

Aus dem Olgahospital Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Onkologie, Hämatologie, Immunologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. J. Treuner

**Biologie, Verhalten und Histologie von malignen
fibrösen Histiocyten im Kindes- und Jugendalter**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Tanja Simone Fleischlen-Braun
aus Stuttgart**

2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Treuner

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Klingebiel

1. Einleitung	1
1.1 Weichteilsarkome	1
1.2 Studien zur Dokumentation von Weichteilsarkomen	4
1.2.1 Die CWS-Studie	4
1.2.1.1 Gründung und Zielsetzung	4
1.2.1.2 Das Protokoll für Non-RMS-Tumoren und Organisation	5
1.2.1.3 Histologie	6
1.2.1.4 Die Zielkriterien der vorliegenden Untersuchung.....	7
1.2.2 Internationale Studien	7
1.3 Maligne Fibröse Histiozytome	8
1.3.1 Histologie, Verhalten, Biologie	8
1.3.1.1 Allgemeines.....	9
1.3.1.2 Histologie	9
1.3.1.3 Genetische Variabilität	10
1.3.2 Inzidenz	10
1.3.3 Therapie	10
1.4 Die Fragestellung dieser Arbeit	13
2. Auswahl der Patienten und biomathematische Methoden	14
2.1 Patienten	14
2.2 Die Auswertung	17
2.2.1 Grading	17
2.2.2 Alter.....	19
2.2.3 Geschlecht.....	20
2.2.4 Staging.....	21
2.2.5 Die postchirurgische Stadieneinteilung.....	24
2.2.6 Lokalisation.....	26

2.3 Therapie	28
2.3.1 Chirurgie.....	28
2.3.2 Chemotherapie	32
2.3.2.1 VAIA.....	33
2.3.2.2 VACA.....	34
2.3.2.3 EVAIA.....	35
2.3.2.4 CEVAIE.....	37
2.3.2.5 Intrathekalthherapie.....	38
2.3.3 Response	40
2.3.4 Radiotherapie.....	42
2.4 Statistische Methoden	44
2.4.1 Das Kaplan-Meyer-Verfahren	44
2.4.2 Der Lograngtest	45
2.4.3 Der X ² -Test	47
2.4.4 Der Vier-Felder-Test	47
3. Ergebnisse	48
3.1 Die Risikofaktoren	48
3.1.1 Grading.....	48
3.1.2 Alter.....	49
3.1.3 Geschlecht	51
3.1.4 Stadieneinteilung	53
3.1.5 Lokalisation	55
3.1.6 TNM-Status	56
3.2 Therapie	59
3.2.1 Die Chirurgie	59
3.2.2 Die Radiotherapie	60
3.2.3 Die Chemotherapie	61
3.2.3.1 Medikation	61

3.2.3.2 Die Response	62
3.3 Die Vollremission	65
3.3.1 Patienten, die eine komplette Remission erreichten	65
3.3.2 Patienten, die keine vollständige Remission erreichten	66
3.4 Ereignisse	67
3.4.1 Rezidivpatienten	68
3.4.2 Gestorbene Patienten	70
3.3.3 Patienten mit Tumorprogression	72
3.5 Besondere Patientengruppen	73
3.5.1 Fallbeschreibung: connatales MFH	73
3.5.2 Patienten unter drei Jahren	73
3.5.3 Stadium-III-Patienten	74
3.5.4 Angiomatoides malignes fibröses Histiozytom	75
4. Diskussion	77
4.1 Die Risikofaktoren	77
4.1.1 Grading.....	77
4.1.2 Alter.....	78
4.1.3 Geschlecht.....	80
4.1.4 IRS-Stadien	81
4.1.5 Lokalisation	81
4.1.6 TNM-Status	82
4.2 Therapie	84
4.2.1 Chirurgie	84
4.2.2 Radiotherapie	85
4.2.3 Chemotherapie	87

4.3 Remission	90
4.3.1 Komplette Remission	90
4.3.2 Kein Erreichen der kompletten Remission	90
4.4 Ereignisse	92
4.4.1 Rezidiv	92
4.4.2 Tod	93
4.4.3 Progression	94
5. Zusammenfassung	95
6. Survival-Kurven nach Kaplan-Meier	97
7. Anhang	104
7.1 Liste verwandter Abkürzungen	104
7.2 Literaturverzeichnis	110
7.3 Tabellenverzeichnis	118
7.4 Abbildungsverzeichnis	119
Lebenslauf	120

1. Einleitung

1.1 Weichteilsarkome

Sarkome sind eine heterogene Gruppe maligner Weichteiltumoren verschiedenster Ursprungsgewebe (15, 39). Sie entstammen dem Mesenchym (1). Somit unterscheidet man auch verschiedene Arten von Weichteilsarkomen.

Diese Gewebe können sein:

- das fibröse Bindegewebe (malignes fibröses Histiozytom, Fibrosarkom, Desmoidtumor)
- das tendosynoviale Gewebe (malignes Synovialom)
- das Fettgewebe (Liposarkom)
- das Muskelgewebe (Leiomyosarkom, Rhabdomyosarkom)
- die Gefäße (Hämangioperizytom, Hämangiosarkom, malignes Hämangioendotheliom, Lymphangiosarkom)
- das periphere Nervensystem (malignes Schwannom)
- Knochentumoren (Osteosarkom, Chondrosarkom, Ewing-Sarkom) (1, 39).

Desweiteren gibt es die Gruppe der nicht-klassifizierbaren Weichteiltumoren, zu denen das maligne Mesenchymom und das strahleninduzierte Sarkom zählen.

Das biologische Verhalten der Weichteilsarkome präsentiert sich völlig unterschiedlich (39, 55). Besonders unterscheiden sich Sarkome bei Kindern und Jugendlichen von denen bei Erwachsenen. Darum werden jugendliche Weichteilsarkome als gesonderte Gruppe betrachtet (32).

Allen gemeinsam ist ein histologisch fleischiges Wachstum. Die Dignität ist nicht immer eindeutig festzulegen, da histopathologisch benigne erscheinende Neoplasmen klinisch alle Zeichen einer Malignität aufweisen können. Aufgrund der großen Variabilität der Weichteilsarkome entstehen Schwierigkeiten bei der

pathologisch-anatomischen Standardisierung der Tumordiagnostik. Kein histologisches Muster ist Tumor-Typ-beweisend (20). Aus diesem Grund hält D. Schmid (42) die Histologie für einen untergeordneten Faktor hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft. Im Rahmen der CWS-Studie ist die Histologie jedoch das Kriterium, nach dem ein bestimmtes Therapieprotokoll angewendet wird. Als prognostisch ungünstig erweisen sich im Allgemeinen Metastasierung in Lymphknoten und Lunge, eine Tumorgöße über 10 cm im Durchmesser sowie Lokalrezidive (32). Auch ein nicht ausreichend radikales chirurgisches Vorgehen beeinflusst die Prognose negativ. Die chirurgisch mögliche Resektion ist jedoch stark von der Lokalisation und der Größe des Tumors abhängig (siehe unten: innere Tumoren).

Nach der WHO werden Weichteilsarkome eingeteilt in innere, zentrale und äußere, periphere Tumoren (39). Innere Sarkome liegen in den anatomischen Regionen Peritoneum, Mediastinum, Mesenterium und Orbita. Zu den äußeren Tumoren zählen extraossäre Neoplasmen von Kopf, Hals, Rumpf und Extremitäten. Zentrale Tumoren werden häufig erst dann diagnostiziert, wenn sie bereits Nachbarstrukturen infiltriert haben und können somit nicht mit Sicherheitsabstand reseziert werden (siehe: R0-Resektion). Grundsätzlich gilt: je stammnaher der Tumor desto schlechter die Prognose (39).

Die häufigste Lokalisation sind die Extremitäten, wobei die untere Extremität mit 45% häufiger betroffen ist als die obere Extremität mit 15%. Als zweithäufigste Lokalisation finden sich Sarkome am Rumpf, im Bereich Kopf-Hals und im Retroperitoneum (jeweils 10%) (32).

In Deutschland erkranken jährlich 1.750 Kinder unter 15 Jahren an malignen Neubildungen. Somit liegt die jährliche Inzidenz für Malignome bei 13 bis 14 pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren. Der Anteil krebserkrankter Kinder an allen Krebskranken liegt bei unter 1%. Eine bösartige Neubildung ist bei Kindern die zweithäufigste Todesursache (62).

Die Inzidenz der Weichteiltumoren unterscheidet sich hinsichtlich der Dignität (benigne – maligne) und des Alters des Patienten (Erwachsene – Kinder).

Benigne Weichteiltumoren treten häufiger auf als maligne Weichteiltumoren (Sarkome). Die malignen sind bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen. Die Weichteilsarkome stellen mit 0,1% bis 0,5% nur einen geringen Anteil aller malignen Neuerkrankungen bei Erwachsenen (21, 61) dar. Bei Kindern ist diese Rate allerdings höher. Mit 8% -15% aller malignen, soliden Tumoren bei Kindern sind die Weichteilsarkome damit eine relativ häufige Neoplasie (38). Sie rangieren im Mainzer Kinderkrebsregister an sechster Stelle, nach Leukämien, ZNS-Tumoren, Neuro- und Nephroblastomen, Lymphomen und Knochentumoren (54). In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dies: In den USA erkranken pro Jahr 6.000 Erwachsene, das sind 0,1% aller malignen Neuerkrankungen, und 1.300 Kinder (28, 61). Bei uns in der Bundesrepublik wird bei 150 bis 200 Kindern pro Jahr ein Sarkom festgestellt.

Das Robert-Koch-Institut gibt in seiner Krebsinzidenzschätzung für Deutschland für das Jahr 1998 folgende Werte an (63):

Tabelle 1: Krebsinzidenzschätzung des RKI

Region	Deutschland	
Tumor	ICD 171 (bösartige Neubildung von Bindegewebe und Weichteilen)	
Indikator	Altersstandardisierte Erkrankungsrate je 100.000 (Europabevölkerung)	
Altersgruppe	0 bis 44 Jahre	
Geschlecht	Männer	Frauen
Jahr 1998	0,71	0,52
Altersgruppe	alle Altersgruppen	
Geschlecht	Männer	Frauen
Jahr 1998	1,35	0,73

eigene Darstellung nach der des Robert-Koch-Institutes

1.2 Studien zur Dokumentation von Weichteilsarkomen

1.2.1 Die CWS-Studie

1.2.1.1 Gründung und Zielsetzung

Die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie initiierte 1981 die Cooperative Weichteil-Sarkom-Studie (CWS-Studie) als kooperative, offene, multizentrische Studie (49, 5). Die CWS-Studie 1981 (CWS-81) war die erste deutsche Sarkomstudie, gefolgt von CWS-86, -91 und -96. Ihr angeschlossen sind Zentren in Schweden, Österreich, Schweiz, Polen und Ungarn. Die CWS-81 stützte sich auf Ergebnisse und Erfahrungen vorhergehender internationaler Studien, wie die US-amerikanische IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, 1972), die französische SIOP (Société International d'Oncologie Pédiatrique, 1975) oder die italienische ICG (Italiano Cooperativo Groupo, 1979).

Ursprüngliches Ziel der CWS-Studie war die bestmögliche Therapie von Kindern und Jugendlichen, die an einem Rhabdomyosarkom erkrankt waren (49, 53). Heute werden jedoch nicht nur diese, sondern auch die Daten der Non-Rhabdomyosarkome in der Studienzentrale Stuttgart ausgewertet. Diese Ausdehnung auf alle weiteren Weichteilsarkome, die bei Kindern auftreten, erfolgte aufgrund der großen Nachfrage nach Informationen durch die behandelnden Ärzte.

Eine bestmögliche Therapie bedeutet nicht nur eine hohe tumorfreie Überlebenschance (Event Free Survival und Survival), sondern auch größtmögliche Lebensqualität. Dieses Ziel kann durch individuelle Risikoadaptation der Therapie verwirklicht werden.

Das bedeutet die Risikostratifizierung der Chemotherapie in Low-, Standard- und High-Risk nach Risk-Groups.

Die Radiotherapie erfolgt je nach Stadium des Tumors in unterschiedlicher Dosis. Patienten können demnach überhaupt nicht oder mit 32, 44 oder 48 Gy bestrahlt werden, je nach TNM-Status, Histologie und Response.

Um Weichteilsarkome optimal chirurgisch zu reseziieren, werden Leitlinien aufgestellt (49). Im Kapitel 2 wird die R0-Resektion ausführlich erläutert.

Dem Ziel der bestmöglichen Therapie dient die einheitliche Erfassung von allen erkrankten Kindern und Jugendlichen. Auf Basis der gesammelten Ergebnisse können prognostische Faktoren ermittelt und Therapieprotokolle entwickelt werden.

Diese Studienprotokolle sind Therapieempfehlungen und haben eine Verbesserung der Behandlung zum Ziel. Voraussetzung dafür ist, dass der Patient in pädiatrisch-onkologischer, chirurgischer und radiotherapeutischer Sicht für eine solche multimodale Therapie geeignet ist. Desweiteren müssen sowohl der Patient als auch die Sorgeberechtigten über die Studie informiert sein. Die behandelnde Klinik kooperiert während der gesamten Therapiedauer mit der Studienzentrale und dokumentiert die Patientendaten studiengerecht (49).

1.2.1.2 Das Protokoll für Non-RMS-Tumoren und Organisation

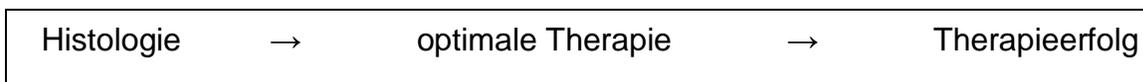
Nach der Histologie werden RMS- von Non-RMS-Tumoren unterschieden (siehe Kapitel 1.2.1.3). Da die MFH zu den Non-RMS-artigen Tumoren zählen, wird im Folgenden nur das Studienprotokoll für diese Gruppe erläutert.

Eine an der CWS-Studie teilnehmende Klinik meldet der Studienzentrale in Stuttgart einen neuen Patienten. Dies geschieht mittels eines einheitlichen Fax-Formulars unter Mitsendung der ersten Befunde – Operationsbericht, Histologiebefund, gegebenenfalls Referenzhistologie und Tumorbeschreibung durch die Bildgebung. Eine Chemotherapie sollte die behandelnde Klinik noch nicht begonnen haben. Die Studienzentrale nimmt den Patienten dann in die Studie auf. Die Ergebnisse daraus und eine Therapieempfehlung werden dann

der meldenden Klinik zugefaxt, die die Behandlung protokollgerecht – also entsprechend dem CWS-Protokoll – durchführt.

1.2.1.3 Histologie (49)

Die Histopathologie ist Grundlage der Risikostratifizierung, denn je nach Histologie trennt sich das darauf folgende Therapiekonzept in verschiedene Gruppierungen auf. Eine ideale Therapiezuordnung verspricht optimalen Therapieerfolg. Aus diesem Grund werden Proben auch immer zusätzlich einem Referenzpathologen zugesandt (referenzpathologische Bestätigung).



Nachdem in über 50% der Erkrankungen ein Rhabdomyosarkom diagnostiziert wird, unterscheidet man die Sarkome in solche, die sich ebenso verhalten wie ein Rhabdomyosarkom und in diejenigen, die sich anders verhalten.

Folgende Histologiegruppen werden unterschieden:

Tabelle 2: Histologiegruppen

Histogruppe	RMS-artig		Non-RMS-artig	
	A		B	C
Weichteilsarkom- gruppe	Chemotherapieempfindlich günstige ungünstige H. Histo		mäßig chemotherapie- empfindlich	nicht chemotherapie- empfindlich
Tumoren	RME; RMU; UKS	RMA; EES; PNET/MPNT; SS; UDS	AWTS; CCS; ES; LMS; LPS; MFH; MMM; MRT; RAT; VS; cFS	NFS; FS; MCS

eigene Darstellung nach dem Protokoll der CWS-96

1.2.1.4 Die Zielkriterien der vorliegenden Untersuchung

Im Rahmen der Behandlung krebskranker Kinder werden durch die CWS-Studie verschiedene Zielkriterien aufgestellt, um die Therapie und deren Erfolg vergleichbar zu machen.

Zu diesen Zielkriterien zählen:

- Ereignisfreies Überleben (EFS),
- das Überleben (Survival, SUR) nach 2, 3 und 5 Jahren,
- die Response auf die Chemotherapie nach dem ersten Zyklus, also nach 9 Wochen.

1.2.2 Internationale Studien

Auch in anderen Ländern wurden Studien mit dem Ziel der besseren Therapie von Tumoren bei Kindern initiiert. Dazu zählen die 1972 gegründete US-amerikanische IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), die heute COG heißt. Desweiteren entstand 1975 die französische SIOP (Société International d'Oncologie Pédiatrique) und 1979 die italienische AIEOP-ICG (Associazione Italiana di Ematologica e Oncologica - Italiano Cooperativo Gruppo).

Zwischen der CWS und der ICG besteht eine verstärkte Zusammenarbeit: das Studienprotokoll CWS-96 entstand gemeinsam und gilt sowohl für italienische als auch für deutsche Patienten.

1.3 Maligne Fibröse Histiocyto

1.3.1 Histologie, Verhalten, Biologie

1.3.1.1 Allgemeiner Überblick

Maligne fibröse Histiocyto entwickeln sich meistens in der tiefen Muskulatur der Extremitäten oder im Retroperitoneum (6, 51). Subkutan findet man auch den angiomatoiden Subtyp (siehe unten) (51). Häufigste Lokalisation ist die untere Extremität (40). Sie stellen sich dar als indolente Weichteilschwellung mit fester Konsistenz und Unverschieblichkeit aufgrund der Adhäsion an benachbarten Strukturen (49). Es kommt zu erheblichem Wachstum innerhalb kürzester Zeit (3).

MFH zeigen im allgemeinen ein äußerst aggressives Verhalten und neigen zu Rezidivierung und Metastasierung (16, 29, 41, 43).

Man zählt maligne fibröse Histiocyto zu den lokalisierten NON-RMS-artigen Tumoren. Sie gehören damit in die Gruppe der mäßig chemotherapiesensiblen Tumoren, im Gegensatz zu den chemotherapiesensiblen RMS-artigen (49).

1.3.1.2 Histologie

Die malignen fibrösen Histiocyto werden in verschiedene Formen untergliedert, die sich hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Es lassen sich storiform-pleomorphe, myxoide, riesenzellreiche, inflammatorische und angiomatoide Varianten finden. Die angiomatoide Form tritt meistens bei Kindern auf (17), während die übrigen genannten Subtypen gehäuft bei Erwachsenen erscheinen (51). Der angiomatoide Subtyp stellt eine relativ benigne Form der MFH dar.

Alle fünf Tumortypen bestehen aus fibroblastenartigen Zellen, histiozytären Zellen, Entzündungszellen und Gefäßen in unterschiedlicher Zusammensetzung (2, 36, 51).

Tabelle 3 soll diese Tumortypen genauer erläutern.

Tabelle 3: Histopathologische Formen der MFH

Subtyp	storiform-pleomorph	myxoid	riesenzell-reich	inflammatorisch	angiomatoid
Besonderheit	Wachstumsmuster entspricht dem des Fibrosarcoma protuberans mit zusätzlichen Riesenzellen	Stroma zeigt ausgeprägte myxoide Degeneration. Es besteht Ähnlichkeit zum myxoiden Liposarkom	multiple Riesenzellen vom Osteoklasten-Typ	tritt sehr selten auf; Es finden sich Schaumzellen (=Xanthomzellen) und Entzündungszellen	Gefäße sind teilweise sinusoidal erweitert; es treten Einblutungen und Nester von von histiozytären Zellen auf

eigene Darstellung nach Thomas, C. (51)

Die Tumorzellen sind durch einen hohen Polymorphiegrad und ein komplexes Zellwachstum gekennzeichnet (49). Außerdem finden sich Riesenzellen und mehrkernige Zellen (2, 57). Wie bei anderen Neoplasien auch, sieht man viele Mitosen und Nekrosen. In allen Formen können chondroide und ossäre Metaplasien vorkommen (51). Es werden histiozytäre Antigene und Antigene der glatten Muskulatur exprimiert (49), unregelmäßig auch Lysozym und α_1 -Antichymotrypsin. Die Tumorzellen sind stets immunhistochemisch Vimentinpositiv. Elektronenmikroskopisch lassen sich ein zystenartig dilatiertes, rauhes endoplasmatisches Retikulum und Lysosomen nachweisen (51).

Das Ursprungsgewebe der MFH sind Myofibroblasten, Fibroblasten, Histiozyten oder Fasergewebe. Eventuell auch undifferenzierte mesenchymale Zellen mit sowohl fibroblastischer als auch histiozytischer Differenzierung. Im Erwachsenenalter können sie durch Dedifferenzierung aus Liposarkomen entstehen (49, 51).

1.3.1.3 Genetische Variabilität

In 50% bis 90% der Tumoren lassen sich zytogenetisch Genomveränderungen nachweisen. Man findet ein äußerst heterogenes Auftreten nicht tumorspezifischer chromosomaler Aberrationen. Dazu zählen Ringchromosomen, Telomerassoziationen, dizentrische Chromosomen, „double minute chromosomes“ und ein möglicherweise Prognose-assoziiertes 19p+ Marker (23).

1.3.2 Inzidenz

8 – 15% der malignen, soliden Tumoren im Kindesalter sind Weichteilsarkome (3). Maligne fibröse Histiocytozytome treten im Kindesalter jedoch nur selten auf (9, 10, 40). In den Studienprotokollen der CWS 81 bis CWS 91 wurden nur 22 Kinder mit MFH von insgesamt 255 Kindern mit NON-RMS-Sarkomen registriert. Die MFH zählen aber zu den häufigsten Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter, hier treten sie gehäuft in der 6. und 7. Dekade auf (27, 59, 60).

1.3.3 Therapie

Die Therapie wird bei Kindern sowohl vom Alter des Patienten als auch von der Lokalisation und dem biologischen Verhalten des Primärtumors bestimmt (49). Man wendet multidisziplinäre und multimodale Therapiekonzepte an, da hierbei gute Ergebnisse erzielt werden können (5, 32). Es werden entsprechend systemische Verfahren (Chemotherapie) mit Lokalverfahren (Chirurgie und Radiotherapie) kombiniert. Ziel ist die optimale Kontrolle des Tumorgeschehens (49).

Folgende Grafik gibt eine vereinfachte Übersicht über das Therapieschema von malignen fibrösen Histiocyten. Es gilt für alle Non-RMS-artigen Tumoren (49).

Therapieschema der Non-RMS-Tumoren:

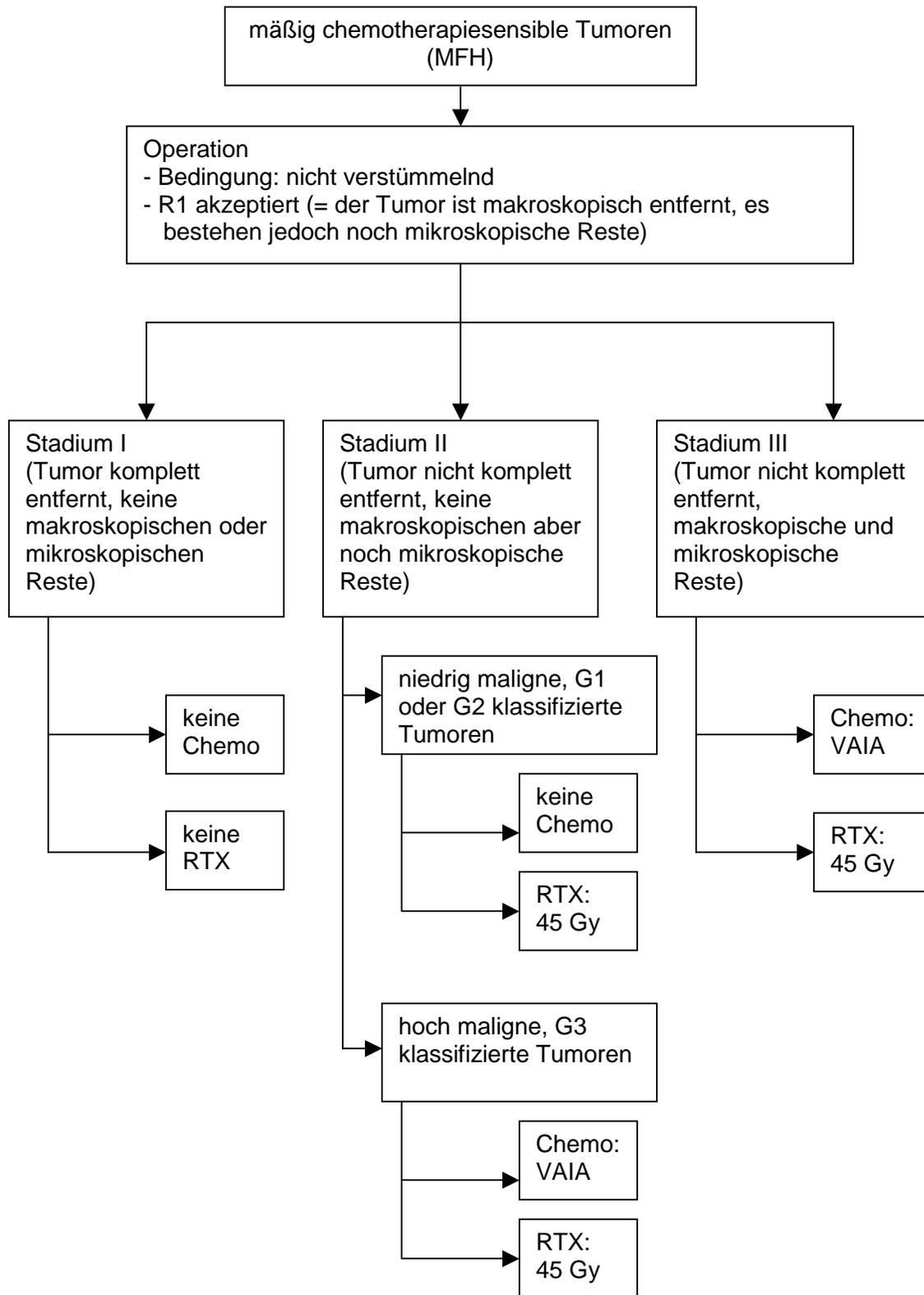


Abbildung 1: Therapieschema Non-RMS

1.4 Die Fragestellung dieser Arbeit

Aus den vorangegangenen Kapiteln wird die Komplexität des Themas Weichteilsarkome deutlich. In diverser Literatur findet man den Hinweis, dass bestimmte Risikofaktoren und Therapien noch eingehender untersucht werden sollten.

Maligne fibröse Histiozytome sind seltene Tumoren bei Kindern. Deswegen konnten bisher erst in wenigen Kliniken größere Patientengruppen zur statistischen Auswertung gebildet werden. Es resultierten unterschiedliche Vorstellungen, ein erkranktes Kind zu therapieren. Die entstandenen Behandlungskonzepte wurden an die Therapie von betroffenen Erwachsenen angelehnt. Somit wurde jedoch das Alter der kleinen Patienten und das unterschiedliche biologische Verhalten unberücksichtigt gelassen. Es finden sich in der Literatur diverse Einzelfallbeschreibungen, die somit sehr individuell und nicht statistisch aussagekräftig sind.

Das Studienprotokoll der CWS-96 hat zum ersten Mal auch die Gruppe der Non-RMS-artigen Tumoren mit einem eigenen Therapieschema aufgenommen. Zuvor waren diese Malignome unterschiedlich therapiert worden. Durch eine einheitliche Therapie – nicht nur in Deutschland, sondern durch Kooperation mit der AIEOP-ICG-Studie in ganz Europa – kann erstmals eine zusammenfassende Beurteilung zum Behandlungskonzept des kindlichen malignen fibrösen Histiozytoms vorgestellt werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage von prognostischen Faktoren und dem Überleben aufgrund unterschiedlicher Histologie und Biologie. Es sollen individuelle Risikofaktoren vorgestellt und deren unterschiedliche Einflüsse auf Überleben und Ereignisse untersucht werden. Desweiteren soll die Sensibilität des Tumors gegenüber den verschiedenen Therapiemöglichkeiten dargelegt werden. Es werden die Patienten der CWS-Studien 81 bis 96 sowie die Patienten der italienischen Partnerstudie AIEOP-ICG vorgestellt.

