Die isolierte Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor und Melphalan beim lokoregionär metastasierten Melanom und bei fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach

Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Christoph Kettelhack
geboren am 2. Mai 1961 in Rheine/Westfalen

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

Eingreicht am: 12.Juni 2001

Gutachter: 1. Prof. Dr. W. Hohenberger

2. Prof. Dr. W. Tilgen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 6

1.1 Allgemeines 6

1.1.1 Malignes Melanom 6

1.1.2 Weichgewebssarkome 7

1.2 Entwicklung der isolierten Extremitätenperfusion 8

1.2.1 Historische Entwicklung 8

1.2.2 Medikamente 9

1.2.3 Rolle der Hyperthermie 10

1.2.4 Regionale Toxizität 11

1.3 Einführung von TNF in die Perfusionstherapie 12

1.3.1 Wirkungsmechanismus von TNF 13

1.3.2 Systemische Auswirkungen der Extremitätenperfusion mit TNF 13

1.4 Indikationen zur Extremitätenperfusion 14

1.4.1 Melanom 14

1.4.2 Weichgewebssarkom 15

1.5 Remissionsbeurteilung 16

2 Zielsetzung 17

3 Material und Methoden 19

3.1 Patienten 19

3.1.1 Melanom 22

3.1.2 Weichgewebssarkom 23

3.2 Isolierte Extremitätenperfusion ... 26

3.2.1 Technik der Perfusion ... 26

3.2.2 Intraoperative Leckkontrolle ... 28

3.2.3 Peri- und postoperative Therapie ... 28

3.2.4 Erfassung der regionalen Toxizität ... 29

3.2.5 Perioperative Komplikationen und sytemische Auswirkungen ... 31

3.3 Bestimmung des Therapieerfolges ... 32

3.3.2 Melanom ... 32

3.3.3 Weichgewebssarkom ... 33

3.3.4 Magnetresonanzspektroskopie ... 34

3.4 Verlaufsbeobachtung ... 34

3.5 Statistische Methoden ... 35

4 Ergebnisse ... 36

4.1 Operationszeiten ... 36

4.2 Gewebevolumen, Flussraten, Gewebetemperatur ... 36

4.3 Systemische Leckrate, Restindium-Aktivität ... 38

4.4 Onkologische Ergebnisse ... 39

4.4.1 Melanom ... 39

4.4.2 Weichgewebssarkom ... 49

4.4.3 31P-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ... 68

4.5 Regionale Toxizität nach isolierter Extremitätenperfusion ... 73

4.5.1 Haut- und Gewebereaktion nach Wieberdink ... 73

4.5.2 Myoglobin und Creatinkinase ... 74

4.5.3 Kompartmentdruckmessung 78

4.5.4 Einflussgrößen auf die regionale Toxizität 83

4.5.5 Regionale Langzeitkomplikationen 87

4.6 Perioperative Komplikationen und systemische Auswirkungen 88

4.6.1 Allgemeine Komplikationen 88

4.6.2 Regionale Komplikationen 89

4.6.3 Sytemische Auswirkungen 90

5 Diskussion 104

5.1 Therapieergebnisse 104

5.1.1 Melanom 104

5.1.2 Weichgewebssarkom 109

5.2 Sytemische Auswirkungen und allgemeine Komplikationen 118

5.2.1 Intraoperative Leckkontrolle 122

5.2.2 Wundkomplikationen 124

5.3 Regionale Toxizität 125

6 Zusammenfassung 131

Literaturverzeichnis 136

Danksagung 158

Curriculum vitae 160

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

1.1.1 Malignes Melanom

Von allen malignen Tumoren zeigt das maligne Melanom weltweit die am schnellsten steigende Inzidenz. In Deutschland betrug diese 1995 5 - 5,9 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner mit einer geschätzten Fallzahl von 3000 Männern und 3400 Frauen [1]. Ursächlich ist vor allem die vermehrte Sonnenexpositon der Haut, insbesondere in Form von schweren Sonnenbränden im frühen Kindesalter [2]. 1995 betrug die melanombedingte Mortalität in Deutschland 1,1 - 1,8/100000 [1]. Dass die Mortalität nicht im gleichen Maße steigt wie die Erkrankungshäufigkeit, ist Folge einer konsequenten Aufklärungspolitik und auch einer Erkennung der Tumoren in früheren Stadien.

Der wichtigste prognostische Faktor des Melanoms ist die Tumordicke nach Breslow [3]. Bei dünnen Tumoren (<0,75 mm) beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate über 96 %, bei einer Tumordicke zwischen 0,76 und 1,5 mm 89 %, von 1,5 – 4 mm 64 % und bei mehr als 4 mm nur noch 47 % [4]. Bei der Unterscheidung nach dem Invasionlevel (Clark) betragen diese Zahlen für Level II 96 %, Level III 87 %, Level IV 66 % und Level V 53 %. Eine Ulzeration des Tumors ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden [5]. Auch histologisch nachweisbare Regressionszeichen sollen ein negativer Faktor sein [6,7].

Prognostisch bedeutsame klinische Parameter sind das Geschlecht, die Tumorlokalisation, der Tumortyp und das Patientenalter [8,9]. Die ungünstigere Prognose konnte dabei für Männer, Tumoren am oberen Körperstamm und den Oberarmen, noduläre und akrolentiginöse Melanome sowie Patienten über 60 Jahre nachgewiesen werden.

Während Tumoren mit einer Dicke < 0,76 mm nur in Ausnahmefällen metastasieren (0-3 %), beträgt die Wahrscheinlichkeit regionaler Lymphknotenmetastasen bei einer Tumordicke von 0,76-1,5 mm bereits 3-7 %, und von 1,5-4 mm 13 -18 %. Bei größeren Tumoren (>4 mm) beträgt das Risiko > 30 %, und 70 % dieser Patienten entwickeln im Verlauf sytemische Metastasen [10-13]. Bedingt durch die superfizielle Lage des Melanoms

findet die lymphogene Ausbreitung in den kutanen und subkutanen Lymphbahnen statt. Dabei kommt es bei einem Teil der Patienten zur Entwicklung von sichtbaren Metastasen in direkter Nachbarschaft zum Primärtumor (Satelliten) oder zwischen Primärtumor und Lymphknotenstation (in-transit Metastasen). Die Häufigkeit des Auftretens einer derartigen regionalen Metastasierung ist abhängig von den gleichen Faktoren, die auch die Gesamtprognose der Patienten beeinflußen, wobei der Eindringtiefe der Tumoren (Breslow) die größte Bedeutung zukommt [3,14-16]. In einer Untersuchung an 3445 Patienten im Stadium I (nur Primärtumor) betrug die lokoregionäre Rezidivrate insgesamt 2,7 % [17]. Sie stieg von 0,2 % bei einer Tumordicke von 0,75 mm auf 13,2 % bei > 4 mm an. Im Krankengut der Duke University entwickelten 15 % von über 4000 Patienten lokoregionäre cutane Metastasen [10]. Cascinelli et al. [18] beobachteten bei 7 % ihrer 1503 Patienten im klinischen Stadium I und II Lokalrezidive, bei 8 % in-transit Metastasen, und bei 4 % beides.

Die Therapie der in-transit Metastasierung beim Melanom ist primär chirurgisch. Die Möglichkeiten der operativen Behandlung sind jedoch dann begrenzt, wenn multiple Tumoren vorliegen. Hinzu kommt, dass im weiteren Krankheitsverlauf bei vielen Patienten das Zeitintervall bis zum Auftreten der nächsten Metastasen immer kürzer wird. Bei fehlenden Möglichkeiten der chirurgischen Tumorresektion können einzelne Tumorknoten auch durch Kryotherapie oder durch Laserkoagulation (CO_2-Laser) zerstört werden [19]. Darüber hinaus gibt es in dieser Situation eine Vielzahl therapeutischer Ansätze wie z.B. intra- und paraläsionale Injektionstherapie mit BCG, C.parvum, Interferonen und Interleukinen, systemische Chemotherapie oder kombinierte Chemo-/ Immuntherapien [20,21].

Aufgrund der sehr hohen Rate der mit einer isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion erreichbaren Tumorremissionen (26% - 80 % komplette Remissionen) stellt die fortschreitende und chirurgisch nicht mehr zu kontrollierende lokoregionäre Metastasierung des malignen Melanoms die wichtigste Indikation für dieses Therapieverfahren dar.

1.1.2 Weichgewebssarkome

Übereinstimmend werden das Tumorgrading und die Tumorgröße als die wesentlichsten prognostischen Faktoren bei Weichgewebssarkomen angesehen [22-24]. In der 1997

eingeführten neuen TNM-Klassifikation hat darüber hinaus die Lage des Tumors (oberflächlich vs. Tief) eine Bedeutung für die Stadieneinteilung [25]. Der histologische Typ eines Weichgewebssarkomes spielt dagegen nur eine untergeordnete Rolle für die Prognose, wenngleich es auch Hinweise auf einen negativen Einfluß einiger Subtypen (Leiomyosarkom, MPNST) gibt [26]. Der wichtigste therapieabhängige Faktor ist das Erreichen einer R0-Resektion [27-31]. In einer neueren multizentrischen französischen Studie betrugen die 5-Jahres Überlebensraten im Stadium I 96 %, im Stadium II 78 %, im Stadium III 51 % und im Stadium IV 45 % [22]. In einer deutschen Arbeit an Patienten mit Primärtumoren die ausschließlich an den Extremitäten und am Stamm lokalisiert waren, wurden die 5-Jahres Überlebensraten mit 90 %, 80 %, 65 % und 33 % in den Stadien I-IV angegeben [28].

Der überwiegende Anteil der Weichgewebssarkome im Erwachsenenalter entsteht im Bereich der Extremitäten, und hier bevorzugt an den proximalen Abschnitten. In einer Zusammenstellung aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center waren 53 % von 2044 Tumoren an den Extremitäten lokalisiert, die Mehrheit hiervon an der unteren Extremität (38%) [32]. Fortgeschrittene Tumoren, oft in enger Beziehung zu anatomisch bzw. funktionell wichtigen Strukturen wie Nerven, Gefäßen oder Knochen sind oft primär radikal (R0-Resektion) nur durch Amputation zu behandeln oder machen ausgedehnte und aufwendige rekonstruktive operative Verfahren erforderlich. Neben der präoperativen Bestrahlung und einer systemischen Chemotherapie wurde schon frühzeitig auch die isolierte Extremitätenperfusion in neoadjuvante Therapiekonzeptionen bei Weichteilsarkomen eingeführt, um extremitäten- und funktionserhaltende Operationen auch bei fortgeschrittenen und primär nicht kurativ resektablen Tumoren zu ermöglichen.

1.2 Entwicklung der isolierten Extremitätenperfusion

1.2.1 Historische Entwicklung

Das Konzept der regionalen, intraarteriellen Applikation von Zytostatika wurde bereits Anfang der 50er Jahre mit dem Ziel entwickelt, die tumorizide Wirkung der Zytostatika bei gleichzeitig verringerter sytemischer Toxizität zu steigern [33,34]. 1957 wurde an der Tulane University in New Orleans mit tierexperimentellen Vorarbeiten zur isolierten Organ- und

Extremitätenperfusion begonnen [35]. Hieraus entwickelte sich die klinische Applikation der isolierten Extremitätenperfusion beim Menschen. Beim ersten, bereits 1957 behandelten Patienten, handelte es sich um einen 76-jährigen Mann mit multiplen (ca. 80) intransit Metastasen eines Melanoms am Unterschenkel. Die Perfusion mit Melphalan führte zu einer 16 Jahre anhaltenden kompletten Remission des Melanoms [36,37].

In den ersten Jahren der Perfusionstherapie erfolgte keine systematische Überprüfung der Temperatur des Perfusates oder des Gewebes. Aufbauend auf in-vitro Untersuchungen zur zytotoxischen Wirkung von Hyperthermie an Zellinien wurde von Cavaliere die Extremitätenperfusion mit erhitztem Blut untersucht [38]. Bei Gewebetemperaturen von 42 - 44°C wurden deutliche Tumorrückbildungen beobachtet, begleitet wurde dieser Erfolg aber von einer stark erhöhten Komplikationsrate. In Fortführung dieser Ergebnisse und von in-vitro Daten [39] wurde am M.D. Anderson Hospital mit der Perfusion bei konstanten Gewebetemperaturen von 38.8 bis 40.0° C begonnen [40].

1.2.2 Medikamente

Melphalan ist bis heute das Standardmedikament in der Perfusionsbehandlung des malignen Melanoms geblieben. Die Rationale für die Anwendung dieser Substanz beruhte auf seiner Strukturverwandschaft zum Phenylalanin, wodurch man sich eine Konzentrierung in Zellen mit aktiver Melaninsynthese erhoffte [36]. Neben seiner alkylierenden Aktivität führt es über Brückenbildungen zur Schädigung der DNS. Die synergistische zytotoxische Wirkung von Melphalan und Hyperthermie beim malignen Melanom konnte experimentell belegt werden [41].

Auf der Basis des Körpergewichtes wurde eine Dosis von 0,6-1,0 mg Melphalan kg KG bei der Perfusion der oberen, und von 0,8-1,2 mg/kg KG bei der Perfusion der unteren Gliedmaßen ermittelt [42]. Die von Wieberdink [43] beschriebene Dosierung der Zytostatika auf der Basis des Extremitätenvolumens (10mg Melphalan/Liter Beinvolumen bzw. 13 mg/Liter Armvolumen) hat sich in den letzten Jahren zunehmend durchgesetzt, und wurde auch im eigenen Vorgehen adaptiert.

Vor allem in den USA werden bei der isolierten Extremitätenperfusion Thiotepa und Stickstoff-Lost eingesetzt [44]. Im Vergleich zu Melphalan liegt die erreichbare Ansprechrate

nach einer Perfusion mit diesen Substanzen jedoch niedriger. In der Kombinationsbehandlung mit Melphalan wird auch Actinomycin D verwendet (0,006-0,01 µg/kg bzw. 0,008-0,12 µg/kg). Diese Substanz kann jedoch zu einer starken regionalen Toxizität führen.

Cisplatin ist die am besten untersuchte Substanz für die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion neben Melphalan. Die maximal tolerierte Dosis beträgt nach Dosiseskalationsstudien zwischen 3 mg/kg KG [45] und 4-6 mg/kg KG bzw 250 mg/m2 [46]. Die klinische Ansprechrate bei alleiniger Perfusion mit Cisplatin differiert stark zwischen den einzelnen Gruppen [46-49], was möglicherweise auf die sehr unterschiedlichen Dosierungen (50 - 250 mg/m2) zurückzuführen ist. Vor allem in der Kombination mit höheren Gewebetemperaturen wurde über eine gesteigerte periphere Neurotoxizität berichtet. Im eigenen Vorgehen wird Cisplatin in Kombination mit Melphalan bei Patienten eingesetzt, bei denen aufgrund allgemeiner Risikofaktoren keine Behandlung mit Tumornekrosefaktor (TNF) möglich ist.

DTIC ist eine der wirksamsten Einzelsubstanzen in der systemischen Chemotherapie des Melanoms. Obwohl für eine zytotoxische Wirkung dieser Substanz eine Aktivierung durch hepatische Enzyme erforderlich ist, wurde sie von verschiedenen Gruppen auch bei der isolierten Extremitätenperfusion eingesetzt [50-53].

Eine sehr wirksame Einzelsubstanz in der systemischen Chemotherapie von Weichteilsarkomen ist Adriamycin. Auch nach intraarterieller Gabe in Verbindung mit einer Strahlentherapie wurden mit Adriamycin gute Ergebnisse erzielt [54]. Diese Beobachtungen haben dazu veranlasst, Adriamycin auch bei der Extremitätenperfusion bei Weichteilsarkomen anzuwenden [55,56].

1.2.3 Rolle der Hyperthermie

Stehlin et al. [40] beschrieben eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 22 % auf 76 % nach Einführung von konstanten Gewebetemperaturen zwischen 38,8 und 40°C. Die Bedeutung der Gewebetemperatur für die Tumorremission konnte eindrucksvoll von Cavaliere u. Mitarb. aufgezeigt werden [45,57], die die Ergebnisse an 327 Patienten aus zwei Tumorzentren verglichen. Die Rate kompletter Tumorremissionen stieg von 27 % bei

Temperaturen < 41,5°C auf 54 % bei Temperaturen > 41,5°C (Rom), bzw. von 32 % bei Temperaturen < 40°C auf 76 % bei Temperaturen > 41°C (Mailand).

Bereits in den ersten Berichten zeigte sich allerdings schon eine gesteigerte Toxizität von Gewebetemperaturen zwischen 42°C und 46°C [38,40]. In späteren Untersuchungen einer italienischen Gruppe kam es bei 7/16 Patienten, bei denen eine Gewebetemperatur von 42°C erreicht wurde, zu neurologischen Schädigungen, und bei 2/16 Patienten wurde sogar eine Amputation erforderlich [58]. Kroon u. Mitarb. [59] berichten über eine ähnliche Komplikationsrate nach isolierter Extremitätenperfusion mit Melphalan und Gewebetemperaturen über 42°C. Retrospektive Analysen niederländischer Arbeitsgruppen ergaben gleichwertige Behandlungsergebnisse mit einer kontrollierten Hyperthermie bei Gewebetemperaturen von maximal 37-38°C wie bei höheren Gewebetemperaturen, ohne die Komplikationen einer echten Hyperthermie (>42°C) [60]. Klinische und experimentelle Untersuchungen der Erlanger Arbeitsgruppe [61,62] bestätigten dagegen die bessere Wirksamkeit einer Perfusion bei konstanten Gewebetemperaturen von 40,5-41,5°C, ohne dass vermehrte Komplikationen auftraten.

1.2.4 Regionale Toxizität

Die Systematik der Einteilung der akuten regionalen Toxizität wurde von Wieberdink et al. [43] erarbeitet. Der Schwerpunkt dieser Klassifikation liegt in der Beurteilung der Reaktion von Haut und Subkutis. Für die akute Toxizität im Bereich der perfundierten Extremität nach isolierter hyperthermer Extremitätenperfusion gibt es prinzipiell 3 mögliche Ursachen:

1. Die hohe lokale Konzentration an Zytostatika, die bei einigen Substanzen bis über das 10-fache der systemisch tolerierten Dosis bezogen auf das Körpergewicht betragen kann.
2. Der Einfluß der Hyperthermie.
3. Die Hypoxie während der Zeit der Kanülierung bzw. Dekanülierung der Gefässe bis zum Aufbau einer suffizienten Perfusion mit Oxygenierung. Auch durch eine inhomogene Perfusion der Extremität können hypoxische Gewebsareale unterschiedlichen Ausmasses entstehen.

Der überwiegende Anteil der Patienten zeigt nach der Perfusionsbehandlung eine deutliche Schwellung und Rötung der Extremität (Grad II). Blasenbildungen der Haut (Grad III) sind bei einem Teil der Patienten zu erwarten. Die akuten Veränderungen sind innerhalb weniger Wochen rückbildungsfähig. Ein Lymphödem kann jedoch auch noch längere Zeit persistieren. Ursächlich hierfür ist vor allem auch die Unterbrechung der inguinalen bzw. axillären Lymphbahnen bei der Operation, insbesondere wenn gleichzeitig eine radikale Lymphknotendissektion durchgeführt wurde. Eine schwerwiegende Beeinträchtigung der sensiblen und motorischen Funktion (Grad IV) ist nur in einem geringen Teil der Patienten zu erwarten (1-2 %). Eine Amputation als Folge der Perfusionsbehandlung ist in in Einzelfällen beschrieben worden. In einer Literaturübersicht von über 2000 Fällen betrug die Häufigkeit 0,8 % [63].

Die regionale Toxizität ist zu einem erheblichen Teil auch von dem bei der Perfusion eingesetzten Zytostatikum abhängig. Im Vergleich zu Melphalan kommt es beim Einsatz von Cisplatin bei einem wesentlich höheren Anteil der Patienten zu neurologischen Schädigungen. Hierbei bestehen jedoch erhebliche Unterschiede in Abhängigkeit von der verwendeten Dosis und der Gewebetemperatur [47]. Weitere Medikamente mit gesteigerter regionaler Toxizität sind Actinomycin D, Methotrexat [64], Adriamycin und Stickstoff-Lost [44].

1.3 Einführung von TNF in die Perfusionstherapie

Von Lejeune und Mitarbeitern wurde erstmals die Applikation von Tumornekrosefaktor-α (TNF), Interferon-gamma (IFNγ) und Melphalan im Rahmen der isolierten Extremitätenperfusion beim malignen Melanom beschrieben [65,66]. Mit diesem regionalen Therapieverfahren konnte eine Tumorremissionsrate von über 90 % erreicht werden ohne die sonst gefürchteten schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen der Therapie mit TNF. Die bei der Extremitätenperfusion eingesetzte Dosis von 4 mg TNF liegt um den Faktor 10 über der systemisch maximal tolerierten Dosis (MTD). Voraussetzung für diese Therapie ist daher eine effiziente Abdichtung der extracorporalen Zirkulation gegenüber dem Systemkreislauf und eine kontinuierliche Leckkontrolle.

1.3.1 Wirkungsmechanismus von TNF

Die Behandlung mit TNF führt zur Ausbildung hämorrhagischer Nekrosen in experimentellen Tumoren [67-69]. Die Wirkung von TNF wird vorwiegend über die Endothelzellen in der Tumorvaskularisation vermittelt [70-72]. In eigenen Untersuchungen konnte eine starke antiproliferative Wirkung von TNF-alpha und auch von Interferon-gamma gegen Endothelzellen (Nabelvene) nachgewiesen werden [73]. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Toxizität von TNF und IFNγ für menschliche Endothelzellen auch eine Induktion von Apoptose beinhaltet. Neuere immunhistologische Untersuchungen konnten eine Korrelation von Apoptoseinduktion und dem klinischem Ansprechen auf die Perfusion mit TNF und Melphalan aufzeigen [74].

In-vitro findet sich nach Exposition von Endothelzellen mit TNF eine verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen und eine Zunahme der prokoagulatorischen Aktivität [75]. Diese Befunde konnten an sequentiellen Biopsien von Patienten, bei denen eine Extremitätenperfusion mit TNF, Melphalan und Interferon-gamma durchgeführt wurde, bestätigt werden [76,77]. Hierdurch wird in-vivo möglicherweise der Kontakt von Effektorzellen zum Endothel gefördert, was eine Zerstörung der Tumorvaskularisation erleichtert.

Die selektive Schädigung der Tumorgefäße nach isolierter Perfusion mit TNF wurde in angiographischen Untersuchungen eindrucksvoll dargestellt [65,78,79]. Nach der Behandlung war das pathologische Gefäßmuster der Tumoren nicht mehr nachweisbar. Von Olieman et al. [79] konnte auch ein Zusammenhang des klinischen Ansprechens mit der Veränderung der angiographischen Befunde hergestellt werden.

1.3.2 Systemische Auswirkungen der Extremitätenperfusion mit TNF

Der therapeutische Einsatz von TNF wird durch eine starke Toxizität bei systemischer Gabe eingeschränkt. Die maximale Dosis (MTD) beträgt ca. 350 µg/m^2. Bei der isolierten Extremitätenperfusion können dagegen 4 mg TNF gegeben werden, in einer Dosiseskalationsstudie wurden auch bis zu 6 mg toleriert [80].

Nach Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan kommt es zu einem typischen SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Die hämodynamischen Veränderungen umfassen eine Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens bei gleichzeitiger

Abnahme des Blutdruckes und des peripheren Gefäßwiderstandes [81-83]. Mehrere Todesfälle als Folge dieser hyperdynamen Kreislaufreaktion wurden berichtet. Der Schweregrad der SIRS-Reaktion wurde zur systemischen Leckrate und den konsekutiv erhöhten Serumspiegeln von TNF und verschiedener Zytokine (z.B. IL-6 und IL-8) korreliert [82,84-86].

Die Bedeutung von Procalcitonin, dem wichtigsten Vorläufer von Calcitonin, für die Verlaufsbeurteilung septischer Krankheitsverläufe und in der Differenzierung septischer und nichtinfektiöser Zustände ist gut dokumentiert [87-89]. Eine Zunahme der Procalcitonin-Serumkonzentration wurde sowohl nach lokalisierten Infektionen als auch bei der Sepsis beschrieben [90]. Inwieweit Veränderungen der Procalcitonin-Serumspiegel nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF/Melphalan zur Beurteilung des Schweregrades der SIRS-Reaktion herangezogen werden können, ist bisher nicht untersucht worden.

1.4 Indikationen zur Extremitätenperfusion

1.4.1 Melanom

1.4.1.1 Adjuvante Perfusion im Stadium I

Von vielen Autoren wurde versucht, durch eine adjuvante Extremitätenperfusion mit Melphalan, das Rezidivrisiko von Patienten mit Hochrisiko-Melanomen (Tumordicke > 1,5 mm) zu senken, und gleichzeitig das Gesamtüberleben der Patienten zu verbessern. In retrospektiven Analysen konnten aber keine signifikanten Unterschiede bzgl. lokoregionärer rezidivfreier Zeit, Zeit bis zum Auftreten von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, gesamtrezidivfreier Zeit oder Gesamtüberleben der Patienten festgestellt werden [91,92].

Von der WHO und der EORTC wurde gemeinsam eine prospektiv randomisierte Studie zu dieser Fragestellung durchgeführt. 412 Patienten wurde mit einer weiten Excision des Primärtumors behandelt, und bei 420 Patienten erfolgte darüber hinaus eine isolierte Extremitätenperfusion mit Melphalan. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,4 Jahren ergab sich durch die zusätzliche Extremitätenperfusion eine Verringerung der in-transit Metastasierung von 6,6 % auf 3,3%, und der regionären

Lymphknotenmetastasierung von 16,7 % auf 12,6 % [93]. Ein Vorteil hinsichtlich des fernmetastasenfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Übereinstimmend wird aufgrund der vorliegenden Ergebnisse heute keine Indikation mehr für eine isolierte Extremitätenperfusion als adjuvante Maßnahme in der Primärtherapie des malignen Melanoms gesehen.

1.4.1.2 Therapeutische Perfusion

Primäres Ziel der isolierten Extremitätenperfusion beim lokal rezidivierten oder regional metastasierten Malignen Melanom ist die lokoregionäre Tumorfreiheit. Die wichtigsten Bewertungskriterien für eine Extremitätenperfusion sind daher die Tumorrückbildung und Zeit bis zur erneuten Progression.

Der Anteil an kompletten und partiellen Remissionen ist abhängig vom eingesetzten Medikament und z.T. auch von der erreichten Gewebetemperatur. Durch eine Perfusion mit Melphalan kann eine komplette Remission bei 26 % - 80 % der Patienten erreicht werden [45,58,64,94-100]. In einer Literaturzusammenstellung von 743 Patienten betrug der Anteil kompletter und partieller Remissionen 50 % bzw. 32 % [99].

Die lokoregionäre Rezidivrate beträgt zwischen 19 % und 54 % der Patienten nach therapeutischer Extremitätenperfusion im Stadium II-IV [45,97-99,101,102]. Der überwiegende Anteil der Patienten entwickelt jedoch Fernmetastasen, sodass nach 5 Jahren nur noch weniger als 30 % der perfundierten Patienten krankheitsfrei sind.

1.4.2 Weichgewebssarkom

Die Indikation zu einer isolierten Extremitätenperfusion bei fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen im Extremitätenbereich besteht dann, wenn aufgrund der Tumorausdehnung eine primäre, lokal kurative (R0-Resektion) und extremitätenerhaltende Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand nicht gewährleistet ist, und gleichzeitig ein Tumor höheren Malignitätsgrades (G2/3) vorliegt. Dies betrifft insbesondere Patienten mit: 1. Großen Primärtumoren in der Nähe von Gelenken, bei welchen eine präoperative Strahlentherapie eingeschränkt möglich ist, 2. Tumoren, die auch nach Berücksichtigung

moderner rekonstruktiver Operationstechniken (z.B. Gefäßersatz oder Gewebetransfer) primär nur durch eine Amputation radikal operabel sind, und 3. Rezidivtumoren im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes. In den bisher vorliegenden Daten aus einer multizentrischen Phase-II-Studie zur Perfusion mit TNF und Melphalan bei Patienten mit Weichgewebssarkomen konnte bei 186 Patienten mit primär nicht resektablen oder rezidivierten Sarkomen in 82 % ein extremitätenerhaltendes Vorgehen ermöglicht werden [103].

1.5 Remissionsbeurteilung

Das Ansprechen auf eine tumorspezifische Therapie wird entsprechend den WHO-Kriterien standardisiert definiert [104]. Hierbei ist das wichtigste Kriterium eine Größenabnahme (Produkt der größten Durchmesser) des Tumors. Häufig kann es jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen einer nur geringen Verkleinerung eines Tumors bei gleichzeitig histologisch nachweisbaren ausgedehnten Nekrosen geben.

Aufgrund von CT und MRT-Befunden wird vielfach eine Aussage zu vermeintlichen Nekrosezonen in Tumoren getroffen. Bisher liegen allerdings nur wenig Daten vor, die einen Vergleich dieser Befunde mit histopathologischen Untersuchungen erlauben. In einer Studie zur prä- und posttherapeutischen Angiographie fand sich dagegen eine gute Korrelation zwischen dem Grad der Tumorvaskularisation und dem histologischen Nekrosegrad bei Weichgewebstumoren [79].

Mit der ^{31}P-MR-Spektroskopie lassen sich die Konzentrationen energiereicher Phosphate und Membrananteile in-vivo in Muskelgewebe und auch in Tumoren messen. Veränderungen in diesen Konzentrationen konnten in Beziehung zum Ansprechen von Tumoren auf verschiedene Therapieverfahren gesetzt werden. In einer Untersuchung mit einer kleinen Fallzahl von Patienten nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphlan fand sich eine gute Übereinstimmung der MRS Parameter und der Tumorremission [105].

2 Zielsetzung

Die isolierte Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor und Melphalan bei Patienten mit lokoregionär metastasiertem Melanom oder lokal fortgeschrittenem Weichgewebssarkom wurde im August 1993 im Rahmen von 2 prospektiven multizentrischen Phase-II-Studien (s.Methoden) an der Robert Rössle-Klinik eingeführt. Grundlage der vorliegenden Arbeit ist die Analyse des eigenen Krankengutes aller 112 im Rahmen dieser Studien behandelten Patienten. Anhand dieser prospektiv erhobenen Daten sollten insbesondere folgende Fragen untersucht werden:

1. Die erreichbare klinische und histologische Tumorrückbildung.
2. Eine Analyse von möglichen Einflussfaktoren für das Ausmaß der Tumorremission.
3. Die lokalrezidivfreie bzw. die progressionsfreie Zeit im Bereich der behandelten Extremität und die Analyse der hierfür entscheidenden Parameter.
4. Das Gesamtüberleben der Patienten und der mögliche Einfluss der Lokaltherapie auf die Überlebenszeit.
5. Die Möglichkeiten des extremitätenerhaltenden Vorgehens nach isolierter Extremitätenperfusion bei lokal fortgeschrittenen und primär nicht resektablen Weichgewebssarkomen.
6. Diskrepanzen zwischen klinischer und bildmorphologischer sowie histologischer Remissionsbeurteilung nach neoadjuvanter Therapie können die Indikation zur Resektion lokal fortgeschrittener Tumoren erschweren. Die Wertigkeit der ^{31}Phosphor-MR-Spektroskopie (MRS) wurde daher untersucht, um eine nicht-invasive prospektive Beurteilung des Ansprechens auf eine isolierte Extremitätenperfusion zu ermöglichen.
7. Die Behandlungssicherheit der isolierten Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan in Bezug auf die systemischen Nebenwirkungen und die hämodynamische Reaktion, die regionale Toxizität und die chirurgischen Komplikationen. Durch Bestimmungen der postoperativen Procalcitonin-Serumkonzentrationen sollte versucht werden, einen Verlaufsparameter für den

Schweregrad der systemischen Reaktion auf die Extremitätenperfusion zu erhalten.

Diese unizentrische Auswertung eines grossen und einheitlich dokumentierten Krankengutes kann als Ausgangspunkt dienen, um den Stellenwert der isolierten Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan im Vergleich mit anderen Perfusionsverfahren und neoadjuvanten Therapieoptionen zu ermitteln.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Vom 1.1.1993 bis zum 31.12.1999 wurden an der Robert Rössle-Klinik insgesamt 158 Patienten mit einer isolierten Extremitätenperfusion behandelt. Im August 1993 wurden an der Klinik 2 multizentrische Phase-II Studien zur Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor (TNF) und Melphalan initiiert. Seit Beginn dieser Studien erfüllten 112 Patienten die Einschlusskriterien für die Behandlung mit TNF/Melphalan. Diese Patienten bilden die Grundlage der vorliegenden Auswertung.

Studienleiter waren Prof. P.M. Schlag und Dr. Ch. Kettelhack. Die Robert Rössle-Klinik war das einzige an den internationalen Studien beteiligte deutsche Zentrum. Weitere Zentren waren in Amsterdam, Brüssel, Groningen, Lausanne, Rotterdam und Tel Aviv. Die Studien wurden von der Ethikkomission (damals Freie Universität Berlin) beraten und genehmigt. Alle Patienten wurden nur nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Teilnahme an der Studie behandelt. Die Studien wurden in Kooperation mit der Fa. Boehringer Ingelheim, Ingelheim a. Rhein durchgeführt. Die Studien hatten folgende Titel sowie Einschlußkriterien:

“Isolated perfusion of the limb for limb salvage with TNFalpha and Melphalan for irresectable soft tissue sarcomas“ (Boehringer Ingelheim Studie Nr 152.12)

Einschlusskriterien

1. Patienten mit histologisch gesicherten primären oder rezidivierten Weichgewebssarkom der Extremitäten, die aufgrund der Tumorausdehnung oder -lokalisation nur durch eine Amputation behandelt werden können, oder bei denen die Tumorresektion zu einem erheblichen Funktionsverlust führen würde
2. Patientenalter 12-80 Jahre
3. Karnofsky-Index > 80 %

„Isolated perfusion of the limb with TNFalpha and Melphalan for irresectable metastatic melanoma“ (Boehringer Ingelheim Studie Nr. 152.13)

Einschlusskriterien

1. Patienten mit Satelliten- oder Intransit-Metastasen, oder einem nicht resektablen Lokalrezidiv eines malignen Melanoms im Extremitätenbereich.
2. Dokumentierte Tumorprogression
3. Patientenalter 18-80 Jahre
4. Karnofsky-Index > 80%

Die Ausschlusskriterien für beide Studien waren vergleichbar und bezogen sich neben Zweittumoren und erst vor kurzem erfolgten systemischen Therapien auf allgemeine Faktoren, die das Risiko einer Therapie mit TNF oder einer Extremitätenperfusion erhöhen.

1. Zweittumoren in der Vorgeschichte (außer Basaliom und Cervix-Ca in situ)
2. Schwangerschaft, Frauen während der Stillzeit
3. Patienten mit schwerwiegenden ZNS-Erkrankungen
4. Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen (Kardiomyopathie Grad II-IV, KHK, Herzrhythmusstörungen) oder Patienten mit Myokardinfarkt weniger als 1 Jahr zuvor
5. Schwerwiegende renale (Kreatinin-Clearance < 50 ml) oder hepatische (ALAT > 2x Normalwert) Störungen
6. Leukozytenzahl < $2,5*10^9$/l oder Thrombozytenzahl < $60*10^9$/l
7. Hämorrhagische Diathese oder Blutungsneigungen
8. Klinisch relevante pulmonale Einschränkung
9. Klinisch relevante metabolische oder endokrine Erkrankungen
10. Patienten mit unkontrollierten Infektionen
11. Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit
12. Patienten mit ausgeprägtem Lymphödem

13. Patienten nach Organtransplantation
14. Vorausgegangene Chemotherapie, Immuntherapie oder Hormonbehandlung innerhalb der letzten 4 Wochen

Alle Daten wurden einem ausführlichen Monitoring und teilweise auch einer externen Begutachtung unterzogen. Im September 1999 wurde in Europa eine Zulassung für TNF (Handelsname Beromun®, Boehringer Ingelheim) für die isolierte Extremitätenperfusion in Kombination mit Melphalan bei fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen erteilt. Die Zulassung wurde vor allem auch aufgrund der in den Phase-II Studien gewonnenen Daten ermöglicht.

49 Patienten wurden aufgrund eines Melanoms, und 63 wegen eines Weichgewebssarkoms behandelt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 50,4 Jahre (11 – 80 Jahre). Die Patienten mit einem Melanom waren durschnittlich 10 Jahre älter (mittleres Alter 56,1 (28 – 80) Jahre) als die Patienten mit einem Weichgewebssarkom (mittleres Alter 45,9 (11 – 75) Jahre). Es wurden 46 Männer und 66 Frauen behandelt. Unter den Patienten mit einem malignen Melanom überwiegt der Anteil der Frauen deutlich (Tabelle 1).

