50 Hermanek P (1977) Klinische Pathologie der Weichteiltumoren. *Chirurg*, 48: 696-700
- 51 Höffken K, Bamberg M, Schlag P (Hrsg.) (1995) Weichteilsarkome (Themenheft). *Onkologie* 1: 84-138
- 52 Hoos A, Lewis JJ, Brennan MF (2000) Weichgewebssarkome – prognostische Faktoren und multimodale Therapie. *Chirurg*, 71: 787-794
- 53 International Union against Cancer, UICC (1987) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer Verlag, 4. Auflage
- 54 Issels RD (Hrsg.) (1995) Empfehlungen zur Diagnostik und Nachsorge Knochentumoren/Weichteilsarkome. Schriftreihe des Tumorzentrum München, 2. Auflage
- 55 Issels RD, Bosse D, Starck M, Abdelrahman S, Jauch KW, Schildberg FW (1993) Soft tissue tumors – hyperthermia-indications and results. *Chirurg*, 64: 461-467
- 56 Kerns LL, Simon MA (1983) Surgical theory, staging, definitions and treatment of musculoskeletal sarcomas. *Surg Clin North Am*, 63, 3: 67-695

- 57 Knae MJ, Enzinger F, Breslin P, Feil M, Lee Y, Shepard B (1987) Soft tissue sarcoma and military service in Vietnam: A case control study. J Natl Cancer Inst, 79, 4: 693-697
- 58 Kob D, Katenkamp D, Licht K, Hacker I (1984) Klinische Untersuchungen zur Prognose maligner Weichteiltumoren nach WHO-Klassifikation. Radiobiol Radiother, 25, 6: 801-809
- 59 Krementz RT, Muchmore JH (1983) Soft tissue sarcomas. Behavior and managment. Adv Surg, 16: 147-196
- 60 Kudelka E, Jürgens H, Winkler K, Burger D, Herbst M, Keim M, Bernhard G, Treuner J (1992) Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence – a report of the german cooperative soft tissue sarcoma study. Cancer, 70: 2557-2567
- 61 Lewis JJ, Brennan MF (1996) Soft tissue sarcoma. Curr Probl Surg, 33: 817-72
- 62 Mann G, Lewis J, Brennan M (1999) Adult soft tissue sarcoma. Aust N Z Surg, 69: 336-343
- 63 Mertens, Bramwell WC (1993) Adjuvant chemotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma. Clin Orthop Rel Res, 289: 81-93
- 64 Mettlin C, Priore R, Rao U, Gamble D, Lane W, Murphy GP (1982) Results of the national soft tissue sarcoma registry. J Surg Oncol, 19: 224-227
- 65 Mutschler W (1992) Prinzipien des chirurgischen Vorgehens bei Weichteilsarkomen. In: Schlag PM, Winkler K (Hrsg.) Weichteilsarkome. Springer Verlag, 1. Auflage: 15-21
- 66 Nielsen OS, Judson I, Hoesel van Q, Cesne le A, Keizer HJ (2000) Effect of high-dose ifosfamid in advanced soft tissue sarcomas. A multicenter phase II study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer, 36: 61-67
- 67 O'Sullivan B (1988) Symposium on current perspectives in the managment of soft tissue sarcoma limb-sparing managment in extremity soft tissue sarcomas in the adult: The radiation oncologists viewpoint. Can J Surg, 31, 6: 397-403
- 68 Pao WJ, Pilepich MV (1990) Postoperative radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcomas. I J Radiat Oncol Biol Phys, 19: 907-911

- 69 Peiper M, Hegewisch-Becker S, Langwieler TE (1999) Aktuelle Diagnostik und Therapie bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. Schweiz Med Wochenschr, 129: 1545-53
- 70 Picci P, Ferrari F, Bacci G, Gherlizoni F (1994) Treatment recommendations for osteosarcoma and adult soft tissue sarcomas. Drugs, 47: 82-92
- 71 Pisters PWT, Leung D, Woodruff J, Shi W, Brennan MF (1996) Analysis prognosis in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol, 14: 1679-89
- 72 Potter DA, Kinsella T, Glatstein E, Wesly R, White DE, Seipp C, Rosenberg A (1986) High grade soft tissue sarcoma of the extremities. Cancer, 58: 190-205
- 73 Ravaud B, Bui NB, Coindre JM, Kantor G, Stöckle E, Lagarde P, Becouran Y, Chauvergne J, Bonichon F, Maree D (1990) Adjuvant chemotherapy with CYVADIC in high risk soft tissue sarcoma. A randomized prospective trial. In salmon SE (ed.): Adjuvant therapy of cancer VI. W.B. Saunders, Philadelphia: 556-566
- 74 Resnik E, Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT (1996) Malignant uterine smooth muscle tumors – role of etoposid, cisplatin, and doxorubicin (EPA) chemotherapy. J Surg Oncol, 63: 145-147
- 75 Ries G, Linder H, Höttinger H, Atzinger A, Pfänder K (1984) Periphere Weichteilsarkome. Strahlentherapie, 160, 6: 357-62
- 76 Rock MG (1988) Symposium on current perspectives in the management of soft tissue sarcomas: Incidence, investigation and staging of soft tissue sarcomas. Can J Surg, 31, 6: 385-390
- 77 Rosen GF, Eilber J, Eckhard J, Homess CA, Forscher S, Lowenbraun S, Selch M, Fu YS (1993) Präoperative Chemotherapie in der Behandlung von Weichteilsarkomen. Chirurg, 64: 443-448
- 78 Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E (1982) The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann Surg, 196: 305-15