Zum Abschluss werden Vergleiche zu den Fällen der Literatur gezogen.

2. Auswahl der Patienten und biomathematische Methoden

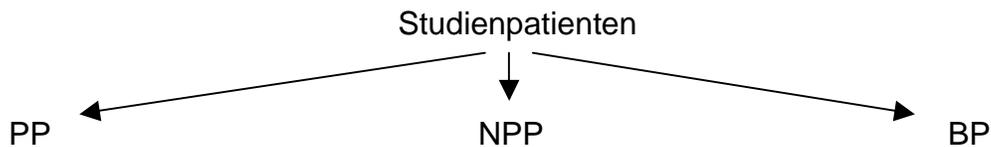
2.1 Patienten

In diese Arbeit gehen Patienten ein, die im Rahmen des Protokolls der CWS-81, CWS-86, CWS-91 und der CWS-96 behandelt wurden. Desweiteren werden italienische Patienten der Partnerstudie AIEOP-ICG aus den Jahren 1979 bis 1996 aufgenommen, da diese seit CWS-96 nach dem gemeinsamen deutsch-italienischen Studienprotokoll therapiert werden.

Es werden insgesamt 45 Patienten beobachtet. Diese setzen sich zusammen aus 8 italienischen und 37 im Rahmen der CWS-81 bis CWS-96 behandelten Kinder und Jugendlichen. Das mittlere Follow-up lag bei 56,72 Monaten. Die Daten wurden auf die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Grading, Lokalisation, Stadium, Tumorgröße und TNM-Status untersucht. Desweiteren wurden lokale und systemische Therapien ausgewertet. Zur Ermittlung prognostischer Faktoren wurden Risikofaktoren und Therapien auf erfolgte Ereignisse – wie Remission, Progression, Rezidiv, Metastasierung und Überleben untersucht. Einer der 37 deutschen Patienten stellt einen Sonderfall dar, er wird darum gesondert beschrieben und geht nicht in die Auswertungen bezüglich Risiko- und prognostischer Faktoren mit ein.

Ablauf

Die Patienten der CWS-Studie werden als Studienpatienten bezeichnet und untergliedern sich in Protokoll-, Nicht-Protokoll- und Beobachtungspatienten.



Ein Patient gilt dann als Studienpatient, wenn der Therapiebeginn innerhalb der Laufzeit einer Studie liegt. Desweiteren muss die Diagnose „malignes fibröses Histiozytom“ histologisch gesichert sein, und zwar zusätzlich durch einen Referenzpathologen. Desweiteren erfolgt bei Studienpatienten die Therapie in einer an der Studie teilnehmenden Klinik. Zudem muß die Zustimmung zur Teilnahme von Patient bzw. Sorgeberechtigten vorliegen.

Für die Zuordnung zu den Beobachtungspatienten gelten folgende Kriterien:

1. Alter > 21 Jahre,
2. der Tumor ist ein Zweitmalignom oder ein Rezidiv,
3. eine protokollgerechte Therapie ist aufgrund einer Zweiterkrankung, Vortherapie oder fehlender Ausgangsdaten nicht möglich,
4. fehlende Dokumentation und
5. Tod des Patienten vor Beginn der Therapie.

Nicht-Protokoll-Patienten sind solche, bei denen eine signifikante Therapieabweichung stattfand. Alle übrigen sind Protokollpatienten.

Um darzulegen, ob die verabreichte Therapie protokollgerecht war oder nicht und um einen einheitlichen Patientenstamm zu schaffen wurden Kriterien geschaffen, nach denen Patienten gegliedert werden sollen. Dabei gehören die Patienten entweder in die Gruppe „intent-to-treat“ oder „no-intent-to-treat“. Ein ITT-Patient muß folgende Faktoren erfüllen:

1. < 22 Jahre
2. kein Rezidiv bei Aufnahme in die Studie
3. der Tumor ist kein Sekundärtumor
4. der Patient wurde nicht vorbehandelt.

In der vorliegenden Arbeit werden beide Gruppen von Patienten ausgewertet. Grundsätzlich werden Patienten dann von der CWS-Studie ausgeschlossen, wenn sich die Diagnose „Weichteilsarkom“ im Nachhinein als falsch erweist. Ausgeschlossen wurden hier außerdem solche Patienten, bei denen ein follow-up nicht möglich war. Desweiteren gingen Patientendaten nicht in die Auswertung mit ein, wenn die Patienten älter als 25 Jahre waren. Der cut-off-Punkt für diese Auswertung war der 31.07.99. Patienten, die nach diesem Datum mit der Diagnose MFH gemeldet wurden, wurden nicht ausgewertet, da der Beobachtungszeitraum zu kurz wäre.

2.2 Auswertung

Um eine vergleichbare Auswertung zu ermöglichen, müssen Tumoren nach einheitlichem Schema in einzelne Untergruppen gegliedert werden.

2.2.1 Grading

Beim histopathologischen Grading wird der Differenzierungsgrad der Tumorzellen sowie ihre Variationsbreite bezüglich Form und Größe histopathologisch beurteilt (45). Es gelten die Richtlinien der UICC (Unio internationalis contra cancrum). Die Einteilung wird folgendermaßen vorgenommen:

- Gx: Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden.
- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert
- G4: undifferenziert

Den höchsten Malignitätsgrad haben G4-Tumoren, den niedrigsten G1-Tumoren.

Im Rahmen der CWS-Studie werden die Non-RMS-Tumoren nach klassischem EORTC- und nach dem POG-Schema graduiert.

Das EORTC-Schema:

Dieses Verfahren baut auf dem Coindre-System auf. Es berücksichtigt die Mitoseaktivität und die Proliferationsfähigkeit des Tumors. Dieses Schema wurde speziell für Weichteiltumoren entwickelt, allerdings nicht speziell für kindliche und jugendliche Sarkome, so dass deren Besonderheiten hier keinen speziellen Schwerpunkt bilden.

Das POG-Schema:

Dieses Verfahren wird ergänzend zum EORTC-Schema angewendet, um das Alter der jungen Patienten und die damit einhergehenden Tumoreigenschaften zu berücksichtigen. Es wurde von der Pediatric Oncology Group (POG) aus den USA entwickelt.

Der Malignitätsgrad wurde bei vielen Tumoren dieser Untersuchung nicht bestimmt, so dass bei 25 Patienten bezüglich des Gradings keine Aussage getroffen werden konnte.

Folgende Abbildung gibt eine Übersicht:

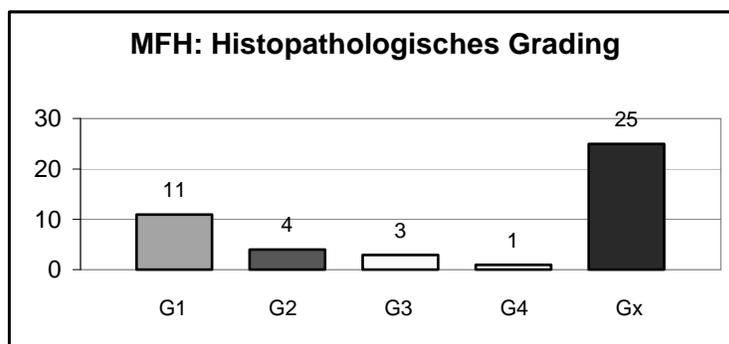


Abbildung 2: MFH: Histopathologisches Grading

Von den verbleibenden 19 MFH waren 11 G1-Tumoren. Es handelte sich dabei zumeist um die als niedrig maligne bekannten angiomatoiden MFH.

Vier Tumoren wurden als G2 klassifiziert, hierunter befanden sich zwei Tumoren der myxoiden Form sowie eine als „mittelgradig“ beschriebene Malignität.

Drei Patienten hatten schlecht differenzierte Tumoren. Sie wurden demnach als G3 klassifiziert.

Ein Tumor war noch schlechter bis teilweise überhaupt nicht differenziert, so dass er zwischen G3 und G4 eingestuft wurde.

2.2.2 Alter

Die Patienten traten mit individuell unterschiedlichem Alter in die Studie ein. Zur Abschätzung des Risikos bei Auftreten des MFH in einem bestimmten Alter wurden Altersgruppen gebildet. Zusammengefasst wurden folgende Patienten:

- ein Jahr und jünger (0 bis ≤ 1 Jahr)
- älter als ein Jahr und höchstens drei Jahre (>1 bis ≤ 3 Jahre)
- älter als drei Jahre und höchstens zehn Jahre (>3 bis ≤ 10 Jahre)
- älter als zehn Jahre und jünger als zweiundzwanzig Jahre (>10 bis < 22 Jahre)
- zweiundzwanzig Jahre und älter (≥ 22 Jahre)

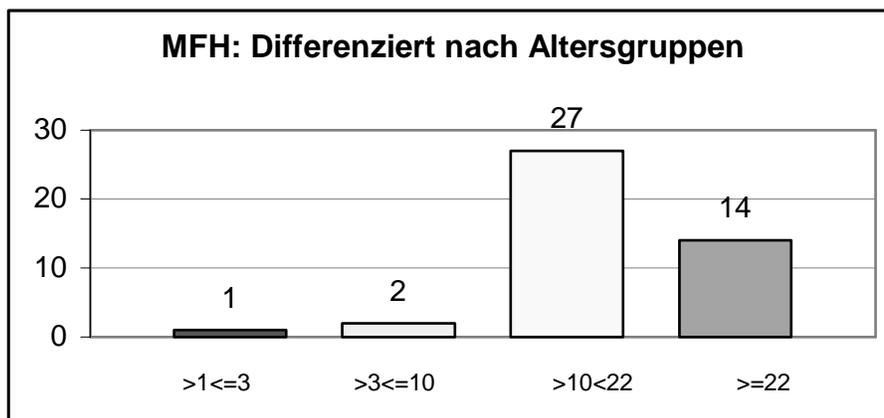


Abbildung 3: MFH: Differenziert nach Altersgruppen

Mit 27 von 44 Patienten waren mehr als die Hälfte der Jugendlichen (61%) beim Eintritt in die Studie zwischen 10 und 22 Jahre alt. 16 Patienten waren unter 10 Jahre alt, die anderen 28 älter als 10 Jahre. Der älteste Patient war 24 Jahre alt.

Der Median lag bei 10 Jahren.

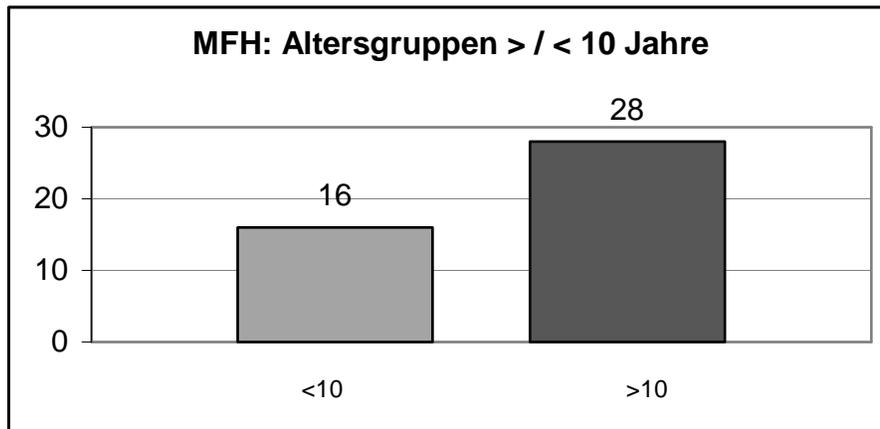


Abbildung 4: Altersgruppen > / < 10 Jahre

2.2.3 Geschlecht

Das Geschlecht wurde in die Untersuchung mit einbezogen unter dem Aspekt männlich oder weiblich. Die Geschlechterverteilung war exakt identisch: 22 männliche gegenüber 22 weiblichen Patienten.

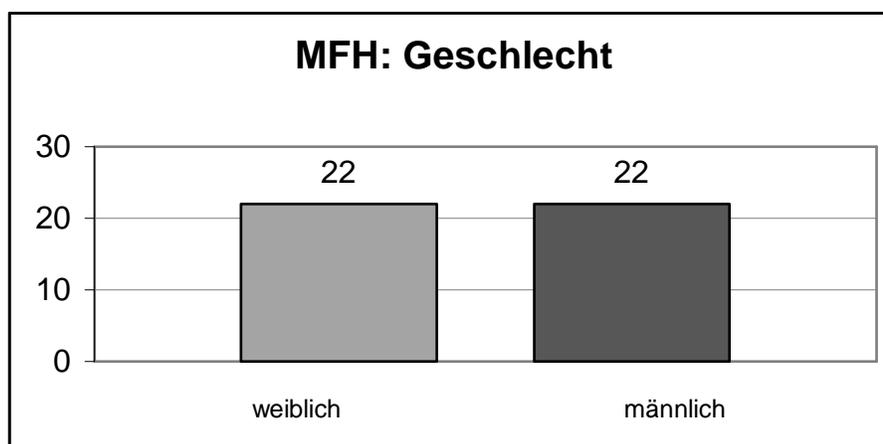


Abbildung 5: MFH: Differenzierung nach dem Geschlecht

2.2.4 Staging

Die Stadieneinteilung dient dazu, die Ausbreitung eines Tumors anzuzeigen. Man beurteilt dabei die Größe des Primärtumors, den Grad der lokalen Invasion, den Befall von Lymphknoten sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen (45). Zum Staging wird das TNM-System herangezogen.

Das „T“ bezieht sich auf den Primärtumor. Die auf das T folgende Ziffer variiert je nach Größe, lokaler Ausdehnung und Tumorsitz. Es gilt:

- T0: kein Anhalt für einen Primärtumor
- T1: der Tumor ist auf das Ausgangsorgan bzw. –gewebe beschränkt
 - T1a: größter Tumordurchmesser ≤ 5 cm
 - T1b: größter Tumordurchmesser > 5 cm
- T2: der Tumor ist nicht auf das Ausgangsorgan bzw. -gewebe beschränkt
 - T2a: größter Tumordurchmesser ≤ 5 cm
 - T2b: größter Tumordurchmesser > 5 cm
- Tx: inadäquate Information über die Ausdehnung des Primärtumors (wird wie T2 bewertet)

Die MFH zeigten folgende Verteilung hinsichtlich der Tumorgöße

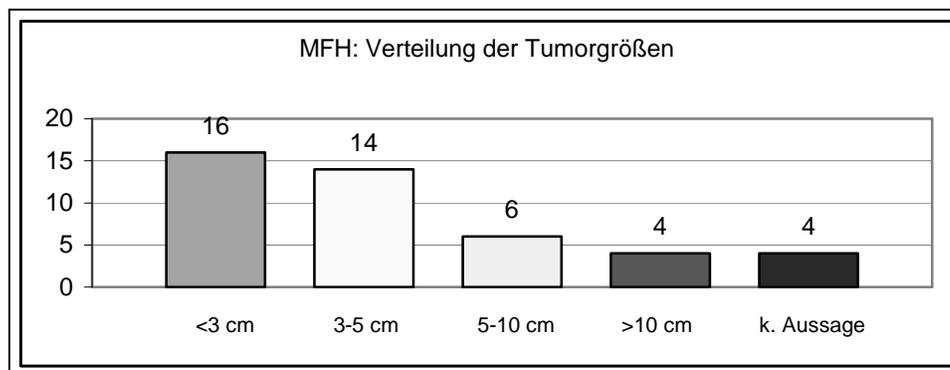


Abbildung 6: MFH nach Tumorgöße

Bei der Aufgliederung der Tumorgröße in > bzw. < 5 cm stellte sich heraus, dass die meisten Patienten zu der Gruppe mit kleinerem Tumor gerechnet werden konnten.

Bei 30 von 44 (68%) Patienten war der Primärtumor kleiner als 5 cm, bei 10 von 44 (23%) größer als 5 cm. Bei 4 Patienten konnte keine Aussage getroffen werden.

Betrachtet man die Tumorgröße differenzierter, so ergibt sich die oben abgebildete Verteilung.

Das „N“ verweist auf eine Lymphknotenbeteiligung. Es werden folgende Abkürzungen verwendet:

- N0: kein Anhalt für den Befall der regionären Lymphknoten
- N1: Befall der regionären Lymphknoten
- Nx: inadäquate Information über den Lymphknotenstatus (wie N0 zu bewerten).

Bei 84% (37 von 44) der Patienten waren die Lymphknoten nicht befallen, bei 5% (2 von 44) konnte keine Aussage getroffen werden. 11% (5 von 44) der Patienten wiesen Lymphknotenmetastasen auf.

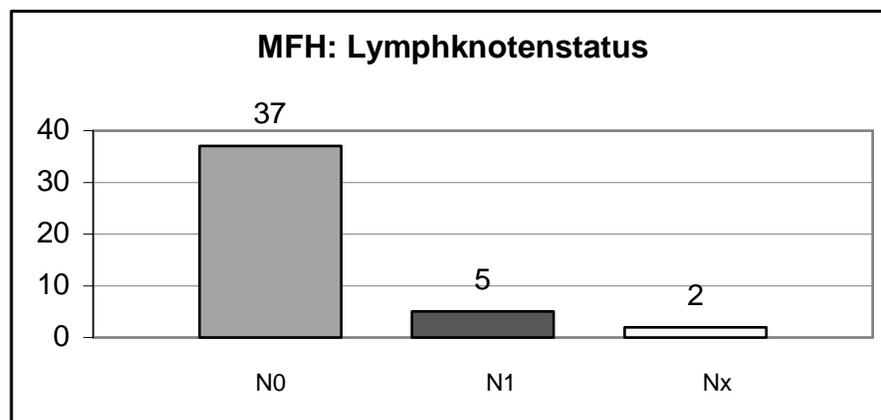


Abbildung 7: Lymphknotenstatus der MFH

Das „M“ steht für den Grad der Metastasierung. Dabei gilt:

- M0: kein Anhalt für Fernmetastasen
- M1: Fernmetastasen oder Befall nicht-regionärer Lymphknoten
- Mx: inadäquate Information über den Metastasenstatus (wird wie M0 bewertet).

Bei 4 Patienten wurden zu Behandlungsbeginn Fernmetastasen registriert.

2.2.5 Die postchirurgische Stadieneinteilung

Um den Status eines Patienten nach einer Operation genau definieren zu können, existieren zwei Möglichkeiten der Klassifikation. Ziel ist es festzuhalten, was der Chirurg bei der Operation vorgefunden hat und wie sich die Situation bei Operationsende darstellte. Im Rahmen der amerikanischen IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, heute COG) wurden die vier Stadien I bis IV eingeführt. Desweiteren kann die Klassifikation nach dem pT-Stadium erfolgen. Folgende Tabelle soll Unterschiede und Gemeinsamkeiten darlegen.

Tabelle 4: IRS- und pT-Stadien

IRS-Stadium	Definition	pT-Stadium
I	Tumor komplett, also makroskopisch und mikroskopisch entfernt, Lymphknoten sind nicht befallen.	
I A	- Tumor organbegrenzt	pT 1
I B	- Tumor nicht organbegrenzt	pT 2
II	Tumor makroskopisch zwar entfernt, es verbleiben jedoch noch mikroskopische Reste.	
II A	- regionäre Lymphknoten sind nicht befallen	pT 3a
II B	- regionäre Lymphknoten sind befallen und wurden entfernt	
II C	- regionäre Lymphknoten sind befallen, wurden jedoch nicht entfernt	
III	Inkomplette Resektion mit Tumorresten oder Biopsie mit malignem Erguß in eine benachbarte Körperhöhle	pT 3b pT 3c
IV	Fernmetastasen bereits bei Erkrankungsbeginn oder Befall nicht-regionärer Lymphknoten.	pT 4

Eigene Darstellung nach dem Protokoll der CWS-96

Die Stadieneinteilung nach IRS-Stadium stellt sich bei der untersuchten Patientengruppe folgendermaßen dar:

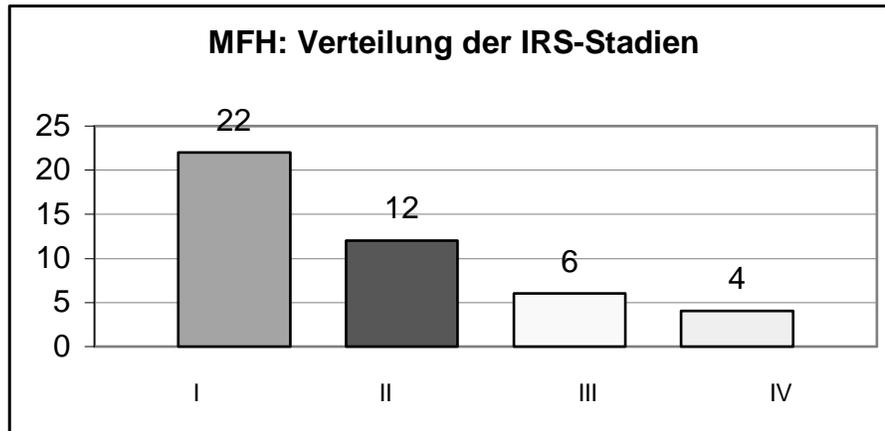


Abbildung 8: MFH nach IRS-Stadien

Bei der Stadieneinteilung nach IRS befanden sich in Gruppe I 22 von 44 Patienten. Damit konnte bei 50% der Patienten der Tumor komplett, also makroskopisch und mikroskopisch entfernt werden. Auch die Lymphknoten waren nicht befallen.

27% (12 von 44) der Patienten befanden sich in Gruppe II.

14% (6 von 44) der Patienten in Gruppe III. Damit ist die Gruppe derjenigen Patienten, bei denen – sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch – nur eine inkomplette Resektion erfolgte (Stadium II und III zusammen) mit 41% deutlich kleiner als die Stadium I – Patienten.

Bei vier Patienten waren bereits bei Behandlungsbeginn Metastasen nachweisbar, so dass sie in Gruppe IV eingeordnet wurden.

2.2.6 Lokalisation

Die CWS-Studie legte gemeinsam mit der SIOP, der IRS (COG) und der AIEOP-ICG sieben Hauptlokalisationsgruppen fest. Dazu zählen:

1. Orbita (ohne knöchernen Arrosion)
2. Kopf/Hals – nicht parameningeal (hierzu werden Wangen, Lippen und weitere Weichteilgewebe des Kopfes gerechnet)
3. Kopf/Hals – parameningeal (diese Gruppe enthält die Nasennebenhöhlen, die Nasenhöhle, die Schädelbasis, den Epipharynx, das Mittelohr, die Fossa infratemporalis, die Fossa pterygopalatina und die Orbita mit knöcherner Arrosion)
4. Urogenitale – Blase/Prostata
5. Urogenitale – nicht Blase/Prostata (paratestikuläre Tumoren, Vagina, Uterus)
6. Extremitäten (hierzu zählt die untere Extremität bis zum Leistenband sowie die Gesäßmuskulatur und die obere Extremität inklusive Schultergürtelmuskulatur)
7. Andere (zu dieser Lokalisationsgruppe werden Tumoren gezählt, die im kleinen Becken, im Abdomen, im Retroperitoneum bzw. an Stamm oder Thorax auftreten)

Bei 57% (25 von 44) der Patienten dieser Untersuchung war der Tumor im Bereich der Extremitäten lokalisiert (Gruppe 6). 30% (13 von 44) Patienten hatten andere Lokalisationen (Gruppe 7). Drei Patienten hatten den Tumor im Kopf-Hals-Bereich – nicht parameningeal – (Gruppe 2), zwei Patienten im Kopf-Hals-Bereich, jedoch parameningeal (Gruppe 3). Bei einem Patienten befand sich der Tumor im Urogenitalbereich (Gruppe 5).

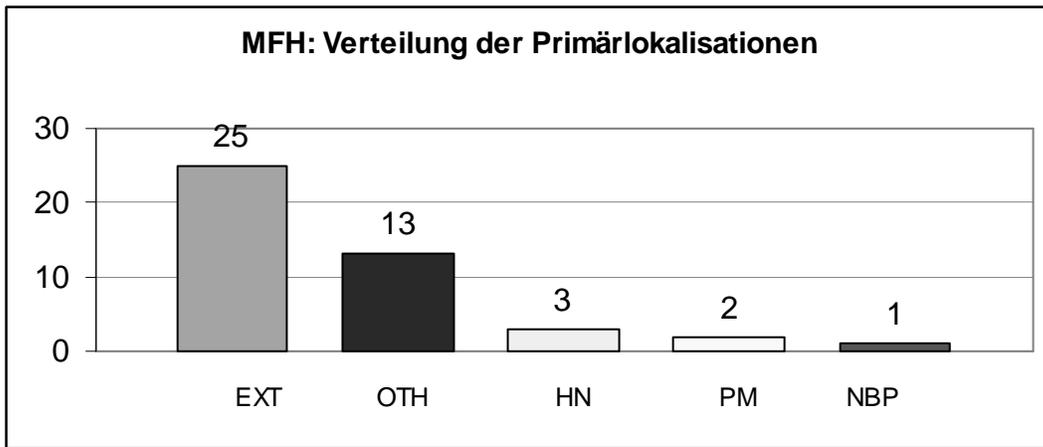


Abbildung 9: MFH nach Lokalisationen

2.3 Therapie

2.3.1 Chirurgie

Allgemein

Aufgrund der Tatsache, dass maligne fibröse Histiozytome nur mäßig Chemotherapie-sensibel sind (49), hat die Chirurgie für die lokale Kontrolle eine entscheidende Bedeutung. Darum wird die Chirurgie übereinstimmend als kuratives Therapieverfahren der Wahl zur lokalen Tumorkontrolle angesehen (22). Ziel ist eine vollständige Tumorsektion, das heißt eine Resektion ohne makroskopische und mikroskopische Reste (=R0-Resektion) (32). Außerdem wird angestrebt, einen Sicherheitsabstand von 2 bis 2,5 cm einzuhalten.

Im Rahmen der CWS-Studien werden der Primäreingriff, der verzögerte Primäreingriff, die Second-look-Operation und die Rezidiv-OP durchgeführt (5). Dabei gelten folgende Prinzipien:

- Primäreingriff:
Hierbei wird zunächst die Frage geklärt, ob der Tumor lokal operabel ist. Ziel ist, beim Primäreingriff nicht verstümmelnd vorzugehen. Oft wird zunächst lediglich eine Biopsie durchgeführt.
- verzögerter Primäreingriff:
Verzögerte Primäroperationen werden durchgeführt bei lokal operablem Befund, wenn zunächst nur eine Biopsie entnommen wurde (5).
- Second-look-Operation:
Durch eine Second-look-Operation wird der Tumorstatus nach der Vorbehandlung überprüft. Hier steht die Überprüfung der Response im Vordergrund. Besonders wichtig ist die Überprüfung von Narbengewebe, da dieses vitale Tumorzellen enthalten kann (5). Die Resektion eines eventuell vorhandenen Resttumors erfolgt notfalls verstümmelnd.
- OP bei Rezidiv oder Metastasierung.

Patienten, bei denen direkt zu Beginn der Therapie eine R0-Resektion erreicht werden kann – die also weder makroskopische noch mikroskopische Tumorreste aufweisen – haben im Allgemeinen die beste Prognose (5). Im Therapiekonzept der Weichteilsarkome kommt der Chirurgie somit eine bedeutende Rolle zu. Ist ein MFH sicher R0-reseziert (siehe unten, 24), so kann auf eine darauffolgende Radiatio oder Chemotherapie verzichtet werden. Bestehen Zweifel bezüglich der sicheren R0-Resektion wird davon ausgegangen, dass noch Tumorreste vorhanden sind. Der Patient wird dann entweder nachreseziert oder bestrahlt.

Postoperativ wird eine R1-Situation, also mikroskopisch nachweisbare Tumorreste, akzeptiert. Eine neoadjuvante Therapie wird immer vor einer verstümmelnden Operation eingesetzt.