Tabelle 1: Diagnose und Geschlechtsverteilung der 112 Patienten, die mit einer isolierten Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan behandelt wurden

		Geschlecht	
		männl.	**weibl.**
Diagnose	**Melanom**	15	34
	Sarkom	31	32

12 der 112 Patienten hatten einen Tumorbefall der oberen und 100 Patienten der unteren Extremität.

3.1.1 Melanom

3.1.1.1 Stadieneinteilung, Therapieindikation

Die Patienten hatten zwischen einer und bis zu über 100 in-transit Metastasen im Bereich der betroffenen Extremität (Mittelwert 15 ± 24; Medianwert 5).

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der MD Anderson-Klassifikation (Tabelle 2)[40], da diese in der Literatur zur Extremitätenperfusion beim malignen Melanom am weitesten verbreitet ist.

Tabelle 2: MD Anderson-Stadienverteilung der Patienten mit malignem Melanom

	MD Anderson Stadium	**Patienten (n)**
Primärtumor	I	-
Lokalrezidiv/Satelittosis	II	1
In-transit-Metastasen	IIIa	27
In-transit- und Lymphknotenmetastasen	IIIab	16
Lymphknotenmetastasen	IIIb	2
Fernmetastasen	IV	3

Die Patienten im Stadium IIIb wurden wegen großer poplitealer Lymphknotenmetastasen perfundiert. Die Patienten im Stadium IV wurden aufgrund ausgedehnter regionaler Metastasen bei gleichzeitiger geringer Fernmetastasierung, bzw nach früherer Resektion von subkutanen Fernmetastasen therapiert.

Nur 4 der 49 Patienten mit malignem Melanom hatten Tumoren im Bereich der oberen Extremität, in allen anderen Fällen lag ein Befall des Beines vor.

3.1.1.2 Vorgeschichte

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose des malignen Melanoms und Perfusionsbehandlung betrug im Mittel 50 ± 46 Monate (2 Wochen – 191 Monate, Median 33 Monate).

Die Patienten mit intransit-Metastasen hatten zwischen 1 und 15 Voroperationen (Median 3) wegen lokoregionärer Rezidive. 22 Patienten erhielten früher eine systemische Chemotherapie oder eine Chemo-Immuntherapie (n=16). Bei 35 Patienten war eine regionale Lymphknotendissektion der betroffenen Extremität erfolgt. Eine lokale Strahlentherapie hatten 2 Patienten erhalten.13 Patienten (7 Frauen, 6 Männer) waren bereits früher mit einer Extremitätenperfusion behandelt worden. Die mittlere Tumorzahl in dieser Gruppe betrug 15,4 (Median 5). 8 dieser Patienten hatten mehr als 3 Tumoren.

3.1.1.3 Mehrfache Perfusionsbehandlung

Bei 3 Patienten wurde wegen primär unzureichender Tumorrückbildung eine nochmalige Perfusionsbehandlung innerhalb von 8-16 Wochen durchgeführt. 3 Patienten wurden wegen einem Tumorrezidiv bzw. einer Tumorprogression nach 4 (2 Patienten) bzw. 38 Monaten mit einer nochmaligen Perfusion behandelt.

3.1.2 Weichgewebssarkom

3.1.2.1 Tumorcharakterisierung

8 der 63 Patienten hatten Tumoren der oberen, und 55 Patienten Tumoren der unteren Extremität (Tabelle 3).

Tabelle 3: Tumorlokalisation bei Patienten mit Weichgewebssarkomen

	Tumorlokalisation	**Patienten**
Obere Extremität	Oberarm	4
	Unterarm	3
	Hand/Handgelenk	1
Untere Extremität	Oberschenkel	16
	Knie/Poplitea	15
	Unterschenkel	12
	Knöchel/Fuß	12

36 Patienten wurden aufgrund eines primären und 27 wegen eines rezidivierten Weichgewebssarkoms behandelt.

47/63 Patienten hatten einen Tumor > 5 cm (T2). Der mittlere Tumordurchmesser betrug 9,6 ± 5,8 cm (Min. 0,8cm, Max. 25 cm, Median 8 cm). 6 Patienten hatten multifokale Tumoren (2-30 Tumorknoten).

Lediglich bei 4 Patienten lagen die Tumoren intrakompartmental, bei den übrigen 59 Patienten lagen extrakompartmentale oder kompartmentüberschreitende Tumoren vor.

Histologisch lag am häufigsten ein synoviales Sarkom vor (Tabelle 4), gefolgt vom MFH (Malignes fibröses Histiozytom) und Liposarkom. Das pathohistologische Grading wurde bei 5 Patienten mit G1 angegeben, bei 19 Patienten mit G2, bei 32 Patienten mit G3. In 7 Fällen lag keine Angabe des Gradings vor.

Bei 2 Patienten fanden sich zum Zeipunkt der Extremitätenperfusion regionäre Lymphknotenmetastasen. In beiden Fällen lag ein synoviales Sarkom vor. 7 Patienten hatten bereits Fernmetastasen, die bei 2 Patienten vor Behandlungsbeginn operativ entfernt waren.

Tabelle 4: Histologische Tumortypen der Patienten mit Weichgewebssarkomen

Histologie	**Patienten**
Synoviales Sarkom	20
MFH	11
Liposarkom	12
Leiomyosarkom	6
Klarzellsarkom	3
Ewing-Sarkom/PNET	2
Neurosarkom/Schwannom	4
Andere	5

3.1.2.2 Vorbehandlungen

Bei 15 Patienten war in einer auswärtigen Klinik bereits eine inkomplette Tumorresektion durchgeführt worden (5 marginale und 10 intraläsionale Resektionen), bei weiteren 14 Patienten war eine Inzisionsbiopsie erfolgt. Die Patienten mit Rezidivtumoren hatten zwischen 1 und 10 Voroperationen (Median 1). 1 Patient war bereits wegen einer isolierten Fernmetastase eines Liposarkoms in der Glandula parotis operiert, bei einem anderen Patienten waren Lungenmetastasen in unserer Klinik reseziert worden. Bei 9 Patienten war früher eine lokale Strahlentherapie vorausgegangen.

7 Patienten erhielten eine systemische Chemotherapie wegen vorbestehender Metastasen (n=6) oder wegen des lokalen Tumors (n=1). Die isolierte Extremitätenperfusion wurde hier wegen unverändertem oder progredientem Lokalbefund angeschlossen.

Der Zeitraum zwischen Erstdiagnose des Weichgewebssarkomes und der Perfusionsbehandlung betrug im Mittel 19 ± 33 Monate (1 Woche – 154 Monate, Median 6 Monate).

3.1.2.3 Mehrfache Perfusionsbehandlung

Bei 3 Patienten wurde wegen unzureichender Tumorrückbildung und weiterhin fehlender Resektabilität eine zweite Perfusionsbehandlung innerhalb von 8-16 Wochen durchgeführt. Bei 4 weiteren Patienten kam es nach 6, 12, 22 bzw. 29 Monaten zu einem Tumorrezidiv bzw. einer Tumorprogression, welche mit einer nochmaligen Extremitätenperfusion behandelt wurden.

3.1.2.4 Zusätzliche Behandlung

6 Patienten erhielten im Rahmen der randomisierten EORTC Studie Nr. 62931 zur adjuvanten Chemotherapie („Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with high-dose doxorubicin, ifosfamide and lenograstim in high grade soft tissue sarcoma“) bei Weichgewebssakomen nach der definitiven Tumorresektion eine Therapie mit 4 Zyklen Adriamycin, Ifosphamid und GM-CSF. Innerhalb dieser Studie ist die Behandlung von

Patienten, die zuvor in der Studie zur TNF-Perfusion behandelt wurden explizit gestattet. Bei 9 Patienten wurde eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt.

3.2 Isolierte Extremitätenperfusion

3.2.1 Technik der Perfusion

Zur Isolierung der Extremität vom Sytemkreislauf werden die jeweils hauptversorgende Arterie und Vene operativ freigelegt. Als Standardzugang beim malignen Melanom werden für die untere Extremität die retroperitoneale Darstellung der A. und V. iliaca externa und für die Armperfusion die infraclavikuläre Exposition der axillären Gefäße angewendet [100]. Bei Weichgewebssarkomen wird in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation auch ein weiter distal gelegener Gefäßzugang angestrebt, um den Anteil des mitperfundierten Normalgewebes möglichst gering zu halten. Die operativen Zugänge bei den 112 von uns behandelten Patienten sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Operative Zugangswege für die isolierte Extremitätenperfusion mit TNF/Melphalan (112 Patienten)

Zugang	**Patienten**
Iliacal	48
Femoralgefäße inguinal	5
Adduktorenkanal	47
Axillär	8
Brachial/Cubital	4

Nach Unterbindung oder temporärem Abklemmen der Kollataralen werden die Gefäße mit geeigneten Kathetern kanüliert (14-16 Ch.). Hierüber wird nach systemischer Heparinisierung (200 IE/kg) die Verbindung zur Herz-Lungen Maschine (Fa. Stöckert, München) hergestellt und die extracorporale Zirkulation aufgebaut. Der Gasaustausch erfolgt im Oxygenator (Bubble-oxygenator, Fa.Baxter, München) in dem das Perfusat gleichzeitig erwärmt wird. Die Messung der Gewebetemperatur erfolgt über

Nadelelektroden die proximal und distal an der Extremität im Subkutangewebe und der Muskulatur plaziert werden. Nach Erreichen der angestrebten Gewebetemperatur und konstanter Perfusionsverhältnisse wird TNF (Boehringer Ingelheim) als Bolus in den arteriellen Schenkel der extrakorporalen Zirkulation injiziert, nach 30 Minuten wird Melphalan ebenfalls als Bolus zugegeben. Die Dosierung der Medikamente ist in Tabelle 6 aufgeführt. Die Bestimmung des perfundierten Gewebevolumens erfolgt nach der Wasserverdrängungsmethode [43]. Die Perfusionszeit beträgt insgesamt 90 Minuten. Zum Ende der Perfusion wird die Extremität mit mehreren Litern eines Volumenersatzmittels (Hydroxyäthylstärke) ausgewaschen, und die normale Zirkulation wird nach Gefäßnaht wieder freigegeben. Der Druck im Perfusionskreislauf liegt 15-20 mmHg unter dem systemischen arteriellen Mitteldruck [106]. Bei höheren Druckverhältnissen ist mit einem vermehrten Übertritt der Zytostatika in die systemische Zirkulation zu rechnen [107]. Die arterielle Flussrate beträgt 30-40 ml/l Extremitätenvolumen/min [108].

Um eine ausreichende Abdichtung des Extremitätenkreislaufes zum Stammkreislauf zu erzielen, wird körpernah mit einem Gummischlauch ein Tourniquet angelegt. Anschließend wird eine Leckkontrolle durchgeführt (s.u.), um die adäquate Isolierung des extrakorporalen Kreislaufes gegenüber der systemischen Zirkulation zu bestätigen, und bei Änderung der Situation ggf. sofort reagieren zu können (z. B. Korrektur des Tourniquets, Änderung der Flussrate, Abbruch der Perfusion).

Tabelle 6: Medikamentendosierung bei der isolierten Extremitätenperfusion

Substanz	**Dosis**
TNF	3 mg obere Extremität 4 mg untere Extremität
Melphalan	13 mg/l perfundiertes Gewebevolumen obere Extremität 10 mg/l untere Extremität

3.2.2 Intraoperative Leckkontrolle

Die Kontrolle des intraoperativen Übertrittes vom Perfusionskreislauf in die systemische Zirkulation erfolgt parallel mit ^{111}Indium-markierten autologen Erythrozyten und mit ^{99}Tm markiertem Albumin nach einem früher bereits ausführlich beschriebenen Verfahren [109,110]. Diese Doppeltracermethode ermöglicht eine gleichzeitige Überwachung des korpuskulären Lecks und eines eventuellen Plasmaübertrittes. Die kontinuierliche Messung der Radioaktivität erfolgt über dem Herzen, über der perfundierten Extremität und am arteriellen Schlauch des Perfusionskreislaufes. Anhand des Kurvenverlaufes der Messwerte ergibt sich, ob eine ausreichende Trennung des Perfusionskreislaufes vom sytemischen Kreislauf erzielt wurde, so daß mit der Applikation des Medikamentes begonnen werden kann. Neben der sofortigen Feststellung einer Zunahme der Radioaktivität im Hauptkreislauf ist während der Perfusion eine jederzeit aktuelle Angabe über das bis zu diesem Zeitpunkt in den Hauptkreislauf übergetretene Volumen möglich. Bei einem zu erwartenden Gesamtleck von > 10 % wird versucht, die Abdichtung zu verbessern. Gelingt dies nicht, so wird die Perfusion abgebrochen. In der Auswaschphase der Extremitätenperfusion wird die Abnahme der Radioaktivität über der Extremität kontrolliert, um ein Maß für die verbleibende Aktivität zu erhalten.

3.2.3 Peri- und postoperative Therapie

3.2.3.1 Antibiotikaprophylaxe

Die Patienten erhielten perioperativ eine Prophylaxe mit einem Cephalosporin (2 g Spizef® i.v.). Die Gabe erfolgte vor Operationsbeginn, und nach Reperfusion der Extremität wurde eine zweite Dosis verabreicht. Bei Patienten mit exulzerierten und möglicherweise superinfizierten Tumoren wurde am Abend vor der Operation mit einer Antibiotikatherapie (Zinacef® 3x1,5 g i.v.) begonnen, die für mindestens 3 Tage fortgeführt wurde (11 Patienten).

3.2.3.2 Kardiozirkulatorische Parameter

Nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan kommt es zu einer sepsisähnlichen hyperdynamen Kreislaufreaktion [111]. Bei allen Patienten erfolgte daher die

kontinuierliche Überwachung der kardiozirkulatorischen Parameter mit invasiven Verfahren über einen zentralen Venenkatheter und eine intraarterielle Blutdruckmessung. Zusätzlich konnte bei 90 Patienten ein Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz) platziert werden. Alle kardiozirkulatorischen Parameter wurden zu festgelegten Zeiten protokolliert und ausgewertet.

3.2.3.3 Katecholamine

Alle Patienten erhielten entsprechend dem Studienprotokoll eine kontinuierliche perioperative Therapie mit Dopamin in Nierendosis (2-3µg/kg/min) zur Prophylaxe renaler Funktionseinschränkungen. Bei hyperdynamer Kreislaufsituation mit Abfall der peripheren Widerstandswerte (SVR) wurden zusätzlich Arterenol und ggf. Dobutamin in individuell angepasster Dosis gegeben.

3.2.3.4 Diurese

In Folge der regionalen Perfusionstherapie kommt es zu einer Myoglobinurie [112]. Um einer Polymerisation des Myoglobins in den Nierentubuli im Sinne einer ”Crush”-Niere mit konsekutiver renaler Funktionseinschränkung vorzubeugen, wurde der Harn im postoperativen Verlauf durch Gabe von Natriumbicarbonat oder Diamox® alkalisiert (pH>7). Zur Stimulation der Diurese betrug der Flüssigkeitsumsatz mindestens 3-4 Liter/24 Stunden.

3.2.4 Erfassung der regionalen Toxizität

3.2.4.1 Haut- und Gewebereaktion nach Wieberdink

Die Systematik der Einteilung der akuten regionalen Toxizität wurde von Wieberdink et al [43] erarbeitet (Tabelle 7). Der Schwerpunkt dieser Klassifikation liegt in der Beurteilung der Reaktion der Haut und Subkutis. Dokumentiert wurde die maximale Reaktion nach der Extremitätenperfusion.

Tabelle 7: Wieberdink-Klassifikation der regionalen Toxizität nach isolierter Extremitätenperfusion [43]

Ausmaß der Reaktion	**Grad**
Keine subjektive oder objektive Reaktion	I
Leichte Rötung und/oder Ödem	II
Deutliches Erythem und/oder Ödem mit Blasenbildung; geringe Beeinträchtigung der Motilität	III
Ausgedehnte Epidermolysen; Schädigung tiefer Gewebe mit bleibenden Funktionsverlusten; drohendes oder manifestes Kompartmentsyndrom	IV
Schädigung, die eine Amputation erforderlich machen kann	V

3.2.4.2 Myoglobin und Creatinkinase

Durch Myoglobin- und Creatinkinase-Bestimmung im Serum kann im postoperativen Verlauf der Gewebeschaden (Myolyse) in der perfundierten Extremität abgeschätzt werden [113]. Die Analysen dieser Serumparameter erfolgten innerhalb des Routinelabors.

3.2.4.3 Kompartmentdruckmessung

Zur Messung des intrakompartmentalen Druckes wurde vor systemischer Antikoagulation eine 5F messende flexible Sonde in ein nicht tumorbefallenes Muskelkompartment (z.B. M. tibialis anterior) der perfundierten Extremität eingebracht. An der Spitze dieser Sonde befindet sich ein Sensor der auf piezoelektrischer Basis den Umgebungsflüssigkeitsdruck misst (MCDM-I^0, Mammendorfer Institut für Physik und Medizin, Hattenhofen). Das Kompartment wurde zunächst mit einer Venenverweilkanüle punktiert, und nach Entfernen des Mandrins konnte die Messsonde eingeführt werden. Die Druckwerte vor Abklemmen der Gefäße wurden als Ausgangswert definiert. Anschließend wurde die relative Druckänderung gegenüber diesem Ausgangswert zu den angegebenen Zeitpunkten berechnet. Gesondert erfasst wurden die jeweiligen Maximalwerte während der Perfusionsphase bzw. nach Reperfusion der Extremität.

3.2.5 Perioperative Komplikationen und sytemische Auswirkungen

3.2.5.1 Perioperative Komplikationen

Alle perioperativen Komplikationen vom Operationszeitpunkt bis zur Entlassung des Patienten wurden prospektiv erfasst. Operative Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen, Nachblutungen, Gefäßthrombosen oder Pneumonien, wurden getrennt von Komplikationen, die eher durch die systemischen Auswirkungen der bei der Perfusion applizierten Medikamente bedingt waren (Leukopenie, renale Funktionseinschränkungen). Eine sichere und exakte Unterscheidung der Ursachen ist hier natürlich nicht in jedem Fall möglich.

3.2.5.2 Sytemische Auswirkungen

Die systemische Toxizität wurde nach den üblichen WHO-Kriterien eingeteilt und in der Schwere von Grad 1 bis 4 beurteilt.

3.2.5.2.1 Laborparameter

Die Abnahme der Proben für die Bestimmung der Leuko- und Thrombozyten, von Myoglobin und Creatinkinase, der LDH, der Transaminasen und Cholestaseparameter sowie des Kreatinins erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Laborkontrollen mit den standardisierten Testverfahren. Die jeweiligen Normalwerte sind in den Tabellen im Ergebnisteil aufgeführt.

Spezielle Abnahme- und Untersuchungsbedingungen wurden für die Bestimmung von Procalcitonin, Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) eingesetzt. Hierzu wurden während der Perfusion Serumproben in 15minütigen Abständen abgenommen. Der Zeitpunkt der Reperfusion wurde definiert, wenn alle Gefäßanastomosen zur Revaskularisation der Extremität komplettiert waren. Nach der Perfusion wurden Proben nach 5 Minuten, und nach 1, 4, 8, 24, 36, 48, 72 und 96 Stunden entnommen. Alle Serumproben wurden bei 1500xg zentrifugiert und das Serum bei –20 °C bis zur weiteren Analyse eingefroren.

Serum-Procalcitonin wurde mit einem immunoluminometrischen Assay (LUMItest PCT®, BRAHMS Diagnostica, Berlin) bestimmt. Der Normalbereich lag zwischen 0 und 0,5 ng/ml.

Die Serumwerte von IL-6 und IL-8 wurden mit einem ELISA kit (DPC Bierman, Bad Nauheim, Germany) gemessen (Normalwerte: IL-6 <25 pg/ml, IL-8 <70 pg/ml).

3.3 Bestimmung des Therapieerfolges

3.3.1.1 Klinische Remissionsbeurteilung

Vor Beginn der Therapie wurden Zahl und Größe der Tumoren dokumentiert. Bei Weichgewebssarkomen und auch bei ausgedehnten Melanommetastasen wurden hierzu bildgebende Verfahren (MRT, CT) herangezogen. Die Beurteilung der Tumorrückbildung nach der isolierten Extremitätenperfusion erfolgte wöchentlich bis zur Entlassung aus der Klinik, und anschließend in 4-wöchigen Abständen. Die Einteilung der klinischen Remission erfolgte nach WHO-Kriterien [104]. Eine komplette Remission (CR) ist als das Verschwinden aller Tumorknoten definiert. Für eine partielle Remission (PR) müssen die Hälfte der Tumorknoten verschwinden, bzw. es muß eine 50-prozentige Größenreduktion (Produkt der größten Durchmesser) eintreten. Bei Rückbildung kleiner als 50 % oder einer Größenzunahme von < 25 % liegt ein unveränderter Berfund (NC) vor. Eine > 25% Größenzunahme oder das Auftreten neuer Tumoren gilt als progrediente Erkrankung (PD).

3.3.2 Melanom

Intracutane Metastasen eines malignen Melanomes können auch nach vollständiger Regression der Tumorzellen noch als pigmentierte Läsion persistieren. Klinisch imponieren diese Tumorknoten als flach und z.T. auch verschorft. Eine histologische Aufarbeitung derartiger Läsionen zeigt oft nur noch Melanophagennester und keine vitalen Tumorzellen mehr. Um eine klinische Fehleinschätzung der Tumorremission in diesen Fällen zu vermeiden, wurde ein Tumorknoten exzidiert und histologisch aufgearbeitet. Wenn keine vitalen Tumorzellen mehr nachgewiesen werden konnten, wurde eine komplette Remission angenommen, in allen anderen Fällen wurde das klinische Ergebnis für die endgültige Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie zugrunde gelegt. Bei multiplen Tumoren wurde das Ergebnis eines oder mehrerer Tumorknoten als repräsentativ angenommen, wenn keine Möglichkeit bestand, alle Knoten zu entfernen.

3.3.3 Weichgewebssarkom

Die klinische Beurteilung des Therapieerfolges bei Weichgewebssarkomen wurde unter Einbeziehung bildgebender Verfahren (überwiegend MR-Tomographie) durchgeführt. In den Tumoren bildete sich in Folge der Perfusionsbehandlung aber sehr oft eine großflächige Nekrose unterschiedlichen Ausmaßes aus, ohne dass sich die Größe des Tumors änderte. Aus diesem Grunde wurden für die Beurteilung der Remission zusätzlich histologische Parameter herangezogen.

Nach erfolgter Tumorresektion wurden die Präparate nach üblichen pathohistologischen Kriterien untersucht (Dr. W. Haensch, Dr. U. Schneider, Robert Rössle-Klinik). Hierbei wurde die Tumorgröße sowie der Abstand zu den Resektionsgrenzen exakt bestimmt. In einzelnen Fällen wenn keine Tumorresektion erfolgte, wurde eine Stanzbiopsie zur histologischen Beurteilung gewonnen, soweit dies möglich war. Die Beurteilung des Ausmasses regressiver bzw. nekrotischer Veränderungen erfolgte zunächst makroskopisch auf der Schnittfläche des Resektates und zusätzlich histologisch aus verschiedenen Arealen. Grundsätzlich wurden mehrere Gewebeblöcke aus dem Tumorzentrum und aus der Peripherie untersucht, sowie aus Arealen unterschiedlicher Differenzierung. Der histologische Tumortyp wurde aufgrund der HE-Färbung sowie zusätzlicher immunhistologischer Färbungen bestimmt. Das Grading der Tumoren wurde nach Trojani bestimmt [114].

Nur bei einem Nekroseanteil von > 90 % des Tumors wurde von einer histologischen Remission ausgegangen (90-99 %=pPR, 100 %=pCR). Diese Einteilung erfolgte in Anlehnung an die Klassfikation der Tumorremission nach systemischer Chemotherapie bei Knochentumoren [115]. Da bekannt ist, dass in Weichgewebssarkomen in unterschiedlichem Ausmaß spontane Nekrosen vorhanden sind [116], wurde der Nekroseanteil in den Tumoren nicht als ausschließliches Kriterium für ein Ansprechen auf die Therapie genommen. Wenn sich ein Tumor um mehr als 50 % verkleinert hatte (klinisch PR oder CR), war dies das wichtigste Kriterium für eine Remission, auch wenn keine oder nur wenig Nekrosen vorhanden waren. Bei geringer Änderung der Tumorgröße (< 50 %, klinisch NC) wurde eine Remission nur bei Nachweis von > 90 % Tumornekrose angenommen.

3.3.4 Magnetresonanzspektroskopie

Um die Wertigkeit der 31-Phosphorspektroskopie (31P-MRS) in der Therapiekontrolle nach isolierter Extremitätenperfusion zu bestimmen, wurde bei insgesamt 37 Patienten (Melanom=5, Sarkom=32) vor der Perfusionsbehandlung, sowie im Abstand von 1-4 Wochen postoperativ eine Spektroskopie (Siemens Magnetom SP63, 1,5 Tesla, TR=2000, AC=512) durchgeführt. Die Untersuchungen wurden in der Abt. für Radiologische Diagnostik (Direktor Prof. Felix), Charité, Campus Virchow-Klinikum durchgeführt und von Herrn Prof. Vogl und Frau Dr. v. Wickede ausgewertet. Aus den resultierenden Spektren wurden die Quotienten der Phosphormetaboliten Phosphomonoester/Phosphocreatin (PME/PCR) und Phosphomonoester/beta-ATP (PME/β-ATP) bestimmt. Verglichen wurden die PME/PCR- und PME/-ATP-Quotienten präoperativ mit den individuellen Minimalwerten im weiteren Verlauf. Hieraus wurde die prozentuale Änderung der Quotienten berechnet.

Die Ergebnisse der Spektroskopie konnten bei 27 Patienten mit der histologischen Untersuchung des Tumors nach Resektion verglichen werden. Bei 10 der untersuchten Patienten erfolgte keine Resektion des Tumors. Hier war eine z.T. längerfristige Beobachtung durch spektroskopische Untersuchungen im Verlauf möglich.

3.4 Verlaufsbeobachtung

Der Nachuntersuchungszeitraum endet am 1.7.2000. Bei 1 Patientin konnten keine Nachuntersuchungsdaten erhoben werden (lost to follow-up nach 1 Monat). Alle anderen Patienten wurden aktuell innerhalb der letzten 3 Monate des Untersuchungszeitraumes, oder bis zu ihrem Tod verfolgt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit aller 112 Patienten beträgt 31 Monate (Median 24 Monate). Für Patienten mit Melanom liegt sie bei 26 Monate vs. 34 Monaten für Patienten mit Weichgewebssarkomen.

Erfasst wurden Zeitpunkt eines lokoregionären Tumorrezidives bzw. einer Tumorprogression, Zeitpunkt der Metastasierung und Therapie sowie der Todeszeitpunkt und -ursache.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SSPS for Windows (Version 8,5 und 9,0, SPSS Inc., USA). Das Signifikanzniveau wurde generell bei einem p-Wert <0,05 festgelegt.

Bei Vierfeldertafeln wurde der chi^2-Test eingesetzt, um signifikante Unterschiede der Häufigkeiten zwischen einzelnen Gruppen aufzuzeigen. Wenn möglich wurden die P-Werte aus dem Fisher's Exact-Test angegeben.

Da die Variablen bis auf wenige Ausnahmen (z.B. erreichte Gewebetemperatur bei der Perfusion) nicht sicher normalverteilt waren, wurden generell nichtparametrische Verfahren für die Analyse verwendet. Dies sind die Spearman-Korrelationsanalyse, der Mann-Whitney-U Test und der Kruskall-Wallis-Test für unverbundene Stichproben. Für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-signed-ranks Test angewandt.

Für die multivariaten Analysen mit dichotomen Zielgrößen (z.B. regionale Toxizität n.Wieberdink Grad 1/2 vs. Grad 3 /4) wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Der Kurvenverlauf der hämodynamischen Parameter wurde einer Varianzanalyse mit Messwiederholung unterzogen, um Änderungen im Gesamtverlauf bzw. zwischen einzelnen Gruppen zu ermitteln.

Die univariate Überlebenszeitanalyse erfolgte mit dem Kaplan-Meier Verfahren. Unterschiede im Kurvenverlauf wurden mit dem Logrank-Test ermittelt. Die multivariate Analyse der Überlebenszeit wurde mit der Cox-Regression durchgeführt. Neben dem Signifikanzniveau wurde hier der Hazard (Odds ratio) und das 95 % Konfidenzintervall (CI) angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Operationszeiten

Die Gesamtoperationsdauer der isolierten Extremitätenperfusion betrug im Mittel 343 ± 58 Minuten (Minimum 230, Maximum 520 Minuten). Vom Operationsbeginn bis zum Abklemmen der Gefäße und dem Anschluß an die extracorporale Zirkulation vergingen durchschnittlich 76 ± 33 Minuten (25-195 Minuten). Die Aufwärmphase mit dem Aufbau einer stabilen Zirkulation, dem Erreichen einer adäquaten Gewebetemperatur und der nuklearmedizinischen Leckkontrolle dauerte 91 ± 35 Minuten (30-190 Minuten). Besonders langwierig war diese Phase bei 21 Patienten, bei denen aufgrund einer instabilen Zirkulation bzw. aufgrund eines nachgewiesenen Lecks eine Korrektur des Tourniquets oder der Kanülierungsschläuche erforderlich war ($p<0,001$ im Vergleich zu den Patienten ohne Korrekturmaßnahmen). Die Gesamtdauer der extracorporalen Perfusion vom Abklemmen der Gefäße bis zur Reperfusion der Extremität (Abschluss aller Anastomosen) betrug 236 ± 38 Minuten (110-340 Minuten).

4.2 Gewebevolumen, Flussraten, Gewebetemperatur

Das perfundierte Gewebevolumen (Extremitätenvolumen) betrug 8,7 ± 2,9 Liter (1,7 – 16,4 Liter, Median 8,9 Liter). Die mittlere Flussrate während der Perfusion betrug 313 ± 87 ml/min. Sie war erwartungsgemäß stark vom perfundierten Gewebevolumen abhängig (Spearman's rho r_s 0,545, $p<0,001$). Bezogen auf das perfundierte Gewebevolumen betrug die Flussrate 39,6 ± 15,8 $ml/min*l^{-1}$. Sie war negativ mit dem Gewebevolumen korreliert, d.h. dass bei geringem Volumen eine höhere relative Flussrate bestand (Abb. 1). Die maximale Gewebetemperatur während der Perfusion betrug 39,5 ± 0,7 °C. Die erreichbare Temperatur war stark von der absoluten Flussrate abhängig (rho=0,504, $p<0,001$, Abb. 2), nicht jedoch von der relativen.

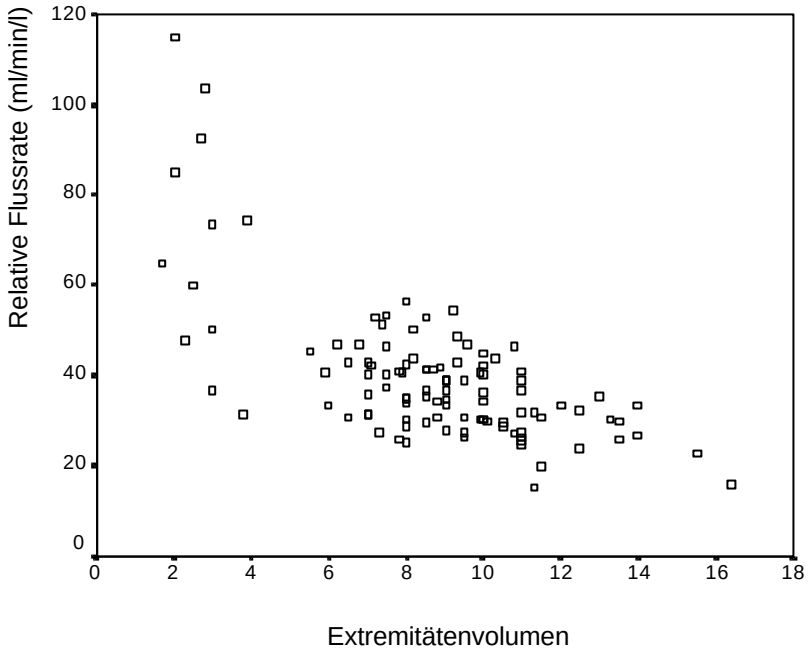

Abbildung 1: Relative Flussrate während der isolierten Extremitätenperfusion in Abhängigkeit vom Extremitätenvolumen

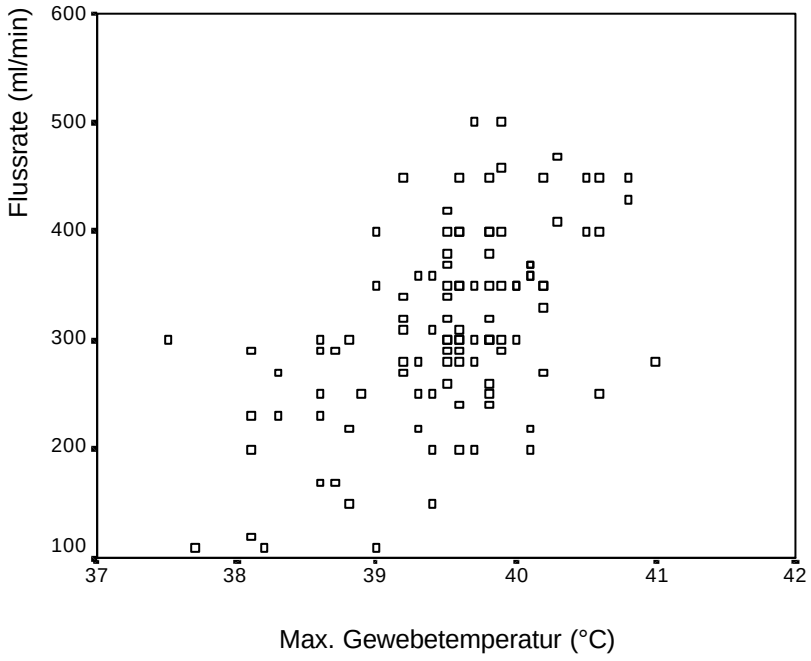

Abbildung 2: Erreichte maximale Gewebetemperatur in Abhängigkeit von der Flussrate bei der isolierten Extremitätenperfusion

4.3 Systemische Leckrate, Restindium-Aktivität

Die Mehrzahl der Perfusionen (70 %) konnte ohne ein wesentliches Leck zum Systemkreislauf durchgeführt werden (Tabelle 8). Die mittlere systemische Leckrate betrug 2,0 ± 5,3 % (Median 0 %). In 21 Fällen war aufgrund einer unzureichenden Abdichtung des Perfusionskreislaufes eine Korrektur des Tourniquets oder der Kanülierungsschläuche, bzw. eine zusätzliche operative Abdichtung (z.B. Abklemmen der Internagefäße) erforderlich. Bei 5 Patienten wurde aufgrund einer zu hohen Leckrate die Perfusion vorzeitig abgebrochen. In einem Fall geschah dies vor der Gabe von Melphalan, sodass die Perfusion nur mit TNF für ca. 30 Minuten durchgeführt wurde.

Tabelle 8: Systemische Leckrate nach isolierter Extremitätenperfusion

	Patienten	
Leckrate (%)	**n**	**%**
<1	78	69,6
1-5	20	17,9
5,1-10	10	8,9
>10	4	3,6

Während des Auswaschvorganges nach der Perfusion wurde die in der Extremität verbleibende Restaktivität an In^{111}-markierten Erythrozyten bestimmt („Restindium“). Die mittlere Restaktivität betrug 44,7 ± 20,4 %. Die Restaktivität war höher bei Patienten mit einer niedrigeren Flussrate, einer längeren Aufwärmphase und einer Korrektur des Tourniquets – insgesamt also bei schlechteren Perfusionsverhältnissen.

4.4 Onkologische Ergebnisse

4.4.1 Melanom

4.4.1.1 Tumorrückbildung

Bei 46 der insgesamt 49 behandelten Patienten mit einem Melanom war eine Beurteilung der Tumorrückbildung möglich. 1 Patientin ist aufgrund postoperativer Komplikationen (Pneumonie, Lungenembolie) verstorben. 1 Patientin verstarb tumorunabhängig vor dem geplanten Nachuntersuchungstermin, und eine Patientin konnte nicht mehr kontaktiert werden.

21 der 46 Patienten (46%) hatten klinisch eine komplette, und 9/46 (20%) eine partielle Remission. Die Gesamtansprechrate betrug 66 % (Tabelle 9). Nur in 2 Fällen kam es zu einer Tumorprogression.

Tabelle 9: Klinische Tumorrückbildung bei Patienten mit Melanom

Tumorrückbildung	**Patienten (%)**
Komplette Rückbildung (CR)	21 (45,7%)
Partielle Rückbildung (PR)	9 (19,6%)
Keine Tumorrückbildung (NC)	14 (30,4%)
Progredienter Befund (PD)	2 (4,3%)

Die Auswertung der Tumorrückbildung in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorknoten (als Kriterium für die ”Tumorlast”) zeigt, dass kein eindeutiger Zusammenhang zwischen diesen Parametern besteht. Bei 11/19 Patienten mit geringer Tumorzahl (1-3 Metastasen), 10/13 Patienten mit mittlerer Tumorlast (4-10 Metastasen) und 9/14 Patienten mit mehr als 10 Metastasen wurde eine komplette oder partielle Remission erreicht (Tabelle 10). Auch wenn Patienten mit mehr oder weniger als 3 Tumorknoten verglichen werden, ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate.