- 79 Rougraff B, Sandler A (2002) Karnofsky performance score as a predictor of survival in soft tissue sarcoma. *Clinical orthopaedics and related research*, 397: 196-203
- 80 Saeter G (1997) Chemotherapy for adult soft tissue sarcoma, does it work? *Acta Orthop Scand (Suppl 273)*, 68: 139-143
- 81 Santorora, Tursz T, Mouridsen H, Verweig J, Steward W, Somers R, Buesa J, Casali P, Spooner D (1995) Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamid in first-line treatment of advanced soft tissue sarcoma: A randomized study of the EORTC. *J Clin Oncol*, 13: 1537-1545
- 82 Sauer H (1998) Adjuvante Chemotherapie bei lokoregional begrenzten Weichteilsarkomen und palliative Chemotherapie bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. *Praxis*, 87: 1066-1071
- 83 Sauer R, Schuchardt U, Hohenberger W, Witttekind C, Papadopoulos T, Grabenbauer G, Fietkau R (1999) Neoadjuvante Radiochemotherapie von Weichteilsarkomen. *Strahlentherapie und Onkologie*, 175: 259-66
- 84 Schlag PM, Tunn PU, Kettelhack Ch (1997) Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Weichteilsarkomen. *Chirurg*, 68: 1309-1317
- 85 Schmidt-Matthiesen A, Hovy L, Encke A (1992) Weichgewebssarkome im Erwachsenenalter. *Zentralbl Chir*, 117: 374-388
- 86 Schütte J, Mouridsen HAT, Stewart W, Santoro A, van Oosterom AT, Somers R, Blackledge J, Verweij P, Dombernowsky D, Sylvester T and R (1990) Ifosfamid plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*, 26, 5: 558-561
- 87 Sears HF (1981) Soft tissue sarcoma: A historical overview. *Semin Oncol*, 8: 129-132
- 88 Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC (1964) Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA*, 288: 22-25
- 89 Serrone L, Zeuli M, Nardoni C, Pacetti U, Cognetti F (2001) Ifosfamid and epirubicin combination in untreated sarcomas: Two treatment schedules. *Onkologie*, 24: 465-68
- 90 Steward WP, Verweig J, Somers R, Spooner D, Kerbrat P, Clavel M (1993) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor allows safe

- escalation of dose intensity of chemotherapy in metastatic adult soft tissue sarcomas: A study of the EORTC. *J Clin Oncol*, 11: 15-21
- 91 Stotter AT, A'Hern RP, Fisher S, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G (1990) The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastatic and survival. *Cancer*, 65: 1119-1129
 - 92 Thorn, L (1986) Peritonealmesotheliom bei Asbestose. *Zbl Allg Pathol*, 131: 547-552
 - 93 Tierney on behalf of sarcoma meta-analysis collaboration (1997) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma of adult: meta-analysis of individual data. *Lancet*, 350: 1647-54
 - 94 Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Hamada H, Hayashi H, Ono K, Matsumoto K (1988) Multivariate analysis for clinical prognostic factors in 163 patients with soft tissue sarcomas. *Cancer*, 62: 1444-1450
 - 95 Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van Hoessel R, Seynaeve C, di Paola ED, van Glabbeke M, Judson IR (2000) Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first and second line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma in adults: A study of the EORTC. *J Clin Oncol*, 18, 10: 2081-2086
 - 96 Vezeridis MP, More R, Karakousis CP (1983) Metastatic patterns in soft tissue sarcomas. *Arch Surg*, 118: 915-918
 - 97 Weber U, Müller K (1983) *Periphere Weichteiltumoren*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
 - 98 Weh HJ, de Wit M, Zornig C, Hossfeld DK (1996) Treatment of adult metastatic soft tissue sarcoma with doxorubicin / ifosfamid: Better hematologic tolerance by G-CSF. *Onkologie*, 19: 159-162
 - 99 Weh HJ, Hossfeld DK (1995) Systemic therapy of disseminated soft tissue sarcomas. *Recent Results in Cancer Research*, 138: 147-157
 - 100 WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland) (1979) World Health Organisation Offset Publication, 48
 - 101 Wiklund K, Dich J, Holm LE (1988) Soft tissue sarcoma risk in swedish licensed pesticide applicators. *J Occup Environ Med*, 30, 10: 801-804

- 102 Wilson RE, Wood WC, Lerner HL (1986) Doxorubicin chemotherapy in the treatment of soft tissue sarcoma: Combination results of two randomized trials. Arch Surg, 121: 1351-1359