R0-Resektion

Die Frage, ob ein Tumor R0 reseziert wurde oder nicht ist nicht nur für die darauffolgenden Therapiemaßnahmen von entscheidender Bedeutung, sondern auch für die gesamte Prognose. Die R0-Resektion unterscheidet sich vom IRS-Stadium I, denn bei der IRS-Klassifikation reicht die Einschätzung des Chirurgen zur Einteilung eines Tumors aus. Bei der R0-Resektion hingegen muss das Urteil eines Chirurgen immer histopathologisch gesichert sein. Um einen Tumor als R0-reseziert zu bezeichnen, müssen zwei Forderungen erfüllt sein:

1. Sowohl in allen vier Quadranten als auch in der Tiefe müssen tumorfreie Grenzschnitte vorliegen. Alternativ kann eine Tumorfreiheit auch durch stufenförmige, vollständige histopathologische Aufarbeitung eines Blockpräparates bis zu allen Rändern gesichert werden.
2. Der Tumor muss mit ausreichendem Sicherheitsabstand reseziert worden sein. Als Sicherheitsabstand gilt nicht nur eine bestimmte, abmessbare Gewebemenge, sondern auch alle an das Tumorwachstum

angrenzenden Gewebe, die von anderer biologischer Herkunft sind als das dem Tumor zugrundeliegende Ursprungsgewebe. Hier sind als besonders wichtige Strukturen Faszien, Periost oder Perineurium als sogenannte „Verschiebeschichten“ zu erwähnen. Wächst ein Tumor jedoch innerhalb eines kontinuierlichen Gewebes, wie zum Beispiel in der Muskulatur, so wird weiterhin die klinisch teilweise wenig praktikable metrische Angabe des Sicherheitsabstandes erforderlich. Dieser kann - abhängig von Grading und Wachstumsform - als ausreichend, kritisch oder als unzureichend charakterisiert werden.

Die Patienten dieser Untersuchung

Alle 44 beobachteten Patienten wurden operiert. Bei einem Patienten lagen zur Operation keine Unterlagen vor, es muß jedoch davon ausgegangen werden, dass dieser zumindest biopsiert wurde, um die Diagnose MFH zu stellen. Eine Resektion wurde bei 38 der operierten Patienten durchgeführt, weitere fünf Patienten wurden zunächst lediglich biopsiert. 11 Patienten wurden biopsiert und reseziert, dabei teilweise in einer Operationssitzung, teilweise fand die Resektion kurze Zeit nach der Biopsie statt. Von den Resektionen wurden 32 Operationen organerhaltend durchgeführt, fünf waren verstümmelnd. Bei einem Patienten kann keine Angabe über den Verlauf der Operation gemacht werden. Einer zweiten Operationen wurden 11 Patienten unterzogen. Dabei waren sieben organerhaltend und vier nicht organerhaltend. Eventuell erhielten zwei weitere Patienten ebenfalls eine zweite Operation, über sie kann jedoch keine Aussage getroffen werden. Alle ein zweites Mal operierten Patienten hatten das postchirurgische Stadium pT3a oder pT3b, dies bedeutet, dass nach der ersten Operation der Tumor makroskopisch zwar entfernt worden war, es waren jedoch noch mikroskopische oder makroskopische Tumorreste verblieben oder es hatte nur eine Biopsie stattgefunden, bei der sich ein maligner Erguß in eine benachbarte Körperhöhle ergab. Zwei von ihnen wurden noch ein weiteres Mal operiert.

Folgendes Schema gibt eine zusammenfassende Übersicht:

Übersicht: Operationen

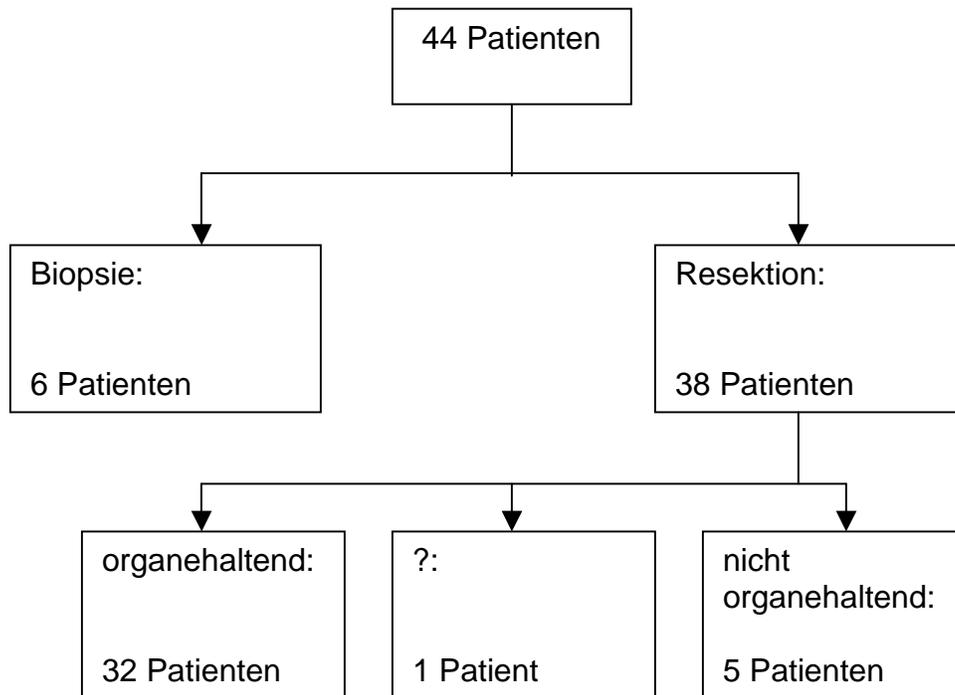


Abbildung 10: Schema Operationen

2.3.2 Chemotherapie

Allgemeines

Maligne fibröse Histiocytoome zählen zu den mäßig Chemotherapie-sensiblen Tumoren.

CWS-spezifisch

Nur bei den hochmalignen (G3) Stadium II- und Stadium III-klassifizierten Tumoren sollte daher nach dem Protokoll der CWS-96 die Kombinationstherapie VAIA angewendet werden (49).

Die Chemotherapie wird also in unterschiedlichem Ausmaß angewendet. Zum einen aufgrund der großen histologischen Variabilität der Sarkome und dem sich daraus ergebenden unterschiedlichen Ansprechen auf die Chemotherapie. Zum anderen aufgrund der individuellen Variabilität der Patienten mit der daraus resultierenden unterschiedlichen Belastbarkeit.

Als chemotherapeutische Standardkombination der CWS wird VACA bzw. VAIA mit regelmäßiger Anthrazyklengabe eingesetzt. Die mittlere Therapiedauer beträgt fünf Monate und wurde damit im Laufe der CWS-Studien fortlaufend gesenkt. Laut Studienprotokoll der CWS-96 sind zwei Zyklen VAIA für Patienten im Stadium II mit histopathologischem Grading 3 vorgesehen. Für Stadium III-Patienten sind zwei bis drei Zyklen vorgesehen, abhängig von Response und je nach Patienten individuell unterschiedlicher Akzeptanz der Chemotherapie. Denn nach dem ersten Chemo-Block, also nach neun Wochen, wird die Response überprüft. Sollte ein Tumor nicht auf die Therapie ansprechen, wird diese entweder abgebrochen oder auf ein anderes Medikament umgestellt. Eine Chemotherapie wird auch dann abgebrochen, wenn die Toxizität für den Patienten zu groß wird.

Die beobachtete Patientengruppe

Bei den untersuchten Patienten wurden jedoch nicht nur VACA und VAIA, sondern auch EVAIA, CEVAIE und Carboplatin (dieses kombiniert mit Etoposid,

VP-16) angewandt. Desweiteren gibt es die Möglichkeit der intrathekalen Applikation.

57% (25 von 44) der Patienten erhielten eine Chemotherapie, bei 19 Patienten (43%) wurde keine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt.

Dabei wurde die Kombination VAIA am häufigsten angewendet. Beim ersten Chemotherapiezyklus erhielten 48% (12 von 25) der chemotherapierten Patienten diese Kombination. 36% der Patienten, die einen zweiten Zyklus durchliefen, erhielten ebenfalls VAIA. Im dritten Chemotherapie-Arm, also in einem dritten durchgeführten Chemotherapiezyklus wurde 8% der insgesamt chemotherapierten Patienten VAIA verabreicht.

24% der chemotherapierten Patienten erhielten im ersten Zyklus die Kombination VACA, einer von ihnen erhielt zusätzlich Vincristin. Im zweiten Chemotherapiezyklus wurde VACA drei Patienten, somit 12 % der chemotherapierten Kinder, verabreicht. In einem dritten Zyklus wurde VACA nicht appliziert.

Zwei Patienten erhielten im ersten Chemotherapiezyklus EVAIA. Schließlich wurde ein Patient intrathekal therapiert. Im dritten Zyklus gab es einen Patienten, der die Kombination VP-16 mit Carboplatin erhielt.

2.3.2.1 VAIA

Die Abkürzung VAIA steht für die Medikamente Vincristin (VCR), Actinomycin D (AMD), Ifosfamid (IFO) und Adriamycin (ADR). Sie werden nach folgendem Schema verabreicht:

Tabelle 5: Therapieschema VAIA

IFO	↓↓			↓↓			↓↓		
VCR	↓	(↓)	(↓)	↓	(↓)	(↓)	↓		
ADR				↓↓					
AMD	↓						↓		
Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9

eigene Darstellung nach dem Studienprotokoll der CWS

Geklammerte Pfeile weisen auf mögliche zusätzliche Gaben von Vincristin in der zweiten, dritten, fünften und sechsten Woche hin. Dadurch werden die ersten beiden Blöcke intensiviert. Das Vinca-Alkaloid Vincristin wird als Bolusinjektion jeweils am ersten Tag der Wochen eins, vier und sieben in einer Dosierung von $1,5 \text{ mg/m}^2$ gegeben. Die Einzeldosis darf 2 mg nicht überschreiten.

Ifosfamid wird an den ersten zwei Tagen der Wochen eins, vier und sieben appliziert. Dabei werden 3g/m^2 als Kurzinfusion über drei Stunden verabreicht. Drei Stunden vor dieser Infusion bis 24 Stunden danach ist eine intravenöse Hydratation mit Mesna vorgesehen. Die Dosis beträgt mindestens $2.500 \text{ ml/m}^2/\text{Tag}$. Mesna ist 2-Mercaptoethansulfonsäure, ein Natriumsalz. Es wird als Antidot zur Prophylaxe der Urotoxizität des Zytostatikums verabreicht.

Adriamycin wird zweimal – an den Tagen eins und zwei der vierten Woche – als dreistündige Infusion verabreicht. Die Dosierung beträgt 40 mg/m^2 .

Actinomycin D wird als Bolusinjektion am ersten Tag von Woche eins und sieben verabreicht. Die empfohlene Dosis macht $1,5 \text{ mg/m}^2$ aus und sollte 2 mg nicht überschreiten.

Es gab drei Patienten, die alle drei Zyklen mit der Kombination VAIA durchliefen. Sieben Patienten erhielten VAIA im ersten und im zweiten Zyklus, ohne ihnen jedoch einen dritten Zyklus zu applizieren. Drei Patienten erhielten VAIA während der ersten chemotherapeutischen Applikation und eine andere Kombination während ihres letzten, zweiten Zyklus („Sonstiges“).

2.3.2.2 VACA (46)

Dieser Chemotherapiezyklus enthält die Medikamente Vincristin, Adriblastin, Cyclophosphamid und Actinomycin D.

Vincristin wird mit einer Dosis von $1,5 \text{ mg/m}^2$ jeweils am ersten Tag der ersten vier Wochen gegeben.

An zwei aufeinanderfolgenden Tagen der Wochen 1 und 7 wird Adriblastin in einer Dosierung von 30 mg/m² intravenös verabreicht. Die 30 mg werden jedoch auf zwei Portionen von je 15 mg verteilt, zwischen denen mindestens 6 bis 8 Stunden liegen müssen.

Cyclophosphamid wird zu Beginn und am Ende der Therapie als Bolus von 1200 mg/m² verabreicht. In der vierten Woche erhält der Patient insgesamt dieselbe Dosis, jedoch auf drei Tage verteilt, an denen jeweils 400 mg/m² gegeben werden.

Gemeinsam mit den drei Gaben Cyclophosphamid in der vierten Woche wird Actinomycin D verabreicht. Die empfohlene Dosierung beträgt 0,5 mg/m², höchstens jedoch 0,8 mg.

Tabelle 6: Therapieschema VACA

VCR	↓	↓	↓	↓				
ADR	↓↓						↓↓	
Cyc	↓			↓↓↓			↓	
AMD				↓↓↓				
Woche	1	2	3	4	5	6	7	8

eigene Darstellung nach dem Studienprotokoll der CWS

Vier von fünf Patienten mit der Kombination VACA erhielten nur einen Zyklus, lediglich bei einem Patienten ist nicht bekannt, ob er noch weitere Chemotherpieanwendungen bekam. Insgesamt wurde fünf Patienten VACA verabreicht.

2.3.2.3 EVAIA (48)

Dieser Chemotherapiezyklus beinhaltet die Medikamente Etoposid (VP-16), Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid und Adriamycin. Die Therapiedauer eines Zyklus beträgt 10 Wochen.

Dieser Chemotherapiezyklus fand hauptsächlich im Rahmen der CWS-91 Anwendung. Er wurde bei High-Risk-Patienten der Gruppe B und bei sämtlichen Patienten der Risikogruppe C angewandt.

150 mg/m² Etoposid werden als einstündige Kurzinfusion an den ersten drei Tagen der ersten, vierten, siebten und zehnten Woche verabreicht.

In denselben Wochen, jedoch nur am jeweils ersten Tag wird Vincristin in einer Dosierung von 1,5 mg/m² als Bolus gegeben.

Adriamycin wird an den ersten drei Tagen von Woche eins und sieben verabreicht. Die Dosierung beträgt 20 mg/m².

Ifosfamid wird ebenso wie Etoposid und Vincristin in der ersten, vierten, siebten und zehnten Woche gegeben, und zwar jeweils an den ersten drei Tagen. 2 g/m² Ifosfamid werden als Kurzinfusion über eine Stunde verabreicht. Parallel dazu wird MESNA verabreicht, um der urotoxischen Wirkung des Zytostatikums vorzubeugen.

Actinomycin D wird als Bolus an den ersten drei Tagen von Woche vier und zehn in einer Dosierung von 0,5 mg/m² verabreicht.

Tabelle 7: Therapieschema EVAIA

Etoposid	↓↓↓			↓↓↓			↓↓↓			↓↓↓
VCR	↓			↓			↓			↓
ADR	↓↓↓						↓↓↓			
IFO	↓↓↓			↓↓↓			↓↓↓			↓↓↓
MESNA	↓↓↓↓			↓↓↓↓			↓↓↓↓			↓↓↓↓
AMD				↓↓↓						↓↓↓
Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

eigene Darstellung nach dem Studienprotokoll der CWS

Zwei Patienten erhielten im ersten Zyklus EVAIA, im zweiten jedoch VACA.

Beim dritten Zyklus unterscheiden sie sich. Bei einem Patienten ist nicht bekannt, ob er einen dritten Zyklus bekam und wenn ja, welche Medikamente

eingesetzt wurden. Der zweite erhielt die Kombination Carboplatin mit VP-16 im letzten Chemotherapiearm. Beide gelangten in komplette Remission.

2.3.2.4 CEVAIE

Bei diesem Chemotherapie-Schema werden sechs Medikamente in Kombination gegeben. Es handelt sich dabei um Carboplatin (Carbo), Epirubicin (Epi), Vincristin (VCR), Actinomycin D (AMD), Ifosfamid (IFO) und Etoposid (VP-16).

Sie werden nach folgendem Plan appliziert:

Tabelle 8: Therapieschema CEVAIE

IFO	↓↓↓			Carbo	↓			IFO	↓↓↓
VCR	↓	(↓)	(↓)	Epi	↓			VCR	↓
AMD	↓			VCR	↓	(↓)	(↓)	ETO	↓↓↓
Woche	1	2	3	4	5	6		7	

eigene Darstellung nach dem Studienprotokoll der CWS

Carboplatin wird als einstündige Kurzinfusion mit einer Dosierung von 500 mg/m² in 200 ml Dextroselösung verabreicht. Dies geschieht am ersten Tag der vierten Woche.

Am gleichen Tag, jedoch erst nach Applikation von Carboplatin wird Epirubicin verabreicht. Auch Epirubicin wird als Kurzinfusion verabreicht und dauert daher sechs Stunden. Es werden 150 mg/m² Epirubicin gelöst in 5%-iger Dextroselösung appliziert.

Vincristin wird als Bolusinjektion gegeben. Dabei sollen 1,5 mg/m² als Dosierung Verwendung finden, jedoch dürfen 2 mg als Einzeldosis nicht überschritten werden. Die in Klammern gesetzten Pfeile kennzeichnen eine mögliche Intensivierung der ersten beiden Blöcke durch zusätzliche Gaben von Vincristin am jeweils ersten Tag der Wochen 2, 3, 5, 6.

Actinomycin D wird direkt am ersten Tag der ersten Woche verabreicht. Die Bolusinjektion enthält eine Dosis von $1,5 \text{ mg/m}^2$ und darf 2 mg nicht überschreiten.

Ifosfamid wird an den ersten drei Tagen von Woche eins und sieben in einer Dosierung von 3 g/m^2 als dreistündige Kurzinfusion verabreicht. Wie oben bereits beschrieben wird parallel dazu Mesna verabreicht, um die Urotoxizität zu vermindern.

An den ersten drei Tagen der siebten Woche wird jeweils Etoposid verabreicht. Dies geschieht in Form einer Kurzinfusion über zwei bis vier Stunden, die 150 mg/m^2 VP-16 enthält.

Eine Patientin erhielt ausschließlich einen Therapiezeitpunkt CEVAIE, diesem folgte keine weitere Chemotherapie.

2.3.2.5 Intrathekaltherapie

Sie findet Anwendung bei parameningealen Tumoren mit positiver Liquorzytologie. Die Anzahl der bisher im Rahmen der CWS-Studie intrathekal chemotherapierten Patienten ist sehr gering, so dass über prognostische Vorteile kaum eine Aussage gemacht werden kann. Man konnte jedoch eine Reduktion der Tumorzellen im Liquor beobachten. Aus diesem Grund wird die Intrathekaltherapie beibehalten. Es stehen zwei Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Zum einen ist dies die Triple-Intrathekaltherapie, zum anderen die Thiotepa-Intrathekaltherapie. Bei der Triple-Therapie werden die Medikamente Alexan, Methotrexat und Prednison verabreicht. Die Dosierung wird altersentsprechend angepaßt. Die Applikation erfolgt jeweils am ersten Tag der ersten vier Wochen. Bei der Thiotepa-Intrathekaltherapie wird ausschließlich Thiotepa in einer Dosierung von 5 mg/m^2 verabreicht. Der Zeitpunkt der Applikation entspricht dem der Triple-Therapie.

Ein Patient dieser Untersuchung wurde intrathekal chemotherapiert.

Eine Übersicht über die verabreichten Chemotherapiekombinationen während der einzelnen Chemotherapiezyklen gibt die folgende Tabelle.

Tabelle 9: Chemotherapie

	n = 44	100 %
Chemotherapie		
durchgeführt	25	57
nicht durchgeführt	19	43
Art der Chemo		bezogen auf 25
(1. Block)		Patienten
VAIA	12	48
VACA	6 (1 + VCR)	24
EVAIA	2	8
Cevaie	1	4
Intrathecal	1	4
keine Angabe	3	12
Art der Chemo		
(2. Block)		
VAIA	9	36
VACA	3	12
Sonstiges	3	12
keine Angabe	9	36
Art der Chemo		
(3. Block)		
VAIA	2	8
Carbo/VP16	1	4
Sonstiges	3	12
keine Angabe	18	72
kein Chemo-Arm3	1	4

eigene Darstellung

2.3.3 Response

Nach drei Chemotherapiezyklen (= ein Block) – also nach neun Wochen – wird die Reaktion des Tumors auf die Chemotherapie beurteilt: die Response. Dies geschieht durch Bestimmung des Tumolvolumens mittels CT (Computertomographie) oder NMR (Magnetresonanztomographie). Die Volumetrie erfolgt entweder durch das von modernen CT-/NMR-Geräten ausgewiesene Tumolvolumen oder durch Addition dicht beeinander liegender Scans unter Multiplikation der Tumorflächen A und der Schichtdicke S und des arithmetischen Mittels zweier aufeinanderfolgender Tumorflächen A mit dem Zwischenraum Z nach folgender Formel:

$$V = (A1 \times S1) + ((A1 + A2)/(2 \times Z) + (A2 \times S2)).$$

Desweiteren kann die Tumolvolumenberechnung auch mit Hilfe der maximalen Durchmesser X, Y, Z nach folgender Formel erfolgen: $V = 1/6 \cdot \pi \cdot X \cdot Y \cdot Z$.

Der maximale Tumordurchmesser wird auch darum immer gemessen und dokumentiert, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen.

Nicht messbare Tumoren werden von zwei unabhängigen Untersuchern geschätzt.

Die Ergebnisse werden wie folgt dokumentiert (3):

- Complete Response (CR) = kein Nachweis mehr eines vor Chemotherapie noch meßbaren Tumors
- Good Response (GR) = Rückgang des Tumolvolumens um $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Tumolvolumens.
- Poor Response (PR) = Rückgang um mehr als $\frac{1}{3}$ und weniger als $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Tumolvolumens.
- Objective Response (OR) = Rückgang um weniger als $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Tumolvolumens (entspricht dem in den CWS-Studien 81, 86 und 91 bezeichneten NR = Non-Response).

- Progressive Disease (PD) = Tumorstillstand oder Progression (ebenfalls früher Non-Response = NR). Tumorstillstand wird auch als stable disease bezeichnet.

Nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Response der in dieser Arbeit beobachteten Patienten.

Tabelle 10: Response

Response	CR	GR	PR	NR	nicht beurteilbar
Anzahl Patienten	1	0	3	4	17

eigene Darstellung

2.3.4 Radiotherapie

Die Bestrahlung spielt für die lokale Tumorkontrolle bei Weichteilsarkomen eine wichtige Rolle (14). Ziel ist es, auf der einen Seite das individuelle Rezidivrisiko zu minimieren und auf der anderen Seite mögliche Bestrahlungsfolgen zu verhindern (5). Eine Bestrahlung erfolgt immer dann präoperativ, wenn eine vollständige Tumorentfernung unmöglich ist (s.o.: neoadjuvante Therapie) (49). Die Dosis beträgt laut CWS-Protokoll 45 Gy. Eine Abweichung aus individuellen Gründen kann erfolgen.

Die Radiotherapie wird grundsätzlich ergänzend zur Chirurgie angewendet. Ihr Ausmaß wird von den folgenden vier Faktoren bestimmt:

- Histologie (wie sensibel ist der Tumor gegenüber Chemotherapie und Bestrahlung)
- Alter des Patienten
- Tumorstadium (Operabilität und Bestrahlbarkeit des Tumors)
- Lokalisation des Tumors (können operativ auch mikroskopische Tumorreste entfernt werden) (49)

Die Radiotherapie kann dabei prä-, intra- oder postoperativ appliziert werden. Bei der neoadjuvanten Therapie wird der Primärtumor präoperativ bestrahlt. Dadurch wird eine Tumorremission sowie eine verbesserte Resektabilität bei der Operation erreicht (32, 49). Diesen Vorteilen steht als Nachteil ein erhöhtes Risiko der Wundheilungsstörung gegenüber. Außerdem kommt es zur psychologischen Belastung des Patienten durch Belassen des Tumors im Körper nach der Diagnose über mehrere Wochen.

In der untersuchten Patientengruppe erhielten 32% der Patienten (14 von 44) eine Radiotherapie, während 30 Patienten, also 68% nicht bestrahlt wurden.

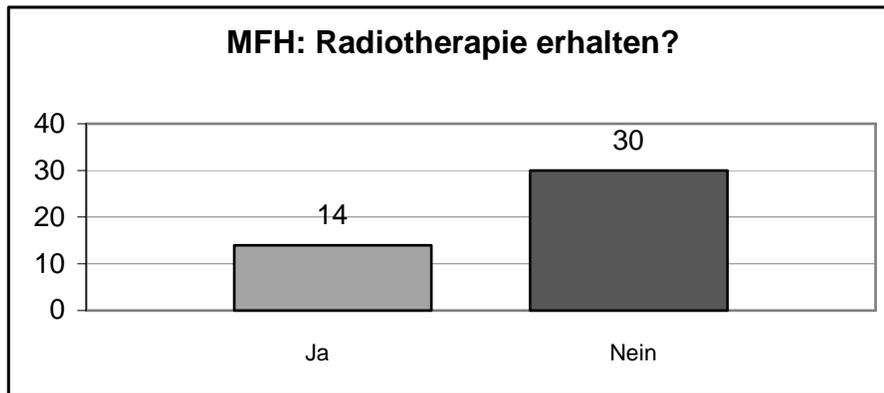


Abbildung 11: Radiotherapie bei MFH

Jeweils drei Patienten wurden mit 32 bzw. 48 Gy bestrahlt. Je zwei Patienten erhielten eine Dosis von 40, 45 bzw. 54 Gray. Ein Patienten wurde mit einer Dosis von 60 Gray bestrahlt. Bei einem Patienten kann bezüglich der Dosis keine Angabe gemacht werden.

Untenstehende Tabelle verdeutlicht die verabreichten Dosen:

Tabelle 11: Verteilung der erteilten Dosis in der Radiotherapie

Dosis	32 Gy	40 Gy	45 Gy	48 Gy	54 Gy
Patienten	3	2	2	3	2

eigene Darstellung

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Das Kaplan-Meyer-Verfahren

Zur Beurteilung des Erfolgs einer Tumorthherapie spielt das Auftreten eines Ereignisses – also ein Rezidiv oder ein Todesfall – eine entscheidende Rolle. Da sich eine solche Beobachtung von Patienten über den Zeitraum mehrerer Jahre hinweg erstreckt, entstehen bei der Auswertung der Daten zwei Probleme. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass sich ein Patient der weiteren Beobachtung entzieht. Dies kann zum Beispiel dann vorkommen, wenn ein Patient zur Behandlung aus einem medizinisch weniger gut ausgestatteten Heimatland nach Deutschland kommt, sich hier behandeln lässt, dann aber wieder in sein Heimatland zurückkehrt und somit keine weiteren Meldungen über das Befinden des Patienten vorliegen. Zum anderen wird die Studie zu einem Zeitpunkt ausgewertet, an dem noch nicht alle Patienten verstorben sind. Ein Rezidiv könnte also noch auftreten.

Darum bezeichnet man solche Daten mit vorläufigem Charakter als „zensierte Daten“. Um mit ihnen Berechnungen anzustellen, wurden spezielle Tests entwickelt.

Dies sind der Wilcoxon-Test und der Logrank-Test.

Um anzugeben, wie hoch der Anteil von Patienten war, die nach einer bestimmten Zeit noch ereignisfrei gelebt haben, muss zunächst eine Überlebenszeitkurve berechnet werden. Allerdings kann für diese Berechnung nicht einfach die anfängliche Zahl von Patienten als 100% gesetzt werden, da nicht alle Patienten über die gesamte Dauer der Untersuchung beobachtet wurden. Darum berechnet man statt dessen für jeden Tag die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient diesen ereignisfrei überlebt. Diese Wahrscheinlichkeit, am Ende eines bestimmten Tages zu leben, errechnet sich nach dem Multiplikationssatz aus der:

Wahrscheinlichkeit, am Beginn des x-ten Tages zu leben * Wahrscheinlichkeit, den x-ten Tag lebend zu überstehen

Stirbt an einem Tag niemand, beträgt die Wahrscheinlichkeit des Überlebens 100%. Tritt ein Ereignis auf, berechnet sich die Überlebenswahrscheinlichkeit des Tages x aus dem Quotienten überlebende Patienten/beobachtete Patienten. Zu den beobachteten Patienten zählen nicht alle seit Beginn der Studie beobachteten, sondern nur diejenigen, die am Tag x beobachtet worden sind.