Tabelle 10: Klinische Tumorrückbildung in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumoren bei Patienten mit Melanom

Remission vs. Metastasenzahl	**1-3**	**4-10**	**>10**	**Gesamt**
CR	9	6	6	21
PR	2	4	3	9
NC	7	3	4	14
PD	1		1	2
Gesamt	19	13	14	46

In einer multivariaten Analyse (logistische Regression) für das Ansprechen auf die Perfusionstherapie (CR+PR vs. NC+PD) wurden die Faktoren Alter, Geschlecht, Tumorzahl (1-3 Tumoren vs. >3 Tumoren), Toxizität nach Wieberdink (Wieberdink 1-2 vs. Wieberdink 3-4), maximale erreichte Gewebetemperatur und Dauer der Aufwärmphase bei der Perfusion untersucht. Keiner dieser Faktoren hatte in dieser Untersuchung einen signifikanten Einfluss auf die Tumorrückbildung (Tabelle 11).

Tabelle 11: Multivariate Analyse der Einflussfaktoren für die Remission nach isolierter Extremitätenperfusion bei Patienten mit Melanom

Faktor	**p-Wert**
Patientenalter	0,073
Geschlecht	0,116
Tumorzahl	0,227
Max. Gewebetemperatur	0,181
Aufwärmphase	0,397
Wieberdink	0,722

4.4.1.2 Regionale progressionsfreie Zeit

26 der 46 auswertbaren Patienten (57%) haben im weiteren Verlauf ein regionales Tumorrezidiv bzw. eine erneute Tumorprogression in der behandelten Extremität entwickelt. Die mittlere regionale progressionsfreie Zeit war 32,3 ± 6,0 Monate (Median 15,6 Monate, Abb. 3). Die 5-Jahres-Progressionsfreiheit betrug 32 %.

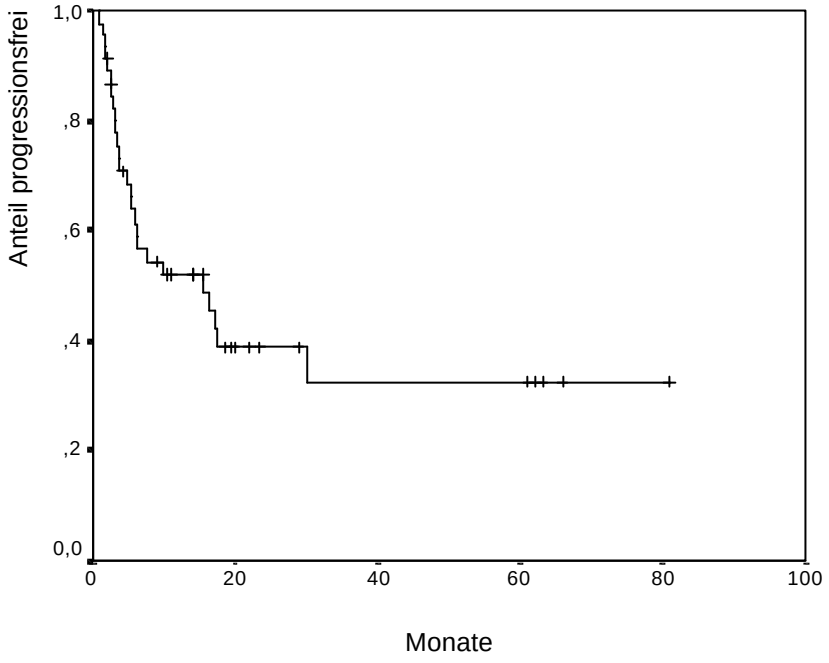

Abbildung 3: Lokoregionäre progressionsfreie Zeit der Patienten mit malignem Melanom nach Extremitätenperfusion

Die erneute Tumorprogression war abhängig vom Ausmaß der durch die Perfusion erreichten Tumorrückbildung (Logrank p=0,01, Abb. 4). Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug bei kompletter Remission (CR) 46,0 ± 8,5 Monate (Median 30,2 Monate), bei partieller Remission (PR) 15,2 ± 4,4 Monate (Median 16,1 Monate) und bei unverändertem Befund (NC) 7,2 ± 1,6 Monate (Median 6,0 Monate). Die progressionsfreie Zeit aller Patienten, bei denen die Perfusion zu einer Tumorrückbildung geführt hatte (CR oder PR, n=30) betrug 42,6 ± 7,7 Monate (Median 30,2 Monate). 44 % der Patienten in dieser Gruppe waren nach 5 Jahren noch ohne regionale Progression. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patienten in den einzelnen Gruppen war nicht signifikant verschieden.

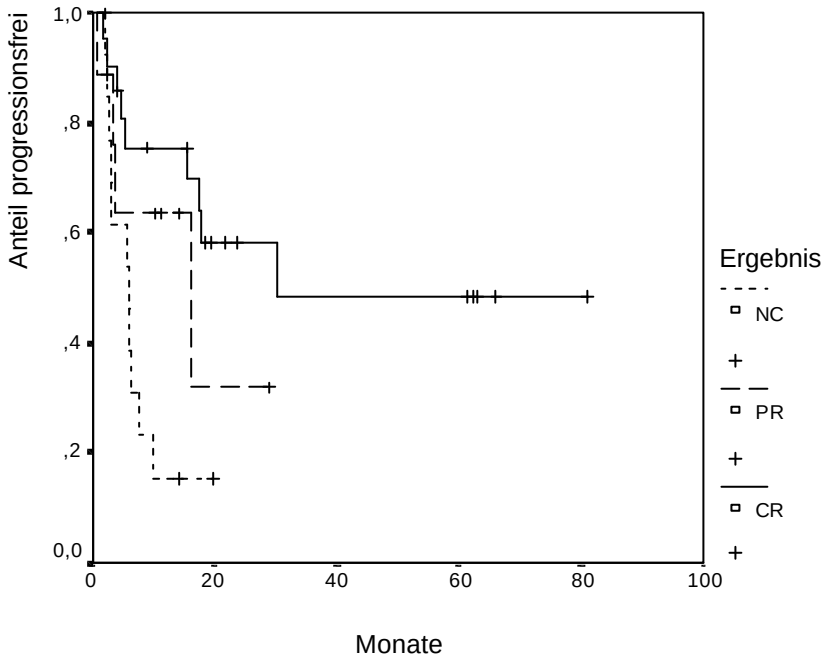

Abbildung 4: Lokoregionäre progressionsfreie Zeit in Abhängigkeit von der erreichten Tumorremission

Die zum Perfusionszeitpunkt bestehende Tumorlast war bei univariater Analyse für die Dauer der Remission nicht signifikant entscheidend. Bei geringer Tumorzahl (1-3) betrug die mittlere progressionsfreie Zeit 33,1 ± 7,4 Monate (Median 17,3 Monate) im Gegensatz zu 25,7 ± 8,8 Monate (Median 16,1 Monate) bei >3 Tumoren (Logrank p=0,461, Abb. 5). Nach 5 Jahren waren 43 % bzw. 20 % der Patienten noch progressionsfrei.

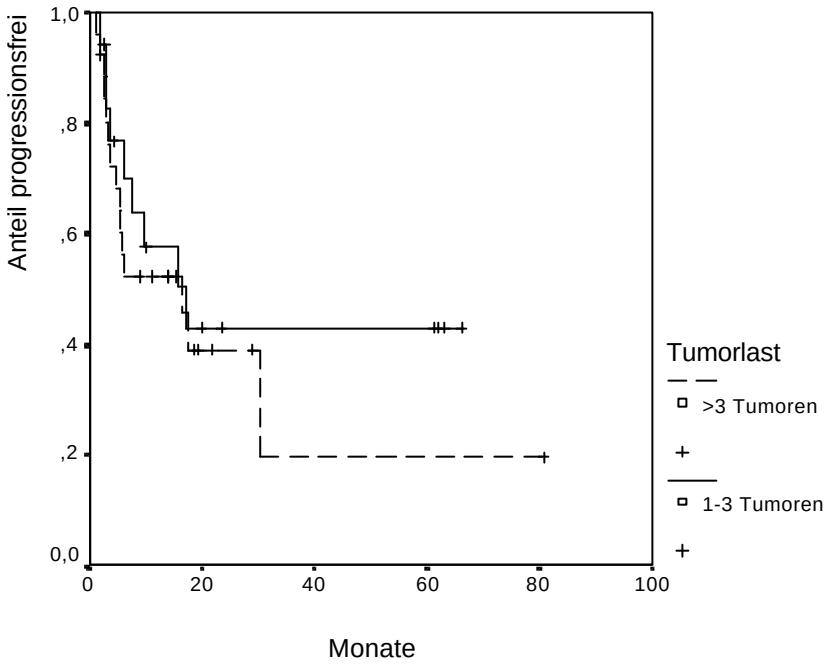

Abbildung 5: Lokoregionäre progressionsfreie Zeit in Abhängigkeit von der zum Perfusionszeitpunkt bestehenden Tumorlast (Anzahl der Metastasen)

In der multivariaten Analyse (Cox Regression) für die lokoregionäre Progression wurden die Faktoren Geschlecht, Patientenalter, Tumorzahl, maximale Gewebetemperratur bei der Perfusion, die regionale Toxizität n. Wieberdink (1-2 vs. 3-4) und das Ansprechen auf die Behandlung eingeschlossen (Tabelle 12). Neben der hochsignifikanten Bedeutung der erreichten Remission (p <0,001) hatte hierbei die Tumorzahl eine eigenständige Bedeutung bei allerdings nur gering erhöhtem Hazard (1,02).

Tabelle 12: Cox-Regressionsanalyse für die lokoregionäre progressionsfreie Zeit bei Patienten mit Melanom

Faktor	**p-Wert**	**Odds ratio**	**95 % CI**
Remission (CR/PR vs. NC/PD)	<0,001	5,57	2,04-15,19
Tumorzahl	0,007	1,02	1,01-1,04
Geschlecht	0,429	0,65	0,22-1,91
Alter	0,955	1,00	0,96-1,04
Maximale Gewebetemperatur	0,695	1,15	0,58-2,29
Toxizität n. Wieberdink (1-2 vs. 3-4)	0,360	0,60	0,21-1,78

4.4.1.3 Extraregionäre Progression

In der folgenden Tabelle sind alle im Verlauf bei den 46 auswertbaren Patienten aufgetretenen Rezidive bzw. Metastasen zusammengefasst (Tabelle 13).

Tabelle 13: Tumormanifestationen im weiteren Verlauf bei Patienten mit Melanom

Tumormanifestation	**ja**	**nein**
Regionäre Lymphknotenmetastasen	9	37
Fernmetastasen	24	22
Lokoregionäres Rezidiv	26	20
Tumorabhängig verstorben	23	23

Das Ergebnis der Perfusionsbehandlung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Enstehung von Metastasen (Lymphknoten- und Fernmetastasen). Die metastasenfreie Zeit betrug für Patienten mit kompletter oder partieller Remission 38,5 ± 6,8 Monate (Median 17,5 Monate, 5-Jahres Metastasenfreiheit 44 %)) vs. 26,2 ± 5,2 Monate (Median 21,8 Monate, 5-Jahres Metastasenfreiheit 29 %) für Non-Responder (Logrank p=0,969, Abb. 6). Auch die Anzahl der Tumorknoten („Tumorlast“) hatte keinen signifikanten Einfluß auf die metastasenfreie Zeit.

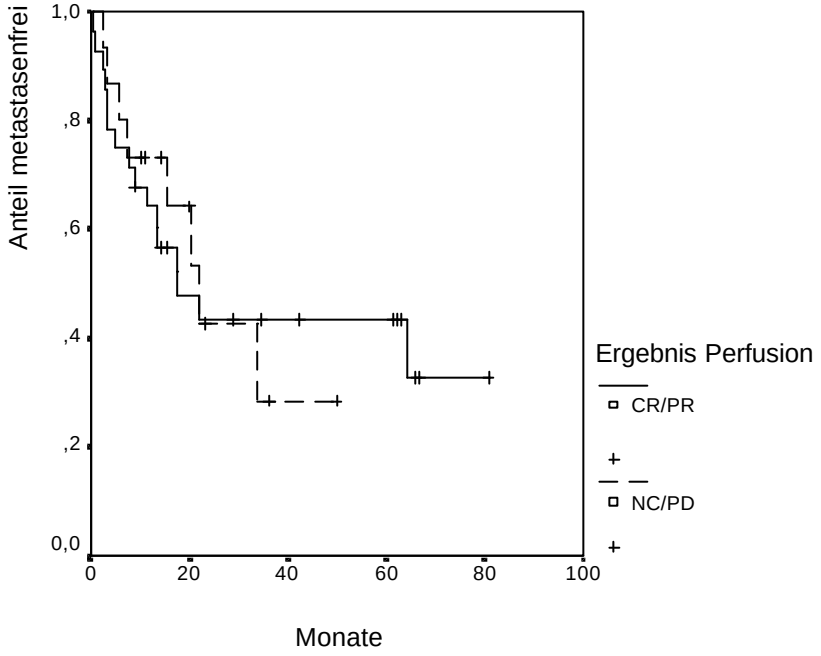

Abbildung 6: Metastasenfreie Zeit in Abhängigkeit vom Ergebnis der Perfusionsbehandlung

4.4.1.4 Gesamtüberleben

Die Überlebenszeit der 49 Patienten mit Melanom betrug im Mittel 42,6 ± 5,0 Monate (Median 24,4 Monate, Abb. 7). Die 5-Jahres Überlebensrate betrug 42 %. Auch für die Gesamtüberlebenszeit hatte das Ansprechen auf die Perfusionsbehandlung (CR und PR vs. NC und PD) keine signifikante Bedeutung (p=0,718). Die mittlere Überlebenszeit betrug für Responder 43,8 ± 6,1 Monate (Median 24,4 Monate, 5-Jahres Überlebensrate 46 %) und 31,8 ± 4,1 Monate (Median 27,2 Monate, 5-Jahres Überlebensrate 24 %) für Non-Responder. 15 von 30 Patienten aus der Responder-Gruppe sind während der Nachuntersuchungszeit verstorben, ebenso wie 8 der 16 Patienten ohne Tumorremission. Die Tumorlast hatte in der univariaten Analyse ebenfalls keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit der Patienten (p=0,989).

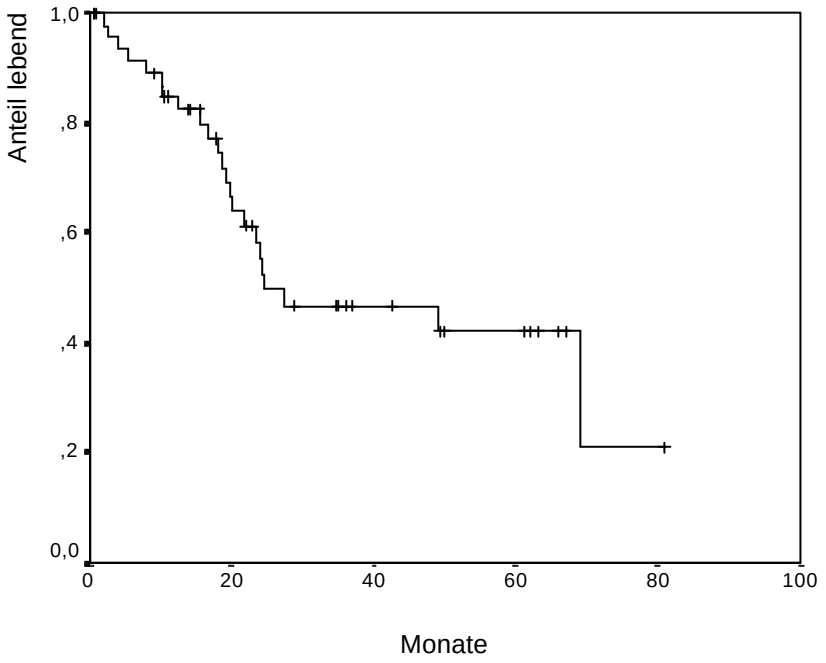

Abbildung 7: Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit malignem Melanom nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan

Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen zum Perfusionszeitpunkt (M.D.Anderson-Stadium IIIab) hatten eine schlechtere Prognose als Patienten mit auf die Extremität beschränkte Metastasierung (Abb. 8). Die mittlere Überlebenszeit betrug lediglich 26,3 ± 4,9 Monate (Median 21,6 Monate) im Vergleich zu 53,8 ± 6,7 Monaten (Median 69,2 Monate) und die 5-Jahres Überlebensrate 13 % vs. 63 % (Logrank p=0,012).

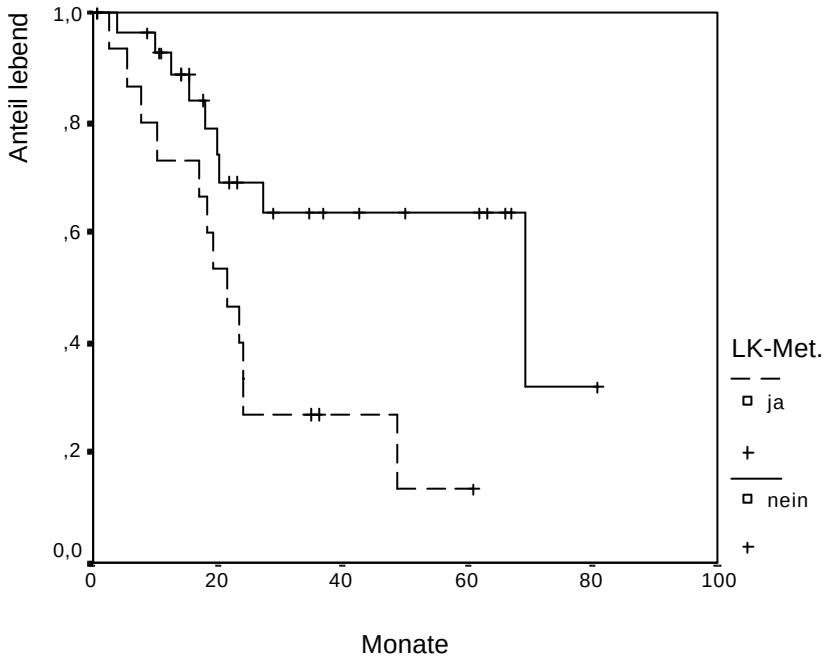

Abbildung 8: Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit malignem Melanom in Abhängigkeit vom Befall der regionären Lymphknoten (LK-Met.)

In die multivariate Analyse der Überlebenszeit (Cox-Regression) wurden Geschlecht, Alter, Tumorzahl, erneute lokoregionäre Progression, Intervall zwischen Erstdiagnose und Perfusion, regionäre Lymphknotenmetastasierung, und das Ansprechen auf die Perfusion einbezogen. Von diesen Faktoren hatte hierbei nur das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (p=0,038, Tabelle 14).

Tabelle 14: Cox-Regressionsanalyse der Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit der Patienten mit Melanom

Faktor	**p-Wert**	**Odds ratio**	**95 % CI**
Geschlecht	0,732	0,82	0,25-2,67
Alter	0,934	1,00	0,95-1,06
Intervall zur Erstdiagnose	0,184	1,00	0,98-1,00
Tumorzahl	0,668	0,98	0,98-1,03
Regionäre Lymphknotenmetastasen	0,038	0,30	0,10-0,94
Lokoregionäre Progression	0,9	1,09	0,29-4,01
Remission (CR/PR vs. NC/PD)	0,913	0,93	0,25-3,51

4.4.1.5 Patienten mit früherer Extremitätenperfusion

Bei 13 Patienten war in der Vorgeschichte bereits einmal eine isolierte Extremitätenperfusion mit Zytostatika durchgeführt worden, hiervon in 2 Fällen als adjuvante Perfusion im Rahmen der Therapie des Primärtumors. Die mittlere Tumorzahl bei diesen Patienten betrug 15 (Median 5), und war somit mit der Gesamtgruppe vergleichbar. Nach der Perfusion mit TNF/Melphalan konnte bei 9 (69 %) dieser Patienten eine Tumorrückbildung erreicht werden (5 CR, 4 PR). 7 der 13 Patienten haben später nochmals ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt. Die mittlere progressionsfreie Zeit betrug 13,4 ± 3,6 Monate (Median 4,6 Monate) vs. 33,8 ± 6,8 Monate (Median 16,1 Monate) bei den erstmals behandelten Patienten. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Logrank p=0,47).

Die Überlebenszeit der 13 Patienten betrug im Mittel 22,4 ± 3,6 Monate (Median 20 Monate), im Vergleich zu 45,2 ± 5,7 Monaten (Median 48,9 Monate) bei den Patienten ohne frühere Perfusion (Logrank p=0,293)

4.4.2 Weichgewebssarkom

4.4.2.1 Klinische Tumorrückbildung

Bei allen 63 Patienten konnte die Tumorrückbildung anhand bildgebender Verfahren (MRT, CT) beurteilt werden (Tabelle 15). Bei 28 Patienten kam es zu einer Tumorrückbildung um mindestens 50 %, in 5 Fällen war kein Tumor mehr nachweisbar. Die klinische Ansprechrate (CR + PR) betrug somit insgesamt 44,5 %.

Tabelle 15: Klinische Tumorrückbildung nach Extremitätenperfusion bei den Patienten mit Weichgewebssarkomen

Tumorrückbildung	**Patienten (n=63)**
Komplette Rückbildung (CR)	5 (7,9%)
Partielle Rückbildung (PR)	23 (36,5%)
Keine Tumorrückbildung (NC)	32 (50,8%)
Progredienter Befund (PD)	3 (4,8%)

Bei 47 Patienten erfolgte wie geplant nach der Perfusionsbehandlung die Resektion des lokalen Tumors, in 16 Fällen wurde dagegen keine Tumorresektion durchgeführt (Tabelle 16).

Tabelle 16: Patienten ohne nachfolgende Tumorresektion nach der Perfusionsbehandlung

Grund für nicht erfolgte Tumroresektion	**Anzahl Patienten**	**Remissions-beurteilung lokal**
Klinisch komplette Remission	3	3 CR
Amputation abgelehnt, bioptisch komplette Remission	2	2 CR
Primäre Fernmetastasen, Chemotherapie weitergeführt	2	CR, PR
Frühe Metastasierung, systemische Chemotherapie	3	PR, NC, PD
OP wegen schwerwiegender Funktionsdefizite oder Amputation abgelehnt	6	3 PR, 3 NC

4.4.2.2 Resektionsverfahren

Bei 47 Patienten (75 %) wurde nach der Perfusion eine Tumorresektion durchgeführt. In 38/47 (80,9%) Fällen war dies extremitätenerhaltend möglich.

In 42/47 Fällen konnte eine kurative Resektion (lokoregionär R0) erreicht werden. In 2 Fällen wurde bei bekannter systemischer Metastasierung bewusst auf eine radikale Resektion verzichtet und eine palliative intraläsionale Resektion durchgeführt (R2-Resektion). Bei 3 weiteren Patienten war der Tumor bei der histologischen Aufarbeitung randbildend (R1-Resektion).

Der größte Teil der Patienten wurde durch eine weite Resektion behandelt (n=21, Tabelle 17). Aufgrund der Tumorausdehnung bis an anatomische Grenzen heran war bei 11 Patienten nur eine marginale Resektion möglich. Eine klassische kompartmentbezogene Resektion konnte bei 4 Patienten vorgenommen werden. Eine Gefäßresektion und

anschließende -rekonstruktion wurde bei 6 Patienten durchgeführt. In 2 Fällen erfolgte eine intraläsionale Resektion (s.o.).

Bei 9 Patienten konnte ungeachtet einer evtl. vorliegenden Tumorrückbildung nur durch eine Amputation eine kurative Resektion erreicht werden. 3 der 9 Amputationen waren Vorfuß-, 4 Unterschenkel-, 1 Oberschenkel- und 1 Oberarmputation.

8 der 47 Patienten (17 %) entwickelten nach der Tumorresektion Wundkomplikationen, die in 3 Fällen einer operativen Revision bedurften.

Tabelle 17: Resektionsverfahren bei 47 Patienten mit Weichgewebssarkomen, deren Tumoren reseziert wurden

Resektionsverfahren	**Patienten**
Weite Resektion	21
Kompartmentresektion	4
Marginale Resektion	11
Intraläsionale Resektion	2
Amputation	9

6 Patienten wurden nach erfolgter Tumorresektion im Rahmen der EORTC-Studie (Nr. 62931) zur adjuvanten Chemotherapie mit Adriamycin und Ifosphamid behandelt.

Eine postoperative Bestrahlung wurde bei 9 Patienten durchgeführt, wobei in 1 Fall eine R1-Resektion vorlag. Bei 5 Patienten mit synchronen Metastasen wurde die bereits vor der Perfusionsbehandlung eingeleitete systemische Chemotherapie postoperativ weitergeführt.

4.4.2.3 Histologische Tumorrückbildung

Bei den 47 Patienten mit anschließender Tumorresektion waren Angaben zum Ausmaß der histologisch nachweisbaren Tumornekrose möglich. Eine histologische partielle Remission (pPR) wurde bei einem Nekrosegrad von 90-99 %, eine komplette Remission (pCR) bei 100 % Tumornekrose angenommen (s. Methoden).

Eine Tumornekrose von mindestens 90 % lag bei 21 Patienten vor (45 %), in 7 Fällen hiervon handelte es sich histologisch um eine komplette Remission (15 %, Tabelle 18). Weitere 11 Patienten (23 %) hatten eine Tumornekrose zwischen 50 und 90 %. In 4 Fällen wurden keine Angaben zum Nekrosegrad gemacht. In vielen Fällen ging die histologisch nachweisbare Remission über das Ausmaß der klinischen Tumorrückbildung hinaus. Von den 27 Patienten ohne klinischen Nachweis einer Remission (NC) hatten 7 histologisch eine partielle und 2 eine komplette Remission. Bei weiteren 10 dieser 27 Patienten lag der Nekroseanteil zwischen 50 und 90 %. Bei 5 Patienten mit partieller klinischer Remission (Tumorrückbildung mindestens 50 %) betrug der Nekrosegrad < 90 %. Weitere 4 Patienten in dieser Gruppe hatten histologisch eine komplette Remission mit 100 % Nekrose des Resttumors.

Tabelle 18: Vergleich des klinischen Ansprechens mit dem histologischen Nekrosegrad bei den Patienten mit Tumorresektion (n=47)

		Nekrosegrad					
		< 50 %	50 - <90 %	90 - 99 %	100 %	k.A.	Gesamt
Klinisches Ansprechen	CR	-	-	-	1	-	1
	PR	5	-	6	4	2	17
	NC	6	10	7	2	2	27
	PD	-	1	1	-	-	2
	Gesamt	11	11	14	7	4	47

Auf der Grundlage einer kombinierten Beurteilung der klinischen Tumorrückbildung und dem histologisch nachgewiesenen Nekrosegrad ergab sich eine Gesamtansprechrate von 58 % (20/47 Patienten) mit 13 % kompletten Remissionen bei den Patienten mit isolierter Extremitätenperfusion und nachfolgender Tumorresektion (Tabelle 19). Bezogen auf alle 63 Patienten betrug die Ansprechrate 60 % mit 21 % kompletten Remissionen.

Tabelle 19: Gesamtansprechrate nach gemeinsamer Beurteilung von klinischer und histologischer Tumorrückbildung bei Patienten mit Weichgewebssarkomen

	Patienten mit Tumorresektion (Klinik und Histologie)	**Patienten ohne Tumorresektion (Klinik)**	**Gesamt**
CR	7	6	13 (20,6 %)
PR	20	5	25 (39,7 %)
NC	18	4	22 (34,9 %)
PD	2	1	3 (4,8 %)

Angaben zum Tumorgrading lagen bei 44/47 resezierten Patienten vor. Der Anteil der Patienten mit kompletter oder partieller Remission zeigt keine eindeutige Beziehung zum Tumorgrading (G1 - 2/3 Patienten; G2 - 9/15Patienten; G3 – 13/26 Patienten).

4.4.2.4 Lokale Tumorprogression

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten haben 14 der 63 Patienten ein lokales Tumorrezidiv bzw. eine Progression des Residualtumors entwickelt (22 %). Die lokalrezidivfreie Zeit für alle 63 Patienten betrug 63,7 ± 4,7 Monate. Nach 5 Jahren waren noch 71 % der Patienten ohne Rezidiv (Abb. 9).

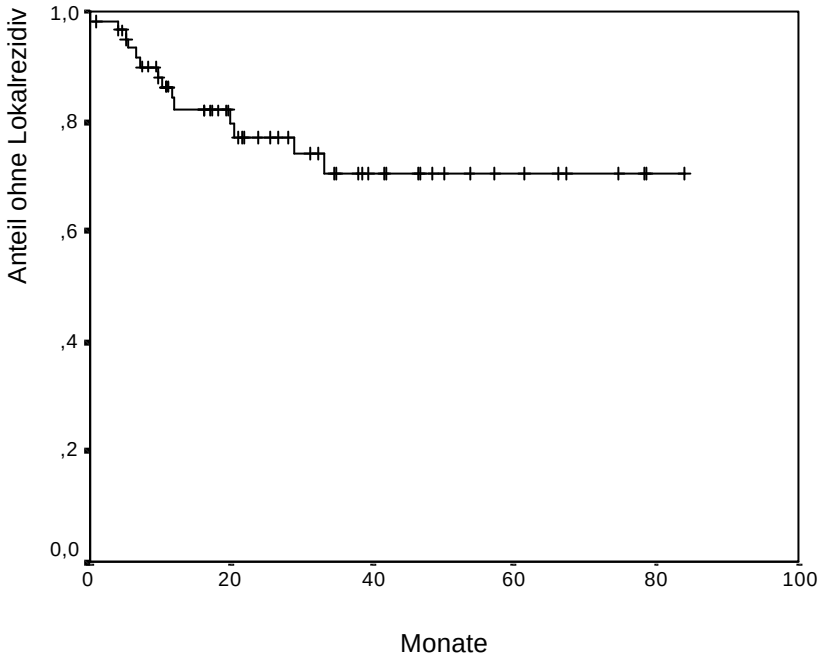

Abbildung 9: Lokalrezidiv- bzw. lokale progressionsfreie Zeit für Patienten mit Weichgewebssarkomen (n=63)

In der univariaten Anlyse mit Vierfeldertafel (Tabelle 20) hatten Patienten mit nachfolgender Tumorresektion signifikant weniger Rezidive als Patienten ohne Resektion (p=0,004). Bei 6 der 14 Patienten mit einem Rezidiv war eine Tumorresektion erfolgt (5 R0-, 1 R2-Resektion), und in 8 Fällen war der Residualtumor nach der Perfusion nicht reseziert worden. Auch die Art des Tumors (Primär- vs. Rezidivtumor) hatte hier einen signifikanten Einfluss (p=0,03). Die Tumorgröße, das Grading und die Tumorlokalisation waren in unserem Krankengut für die Entwicklung eines Lokalrezidivs bzw. einer Progression des

Residualtumors ebenso ohne Bedeutung wie das Ansprechen auf die Perfusionsbehandlung und der erreichte Nekrosegrad.

Tabelle 20: Einflussfaktoren für die Entwicklung eines Lokalrezidives (chi^2-Test)

Faktor	**Lokalrezidiv**	**Kein Lokalrezidiv**	**p-Wert (chi^2)**
Tumorresektion			
ja	6	41	0,004
nein	8	8	
Tumorgröße			
T1	2	14	0,487
T2	12	35	
Grading			
G1	3	2	0,056
G2	2	17	
G3	7	25	
G1/2	5	19	1,0
G3	7	25	
Tumorart			
Primärtumor	4	32	0,03
Rezidivtumor	10	17	
Tumorlokalisation			
Arm	2	6	1,0
Bein	12	43	
Nekrosegrad nach Perfusion			
<90%	3	19	0,998
90-99%	2	12	
100%	1	6	
Remission			
CR/PR	9	29	1,0
NC/PD	5	25	

In der multivariaten Analyse (logistische Regression) wurden die Faktoren Tumorresektion (p=0,03) und Primär- vs. Rezidvtumor (p=0,044) ebenfalls als die entscheidenen Einflussgrößen für ein späteres Lokalrezidiv bestätigt.

Die mittlere lokalrezidivfreie Zeit für alle resezierten Patienten betrug 67,5 ± 4,2 Monate, und die 5-Jahres Rezidivfreiheit betrug 81 %. Bei den Patienten ohne Tumorresektion betrug die mittlere Zeit ohne lokale Progression 37,7 ± 10,8 Monate (Median 11,7 Monate), und die 5-Jahres Progressionsfreiheit betrug 37 % (Logrank p<0,001, Abb. 10).

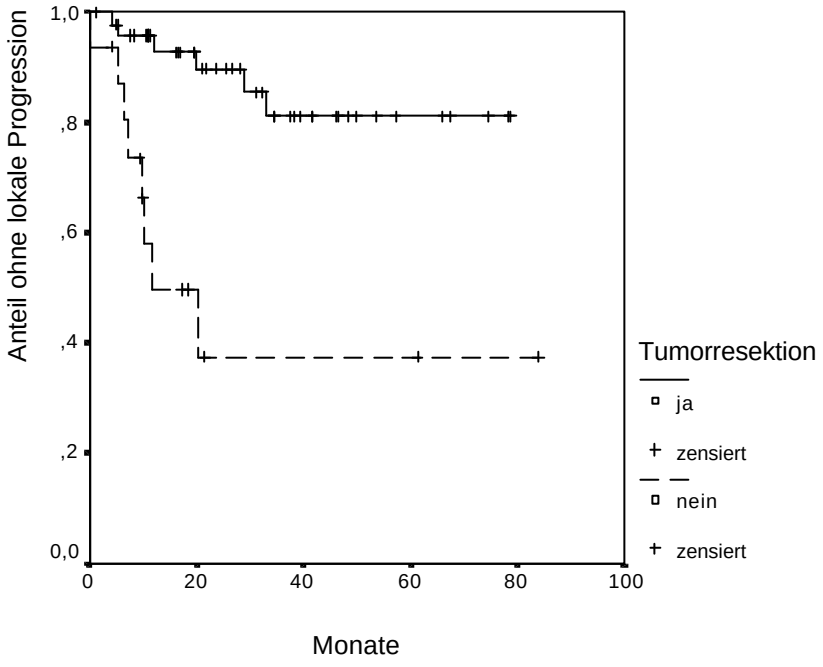

Abbildung 10: Vergleich der regionalen progressionsfreien Zeit für Patienten mit und ohne nachfolgende Tumorresektion (Logrank p<0,001, n=63)

Die mittlere lokalrezidivfreie Zeit für Patienten mit Primärtumoren betrug 65,8 ± 4,2 Monate im Vergleich zu 37,7 ± 10,8 Monate für Patienten mit Rezidivtumoren (Logrank p=0,018, Abb. 11). Die 5-Jahres Rezidivfreiheit betrug 85 % vs 53 %.

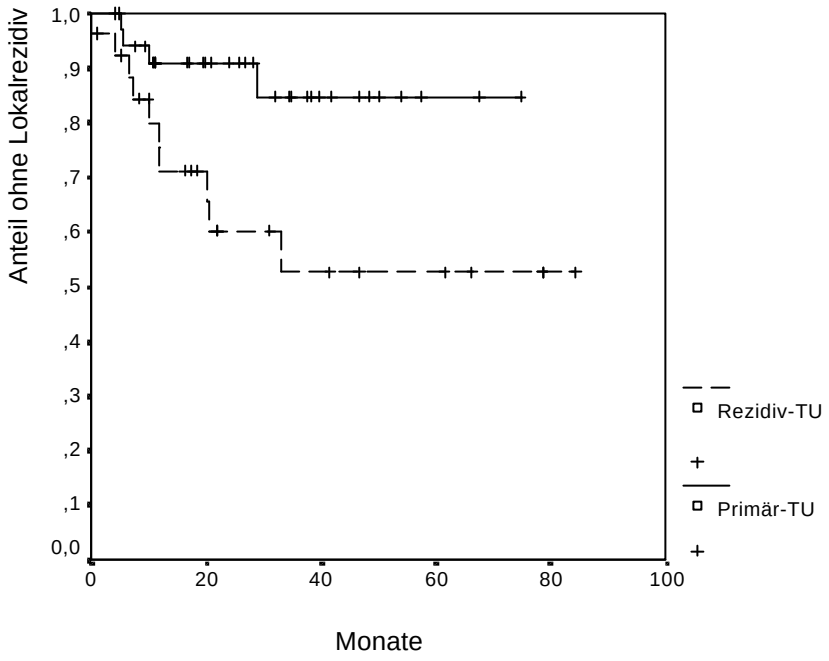

Abbildung 11: Vergleich der regionalen progressionsfreien Zeit für Patienten mit Primärtumor vs. Rezidivtumor (Logrank p=0,018, n=63)

Die multivariate Analyse (Cox-Regression) der lokalrezidivfreien Überlebenszeit ergab als einzigen signifikanten Faktor die Tumorresektion mit einem P-Wert von 0,027 und einem Odds ratio von 5.72 (95 % CI: 1,21 – 26,93).