Verzeichnis der Tabellen:

Tabelle 1.1.	Histologische Klassifikation der malignen Weichteilsarkome nach WHO
Tabelle 1.2.	Staging-System für Weichteilsarkome der AJCC, Definition TNM
Tabelle 1.3.	Staging-System für Weichteilsarkome, Stadieneinteilung
Tabelle 2.1.	Beurteilung des Therapieerfolges
Tabelle 2.2.	Toxizität von Chemotherapien nach WHO
Tabelle 3.1.	Tumorgröße
Tabelle 3.2.	Malignitätsgrad / Histologischer Typ
Tabelle 3.3.	Rezidive vor Aufnahme einer Chemotherapie in Abhängigkeit vom Tumortyp
Tabelle 3.4.	Rezidive vor Aufnahme einer Chemotherapie in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad
Tabelle 3.5.	Therapieergebnisse – alle Protokolle
Tabelle 3.6.	Therapieergebnisse – bei Patienten mit ausschließlich Adriamycin/Ifosfamid Therapie
Tabelle 3.7.	Auswertung neoadjuvante Chemotherapie
Tabelle 3.8.	Resektionsgrenzen in Abhängigkeit vom Therapieerfolg
Tabelle 3.9.	Anzahl der adjuvanten Zyklen
Tabelle 3.10.	Weitere Faktoren bei Rezidiv nach adjuvanter Chemotherapie
Tabelle 3.12.	Nebenwirkungen der Chemotherapie nach WHO

Verzeichnis der Abbildungen:

Abbildung 2.1.	Patientenverteilung
Abbildung 3.1.	Therapie / Tumortyp
Abbildung 3.2.	Alter bei Diagnosestellung
Abbildung 3.3.	Geschlechtsverteilung
Abbildung 3.4.	Ersttherapien pro Jahr
Abbildung 3.5.	Lokalisation der Weichteilsarkome
Abbildung 3.6.	Verteilung histologischer Tumortyp
Abbildung 3.7.	Stadienverteilung der palliativen Chemotherapien bei Erstdiagnose
Abbildung 3.8.	Stadienverteilung der neoadjuvanten Chemotherapien bei Erstdiagnose
Abbildung 3.9.	Stadienverteilung der adjuvanten Chemotherapien bei Erstdiagnose
Abbildung 3.10.	Zeitliches Auftreten von Erstrezidiven
Abbildung 3.11.	Geschätztes Überleben Gesamtkollektiv
Abbildung 3.12.	Geschätztes Überleben aller Patienten mit ausschließlicher Adriamycin/Ifosfamid Therapie
Abbildung 3.13.	Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht
Abbildung 3.14.	Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Alter
Abbildung 3.15.	Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp
Abbildung 3.16.	Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Grading
Abbildung 3.17.	Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation
Abbildung 3.18.	Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Lungen- oder Lebermetastasen
Abbildung 3.19.	Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index bei Beginn der Chemotherapie
Abbildung 3.20.	Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und Beginn der Chemotherapie

- Abbildung 3.21. Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Applikation von G-CSF während der Chemotherapie
- Abbildung 3.22. Geschätztes Überleben in Abhängigkeit von der Körperoberfläche
- Abbildung 3.23. Geschätztes Überleben in Abhängigkeit vom Therapieerfolg
- Abbildung 3.24. Geschätztes Überleben - adjuvante Chemotherapien
- Abbildung 3.25. Rezidivfreies Überleben - adjuvante Chemotherapien

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. K. Hossfeld, Direktor der Med. Klinik II (Onkologie und Hämatologie) des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, danke ich für die Überlassung des Themas und Frau Dr. med. de Wit für die wissenschaftliche Betreuung und vielen guten Ratschläge, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Danken möchten ich außerdem Herrn Brose vom Institut für Medizinische Biometrie für seine Hilfe bei EDV- und Statistikfragen sowie Frau Schulz, Leiterin der Tumordokumentation, und den Mitarbeitern des Zentralarchivs für ihre Unterstützung bei der Daten- und Aktenrecherche.

Curriculum Vitae:

- **Zur Person:**
Dirk Meyer
Geburtstag: 25.12.1974
Geburtsort: Lüneburg

- **Schul Ausbildung:**
1981 - 1985 Grundschule Dahlenburg, Niedersachsen
1985 - 1994 Gymnasium Schule Marienau, Niedersachsen
1994 Abitur

- **Zivildienst:**
1994 - 1995 Zivildienst im städtischen Krankenhaus Lüneburg

- **Studium:**
1995 - 1998 Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg
1998 - 2002 Medizinstudium an der Universität Hamburg

Herbst 1997 Ärztliche Vorprüfung, Marburg
Herbst 1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Marburg
Frühjahr 2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Hamburg

2001 - 2002 Praktisches Jahr
Frühjahr 2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Hamburg

- **AiP:**
seit 11/2002 Arzt im Praktikum im Krankenhaus Großhansdorf /
Onkologischer Schwerpunkt