Dieses Berechnungsschema ist das Kaplan-Meyer-Verfahren. Es dient der graphischen Darstellung der Überlebensraten von Patienten. Auf der Ordinate werden die noch lebenden Patienten in Prozent angegeben, auf der Abszisse die Zeit. Eine Kaplan-Meyer-Kurve ist damit die Umkehrung einer Summenhäufigkeitsfunktion. Die Informationen aller Patienten werden so lange berücksichtigt, wie sie beobachtet worden sind. Das bedeutet, dass der erste Teil der Kurve eine sehr genaue Schätzung darstellt, da er sich auf eine große Anzahl von Patienten stützt. Im hinteren Teil beruht die Kurve jedoch nur auf wenigen Patientendaten, bei denen zusätzlich der prozentuale Anteil von „verschollenen“ Patienten stärker ins Gewicht fällt. Deshalb ist der hintere Teil der Kaplan-Meyer-Kurve mit größerer Ungenauigkeit behaftet. (19, 25)

2.4.2 Der Lograngtest

Mit Hilfe des Lograngtests können in den Überlebenszeitkurven beobachtete Unterschiede auf ihre statistische Signifikanz hin bewertet werden. Dazu wird die Nullhypothese überprüft. Die Nullhypothese besagt, dass beobachtete Unterschiede innerhalb der verschiedenen Gruppen von Patienten zufallsbedingt sind. Die Todesfälle unter den Patienten werden in zeitlicher Reihenfolge aufgelistet, ungeachtet der unterschiedlichen Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Wird die Nullhypothese nicht verworfen,

so ist der Anteil an Todesfällen in jeder Gruppe gleich. Man kann also aufgrund der eingetretenen Todesfälle in einer Gruppe berechnen, welcher Anteil an Todesfällen in einer anderen Gruppe zu erwarten ist, wenn in beiden Gruppen dieselbe Sterbewahrscheinlichkeit herrscht. Dieses ist der Erwartungswert. Er berechnet sich folgendermaßen:

Zahl der Todesfälle insgesamt * (die Patienten einer Gruppe / alle Patienten)

Nach einem bestimmten Zeitintervall können eingetretene Todesfälle beobachtet werden. Dabei kann sich eine Differenz ergeben zwischen der Anzahl von Patienten, die aufgrund des Erwartungswerts berechnet wurden und der tatsächlichen Anzahl eingetretener Todesfälle. Der Logranktest entscheidet dann, ob aufgrund dieser Differenz die Nullhypothese verworfen werden muss. Dies geschieht mit Hilfe des χ^2 -Tests, der weiter unten beschrieben wird. Ist χ^2 größer oder gleich einem sog. kritischen Wert, wird die Nullhypothese nicht verworfen.

Der χ^2 -Test findet auch dann Anwendung, wenn wichtige prognostische Faktoren zwischen den verschiedenen Patientengruppen ungleichmäßig verteilt sind. Hierbei wird die Berechnung der beobachteten und erwarteten Ereignisse nach prognostischen Faktoren getrennt durchgeführt und die Einzelergebnisse vor Berechnung des χ^2 -Wertes addiert.

Fehlermöglichkeiten entstehen durch Patienten, die sich der weiteren Beobachtung entziehen. Sie gehen bis zu dem Tag in den Test mit ein, an dem sie zuletzt beobachtet wurden. Treten unter diesen „drop-out“-Patienten Todesfälle ein, entsteht ein systematischer Fehler. Dieser Fehler wird dann besonders groß, wenn der Anteil an drop-out Patienten innerhalb der verschiedenen Gruppen unterschiedlich groß ist.

Allerdings sind die Fallzahlen in der vorgelegten Arbeit zu klein, um einen Unterschied im Überleben statistisch zu sichern.

2.4.3 Der X²-Test

Dieser Vorzeichentest vergleicht zwei Patientengruppen hinsichtlich ihrer Unterschiede. Dabei werden die unterschiedlichen Merkmale, auf die die Gruppen hin untersucht werden, jeweils einzeln notiert unter dem Gesichtspunkt positive Differenz x oder negative Differenz y. Haben zum Beispiel mehr Stadium I Patienten die primäre Tumorlokalisierung an den Extremitäten als dies bei Stadium II Patienten der Fall ist, handelt es sich um eine positive Differenz. Ein negative Differenz wäre, wenn zum Beispiel mehr Stadium-II-Patienten eine Radiotherapie erhalten hätten als Patienten im Stadium I. Es findet folgende Formel Anwendung:

$$X^2 = (|x-y| - 1) / x+y$$

Ist das Ergebnis größer oder gleich dem einer Tabelle entnommenen kritischen Wert, wird die Nullhypothese verworfen.

2.4.4 Der Vier-Felder-Test

Der Vier-Felder-Test vergleicht zwei verschiedene Patientengruppen anhand von jeweils zwei Merkmalen. Diese Merkmale treffen zu oder nicht.

Zum Beispiel: Radiotherapie erhalten? ja/nein bei den Patienten im Stadium I bzw. Stadium II. Zur optimalen übersichtlichen Darstellung eignet sich eine Vierfeldertafel:

	Merkmal trifft zu	Merkmal trifft nicht zu	Summe
Gruppe 1			
Gruppe 2			
Summe			

3. Ergebnisse

3.1 Die Risikofaktoren

3.1.1 Grading

Alle G1-klassifizierten Tumoren erreichten die komplette Remission, lediglich ein Patient bekam ein kombiniertes Rezidiv und ein weiterer eine Tumorprogression. Auch diese beiden Patienten leben nun in Vollremission.

Die vier Patienten der Gruppe mit G2-Tumoren zeigen folgende Eigenschaften: Drei Patienten hatten den Tumor an den Extremitäten, der dritte an anderer Lokalisation. Bei zwei Patienten wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Es konnte jedoch kein Rückgang des Tumolvolumens verzeichnet werden. Einer dieser beiden Patienten bekam ein Lokalrezidiv, an dem er verstarb.

Von den drei Patienten mit G3-klassifizierten Tumoren hatten zwei einen Tumor im Stadium II, der dritte Patient hatte einen Stadium I-Tumor. Die Tumoren waren alle kleiner als 5 cm. Zwei Patienten erhielten eine Chemotherapie. Die Response war jedoch negativ. Es wurden keine verstümmelnden Operationen durchgeführt. Keiner der Patienten bekam ein Rezidiv oder eine Tumorprogression. Alle drei erreichten die komplette Remission durch die Chirurgie.

Die Patientin mit dem G3-4 klassifizierten Tumor gehörte zur Gruppe der 10 bis 22 Jahre alten Patienten. Sie hatte einen über 10 cm großen Primärtumor im Bereich des Knies (Lokalisation: Extremitäten) und befand sich bei Eintritt in die Studie im Stadium IV. Auf die Chemotherapie reagierte sie als Poor Responder. Der Tumor wurde durch eine radikale Operation zunächst unter Kontrolle gebracht, so dass die Patientin die komplette Remission erreichte. Allerdings bekam sie ein metastatisches Rezidiv an dem sie verstarb.

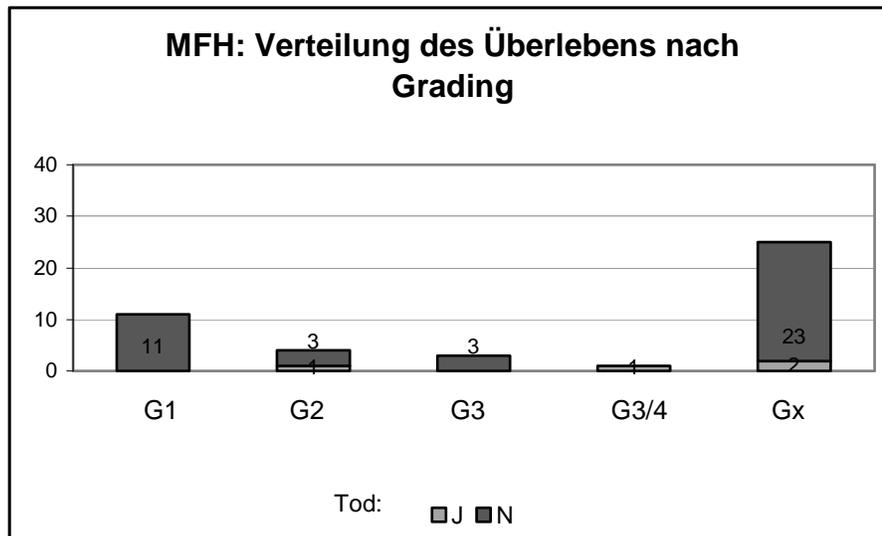


Abbildung 12: MFH: Verteilung des Survival nach histopathologischem Grading

3.1.2 Alter

Zwei Patienten gehörten in die Altersgruppe >1 und ≤ 3 Jahre alt. Der erste hatte einen Stadium IV-Tumor im Bereich Nicht-Blase-Prostata. Der zweite wurde als Stadium II klassifiziert und hatte als Lokalisation den Rücken (Others). Der erste Patient verstarb ohne die Vollremission zu erreichen, der zweite lebt in erster Vollremission, die er durch die Chirurgie erreichte.

14 der 44 Patienten gehören in die Altersgruppierung > 3 Jahre und ≤ 10 Jahre. Vier von ihnen waren weiblich, die übrigen zehn männlich. Es befanden sich ausschließlich Stadium I- und Stadium II-Patienten in dieser Altersgruppe. Alle 14 gelangten in erste Vollremission. Bei drei Patienten kann dabei keine Aussage getroffen werden, wie die Vollremission erreicht wurde. Bei den übrigen 11 spielte jedoch die Chirurgie eine entscheidende Rolle. Zwei dieser 11 Patienten gelangten sowohl durch Chirurgie als auch durch die Radiotherapie in Vollremission. Ein Rezidiv wurde bei keinem Patienten dieser Altersgruppe verzeichnet. Heute leben alle in Vollremission.

Mit 27 von 44 Patienten gehörten 61% der Patienten in die Gruppe der 10 bis 22-Jährigen. Darunter waren 17 weibliche und 10 männliche Patienten. 19

Patienten hatten als Lokalisation die Extremitäten, 8 Patienten hatten den Tumor an anderer Lokalisation. 6 der 27 Patienten hatten ein Ereignis. Vier von ihnen hatten ein Rezidiv, zwei sind daran gestorben, die anderen zwei leben heute in Vollremission. Beim fünften wurde eine Tumorprogression verzeichnet. Beim letzten konnte keine Vollremission erreicht werden, er lebt in Stable disease.

Älter als 22 Jahre war lediglich eine Patientin. Diese zum Stadium IV gehörende junge Frau verstarb, ohne die komplette Remission erreicht zu haben. Die Tumorlokalisierung war das kleine Becken. Der Tumor hatte bereits eine Größe von über 10 cm erreicht und in der Lunge konnten Fernmetastasen diagnostiziert werden.

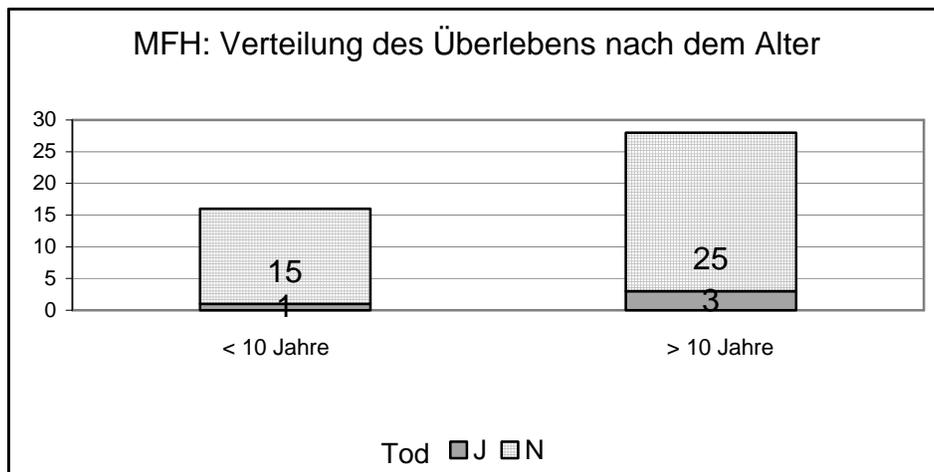


Abbildung 13: MFH: Überleben nach Altersgruppen

3.1.3 Geschlecht

Weibliche Patienten:

Von insgesamt 22 waren 17 Patientinnen zwischen 10 und 22 Jahre alt, eine war älter als 22. Die übrigen 4 Mädchen waren zwischen 3 und 10 Jahren alt.

Vier Patientinnen hatten den Tumor an anderer Lokalisation („Others“) und die anderen 18 an den Extremitäten.

21 Patientinnen gelangten in komplette Remission, nur eine nicht. Diese ist an einer Tumorprogression gestorben. In komplette Remission gelangten die 21 Patientinnen durch Chirurgie, bei einem Mädchen zusätzlich durch Chemotherapie und bei einer weiteren zusätzlich durch Radio- und Chemotherapie.

Männliche Patienten:

Die 22 männlichen Patienten präsentierten keine so ausgeprägte alters- und lokalisationsbezogene Signifikanz wie die weiblichen Patienten. Die Jungen zeigten eine altersmäßige Streuung. Auch bei den Lokalisationen gab es eine breitere Verteilung als bei den Mädchen: Nur 7 hatten den Tumor im Bereich der Extremitäten, 3 im Bereich Head-Neck, einer im Bereich Nicht-Blase-Prostata, 9 Patienten an anderen Lokalisationen und zwei parameningeal.

Der überwiegende Teil dieser Patientengruppe erreichte die Vollremission.

Nur ein männlicher Patient gelangte nicht komplette Remission. Er lebt in stable disease. Bei einem weiteren Patienten kann über das Erreichen der Vollremission keine Aussage getroffen werden, er verstarb.

Die Vollremission wurde bei 13 Patienten durch die Chirurgie erreicht. Bei drei weiteren Patienten durch Chirurgie und zusätzliche Radiatio. Bei vier Patienten kann keine Aussage getroffen werden. Ein Patient lebt nach einem Lokalrezidiv in zweiter Vollremission.

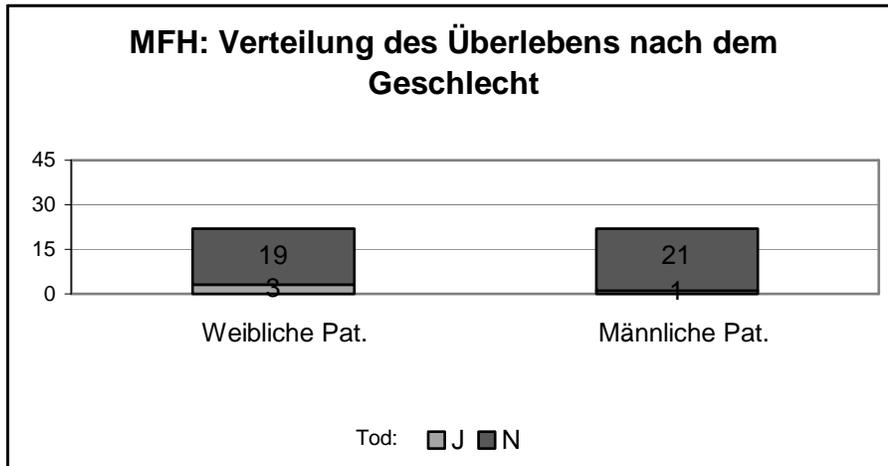


Abbildung 14: Verteilung des Überlebens nach dem Geschlecht

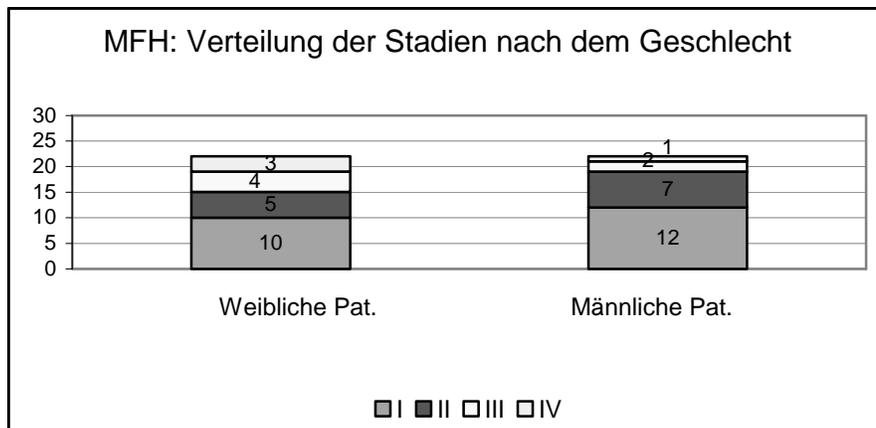


Abbildung 15: Verteilung von Geschlecht und Stadien

3.1.4 Stadieneinteilung

Stadium I (22 Patienten)

10 Patienten dieses Stadiums waren weiblich, 12 männlich. Die Hälfte der Gruppe gehörte in die Altersgruppierung der 3 bis 10-Jährigen, die anderen 11 zu den 10 bis 22-Jährigen. 13 Stadium-I-Patienten waren im Bereich der Extremitäten betroffen, drei Patienten im Bereich Kopf-Hals. Ein Patient hatte einen parameningealen Sitz des Primärtumors, bei fünf Patienten wurden andere Lokalisationen festgestellt. Über die Tumorgöße konnte bei 2 Patienten keine Aussage getroffen werden, bei allen anderen war er jedoch kleiner als 5 cm im Durchmesser. Sechs Patienten erhielten eine Chemotherapie, jedoch ohne Erfolg. Einer dieser sechs Patienten wurde zusätzlich radiotherapiert. Die Operationen wurden zumeist organerhaltend durchgeführt. Lediglich bei drei Patienten, die nach italienischem Protokoll therapiert wurden, wurde radikal vorgegangen.

Alle Patienten dieses Stadiums leben ohne ein Rezidiv bekommen zu haben in Vollremission.

Stadium II (12 Patienten)

Fünf von ihnen waren weiblich, die anderen sieben männlich. Ein Patient gehörte in die Altersklasse der Ein- bis Dreijährigen, drei zu den 3 bis 10 Jahre alten Patienten und acht zu den 10 bis 22 Jahre alten. Sechs der Patienten im Stadium II hatten den Tumor im Bereich der Extremitäten, fünf an anderen Lokalisationen und ein Patient hatte den Tumor parameningeal. Neun Patienten wurden chemotherapiert. Bei einem konnte der Erfolg nicht beurteilt werden, bei den übrigen acht kam es zur Tumorexpansion. Zwei Patienten konnten nicht organerhaltend operiert werden, bei den anderen wurde jedoch organschonend vorgegangen. In komplette Remission gelangten alle Patienten dieses Stadiums, in der Regel ausschließlich durch die Operation, bei zwei Patienten zusätzlich durch Radiotherapie. Bei drei Patienten kann keine Aussage gemacht werden, wodurch die Vollremission erreicht wurde. Zwei Patienten

hatten ein Rezidiv, einer ein Lokalrezidiv, der andere ein kombiniertes Rezidiv. Das Lokalrezidiv wurde durch eine nicht organerhaltende zweite Operation therapiert. Beide Patienten erhielten Radio- und Chemotherapie. Kein Patient dieses Stadiums ist gestorben.

Stadium III (6 Patienten)

Die Patienten im Stadium III werden am Ende des Kapitels gesondert beschrieben.

Stadium IV

Drei Patienten verstarben, der vierte lebt in Vollremission. Dieser hatte den angiomatoiden Subtyp, dem besonders benignes Verhalten zugesprochen wird.

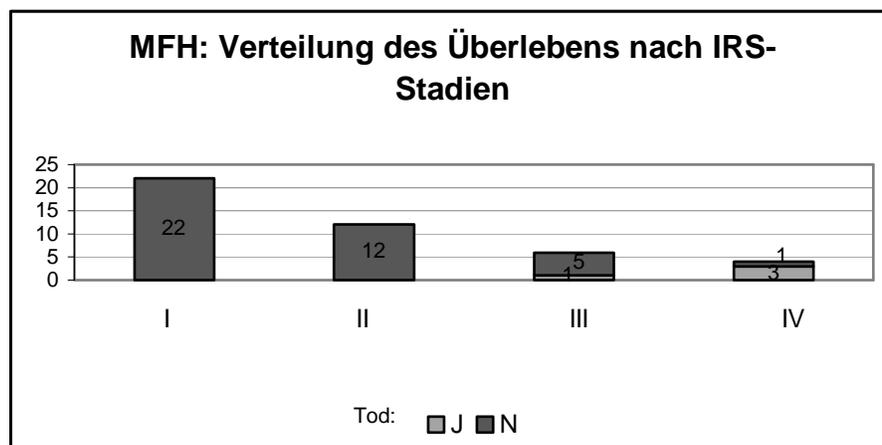


Abbildung 16: MFH: Verteilung des Überlebens nach IRS-Stadien

3.1.5 Lokalisation

Die Patienten mit einem MFH im Bereich der Extremitäten (25 von 44) hatten ein Survival von 92%. Zwei dieser Patientengruppe sind gestorben, die übrigen leben alle in Vollremission. Drei Patienten sind „lost“, über sie liegt keine aktuelle Information vor. Vier Patienten bekamen ein Rezidiv. Sie wurden in einer zweiten Operation nicht mehr organerhaltend operiert. Diese werden weiter unten ausführlicher beschrieben.

Alle drei Patienten mit Tumorlokalisierung im Bereich Kopf-Hals waren im Stadium I. Sie leben in erster Vollremission. Rezidive traten in dieser Primärlokalisierung nicht auf.

Der Patient mit der Tumorlokalisierung Nicht-Blase-Prostata war als Stadium IV klassifiziert, er verstarb aufgrund des Tumorgeschehens.

Bei zwei Patienten war der Tumor primär parameningeal lokalisiert. Beide Patienten erreichten die komplette Remission durch Chirurgie bzw. durch Chirurgie und Radiotherapie. Sie leben heute in erster Vollremission.

Bei den verbleibenden 13 Patienten gehörte die Primärlokalisierung zur Gruppe „Others“. Darunter werden in der vorliegenden Arbeit z.B. folgende Tumorlokalisationen verzeichnet: paravertebral, intrathorakal, intraabdominell. 11 von diesen 13 erreichten die komplette Remission. Die Vollremission wurde durch Chirurgie und in einem Fall durch Chirurgie und Radiotherapie erreicht. Bei vier Patienten kann darüber jedoch keine Aussage getroffen werden, wie sie in Vollremission gelangten.

Von den Patienten, die keine Vollremission erreichten starb einer nach Tumorprogression. Ein zweiter Patient befindet sich in stable disease.

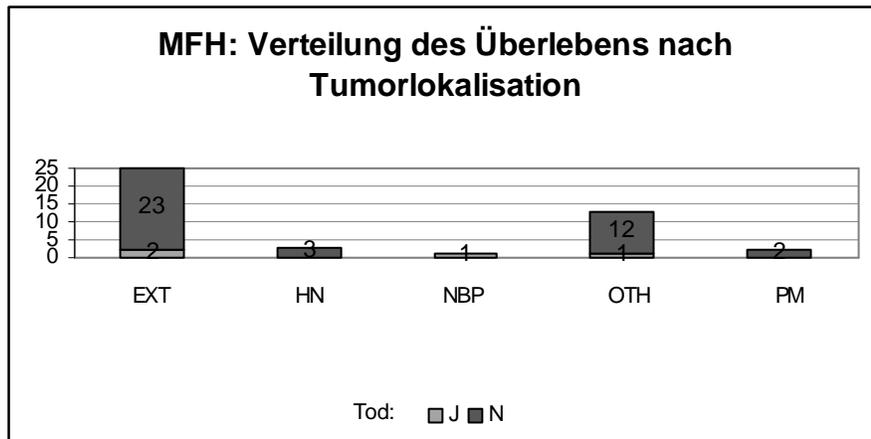


Abbildung 17: Tod nach Lokalisationen

3.1.6 TNM-Status

Tumorgröße:

Patienten, deren Tumor eine Größe von weniger als drei cm im Durchmesser hatte, waren alle den Stadien I und II zugeordnet. Diese Patienten erreichten alle die Vollremission. Ein Patient aus dieser Gruppe bekam ein Lokalrezidiv, er lebt jedoch heute in Vollremission.

In der nächsten Größenklasse, bei Tumoren der Größe drei bis fünf cm im Durchmesser, waren die meisten Patienten als Stadium I klassifiziert (10 Patienten). Ein Patient hatte einen Stadium-II-Tumor, zwei Patienten einen Stadium-III- und ein weiterer Patient einen Stadium-IV-Tumor. Alle Patienten dieser Gruppe erreichten die komplette Remission. Lediglich bei einem Patienten wurde eine Tumorprogression verzeichnet. Er wurde ein weiteres Mal operiert und lebt nun in Vollremission. Dieser Patient war der einzige dieser Gruppe im Stadium IV.

Sechs Patienten hatten einen Tumor der Größe 5-10 cm. Dies waren ausschließlich Stadium-II- und Stadium-III-Patienten. Diese Patienten erreichten alle die komplette Remission. Heute ist einer lost, die übrigen leben in

Vollremission. Ein Patient bekam ein kombiniertes Rezidiv. Von diesem wird weiter unten berichtet.

Von den vier Patienten, deren Tumoren größer als 10 cm im Durchmesser maßen, wurden zwei als Stadium IV klassifiziert. Von den anderen beiden Patienten gehörte einer zum Stadium II und ein zweiter Patient zum Stadium III. Von den Patienten mit den über 10 cm großen Tumoren lebt heute nur noch einer, drei verstarben. Von diesen dreien bekam einer eine Tumorprogression, einer ein kombiniertes Rezidiv und der dritte ein metastatisches Rezidiv. Diese beiden Rezidivpatienten waren zuvor jedoch in komplette Remission gelangt.

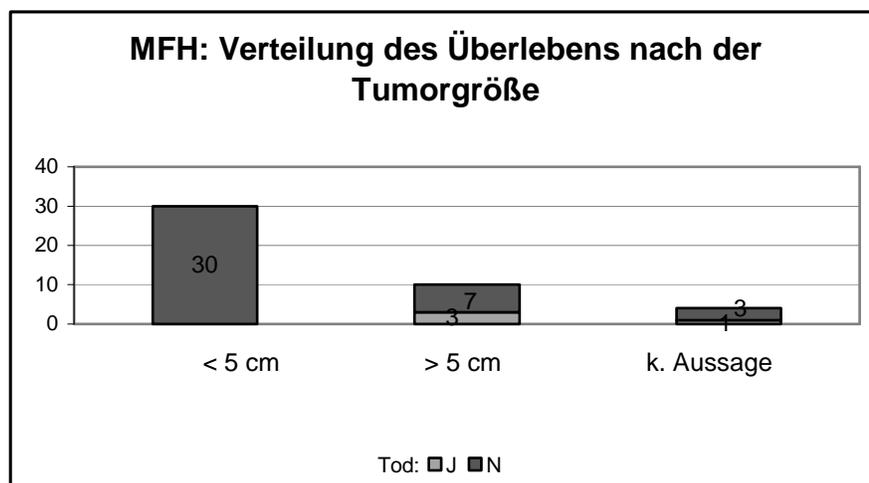


Abbildung 18: MFH nach Tumorgröße und Tod

Lymphknotenbefall

Alle fünf Patienten mit befallenen Lymphknoten (N1) zählten zur Gruppe der 10- bis 22-Jährigen und alle waren an den Extremitäten vom primären Tumorwachstum betroffen. Bei drei dieser fünf Patienten war der Tumor kleiner als 5 cm, bei den verbleibenden zwei Patienten größer als 5 cm. Alle Patienten dieser Gruppe erreichten die Vollremission. Jedoch bekam ein Patient ein kombiniertes Rezidiv und bei einem weiteren mußte eine Progression

verzeichnet werden. Alle 5 Patienten erhielten eine Chemotherapie. Die Response war schlecht: zwei Patienten gehörten zur Gruppe Progressive Disease, ein Patient war ein Nonresponder und bei den anderen beiden war die Response nicht beurteilbar. Drei Patienten wurden radiotherapiert.