Bei 42 der 47 Patienten mit nachfolgender Tumorresektion konnte eine R0-Resektion erreicht werden, in 3 Fällen lag eine R1- und bei 2 Patienten eine R2-Resektion vor. 1/5 der lokal nicht radikal operierten Patienten hatte eine lokale Tumorprogression (R2-Resektion bei pulmonalen Filiae). 1 Patientin mit R1-Resektion wurde postoperativ bestrahlt, um eine kurative Behandlung zu erreichen, und ist im weiteren rezidivfrei geblieben, ebenso wie ein anderer Patient ohne zusätzliche Radiotherapie. 1 Patientin mit einer R1-Resektion und 1 Patient mit R2-Resektion sind vor Auftreten einer lokalen Progression an rasch progredienten Metastasen verstorben.

5 der 42 Patienten mit R0-Resektion entwickelten ein lokales Tumorrezidiv (11,9 %), in einem Fall war die Perfusion aufgrund einer erhöhten Leckrate vor Gabe von Melphalan abgebrochen und nur mit TNF durchgeführt worden. Bezogen auf die primär extremitätenerhaltend operierten Patienten in dieser Gruppe (R0-Resektion) betrug die Rate an lokalen Rezidiven 5/33 Patienten (15,2 %). Die mittlere rezidivfreie Zeit der R0-resezierten Patienten betrug 68,5 ± 4,2 Monate. Die 5-Jahres Rezidivfreiheit betrug 82,1% (Abb. 12).

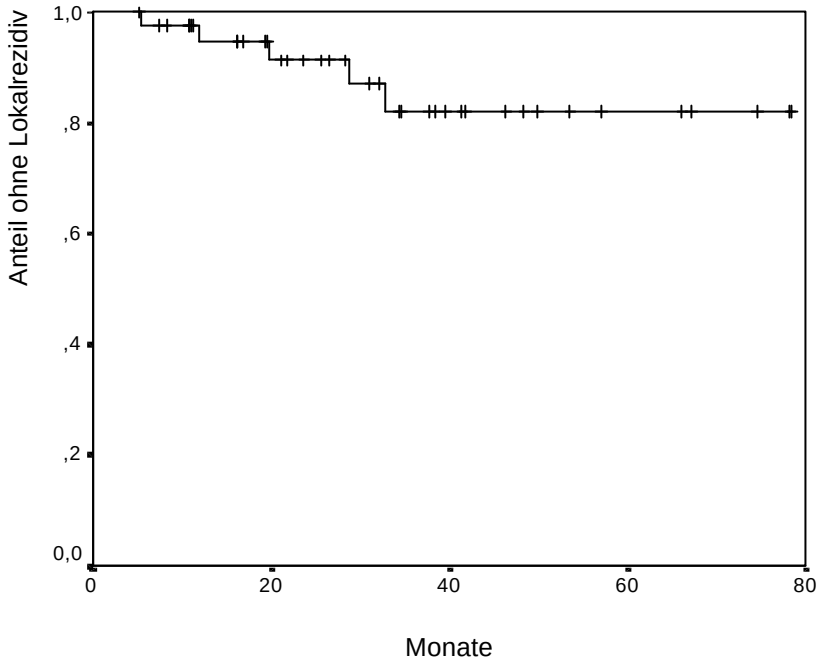

Abbildung 12: Lokalrezidivfreie Zeit nach Extremitätenperfusion mit TNF/Melphalan und R0-Resektion (n=42)

4.4.2.5 Therapie des Lokalen Rezidivs

Von insgesamt 14 Patienten mit einer lokalen Progression konnte bei 5 Patienten eine extremitätenerhaltende Resektion durchgeführt werden, in 2 dieser Fälle nach nochmaliger Extremitätenperfusion. 2 Patienten wurden mit einer alleinigen Perfusion behandelt. Bei 4 Patienten mußte eine Gliedmaßenamputation vorgenommen werden. Bei einer Patientin wurde das Rezidiv zunächst hochdosiert bestrahlt, bei erneutem Progress mit pathologischer Fraktur der Ulna war auch hier eine Amputation notwendig. Eine Patientin

mit primär progredientem Befund wurde bei kurzfristig aufgetretenen Lymphknotenmetastasen einer systemischen Chemotherapie zugeführt. Im weiteren Verlauf erfolgte hier die lokale Tumorresektion mit eingeschränkter Radikalität. Bei 1 Patientin mit multifokalem Klarzellsarkom (30 Tumoren) wurden die erneut progredienten Tumoren bestrahlt bzw. reseziert.

4.4.2.6 Gliedmaßenerhalt

Bei 54 der insgesamt 63 Patienten konnte primär gliedmaßenerhaltend vorgegangen werden (85,7 %). Im weiteren Verlauf mußte jedoch bei 5 dieser 54 Patienten (9,3 %) aufgrund eines lokalen Tumorprogresses sekundär eine Amputation durchgeführt werden. Auf den gesamten Beobachtungszeitraum bezogen beträgt die Rate der gliedmaßenerhaltenden Therapie damit 77,7 % (49/63 Patienten).

4.4.2.7 Metastasierung und Gesamtüberleben

Insgesamt haben 36 der 63 Patienten eine erneute Manifestation ihrer Erkrankung erlebt (Tabelle 21). Neben den 14 Patienten, die ein lokales Tumorrezidiv bzw. eine erneute lokale Tumorprogression hatten, entwickelten 3 Patienten Lymphknotenmetastasen. Alle 3 Patienten haben auch hämatogene Metastasen entwickelt. Bei 7 der 28 Patienten mit Fernmetastasen waren diese bereits zum Perfusionszeitpunkt bekannt.

Tabelle 21: Zusammenfassung der erneuten Tumormanifestationen der Patienten mit Weichgewebssarkomen

Tumormanifestation	**Ja**	**Nein**
Krankheitsfrei	27	36
Lokalrezidiv/Progression	14	49
Lymphknotenmetastasen	3	60
Fernmetastasen	28	32
Tod	19	44
tumorbedingt	17	
andere Ursache	2	

Die mittlere erkrankungsfreie Zeit der 56 Patienten ohne synchrone Lungenmetastasen betrug 40,0 ± 5,3 Monate (Median 25,7 Monate). 31 % der Patienten waren nach 5 Jahren noch ohne erneute Krankheitsmanifestation (Abb. 13).

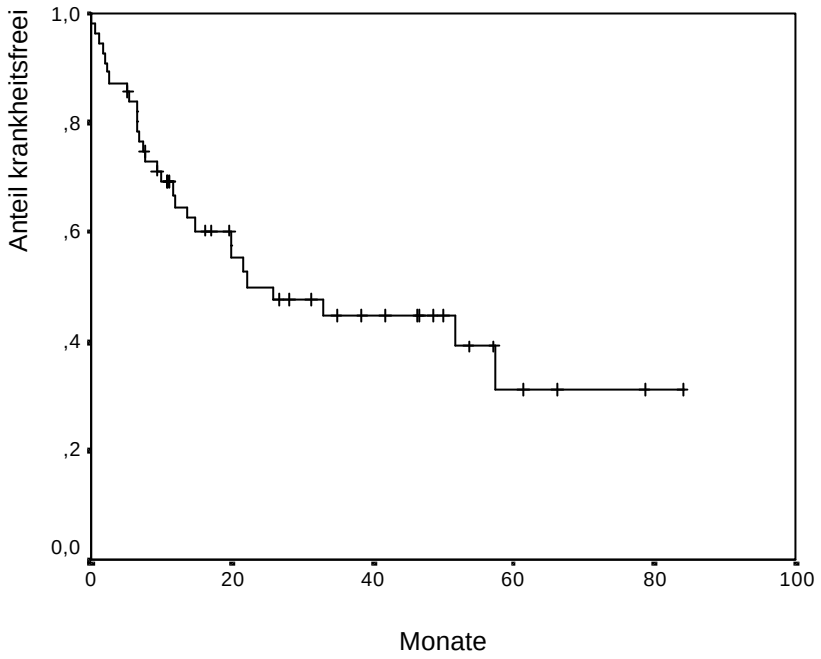

Abbildung 13: Krankheitsfreies Intervall der Patienten mit Weichgewebssarkomen (Patienten mit primären Metastasen ausgeschlossen, n=56)

4.4.2.7.1 Metastasenfreie Zeit

Bei der Analyse der metastasenfreien Zeit wurden Lymphknotenmetastasen und hämatogene Metastasen zusammengefasst. Die 7 Patienten, die bereits zum Perfusionszeitpunkt bekannte Fernmetastasen hatten, wurden wiederum ausgeschlossen.

Die 5-Jahres-Metastasenfreiheit der 56 auswertbaren Patienten betrug 48,5 % (Abb. 14). Die mittlere metastasenfreie Zeit war 52,1 ± 5,3 Monate (Median 57,4 Monate).

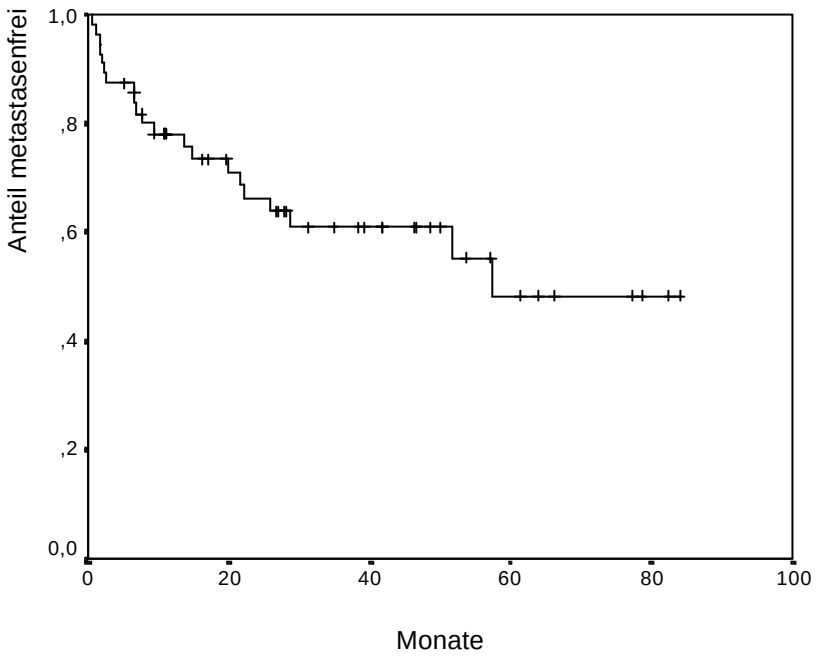

Abbildung 14: Metastasenfreie Zeit der Patienten mit Weichgewebssarkomen (Patienten mit primären Metastasen ausgeschlossen, n=56)

Die metastasenfreie Zeit wurde nicht durch das Ausmaß der Lokaltherapie beeinflusst. In der univariaten Analyse (Kaplan-Meier) bestand kein signifikanter Einfluss für die Faktoren Tumorresektion, R0-Resektion und Ansprechen auf die Perfusionsbehandlung, oder für Patienten, die im Verlauf ein Lokalrezidiv entwickeln. Auch für die tumorabhängigen Faktoren wie Primär-/Rezidivtumor, Tumorgröße (T1 vs. T2) und Grading ließ sich im

vorliegenden Krankengut ein signifikanter Einfluss auf die metastasenfreie Zeit nicht nachweisen.

4.4.2.7.2 Gesamtüberleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate (tumorabhängig) aller 63 Patienten betrug 64 % (Abb. 15). Die mittlere Überlebenszeit war 61,9 ± 4,4 Monate.

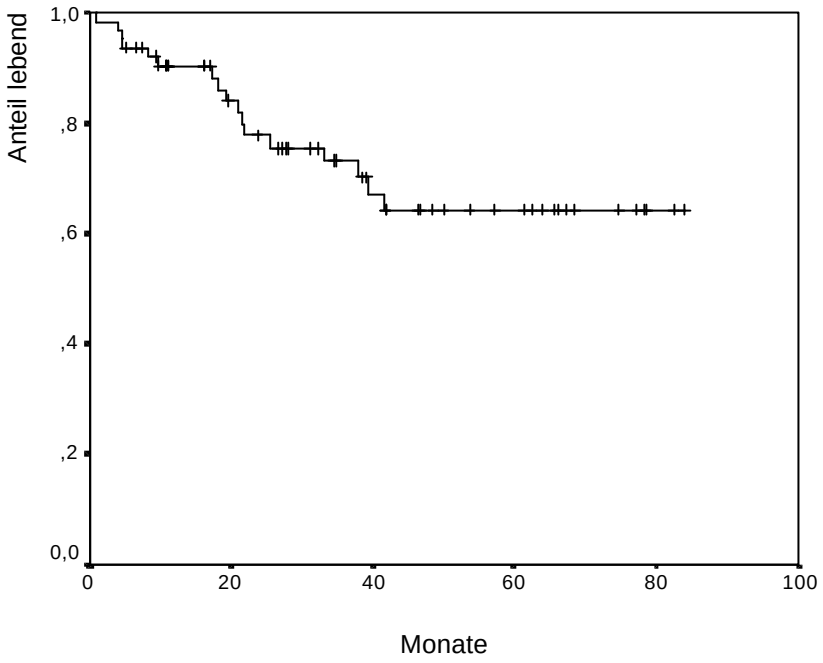

Abbildung 15: Gesamtüberleben aller 63 Patienten mit Weichgewebssarkomen

Die wichtigsten Einflussgrößen für das Überleben der Patienten waren das Grading des Tumors (n=56) und die Tumorgröße (n=59). 1/5 Patienten mit G1-Tumoren, 2/19 mit G2-Tumoren und 12/32 mit G3-Tumoren sind verstorben. Der Kurvenverlauf von Patienten mit G1 und G2-Tumoren vs. Patienten mit G3-Tumoren ist signifikant verschieden (Abb. 16; Logrank p=0,016). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 84 % bzw. 47 %. Die mittlere Überlebenszeit war 74,5 ± 5,1 Monate bzw. 50,4 ± 6,9 Monate (Median 41,5 Monate).

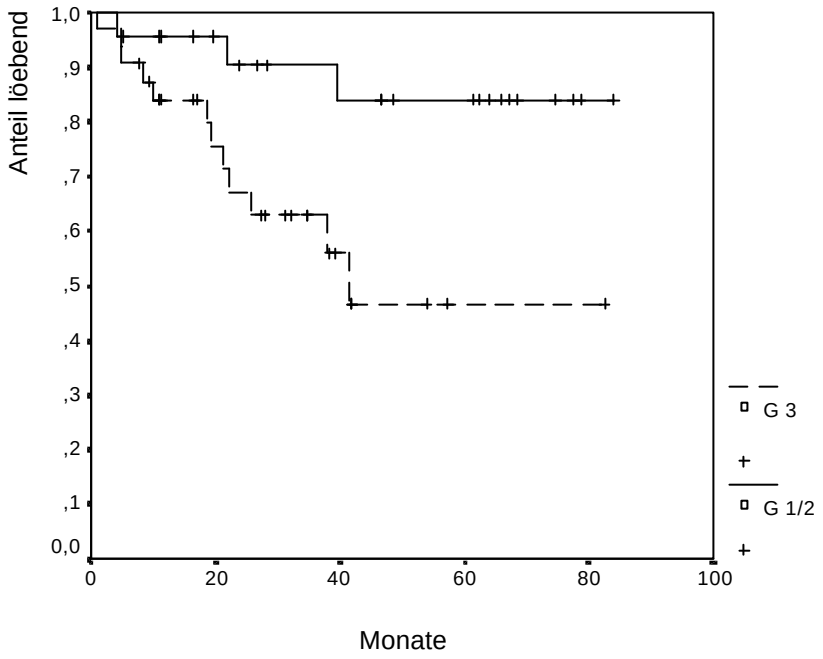

Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorgrading (n=56, p=0,016)

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit T1-Tumoren betrug 91 % (1 von 16 verstorben) im Vergleich zu 55 % bei T2-Tumoren (16 von 47 verstorben; logrank p=0,046). Die mittlere Überlebenszeit war 78,2 ± 5,6 Monate bzw. 53,2 ± 4,9 Monate (Abb. 17).

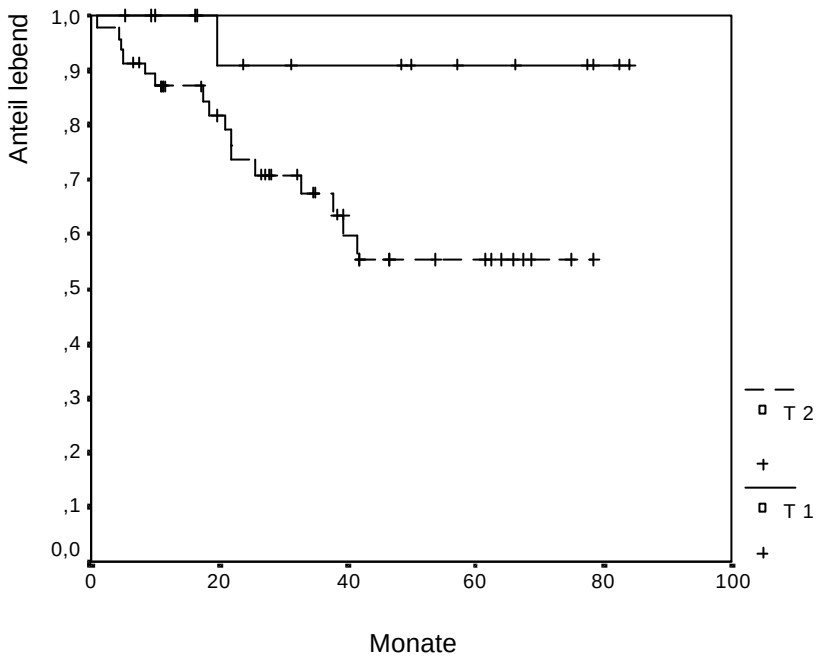

Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße (T1 vs. T2, p=0,046)

Keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatte die Art des Tumors (Primärtumor bzw. Rezidivtumor). Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit Primärtumoren war 59,9 ± 4,8 Monate vs. 55,7 ± 6,9 Monate bei Vorliegen eines Rezidivtumors (Logrank p=0,213). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 70 % bzw. 57 %.

Die Form der Lokaltherapie hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit und ohne Tumorresektion betrug 68 % vs. 54 % (Logrank p=0,253; Abb. 18), die mittlere Überlebenszeit betrug 60,9 ± 4,5 Monate vs. 53,8 ± 9,3 Monate.

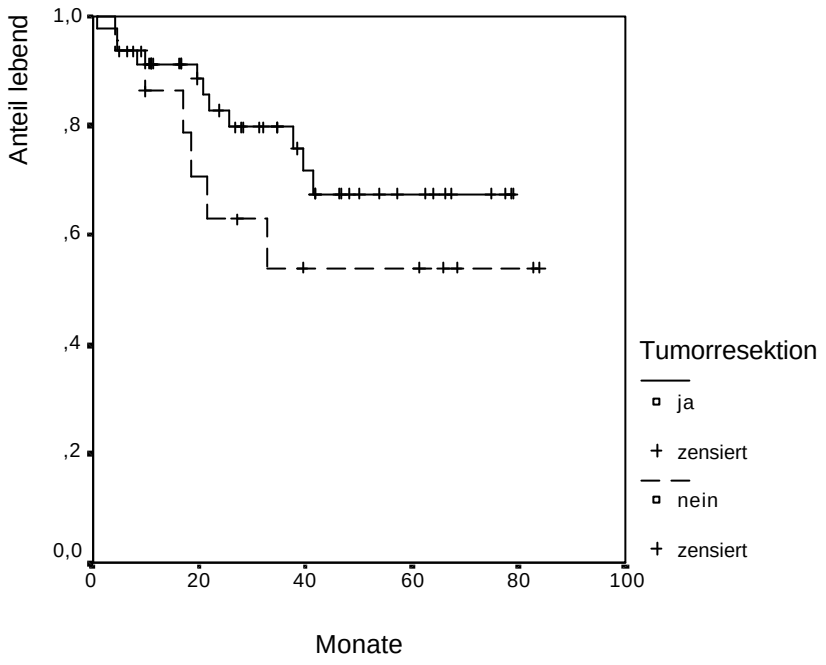

Abbildung 18: Gesamtüberleben der Patienten mit Weichgewebssarkomen in Abhängigkeit von einer durchgeführten Tumorresektion (p=0,253)

Der fehlende Einfluss der lokalen Tumorkontrolle auf das Gesamtüberleben der Patienten wird auch durch den Vergleich der Patienten mit (mittlere Überlebenszeit 66,6 ± 8,1 Monate) und ohne (mittlere Überlebenszeit 59,3 ± 5,3 Monate) späteres Lokalrezidiv bzw. lokale Tumorprogression dokumentiert (5-Jahres-Überlebensrate 76 % vs. 59 %, Logrank p=0,406; Abb. 19).

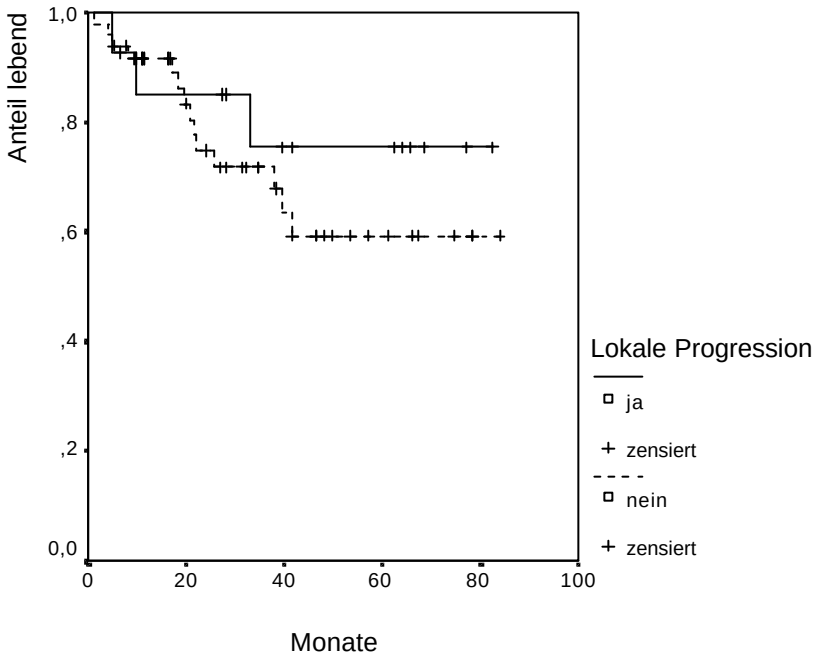

Abbildung 19: Gesamtüberleben der Patienten mit Weichgewebssarkomen in Abhängigkeit von einer lokalen Tumorprogression (p=0,406)

Die multivariate Analyse (Cox) zeigte nur für das Tumorgrading einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit (p=0,025). Die Tumorgröße, die Art des Tumors, das Ansprechen auf die Perfusion sowie das Alter und Geschlecht der Patienten hatten hierbei keine signifikante Bedeutung (Tabelle 22). Dies gilt auch für die Tumorresektion und ein evtl. auftretendes Lokalrezidiv.

Tabelle 22: Cox-Regressionsanalyse für die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Weichgewebssarkomen

Faktor	**p-Wert**	**Odds ratio**	**95 % CI**
Geschlecht	0,778	1,22	0,30-4,97
Alter	0,580	1,01	0,98-1,04
Tumorgröße T1 vs. T2	0,135	0,21	0,03-1,63
Grading (G1/2 vs. G3)	0,025	0,17	0,04-0,80
Primär-vs. Rezidivtumor	0,182	0,44	0,13-1,47
Tumorresektion (nein/ja)	0,168	3,09	0,62-15,31
Lokoregionäre Progression (nein/ja)	0,086	4,92	0,80-30,40
Remission (CR/PR vs. NC/PD)	0,922	0,94	0,28-3,12

4.4.3 31P-Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

4.4.3.1 Einfluß der Perfusionsbehandlung auf die PME/PCR und PME/ b-ATP-Quotienten

Insgesamt konnten 37 Patienten (18 Frauen, 19 Männer) sowohl präoperativ, als auch nach der Perfusionsbehandlung spektroskopisch untersucht werden. 5 Patienten hatten ein Melanom und 32 ein Weichgewebssarkom (Primärtumor n=17, Rezidivtumor n=15).

Die PME/PCR-Quotienten und die PME/β -ATP-Quotienten konnten bei allen 37 Patienten ermittelt werden (Tabelle 23). Bei 36/37 Patienten kam es zu einem Abfall des PME/PCR, und bei 36/37 Patienten des PME/β -ATP. 1 Patient (klinisch komplette Tumorremission) hatte einen starken Abfall des PME/PCR bei gleichzeitigem Anstieg des PME/β -ATP, und bei einer anderen Patientin (klinisch keine Tumorrückbildung) kam es zu einem PME/PCR-Anstieg bei leichtem PME/β-ATP-Abfall.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Diagnose (Melanom vs. Sarkom) und dem Ausmaß der spektroskopisch messbaren Veränderungen festgestellt werden. Ebenso bestand keine Korrelation zwischen der Tumorgröße (9,9 ± 6,3 cm) und dem prozentualen Abfall der Quotienten.

Tabelle 23: Quotienten der Phosphormetaboliten vor und nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan und prozentuale Veränderung (n=37)

	PME/b-ATP präoperativ	PME/b-ATP minimal	PME/b-ATP % des Ausgangswertes	PME/PCR präoperativ	PME/PCR minimal	PME/PCR % des Ausgangswertes
Mittelwert	,71	,35	53,4	1,19	,34	43,3
Median	,62	,33	46,9	,64	,26	43,3
Std.Abw.	,37	,26	26,7	1,43	,26	24,0
Minimum	,25	,08	12,3	,14	,07	5,0
Maximum	1,5	1,38	132,7	6,78	1,23	112,7

4.4.3.2 Korrelation von MRS und histologischer Tumorrückbildung

Bei 27 der mit MRS untersuchten Patienten (Melanom=3, Sarkom=24) erfolgte eine Tumorresektion, sodass hier ein detaillierter Vergleich zwischen histologischen Parametern, der klinischen Tumorrückbildung und den spektroskopischen Veränderungen nach isolierter Extremitätenperfusion möglich war. 12 dieser Patienten hatten eine klinisch nachweisbare partielle Remission, und bei 15 Patienten war keine Remission nach klinischen Kriterien nachweisbar (13 NC, 2PD).

Bei 15 der 27 Patienten ließ sich histologisch eine Nekrose von > 90% des Tumors nachweisen (Tabelle 24). Bei 6 der 13 Patienten ohne klinische Tumorrückbildung konnte damit histologisch eine partielle (pPR, n=4) oder sogar komplette Remission (pCR, n=2) nachgewiesen werden. Analog hatten 5 Patienten mit klinischer partieller Remission eine histologisch komplette Remission (pCR). Die Korrelation von klinischem Ansprechen (CR/PR vs. NC/PD) und dem Nekrosegrad (<90 % vs. 90-100 %) war grenzwertig signifikant (p=0,051, chi^2).

Tabelle 24: Klinische Tumorrückbildung vs. histologisch nachweisbarem Nekrosegrad nach Extremitätenperfusion bei Patienten die mit ^{31}P-MRS untersucht wurden (n=27)

		Nekroserate				
		<90%	90-99%	100 %	k.Angabe	Gesamt
Klinische Tumorrückbildung	PR	2	4	5	1	12
	NC	7	4	2		13
	PD	2				2
	Gesamt	11	8	7	1	27

Patienten mit einer klinisch oder histologisch nachgewiesenen Tumorremission (n=18) hatten einen signifikant niedrigeren minimalen PME/b-ATP-Quotienten (p=0,017) postoperativ, und einen stärkeren prozentualen Abfall dieses Quotienten gegenüber dem

präoperativen Ausgangswert (p=0,031) als Patienten ohne Tumorrückbildung (Tabelle 25). Für den PME/PCR-Quotienten waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Tabelle 25: Quotienten der Phosphormetaboliten und relative Änderungen nach Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan in Abhängigkeit von der erreichten Tumorremission (n=27)

Remission		**PME/b-ATP präoperativ**	**PME/b-ATP minimal**[a]	**PME/b-ATP % des Ausgangs-wertes**[b]	**PME/PCR präoperativ**	**PME/PCR minimal**	**PME/PCR % des Ausgangs-wertes**
nein (n=9)	Mittelwert	,73	,47	66,8	,70	,36	58,1
	Std.Abw	,38	,26	19,0	,50	,24	30,4
ja (n=18)	Mittelwert	,62	,26	47,2	,82	,33	42,7
	Std.Abw	,36	,12	22,3	,77	,23	16,0

[a]) p=0,017 [b]) p=0,031

Durch Festlegen von Schwellenwerten für die prozentualen Änderungen der Quotienten der Phosphormetaboliten wurden Kategorien für ein Ansprechen der Tumoren auf die Perfusionsbehandlung nach MRS-Kriterien erstellt, um diese dann mit der klinischen und histologischen Tumorremission zu vergleichen. Bei Abfall des PME/b-ATP unter 50 % des präoperativen Wertes lag in 12/13 Fällen eine partielle oder komplette Remission vor (chi^2 p=0,013). Die Sensitivität betrug hierbei 67 % (12/18 Patienten), bei einer Spezifität von 92 % (12/13 Patienten, Tabelle 26). Mit Hilfe des PME/PCR-Quotienten konnte kein Schwellenwert definiert werden, der eine signifikante Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Remission erlaubte.

Tabelle 26: Vergleich der klinischen und histologischen Remission mit einem Ansprechen nach MRS-Kriterien

		Klinische und histologische Remission	
		nein	**ja**
MRS-Remission	**ja**	1	12
	nein	8	6

4.4.3.3 Langzeitverlauf bei Patienten ohne Tumorresektion

5 Patienten mit Weichgewebssarkomen, bei denen keine Tumorresektion erfolgte, konnten über einen längeren Zeitraum mittels MR-Spektroskopie verfolgt werden. Bei 3 dieser Patienten kam es während dieses Zeitraumes zu einer erneuten lokalen Tumorprogression, die in der Spektroskopie z.T. deutlich vor klinischer Diagnosestellung an einer Zunahme der Quotienten der Phosphormetabolite zu erkennen war (Abb. 20, Pat. 1). Bei 1 Patient kam es erst nach der letzten vorliegenden Spektroskopie zu einer Progression mit pathologischer Femurfraktur. 1 Patient (Pat.2, Abb. 21) entwickelte 3 Monate nach der Perfusion Lungenmetastasen. Zu diesem Zeitpunkt lag sowohl klinisch, als auch spektroskopisch bereits eine Remission des Lokaltumors vor. Unter der sytemischen Chemotherapie kam es zu keiner erneuten lokalen Progression bis zum Tod des Patienten.

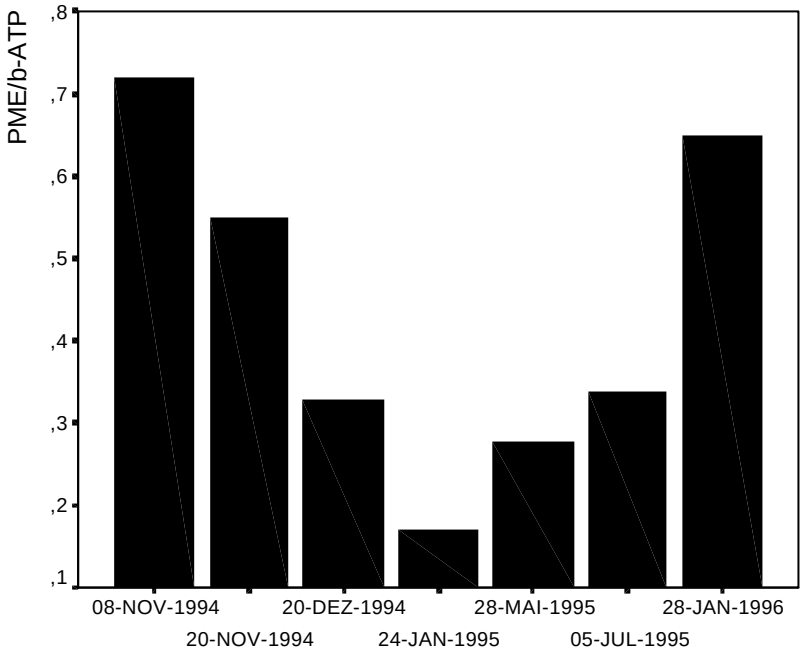

Abbildung 20: MRS-Langzeitverlauf bei einer Patientin (Pat.1), deren Tumor nach der Perfusion nicht reseziert wurde. Perfusion am 9.11.1994. Rezidiv klinisch festgestellt am 15.6.1995

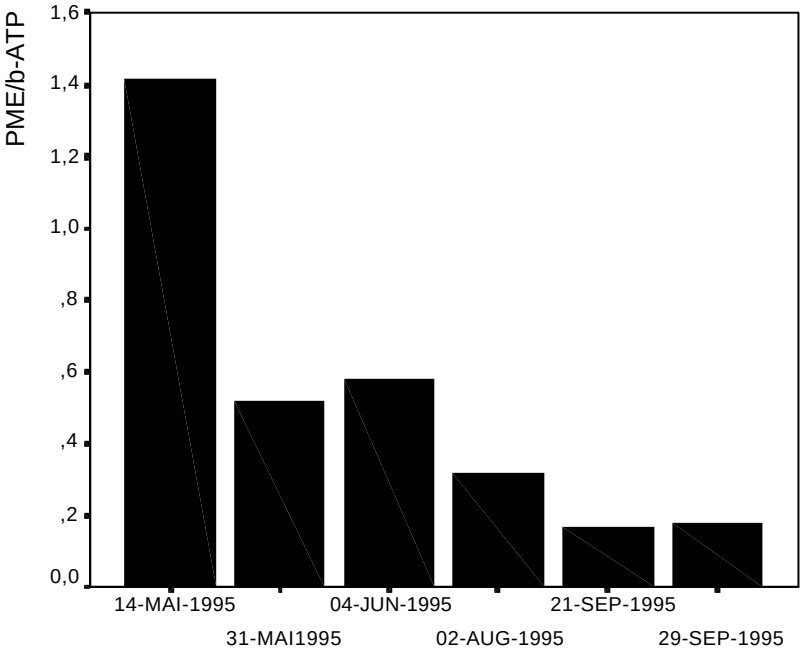

Abbildung 21: MRS-Langzeitverlauf bei anhaltender Remission nach isolierter Extremitätenperfusion. Perfusion am 22.5.1995 (Pat.2)

4.5 Regionale Toxizität nach isolierter Extremitätenperfusion

4.5.1 Haut- und Gewebereaktion nach Wieberdink

Die Beurteilung der regionalen Toxizität im Bereich der perfundierten Extremität nach Wieberdink zeigt, dass der überwiegende Anteil der Patienten eine geringe Gewebsreaktion (Wieberdink I-III) hatte (Tabelle 27). Blasenbildungen der Haut, leichte Sensibilitätsstörungen oder vorübergehende Einschränkungen der Motorik (Grad III) wurden bei 13/112 Patienten verzeichnet. Bleibende Funktionsdefizite (Grad IV) hatten 5 Patienten.

Tabelle 27: Regionale Toxizität nach Wieberdink [43]

Wieberdink-Grad	Patienten (n=112)
I	17 (15,2%)
II	77 (68,8%)
III	13 (11,6%)
IV	5 (4,5%)
V	-

Patienten mit einer Perfusion der oberen Extremität hatten signifikant häufiger eine schwerere regionale Toxizität (Wieberdink Grad 3-4), als Patienten mit einer Perfusion der unteren Extremität (Tabelle 28, p=0,024). Das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der regionalen Toxizität.

Tabelle 28: Regionale Toxizität n. Wieberdink bei Patienten mit Perfusion der oberen und der unteren Extremität (p=0,024)

	Wieberdink 1-2	Wieberdink 3-4
Arm	7	5
Bein	87	13

13 Patienten wurden wegen unzureichender Tumorrückbildung (n=6) oder einer erneuten Tumorprogression ein zweites Mal mit einer Extremitätenperfusion mit TNF/Melphalan behandelt. 11 dieser 13 Patienten hatten hiernach eine Grad II-, und 1 Patient eine Grad III-Toxizität. Ein Patient, bei dem aufgrund einer nur unzureichenden Tumorrückbildung nach 10 Wochen eine 2. Perfusion erforderlich war, entwickelte im weiteren Verlauf eine ausgedehnte Nekrose im Mittelfuß und Fersenbereich, die neben dem Tumor auch gesundes Gewebe betraf, sodaß eine Unterschenkelamputation vorgenommen werden musste.