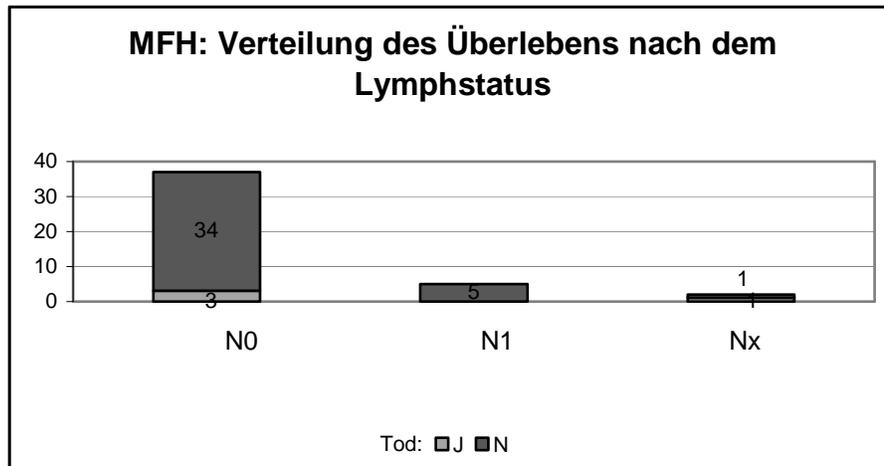


Abbildung 19: Tod und Lymphknotenstatus

3.2 Therapie

3.2.1 Chirurgie

23 Patienten wurden R0 reseziert, sie wurden also als postchirurgisches Stadium pT1 klassifiziert. Somit erreichten alle 23 die komplette Remission, es traten keine Ereignisse, also kein Rezidiv, keine Tumorprogression und kein Todesfall auf.

9 Patienten wurden postchirurgisch dem Stadium pT3a zugeordnet, es konnte also eine komplette Entfernung des Tumors nicht erfolgen (mikroskopische Reste). Unter diesen 9 Patienten wurde 1 Lokalrezidiv registriert. Ein anderer dieser Patienten lebt in stable disease.

8 Patienten hatten das postchirurgische Stadium pT3b. Es gab also noch makroskopische Tumorreste bzw. einen intraoperativen malignen Erguß. Hier gab es vier Ereignisse: Rezidive (2 Patienten) und Tumorprogression (2 Patienten). Bei den anderen Patienten konnte das postchirurgische Stadium nicht eindeutig beurteilt werden. Alle ein zweites Mal operierten Patienten erreichten die komplette Remission.

3.2.2 Die Radiotherapie

Alle 14 Patienten, die eine Radiatio erhielten, wurden auch chemotherapeutisch behandelt.

10 der 14 Patienten gehörten zur Altersklasse der 10 bis 22-Jährigen, ein Patient war älter als 22, zwei waren zwischen drei und zehn Jahren alt und einer jünger als drei Jahre. 11 Patienten waren somit älter als 10 Jahre, 3 Patienten jünger als 10 Jahre. Acht bestrahlte Patienten (57%) hatten als Primärlokalisierung die Extremitäten. Übrige Lokalisationen bei bestrahlten Patienten waren die Parameningealregion (ein Patient) und die Lokalisationsgruppe „Andere“ (fünf Patienten).

Zwei Stadium-IV-Patienten wurden radiotherapiert, das ist somit die Hälfte der Patienten in diesem Stadium. Von der Patientengruppe des Stadium III wurden vier Kinder – somit auch hier die Hälfte der Patienten dieses Stadiums – bestrahlt und aus dem Stadium II acht der insgesamt zwölf Patienten. Damit war der Anteil an bestrahlten Patienten im Stadium II mit 67% am höchsten. Nur ein Stadium-I-Patient bekam eine Radiatio.

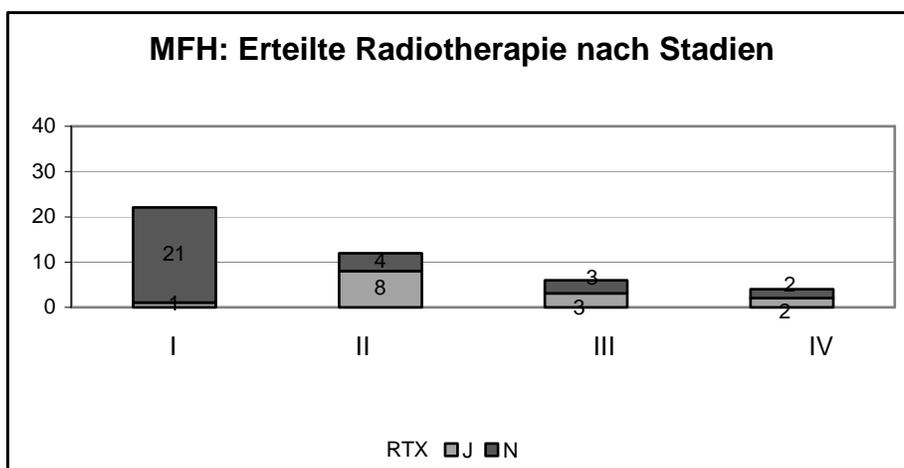


Abbildung 20: Radiotherapie der MFH nach Stadien

Die Tumorgröße schien kein Anlass zur Bestrahlung gewesen zu sein, denn sie variierte innerhalb dieser Gruppe von Patienten stark.

Von den 14 Patienten erreichten 12 die kompletter Remission. 7 Patienten leben in 1. Vollremission, 2 in 2. Vollremission und ein Patient lebt in stable disease. Zwei Patienten sind lost, zwei sind verstorben.

3.2.3 Die Chemotherapie

3.2.3.1 Medikation

VAIA

Die mit VAIA therapiert Patienten leben zum überwiegenden Teil in Vollremission (7 von 12). Ein Patient lebt in stable disease, ein weiterer ist lost-to-follow-up. Die verbleibenden 3 Patienten starben.

VACA

Vier der fünf mit VACA therapierten Patienten erreichten die komplette Remission, eine weiterer verstarb, ohne diese erreicht zu haben.

Intrathekal

Ein intrathekal chemotherapierter Patient hatte den Tumor im Kopf-Hals-Bereich an der okzipitalen Kopfhaut. Er lebt heute in erster Vollremission, eine Radiatio wurde nicht durchgeführt. Bei der Operation konnte der Tumor komplett entfernt werden, er wurde pT1 klassifiziert.

EVAIA

Eine Patient, der mit EVAIA therapiert wurde, ist lost-to-follow-up, er gelangte durch eine zweite, verstümmelnde Operation in Vollremission. Ein zweiter

Patient lebt in erster Vollremission, die er nach Tumorprogression durch Chemotherapie und Bestrahlung erreichte.

Cevaie

Die 11-Jährige Patientin litt an einem Tumor der Extremitäten, der postchirurgisch als Stadium I klassifiziert werden konnte. Sie wurde nicht radiotherapiert. Ohne Ereignis lebt diese Patientin heute in erster Vollremission.

3.2.3.2 Response

Es wurde bereits detailliert auf die Einteilung der Response eingegangen. Die Reaktion des Tumors auf die Chemotherapie wird beschrieben als Complete Response, Good Response, Poor Response, Objective Response, Progressive Disease (Non Response) und Stable Disease.

Complete Response

Bei einer Patientin konnte nach Chemotherapie kein Tumor mehr nachgewiesen werden. Sie trat im Alter von 14 Jahren in die CWS-81-Studie ein und hatte als Tumorlokalisierung die Extremitäten. Zunächst wurde sie biopsiert. Kurze Zeit später wurde die Chemotherapie mit der Kombination VACA begonnen. Nach Diagnosestellung während des Chemotherapiezyklus wurde die Patientin ein weiteres Mal operiert. Sie erreichte komplette Remission.

Good Response

Einen Tumorrückgang um $\frac{2}{3}$ konnte bei keinem Patienten verzeichnet werden.

Poor Response

Einen Tumorrückgang zwischen $\frac{2}{3}$ und $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Tumolvolumens konnte bei drei Patienten verzeichnet werden. Sie wurden nach dem Protokoll

der CWS-86, -91 und 96 behandelt und erhielten folgende Kombinationen: der 86-er-Patient erhielt im ersten Zyklus VAIA, im zweiten Zyklus eine andere Kombination. Der Patient des Protokolls 1991 erhielt im ersten Zyklus EVAIA, im zweiten VACA und ob er einen dritten Zyklus erhielt, ist nicht bekannt. Der dritte Patient (CWS-96) durchlief alle drei Zyklen mit VAIA. Zwei Patienten waren weiblich, ein Patient war männlich. Alle gehörten zur Alterklasse der zehn bis 22-Jährigen. Die beiden Mädchen hatten ihren Tumor im Bereich der Extremitäten lokalisiert, der Junge war im Bereich der Brustwirbelsäule betroffen (Lokalisation „Andere“). Zwei Tumoren wurden Stadium III klassifiziert, einer Stadium IV. Postchirurgisch waren sie pT3b beziehungsweise pT3a. Das bedeutet, der Tumor wurde nur inkomplett reseziert, oder es wurde nur eine Biopsie durchgeführt mit malignem Erguß in eine benachbarte Körperhöhle. Zwei Patienten gelangten in komplette Remission. Bei einem von ihnen kann keine Angabe gemacht werden, wie dies geschah, der zweite gelangte durch Chirurgie in komplette Remission.

Der dritte Patient, der die Vollremission nie erreichte, lebt in stable disease. Von den anderen beiden ist einer lost-to-follow-up, der zweite ist gestorben, nachdem er ein metastatisches Rezidiv bekam.

Non Response

Nachdem erst aufgrund des Studienprotokolls CWS-96 eine Untergliederung der Non-Responder in Objective Response und Progressive Disease erfolgte, die Studienpatienten jedoch aus allen vier bisher erfolgten Studien rekrutiert wurden, sollen unter diesem Punkt „Non-Response“ alle diejenigen Patienten beschrieben werden, die früher dem Stadium Non-Response zugeteilt worden wären. Die Patienten mit Progression werden jedoch weiter unten beschrieben. Dabei kommen drei Patienten aus der Studie CWS-86 und ein weiterer aus CWS-91.

Der jüngste dieser Patienten war zehn Jahre alt, gefolgt von einem 14-Jährigen und zwei 16-Jährigen und einem 24 Jahre alten Patienten. Die Lokalisationen waren mit zweimal Extremitäten und zweimal „Andere“ unterschiedlich verteilt. Zwei Patienten waren Stadium III, zwei Stadium IV klassifiziert.

Im ersten Zyklus wurde dreimal VAIA gegeben, im zweiten Zyklus daraufhin einmal VAIA und zweimal eine andere chemotherapeutische Kombination. Ein dritter Zyklus fand nicht statt. Ein Patient erhielt im ersten Zyklus EVAIA, im zweiten VACA und im dritten Carboplatin mit VP-16.

Zwei Patienten erhielten zusätzlich eine Radiotherapie, zwei wurden nicht bestrahlt. Bei einem Patienten mußte ein kombiniertes Rezidiv verzeichnet werden, bei zwei anderen kam es zur Tumorprogression.

Heute sind zwei Patienten verstorben und die beiden übrigen leben in Vollremission.

Tumorexpansion

Bei zwölf Patienten mußte eine Tumorexpansion unter Chemotherapie registriert werden. Diese Patienten waren alle deutsche Studienpatienten aus CWS 81 bis CWS 96. Drei waren weiblich, die restlichen neun männlich. Die Altersverteilung war stark gemischt, wobei die 10 bis 22-Jährigen mit 58% (sieben von zwölf) den größten Anteil ausmachten. Die Hälfte hatte den Tumor im Bereich der Extremitäten, die übrigen waren auf die einzelnen Lokalisationen verteilt: einmal Parameningeal, zweimal Kopf-Hals und dreimal andere Lokalisationen. Diese Patienten stammten ausschließlich aus Stadium I und II. Vier erhielten keine Radiotherapie, die übrigen acht wurden jedoch zusätzlich radiotherapiert. Von diesen Patienten ist keiner gestorben, sie erreichten alle Vollremission.

Nicht beurteilbar

Bei einem Patienten kann die Response nicht beurteilt werden. Grund dafür ist, dass die Chemotherapie zwar begonnen, auf Empfehlung der Studienzentrale jedoch abgebrochen wurde. Statt dessen wurde die Patientin ein zweites Mal operiert, hierbei gelang die R0-Resektion, durch die sie in Vollremission gelangte.

3.3 Die Vollremission

3.3.1 Patienten, die eine komplette Remission erreichten

Eine komplette Remission bezeichnet das vollständige Verschwinden des Tumors. 39 der 44 Patienten erreichten eine vollständige Remission. Vier Patienten erreichten keine vollständige Remission. Bei einem Patienten kann keine Aussage getroffen werden. 30 Patienten leben heute in erster Vollremission, zwei in zweiter Vollremission. Zwei Patienten sind verstorben, fünf Patienten wurden dem Status lost-to-follow-up zugeordnet, da eine aktuelle Meldung über ihren Zustand nicht mitgeteilt werden konnte. Drei von ihnen befanden sich zuvor jedoch in erster Vollremission.

Vier der Patienten, die eine Vollremission erreichten, hatten ein Rezidiv. Dabei hatte einer ein Lokalrezidiv, zwei hatten ein kombiniertes Rezidiv und einer ein Metastasenrezidiv. Zwei von ihnen sind gestorben, die anderen beiden leben in erster bzw. zweiter Vollremission. Sie erlangten die Vollremission durch die Chirurgie. Alle wurden chemotherapiert, wobei die Response schlecht ausfiel: nur ein Patient war ein Poor-Responder, die übrigen waren Non-Responder bzw. hatten sogar eine Progression unter Chemotherapie.

30 Patienten erlangten komplette Remission durch die Chirurgie, einer durch Chirurgie und Chemotherapie kombiniert. Bei drei Patienten wurde die Vollremission erreicht durch Chirurgie und Radiotherapie. Ein Patient erlangte diesen Zustand durch alle drei Arten der Therapie: Chirurgie, Chemotherapie und Radiotherapie. Bei vier Patienten kann keine Aussage getroffen werden, auf welche Weise sie in Vollremission gelangten.

3.3.2 Patienten, die keine vollständige Remission erreichten

Zwei Patienten erreichten keine vollständige Remission. Einer dieser beiden ist nach Tumorprogression gestorben, der andere lebt im Status „stable disease“. Ein Patient war männlich, gehörte in die Gruppe der 10 bis 22-Jährigen und wurde als Stadium III klassifiziert. Der andere Patient war weiblich. Diese Patientin war 24 Jahre alt und gehörte zum Stadium IV. Die Lokalisationen waren „Others“ (kleines Becken und Brustwirbelsäule). Beide Patienten erhielten eine Chemotherapie, wobei die Response mit einem Nonresponder und einem Poorresponder eher unbefriedigend ausfiel. Auch eine Radiotherapie wurde verabreicht.

3.4 Ereignisse

Ein Ereignis kann der Tod eines Patienten, ein Rezidiv oder die Tumorprogression sein. Von den 44 Patienten hatten 8 ein Ereignis.

Im Rahmen der CWS-Studie werden vier Arten von Rezidiven unterschieden. Es handelt sich dabei um das Lokalrezidiv, das kombinierte Rezidiv, das Lymphrezidiv und das metastatische Rezidiv. Das Lokalrezidiv ist definiert als Wiederauftreten des Tumors an der ursprünglichen Lokalisation sowie an den für diese Primärlokalisierung regionären Lymphknoten. Bei einem kombinierten Rezidiv werden zusätzlich zum Lokalrezidiv auch Fernmetastasen gefunden. Das Lymphknotenrezidiv beinhaltet diejenigen Rezidive, bei denen über die regionären Lymphknoten hinausgehende Lymphknoten erneut vom Tumorgeschehen betroffen sind. Bei einem metastatischen Rezidiv finden sich zusätzlich Fernmetastasen.

Unter Tumorprogression versteht man das fortschreitende Wachstum eines Tumors trotz Therapie.

Bei zwei Patienten (4%) mußte eine Tumorprogression verzeichnet werden. Einer dieser beiden Patienten ist gestorben, bei dem anderen konnte der Tumor unter Kontrolle gebracht werden. Dieser Patient lebt in Vollremission.

Bei vier Patienten (9%) traten Rezidive auf. Zwei von ihnen sind gestorben, die anderen beiden leben in 2. Vollremission.

Vier Patienten (11%) sind gestorben, einer lebt in stable disease und die verbleibenden drei leben in kompletter Remission.

Kein Patienten im Stadium I hatte ein Ereignis, die vier Patienten im Stadium IV hatten alle ein Ereignis. Drei dieser vier Patienten sind gestorben. Beide Stadium-III-Patienten mit Ereignis sind gestorben, einer von ihnen hatte zuvor ein kombiniertes Rezidiv. Die zwei Stadium-II-Patienten, bei denen ein Ereignis verzeichnet werden mußte, leben heute in Vollremission, einer in erster, der

andere in zweiter Vollremission. Der eine hatte ein Lokalrezidiv, der zweite ein kombiniertes Rezidiv.

5 Patienten erhielten eine Radiotherapie. Diese wurde bei zwei radiotherapierten Patienten vor dem Ereignis durchgeführt, bei zwei weiteren erst danach und beim letzten kann keine Aussage getroffen werden.

Alle hier beschriebenen Patienten erhielten eine Chemotherapie, wobei die Response bei der einen Hälfte gut, bei der anderen Hälfte nicht gut war.

3.4.1 Rezidive

Die Rezidive werden in Lokal-, kombinierte und metastastatische Rezidive untergliedert. Von den vier Rezidivpatienten hatte einer ein Lokalrezidiv, zwei ein kombiniertes Rezidiv und einer ein Metastasenrezidiv.

Drei dieser Patienten wurden nach dem Protokoll der CWS-81 behandelt, einer nach dem der CWS-91. Die Rezidivpatienten gehören alle in die Gruppe der 10 bis 20 Jahre alten Patienten: je ein Patient mit 10, 12, 14 und 20 Jahren. Nach der Geschlechterverteilung konnte man drei weibliche Patientinnen einem männlichen gegenüberstellen. Bei allen war der Tumor im Bereich der Extremitäten lokalisiert und gehörten damit zu den ungünstigen Lokalisationen. Die Stadieneinteilung war sehr unterschiedlich: zwei Patienten gehörten zum Stadium II, einer zum Stadium III und einer zum Stadium IV. Die beiden Patienten des Stadium III und IV hatten beide einen Tumor, der mehr als 10 cm im Durchmesser maß. Ein Stadium II Patient hatte eine Tumorgöße von weniger als 3 cm im Durchmesser, die Tumorgöße des anderen Patienten im Stadium zwei betrug 5-10 cm.

Alle vier Patienten erhielten Chemotherapie, auf die sie jedoch schlecht bis gar nicht ansprachen: ein Poor Responder, ein Non Responder und bei zwei Patienten mußte sogar eine Tumorexpanion unter Therapie verzeichnet werden. Sie erhielten alle lediglich zwei Chemotherapiezyklen, wobei den drei CWS-81-Patienten im ersten VAIA verabreicht wurde. Ein Patient erhielt VACA

mit zusätzlich Vincristin. Im zweiten Zyklus erhielt dieser Patient ebenfalls VACA, die anderen einmal VAIA und zweimal eine andere Kombination. Drei Patienten erhielten Radiotherapie, ein CWS-81-Patient jedoch nicht. Alle vier Rezidivpatienten wurden ein zweites Mal operiert, dabei waren drei Operationen verstümmelnd, die vierte (CWS-91) blieb organerhaltend. Dieser vierte Patient wurde noch weitere Male operiert. Zwei Patienten sind gestorben, die anderen leben.

Nachfolgende Tabelle gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Rezidivpatienten:

Tabelle 12: Rezidive

Eigenschaft	Patient 1 komb. R.	Patient 2 Lokalrezidiv	Patient 3 Metastasenr.	Patient 4 komb. R.
CWS-Studie	81	81	81	86
Alter	14	10	20	12
Geschlecht	w	m	w	w
Tumorgröße	> 10 cm	< 3 cm	> 10 cm	5-10 cm
Stadium	III	II	IV	II
Chemotherapie	VAIA Sonstiges	VAIA VAIA	VAIA Sonstiges	zusätzlich VCR VACA
Response	NR	TE	PR	TE
Radiotherapie	Nein	Ja, 32 Gy	Ja, 54 Gy	Ja, 48 Gy
2. OP	verstümmelnd	verstümmelnd	verstümmelnd	organerhaltend
Status	verstorben	in Vollremission	verstorben	in Vollremission
komplette Remission	durch Chirurgie	durch Chirurgie	durch alle 3 Therapiesäulen	durch Chirurgie

eigene Darstellung

3.4.2 Gestorbene Patienten

Von den 44 beobachteten Patienten sind vier Patienten gestorben. Sie wurden im Rahmen der CWS-81 (ein Patient) und CWS-86 (drei Patienten) behandelt. Die Verteilung männlicher zu weiblichen Patienten war 1 zu 3. Ebenso verhielt es sich mit der Altersverteilung: ein Patient unter 10 Jahren, die übrigen 3 Patienten waren über 10 Jahre alt. Die Lokalisationen stellten sich unterschiedlich dar: zwei Patienten waren an den Extremitäten betroffen, einer im Bereich Nicht-Blase-Prostata und ein Tumor wuchs im kleinen Becken. Die Tumoren imponierten durch besonderes Größenwachstum: drei hatten einen Durchmesser von mehr als 10 cm. Bei einem Tumor konnte keine Aussage getroffen werden. Alle vier Patienten erhielten eine Chemotherapie, wobei die Tumoren sehr schlecht darauf ansprachen. Bei einem Patienten konnte die Response nicht beurteilt werden, zwei Patienten waren Non-Responder, der letzte ein Poor-Responder. Zwei Patienten erhielten Radiotherapie. Bei zwei Patienten wurde eine nicht organerhaltende zweite Operation durchgeführt. Zwei der gestorbenen Patienten hatten ein Rezidiv, sie wurden im vorhergehenden Kapitel beschrieben. Ein Patient hatte eine Tumorprogression. Todesursache war bei allen vier Patienten der Tumor. Nur bei den zwei Rezidivpatienten konnte vorübergehend eine komplette Remission erreicht werden, bei einem nur durch Chirurgie, bei dem zweiten durch Chirurgie, Chemotherapie und Radiotherapie.

Einen zusammenfassenden Überblick gibt nachfolgende Tabelle.

Tabelle 13: gestorbene Patienten

Eigenschaft	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
CWS-Studie	81	86	86	86
Alter	1	14	24	20
Geschlecht	m	w	w	w
Tumorgröße	keine Aussage möglich	> 10 cm	> 10 cm	> 10 cm
Lokalisation	NBP	EXT	OTH	EXT
Stadium	IV	III	IV	IV
Chemo- therapie	VACA	VAIA Sonstiges	VAIA VAIA	VAIA Sonstiges
Response	NR	NR	NR	PR
Radio- therapie	Nein	Nein	Ja	Ja, 54 Gy
2. OP	Nein	Ja, ver- stümmelnd	Nein	Ja, ver- stümmelnd
Status	verstorben	verstorben	verstorben	verstorben
komplette Remission	nicht erreicht	erreicht durch Chirurgie	nicht erreicht	erreicht durch Chirurgie, Radio- und Chemo- therapie

eigene Darstellung

3.3.3 Patienten mit Tumorprogression

Insgesamt wurde bei zwei Patienten eine Tumorprogression registriert.

Eine 24-Jährige Patientin hatte einen Tumor im kleinen Becken. Bei Aufnahme in die Studie wurden Lungenmetastasen festgestellt. Sie wurde somit als Stadium IV klassifiziert. Die einzige durchgeführte Operation war lediglich eine Teilresektion, ein R0-Status konnte nicht erreicht werden. Im darauffolgenden Monat wurde eine Chemotherapie mit VAIA begonnen, die im zweiten Zyklus wegen Tumorprogression jedoch umgestellt wurde auf Vincarpi. Einige Monate später wurde ein Therapieerfolg durch Radiotherapie versucht, doch die Patientin starb bereits zwei Monate später, ohne eine Vollremission erreicht zu haben.

Die zweite Patientin war zehn Jahre alt, als sie in die Studie der CWS-91 aufgenommen wurde. Sie hatte einen Tumor am linken Arm, im distalen Teil der Ulna. Er hatte eine Größe von 3 bis 5 cm im Durchmesser. Die erste Operation war armerhaltend, dadurch verblieben jedoch noch makroskopische Tumorreste. Dadurch, dass die richtige Diagnose MFH erst wesentlich später gestellt werden konnte, wurde die Therapie mit drei aufeinanderfolgenden Chemotherapieblöcken fortgesetzt. Es fanden dabei EVAIA, VACA und schließlich im letzten Block Carboplatin mit VP-16 Anwendung. Dieser letzte Zyklus wurde jedoch auf Wunsch der Patientin abgebrochen, da es unter der Chemotherapie zu einer Tumorprogression gekommen war. Eine Radiotherapie wurde nicht durchgeführt. Nach Abbruch der Chemotherapie wurde eine zweite Operation durchgeführt, bei der es jedoch nur zu einer Teilresektion kam. Bei der dritten und letzten Operation konnte schließlich ein R0-Zustand erreicht werden. Die Patientin lebt heute in Vollremission.

3.5 Besondere Patientengruppen

Besonderes Augenmerk liegt bei den jungen Patienten und bei denen, die zum Stadium III gehören. Auch die als weniger aggressiv beschriebenen angiomatoiden MFH werden hier beschrieben.

3.5.1 Fallbeschreibung: connatales MFH

Dieser männliche Patient wurde in die CWS-96 Studie aufgenommen. Bei ihm wurde bereits intrauterin ein Wachstum am Herzen festgestellt. Nach seiner Geburt lehnten die Eltern jegliche Therapie ab. Er wurde zwei Monate alt. Bei der durchgeführten Biopsie wurde der Tumor entnommen und ein malignes fibröses Histiozytom diagnostiziert. Lymphknoten waren nicht betroffen, ebensowenig wurden Fernmetastasen gefunden.

In der Literatur wird ein connatales MFH nicht erwähnt. Allgemein gilt die Aussage: je jünger ein Patient desto günstiger die Prognose. Dies kann bei diesem Patienten nicht bestätigt werden. Allerdings ist es schwierig, aufgrund eines Patienten auf alle „unter Einjährigen“ zu schließen. Die intrakardiale Lokalisation birgt zudem kardiovaskuläre Probleme.

3.5.2 Patienten unter drei Jahren

Zwei Patienten gehörten in die Gruppe der älter als ein Jahr und höchsten drei Jahre alten Patienten. Beide waren nur ein Jahr alt und männlichen Geschlechts.

Der erste wurde im Rahmen der CWS-81 therapiert. Bei ihm trat der Tumor im Bereich Nicht-Blase-Prostata auf. Er gehört zu den Patienten im Stadium IV. Über die Tumorgröße kann keine Aussage getroffen werden. Eine Chemotherapie wurde mit VACA durchgeführt, jedoch ohne Ansprechen des

Tumors. Darum fand nur ein Zyklus statt. Er wurde nicht bestrahlt und nicht operiert. Er starb im Alter von zwei Jahren am Tumorgeschehen.

Der Zweite wurde nach der Protokoll der CWS-96 behandelt. Bei ihm wurde ein malignes fibröses Histiozytom am Rücken –paravertebral– gefunden. Er wurde dem Stadium II zugeordnet. Er wurde sowohl lokal am Tumorgeschehen als auch an den regionären Lymphknoten reseziert. Der Tumor war kleiner als 3 cm im Durchmesser, Lymphknoten waren nicht infiltriert. Es folgte eine Radiotherapie mit 32 Gray. Bei ihm wurden drei Chemotherapieblöcke mit VAIA durchgeführt, es kam jedoch zur Tumorprogression während dieser Therapie. Nach einer weiteren Operation lebt der Patient heute in Vollremission.

3.5.3 Stadium-III-Patienten

Patienten im Stadium III sind insofern von besonderem Interesse, als bei ihnen der Tumor nur inkomplett reseziert wurde oder sich ein maligner Erguß in eine benachbarte Körperhöhle ereignete. Hier sind die angewendeten Therapien und die Prognose von entscheidender Bedeutung.