4.5.2 Myoglobin und Creatinkinase

Die maximalen postoperativen Serum-Konzentrationen von Myoglobin und Creatinkinase wurden bei 81 bzw. 98 Patienten bestimmt (Tabelle 29, Abb.22 und 23). Im postoperativen Verlauf kam es bei 76/81 Patienten zu einem Anstieg des Myoglobins über den Normalbereich und bei 85/98 Patienten zu einem CK-Anstieg.

Tabelle 29: Maximale Serumkonzentrationen von Myoglobin und Creatinkinase (CK) nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan

	Myoglobin (Normal <65 U/l)	**CK** (Normal < 70)
Anzahl Patienten	81	98
Mittelwert	751	770
Standardabweichung	1056	1482
Median	302	294
Minimum	31	13
Maximum	4900	11555

Zwischen den postoperativen maximalen Serumkonzentrationen von Myoglobin und Creatinkinase bestand eine hochsignifikante positive Korrelation (Spearman's Koeffizient r_s 0,785, p<0,001).

Patienten mit höheren CK- bzw. Myoglobin-Konzentrationen hatten nach der klinischen Einteilung (Wieberdink Grad I-IV) eine höhere regionale Toxizität. Bei Zusammenfassung der geringen Reaktionen nach Wieberdink (1-2) und der schwereren Reaktionen (Wieberdink 3-4) bestanden für die CK- und die Myoglobinkonzentration hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 30, Abb. 22 und 23).

Tabelle 30: CK- und Myoglobinkonzentrationen bei Patienten mit geringer vs. schwerer Gewebereaktion (Wieberdink-Klassifikation)

		CK	**Myoglobin**
Wieberdink 1-2	N	83	72
	Mittelwert	576	688
	Std.Abw.	924	1074
	Median	244	249
Wieberdink 3-4	N	15	9
	Mittelwert	1843	1252
	Std.Abw.	2959	774
	Median	933	1145

(CK p=0,007, Myoglobin p=0,003)

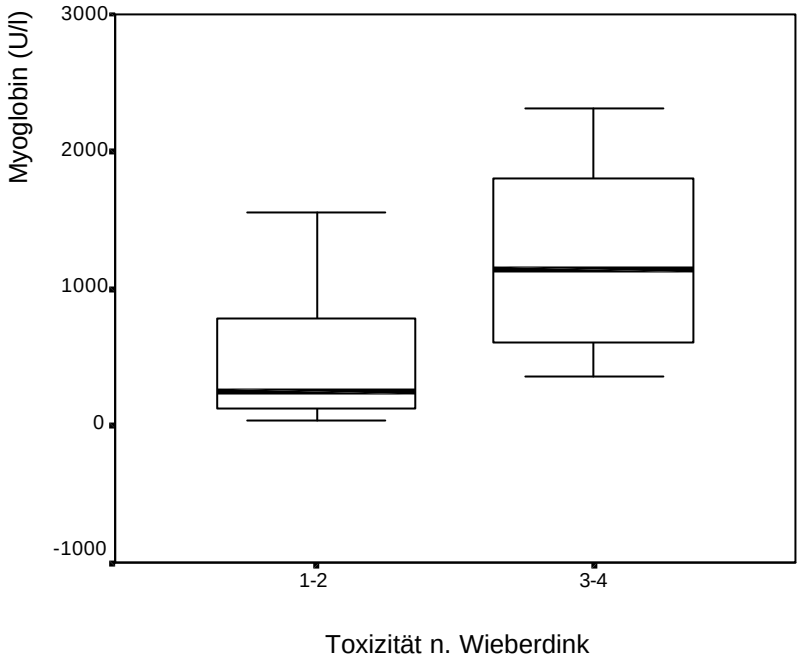

Abbildung 22: Boxplot der maximalen Myoglobin-Konzentration in Abhängigkeit von der regionalen Toxizität

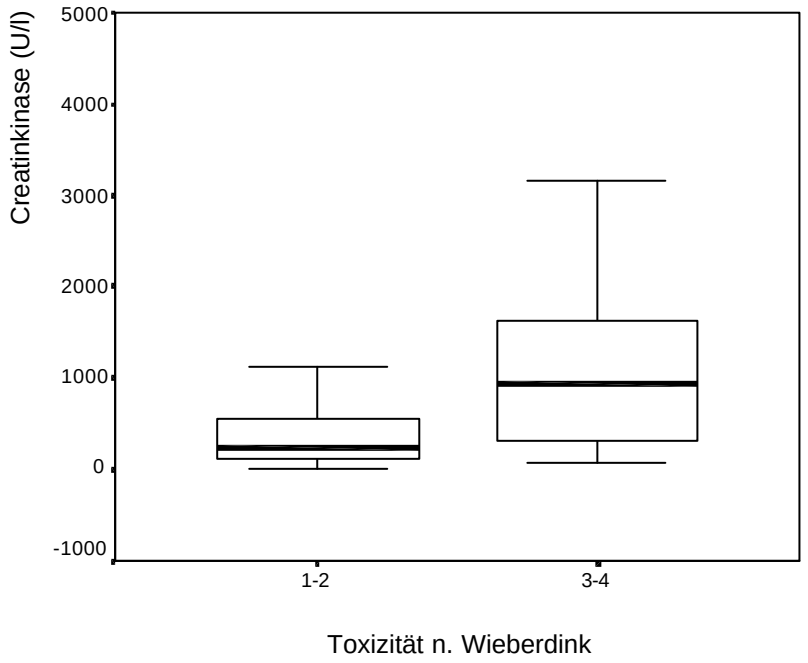

Abbildung 23: Boxplot der maximalen Creatinkinase (CK)-Konzentration in Abhängigkeit von der regionalen Toxizität

Um anhand des maximalen Myoglobin- oder CK-Wertes eine Vorhersage für die zu erwartende Gewebetoxizität nach Wieberdink zu ermöglichen, wurden Grenzwerte an den jeweiligen Median (CK 294, Myoglobin 302) und 75 %- (CK 722, Myoglobin 877) Percentilen festgelegt.

Lag der CK-Wert unter dem Median, so hatten 94 % der Patienten eine Grad 1-2-Reaktion, dagegen lag der Anteil schwerer Reaktionen oberhalb dieses Schwellenwertes bei 26 % (Tabelle 31). Die Spezifität zur Erkennung von Patienten mit schweren Gewebereaktionen lag für CK-Werte oberhalb des Medians bei 80 % (12/15 Patienten). Wurde die Trennlinie bei der 75%-Percentile festgelegt, so lag die Spezifität nur noch bei 53 % (8/15 Patienten). 33% der Patienten mit höheren Werten hatten eine Grad 3 oder Grad 4-Reaktion.

Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung der postoperativen CK-Konzentrationen in den Gruppen mit geringer oder schwerer regionaler Toxizität

	Wieberdink 1-2	**Wieberdink 3-4**	**p (chi^2)**
CK < Medianwert	46	3	0,022
CK > Medianwert	35	12	
CK < 75 %	67	7	0,009
CK > 75 %	16	8	

Bei einem Myoglobinwert unter 302 hatten alle Patienten eine nur leichte Reaktion (Spezifität 100 %). Die Sensitivität dieser Trennung für schwere Reaktionen lag aber nur bei 23 % (9/40 Patienten). Wurde die Trennlinie bei der 75%-Percentile angelegt, lagen 4/9 Patienten mit schwerer Reaktion unterhalb dieser Grenze (Tabelle 32).

Tabelle 32: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Myoglobin-Konzentrationen in den Gruppen mit geringer oder schwerer regionaler Toxizität

	Wieberdink 1-2	**Wieberdink 3-4**	**p (chi^2)**
Myoglobin < Medianwert	41	-	0,001
Myoglobin > Medianwert	31	9	
Myoglobin < 75 %	57	4	0,037
Myoglobin > 75 %	15	5	

4.5.3 Kompartmentdruckmessung

Der Kompartmentdruck konnte kontinuierlich bei 28 Patienten vor, während und nach der Perfusionsbehandlung gemessen werden. Die Kompartmentdruckmessung reagiert typischerweise während der Perfusionsphase sehr sensibel auf Veränderungen des Perfusionsgleichgewichtes. Bei Rückgang des venösen Rückstromes bei gleichbleibender arterieller Flussrate kam es zu einem Anstieg des Kompartmentdruckes.

Bei vielen Patienten war im Perfusionsverlauf ein deutlicher Druckanstieg zu verzeichnen, nach Reperfusion der Extremität normalisierte sich dieser Druck zunehmend. Die Abb. 24-26 zeigen den typischen Verlauf der relativen Druckänderung gegenüber dem Ausgangswert bei 3 Patienten. Bei Patient 1 und 2 kam es gegen Ende der Perfusion zu einem starken Druckanstieg, der sich nach Reperfusion wieder rasch normalisierte.

Bei Patient 3 war der Druckanstieg während der Perfusion dagegen nur gering ausgeprägt.

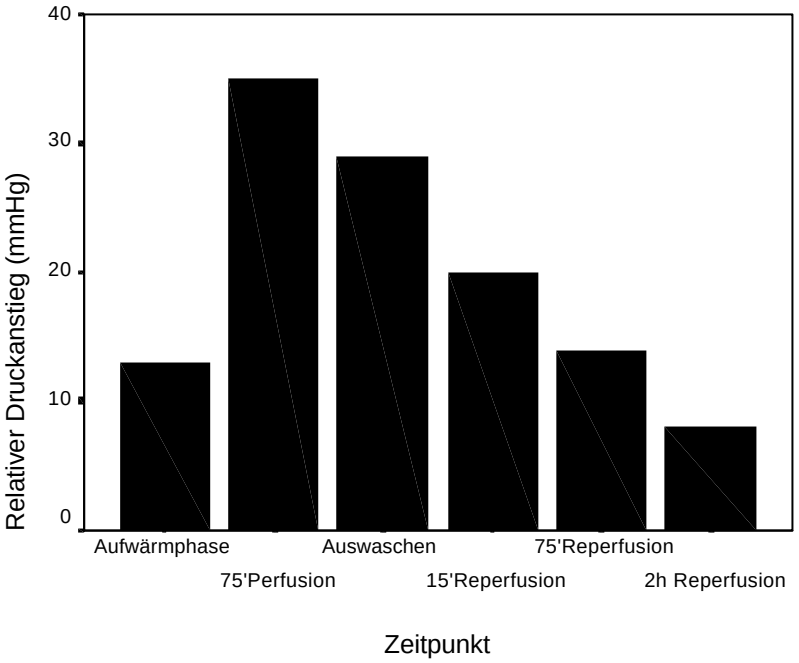

Abbildung 24: Verlauf des Kompartmentdruckes während und nach der Extremitätenperfusion (Patient 1)

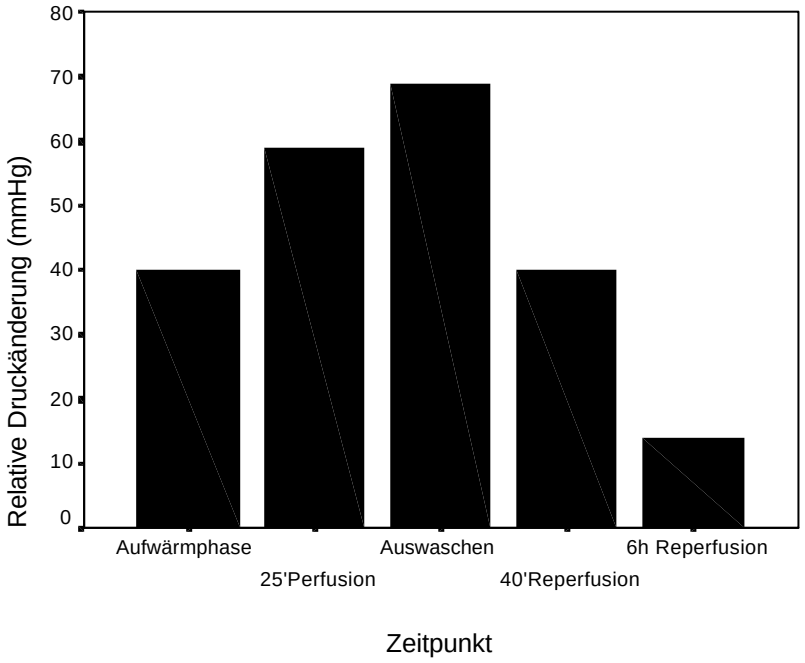

Abbildung 25: Verlauf des Kompartmentdruckes während und nach der Extremitätenperfusion (Patient 2)

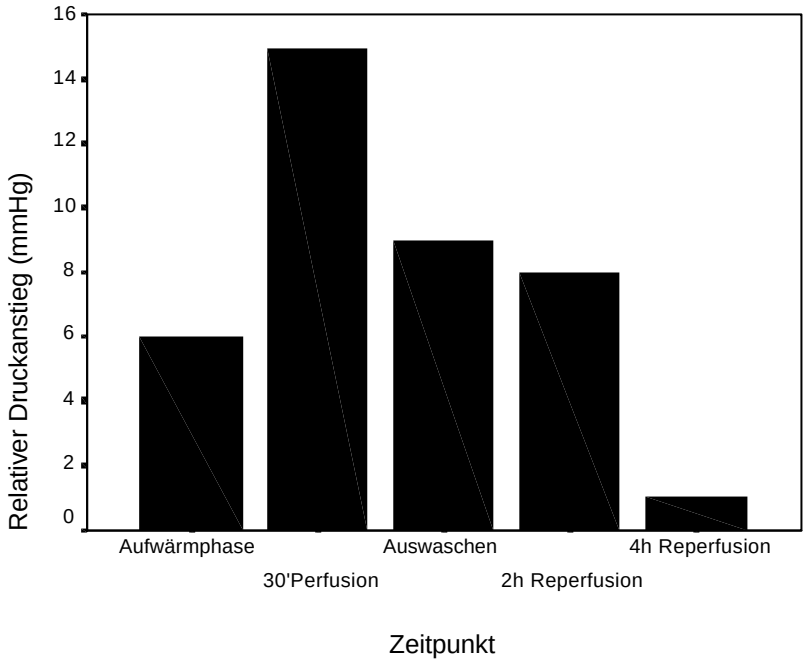

Abbildung 26: Verlauf des Kompartmentdruckes während und nach der Extremitätenperfusion (Patient 3)

In einigen Fällen kam es nach der Reperfusion zu einem Druckanstieg im Muskelkompartment als Zeichen der Gewebeschädigung. Diese war in der Regel innerhalb weniger Stunden spontan rückläufig. Bei einem Patienten (Pat.4) wurde aufgrund eines raschen Druckanstieges zum Ende des Auswaschvorganges und nach Reperfusion wegen des drohenden Kompartmentsyndromes eine operative Faszienspaltung durchgeführt (Abb. 27), wonach sich der Druckverlauf rasch normalisierte.

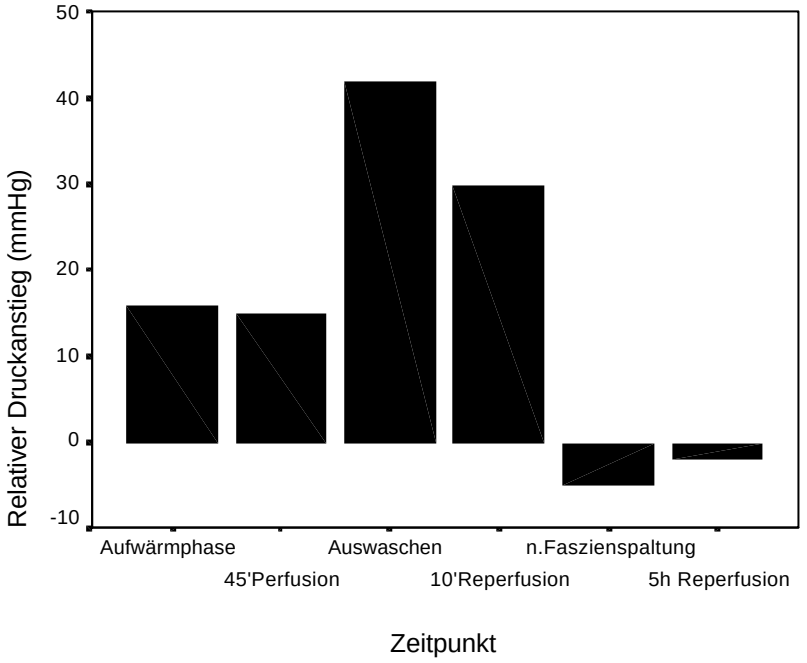

Abbildung 27: Verlauf des Kompartmentdruckes bei einem Patienten (Pat.4), bei dem eine operative Fasziensplaltung erforderlich wurde

Der relative maximale Druckanstieg gegenüber dem Ausgangswert während der Perfusion und nach der Reperfusion betrug im Mittel 22 ± 18 bzw. 23 ± 17 mmHg. Diese Änderung ist signifikant (p<0,001).

Patienten mit einer schweren Gewebereaktion (Wieberdink 3-4) hatten signifikant höhere Druckanstiege während der Perfusion und in der Reperfusionsphase im Vergleich zu den Patienten mit leichteren Reaktionen (Wieberdink 1-2, Tabelle 33, Abb. 28).

Tabelle 33: Veränderungen des Kompartmentdruckes vs. regionale Toxizität n. Wieberdink

		Relativer Kompartmentdruck-anstieg während Perfusion[a]	**Relativer Kompartmentdruck-anstieg nach Perfusion**[b]
Wieberdink 1-2	N	25	25
	Mittelwert	20	22
	Std.Abw.	16	14
	Median	18	19
Wieberdink 3-4	N	3	3
	Mittelwert	56	49
	Std.Abw.	23	13
	Median	68	56

[a] p=0,014; [b] p=0,007

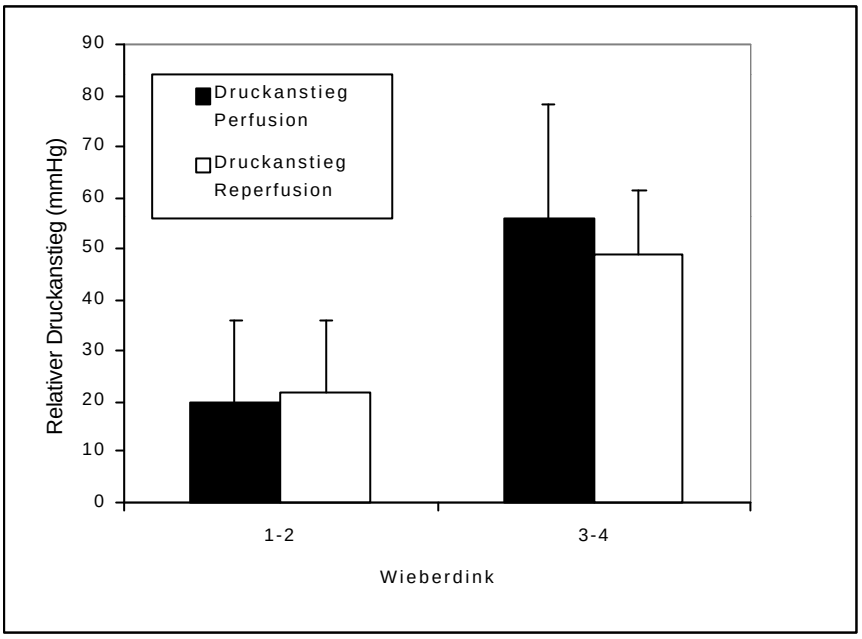

Abbildung 28: Relativer Anstieg des Kompartmentdruckes während der Perfusion und nach der Reperfusion bei Patienten mit einer regionalen Toxizität Wieberdink 1-2 vs. 3-4 (p=0,014 bzw. p=0,007)

4.5.4 Einflussgrößen auf die regionale Toxizität

CK und Myoglobin sind im postoperativen Verlauf frühzeitige Indikatoren für das Ausmaß der regionalen Toxizität (s.o.), sie sind jedoch keine Ursache derselben. Durch einen Vergleich der Patientengruppen mit geringer und schwerer Gewebeschädigung wurde versucht, Unterschiede bei einzelnen Perfusionsparametern und Operationsdaten herauszustellen, die möglicherweise einen direkten Einfluss auf die regionale Toxizität haben (Tabelle 34). Signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit leichten bzw. schweren Gewebereaktionen konnten hierbei nur in Bezug auf die Dauer der Gesamtoperation bzw. der Aufwärmphase (Zeit vom Abklemmen der Gefäße bis zur Medikamentengabe) und die am Ende der Auswaschphase in der Extremität verbleibende Restaktivität des ^{111}Indium („Restindium“) festgestellt werden.

Tabelle 34: Vergleich wichtiger Perfusionsparameter zwischen Patienten mit leichter und schwerer Geweberaktion n. Wieberdink

Parameter	**Wieberdink 1-2**			**Wieberdink 3-4**			**p (Mann-Whitney)**
	N	MW	StAbw	N	MW	StAbw	
Flussrate (ml/min)	93	318	86	17	287	89	0,243
Perfundiertes Gewebevolumen (l)	92	8,8	2,8	17	8,2	3,6	0,907
Fluss/Vol.(ml/min/l)	91	39,3	15,1	17	41,3	19,4	0,765
Max. Gewebetemperatur (°C)	93	39,5	0,7	17	39,4	0,7	0,360
Aufwärmphase (min)	91	84	29	17	131	39	<0,001
OP-Dauer (min)	94	337	53	18	382	69	0,013
Restindium (%)	86	42	19	16	58	23	0,008
Patientenalter	94	49,7	15,9	18	53,8	12,2	0,257

Die multivariate Analyse (logistische Regression) der Einflussfaktoren auf die regionale Toxizität unterstreicht die Bedeutung der Dauer der Aufwärmphase als eigenständigen Faktor (Tabelle 35). Die zum Perfusionsende in der Extremität verbleibende Restaktivivität an Indium („Restindium“) hatte in dieser Analyse keine unabhängige Bedeutung mehr. In dieses Modell wurde auch die perfundierte Extremität eingeschlossen, da Patienten mit Perfusionen des Armes ein höheres Risiko bzgl. der regionalen Toxizität hatten (s.4.5.1)

Tabelle 35: Multivariate Analyse der Einflussfaktoren für die regionale Toxizität nach isolierter Extremitätenperfusion

Faktor	**p-Wert**
Aufwärmphase	0,003
Patientenalter	0,551
Extremität	0,243
Flussrate/Gewebevolumen	0,867
Restindium	0,223
Max. Gewebetemperatur	0,143

Insbesondere wenn Korrekturmanöver wegen unzureichender Isolierung des Extremitätenkreislaufes erforderlich wurden, wirkte sich dies auf die Dauer der Aufwärmphase aus (n=21; 121±37 Minuten vs. 85±31 Minuten ohne Korrektur, p<0,001, Abb. 29), und damit auch auf die Gesamtoperationsdauer. Bei diesen Patienten war im Verlauf in einem signifikant häufigeren Ausmaß eine höhere Toxizität zu verzeichnen als bei Patienten ohne Korrekturmaßnahmen (33 % vs 12 %, p=0,042, Tabelle 36).

Tabelle 36: Regionale Toxizität der Patienten mit Korrektur des Tourniquets oder der Kanülierung bei der Perfusion (p=0,042)

	Wieberdink	
	1-2	**3-4**
Korrektur **nein**	80	11
ja	14	7

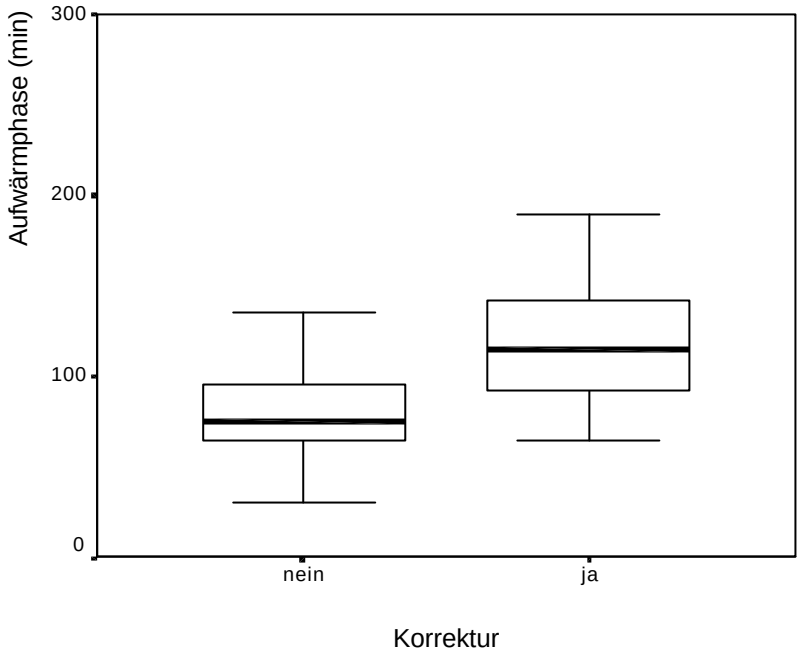

Abbildung 29: Boxplot der Dauer derAufwärmphase bei Patienten mit und ohne Korrekturmaßnahme zur Leckbeseitigung (p<0,001)

Neben der Aufwärmphase fanden sich signifikante Unterschiede in der relativen Flussrate, der erreichten maximalen Gewebetemperatur, der Restindium-Aktivität nach dem Auswaschvorgang und in der systemischen Leckrate zwischen Patienten mit und ohne Korrekturmaßnahen (Tabelle 37).

Tabelle 37: Vergleich von Perfusionsparametern zwischen Patienten mit und ohne Korrekturmaßnahme zur Leckbeseitigung

	Aufwärmphase (min)	**Relative Flussrate (ml/l/min)**	**Gewebetem-peratur (°C)**	**Restindium (%)**	**Leckrate (%)**
Korrektur					
ja	121±37	35,9±17,3	39,0±0,8	55,6±21,6	7,6±10,2
nein	85±31	40,5±15,4	39,6±0,6	42,2±19,4	0,7±1,5
p-Wert	<0,001	0,024	0,002	0,010	<0,001

4.5.5 Regionale Langzeitkomplikationen

18 Patienten hatten entsprechend der Wieberdink-Klassifikation eine regionale Toxizität Grad 3 (n=13) oder 4 (n=5). Mit der Frage der Rückbildungsfähigkeit dieser Veränderungen wurden diese Patienten gezielt nachuntersucht. Bei 2 Patienten lagen Weichgewebssarkome vor, die auch nach der Perfusionsbehandlung nur durch eine Amputation behandelt werden konnten, sodass 12 Patienten mit Wieberdink-Grad 3- und 4 Patienten mit Wieberdink-Grad 4-Toxizität für die Nachuntersuchung in Frage kamen.

Bei allen 12 Patienten der Toxizitätsgruppe 3 sind die Epidermolysen bis spätestens 6 Wochen nach der Extremitätenperfusion vollständig abgeheilt. 8 dieser 12 Patienten hatten bis auf ein geringes Lymphödem (Grad I-II) keinerlei Restbefund. 2 Patientinnen hatten persistierende Schmerzen mit Dysästhesien sowie eine eingeschränkte Belastungsfähigkeit des Beines. Bei weiteren 2 Patienten bestanden Schmerzen und Dysästhesien sowie erhebliche motorische Funktionseinschränkungen, die jedoch vor allem auf die nach der Perfusion erfolgte ausgedehnte Tumorresektion zurückzuführen waren (Komplette Resektion der Unterarmbeuger bzw. Resektion der Oberschenkeladduktoren und der medialen ischiocrualen Gruppe).

2 der 4 Patienten mit Toxizitätsgrad 4 hatten persistierende Schmerzen und Hyperästhesien, die motorische Funktion war jedoch soweit wiederhergestellt, dass eine Mobilisation ohne Gehstützen möglich war. Bei einem weiteren Patienten mit einer schweren motorischen und sensiblen Funktionseinschränkung der Hand war diese jedoch auch nach 2 Jahren noch nicht zurückgebildet. Im vierten Fall musste wegen einer Tumorprogression mit pathologischer Fraktur 1 Jahr nach der Perfusion eine Hüftgelenksexartikulation vorgenommen werden, der Patient war bis zu diesem Zeitpunkt bei eingeschränktem Funktionszustand des Beines mit einer Gehstütze mobilisiert.

4 der insgesamt 112 Patienten haben im weiteren Verlauf eine pathologische Fraktur im Bereich der perfundierten Extremität entwickelt. Diese betraf in 2 Fällen das Femur, und je einmal die Ulna und den Calcaneus. In allen Fällen trat die Fraktur in einem zusätzlich hochdosiert bestrahlten Bereich (52, 60, 66 und 72 Gy) auf. Bei 2 der Patienten lag gleichzeitig ein Tumorrezidiv vor, und es musste eine Amputation vorgenommen werden.

Nach kurzfristiger Ruhigstellung und Entlastung konnte bei den beiden anderen Patienten eine Frakturkonsolidierung erreicht werden.

4.6 Perioperative Komplikationen und systemische Auswirkungen

4.6.1 Allgemeine Komplikationen

Bei 26/112 Patienten kam es zu postoperativen Komplikationen (23,3 %, Tabelle 38), die in 4 /112 Fällen (3,6 %) zu einer Reoperation führten. 8 Patienten entwickelten eine Wundinfektion, 5 nach Perfusion über einen iliakalen Zugang (3 Patienten voroperiert), 2 mit Adduktorenkanalzugang und 1 Patient mit axillärem Gefäßzugang.

Tabelle 38: Allgemeinkomplikationen nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF/Melphalan

Komplikation	**Patienten**	**%**
Wundinfektion	8	7,1
Blutung/Hämatom (Zugang)	4	3,6
Serom	3	2,7
Reoperation (Blutung, Infekt)	4	3,6
Thrombose venös	9	8,0
Thrombose arteriell	1	0,9
Lungenembolie	1	0,9
Pneumonie	2	1,8
Ulkus, GI-Blutung	4	3,6
Cholezystitis	1	0,9
Cerebrale Ischiämie (TIA/PRIND)	2	1,8

1 Patientin verstarb postoperativ an den Folgen einer Pneumonie sowie einer Thrombose im nicht operierten Bein mit daraus resultierender Lungenembolie.

4.6.2 Regionale Komplikationen

Neben der regionalen Toxizität, welche entsprechend der Wieberdink-Klassifikation erfasst wurde (s.u.), wurden einige speziell auf die Extremität bezogene Komplikationen dokumentiert:

Aufgrund eines drohenden Kompartmentsyndromes wurde bei 3 Patienten eine operative Faszienspaltung durchgeführt (kontinuierliche Messung des Kompartmentdruckes nur bei einem dieser Patienten erfolgt). Ein klinisch manifestes Kompartmentsyndrom (Wieberdink Grad IV) entwickelte nur 1 Patient dieser Gruppe.

Postoperative neurologische Ausfälle im Sinne einer Parese des Plexus brachialis (n=2) oder einer Peronaeusläsion (n=4) wurden bei insgesamt 6 Patienten festgestellt.

Bei einem Patienten musste aufgrund einer ausgedehnten Tumornekrose mit Superinfektion im Bereich der Fußwurzel nach der Perfusion eine Abszessspaltung vorgenommen werden.

4 Patienten entwickelten im Bereich der Ferse und des Sprunggelenkes Drucknekrosen an der perfundierten Extremität. Diese wurden auf die intraoperative Lagerung zurückgeführt. In einem Fall trat diese nach der 2. Perfusion auf, die wegen einer noch unzureichenden Remission nach einmaliger Perfusion erforderlich wurde. Im weiteren Verlauf war bei diesem Patienten eine Gliedmaßenamputation sowohl aufgrund der Gewebeschädigung, als auch aufgrund der Tumorausdehnung nicht mehr zu umgehen.

In 2 Fällen entwickelte sich ein punktionsbedürftiger Kniegelenkserguss.

4.6.3 Sytemische Auswirkungen

4.6.3.1 Sytemische Toxizität nach WHO-Klassifikation

Die folgende Tabelle (Tabelle 39) führt die postoperativ aufgetretenden Nebenwirkungen entsprechend dem WHO-Schweregrad auf.

Tabelle 39: Systemische Nebenwirkungen nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan (WHO-Klassifikation)

Toxizität	**Grad I (n)**	**Grad II (n)**	**Grad III (n)**	**Grad IV (n)**
Allergie		1		
Erbrechen	1	9		
Fieber	19	90		
Herzrhythmusstörung		2		
Neurologie (Durchgangssyndrom)	2	4	6	
Pankreatits		3		
Renal	23	2		
Leukopenie	36	20	9	
Thrombopenie	60	16	7	1
LDH	80	9		
Leber				
Bilirubin		38	28	9
ALAT	41	22	18	2
ASAT	49	27	20	2
AP	25	4	3	

Nur 1 von 112 Patienten hatte keinerlei pathologische Veränderungen der Leberwerte. Im Vordergrund standen zum Teil deutliche Erhöhungen der Transaminasen, mit jeweils 2

Patienten, die um mehr als 20-fach erhöhte Werte hatten (Grad IV). Bilirubinwerte > 3,0 mg/dl traten bei insgesamt 9 Patienten auf. Bei einer Patientin waren die Veränderungen auf eine Choelzystitis mit Cholangitis zurückzuführen und besserten sich nach Cholezystektomie. In allen anderen Fällen bildeten sich die erhöhten Werte spontan zurück. Eine Beeinträchtigung der Lebersyntheseleistung lag in keinem Fall vor.

Die Leuko- und Thrombopenie trat überwiegend in den ersten Stunden nach der Reperfusion auf. 4 der 9 Patienten mit Leukopenie Grad 3 und 3 der 8 Patienten mit Thrombopenie Grad 3-4 hatten eine systemische Leckrate von mehr als 5 %. Diese Nebenwirkung betraf 29 % (Leukopenie) bzw. 21 % (Thrombopenie) der Patienten mit einer Leckrate > 5 %.

4.6.3.2 Abhängigkeit systemischer Laborwertveränderungen von Perfusionsparametern

Die im postoperativen Verlauf nach der Extremitätenperfusion dokumentierten Laborwerte wurden analysiert, um eine mögliche Abhängigkeit dieser Faktoren von verschiedenen Parametern der Perfusion festzustellen. Für die Leuko- und Thrombozyten wurden die individuellen postoperativen Minimalwerte dokumentiert, bei den anderen Parametern dagegen die jeweiligen Maximalwerte. Eine deskriptive Übersicht der untersuchten Blutwerte gibt die folgende Tabelle (Tabelle 40).

Tabelle 40: Deskripitve Analyse der postoperativen Laborwerte nach isolierter Extremitätenperfusion

	Normalbereich	N	Abweichungen vom Normalbereich	Mittelw.	Std.abw.	Median
Leukozyten	4,4-10 Gpt/l	110	67/110	4,0	1,6	3,7
Thrombozyten	136-370 Gpt/l	110	84/110	116	61	105
Kreatinin	0,3-1,15 mg/dl	109	25/109	1,0	,3	1,0
ALAT	10-43 U/l	110	83/110	122	190	66
ASAT	10-35 U/l	109	99/109	86	89	53
AP	100-300 U/l	105	32/105	349	583	213
GGT	10-50 U/l	104	60/104	68	71	40
Bilirubin	0,3-1,0 mg/dl	108	75/108	1,6	1,2	1,2
LDH	230-460 U/l	107	90/107	609	310	510

In einer Korrelationsanalyse (Spearman) wurde die Beziehung der einzelnen Laborparameter untereinander überprüft. Signifikante Korrelationen mit einem Korrelationskoeffizienten rho >0,5 ließen sich erwartungsgemäß zwischen den maximalen Serumkonzentrationen von ALAT und ASAT (r_s 0,777, p<0,001), ALAT und G-GT (r_s 0,525, p<0,001) sowie zwischen G-GT und AP (r_s 0,654, p<0,001) nachweisen. Unter den anderen Laborparametern waren keine deutlichen Abhängigkeiten festzustellen.

Die Korrelationsanalyse zwischen den Laborwerten und den wesentlichen Perfusionsparametern ergab ebenfalls keine signifikanten Abhängigkeiten. Untersucht wurden hierbei perfundiertes Gewebevolumen, Dauer der Aufwärmphase, systemische Leckrate, maximale Gewebetemperatur und Anteil der Restaktivität von Indium in der Extremität nach der Auswaschphase.

Zusätzlich zu den Korrelationsanalysen wurde der Einfluss kategorisierter Perfusionsvariablen auf die postoperativen Laborwertveränderungen überprüft. Hierzu zählen die Wieberdink-Kategorie (1-2 vs. 3-4), die systemische Leckrate (Kategorien 0 % vs. >0 %) und obere vs. untere Extremität als Volumenkategorie. Die Analyse erfolgte mit Vierfeldertafeln (chi^2-Test), wobei die Anzahl der Patienten mit außerhalb dem

Normalbereich gelegenen Laborwerten in der jeweiligen Kategorie untersucht wurde (Tabelle 41). Als Hinweis für die Bedeutung des perfundierten Gewebevolumens für den Abfall der Leukozyten fanden sich bei Patienten mit einer Perfusion der unteren Extremität signifikant häufiger niedrige Leukozytenwerte (p=0,015). Ein nachweisbares Leck vom Perfusions- zum Systemkreislauf war ebenfalls ein signifikanter Faktor für die Leukozytenzahl (p=0,045).

Tabelle 41: Anteil der Patienten mit Leukozytenwerten unterhalb des Normalbereiches in Abhängigkeit von der perfundierten Extremität und der systemischen Leckrate

	Leukozyten	
	>3,8	**<3,8**
Extremität [a]		
Arm	8	2
Bein	37	63
Leckrate [b]		
0 %	34	37
>0 %	11	28

[a] (p=0,015); [b] (p=0,045)

Um nicht nur die Häufigkeit pathologischer Laborwerte nach der Perfusion, sondern auch das Ausmaß dieser Veränderungen zu beurteilen wurden die Laborwerte in Abhängigkeit von den kategorisierten Perfusionsparametern analysiert (Tabelle 42).

Tabelle 42: Zusammenstellung postoperativer Laborwertveränderungen in Abhängigkeit von Perfusionsparametern. Angegeben sind signifikante P-Werte (Mann-Whitney) sowie die Mittelwerte in den Untergruppen

	Leuko-zyten	**Thrombo-zyten**	**Kreatinin**	**ALAT**	**ASAT**	**AP**	**G-GT**	**Bili-rubin**	**LDH**
Extremität	p=0,006	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Arm	5,3	145	0,9	87	97	269	67	1,6	575
Bein	3,9	113	1,0	126	85	356	68	1,6	612
Leckrate	p=0,006	p=0,048	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
0 %	4,3	120	1,0	132	89	287	67	1,5	617
>0 %	3,4	108	1,0	105	80	458	69	1,9	595
Wieberdink	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p=0,012	n.s.	p=0,01	n.s.
1-2	3,9	119	1,0	116	79	276	62	1,4	586
3-4	4,5	98	1,1	161	125	786	98	2,7	741

Der Einfluss des perfundierten Gewebevolumens (Arm vs. Bein) auf die Leukozytenzahl wird in dieser Analyse bestätigt (Abb. 30), ebenso wie die Bedeutung der Leckrate (Abb. 31). Mit einer Zunahme der systemischen Leckrate kam es zum Abfall der Leukozyten und auch der Thrombozyten. Neben der echten Knochenmarksdepression bei Patienten mit hoher Leckrate (>5 %) war hier aber auch eine kurzdauernde, z.T. ausgeprägte Leuko- und Thrombopenie noch am Operationstag infolge der SIRS-Reaktion (systemic inflammatory response syndrome) nach TNF-Perfusion zu beobachten. Die AP- und die Bilirubin-Konzentration war bei Patienten mit einer schwereren regionalen Gewebereaktion (Wieberdink) signifikant höher. Auch Patienten mit einer Leckrate > 0 % hatten hier erhöhte Werte, diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

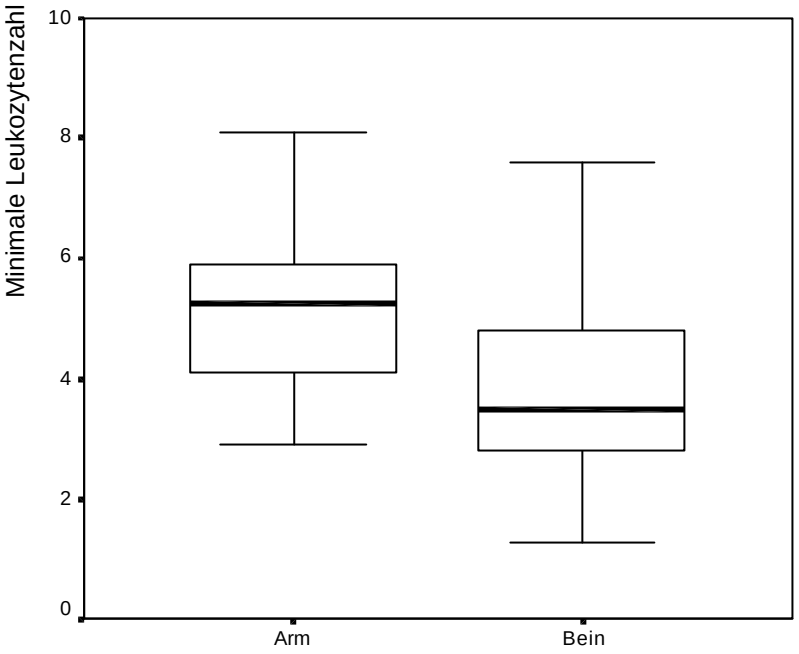

Abbildung 30: Boxplot der minimalen postoperativen Leukozytenzahl in Abhängigkeit von der perfundierten Extremität (p=0,006, Mann-Whitney)

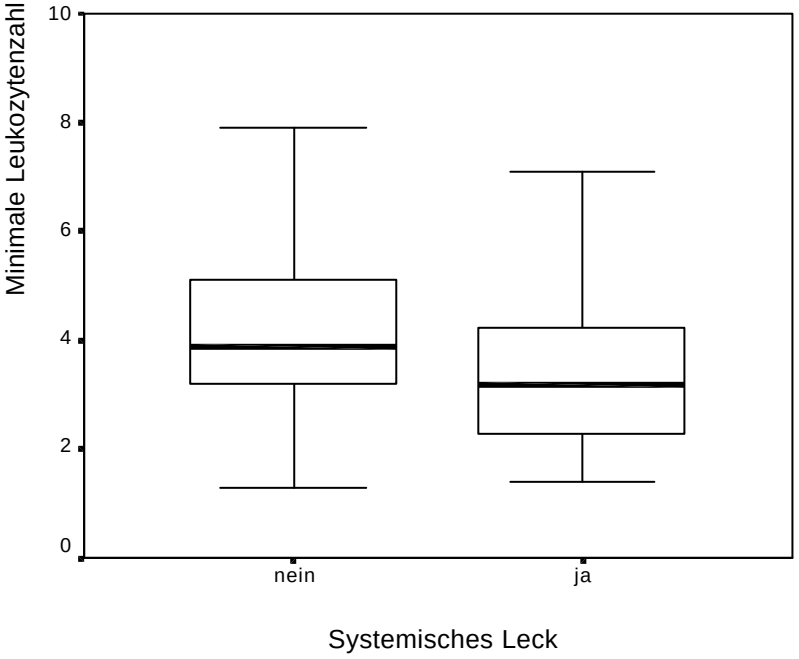

Abbildung 31: Boxplot der minimalen postoperativen Leukozytenzahl in Abhängigkeit von der systemischen Leckrate (p=0,006, Mann-Whitney)

4.6.3.3 Kardiozirkulatorische Parameter

Bei allen Patienten kam es zu signifikanten Veränderungen der kardiozirkulatorischen Parameter während und nach der Perfusionsbehandlung. Die Herzfrequenz (HF) stieg von 65± 12/min zu OP-Beginn auf 118 ± 19/min 1 Stunde nach Reperfusion der Extremität an (p<0,001, Abb 32).

Parallel zur Herzfrequenz nahm der arterielle Mitteldruck (MAP) während der Perfusion zu (p< 0,001, Abb. 32). Zum Perfusionsende und sofort nach Freigabe der Extremität (5 Min. nach Reperfusion) kam es zu einem Druckabfall auf 77 ± 14 mmHg (p=0,124 gegenüber Ausgangswert; p<0,001 gegenüber Perfusionsmaximum), welcher bereits 1 Stunde nach Reperfusion wieder ausgeglichen war. Bei 4 Patienten kam es zu einem kurzfristigen Schockzustand (Systolischer Blutdruck < 90 mmHg und > 40 mmHg unterhalb des Ausgangswertes) welcher nach Behandlung mit Dobutamin und Noradrenalin sowie Flüssigkeitszufuhr beherrscht werden konnte.

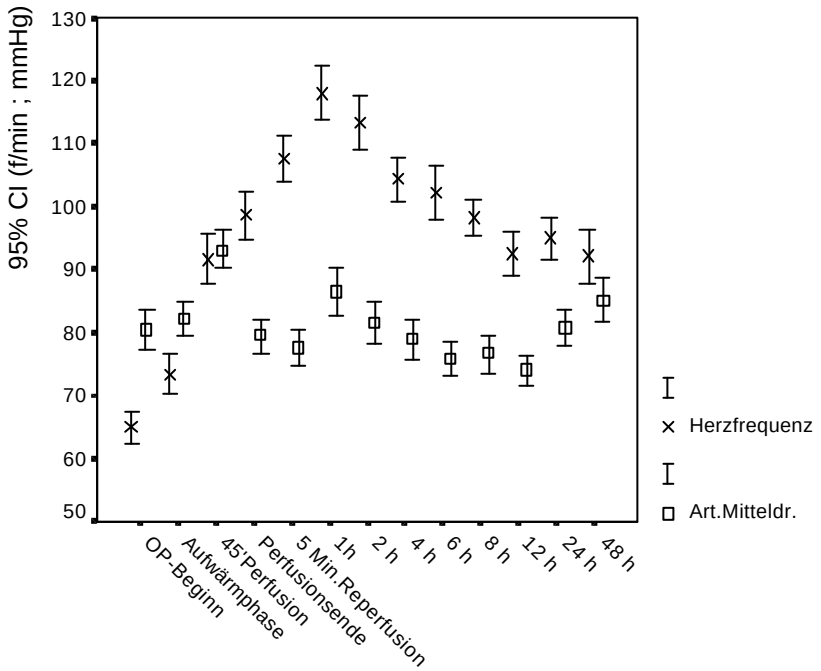

Abbildung 32: Herzfrequenz und mittlerer arterieller Druck während und nach isolierter Extremitätenperfusion

Das invasive Monitoring mit einem Pulmonaliskatheter ergab einen starken Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) von 5,2 ± 1,4 l/min auf maximal 11,0 ± 3,6 l/min (1 h nach Reperfusion) als Hinweis für die hyperdyname Kreislaufreaktion (p<0,001, Abb. 33). Auch 12 h postoperativ war das HZV noch signifikant erhöht (8,4 ± 2,3 l/min). Parallel hierzu fiel der periphere Widerstand (SVR) von 1210 ± 437 dyne*sec/cm^5 auf minimal 593 ± 231 dyne*sec/cm^5 ab (2 h nach Reperfusion; p<0,001 gegenüber Ausgangswert, Abb. 33), um im weiteren Verlauf langsam wieder anzusteigen (12 h: 682 ± 213 dyne*sec/cm^5; p<0,001 gegenüber Ausgangswert).

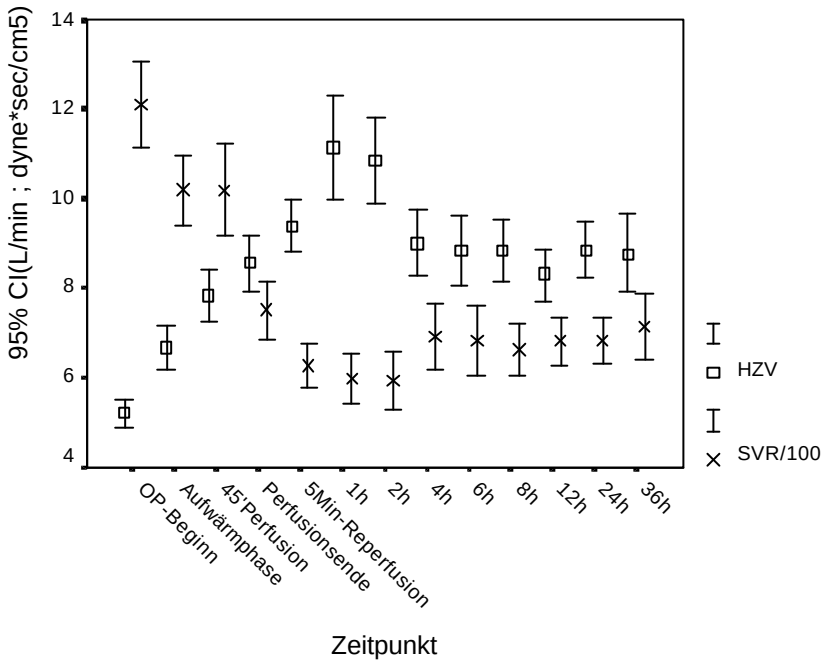

Abbildung 33: Herzzeitvolumen (HZV) und peripherer Gefässwiderstand (SVR) während und nach isolierter Extremitätenperfusion

Die kardiozirkulatorischen Veränderungen waren nicht von der systemischen Leckrate abhängig (Abb. 34-37). Signifikante Unterschiede bzgl. der kardiozirkulatorischen Parameter (HF, MAP, HZV, SVR) zwischen Patienten mit und ohne nachweisbarem Leck vom Perfusions- hin zum systemischen Kreislauf ließen sich lediglich zu einem einzigen

Zeitpunkt (Ende der Perfusion) und nur für den mittleren arteriellen Druck feststellen (82 vs. 74 mmHg, Abb. 35).

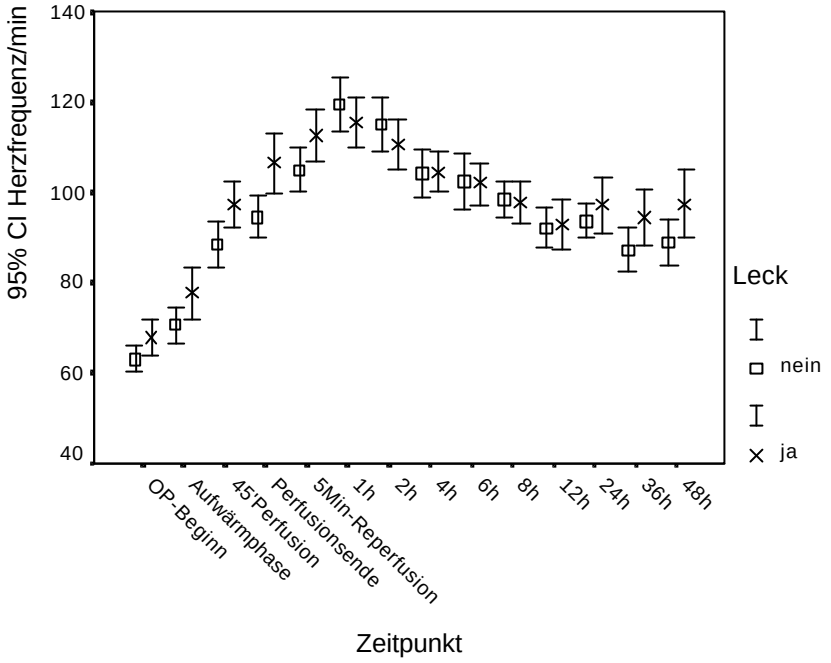

Abbildung 34: Vergleich der Herzfrequenz von Patienten mit und ohne nachweisbares sytemisches Leck während der Perfusion

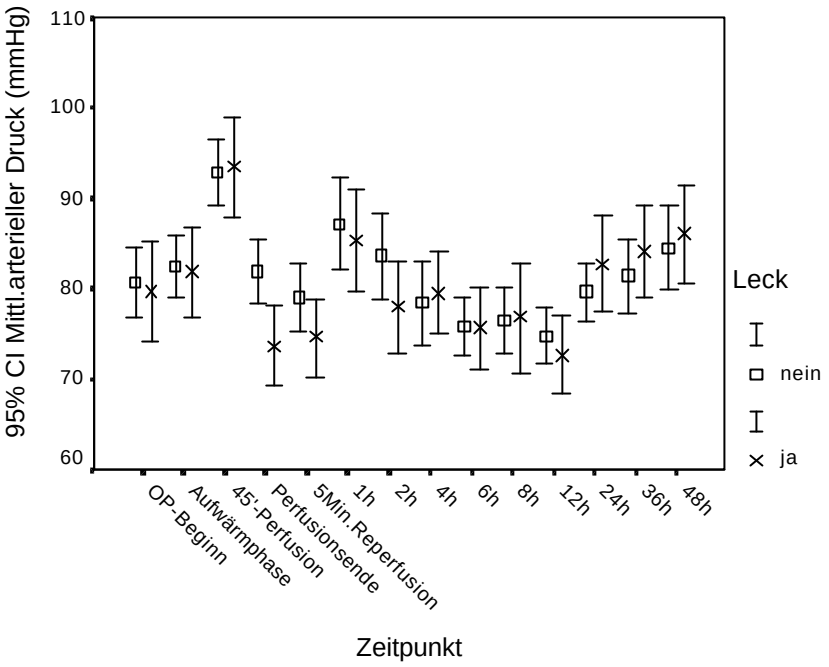

Abbildung 35: Vergleich des mittleren arteriellen Druckes (MAP) von Patienten mit und ohne nachweisbares sytemisches Leck während der Perfusion

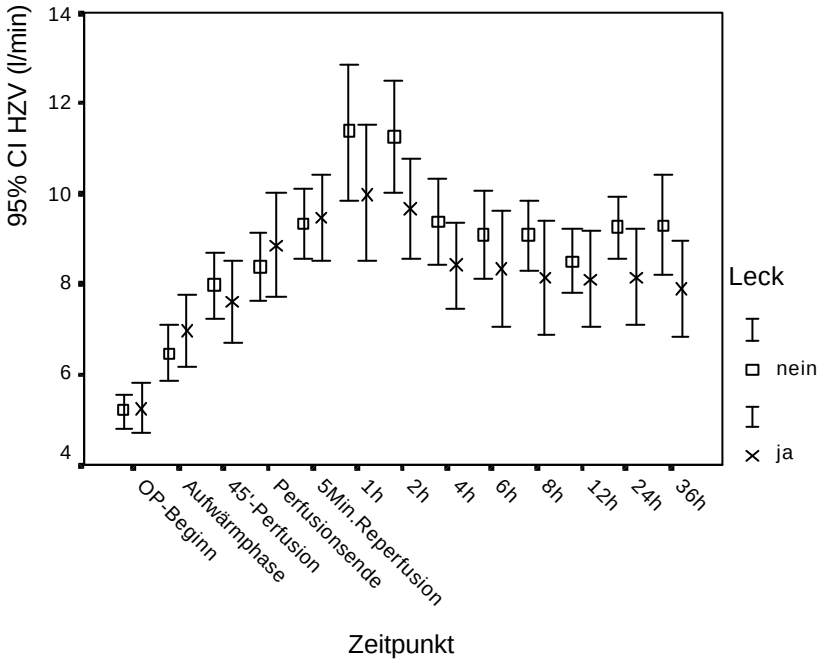

Abbildung 36: Vergleich des Herzzeitvolumens (HZV) von Patienten mit und ohne nachweisbares sytemisches Leck während der Perfusion

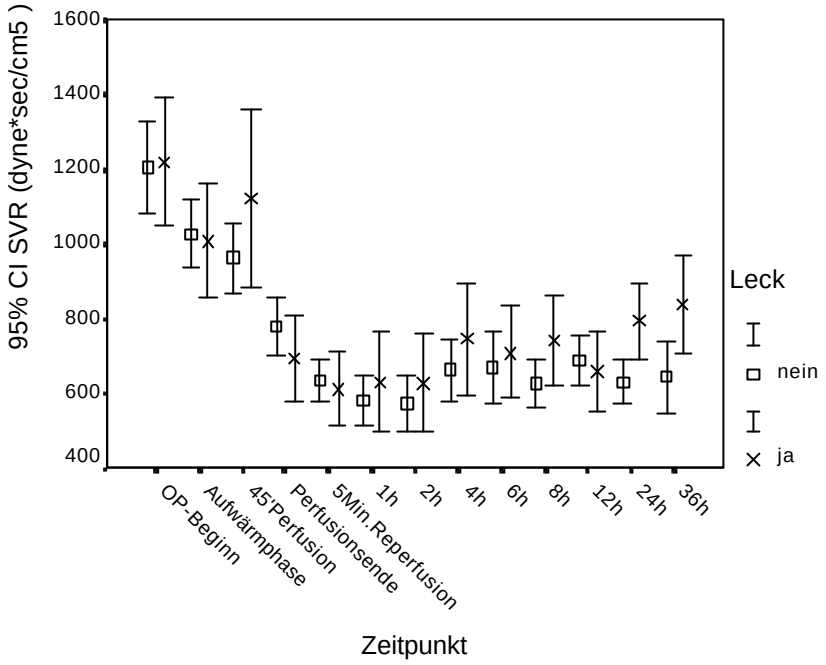

Abbildung 37: Vergleich des peripheren Widerstandes (SVR) von Patienten mit und ohne nachweisbares sytemisches Leck während der Perfusion

4.6.3.3.1 Katecholamine

Alle Patienten erhielten perioperativ kontinuierlich Dopamin in Nierendosis (2-3µg/kg/min) über 48 Stunden. In 42/112 Fällen war im postoperativen Verlauf die Gabe von Arterenol und bei 8 Patienten zusätzlich Dobutamin erforderlich, um die kardiozirkulatorischen Parameter zu stabilisieren. Kein Patient musste mit Suprarenin behandelt werden. 30/72 Patienten ohne nachweisbares systemisches Leck während der Perfusion (42%) wurden mit zusätzlichen Katecholaminen behandelt, im Vergleich zu 12/40 Patienten (30 %) mit Leck (chi^2 p=0,222, Tabelle 43). Werden nur die Patienten mit Leck betrachtet, so war bei einer Leckrate >5 % signifikant häufiger (8/14 Patienten) eine Therapie mit Arterenol und/oder Dobutamin erforderlich als bei Patienten mit einer Leckrate von 1-5 % (4/26 Patienten, p=0,006).

Tabelle 43: Häufigkeit der zusätzlichen Therapie mit Arterenol und/oder Dobutamin in Abhängikeit von der systemischen Leckrate während der Extremitätenperfusion

	Katecholamintherapie		
Leckrate	**ja**	**nein**	**p-Wert (chi2)**
0 %	30	42	
> 0 %	12	28	0,222
1- 5 %	4	22	
> 5 %	8	6	0,006

4.6.3.4 Procalcitonin, Interleukin-6 und Interleukin-8

Serum-Procalcitonin (PCT) wurde bei 26 Patienten (13 Frauen, 13 Männer) bestimmt. 9 dieser Patienten wurden wegen eines Melanoms und 17 wegen eines Weichgewebssarkoms behandelt.

Die Serumkonzentrationen von Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) wurden bei 12 Patienten bestimmt (7 Frauen, 5 Männer, durschnittl. Alter 49,6 Jahre). 7 Patienten wurden wegen eines malignen Melanoms behandelt, und 5 wegen eines Sarkomes.

Die präoperativen Serum-PCT-Spiegel lagen bei allen Patienten im Normbereich (< 0,5 ng/ml). Auch während der Perfusion kam es in keinem Fall zu einem PCT-Anstieg über den Normbereich (0,04 ± 0,08 ng/ml bei Perfusionsende). Im Gegensatz hierzu kam es bereits während der Perfusion zu einem deutlichen Anstieg der systemischen IL-6- und IL-8-Konzentrationen (318 ± 644 pg/ml bzw. 297 ± 536 pg/ml bei Perfusionsende), auch wenn mit der von uns verwendeten Methodik kein systemisches Leck nachweisbar war.

Nach der Perfusion kam es zu einem deutlichen PCT-Anstieg (Abb. 38), mit einem Maximum zwischen 8 und 36 Stunden postoperativ. Der mittlere Serum-PCT-Spiegel stieg von 0,017 ng/ml auf 22,6 ± 19,2 ng/ml, 21,6 ± 21,0 ng/ml bzw. 19,3 ± 15,7 ng/ml (p <0,001), 8, 24 bzw. 36 Stunden nach Reperfusion der Extremität an. Auch nach 96

Stunden war das Procalcitonin noch signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht (4,4 ± 3,7 ng/ml, p=0,008).

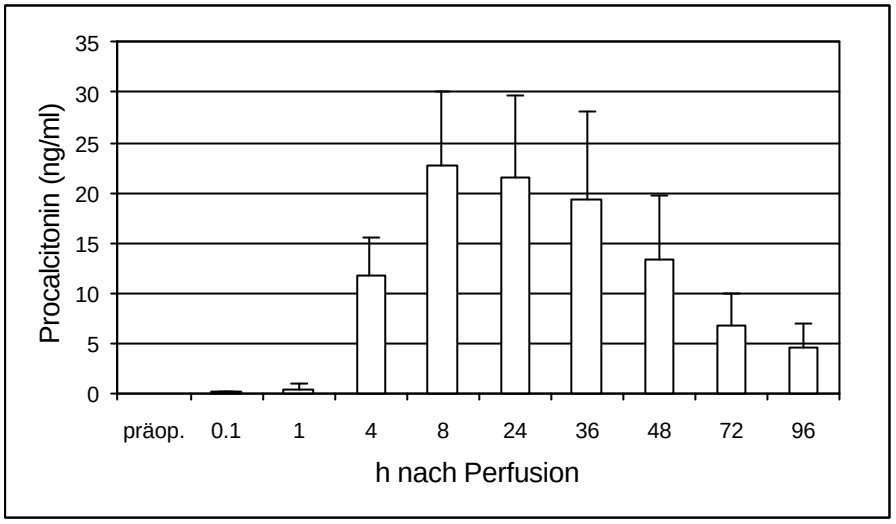

Abbildung 38: Serum-Procalcitonin nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan

Die Interleukin-6- und Interleukin-8-Konzentrationen nach Extremitätenperfusion waren deutlich erhöht. Der maximale IL-8-Serumspiegel (4106 ± 2500 pg/ml) wurde 1 Stunde nach Reperfusion der Extremität erreicht (p=0,001 vs. Ausgangswert). Die höchste IL-6-Konzentration war 4 Stunden postoperativ zu verzeichnen (11045 ± 7102 pg/ml, p=0,001 vs. Ausgangswert).

Die zeitliche Abfolge der Anstiege der Serumkonzentrationen von PCT, Interleukin-6 und Interleukin-8 für die mit TNF und Melphlan behandelten Patienten ist in Abb. 39 dargestellt.

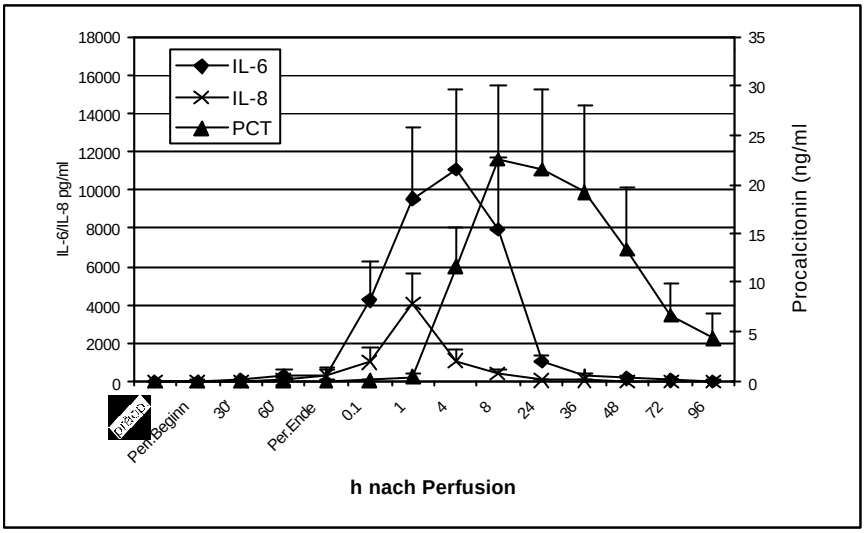

Abbildung 39: Zeitlicher Verlauf der Serumkonzentrationen von IL-6, IL-8 und Procalcitonin nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan

Zwischen der systemischen Leckrate sowie dem perfundierten Extremitätenvolumen und dem Ausmaß des Procalcitoninanstieges konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Auch die Diagnose (Melanom oder Sarkom) hatte keinen Einfluß auf die PCT-Konzentration.

5 Diskussion

5.1 Therapieergebnisse

5.1.1 Melanom

Die wichtigsten Kriterien für die Beurteilung des Therapieerfolges einer isolierten Extremitätenperfusion beim Melanom sind das Ausmaß der erreichten Tumorrückbildung und die progressionsfreie Zeit im Bereich der behandelten Extremität. Es ist nicht zu erwarten, dass die Extremitätenperfusion einen Einfluss auf die metastasenfreie oder Gesamtüberlebenszeit ausübt.

In der Literatur gibt es in Bezug auf den Anteil der Patienten, bei denen nach alleiniger Perfusion mit Melphalan oder anderen Zytostatika eine komplette Remission eintritt, erhebliche Schwankungen zwischen 26 % [94] und 82 % [117]. Eine eigene Untersuchung ergab bei 60 % der behandelten Patienten eine komplette Remission [100]. In einer (unvollständigen) Literaturübersicht von 12 Studien mit insgesamt 743 Perfusionen [99] betrug der Anteil an kompletten Remissionen 50 %, und in 32 % der Fälle wurde eine partielle Tumorrückbildung dokumentiert. Die mediane lokoregionäre progressionsfreie Zeit der Patienten mit kompletter Remission lag zwischen 5 und 9,6 Monaten, nur in einer kleinen Studie mit 23 Patienten wurden 19,6 Monate erreicht [95].

Aufgrund von z.T. nur sehr kleinen Patientenzahlen und methodischen Unterschieden in der Perfusionsdauer, der Medikamentenkombination und -dosierung sowie der angestrebten Gewebetemperatur sind die Ergebnisse einzelner Arbeitsgruppen nur sehr schwer miteinander zu vergleichen. Randomisierte Vergleichsstudien fehlen, und der überwiegende Teil der Analysen ist retrospektiv erfolgt. In einigen Untersuchungen konnten jedoch wichtige Faktoren aufgezeigt werden, die eine Bedeutung für die Remissionsrate und die lokoregionäre Progressionsfreiheit haben. DiFilipo et al. [45] konnten bei insgesamt 27 (39 %) von 69 Patienten mit messbarem Tumor eine komplette Remission erreichen. Dieser Anteil war signifikant höher bei Gewebetemperaturen > 41,5°C (58 %) und bei Patienten mit nur einem Tumorknoten (88 %). Neben der lokoregionären progressionsfreien Zeit hatte die Remission auch einen signifikanten Einfluss auf die

Gesamtüberlebenszeit, welche außerdem noch von der Tumorzahl, dem Geschlecht und der Rezidivhäufigkeit vor der Perfusion abhängig war. In unserem Krankengut war keine eindeutige Abhängigkeit der Tumorrückbildung von der Anzahl der Tumorknoten zu erkennen. Auch die erreichte Gewebetemperatur hatte bei uns keine Bedeutung für die Remission. In der multivariaten Analyse konnte für die Anzahl der Tumorknoten allerdings ein (geringer) Einfluß für die Dauer der lokoregionären Rezidivfreiheit nachgewiesen werden.

Der Vergleich von Patienten mit „normothermer“ (37-38°C Gewebetemperatur) und „mild hyperthermer“ Perfusion durch Klaase et al. [60] ergab keinen eigenständigen Einfluss der Gewebetemperatur auf die Remissionsrate. In einer multivariaten Analyse bei 120 Patienten, die nach verschiedenen Perfusionssregimen behandelt wurden, konnte die gleiche Autorengruppe [98] mehrfache Perfusionen, fehlende synchrone Lymphknotenmetastasen und Perfusion der unteren Extremität als signifikante Einflussfaktoren für eine komplette Remission aufzeigen. Die mediane rezidivfreie Zeit bei Patienten mit kompletter Remission betrug in dieser Arbeit 9 Monate. 38 % der Patienten waren nach 3 Jahren noch regional tumorfrei.

Wiederholte Perfusionen in kurzen Abständen - entweder zweimalig mit Melphalan [118] oder sequentiell mit „echter“ Hyperthermie (41-43°C Gewebetemperatur) ohne Zytostatika und dann mit Melphalan [119] - führen zu einer deutlichen Verbesserung der Ergebnisse. Der Anteil der kompletten Remissionen konnte hierdurch auf 76 % bzw. 90 % gesteigert werden bei einer Gesamtansprechrate von 90 bzw.100 %.

Zusätzlich zur Erhöhung der Gewebetemperatur (40-41,5°C) wurde von Meyer et al. [62] die Perfusionsszeit von 60 auf 90 Minuten verlängert, und außerdem wurden die Medikamente nicht mehr ins Reservoir, sondern in den arteriellen Schenkel der Zirkulation appliziert. Nachdem zuvor die Rate kompletter Remissionen 49 % betragen hatte, hatten 17 von 20 so behandelten Patienten eine vollständige Tumorrückbildung. Bei einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 11 Monaten betrug die mediane progressionsfreie Zeit im Bereich der Extremität 10 Monate.

Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln ca. 30-40 % der Patienten eine erneute lokoregionäre Metastasierung ohne gleichzeitige systemische Metastasen [120]. Bei

fehlender Resektabilität kann hier eine nochmalige Extremitätenperfusion indiziert sein. Diese Gruppe machte 13 der 112 von uns behandelten Patienten aus. Bei 9 der 13 Patienten konnte durch die jetztige Extremitätenperfusion eine Remission erreicht werden (5CR, 4 PR). Die mediane progressionsfreie Zeit (4,6 Monate) in dieser Gruppe war kürzer als bei den erstmalig behandelten Patienten (16,1 Monate), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bartlett et al. [121] konnten bei 17 behandelten Patienten in 12 Fällen (71%) eine komplette Remission erreichen. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug dabei 6 Monate. 11 von 25 in Erlangen behandelten Patienten hatten nach einer Nachbeobachtungszeit von 14,5 Monaten ein nochmaliges Rezidiv [122]. Bei 10/11 Patienten mit messbarem Tumor war eine komplette Remission erreicht worden.

Die von F. Lejeune entwickelte isolierte Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor-alpha (TNF), Interferon-gamma und Melphalan wurde erstmals 1992 vorgestellt [65,111]. 26 der ersten 29 behandelten Patienten hatten eine komplette, und 3 eine partielle Remission. Später wurde über die Ergebnisse bei 53 [66] bzw. 55 Patienten [123] berichtet, wobei die Rate kompletter Remissionen über 90 % lag. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten hatten 21/53 Patienten ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt. In einem Vergleich dieser Patienten mit einem historischen Kontrollkollektiv von 103 nur mit Melphalan behandelten Patienten (54/103 mit kompletter Remission) konnte kein signifikanter Unterschied der mittleren progressionsfreien Zeit für Patienten mit kompletter Remission erkannt werden (3,6 vs. 3,9 Jahre) [78].

Inwieweit Interferon-γ für die hohen Remissionsraten von Bedeutung ist, wurde in einer prospektiv-randomisierten Multicenterstudie überprüft [124]. 32 Patienten wurden mit TNF/Melphalan, und 32 Patienten zusätzlich mit Interferon-γ behandelt. 22 (69 %) bzw. 25 Patienten (78 %) hatten eine komplette Remission, die Gesamtansprechrate betrug ohne Interferon-γ 91 % im Vergleich zu 100 % mit Interferon-γ. Der Unterschied war nicht signifikant. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 327 Tage vs. >498 Tage (nicht signifikant), und für alle Patienten mit kompletter Remission 414 Tage. Für eine erneute lokoregionäre Progression (38 Patienten) waren die Tumorzahl, das Geschlecht und das Erkrankungsstadium signifikante Einflussgrößen.

Fraker et al. führten eine Dosiseskalationsstudie durch, bei der die Patienten entweder 4 mg (26 Patienten) oder 6 mg TNF (12 Patienten) in Kombination mit Interferon-γ und

Melphalan erhielten. Die Rate kompletter Remissionen war in der 4 mg-Gruppe deutlich höher (76 %) als in der Gruppe mit 6 mg TNF (36 %). 15/18 Patienten mit niedriger Tumorlast hatten eine komplette Remission im Vergleich zu 8/18 Patienten mit hoher Tumorlast. Hier waren signifikante Vorteile für die mit 4 mg TNF behandelten Patienten nachweisbar. Von den insgesamt 23 Patienten mit kompletter Remission haben 11 im Verlauf ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt, die mediane progressionsfreie Zeit wurde mit 7,5 Monaten angegeben.

Hill und Thomas [125] konnten in einer kleinen Serie von insgesamt 9 Patienten (4 Melanom, 5 Sarkom) in allen Fällen eine komplette Remission erreichen. Die verwendete TNF-Dosis betrug 0,125-0,5 mg, und im Gegensatz zu den anderen Arbeitsgruppen wurde das TNF erst 30 Minuten nach dem Melphalan gegeben. Die Perfusionsdauer betrug auch hier 90 Minuten.

Von Vaglini et al. [126] wurden 12 Patienten mit TNF (2-4 mg), Interferon-γ und Melphalan behandelt. Wegen erheblicher systemischer Nebenwirkungen wurden die folgenden 10 Patienten mit einer deutlich reduzierten TNF-Dosis (0,5-1,5 mg) und ohne Interferon-γ behandelt. Insgesamt hatten 14/22 Pateinten (64 %) eine komplette und 3 eine partielle Remission. Die Ansprechrate der Patienten mit geringerer TNF-Dosis war vergleichbar mit der nach höherer Dosis.