Von den 44 beobachteten Patienten befinden sich sechs im Stadium III. Sie wurden alle nach der deutschen CWS-Studie therapiert, es war kein italienischer Patient der Partnerstudie unter ihnen. Dabei wurden sie im Rahmen der CWS-81 (ein Patient), -86 (zwei Patienten), -91 (ein Patient) und 96 (2 Patienten) behandelt. Zwei von ihnen waren männlich, die übrigen vier weiblich. Ein Patient war 11 Jahre alt. Die übrigen waren sich vom Alter her sehr ähnlich: dreimal 14, einmal 16 und einmal 17 Jahre. Bei 4 Patienten war der Tumor an den Extremitäten lokalisiert und bei zwei weiteren Patienten an der Lokalisation „Andere“. Die Tumoren waren von variabler Größe. Alle Patienten erhielten Chemotherapie. Die Response stellte sich sehr unterschiedlich dar: bei einem Patienten konnte eine komplette Response registriert werden. Zwei Patienten waren Poor Responder, zwei Non Responder. Bei einem Patienten war die Response nicht beurteilbar. Drei Patienten wurden radiotherapiert in der Dosis von 45, 48 und 60 Gy. Eine

zweite Operation wurde bei fünf Patienten durchgeführt, drei davon waren organerhaltend, zwei waren verstümmelnd. In komplette Remission gelangten genau diese fünf Patienten.

Insgesamt lässt sich folgendes zusammenfassen: Zwei Patienten sind lost-to-follow-up, ein Patient lebt in stable disease, ein Patient ist gestorben und zwei leben in Vollremission.

Nicht in Vollremission gelangten ein männlicher Stadium III Patient. Er wurde bereits mit Rezidiv in die Studie aufgenommen. Eine Chemotherapie wurde mit dem Ergebnis „Poor Response“ verabreicht. Auch eine Radiotherapie wurde durchgeführt. Dieser Patient lebt in stable disease.

3.5.4 Angiomatoides malignes fibröses Histiozytom

Bei neun Patienten wurde der Subtyp „angiomatoides MFH“ diagnostiziert. Sie alle waren deutsche Studienpatienten der CWS 86 (ein Patient), 91 (vier Patienten) und 96 (vier Patienten). Vier von ihnen waren männlich, die übrigen fünf weiblich. Vier Patienten gehörten zur Altersklasse der 3 bis 10 Jahre alten Patienten, die anderen in die der 10 bis 22 Jahre alten. Nur ein Patient hatte den Tumor primär am Stamm lokalisiert, die anderen acht hingegen an den Extremitäten. Nur ein Patient hatte bei Therapiebeginn bereits Metastasen, so dass er zum Stadium IV eingeordnet wurde. Die anderen Patienten gehörten zum Stadium II (2 Patienten) und I (6 Patienten). Lediglich ein Patient hatte einen 5 bis 10 cm großen Tumor, ansonsten wurden nur Tumoren diagnostiziert, die kleiner als 5 cm im Durchmesser waren (4 Patienten < 3 cm, 3 Patienten 3-5 cm). Bei einem Patienten konnte die Tumorgöße nicht bestimmt werden. Nur zwei Patienten erhielten eine Chemotherapie, deren Response jedoch negativ ausfiel. Als einziger Patient erhielt einer der beiden chemotherapierten eine Radiotherapie. Alle Patienten wurden organerhaltend operiert, lediglich bei den beiden mit Chemotherapie wurden weitere Operationen durchgeführt. Ersterer bekam ein kombiniertes Rezidiv, beim

Zweite kam es zur Tumorprogression. Heute leben alle Patienten in Vollremission, lediglich ein Patient ist lost.

4. Diskussion

4.1 Die Risikofaktoren

4.1.1 Grading

Da viele MFH nicht histopathologisch gegradet werden, lässt sich eine eindeutige Relevanz nicht darstellen.

Die in der Literatur als niedrig-maligne oder borderline Tumoren bezeichneten MFH vom angiomatoiden Typ (13) bestätigen jedoch ihre Charakterisierung sowie die Aussage bezüglich ihrer günstigen Prognose. Von den 9 Patienten mit diesem Subtyp erreichten alle die Vollremission. Trotzdem kann auch bei diesem Subtyp eine Metastasierung auftreten. Ein Patient dieser Untersuchung bekam ein kombiniertes Rezidiv und bei einem weiteren dieser 9 Patienten mit angiomatoidem MFH wurde eine Tumorprogression festgestellt. Dies bestätigt, dass auch der angiomatoide Subtyp eine eindeutig maligne Entität darstellt, wie Chow, L. T., Allen, P. W. et al. in einem Fallbericht darstellen (7). Allerdings verstarben von den Patienten der CWS keiner aus dieser Gruppe. Laut Literatur manifestiert sich das angiomatoide MFH bevorzugt bei Kindern (13). Diese Aussage kann durch die hohe Zahl der angiomatoiden MFH unter den histopathologisch gegradeten Entitäten (9 von 19 = 47%) dieser Untersuchung bestätigt werden.

Eine ungünstige Prognose scheinen G4-Tumoren zu haben. Nachdem in dieser Studie jedoch ausschließlich ein Patient diesem Malignitätsgrad angehörte, lässt sich nicht abschließend beurteilen, welcher Risikofaktor sich am stärksten auf den Krankheitsprozess auswirkte.

4.1.2 Alter

In der Altersklasse der ein bis drei Jährigen überlebte lediglich einer von zwei Patienten. Daraus kann man schließen, dass ein junges Alter nicht uneingeschränkt positiv zu bewerten ist. Allerdings gehörte der verstorbene Patient dieser Altersklasse zum Stadium IV, welches prinzipiell mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist (siehe unten). Außerdem kann aufgrund eines verstorbenen Patienten aus einer Gruppe von 2 Patienten nur schwerlich auf die Grundgesamtheit geschlossen werden.

Das beste Überleben konnte in der Gruppe der 3- bis 10-Jährigen festgestellt werden. Alle Patienten erreichten die Vollremission. Dieses Alter scheint sich somit prognostisch günstig auszuwirken.

In der Altersklasse der 10 bis 22 Jahre alten Patienten wurden 6 der insgesamt 8 Ereignisse verzeichnet. Somit hatten 22% der Patienten (6 von 27) dieser Altersklasse ein Ereignis. Alle Rezidivpatienten entspringen dieser Altersgruppe. Auf den ersten Blick scheint diese Gruppe deswegen besonders risikobehaftet zu sein. Doch scheint sehr logisch, dass in dieser Gruppe die meisten Ereignisse auftreten wenn man bedenkt, dass sich in dieser Altersklasse auch mehr als die Hälfte aller Patienten (61%) befinden.

Bezogen auf die älteren Patienten kann die Aussage aus der Literatur bestätigt werden: die Patientin in der Gruppe der über 22-Jährigen verstarb.

Somit wurden Todesfälle in allen Altersgruppen mit Ausnahme der 3- bis 10-Jährigen festgestellt.

Fasst man die vier Altersklassen zu den zwei Gruppen der unter bzw. über 10-Jährigen zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

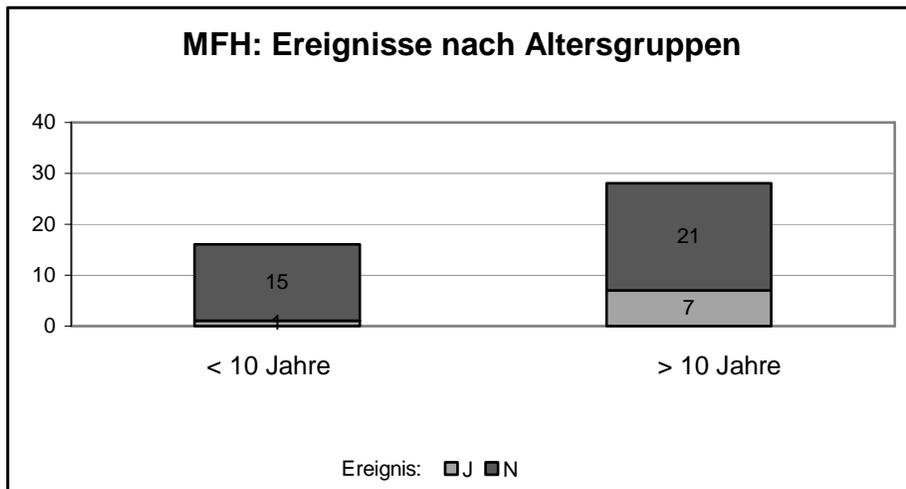


Abbildung 21: MFH nach Altersgruppen und Ereignis

Diese Gruppierung erscheint darum sinnvoll, da sich bei der geringen Anzahl des Patientenkollektivs teilweise in einer Altersklasse nur wenige Patienten befanden. Um eine Tendenz ablesen zu können, wurden diese Altersklassen gebildet.

Bei den insgesamt 15 unter 10-Jährigen fanden sich keine Ereignisse. Bei den über 10-Jährigen wurden jedoch 7 Ereignisse unter 29 Patienten registriert. Hierbei fällt deutlich ein positives Ergebnis zugunsten der jüngeren Patienten auf, so dass die Aussagen in der Literatur bestätigt werden können.

Das Alter scheidet damit als prognostischer Risikofaktor nicht aus. Er scheint aber hinsichtlich anderer prognostischer Faktoren nicht die wichtigste Rolle zu spielen. Im Vergleich zu den MFH bei den Erwachsenen verhalten sich die kindlichen MFH wesentlich gutartiger und zeigen damit eine bessere Prognose als bei den Erwachsenen (8, 52).

4.1.2 Geschlecht

Die männlichen Patienten hatten insgesamt ein besseres Survival als die weiblichen Patienten (Tod bei einem männlichen gegenüber drei weiblichen Patienten). Dieser zunächst auffallende Vorteil relativiert sich jedoch angesichts der Tatsache, dass sich bei den männlichen Patienten 12 in Stadium I befanden, 7 in Stadium II, 2 in Stadium III und lediglich 1 Patient in die Hochrisikogruppe des Stadium IV. Demgegenüber befanden sich bei den weiblichen Patienten weniger in Stadium I und II, jedoch mehr Patientinnen in Stadium III und IV. Das Stadium als Risikofaktor wird weiter unten ausführlich diskutiert. Trotzdem liegt auf der Hand, dass Stadium I und II prognostische Vorteile gegenüber Stadium III und IV haben.

Aufgrund dieser Überlegungen ist es fraglich, ob das Geschlecht als prognostisch relevanter Faktor gezählt werden sollte. Mit einem p-Wert von 0,45 liegen die Daten gerade noch im relevanten Bereich ($p=0,5$), wobei man sich aufgrund der geringen Fallzahlen nicht ausschließlich auf statistisch errechnete Werte verlassen sollte.

Zu dem Ergebnis, das Geschlecht spiele keine Rolle, kam auch Swamy et al. bei der Untersuchung von 6 Patienten mit meningealem MFH.

4.1.4 IRS-Stadien

Das exzellente Ergebnis der Stadien I und II mit Survivalraten von jeweils 100% bestätigt deren in der Literatur vielfach genannte gute Prognose. So ergeben sich bei Copron, Black, Raney, Pollock, Lally und Andrassi (9) geschätzte 5-Jahres Survivalraten von 85% für Stadium I, 87% für Stadium II, 53% für Stadium III und 0% für Stadium IV.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich die Stadien I und II positiv auf die Prognose auswirken. Diesem Ergebnis trägt das Therapieschema für Non-RMS-Tumoren Rechnung. Hierbei werden die Stadium-I-Tumoren ausschließlich chirurgisch angegangen, jedoch keine Radio- oder Chemotherapie durchgeführt. Für die Tumoren im Stadium II ist grundsätzlich zusätzlich zur operativen Therapie auch eine Radiotherapie vorgesehen, eine Chemotherapie im Fall eines höheren Malignitätsgrades.

Im Stadium III konnte ein Survival von 75% erreicht werden. Dies war besser als die Ergebnisse von Copron, Black, Raney, Pollock, Lally und Andrassi.

Als prognostisch ungünstig erweist sich dagegen das Stadium IV mit einem Survival von lediglich 25%.

Die Klassifizierung der Stadien nach IRS gehört zu den wichtigsten prognostischen Risikofaktoren (9).

4.1.5 Lokalisation

MFH treten gerne an den Extremitäten auf (9, 10, 11, 30, 43, 52, 61). Bei 5 Ereignissen unter 25 Patienten scheint diese Lokalisation besonders risikobehaftet zu sein. Allerdings liegt auf der Hand: wenn über die Hälfte der Patienten an den Extremitäten betroffen waren, werden sich die meisten Ereignisse auch hier finden lassen. Bei einer Untersuchung von 107 MFH-

Patienten im Alter von 11 bis 92 Jahren fand Shinjo (44) eine bessere 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, deren Tumor im Bereich der Extremitäten lokalisiert war gegenüber denjenigen mit den Lokalisationen Stamm, Kopf oder Hals.

Bei den Lokalisationen Kopf-Hals und parameningealer Sitz traten keine Todesfälle auf. Diese Lokalisationen scheinen prognostisch günstig zu sein. Tracy, Neifeld, DeMay und Salzberg (52) berichten über 2 Patienten mit MFH im Bereich des Halses. Auch sie konnten bei dieser Lokalisation Vollremission erreichen, ein Lokalrezidiv oder Metastasen traten über 4 Jahre hinweg nicht auf.

Ob die Lokalisation Nicht-Blase-Prostata tatsächlich sehr ungünstig ist, lässt sich aufgrund der geringen Patientenzahl (n=1) nicht beurteilen. Dillon, Maurer, Jenkins, Krummel, Parham, Webber und Salzberg berichten in einer prospektiven Studie über die Metastasierung aller abdominellen MFH bereits bei Diagnosestellung.

Eine Lokalisation in den Bereichen Extremitäten, Parameningeal und Kopf-Hals scheinen sich hier prognostisch günstig auszuwirken.

4.1.6 TNM-Status

Die Tumorgröße korreliert positiv mit einer ungünstigen Prognose. Je größer der Tumor, desto schlechter das Outcome. Dieses Ergebnis ist erwartungsgemäß, da in diverser Literatur und anderen Studien oder Fallbeobachtungen ähnliches berichtet wird. So beobachteten Copron, Black, Raney, Pollock, Lally und Andrassy (9) über Survivalraten von 95% für unter 5 cm große Tumoren und stellten dem gegenüber ein Survival von 45% für große Tumoren (> 5 cm). Ebenso assoziierten Cole, Magee, Gianoulis und Rogers (8) ein schlechtes Outcome bei großen, tief und proximal gelegenen Tumoren. Ähnliches berichten McGrory, Pritchard, Arndt, Nascimento, Remstein und

Rowland bei der Beobachtung von 86 unter 18jährigen mit Non-RMS-Sarkom: es wurde eine schlechte Prognose bei den Patienten beobachtet, die einen Tumor mit einer Größe von über 5 cm im Durchmesser hatten. Bei Erwachsenen oder älteren Jugendlichen kann die Grenze zur schlechteren Prognose auch bei 10 cm Durchmesser liegen (44). Pezzi, Rawlings, et al. berichten in einer Beobachtung von 227 Erwachsenen MFH-Patienten folgende Survivalraten: 82% bei einem Tumor unter 5 cm, 68% bei einer Größe von 5-10 cm und 51% bei über 10 cm großen Tumoren (34). Sie beschreiben die Tumorgöße als einen wichtigen prognostischen Indikator. Zagars, Mullen und Pollack stellten die Tumorgöße als nicht signifikanten Indikator bezüglich der lokalen Kontrolle dar. Hinsichtlich der metastatischen Kontrolle jedoch befanden auch sie die Tumorgöße als prognostisch relevant (58).

Der Lymphknotenstatus scheint hingegen prognostisch nicht relevant zu sein, da 3 der 4 verstorbenen Patienten keinen Lymphknotenbefall hatten (N0). Auch fehlen in der Literatur adäquate Informationen.

4.2 Therapie

4.2.1 Chirurgie

Durch eine erfolgreiche Tumorsektion kann eine exzellente Prognose erzielt werden. In diverser Literatur wird die Chirurgie als Therapie der Wahl oder Schlüsselement beschrieben (8, 9, 10, 31, 37, 60). Dabei erachten die meisten Autoren die weiträumige Exzision als grundlegend für das Outcome. Eine endoskopische Entfernung gilt als nicht ausreichend sicher.

Diesen Meinungen und Erfahrungen entspricht das Protokoll der CWS-Studien. Die Richtlinien für eine R0-Resektion wurden bereits beschrieben. Für die Richtigkeit dieses Vorgehens spricht das gute Ergebnis dieser Gruppe von Patienten: alle leben in Vollremission, keine Rezidive, keine Progression, kein Todesfall. Alle Patienten gehörten zum postchirurgischen Stadium pT1, was zusätzlich zur makroskopisch und auch mikroskopisch kompletten Resektion ein organbegrenztetes Tumorwachstum definiert. Eine R0-Resektion könnte auch dann vorkommen, wenn der Tumor nicht mehr nur innerhalb der Organgrenzen wächst. Diese Patienten wären dann pT2. Unter den beobachteten MFH-Patienten befand sich jedoch kein solcher pT2-Patient. Dies bedeutet, dass nur solche Patienten eine R0-Resektion erhielten, bei denen frühzeitig mit der Therapie begonnen wurde. Daraus wird die Wichtigkeit einer frühzeitig begonnenen, adäquaten Therapie ersichtlich, welche Tumorpatienten optimal an speziell darauf eingerichteten Zentren angeboten werden kann.

4.2.2 Radiotherapie

Bezüglich der Rolle der Radiotherapie in einem multimodalen Therapiekonzept gibt es in der Literatur verschiedene Meinungen. Die Meinung, eine adjuvante Radiotherapie „may be helpful“ steht der Aussage gegenüber, die Radiotherapie sei kein von keinem großen Nutzen bei der Behandlung von MFH.

Copron, Black, Raney, Pollock, Lally und Andrassy (9) fanden heraus, dass das Survival nicht durch die Radiotherapie verbessert werden konnte, wobei allerdings die Radiatio in ihrer Untersuchung hauptsächlich bei nicht operablen, high-grade Tumoren Anwendung fand.

Zagars, Mullen und Pollack (58) erachten die Kombination von Operation mit tumorfreien Rändern und Radiatio als Behandlungskonzept der Wahl.

Cole, Magee, Gianoulis und Rogers (8) wendeten die Radiatio dann zusätzlich zur Chirurgie an, wenn das Risiko eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen bei einzelnen Patienten besonders groß war. Auch McGrory, Pritchard, Arndt, Nascimento, Remstein und Rowland bestrahlten nur ausgewählte Patienten (30).

Tracy, Neifeld, DeMay und Salzberg erreichten bei 2 Patienten Rezidivfreiheit durch Kombination von Chirurgie und Radiatio, bei einem dieser beiden Patienten noch zusätzlich kombiniert mit Chemotherapie.

Eine genaue Aussage über den Wert der Strahlentherapie konnten Raney, Allen, O'Neill, Handler, Uri und Littman (37) nicht treffen. Sie schlagen vor, dieselben Richtlinien, die für die Bestrahlung anderer Weichteilsarkome bei Kindern gelten, anzuwenden.

Dillon (10) hält multimodale Therapiekonzepte, bestehend aus Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie für die Methode der Wahl bei nicht vollständig resezierten Tumoren oder bei Patienten mit schlechter Prognose.

Im Rahmen des CWS-96 Protokolls ist eine Bestrahlung nur für Risikopatienten vorgesehen. Diese sind Patienten im Stadium II und III. Für das Stadium IV gelten besondere Richtlinien. Die Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit

ausgewertet werden, wurden allerdings nicht nur nach dem Protokoll der CWS-96, sondern auch nach früheren Studienprotokollen behandelt. Darum wurden teilweise individuell unterschiedliche Therapiemodalitäten angewandt. Die Individualität der Therapie wiederum gehört zu den obersten Zielen der CWS-Studie.

Ein Drittel der hier ausgewerteten Patienten erhielten eine Radiotherapie in unterschiedlicher Dosis. Alle bestrahlten Patienten wurden zudem chemotherapiert. Das Survival der radiotherapierten Patienten beträgt 71% (10 von 14). Geht man davon aus, dass die beiden Patienten mit dem Status „lost“ ebenfalls leben, so erhält man eine Überlebensrate von 86%. Ein Patient lebt in stable disease, lediglich 2 sind gestorben.

Ebenso wie in der Literatur beschrieben wurden auch hier ausschließlich Risikopatienten bestrahlt: überwiegend große Tumoren und ausschließlich Patienten aus den Stadien II bis IV, jedoch keiner des Stadium I.

2 der 8 radiotherapierten Stadium-II-Patienten (nach der Operation waren noch mikroskopische Tumorreste vorhanden) konnten durch eine Kombination von Radiotherapie und Chirurgie in komplette Remission gebracht werden.

Von den 3 Stadium III Patienten, die eine Radiotherapie erhielten, erlangten 2 die komplette Remission. Bei einem von ihnen gelang dies durch Radiotherapie kombiniert mit Chirurgie.

Im Gegensatz zu den von Copron et al. (9) herausgegeben Schlussfolgerungen muss hier eher der Wert der Radiotherapie betont werden. Die überaus positiven Überlebensraten sprechen für sich. Einschränkend ist allerdings daran zu erinnern, dass alle Patienten zusätzlich chemotherapiert wurden. Eine eindeutige Zuordnung, welcher Therapie der Erfolg zuzuordnen ist, lässt sich nicht angeben. Radiologische Kontrolluntersuchungen wurden teilweise erst nach Abschluss beider Therapien durchgeführt.

4.2.3 Chemotherapie

Die Bedeutung der Chemotherapie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Chemotherapie verspricht keinen Vorteil und die Metastasierung kann durch chemotherapeutisches Vorgehen nicht unter Kontrolle gebracht werden (58). Auch Copron,... (9) konnten das Survival durch Chemotherapie nicht verbessern. Picci, Bacci, et al. (35) verglichen MFH am Knochen mit Osteosarkomen hinsichtlich ihrer Response auf die Chemotherapie und errechneten eine statistisch signifikant schlechtere Response der MFHs auf die Chemotherapie als die Osteosarkome. Tetu, Lacasse, et al. bezeichnen die MFH als chemotherapieresistent (50).

Dies steht der Aussage von Heeten et al. gegenüber, die die Bedeutung der primären Chemotherapie betonen, allerdings nicht bei der angiomatoiden Form des MFH. Raney,... (37) erscheint Adriamycin ein Medikament mit gutem Erfolg zu sein, verweist aber gleichzeitig auf das Fehlen adäquater literarischer Information. Shah und Craver (43) berichten von einem 9-Jährigen, der operiert, radiotherapiert und chemotherapiert wurde und trotzdem ein Lokalrezidiv bekam. Dieses konnte durch eine Chemotherapie mit Ifosfamid und Etoposid behandelt werden, so dass er in komplette Remission gelangte. Die Autoren schlagen deshalb eine Therapie mit diesen Medikamenten vor. Ham, Hoekstra, et al. (18) untersuchten die Response auf hochdosierte Chemotherapieanwendungen (auf Methotrexat basierend) von MFH am Knochen und konnten die Prognose der neoadjuvant chemotherapierten Patienten entscheidend verbessern. Earl, Lockwood, et al. (12) konnten bei einem Kind Tumorfreiheit durch prae- und postoperative Chemotherapie erreichen. Bisogno (4) empfiehlt eine Chemotherapie dann, wenn zu Beginn der Therapie keine komplette chirurgische Resektion möglich ist.

Diesen positiven wie negativen Meinungen bezüglich der Chemotherapie stehen folgende Untersuchungsergebnisse der CWS-Patienten gegenüber:

1. Die Response der MFH-Patienten war überwiegend nicht befriedigend

2. Wurde die Chirurgie immer als Therapiemedium der Wahl gesehen und somit versucht, einen operablen Tumor auch auf diese Weise zu therapieren. Patienten wurden nie ausschließlich chemotherapiert, so dass ein Therapieerfolg in der Regel auf die Operation zurückzuführen ist, höchstens als Produkt der Kombination der drei Säulen der Therapie.

Einmal konnte eine Complete Response festgestellt werden, allerdings wurde während des Chemo-Zyklus´ eine Resektion durchgeführt, so dass offen bleibt, ob die Patientin tatsächlich auf die Chemotherapie reagierte oder ob der Tumorrückgang auf die Chirurgie zurückzuführen ist.

Von den drei Poor Respondern lebt 1 Patient in stable disease. Hier konnte also die Chemotherapie den Tumor zwar am weiteren Wachstum hindern, jedoch nicht völlig eindämmen. Der zweite Poor Responder gelangte durch chirurgische Maßnahmen in Vollremission. Beim dritten entwickelte sich ein metastatisches Rezidiv, an dem er verstarb.

Es gab 4 Nonresponder, von denen 2 gestorben sind und 2 in Vollremission (jedoch nicht durch Chemotherapie) leben. Bei 12 Patienten kam es zur Tumorexansion unter Chemotherapie.

Diese Daten wurden im Kapitel Ereignisse ausführlich dargestellt. Sie wurden nur noch einmal wiederholt, um kurz die Response zusammenzufassen und die Ergebnisse zu verdeutlichen.

Die Chemotherapie scheint für den Therapieerfolg von keiner Bedeutung zu sein. In der Kaplan-Meier-Kurve zum Vergleich des Survival der chemotherapierten und der nicht chemotherapierten Patienten ist das Überleben der nicht chemotherapierten Patienten sogar besser! Auch bei Darstellung der Kurve des ereignisfreien Überlebens ergibt sich ein vergleichbares Bild. Allerdings darf man sich davon nicht irreführen lassen. Denn die nicht chemotherapierten Patienten hatten von Anfang an eine bessere Prognose, und natürlich stellen sich in solchen Fällen weniger Ereignisse ein als bei Hochrisikopatienten.

Die Gründe, eine Chemotherapie durchzuführen um eine Remission zu erreichen liegen im gehäuftem Auftreten verschiedener als riskant eingestufte Parameter. Diese wurden bereits diskutiert. Im Bezug auf die chemotherapierten Patienten spielt folgendes eine Rolle:

1. das Alter: 18 chemotherapierte Patienten waren über 10 Jahre alt, nur 7 jünger.
2. das Grading: nur 4 niedrig eingestufte G1 (2 Patienten) und G2 (2 Patienten) Tumoren, die anderen höher gegradet bzw. nicht klassifizierbar.
3. das IRS-Stadium: 4 von 4 Stadium IV Patienten, 6 von 7 Stadium III Patienten, 9 von 12 Stadium II Patienten und 6 von 22 Stadium I Patienten. Dabei wird deutlich, dass die überwiegende Mehrheit der Stadium I Patienten nicht chemotherapiert wurde.
4. die Lokalisation: 21 Patienten mit ungünstige Lokalisationen, 4 mit günstigen. Hier wurde also versucht, bei ausgewählten Patienten den Therapieerfolg zu ermöglichen.

Daraus lässt sich zusammenfassend sagen, dass man natürlich gewillt ist, alles nur Mögliche zu tun, um ein Kind vor dem Tod zu bewahren. Inwiefern die Chemotherapie nützlich und erforderlich ist, lässt sich aus diesen Daten schwer beurteilen.

4.3 Remission

4.3.1 Komplette Remission

Die komplette Remission beschreibt den Zustand nach vollständiger Elimination eines Tumors. Das Erreichen und Erhalten dieses Status ohne Ereignis ist grundsätzlich Ziel jeder Tumorthherapie. Nach längerer Beobachtungszeit ist dieser Status mit einer Heilung gleichzusetzen.

41 von 44 (93%) Patienten erreichten die komplette Remission. Ein Großteil von ihnen ausschließlich durch die Chirurgie (30 von 41), teilweise kombiniert mit Chemotherapie (1 Patient von 41) oder Radiotherapie (3 Patienten von 41). 12% der Patienten in kompletter Remission (5 Patienten), hatten darauffolgend ein Ereignis: darunter waren 4 Rezidive (2 davon gestorben) und 1 Tumorprogression.

Bei der Diskussion der einzelnen Risikofaktoren und bei der Therapie wurden die Patienten, die in komplette Remission gelangten, bereits erwähnt und dienten als Grundlage für die Bewertung der genannten Punkte.

4.3.2 Keine komplette Remission

Zwei Patienten konnten die komplette Remission nicht erreichen Sie wurden ausführlich im Kapitel Ergebnisse beschrieben.