Die Gesamtansprechrate nach Extremitätenperfusion mit TNF (± Interferon-γ) und Melphalan schwankt somit in der Literatur zwischen 77% und 100 % mit einem Anteil von 64 -100 % kompletter Remissionen. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass der zusätzliche Einsatz von Interferon-γ zu einer weiteren signifikanten Verbesserung der Ergebnisse führt. Im eigenen Krankengut konnte nur bei 21/46 (46 %) Patienten mit einem Melanom eine komplette und bei 9/46 eine partielle Remission erreicht werden. Die Gesamtansprechrate betrug 66 %. Unterschiede in der Methodik der Extremitätenperfusion als Begründung für die schlechteren Ergebnisse können nicht angenommen werden, da wir – ebenso wie alle an den multizentrischen Studien beteiligten Zentren - die gleiche Technik anwenden, die der der Erstautoren entspricht [65]. Auch in den Riskoverteilungen unseres Krankengutes lassen sich im Vergleich zur Literatur keine wesentlichen Unterschiede darstellen. Eine Erklärung liegt möglicherweise in der Problematik der klinischen Remissionsbeurteilung, die auch anhand der randomisierten

Studie zum Einfluss von Interferon-γ verdeutlicht wird [124]. In jeder Patientengruppe musste dort bei 3 Patienten eine ursprünglich aufgrund der klinischen Beurteilung angenommene komplette Remission nach zusätzlichen sonographischen oder histologischen Befunden in eine partielle Remission umgeändert werden. Die Rate kompletter Rückbildungen verringerte sich dadurch nach TNF/Melphalan von 69% auf 59 % und nach TNF, Interferon-γ und Melphalan von 78 % auf 69 %. In der Gesamtbeurteilung der Ergebnisse wurde jedoch weiterhin allein von der klinischen Remissionsrate ausgegangen. Den Remissionsraten des eigenen Krankengutes liegen neben der klinischen Beurteilung in allen Fällen zusätzliche sonographische oder bildgebende Befunde zugrunde. In früheren Studien anderer Autoren zur alleinigen Zytostatikaperfusion ist die Remissionsbeurteilung ebenfalls überwiegend klinisch erfolgt.

Nach einem Follow-up von 26 Monaten ist bei 26 unserer 46 Patienten ein lokoregionäres Rezidiv aufgetreten, was der Rezidivquote anderer Arbeitsgruppen mit vergleichbaren Nachuntersuchungszeiten entspricht [78,80]. 44 % der Patienten mit kompletter oder partieller Remission waren nach 5 Jahren lokoregionär rezidivfrei. Die mediane Progressionsfreiheit unserer Patienten betrug 15,6 Monate. Patienten mit einer kompletten Remission hatten erwartungsgemäß eine signifikant längere progressionsfreie Zeit (Median 30,2 Monate), als nach partieller Remission (Median 16,1 Monate) oder bei unverändertem Befund (NC; Median 6 Monate). Fraker et al. [80] konnten für ihre Patienten mit kompletter Remission dagegen nur eine mediane progressionsfreie Zeit von 7,5 Monaten feststellen. Von Lejeune [78] wurde nur die mittlere Zeit bis zur regionären Progression angegeben, sie betrug 3,6 Jahre im Vergleich zu 3,9 Jahren nach alleiniger Zytostatikaperfusion. Dies ist vergleichbar mit der mittleren progressionsfreien Zeit nach kompletter Remission von 46,0 ± 8,5 Monaten in der jetztigen Untersuchung.

Die guten Ergebnisse einiger Arbeitsgruppen mit einer alleinigen Zytostatikaperfusion bei verlängerter Perfusionsdauer (90 – 120 Minuten) sind durchaus mit den Ergebnissen der Perfusionsbehandlung mit TNF und Melphalan vergleichbar. Inwieweit die Perfusion mit TNF/Melphalan Vorteile bei Patienten mit einer höheren Tumorlast bietet oder zu einer längeren progressionsfreien Zeit führt, kann derzeit noch nicht beurteilt werden. Um Unterschiede in der Patientenselektion, der Perfusionstechnik oder den Remissionskriterien zu eliminieren und somit eine objektive Beurteilung der

Therapieverfahren zu ermöglichen, ist eine prospektiv-randomisierte Vergleichsstudie erforderlich. Leider wurde die bereits begonnene internationale Studie mit dieser Fragestellung wegen einer zu geringen Patientenrekrutierung abgebrochen. Vorläufige Daten aus einer unizentrischen randomisierten Studie konnten keinen wesentlichen Unterschied in der Ansprechrate aufzeigen (D.Fraker, persönliche Mitteilung), die geringere Patientenzahl schränkt die Aussagefähigkeit dieser Untersuchung aber sicherlich ein.

5.1.2 Weichgewebssarkom

Durch den zunehmenden Einsatz multimodaler Therapieverfahren konnten in den letzten 2 Jahrzehnten die Therapieergebnisse bei Weichgewebssarkomen deutlich verbessert werden. Vor allem die adjuvante Radiotherapie hat zu einer Senkung der Lokalrezidvraten geführt. Die lokale Tumorkontrollrate beträgt heute in größeren Serien zwischen 75 % und 98 % [127-131], und ist damit nicht wesentlich höher als nach Amputationen (Lokalrezidivrate 0-21 % [132]). Nach alleiniger marginaler Tumorresektion werden dagegen in über 50 % Lokalrezidive beobachtet [132]. Darüber hinaus konnten Rosenberg et al. 1982 bereits zeigen, dass Patienten nach radikaler Amputation keinen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit gliedmaßenerhaltenden Operationen haben [133]. Die Amputationsfrequenz ist deutlich zurückgegangen und beträgt heute weniger als 10 % [134]. In der aktuellen Weichteiltumor-Registerstudie der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Onkologie wurde nur bei 4 % der Patienten eine Amputation vorgenommen [135]. Trotzt optimaler Radiotherapie ist die lokale Tumorkontrolle aber entscheidend vom Erreichen einer kurativen (R0) Resektion abhängig. Gerade bei fortgeschrittenen und höher malignen (G2/3) Weichgewebssarkomen kann dies wegen der Tumorausdehnung und der Nachbarschaft zu Knochen, Gefäß-/Nervenbündeln oder Gelenken primär unmöglich sein. In dieser Situation besteht die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie, um eine Tumorregression zu erreichen und damit ein extremitätenerhaltendes Vorgehen zu ermöglichen.

Neben der isolierten Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan liegen die besten Ergebnisse in Bezug auf die lokale Tumorremission für die präoperative Bestrahlung vor. Auch wenn die klinische Rückbildung meist nur gering ist, kann z.T. eine deutliche

Regression vitaler Tumorzellen erreicht werden. Bei 10 von 27 vorbestrahlten Patienten (47-52 Gy) konnten Willet et al. [136] eine komplette Remission histologisch nachweisen. Von einer kanadischen Arbeitsgruppe wurde bei 35 % der Tumoren histologisch ein Nekroseanteil von über 80% festgestellt [137], eine komplette Tumornekrose konnte allerdings nur bei 1 von insgesamt 48 Patienten erreicht werden. Angaben zu den bereits prätherapeutisch bestehenden Nekroseanteilen wurden dabei nicht gemacht. Die erreichte lokale Tumorkontrollrate nach präoperativer Radiotherapie und anschließender funktionserhaltender Operation wird mit bis zu 97 % angegeben [138]. Von einer deutschen Arbeitsgruppe wurde in einer Phase-II-Studie eine neoadjuvante Radiochemotherapie (60 Gy + Adriamycin/Ifosfamid) bei Patienten mit rezidivierten oder nicht resektablen Sarkomen evaluiert [139]. Angaben zur Nekroserate sind in der Publikation nicht aufgeführt, ein Downstaging konnte jedoch in 4/21 Fällen erreicht werden. Die lokale Tumorkontrollrate betrug 100 %. Über vermehrte Komplikationen wurde nicht berichtet. Daten aus randomisierten Studien, die eine verbesserte lokale Tumorkontrolle oder des Gesamtüberlebens nach präoperativer Radiotherapie im Vergleich zur postoperativen Therapie belegen, liegen bisher nicht vor.

Ein Problem der präoperativen Radiotherapie ist die deutlich gesteigerte Rate postoperativer Wundheilungsstörungen (25-37 %) [140,141]. Im Krankengut des Massachussetts General Hospital traten bei 202 präoperativ bestrahlten Patienten in 37 % postoperative Komplikationen auf, weswegen 33 Patienten reoperiert werden mußten [141]. Bei 6 dieser 33 Patienten war hierbei eine Amputation erforderlich. In unserem Krankengut traten nach isolierter Extremitätenperfusion und anschließender Tumorresektion bei 8 von 47 Patienten Wundkomplikationen auf, und eine operative Revision war nur in 3 Fällen erforderlich.

In Anlehnung an die etablierten Ergebnisse der präoperativen Chemotherapie bei primären Knochentumoren wurde auch bei Weichgewebssarkomen eine neoadjuvante Chemotherapie untersucht [142,142,143,143,144]. Die bisher vorliegenden Daten [144] stammen aus unizentrischen, nicht randomisierten Analysen. Die Angaben über klinische oder histologisch gesicherte Tumorrückbildungen sind sehr uneinheitlich und schwanken zwischen 3 % [142] und 40 % [143]. Insgesamt hat die alleinige systemische Chemotherapie daher keinen wesentlichen Stellenwert in dieser Behandlungssituation.

Vielversprechende Daten kamen aus einer unizentrischen Studie zur kombinierten Chemotherapie und regionalen Hyperthermie [145]. Bei 10 der 33 behandelten Patienten mit fortgeschrittenen und nicht resektablen Tumoren konnte eine deutliche klinische Tumorrückbildung (2CR, 8PR) erreicht werden. Im Rahmen der EORTC wird hierauf aufbauend einer randomisierte multizentrische Studie durchgeführt (Studien-Nr. EORTC 62961/ESHO RHT-95). Die letzten in Abstractform veröffentlichten Münchener Ergebnisse an 59 Patienten [146] zeigen, dass die Gesamtrate an kompletten und partiellen Remissionen unter 20 % liegt.

In den 80er Jahren wurde von Eilber et al. ein Therapieprotokoll mit der Kombination aus intraarterieller Adriamycingabe und externer Radiotherapie zur neoadjuvanten Therapie fortgeschrittener Weichgewebssarkome der Extremitäten entwickelt [54]. Eine extremitätenerhaltende Operation war anschließend bei fast allen Patienten möglich. Neuere Daten einer anderen Arbeitsgruppe [147] bestätigen die Ergebnisse. 62 der 66 von diesen Autoren so behandelten Patienten konnten gliedmaßenerhaltend operiert werden, und nur 1 Patient entwickelte im Verlauf ein lokales Tumorrezidiv. Ein wesentliches Problem dieses Vorgehens bestand aber in einer deutlich gesteigerten Komplikationsrate (41 %) mit Gewebsnekrosen nach Adriamycininfusion und auch vermehrten postoperativen Wundinfektionen. Bei 2/66 Patienten mußte therapiebedingt eine Amputation vorgenommen werden. Diese hohe Komplikationsrate entspricht auch den Daten einer niederländischen Arbeitsgruppe [148].

Bis zur Einführung von TNF in das Konzept der isolierten Extremitätenperfusion lagen im Vergleich zur Behandlung des Melanoms deutlich weniger Erfahrungen mit dieser Methode bei Weichgewebssarkomen vor. Von Krementz [42], einem der Pioniere der Extremitätenperfusion, waren von 1957 bis 1984 nur 148 von insgesamt 1325 Patienten wegen eines Sarkoms behandelt worden im Vergleich zu 961 Patienten mit Melanom. Bei 67 % der Patienten wurde eine deutliche Tumorrückbildung festgestellt, ohne dass hierzu allerdings genaue Kriterien angegeben wurden. Die anschließende Tumorresektion nach einem Intervall von 2-4 Wochen war in dieser Studie obligat, da die Gefahr eines Tumorrezidives ohne zusätzliche operative Maßnahmen als zu hoch eingestuft wurde.

Hoekstra berichtete 1987 [55] über 14 Patienten mit fortgeschrittenen Extremitätensarkomen, die nach einer isolierten Perfusion extremitätenerhaltend operiert

werden konnten. Nach 2 Jahren hatte lediglich ein Patient ein lokales Tumorrezidiv entwickelt. Über eine vergleichbare Anzahl von Patienten mit der Möglichkeit des Extremitätenerhaltes wurde von Lejeune et al. [149] berichtet. Die Rate der Lokalrezidive war hier etwas höher (4/14 Patienten), diese traten jedoch ausschließlich bei Patienten auf, die wegen eines Rezidivtumors behandelt wurden.

Nach einer isolierten Extremitätenperfusion mit Adriamycin oder Adriamycin und Melphalan konnten Klaase et. al. [150] bei 4/17 Patienten histologisch eine Vollremission nachweisen und bei weiteren 3 Patienten einen klinischen Stillstand der Erkrankung. In einer von Pommier publizierten Serie von 17 Patienten die mit Cisplatin perfundierten wurden, konnte bei 3 Patienten eine partielle Remission und bei 5 Patienten ein geringes Ansprechen (minor response) erreicht werden [151]. Bei 7 Patienten in dieser Studie kam es zu einem Erkrankungsstillstand (mittlere Nachbeobachtungszeit 16 Monate).

In dem Bestreben, die Ergebnisse zu verbessern, wurde die isolierte Perfusion auch in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten eingesetzt. Di Filipo et. al. [152] führten nach der Perfusionsbehandlung noch eine intraarterielle Adriamycininfusion oder eine externe Radiotherapie durch. Hiermit gelang es in allen Fällen (26 Patienten), eine Amputation zu vermeiden. Die Lokalrezidivrate in dieser Untersuchung war sehr niedrig (8%) bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 78% (intraart. Adriamycin) bzw. 72% (Radiotherapie). Die Kombination einer isolierten Extremitätenperfusion (Melphalan und Actinomycin D) mit einer Radiotherapie und einer lokalen Tumorexcision wurde von Lehti et. al. [153] bei 64 Patienten durchgeführt. Die Lokalrezidivrate betrug 11,1% mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 67%. Schwerwiegende Komplikationen oder Spätfolgen wurden nicht angegeben.

In eigenen Untersuchungen (Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg, Direktor Prof. Dr. Herfarth) [56] bei 18 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder rezidivierten Weichteilsarkomen wurde die Extremitätenperfusion mit einer Kombination aus Melphalan, Cisplatin und Adriamycin durchgeführt. Systematische Untersuchungen der histologischen Nekroserate wurden dabei jedoch nicht vorgenommen. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten betrug bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten 94%. 7 von 18 Patienten entwickelten jedoch im Verlauf eine lokale Tumorprogression, überwiegend wenn die Perfusion als einzige Maßnahme eingesetzt wurde. Eine spätere Auswertung

dieses Verfahrens an insgesamt 22 Patienten bestätigte die hohe Wahrscheinlichkeit einer lokalen Tumorprogression, wenn die Perfusion nicht mit einer Resektion des Residualtumors verbunden wurde [154].

Die erreichbare Tumorrückbildung nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan liegt dagegen weit höher als mit den anderen beschriebenen Therapieverfahren. In einer kumulativen Zusammenstellung der in verschiedenen europäischen Zentren im Rahmen der multizentrischen Studie behandelten Patienten (n=186) fand sich bereits nach klinischen Kriterien in insgesamt 75 % der Fälle eine komplette (18 %) oder partielle (57 %) Remisssion [103]. Bei zusätzlicher Berücksichtigung der histologischen Nekroserate betrug die Ansprechrate 82 %. Aufgrund dieser ausgeprägten Tumorrückbildung war bei 82 % der Patienten ein Extremitätenerhalt möglich. Die schwierige Tumorsituation der behandelten Patienten wird verdeutlicht durch den hohen Anteil von Patienten mit Rezidivtumoren (79/186), G2/G3-Tumoren (161/186) und einer medianen Tumorgröße von 16 cm.

Die Verteilung der Tumorcharakteristika verdeutlicht auch in unserem Krankengut die fortgeschrittene Tumorsituation. 27/63 Patienten hatten Rezidivtumoren, die mittlere Tumorgröße betrug 9,6 cm. Multifokale Tumoren lagen bei 6 Patienten vor. 59 Tumoren waren extrakompartmental oder kompartmentüberschreitend. G2- und G3-Tumoren lagen bei 51 Patienten vor.

Entsprechend den WHO-Kriterien beruht die klinische Remissionbeurteilung von Tumoren ausschließlich auf einer Größenreduktion (> 50 % Abnahme des Produktes der größten Durchmesser) [104]. Nach den neuen, vor kurzem vorgestellten RECIST-Kriterien [155] wird diese Beurteilung vereinfacht (30 % Abnahme des größten Durchmessers). In der eigenen Untersuchung betrug die Ansprechrate nach klinischen und bildgebenden Kriterien nur 44 %. Die Problematik der Remissionsbeurteilung wird an der erheblichen Diskrepanz zwischen klinischer Tumorrückbildung und histologischer Ansprechrate auch im eigenen Krankengut veranschaulicht. Wird die histologisch nachweisbare Nekroserate mit berücksichtigt, so konnte eine Gesamtansprechrate von 67 % mit einem Anteil von 15 % kompletten Remissionen erreicht werden. Wir haben jedoch im Unterschied zu vielen anderen Gruppen eine partielle Remission erst ab einem Nekrosegrad von 90 % angenommen. Der Grund für dieses Vorgehen liegt darin, dass bei

Weichgewebssarkomen relativ häufig erhebliche Nekrosen in den Tumoren nachweisbar sind, und dies ein wesentliches Kriterium für das Grading darstellt [114,116,156]. So hatten die beiden Patienten mit klinisch progredientem Tumor nach Perfusion sogar eine Nekrose von 75 % bzw. 90 % des resezierten Tumors. Würde schon bei Patienten mit einer Nekroserate ab 50 % eine Remission angenommen, so läge in unserem Krankengut die Rate an partiellen Remissionen bei 64 % und von kompletten Remissionen bei 15 %.

Gutman et al. [107] konnten bei 22 von 35 Patienten (91 %) mit Weichgewebssarkomen eine Remission nachweisen. Aber nur 5 der 19 Patienten, bei denen eine partielle Remission angenommen wurde, hatten dabei einen Nekrosegrad von > 90 %. Bei 9 der 13 Patienten mit kompletter Remission wurde dies histologisch am Resektat bestätigt, in 3 weiteren Fällen durch repräsentative Stanzbiopsien. In einer Arbeit der gleichen Autorengruppe [157] zu histologischen Veränderungen an 27 Resektaten von Patienten mit Sarkomen nach Perfusion mit TNF/Melphalan wurde eine komplette Remission bereits bei > 90 % Nekrose angenommen (8/27 Patienten), Angaben über eine hundertprozentige Nekrose sind der Arbeit nicht zu entnehmen. 13 weitere Patienten hatten einen Nekrosegrad zwischen 60 % und 90 % (partielle Remission).

Wieder andere Remissionskriterien wurden von Di Filippo et al. [158] angewandt. „Gute“ Remissionen“ (11/16 Patienten) wurden bei Tumorrückbildung > 25 % oder Tumornekrose > 75 % angenommen, während bei einer Tumorrückbildung von weniger als 25 % oder einer Nekrose von 25-75 % eine partielle Remission (5/16 Patienten) angenommen wurde. Von den 16 Patienten hatten 7 eine Nekrose von > 90 % der Tumorfläche und 4/7 keinen vitalen Resttumor. Nach den von uns angewandten Kriterien wäre die Remissionsrate somit 44 %.

Dieselben strengen Kriterien für die histologische Remissionsbeurteilung wie im eigenen Vorgehen wurden von Olieman et al. [79] angelegt. Die Gesamtansprechrate betrug hier 76 % (19/25 Patienten), und bei allen Patienten mit CR (n=10) war kein vitaler Tumor mehr nachweisbar. Die partiellen Remissionen wurden in 50-90 % (n=4) und > 90 % (n=9) unterteilt, aber nur Patienten mit > 90 % Nekrose wurden zu den Respondern gezählt.

Verschiedene Verfahren wurden bezüglich ihrer Vorhersagefähigkeit für das Ansprechen auf eine Perfusionsbehandlung bei Sarkomen untersucht. Olieman et al. [79] verglichen

Angiographien vor und nach Perfusion mit TNF/Melphalan bei 25 Patienten. Bei 18 Patienten fand sich ein Verlust des pathologischen hypervaskulären Gefäßmusters und gleichzeitig eine partielle oder komplette Remission mit mehr als 90 % Nekroseanteil. Im Gegensatz dazu hatte nur 1 von 7 Patienten mit unverändertem angiographischen Befund eine Remission. Bisher liegen keine vergleichbaren Daten über die Wertigkeit der Angiographie zur Remissionsbeurteilung nach Extremitätenperfusion ohne TNF oder nach anderen Therapieverfahren wie Radiotherapie oder systemischer Chemotherapie vor. Durch die weitere Entwicklung der nichtinvasiven MR-Angiographie sind hier in Zukunft weitere Studien zu erwarten.

Der Proteinstoffwechsel in Tumoren wurde von van Ginkel et al. [159] mit L-Tyrosin-PET an 17 Patienten untersucht, die ebenfalls mit einer Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan behandelt wurden. Die L-Tyrosin-Aufnahmerate im Tumor war bei Patienten mit einer pathohistologisch nachgewiesenen kompletten Remission signifikant vermindert. Darüber hinaus konnte ein Schwellenwert für die L-Tyrosin-Aufnahmerate definiert werden, oberhalb welchem in allen Fällen noch vitales Tumorgewebe histologisch nachweisbar war.

Mit der ^{31}P-Magnetresonanzspektroskopie kann anhand der einzelnen Phosphormetaboliten (Phosphomonoester (PME) und Phosphodiester (PDE)) und dem anorganischen Phosphat sehr gut zwischen Normal- und Tumorgewebe differenziert werden. Griffith et al. konnten dies erstmals an einem Rhabdomyosarkom der Hand demonstrieren [160]. Weitere Untersuchungen an Knochen- und Weichteiltumoren der Extremitäten fanden ebenfalls erhöhte Spektren für PME, PDE und P_i [161,162]. Von Semmler et al. [163] sowie Ng et al. [164] wurde gezeigt, daß Unterschiede in den Spektren einzelner Tumoren am ehesten durch die Tumorgröße und das Stadium, und nicht durch die Tumorart bedingt sind. Nach Chemo- oder Radiotherapie [165,166], ebenso wie nach Extremitätenperfusion [167], kommt es zu frühzeitigen Veränderungen in den Tumorspektren. Von Redmond et al. [168] wurde die Abnahme des Quotienten aus PME/PDE nach der Therapie mit einem Ansprechen korreliert. Auch von Koutcher et al. [169] wurde in einer Untersuchung an 6 Patienten nach Chemotherapie dieser Parameter als am besten geeignet beschrieben.

Sijens et al. [105] konnten 11 Patienten nach Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan mit ^{31}P-MRS untersuchen. Die Abnahme des PME-Spiegels an Tag 8 nach der Perfusion

konnte sehr gut zur Tumornekrose bei 9 Patienten, deren Tumoren reseziert wurden, korreliert werden. Zur klinischen Tumorrückbildung ließ sich aber von diesen Autoren keine Beziehung darstellen.

In den eigenen Daten wurde eine Korrelation von klinischem Ansprechen und den spektroskopischen Veränderungen gefunden. Die relative Abnahme sowohl des PME/PCR- als auch des PME/β-ATP-Quotienten war bei einer Remission deutlicher. Letzterer Parameter erscheint besser geeignet, da hier die Abnahme signifikant war. Bei der kombinierten Beurteilung von klinischer und histolgisch nachgewiesener Remission konnten mit der ^{31}P-MRS (PME/β-ATP-Quotient) 12 von 13 Patienten mit Remission korrekt erkannt werden (Spezifität 92 %) bei einer Sensitivität von 67 % (12/18 Patienten).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass mit Hilfe der ^{31}P-MRS ein Ansprechen auf eine Perfusionsbehandlung auch ohne den Nachweis einer entsprechenden Größenabnahme des Tumors nachgewiesen werden kann. Insbesondere bei Patienten, bei denen trotzt dieser Therapie der Tumor weiterhin nur durch eine Amputation zu behandeln ist, kann anhand des Spektroskopieergebnisses in Einzelfällen ein abwartendes Verhalten erwogen werden, um erst bei erneuter Tumorprogression die Amputation vorzunehmen. Die Langzeit-Verlaufsbeobachtung einiger unserer Patienten mit der MRS verdeutlicht, dass eine erneute Progression mit diesem Verfahren gut erkennbar ist.

Neben der objektiven Tumorrückbildung ist der mögliche Gliedmaßenerhalt ein Hauptkriterium für die Beurteilung der Extremitätenperfusion bei lokal fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen. Bei 54 der 63 von uns behandelten Patienten konnte primär extremitätenerhaltend vorgegangen werden (86 %). Dies entspricht den gesammelten Ergebnissen aller an der multizentrischen europäischen Studie teilnehmenden Zentren, hier konnte bei 82 % der 186 Patienten eine Amputation vermieden werden [103]. Der Gliedmaßenerhalt sollte jedoch vor allem bei den Patienten beurteilt werden, bei denen auch tatsächlich eine Tumorresektion erfolgt. Dies war im eigenen Krankengut bei 38 von 47 Patienten (81 %) möglich. Die größten Probleme bezüglich des Extremitätenerhaltes ergaben sich bei einer Tumorlokalisation im Fuß- und Fußwurzelbereich. Bei 7/9 Patienten die amputiert werden mussten, lagen synoviale Sarkome an den genannten Lokalisation vor, die trotzt z.T. deutlicher Rückbildung nicht anders lokal kurativ (R0) reseziert werden konnten. In Zukunft muss daher gerade in dieser Situation die Indikation zu einer

Extremitätenperfusion in neoadjuvanter Absicht kritisch gestellt werden. Im weiteren Verlauf musste bei 5 Patienten aufgrund einer lokalen Tumorprogression sekundär eine Amputation durchgeführt werden, in 3 Fällen war primär keine Tumorresektion erfolgt. Auf den gesamten Beobachtungszeitraum bezogen beträgt die Rate der gliedmaßenerhaltenden Therapie damit 78 % (49/63 Patienten).

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten (Median 28 Monate) haben insgesamt 14 unserer Patienten (22 %) ein Lokalrezidiv bzw. eine Progression des Residualtumors erlebt. Dies war signifikant häufiger bei Patienten ohne nachfolgende Tumorresektion (8/16 vs. 6/47 Patienten) und bei Patienten mit Rezidivtumoren (10/27 vs. 4/36 Patienten) der Fall. Keinen Einfluss auf die lokoregionäre Rezidiventwicklung hatten das Tumorgrading und die Tumorgröße, ebenso wie das Ansprechen auf die Perfusionsbehandlung. In der Gruppe der Patienten mit einer anschließenden R0-Resektion betrug die Lokalrezidivrate nur 12 % (5/42 Patienten). Die mittlere rezidivfreie Zeit dieser Patienten betrug 68,5 ± 4,2 Monate und die 5-Jahres-Rezidivfreiheit war 82 %. In der multivariaten Überlebenszeitanalyse (Cox) war die Tumorresektion der einzige signifikante Einflussfaktor für die lokoregionäre Rezidivfreiheit.

Auch nach den internationalen Erfahrungen [103] ist die Tumorresektion entscheidend für die lokale Tumorkontrolle. Nur 14 von 126 Patienten (11 %) mit Tumorresektion entwickelten ein Rezidiv im Vergleich zu 27 von 60 Patienten (45 %) ohne Resektion. Weitere Publikationen mit anderen Patientenkollektiven, die eine ausreichende Nachuntersuchungszeit haben liegen bisher nicht vor. In der Arbeit von Di Filippo [158] zur Perfusionsbehandlung mit TNF und Adriamycin hatte nach 12 Monaten keiner der 16 auswertbaren Patienten ein Lokalrezidiv.

Die wichtigsten prognostischen Kriterien für das Gesamtüberleben sind das Tumorgrading und die Tumorgröße mit stadienabhängigen Überlebensraten zwischen 33 % und 96 % [22-24,28]. Die 5-Jahres-Überlebensrate der 63 von uns behandelten Patienten betrug 64 %. In der univariaten Analyse hatten das Tumorgrading und die Tumorgröße hierauf einen signifikanten Einfluss. Für Patienten mit G1/G2-Tumoren betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 84 % im Vergleich zu 47 % bei G3-Tumoren. Für T1- bzw. T2-Tumoren liegt diese Zahl bei 91 % bzw. 55 %. Nach multivariater Analyse hatte nur noch das Tumorgrading einen signifikanten Einfluss. Die fehlende Bedeutung der Tumorgröße muß

hierbei sicherlich auf die im Vergleich zu großen Studien geringe Patientenzahl zurückgeführt werden. Auf das Gesamtüberleben unserer Patienten hatte die Art des Tumors (Primär- vs. Rezidivtumor) keinen signifikanten Einfluss. Langzeituntersuchungen nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan aus anderern Arbeitsgruppen liegen bisher nicht vor. In der Auswertung der multizentrischen Studiendaten waren nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 22 Monaten 64/186 Patienten verstorben (34 %), 25 hiervon mit bereits zum Perfusionszeitpunkt bestehenden Metastasen.

Die Bedeutung der lokalen Tumorkontrolle für das Gesamtüberleben von Patienten mit Weichgewebssarkomen ist umstritten. Ein Lokalrezidiv ist zwar assoziiert mit einer schlechteren Prognose, ist aber möglicherweise lediglich Ausdruck einer gesteigerten biologischen Aggressivität eines Tumors und weniger Ursache der Metastasierung [130,170,171]. Wichtigster Hinweis hierfür ist, dass auch durch eine gesteigerte Operationsradikalität [133] mit Amputation oder durch eine hochdosierte lokale Nachbestrahlung [26] keine Verbesserung der Überlebensraten zu erreichen war.

Das die Lokaltherapie keinen signifikant Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat, wird in unserem Krankengut bestätigt. Patienten mit nachfolgender Tumorresektion hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68 % im Vergleich zu 54 % ohne Tumorresektion (p=0,253). Auch die Überlebenszeit von Patienten mit und ohne Lokalrezidiv bzw. lokaler Tumorprogression war nicht signifikant verschieden (76 % vs. 59 %, p=0,406).

5.2 Sytemische Auswirkungen und allgemeine Komplikationen

Die systemische Therapie von Tumorerkrankungen mit TNF hat wegen der schwerwiegenden Nebenwirkungen nur begrenzten Erfolg. Die maximale Dosis (MTD) beträgt ca. 350 µg/m^2 [78]. Bei der Extremitätenperfusion können dagegen 4 mg TNF gegeben werden, in einer Dosiseskalationsstudie wurden sogar bis zu 6 mg toleriert [80]. Im extracorporalen Kreislauf konnten hierbei TNF-Konzentrationen von maximal 7,4 µg/ml nachgewiesen werden [80], während im systemischen Kreislauf bis über 300 ng/ml gemessen wurden [172]. Diese hohen TNF-Spiegel sind eine mögliche Ursache für die guten Ansprechraten der Perfusion mit TNF und Melphalan beim Melanom [66,173,174] und beim Weichgewebssarkom [65,103].

Nach Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan kommt es bei allen Patienten zu einem typischen SIRS (systemic inflammatory response syndrome) [175,176]. Im Vordergrund der hämodynamischen Veränderungen steht eine ausgeprägte Hypotension mit Ausbildung eines Schockzustandes [65,85,123]. Parallel zur Abnahme des Blutdruckes besteht eine Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens bei Verlust des peripheren Gefässwiderstandes (SVR) [81-83,177]. Intensive Flüssigkeitszufuhr und Katecholamintherapie sind zur Vermeidung eines Schockzustandes erforderlich [111,172]. Mehrere Todesfälle als Folge dieser hyperdynamen Kreislaufreaktion wurden berichtet [78,80,174,177-179]. Insbesondere in den ersten Behandlungsserien sind häufiger auch pulmonale Probleme bis hin zum ARDS aufgetreten [66,123,126]. Ein großer Teil der Patienten muß über 1-2 Tage beatmet werden [66,126]. Im eigenen Vorgehen wurden die Patienten erst nach Abklingen der akuten SIRS-Reaktion und bei kardiozirkulatorisch stabilen Verhältnissen extubiert, was in den allermeisten Fällen nach 24-48 Stunden der Fall war. Bei den von uns behandelten Patienten war die SIRS-Reaktion ebenfalls von einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens bei Abnahme des SVR gekennzeichnet. Durch eine intensive Flüssigkeitszufuhr und einer frühzeitig einsetzenden Katecholamintherapie (42/112 Patienten) konnte der arterielle Mitteldruck gut stabilisiert werden. Es kam lediglich bei 4 von 112 Patienten zu einer kurzzeitigen Schocksituation. Schwerwiegende Einschränkung der Nierenfunktion (Grad 3-4) haben wir nicht beobachtet. Auch bei hämodynamisch stabilen Patienten wurde von transienten Einschränkungen der renalen Clearance nach isolierter Extremitätenperfusion berichtet [180], die allerdings nicht spezifisch für Patienten nach TNF-Perfusionen waren, sondern von den Autoren auf Melphalan zurückgeführt wurden. Begünstigt werden Nierenfunktionsstörungen durch eine verstärkte Rhabdomyolyse infolge der regionalen Gewebeschädigung [181].

Der Schweregrad der kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen und der SIRS-Reaktion wurde zur systemischen Leckrate und den konsekutiv erhöhten Serumspiegeln von TNF korreliert [82,85,86]. Bei konsequenter Leckkontrolle wurden keine schwerwiegenden Blutdruckabfälle beobachtet [80]. Gutman et al. [107] sahen Leuko- und Thrombopenien (Grad 3-4) sowie Anstiege des Bilirubin nur bei den Patienten, die mit hohen Flussraten bei der Perfusion behandelt wurden und dadurch auch ein höhere Leckrate hatten. Von Stam et al. [182] wurden 10 Patienten mit einer Leckrate von > 10 % mit 9 Patienten ohne nachweisbares Leck verglichen. Nur in der Gruppe mit Leck wurden Grad 3-4-Toxizitäten

wie Hypotension (4 Pat.), Leuko-(n=2) und Thrombopenie (n=1) oder Bilirubinerhöhungen (n=4) beobachtet.

In unserem Krankengut konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der systemischen Leckrate und den hämodynamischen Veränderungen nachgewiesen werden. Mit zunehmender Leckrate war jedoch der Anteil der Patienten, die einer zusätzlichen Katecholamintherapie bedurften, signifikant erhöht. Insgesamt war die systemische Leckrate niedrig (Mittelwert 2%), und bei der Mehrzahl der Patienten konnte kein Übertritt der radioaktiv markierten Erythrozyten oder des markierten Albumins in die systemische Zirkulation nachgewiesen werden. Ein weiterer Grund für die geringe Auswirkung der Leckrate liegt möglicherweise darin, dass bei allen Patienten bereits während der Perfusionsphase vor der Wiederfreigabe der Extremität eine aggressive Flüssigkeitszufuhr vorgenommen wurde und alle Patienten routinemäßig mit Dopamin in Nierendosis behandelt wurden. Ein hoher Flüssigkeitsdurchsatz, ggf. in Verbindung mit einer Harnalkaliserung, wurde in den ersten postoperativen Tagen beibehalten, um eine Nierenschädigung durch evtl. auftretende hohe Myoglobinspiegel zu vermeiden.

Vergleichende Untersuchungen zur kardiozirkulatorischen Situation nach Perfusion mit und ohne TNF liegen in der Literatur nicht vor. In einer Auswertung von 23 Patienten, die mit Melphalan und/oder Cisplatin behandelt wurden [183], konnten nur geringe Schwankungen des arteriellen Mitteldruckes während der Perfusionsbehandlung und in der unmittelbaren postoperativen Phase festgestellt werden. Angaben zur Herzfrequenz wurden von den Autoren nicht gemacht. Signifikante Veränderungen des Herzzeitvolumens oder des peripheren Gefäßwiderstandes traten nicht auf.

Leuko- und Thrombopenien treten nach TNF-Perfusion vor allem im Rahmen der akuten SIRS-Reaktion innerhalb der ersten 24 Stunden auf [78]. Sie betreffen zwischen 5-30 % der Patienten [66,80,172,184] und sind abhängig von der Leckrate, was in unserer Untersuchung bestätigt wurde. 4 unserer 9 Patienten mit Leukopenie (Grad III) und 3 der 8 Patienten mit Thrombopenie hatten eine Leckrate von mehr als 5 % . In der Literatur werden nach Extremitätenperfusion mit Zytostatika Knochenmarksdepressionen zwischen 0 % und 59 % angegeben, selten überschreitet die Rate jedoch 5 % [185]. In einer eigenen früheren Untersuchung betrug sie bei 113 Patienten 1,8 % [100].