Diese Patienten gehörten zu den über 10-Jährigen, die insgesamt ein schlechteres Survival hatten. Dieser Altersgruppe wird ein höheres Risiko zugesprochen.

Beide Patienten hatten ungünstige Lokalisationen.

Außerdem gehörte einer zum Stadium III und der andere zum Stadium IV. Diese Stadien gelten als besonders risikoreich.

Ein Patient ist gestorben und der zweite lebt in stable disease.

Anhand der beschriebenen Risikofaktoren wird deutlich, dass jeder Patient individuell unterschiedliche Kombinationen risikoreicherer oder risikoärmerer Faktoren mit sich bringt. Grundsätzlich kann man nicht erwarten, dass alle Patienten auf dieselbe Therapie gleich optimal reagieren. In der Literatur werden die kindlichen MFH häufig mit denen Erwachsener verglichen und dabei festgestellt, dass die Kinder ein wesentlich besseres Outcome haben als die Erwachsenen. Trotzdem – und dies zeigt ja auch der Name dieses Sarkoms – handelt es sich hier um eine Malignität mit hohem aggressivem Potential. Dennoch konnten insgesamt nur 4,5 % die komplette Remission nicht erreichen.

4.4 Ereignisse

4.4.1 Rezidiv

Ein Rezidiv bedeutet ein Wiederauftreten des Tumors – evtl. trotz erfolgreicher Initialtherapie – und kann Zeichen einer Therapieresistenz des Tumors sein. Ein Rezidiv verzögert das Erreichen der kompletten Remission und verlängert die Therapiedauer.

Außerdem ist die Heilungschance mit jedem Rezidiv schlechter. Grund dafür ist zum einen die mit jedem Rezidiv zunehmende Aggressivität und Therapieresistenz.

Ein Rezidivtumor muss nicht unbedingt in derselben Tumorspezifität auftreten wie das Primärmalignom. Salloum, Caillaud, Flamant, Landman und Lemerle beschreiben MFHs, die als Rezidiv von Fibrosarkomen entstanden.

Raney, Allen, O’Neill, Handler, Uri und Littman (37) beschrieben 7 Kinder mit MFH. Drei ihrer Patienten bekamen metastatische Rezidive in ZNS, Leber, Lunge und in subkutanen Geweben. Sie versuchten eine Therapie mit langjähriger Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie. Die Tumoren von 5 der 7 Kinder waren jedoch lediglich biopsiert und nicht radikal exzidiert worden. Rezidivfrei blieben die beiden Kinder mit komplett entferntem Primärtumor. Dies bestätigt die Aussage von Shinjo (44), dass ein nicht vollständig resezierter Tumor ein höheres Rezidivrisiko birgt: in seiner Untersuchung bei Erwachsenen erhöhte sich die Rezidivrate in Abhängigkeit von der unvollständigen Resektion.

Die vier Rezidivpatienten dieser Arbeit waren alle nicht R0-reseziert worden. Sie hatten das postchirurgische Stadium pT3 (32, 34, 39). Alle hatten den Tumor an der ungünstigen Lokalisation „Extremitäten“. Bei dieser Region kann eine R0-Resektion teilweise nur schwer erreicht werden, ohne verstümmelnd zu operieren. Außerdem hatten die hier beschriebenen Rezidivpatienten besonders große Tumoren. Unsere Erfahrungen decken sich also mit oben zitierter Untersuchung. Chirurgisch eine Tumorfreiheit zu erreichen und sich nur

in Ausnahmesituationen auf eine R1-Situation einzulassen ist darum auch Inhalt des CWS-Protokolls.

4.4.2 Tod

Vier der 44 Patienten zählen zu den verstorbenen Patienten. Auffallend ist die Häufung großer Tumoren und die Ausschließlichkeit der Stadien III (1 Patient) und IV (3 Patienten).

Die Risikofaktoren Stadium und Tumorgröße wirken sich ungünstig auf die Prognose aus. Die Sterberaten bei den einzelnen Untergruppen der genannten Risikofaktoren wurden bereits diskutiert. Auch in der Literatur finden sich vielfache Hinweise auf eine schlechte Prognose bei großen Tumoren.

Ein Todesfall gilt allgemein als Ausdruck des Therapieversagens. Dabei wurden 3 Patienten nicht protokollgerecht behandelt, die Abweichungen zum Therapieschema waren zu groß. Der protokollgerecht behandelte Patient bekam ein Rezidiv, an dem er verstarb.

Die längste Überlebensdauer beträgt ca. 2,5 Jahre für einen gestorbenen Patienten, die anderen dieser Gruppe starben bereits früher. Daraus könnte man ableiten, dass wenn ein Patient stirbt, dies nicht nach einigen Jahren in Remission geschieht, sondern bereits während oder kurz nach Therapieende. Darum sollten Patienten, die Hochrisikomerkmale wie Stadium III oder IV, älter als 10 Jahre und einen Tumor größer als 5 cm im Durchmesser nach Erreichen der Remission evtl. in kürzeren Abständen kontrolliert werden. Sollte ein solcher Patient nicht in Remission zu bringen sein, empfiehlt sich im Einzelfall eine womöglich radikalere Therapie anzustreben und zur Not auch schon früher zu einer nicht organerhaltenden Maßnahme zu greifen.

4.4.3 Progression

Auch eine Tumorprogression kann ein Zeichen für Therapieversagen sein. Wie bereits erwähnt, gab es Patienten, bei denen eine Progression verzeichnet werden mußte. Sie hatten diverse als prognostisch ungünstig bewertete Risikofaktoren. Sie sollen noch einmal kurz erwähnt werden:

- Stadium IV
- ≥ 10 Jahre
- 1 von beiden Tumor > 5 cm
- keine R0 erreicht
- keine Vollremission erreicht
- ungünstige Lokalisationen

Ein Patient starb am Tumorgeschehen, beim anderen konnte durch weitere Operationen ein R0-Status und so letztlich auch die Vollremission erreicht werden.

Pappo, Rao, Jenkins, Merchant, Poquette, Cain und Pratt beschreiben in ihrer Analyse (33) das schlechte Outcome von metastasierten Non-Rhabdomyosarcomen. Sie schlagen aggressive Metastektomie vor.

Genau das geschah bei der jetzt in Vollremission lebenden Patientin. Eine R0-Situation zu erreichen sollte also immer angestrebt werden.

5. Zusammenfassung

Maligne Fibröse Histiocytoome gehören zu den bösartigen Tumoren der Weichteilgewebe. Sie kommen im späten Erwachsenenalter häufig vor, bei Kindern und Jugendlichen sind sie jedoch selten. Darum wurden bei Kindern bisher wenig Untersuchungen über prognostisch relevante Risikofaktoren durchgeführt. Die CWS-Studie sammelt Daten über Kinder und Jugendliche mit Weichteilsarkomen. Hierbei werden Therapien entwickelt, die auf den jeweiligen Tumor und den individuellen Status des Patienten zugeschnitten sind. Seit 1981 wurden 45 Patienten mit MFH bei der CWS und der italienischen Partnerstudie ICG behandelt. Davon waren 17 Patienten jünger, 28 älter als 10 Jahre. Die Geschlechterverteilung war exakt symmetrisch. Die meisten Patienten wurden dem Stadium I (n=22) und II (n=12) zugeordnet, 6 Patienten gehörten zum Stadium III und 4 zum Stadium IV. Histopathologisch konnten die Malignitäten teilweise nicht klassifiziert werden, viele jedoch waren G1 (n=11) oder G2 (n=4). Nur 4 Patienten hatten schlecht differenzierte MFH (G4, kein G3). Mit 54% hatte die Mehrheit (n=25) der betroffenen Kinder die Neoplasie im Bereich der Extremitäten. Es folgten die Lokalisationen Andere (n=13), Kopf-Hals (n=3), Parameningeal (n=2) und Nicht-Blase-Prostata (n=1). 30 Patienten hatten Tumoren, die kleiner waren als 5 cm im Durchmesser, 10 hatten größere Tumoren.

45 Patienten wurden in einer ersten Operation biopsiert bzw. reseziert. Eine zweite Operation erhielten 11 Patienten. 15 Patienten bekamen eine Radiotherapie und eine Chemotherapie, 11 Patienten erhielten nur eine Chemotherapie zusätzlich zur Operation.

Insgesamt sind 4 Patienten gestorben. Ein Rezidiv hatten 4 Patienten, bei 2 musste eine Tumorprogression verzeichnet werden.

Als prognostisch relevante Risikofaktoren konnten die Tumorgröße ($p=0,003$), die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,3$), das Geschlecht ($p=0,17$) und die

IRS-Stadien ($p=0,15$) definiert werden. Einen geringeren Einfluss hat das Alter ($p=0,65$).

In der hier untersuchten Gruppe scheint das Alter kein prognostisch relevanter Faktor zu sein. Das mag daran liegen, dass gerade in den jüngeren Gruppen einige Patienten verstarben. Diese wiesen jedoch weitere prognostisch ungünstige Risikofaktoren auf, welche schwerer wogen als ihr junges Alter. Dies erklärt, warum in dieser Untersuchung das Alter entgegen sonstiger Meinungen keine Rolle spielt.

Als prognostisch sehr günstig erweist sich eine makroskopisch und mikroskopisch freie Resektion des Tumors. Auch mit mikroskopischen Tumorresten liegt das Survival bei 100%. Allerdings scheinen mikroskopische Tumorreste zu Rezidiven zu neigen. Tumoren, die nicht nur mikroskopisch sondern auch makroskopisch inkomplett reseziert werden, neigen zu Ereignissen wie Progression, Rezidive oder Tod.

Die Kernfrage, welche Therapie sich für die Kinder als die Bestmögliche darstellt, konnte ähnlich den Ergebnissen der Literaturrecherche beantwortet werden. MFH sind kaum chemosensibel, sie wuchsen unter Chemotherapie weiter.

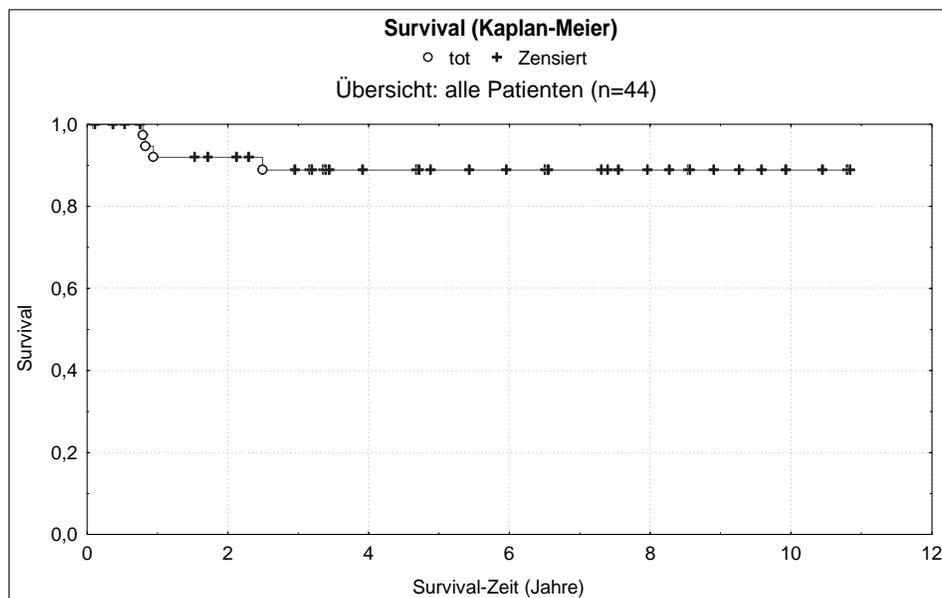
Es scheint sinnvoll zu sein, inkomplett resezierte Patienten zu bestrahlen. Hierbei muss jedoch die geringe Patientenzahl und die Tatsache, dass alle radiotherapierten Patienten eine Chemotherapie erhalten haben, beachtet werden. Durch diese Faktoren kann keine endgültige Aussage getroffen werden.

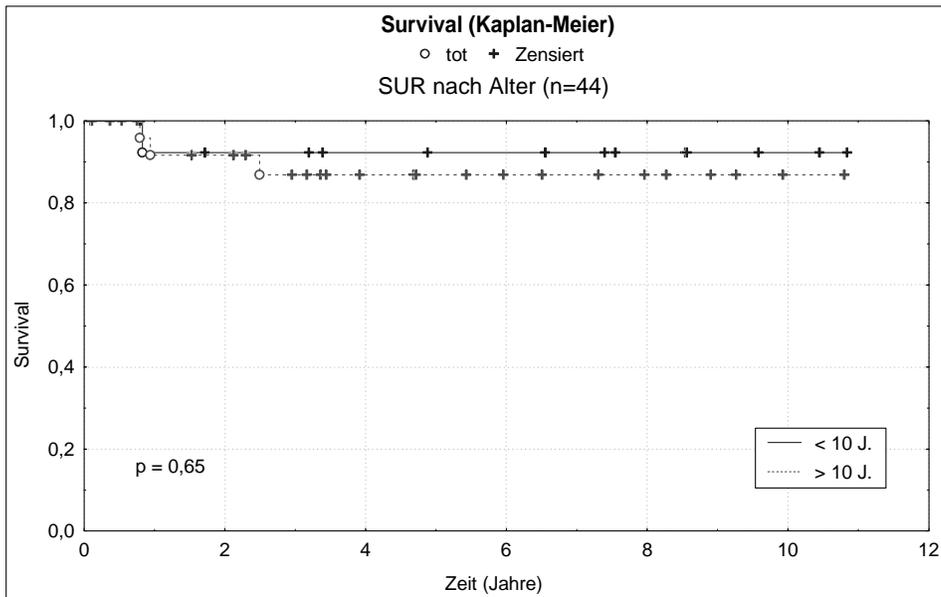
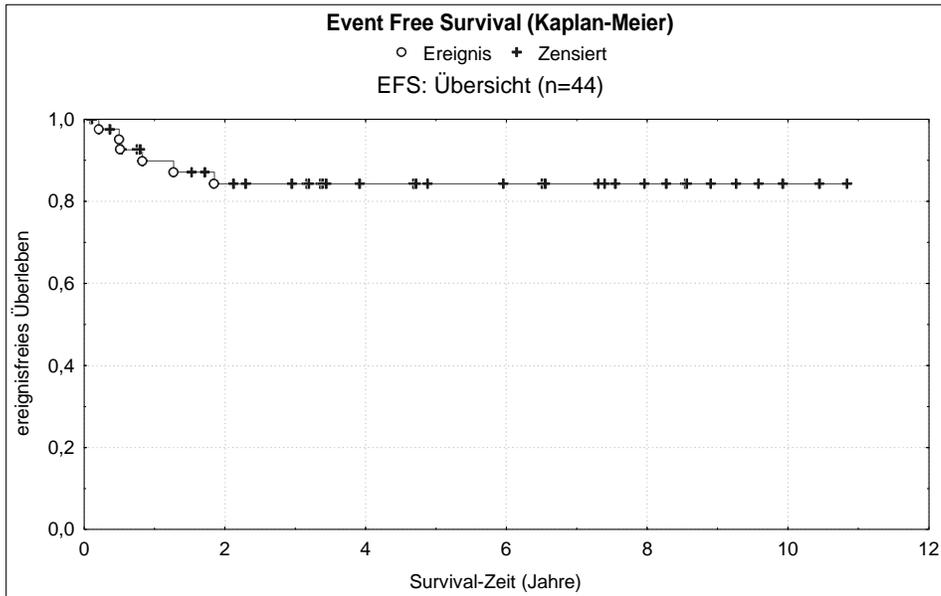
Eine chirurgisch einwandfreie Sanierung scheint das wichtigste Therapieziel zu sein und bestätigt damit die bisherige Ansicht zum Verhalten der MFH.

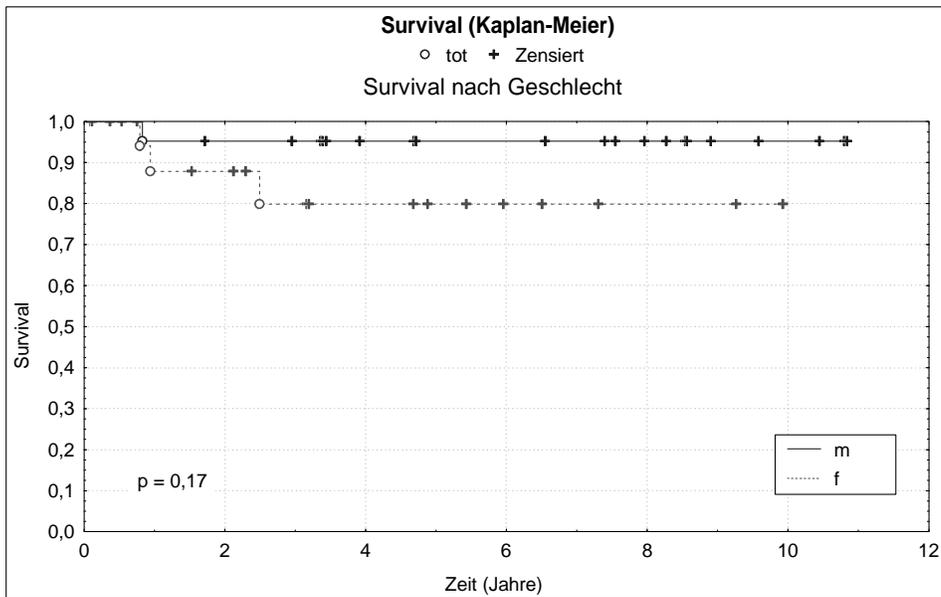
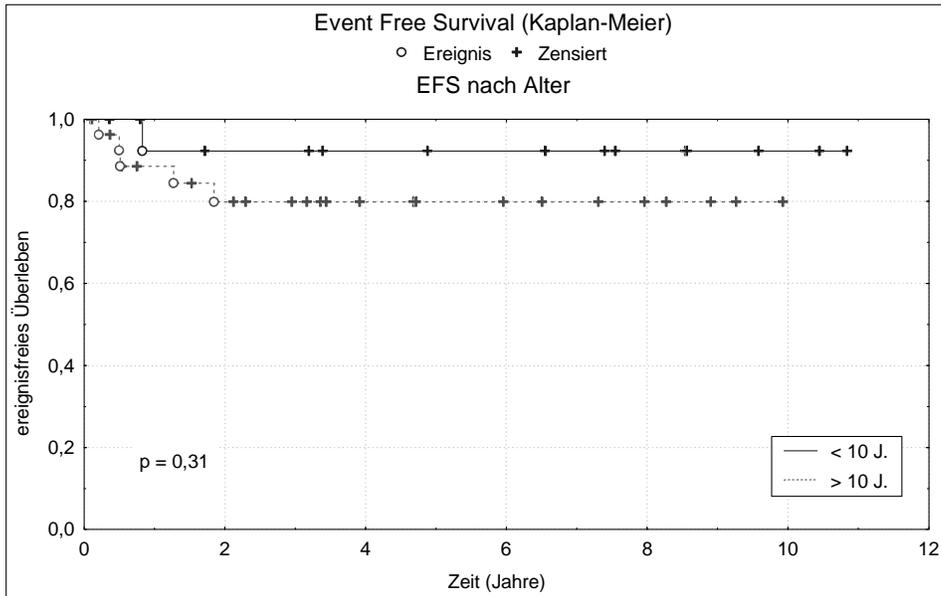
6. Survivalkurven nach Kaplan- Meier

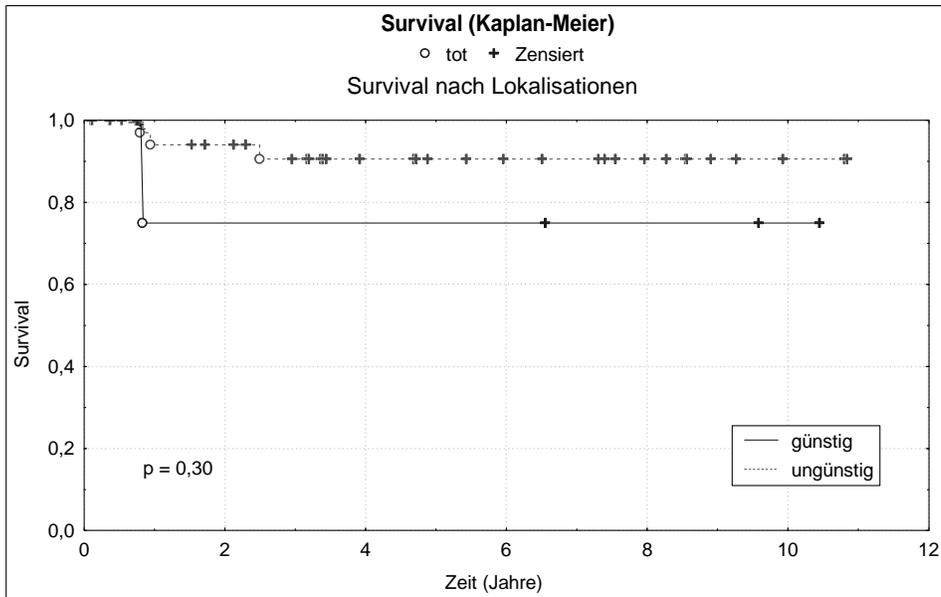
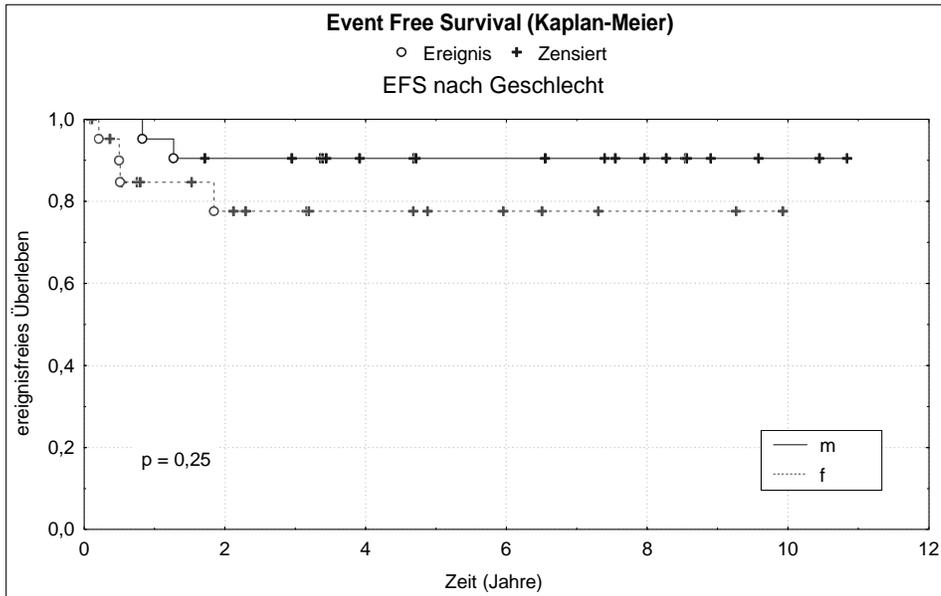
Auf den nachfolgenden Seiten befinden sich folgende Kurven:

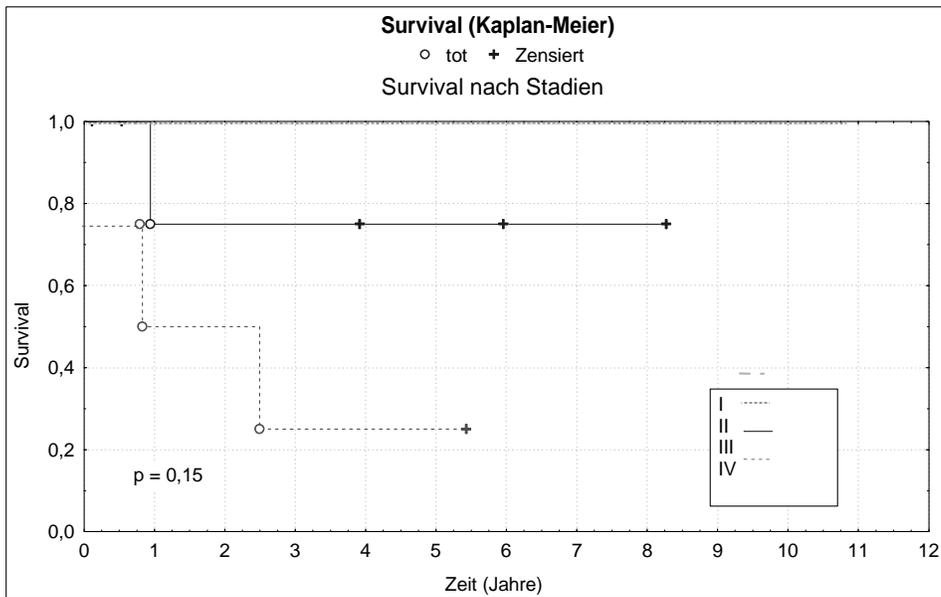
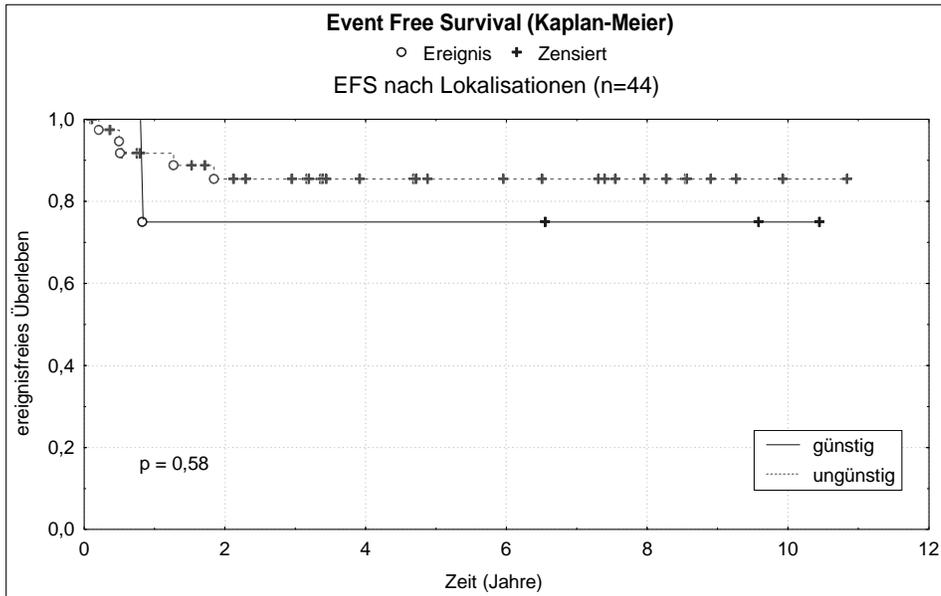
- Survival und Event Free Survival (Übersicht über alle Patienten)
- Alter (Sur + EFS)
- Lokalisation (Sur + EFS)
- Geschlecht (Sur + EFS)
- Stadien (Sur + EFS)
- Tumorgröße (Sur + EFS)
- Radiotherapie (Sur)

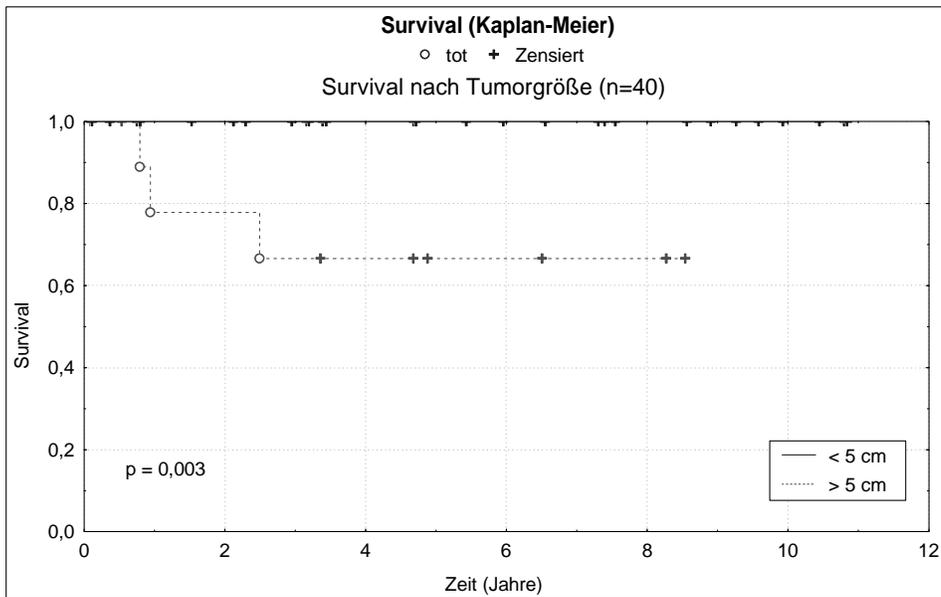
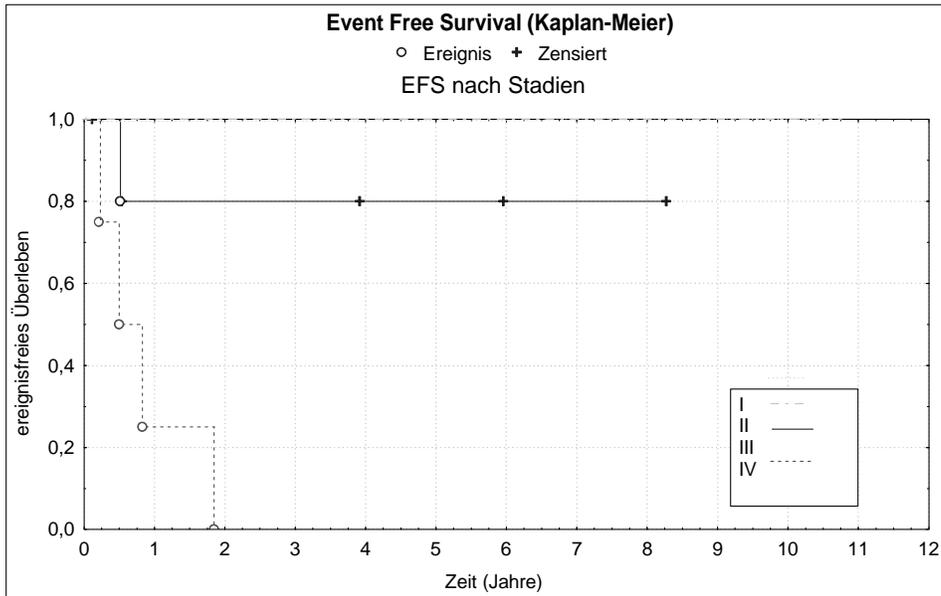


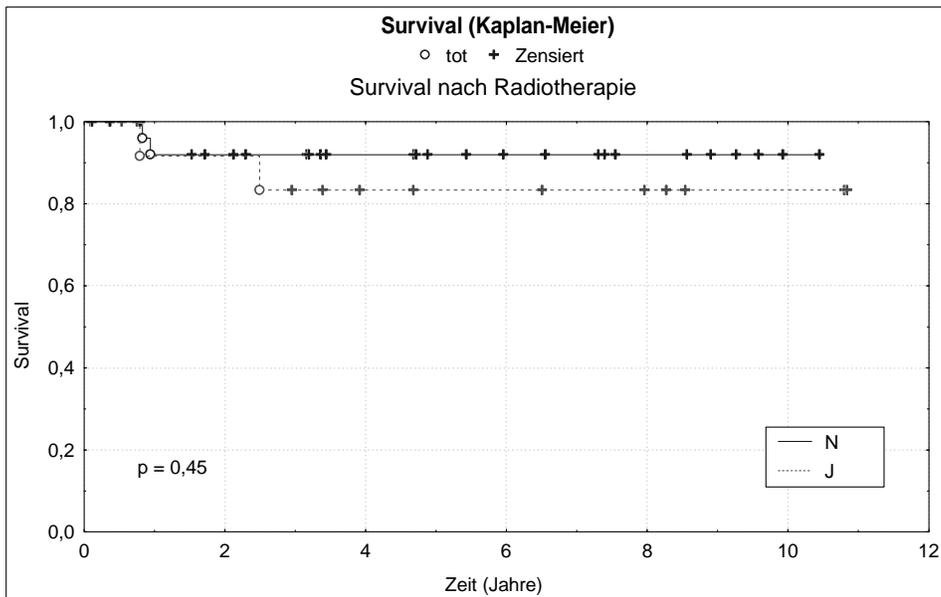
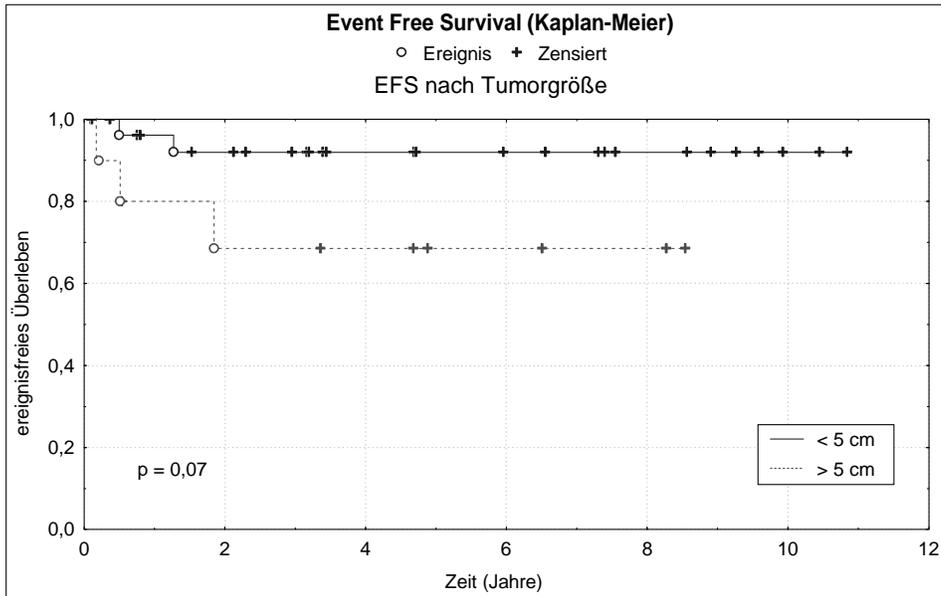












7. Anhang

7.1 Liste verwandter Abkürzungen

Abb	Abbildung
ADR	Adriamycin
AIEOP-ICG	Assoziazione Italiana di Ematologia e Oncologica pediatrica – Italiano Cooperativo Gruppo
AMD	Actinomycin D
AWTS	Alveoläres Weichteilsarkom
Carbo	Carboplatin
CCS	Klarzellsarkom
CEVAIE	Carboplatin (Carbo), Epirubicin (Epi), Vincristin (VCR), Actinomycin D (AMD), Ifosfamid (IFO) und Etoposid (VP-16).
cFS	kongenitales Fibrosarkom
CR	Complete Response kein Nachweis mehr eines vor Chemotherapie noch meßbaren Tumors
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
CWS-Studie	cooperative Weichteilsarkomstudie
Cyc	Cyclophosphamid
EES	extraossäres Ewingsarkom
EFS	ereignisfreies Überleben
Epi	Epirubicin
ES	epitheloides Sarkom
EVAIA	Chemotherapiekombination bestehend aus: Etoposid (VP-16), Vincristin, Actinomycin D, Ifosfamid u. Adriamycin

EXT	Exremitäten
FS	Fibrosarkom
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert
GR	Good Response
	Rückgang des Tumolvolumens um $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Tumolvolumens
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
Gy	Gray
HN	Head-Neck, Lokalisation Kopf-Hals
IFO	Ifosamid
IRS	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group
ITT	intend-to-treat
LK	Lymphknoten
LMS	Leiomyosarkom
LPS	Liposarkom
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen oder Befall nicht- regionärer Lymphknoten
MCS	mesenchymales Chondrosarkom
MESNA	Mercaptoethansulfonsäure
MFH	malignes fibröses Histiozytom
MMM	malignes Mesenchymom
MRT	maligner extrarenaler Rhabdoidtumor
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
Mx	inadäquate Information über den Metastasenstatus (wie M0 bewertet)

N0	kein Anhalt für den Befall der regionären Lymphknoten
N1	Befall der regionären Lymphknoten
NBP	Urogenitaltumor, nicht von Blase und Prostata ausgehend
NFS	Neurofibrosarkom
no ITT	no intend-to-treat
Non-RMS	ein sich anders als die RMS verhaltender Tumor
NR	Non Responder, seit CWS 96 OR oder PD
Nx	inadäquate Information über den Lymphknotenstatus (wie N0 zu bewerten)
OP	Operation
OR	Objectiv Response Rückgang um weniger als $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Tumolvolumen
Oth	Others, Lokalisation Andere
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PD	Progressive Disease Tumorstillstand oder Progression
PM	parameningeal
PNET/MPNT	maligner peripherer Neuroektodermaler Tumor
POG	Pediatric Oncologie Group
PR	Poor Response Rückgang um mehr als $\frac{1}{3}$ und weniger als $\frac{2}{3}$ des ursprünglichen Tumolvolumens
pT1	Stadium I A
pT2	Stadium I B

pT3a	Stadium II A
pT3b	Inkomplette Resektion mit Tumorresten
pT3c	Biopsie mit malignem Erguß in eine benachbarte Körperhöhle
pT4	Stadium IV
R0-Resektion	Operation mit makroskopisch und mikroskopischer Tumorfreiheit
R1	mikroskopisch nachweisbare Tumorreste nach einer OP
RAT	Retinaler Anlagetumor
RMA	alveoläres Rhabdomyosarkom
RME	embryonales Rhabdomyosarkom
RMS	Rhabdomyosarkom
RTX	Radiotherapie
SIOP	Société International d'Oncologie Pédiatrique
SS	Synovialsarkom
Stadium I	Tumor komplett, also makroskopisch und mikroskopisch entfernt, Lymphknoten sind nicht befallen
Stadium I A	Tumor organbegrenzt (=pT1)
Stadium I B	Tumor nicht organbegrenzt (=pT2)
Stadium II	Tumor makroskopisch zwar entfernt, es verbleiben jedoch noch mikroskopische Reste
Stadium II A	regionäre Lymphknoten sind nicht befallen (=pT3a)
Stadium II B	regionäre Lymphknoten sind befallen und wurden entfernt
Stadium II C	regionäre Lymphknoten sind befallen, wurden jedoch nicht entfernt

Stadium III	Inkomplette Resektion mit Tumorresten (=pT3b) oder Biopsie mit malignem Erguß in eine benachbarte Körperhöhle (=pT3c)
Stadium IV	Fernmetastasen bereits bei Erkrankungsbeginn oder Befall nicht-regionärer Lymphknoten (=pT4)
SUR	Survival (Überlebensrate)
T0	kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	der Tumor ist auf das Ausgangsorgan bzw. -gewebe beschränkt
T1a	größter Tumordurchmesser ≤ 5 cm
T1b	größter Tumordurchmesser > 5 cm
T2	der Tumor ist nicht auf das Ausgangsorgan bzw. -gewebe beschränkt
T2a	größter Tumordurchmesser ≤ 5 cm
T2b	größter Tumordurchmesser > 5 cm
Tab	Tabelle
TE	Tumorexpansion
TNM	Tumor-Nodes-Metastasen Staging des Tumors
Tx	inadäquate Information über die Ausdehnung des Primärtumors (wird wie T2 bewertet)
UDS	undifferenziertes Sarkom
UICC	Unio internationalis contra cancrum
UKS	Unklassifiziertes Sarkom
USA	United States of America
VACA	Chemotherapiekombination bestehend aus: Vincristin, Adriblastin, Cyclophosphamid und Actinomycin D

VAIA	Chemotherapiekombination bestehend aus: Vincristin (VCR), Actinomycin D (AMD), Ifosfamid (IFO) und Adriamycin (ADR).
VCR	Vincristin
VP-16	Etoposid, Vepesid
VS	vaskuläres Sarkom
WHO	World Health Organisation
WTS	Weichteilsarkom
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2 Literaturverzeichnis

- 1 Antman, K. H., Eilber, F. R., Shiu, M. H.
Soft tissue sarcomas: current trends in diagnosis and management.
Curr Probl Cancer 13(6): 337-367 (1989)
- 2 Avgeropoulos, N. G., Henson, J. W.
Meningeal Sarcomas.
in: Textbook of Uncommon Cancer, 2nd edition, Wiley Verlag
- 3 Beverly Raney, R., Ater, J. L., Herman-Liu, A., Leeds, N. E., Cleary, K. R., Womer, R. B., Rorke, L. M.
Primary Intraspinal Soft-Tissue Sarcoma in Childhood: Report of Two Cases With a Review of the Literature.
Medical and Pediatric Oncology 23: 359-364 (1994), Wiley-Liss, Inc.
- 4 Bisogno, G., Cecchetto, G., Scarzello, G., Bagnulo, S., di Cataldo, A., Bernini, G., Operamolla, P., Zanetti, I., Carli, M.
Chemosensitivity in Non Rhabdomyosarcoma (RMS) Soft Tissue Sarcoma (STS).
in: Book of Abstracts, 3. Int. Soft Tissue Sarcoma Congress 1997, Stuttgart
- 5 Bürger, D., Treuner, J., Herbst, M.
Die Bedeutung von Chirurgie und Radiotherapie im Behandlungskonzept bei Weichteilsarkomen im Kindes- und Jugendalter.
in: Schlag, P.M. und Winkler, K.
Weichteilsarkome – Diagnostik und aktuelle Therapiestrategien
Springer, 1992, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona, Budapest
- 6 Chang, J. D., Compton, C. C., Meropol, N. J.
Uncommon Cancers of the esophagus.
in: Textbook of Uncommon Cancer, 2nd edition, Wiley Verlag
- 7 Chow, L. T., Allen, P. W., et al.
Angiomatoid fibrous histiocytoma : report of an unusual case with highly aggressive clinical course.
JFoot Ankle Surg (1998), 37(3): 235-8

- 8 Cole, C.H., Maggee, J.F., Gianoulis, M., Rogers, P.C.
Malignant fibrous histiocytoma in childhood.
Cancer, 1993, Jun 15; 71(12): 4077-83

- 9 Copron, C. A., Black, C. T., Raney, R. B., Pollock, R. E., Lally, K. P.,
Andrassy, R. J.
Malignant fibrous histiocytoma in children.
JPediatr Surg, 1996; 31(8): 1080-3

- 10 Dillon, P. W.
Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in children.
Semin Pediatr Surg, Feb 1997; 6(1): 24-8

- 11 Dillon, P., Maurer, H., Jenkins, J., Krummel, T., Parham, D., Webber,
B., Salzberg, A.
A prospective study of nonrhabdomyosarcoma soft tissue
sarcomas in the pediatric age group.
J Pediatr Surg, Feb 1992; 27(2): 241-4; discussion 244-5

- 12 Earl, U., Lockwood, L. R., et al.
Malignant fibrous histiocytoma in the abdominal soft tissue of a
child: a case report.
Med Pediatr Oncol, 1991, 19(2): 145-8

- 13 Fanburg-Smith, J. C., Miettinen, M.
Angiomatoid "malignant" fibrous histiocytoma: a clinicopathologic
study of 158 cases and further exploration of the myoid
phenotype.
HumPathol 30 (11):1336-43 (1999)

- 14 Garcia, A. A., Thigpen, J. T.
Tumors of Vulva and Vagina.
in: Textbook of Uncommon Cancer, 2nd edition, Wiley Verlag

- 15 Gordon-Gardo, C.
Sarcomas of the soft tissue and bone.
in: Textbook of unknown cancer, 2nd edition, Editors: Raghaven,
Brecher, Johnson, Meropol, Moots, Thigpen

- 16 Grothy, K. A., Grassi, T. D., Grygiel, J. J.
Rare tumors of the larynx .
in: Textbook of Uncommon Cancer, 2nd edition, Wiley Verlag

- 17 Gutjahr, P.
Krebs bei Kindern und Jugendlichen.
Klinik und Praxis der Pädiatrischen Onkologie.
4. Auflage, Dt. Ärzteverlag
- 18 Ham, S. J., Hoekstra, H. J., et al.
The value of high dose methotrexate-based neoadjuvant
chemotherapie in malignant fibrous histiocytoma of bone.
J Clin Oncol, 1996, 14(2): 490-6
- 19 Harms, V.
Biomathematik, Statistik und Dokumentation.
Harms-Verlag, 7. Auflage, 1998, Kiel-Mönkeberg
- 20 Harms, D., Schmidt, D.
Standardisierung und Weiterentwicklung pathologischer
Diagnostik bei Weichteilsarkomen.
in: Weichteilsarkome – Diagnostik und aktuelle
Therapiestrategien
Springer, 1992, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo,
Hongkong, Barcelona, Budapest
- 21 Heise, H. W., Myers, M. H., Russell, W. O., Suit, H. D., Enzinger, F. M.,
Edmonson, J. H., Cohen, J., Martin, RG, Miller, W. T., Hajdu, S.
I.
Recurrence-Free survival time for surgically treated soft tissue
sarcoma patients. Multivariate analysis of five prognostic factors.
Cancer 57(1): 172-177 (1986)
- 22 Hilden, J. M., Watterson, J., Dehner, L. P.
Uncommon Pediatric Tumors of the Thorax.
in: Textbook of Uncommon Cancer, 2nd edition, Wiley Verlag
- 23 Hinze, R., Schagdarsurengin, U., Schmid, H., Taubert, H., Meye, A.,
Würfl, P., Holzhausen, H.-J., Rath, F.-W.
Untersuchung genomischer Veränderungen maligner fibröser
Histiozytome mittels komparativer genomischer Hybridisierung.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 82, 385 – 389 (1998)

- 24 Junginger, T.
 Qualitätssicherung in der Onkologie
 Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen
 Interdisziplinäre Leitlinien 1999
 Koordination: Informationszentrum für Standards in der
 Onkologie (ISTO)
- 25 Kaplan, E. L., Meier, P.
 Nonparametric estimation from incomplete observations.
 J Am Stat Assoc 53: 457-481 (1958)
- 26 Koscielniak, E., Jürgens, H., Winkler, K., Bürger, D., Herbst, M., Keim,
 M., Bernhard, G., Treuner, J.
 Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence:
 A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study
 Cancer 70: 2557-2567 (1992)
- 27 Koseoglu, V., Kurekci, A. E., Kul, M., Ozturk, H., Gunhan, O., Ozcan,
 O.
 Department of Pediatrics, Gulhane Military Medical Academy,
 Ankara, Turkey
 Malignant fibrous histiocytoma in a child. A case report and
 review of literature.
 Turk Pediatr 2000 Jan-Mar; 42(1):72-5
- 28 Lewis, J. J., Brennan, M. F.
 Soft tissue sarcomas.
 Curr Probl Surg 33(10): 817-872 (1996)
- 29 Malower, M. M., Link, M. P., Donaldson, S. S.
 Sarcomas of Bone.
 in: Cancer, Principles & Practice of Oncology, 5th edition
 editors: De Vita, V. T., Hellman, S., Rosenberg, S. A.
- 30 McGrory, J. E., Pritchard, D. J., Arndt, C. A., Nascimento, A. G.,
 Remstein, E. D., Rowland, C. M.
 Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma in children. The
 Mayo Clinic experience.
 Clin Orthop, 2000, May; (374): 247-58

- 31 Morgan, M., Koscielniak, E., Pilgrim, T. B., Schmidt, B. F., Knietig, R., Treuner, J.
Malignant Fibrous Histiocytoma In Childhood And Adolescents: Analysis of Patients In The German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Trials
in: Book of Abstracts, 3. Int. Soft Tissue Sarcoma Congress 1997, Stuttgart
- 32 Mutschler, W.
Prinzipien des chirurgischen Vorgehens bei Weichteilsarkomen.
in: Schlag, P.M. und Winkler, K.
Weichteilsarkome – Diagnostik und aktuelle Therapiestrategien
Springer, 1992, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona, Budapest
- 33 Pappo, A. S., Rao, B. N., Jenkins, J. J., Merchant, T., Poquette, C. A., Cain, A., Pratt, C. B.
Metastatic nonrhabdomyosarcomatous soft-tissue sarcomas in children and adolescents : the St. Jude Children ´s Research Hospital experience.
Med Pediatr Oncol 1999 Aug; 33(2): 76-82
- 34 Pezzi, C. M., Rawlings, M. S., Jr., et al. (1992)
Prognostic factors in 227 patients with malignant fibrous histiocytoma.
Cancer 69(8): 2098-103
- 35 Picci, P., Bacci, G., et al.
Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma located in the extremities: analogies and differences between the two tumors.
Ann Oncol, 1997, 8(11): 1107-15
- 36 Ragab, A. H., Maurer, H. M., Lui, V. K.-S., Kim, T. H., Hawkins, H. K.
Malignant Tumors of Soft Tissue
in: Clinical Pediatric Oncology, 3rd edition
editors: Sutow, W. W., Fernbach, D. J., Vietti, T. J.
- 37 Raney, R. B., Allen, A., O´Neill, J., Handler, S. D., Uri, A., Littmann, P.
Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue in childhood
Cancer, 1986, Jun 1; 57(11): 2198-201

- 38 Raney, R. B., Ater, J. L., Herman-Liu, A., Leeds, N. E., Cleary, K. R., Womer, R. B., Rorke, L. M.
Primary Intraspinal Soft-Tissue Sarcoma in childhood: report of two cases with a review of the literature.
Medical and Pediatric Oncology, 23: 359-364 (1994)
- 39 Rödl, W. und Hofmann-Preiß, K.
Weichteilsarkome – Diagnose und Differentialdiagnose.
aus:
Schlag, P.M. und Winkler, K.
Weichteilsarkome – Diagnostik und aktuelle Therapiestrategien
Springer, 1992, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hongkong, Barcelona, Budapest
- 40 Rothman, A. E., Lowitt, M. H., Pfau, R. G.
Pediatric cutaneous malignant fibrous histiocytoma.
J Am Acad Dermatol 2000 Feb; 42(2 Pt 2):371-3
- 41 Salloum, E., Caillaud, J. M., Flamant, F., Landman, J., Lemerle, J.
Poor prognosis infantile fibrosarcoma with pathologic features of malignant fibrous histiocytoma after lokal recurrence.
Med Pediatr Oncol 1990; 18(4): 295-8
- 42 Schmidt, D.
The pathology of soft tissue sarcomas.
Radiologe 32(12): 579-583 (1992)
- 43 Shah, S. J., Craver, R. D., et al. (1996)
Primary malignant fibrous histiocytoma of the lung in a child : a case report and review of literature.
Pediatr Hematol Oncol 13(6): 531-8
- 44 Shinjo, K.
Analysis of prognostic factors and chemotherapie of malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: a preliminary report.
Jpn J Clin Oncol, 1994, 24(3): 154-9
- 45 Stevens, A., Lowe, J.
Pathology
Ullstein Mosby, St. Louis, USA, 1997
- 46 Studienprotokoll der CWS-Studie 1981

- 47 Studienprotokoll der CWS-Studie 1986
- 48 Studienprotokoll der CWS-Studie 1991
- 49 Studienprotokoll der CWS-Studie 1996
- 50 Tetu, B., Lacasse, B., et al.
Prognostic influence of HSP-27 expression in malignant fibrous histiocytoma: a clinicopathological and immunohistochemical study.
Cancer Res (1992), 52(8): 2325-8
- 51 Thomas, C.
Spezielle Pathologie
Schattauer, 1996, Stuttgart, New York
- 52 Tracy, T. Jr., Neifeld, J.P., DeMay, R.M., Salzberg,
Malignant fibrous histiocytoma in children.
J Pediatric Surg, 1984, Feb; 19(1): 81-3
- 53 Treuner, J.
Weichteilsarkome im Kindesalter
Deutsches Ärzteblatt Ausgabe B, 82. Jahrgang, Heft 43 (1985)
- 54 Treuner, J.
Weichteilsarkome im Kindes- und Jugendalter
in: Schmoll/Höffken/Possinger, Kompendium internistischer
Onkologie,
Elsner&Behrens, 2. Auflage
Kap. 34.82 (1996)
- 55 Treuner, J., Altmannsberger, M, Niethammer, D.
Soft tissue sarcomas
Monogr Pediat 18: 243-263 (1986)
- 56 Treuner, J., Flamant, F., Carli, M.
Results of treatment of rhabdomyosarcoma in the european studies
In: Maurer, H. M., Ruymann, F. B., Pochedly, C. (Eds).
Rhabdomyosarcoma and related tumors in children and adolescents.
CRC Press, Boca Raton Ann Arbor Boston London, pp 227-240
(1991)

- 57 Triche, T.
Pathology of Cancer in the Young
in: Cancer in the young, Levine, A. S. (ed.)
New York, Masson, 1982
- 58 Zagars, G. K., Mullen, J. R., Pollack, A.
Malignant fibrous histiocytoma : outcome and prognostic factors
following conservation surgery and radiotherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, Mar 15, 34(5): 983-94
- 59 Zeitonni, N. C., Chaney, R. T., Oseroff, A. R.
Unusual cutaneous malignancies
in: Textbook of Uncommon Cancer, 2nd edition, Wiley Verlag
- 60 Zuppan, C. W., Mierau, G. W., Wilson, H. L.
Malignant fibrous histiocytoma in childhood: a report of two
cases and review of the literature.
Pediatr Pathol 1987; 7(3): 303-18
- 61 <http://cis.nci.gov/fact>
Questions and answers about soft tissue sarcomas
- 62 <http://www.rki.de/GBE/KREBS/BROSCHUERE>
Krebs bei Kindern
- 63 <http://www.rki.de/servlet/DeuTrends>
Krebsinzidenzschätzung für Deutschland

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Krebsinzidenzschätzung des RKI
Tabelle 2	Histologiegruppen
Tabelle 3	Histopathologische Formen der MFH
Tabelle 4	IRS- und pT-Stadien
Tabelle 5	Therapieschema VAIA
Tabelle 6	Therapieschema VACA
Tabelle 7	Therapieschema Evaia
Tabelle 8	Therapieschema Cevaie
Tabelle 9	Chemotherapie
Tabelle 10	Response
Tabelle 11	Verteilung der erteilten Dosis in der Radiotherapie
Tabelle 12	Rezidive
Tabelle 13	Gestorbene Patienten

7.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Therapieschema Non-RMS
Abbildung 2	MFH: Histopathologisches Grading
Abbildung 3	MFH: Differenziert nach Altersgruppen
Abbildung 4	Altersgruppen > / < 10 Jahre
Abbildung 5	MFH: Differenzierung nach dem Geschlecht
Abbildung 6	MFH nach Tumorgröße
Abbildung 7	Lymphknotenstatus der MFH
Abbildung 8	MFH nach IRS-Stadien
Abbildung 9	MFH nach Lokalisationen
Abbildung 10	Schema Operationen
Abbildung 11	Radiotherapie bei MFH
Abbildung 12	MFH: Verteilung des Survival nach histopathologischem Grading
Abbildung 13	MFH: Überleben nach Altersgruppen
Abbildung 14	Verteilung des Überlebens nach dem Geschlecht
Abbildung 15	Verteilung von Geschlecht und Stadien
Abbildung 16	MFH: Verteilung des Überlebens nach IRS-Stadien
Abbildung 17	Tod nach Lokalisationen
Abbildung 18	MFH nach Tumorgröße und Tod
Abbildung 19	Tod und Lymphknotenstatus
Abbildung 20	Radiotherapie der MFH nach Stadien
Abbildung 21	MFH nach Altersgruppen und Ereignis

Lebenslauf

Geburtsdatum, -ort 25.12.1975, Stuttgart

Familienstand Verheiratet

Schulbildung

1982-1986 Grundschule im Sonnigen Winkel

1986-1995 Hölderlingymnasium, Stuttgart

Berufsausbildung und Berufstätigkeit

1995-1997 Ausbildung zur Bankkauffrau bei der SüdwestLB, Stuttgart

1997-Jan.1998 In der Abteilung Personalentwicklung bei der SüdwestLB, Stuttgart

Studium

Feb.-März 1998 Pflegepraktikum, Olgahospital Stuttgart

seit April 1998 Humanmedizin,
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

April 2000 Physikum

März 2001 1. Staatsexamen

April 2003 2. Staatsexamen

19. Mai 2004 3. Staatsexamen