Auffallend ist im eigenen Krankengut ein relativ hoher Anteil an Patienten mit einem z.T. erheblichen Anstieg des Bilirubins und der Transaminasen. 37 Patienten entwickelten eine Toxizität Grad 3-4 für Bilirubin und 22 Patienten für Transaminasen, ohne dass eine Abhängigkeit von der Leckrate zu erkennen war. Auch von anderen Autoren werden entsprechende Leberwertveränderungen beschrieben, sie betrafen z.B. bei Lienard et al. [66] 11 von 53 Patienten, bei Fraker et al. [80] 10 von 38 Patienten, und bei Eggiman et al. [172] 4 von 19 Patienten. Im Gegensatz zu unseren Erfahrungen beschreiben Stam et al. [182] und Gutman et al. [107], dass derartige systemische Nebenwirkungen nur bei Patienten mit höherer Leckrate auftreten. Der Ausgangspunkt für eine verstärkte sekundäre Zytokinaktivierung mit daraus resultierender Hepatotoxizität bei den von uns behandelten Patienten könnte möglicherweise in TNF-Residuen liegen, die zum Ende der Perfusion noch im Gewebe akkumuliert sind. Trotz eines standardisierten und dem internationalen Studienprotokoll entsprechenden Auswaschvorganges konnten wir am Ende der Auswaschphase im Mittel noch 45 % der urprünglich zugesetzten Radioaktivität nachweisen. Vergleichbare Daten zur Restaktivitätsbestimmung in der Literatur liegen leider nicht vor.

Die Akutphasereaktion auf die TNF-Perfusion ist gekennzeichnet von deutlich erhöhten Konzentrationen verschiedener Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-8, ICAM und TNF-R [84,85,186], welche in der Pathogenese der SIRS-Reaktion eine entscheidene Rolle spielen [175,176,187,188]. Auch Veränderungen des C-reaktiven Proteins, der Immunglobuline, des Gerinnungssystems [189] und von Tenascin wurden beschrieben [190,191]. Nach isolierter Extremitätenperfusion ohne TNF kommt es ebenfalls zu einem Anstieg von IL-6 und IL-8 [192], die erreichten Serumspiegel in der systemischen Zirkulation sind jedoch deutlich geringer als nach TNF-Perfusion [85]. Eine eindeutige Korrelation dieser Parameter der Zytokinkaskade oder der systemischen TNF-Spiegel zum klinischen Verlauf nach TNF-Perfusion konnte bisher nicht aufgezeigt werden. Aus diesem Grunde haben wir versucht durch die Bestimmung des Procalcitonins hier weitere Einblicke zu gewinnen.

Procalcitonin (PCT) ist ein Vorläufer von Calcitonin. Erhöhte Serumspiegel dieses Prohormones werden bei schweren bakteriellen Infektionen beschrieben, wohingegen Virusinfektionen nur zu einem geringen Anstieg führen [90]. Auf dieser Grundlage beruhen Untersuchungen, mit Hilfe der PCT-Konzentration zwischen verschiedenen Ursachen des

septischen Schocks bei Intensivpatienten zu differenzieren [87,88]. DeWerra und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass hohe PCT-Serumspiegel nur im septischen Schock nachweisbar sind, während andere Parameter wie z.B. der lösliche TNF-Rezeptor auch beim kardiogenen Schock erhöht sein können [193]. Die PCT-Konzentration erlaubt auch eine bessere Differenzierung der Schockursache als das C-reaktive Protein [89]. Es wird vermutet, dass Endotoxin der wichtigste Stimulus des PCT-Anstieges ist, der genaue Mechanismus ist aber bisher nicht geklärt. In Normalpersonen führt die Injektion von Endotoxin zu einem Konzentrationsgipfel von PCT nach 6 Stunden [194]. Diesem geht ein Anstieg der TNF-α Konzentration und auch von Interleukin-6 voraus.

Der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Anstieg der PCT-Konzentration nach einer isolierten Extremitätenperfusion ist eine spezifsche Reaktion auf TNF. Vergleichende Untersuchungen nach Perfusion nur mit Zytostatika führten nur zu gering erhöhten PCT-konzentrationen [195]. Die Serumspiegel von IL-6 und IL-8 stiegen ebenfalls deutlich an, und zwar mehrere Stunden vor dem Nachweis erhöhter Procalcitonin-Konzentrationen.

Der PCT-Serumspiegel kann nach den vorliegenden Ergebnissen jedoch nicht zur Abschätzung des Schweregrades der SIRS-Reaktion verwendet werden, da keine signifikanten Korrelationen zwischen den PCT-Konzentrationen und den hämodynamischen Parametern nach der Perfusionsbehandlung festgestellt werden konnten.

5.2.1 Intraoperative Leckkontrolle

Die Bestimmung des Volumenübertritts vom extracorporalen Kreislauf zum Systemkreislauf (Leckrate) ist ein entscheidender Faktor für die Sicherheit der Perfusionsbehandlung. Schwere Thrombo- und Leukopenien sind Folge einer zu hohen Leckrate [102,196]. Rein qualitative Verfahren mit Injektion eines fluorescierenden Farbstoffes und anschließender Beurteilung der Fluorescenz der Haut ober- und unterhalb des Tourniquets [197] sind sicher ungeeignet, was durch eine hohe Rate an hämatologischen Komplikationen in anderen Untersuchungen demonstriert wird (16/103 Patienten mit Leuko- und 18/103 mit Panzytopenie). Neben einer Farbstoffverdünnungsmethode [198] ist die quantitative Leckkontrolle mit Jod- oder Technetium-markierten Albumin zu festgelegten Intervallen (z.B. nach 5, 30, 60 Minuten) verbreitet [199]. Korrigierende

Maßnahmen bei ungenügender Isolierung können hierbei allerdings nur sehr verzögert eingesetzt werden. Die kontinuierliche Überwachung der Leckrate anhand des Übertrittes von radioaktiv markierten (In^{111}-) Erythrozyten erlaubt dagegen eine sofortige Korrektur bei auftretendem Leck und anhand des Kurvenverlaufes auch eine prospektive Abschätzung der zu erwartenden Gesamtleckrate [109,110]. Darüber hinaus kann mit der in der Extremität verbleibenden Restaktivität ein Maß für die Effizienz des Auswaschvorgangs erhalten werden.

Nach Melphalanperfusionen werden mittlere Leckraten nach 60 Minuten von bis zu 12 % [102] und 21 % [200] angegeben, in Einzelfällen betrug das Leck >70% [102]. Bei systematischer und kontinuierlicher Leckbestimmung sind die Leckraten dagegen deutlich niedriger. Von Klaase et al. [196] konnten 87 % von insgesamt 438 Perfusionen mit weniger als 1% Leck durchgeführt werden. 6,2 % der Patienten hatten mehr als 5 % Leck, und nur 1,4 % mehr als 10 % Übertritt.

In der ersten Veröffentlichung zur TNF-Perfusion wurden bei 10/23 Patienten Leckraten > 10 % angegeben [65], was auch auf die von den Autoren eingesetzte Methode der nichtkontinuierlichen Leckbestimmung zurückzuführen ist. Hohe Leckraten sind mit z.T. schweren kardiozirkulatorschen Nebenwirkungen bis hin zum Schockzustand verbunden [65,172]. Von Fraker et al. [80] wurden dagegen bei 38 behandelten Patienten keine schwerwiegenden Schockzustände beobachtet. Nur 10 dieser 38 Patienten hatten mehr als 2 % Leck und die maximale Leckrate betrug 6 %. Dementsprechend wurde in den Studienprotokollen zur TNF-Perfusion die maximal akzeptierte Leckrate bei 10 % festgelegt. Die mittlere Leckrate bei den von uns behandelten Patienten betrug 2 %, wobei in 70 % der Fälle kein Volumenübertritt vom Extremitätenkreislauf in den Systemkreislauf zu verzeichnen war. Wegen einer zu hohen Leckrate trotz Korrekturmaßnahmen wurde die Behandlung in 5 Fällen vorzeitig abgebrochen.

Der Übertritt vom extracorporalen Kreislauf zum Systemkreislauf ist eindeutig mit der Flussrate bei der Perfusion verbunden. Gutman et al. [107] sahen bei 6 Patienten mit hohen Flussraten (870 ml/min) ein mittleres Leck von 10 % im Gegensatz zu 2 % Leckrate bei niedrigen Flussraten von 280-350 ml/min (29 Pat.). Die Leckrate korreliert sehr gut mit den in der systemischen Zirkulation messbaren TNF-Spiegeln [86]. Auch von Vrouenraets et al. [201] wurde berichtet, dass bei effizienter Leckkontrolle keine wesentliche systemische

Toxizität zu erwarten ist. Als Folge der intensiven perioperativen Überwachung und frühzeitigen differenzierten Flüssigkeits- und Katecholamintherapie konnten wir keinen signifikanten Einfluss der systemischen Leckrate auf die kardiozirkulatorischen Parameter nach Extremitätenperfusion nachweisen. Mit zunehmender Leckrate war jedoch der Anteil der Patienten, die einer zusätzlichen Katecholamintherapie bedurften signifikant erhöht. Langdauernde Kreislaufdekompensationen oder Schocksituationen haben wir nicht beobachtet.

5.2.2 Wundkomplikationen

3-13 % der Patienten entwickeln nach Literaturangaben nach isolierter Extremitätenperfusion eine Wundinfektion [42,62,102,111,124,197]. In der eigenen Analyse wurde bei 8 der 112 Patienten (7%) eine Wundinfektion beobachtet. Die Mehrzahl dieser Patienten (5/8) war über einen retroperitonealen Zugang zu den Iliacalgefäßen behandelt worden, und in 3 dieser Fälle handelte es sich um Reoperationen in vorbestrahltem Gebiet. Eine Beeinträchtigung der Wundheilung durch die eingesetzten Zytostatika [202,203] scheint keine wesentliche Rolle zu spielen, da bei operativem Zugang über den Adduktorenkanal, welcher im perfundierten Gebiet liegt, von uns keine gehäuften Infektionen beobachtet wurden. Blutungen mit der Ausbildung retroperitonealer Hämatome, die durch die intraoperative Vollheparinisierung begünstigt werden können, werden in 2- 6% beschrieben. Insgesamt kam es bei 4 von uns behandelten Patienten zu einer interventionspflichtigen Blutung. 1 Patient musste zweimal wegen einer septischen Arrosionsblutung der A. iliaca externa reoperiert werden, in diesem Bereich war zu einem früheren Zeitpunkt eine Neutronentherapie erfolgt.

Arterielle Gefäßverschlüsse werden nur mit 1-3% angegeben. Sie stellen jedoch eine schwerwiegende Komplikation dar und können den Verlust der Extremität bedeuten. Lienard et al. [111] mussten bei 2 der 31 von Ihnen behandelten Patienten wegen vaskulärer Komplikationen eine Amputation vornehmen, und auch von Fraker et al. [80] wurde über einen ähnlichen Fall berichtet. In unserem Krankengut kam es bei einer Patientin zu einem postoperativen Verschluß der A.femoralis welcher durch eine operative Revision folgenlos behoben werden konnte.

Die Häufigkeit venöser Thrombosen schwankt zwischen 1 % [62] und 10 % [111]. Dies ist aber möglicherweise eher auf die Problematik der Erkennung dieser Komplikation als auf tatsächliche Unterschiede in der Inzidenz zurückzuführen. Insbesondere die per se schon bestehende Schwellung des perfundierten Beines erschwert hier sicher die klinische Diagnosestellung der Thrombose. Auch im eigenen Vorgehen (Thromboserate 8 %) wurde routinemäßig kein apparatives oder laborchemisches Screeningverfahren eingesetzt. Alle Patienten erhielten perioperativ eine PTT-gesteuerte systemische Heparinisierung bis zum Beginn der Mobilisation.

5.3 Regionale Toxizität

Die regionale Toxizität im Bereich der perfundierten Extremität ist ein wichtiger Faktor der postoperativen Morbidität nach isolierter Extremitätenperfusion. Die Mobilisationsfähigkeit der Patienten wird ganz wesentlich vom Rückgang der inflammatorischen Veränderungen beeinflusst.

60 - 80 % der Patienten entwickeln nur eine leichte bis geringe Gewebereaktion mit Ödem und Erythem [60,100,102,204]. Deutlichere Reaktionen mit Blasenbildung, vorübergehenden motorischen und sensiblen neurologischen Störungen (Grad III n. Wieberdink) betreffen 7 - 37 % der Patienten [205]. Bleibende Funktionsausfälle werden in 1-2 % der Patienten beschrieben. In einer Literaturübersicht von über 2000 Fällen musste bei 0,8 % der Patienten als Folge der Behandlung eine Amputation vorgenommen werden [63]. Bisher konnte kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der regionalen Toxizität und der Ansprechrate nach isolierter Extremitätenperfusion nachgewiesen werden [206].

18 der 112 hier beschriebenen Patienten (16 %) hatten eine Toxizität Grad III (n=13) oder Grad IV (n=5) n. Wieberdink. Der Vergleich mit 46 während des gleichen Zeitraumes ohne TNF von uns behandelten Patienten zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit schwerer Schädigungen (9 von 46 Patienten; 19,5 %).

In den ersten Veröffentlichungen zur Perfusionsbehandlung mit TNF, Interferon-gamma und Melphalan wurde keine verstärkte regionale Toxizität festgestellt. 7/31 Patienten entwickelten eine Grad III-Reaktion, und alle anderen Patienten hatten nur eine geringe Reaktion (Grad II) [111]. Die Autoren beschreiben jedoch 2 Patienten mit Amputation infolge

vaskulärer Probleme. Auch Fraker et al. [80] sahen nur bei 2 von 30 Patienten schwere regionale Nebenwirkungen, hier musste aber ebenso in einem Fall bei vaskulärer Komplikation eine Amputation erfolgen. Nach 59 Perfusionen (TNF, Interferon-gamma, Melphalan) bei 55 Patienten mit Weichgewebssarkomen [184] betrug der Gesamtanteil schwererer Reaktionen 30 %, dies betraf 14/59 Grad III, 3/59 Grad IV und 1/59 Grad V (Amputation erforderlich). Von Vrouenraets et al. [207] wurde eine Zunahme der regionalen Toxizität nach kombinierter Perfusion mit TNF und Melphalan beschrieben. Hier lag der Anteil aller Patienten mit schweren Reaktionen bei 36 % im Vergleich zu 16 % nach allein Perfusion mit Melphalan. Toxizitätsgrad IV und V wurden hier allerdings nach Perfusionen mit TNF/Melphalan nicht beobachtet, sondern nur nach alleiniger Melphalan-Perfusion (3 Grad IV, 2 Grad V). Vaglini et al. [126] sahen bei 22 Patienten nach Perfusion mit TNF/Melphalan und Interferon-gamma 5 Fälle von Grad III-IV Toxizität. Insgesamt sind in der Literatur nach TNF-Perfusionen 22 Amputationen beschrieben worden. Da sich die publizierten Daten verschiedener Arbeitsgruppen z.T. aber erheblich überschneiden ist die tatsächliche Amputationsrate bisher nicht eindeutig zu ermitteln. Ältere Daten zur Häufigkeit von Amputationen nach Extremitätenperfusion beziehen sich fast ausschließlich auf Patienten mit Melanomen. Ein hoher Anteil der Perfusionen mit TNF und Melphalan wird dagegegen bei Patienten mit Sarkomen eingesetzt, und bei diesen Patienten ist allein schon wegen der Tumorausdehnung eine Amputation oft nicht zu vermeiden. Aufgrund unserer eigenen Ergebnisse und dem fehlenden prospektiven Vergleich kann daher nicht sicher von einer verstärkten Toxizität nach kombinierter Perfusion mit TNF und Melphalan ausgegangen werden. Unberücksichtig bleibt bisher auch ein möglicher Einfluss der auf 90 Minuten verlängerten Perfusionsdauer, während bei einer Perfusion ohne TNF die meisten Arbeitsgruppen nur über 60 Minuten behandelt haben. Im eigenen Vorgehen wurden alle Perfusionen über 90 Minuten durchgeführt.

Durch die Bestimmung des Myoglobins und der Creatinkinase (CK) im Serum kann im postoperativen Verlauf nach isolierter Extremitätenperfusion der Gewebeschaden (Myolyse) abgeschätzt werden [181,208-210]. Für die CK-Konzentration konnten von anderen Untersuchern signifikante Korrelationen mit der regionalen Toxizität nachgewiesen werden [209]. Patienten, die einen Anstieg der CK > 1000 U/l entwickelten und insbesondere Patienten mit einem „späten“ CK-Gipfel am 5. postoperativen Tag, hatten ein hohes Risiko einer schweren Gewebeschädigung [209,211]. Bei diesen Patienten wurde eine

engmaschige klinische Kontrolle der Extremität empfohlen, um den Zeitpunkt für eine operative Faszienspaltung nicht zu verpassen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte die Wertigkeit der CK-Konzentration für die Vorhersage der regionalen Toxizität bestätigt werden. Auch für Myoglobin ließ sich im Gegensatz zu früheren Arbeiten aus unserer Klinik mit deutlich kleineren Fallzahlen [181,208] eine signifikante Beziehung zum Toxizitätsgrad nach Wieberdink aufzeigen. Die Definition eines eindeutigen Schwellenwertes wie in den Arbeiten von Vrouenraets et al. [209] bzw. Lai et al. [211] war anhand der aktuellen Ergebnisse nicht möglich. 100 % (CK) bzw. 80 % (Myoglobin) der Patienten mit schwerer Gewebereaktion hatten allerdings maximale Konzentrationen oberhalb des jeweiligen Medians.

Kompartmentdruckmessungen während und nach isolierter Extremitätenperfusion wurden bereits früher von unserer Arbeitsgruppe beschrieben [212]. Ein ansteigender Kompartmentdruck ist ein sehr sensibler Parameter für einen ungenügenden venösen Rückfluss während der Perfusion. Nach der Reperfusion dient die kontinuierliche Messung auch dem frühzeitigen Erkennen eines Kompartmentsyndromes und erleichtert die Indikationsstellung zur Fasziotomie. Die rein klinische Entscheidung für eine Kompartmentspaltung kann dagegen sehr schwer zu fällen sein, da bei allen Patienten ein z.T. sehr deutliches Ödem vorliegt und die Sensibilität und Motorik wegen der erforderlichen intensivmedizinischen Nachbehandlung mit prolongierter Beatmung oft erst nach 24 - 48 Stunden zu beurteilen ist. Anhand der jetzt vorliegenden Ergebnisse konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Kompartmentdruckes sowohl während als auch nach der Perfusion mit der regionalen Toxizität aufgezeigt werden.

Eine operative Kompartmentspaltung am Unterschenkel wurde bei 3 der 112 Patienten durchgeführt, und einer dieser Patienten entwickelte ein manifestes Kompartmentsyndrom mit bleibenden Funktionsdefiziten. Eine prophylaktische Kompartmentspaltung wird allgemein nicht empfohlen [208,210]. Dies erhöht zum einen die Morbidität und ist vor allem bei Patienten mit ausgedehntem Tumorbefall des Unterschenkels sicher problematisch zu bewerten, da hierdurch eine weitere Tumorzellverschleppung denkbar ist.

Wichtige Faktoren, die die regionale Toxizität beeinflussen, sind die erreichte Gewebetemperatur und die Melphalandosis bzw. -konzentration. Klaase et al. [213] konnten

zeigen, dass die maximale Gewebetemperatur einen signifikanten Einfluss auf die Toxizität hat. Auch die Erfahrungen der Sydney Melanoma Unit [210] zeigen eine starke Zunahme der Toxizität bei Temperaturen oberhalb von 41,5°C. In einer italienischen Studie mit 16 Patienten die bei Gewebetemperaturen > 42,5°C behandelt wurden musste bei 2 Patienten eine Amputation vorgenommen werden [58], woraufhin dieses Konzept von den Autoren verlassen wurde. Entsprechend den Studienprotokollen lag die Gewebetemperatur der von uns behandelten Patienten zwischen 38 und 40°C, die mittlere Temperatur betrug 39,5 ± 0,7°C. Ein eigenständiger Einfluss der Gewebetemperatur auf die regionale Toxizität konnte nicht festgestellt werden.

Durch die 1982 von Wieberdink et al. [43] beschriebene Dosierung des Melphalans auf der Basis des perfundierten Gewebevolumens können konstitutionelle Unterschiede besser berücksichtig werden als bei der Dosierung nach Körpergewicht. Deutliche Konzentrationsschwankungen und unterschiedliche Gewebespiegel bestehen jedoch in Abhängigkeit von Muskel- und Fettmasse. Neben der Dosis ist aber vor allem auch die Spitzenkonzentration des Melphalans ein wesentlicher Faktor für die resultierende Gewebeschädigung [210,214]. In experimentellen pharmakokinetischen Untersuchungen fand sich eine verstärkte Gewebeaufnahme von Melphalan bei pH-Werten >7,3, einer Temperatur von 40-41,5°C, einer Bolusapplikation in das Reservoir und bei niedrigen Flussraten [215]. Bei Applikation des Melphalan als Bolus in den arteriellen Schenkel der Zirkulation treten hierbei die höchsten Spitzenkonzentrationen auf, weshalb die Dosis langsam über einen Zeitraum von 3-5 Minuten gegeben werden sollte.

Bei der Perfusion werden Flussraten von mindestens 30 – 40 ml/Liter perfundiertem Gewebe empfohlen [108], da sonst eine Gewebehypoxie und ein Absinken des pH befürchtet wird. Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass bei einem Perfusionsdruck von 15 mmHg unter dem mittleren arteriellen Druck die Sauerstoffsättigung des Gewebes verbessert ist [106,216]. Bei diesem Druck werden deutlich höhere Flussraten erreicht. Höhere Flussraten von bis zu 1500 ml (absolut) werden daher von einigen Autoren befürwortet [101,210], zumal die Zeit bis zum Erreichen der gewünschten Gewebetemperatur deutlich verringert wird. Da bei hohen Flussraten aber das Risiko eines Lecks gesteigert ist, wird insbesondere bei Perfusionen mit TNF eine gringere Flußrate empfohlen [86]. Die mittlere

Flussrate bei unseren Patienten betrug 313 ± 87 ml/min und die relative Flussrate betrug 39,6 ± 15,8 ml/min/Liter Gewebevolumen.

In unserem Krankengut fand sich ein hochsignifikanter Unterschied in der Dauer der Aufwärmphase, d.h. in der Zeit vom Anschluss an die extracorporale Zirkulation bis zum Erreichen der gewünschten Gewebetemperatur und einer ausreichenden Leckkontrolle, zwischen Patienten mit leichter (Grad I-II) und schwerer (Grad III-IV) Toxizität. Diese Phase wurde vor allem durch zusätzliche operative Korrekturmaßnahmen oder Manipulationen am Tourniquet zur Beseitigung eines Lecks verlängert. Entsprechend wurde auch bei Patienten mit Toxizitätsgrad III-IV signifikant häufiger eine Korrektur durchgeführt. Diese Patienten hatten in der Folge auch geringere relative Flussraten, eine höhere Leckrate, einen höheren Anteil an Restindiumaktivität nach dem Auswaschen und eine geringere maximale Gewebetemperatur (keine höhere!) als Patienten, bei denen keine Korrektur erforderlich war. All diese Befunde sind Parameter für die Effizienz einer Perfusion. Bei schlechten Perfusionsverhältnissen mit langer Aufwärmphase ist im Gewebe mit einer Hypoxie und einem pH-Abfall zu rechnen [106,217,218] und einer möglicherweise daraus resultierenden gesteigerten Gewebeschädigung.

Obwohl die isolierte Extremitätenperfusion seit inzwischen mehr als 40 Jahren eingesetzt wird, gibt es nur wenige Untersuchungen über Spätfolgen [204,219,220]. Die wichtigsten Langzeitfolgen sind ein Lymphödem (28 %), fibrotische Veränderungen des Subkutangewebes und der Muskulatur, Bewegungseinschränkungen der großen Gelenke (20-50 %) oder Störungen der Feinmotorik und Sensibilität. Insgesamt ist der Anteil der Patienten mit nach 6-12 Monaten noch nachweisbaren deutlichen Beeinträchtigungen der Gliedmaßenfunktion jedoch gering. Bei 8 der 12 von uns nachuntersuchten Patienten mit einer Wieberdink Grad 3-Reaktion konnten neben einem mäßigen Lymphödem keine wesentlichen Spätfolgen der Extremitätenperfusion mehr festgestellt werden. 2 Patienten hatten persistierende Schmerzen, Dysästesien und Bewegungseinschränkungen. Bei 2 weiteren Patienten konnten die noch bestehenden Beschwerden und Einschränkungen auf die anschließende Tumorresektion zurückgeführt werden. Alle Patienten mit Grad 4-Toxizität hatten bleibende Symptome, die motorischen Einschränkungen waren jedoch bei 2 der 4 Patienten deutlich zurückgebildet. In einem Fall mit schwerem Funktionsverlust der

Hand konnte aber auch nach 2 Jahren noch keine wesentliche Besserung festgestellt werden.

Pathologische Frakturen als Spätfolgen der Behandlung sind bei 4 unserer Patienten aufgetreten, in allen Fällen nach zusätzlicher Radiotherapie. Vermehrte Komplikationen nach dieser Therapiekombination haben auch Vrouenraets et al. [221] festgestellt, hierbei standen Fibrosen, Kontrakturen und Neuropathien im Vordergrund, und pathologische Frakturen traten nicht auf. Lehti et al. [153] haben in ihrer Untersuchung von 64 Patienten, die durch Extremitätenperfusion mit Melphalan und Actinomycin D, anschließender Tumorresektion und Radiotherapie behandelt wurden, ebenfalls keine pathologischen Frakturen beschrieben. Nach einer intraarteriellen Therapie mit Adriamycin und zusätzlicher Radiotherapie wurden bei bis zu 11 % der Patienten pathologische Frakturen beobachtet [54]. Das Risiko steigt deutlich, wenn bei der Tumorresektion eine großflächige Periostresektion erfolgte. Lin et al. [222] haben in dieser Patientengruppe in 29 % pathologische Femurfrakturen beobachtet. Nach Tumorresektion und anschließender Brachytherapie wurde diese Komplikation im Krankengut des Memorial Sloan Kettering Cancer Center bei 3,4 % der Patienten beobachtet [223].

6 Zusammenfassung

Von August 1993 bis Dezember 1999 wurden an der Robert Rössle-Klinik 112 Patienten (66 Frauen und 46 Männer) mit einer isolierten Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor (TNF) und Melphalan behandelt. Hiervon waren 49 Patienten an einem lokoregionär metastasierten Melanom und 63 Patienten an einem lokal fortgeschrittenen Weichgewebssarkom erkrankt. Alle Patienten wurden im Rahmen von 2 prospektiven multizentrischen Phase-II Studien behandelt.

Bei 46 auswertbaren Patienten mit regionären Metastasen eines Melanoms fand sich in 21 Fällen (46 %) eine klinisch komplette und in 9 Fällen (20 %) eine partielle Remission. Die Remission war nicht von der Anzahl der vorhandenen Tumorknoten, der erreichten Gewebetemperatur, dem Geschlecht, dem Patientenalter oder dem Ausmass der regionalen Gewebetoxizität abhängig. Die mittlere lokoregionäre progressionsfreie Zeit war 32,3 Monate (Median 15,6 Monate). Sie war signifikant länger bei Patienten mit einer kompletten Remission (46,0 Monate, Median 30,2 Monate) im Vergleich zu Patienten mit einer partiellen Remission (15,2 Monate, Median 16,1 Monate) oder Patienten mit unverändertem Befund (7,2 Monate, Median 6,0 Monate). Die erneute lokoregionäre Progression war in der univariaten Analyse nicht von der Anzahl der Tumorknoten abhängig. Die multivariate Analyse ergab für die erreichte Remission ($p<0,001$) und die Tumorzahl ($p=0,007$) einen signifikanten Einfluss auf die Remissionsdauer.

Die Gesamt-Überlebenszeit der Patienten mit Melanom betrug im Mittel 42,6 Monate (Median 24,4 Monate) und die 5-Jahres-Überlebensrate 42 %. Die durch die Extremitätenperfusion erreichte Tumorremission und die Tumorzahl hatten hierauf keinen Einfluss. Das Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen zum Perfusionszeitpunkt war der wichtigste prognostische Faktor für die Überlebenszeit der Patienten mit Melanom ($p=0,038$).

Die klinische Ansprechrate der 63 Patienten mit Weichgewebssarkomen betrug 44,5 % (5 CR, 23 PR). Bei 47 Patienten erfolgte nach der Perfusionsbehandlung eine Resektion des Residualtumors und in diesen Fällen konnten zusätzliche histologische Remissionskriterien herangezogen werden. 21 Patienten hatten eine Tumornekrose > 90 % (pPR) und in 7

dieser Fälle war kein vitaler Tumor mehr nachweisbar (pCR). Die histologisch nachweisbare Remission ging in 13 Fällen über das Ausmass der klinisch nachweisbaren Tumorrückbildung hinaus. Bei kombinierter Analyse der klinischen und histologischen Remission betrug die Gesamtansprechrate in der Gruppe der Patienten mit Weichgewebssarkomen 60 % (21 % CR).

Bei 38 der 47 Patienten mit Tumorresektion war eine extremitätenerhaltende Operation möglich, in den meisten Fällen als weite Resektion (n=21). Es lagen 42 R0-, 3 R1- und 2 R2-Resektionen vor. Insgesamt war bei 86 % der Patienten (54/63 Patienten) ein extremitätenerhaltendes Vorgehen möglich.

Die mittlere lokale progressionsfreie Zeit betrug für alle 63 Patienten mit Weichgewebssarkom 63,7 Monate und die 5-Jahres-Progessionsfreiheit 72 %. Wichtigster Faktor für die lokale Tumorkontrolle war die Tumorresektion. Die 5-Jahres-Progessionsfreiheit betrug nach erfolgter Tumorresektion 81 % im Vergleich zu 37 % bei den Patienten ohne Tumorresektion (p=0,001). In der Gruppe der Patienten, bei denen eine R0-Resektion möglich war, betrug die 5-Jahres-Rezidivfreiheit 82 %. Patienten mit Primärtumoren hatten signifikant seltener ein lokales Rezidiv, als Patienten die wegen eines Rezidivtumors behandelt wurden.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit Sarkomen betrug 61,9 Monate und die 5-Jahres-Überlebenszeit 64 %. Wichtigste Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit waren das Tumorgrading (p=0,016) und die Tumorgrösse (p=0,046). Die Lokaltherapie hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten. Die Überlebenszeit war nicht signifikant verschieden für Patienten mit und ohne Tumorresektion. Auch eine spätere lokale Tumorprogression war nicht mit einer signifikant schlechteren Gesamtprognose der Patienten verbunden.

37 Patienten wurden vor und nach der isolierten Extremitätenperfusion mit einer ^{31}P-MR-Spektroskopie (MRS) untersucht. In 27 Fällen konnten diese Untersuchungen mit den histologischen Ergebnissen nach Tumorresektion verglichen werden. Für Patienten mit klinisch und histologisch nachweisbarer Remission war der Abfall des PME/â-ATP-Quotienten signifikant grösser als bei Patienten ohne Remission. Mit diesem Verfahren

war mit einer Spezifität von 92 % eine Vorhersage der Remission möglich (Sensitivität 67 %).

94 der 112 behandelten Patienten hatten nach der Extremitätenperfusion im Bereich der Extremität eine regionale Toxizität Grad I-II nach Wieberdink und bei 18 Patienten kam es zu einer höhergradigen Gewebeschädigung (Grad III-IV). Patienten mit einer Perfusion der oberen Extremität hatten signifikant häufiger eine schwere Reaktion. Die postoperativen Serumkonzentrationen von Creatinkinase (CK) und Myoglobin zeigten eine signifikante Korrelation zur regionalen Toxizität (p=0,007 bzw. 0,003).

Messungen des Kompartmentdruckes (28 Patienten) ergaben einen signifikanten Anstieg des Kompartmendruckes während der Perfusion und nach der Reperfusion. Beide Parameter waren bei Patienten mit einer regionalen Toxizität Grad III-IV signifikant stärker ausgeprägt als bei Patienten mit geringerer Reaktion.

Die mittlere relative Flussrate bei der Perfusion betrug 39,6 ml/Liter Gewebevolumen. Die erreichte maximale Gewebetemperatur betrug im Mittel 39,5 °C. Bei 70 % der durchgeführten Perfusionen war kein Übertritt vom extracorporalen in den Systemkreislauf festzustellen. Die mittlere Leckrate betrug 2,0 %. In 5 Fällen musste wegen einer zu hohen Leckrate die Perfusion vorzeitig abgebrochen werden (4 % aller Patienten). Bei Analyse der Zeitdauer einzelner Operationsabschnitte gab es vor allem in der Dauer der Aufwärmphase - das heisst die Zeit vom Abklemmen der Gefässe bis zum Abschluss der Leckkontrolle und bis zum Beginn der Medikamentengabe - deutliche Unterschiede. Bei Patienten (n=21), bei denen aufgrund einer zu hohen Leckrate noch eine Korrektur des Tourniquets oder der Kanülierungsschläuche erforderlich war, war diese Zeit signifikant verlängert (p<0,001).

Die multivariate Analyse der für die regionale Toxizität entscheidenden Einflussfaktoren ergab als einzigen signifikanten Parameter die Dauer der Aufwärmphase während der Perfusion. Das Patientenalter und -geschlecht, die Flussrate bei der Extremitätenperfusion, die maximale Gewebetemperatur sowie die perfundierte Extremität (obere vs. untere) hatten dagegen keinen eigenständigen Einfluss auf die regionale Toxizität.

Die wichtigsten postoperativen Komplikationen nach isolierter Extremitätenperfusion waren Wundinfektionen (7 %) und venöse Thrombosen (8 %). Blutungskomplikationen betrafen 4/112 Patienten (3,6 %). 1 Patientin ist postoperativ an den Folgen einer Pneumonie und einer Lungenembolie verstorben.

An systemischen Nebenwirkungen der isolierten Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan fiel vor allem eine Erhöhung der Leberwerte auf, mit Anstieg der Transaminasen und des Bilirubins bis zu WHO-Schweregrad III und IV. Einschränkungen der Lebersyntheseleistungen wurden nicht beobachtet. Alle Veränderungen waren spontan rückläufig. Leuko- und Thrombopenien Grad III/IV betrafen häufig Patienten mit einer systemischen Leckrate von > 5 % (29 % bzw. 21 %).

Signifikante Abhängigkeiten der postoperativen Laborwertveränderungen von Patienten- oder Perfusionsparametern konnten nur für die Leuko- und Thrombopenie festgestellt werden. Bei Patienten mit höherer Leckrate und bei Patienten mit Perfusion der unteren Extremität (höheres Gewebevolumen) traten signifikant häufiger niedrige Leukozytenwerte auf und die postoperativen minimalen Leukozyten- und Thrombozytenzahlen waren niedriger.

Peri- und postoperativ traten deutliche Veränderungen der kardiozirkulatorischen Funktion auf. Neben einer Zunahme der Herzfrequenz und des arteriellen Mitteldruckes kam es zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens und gleichzeitig zu einem Abfall des peripheren Gefässwiderstandes, welcher 2 Stunden nach Reperfusion der Extremität den niedrigsten Wert erreichte. Eine kurzfristige Schocksituation wurde bei 4 Patienten beobachtet, die Kreislaufverhältnisse liessen sich aber durch ausreichende Volumensubstitution und eine differenzierte Katecholamintherapie rasch stabilisieren. Insgesamt benötigten 42 der 112 Patienten Dobutamin und/oder Arterenol zusätzlich zu Dopamin in der perioperativen Phase.

Es liessen sich keine Unterschiede in der kardiozirkulatorischen Reaktion zwischen Patienten mit und ohne systemischem Leck nachweisen. Der Anteil der Patienten mit einer Leckrate >5 %, die einer Katecholamintherapie bedurften, war jedoch signifikant höher als bei Patienten mit nur geringer Leckrate.

Die Serum-Procalcitonin(PCT)-Konzentration stieg nach Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan auf Werte von 22,6 ng/ml an, und erreichte ein Maximum zwischen 8 und 36 Stunden nach Reperfusion der Extremität. Dem PCT-Anstieg ging ein starker Anstieg von Interleukin-6 und Interleukin-8 voraus. Es konnten keine Korrelationen der PCT-Konzentration zu hämodynamischen Parametern oder zu Veränderungen der Laborparameter nach Extremitätenperfusion festgestellt werden. Auch eine Abhängigkeit zur systemischen Leckrate ließ sich nicht nachweisen.

Eine Überlegenheit der isolierten Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan beim Melanom gegenüber der Perfusion mit Melphalan alleine kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Die von uns festgestellte klinische Remissionsrate von 66 % ist nicht höher als in der Literatur angegeben. Möglicherweise liegen die Vorteile der kombinierten Perfusion mit TNF und Melphalan in einer besseren Wirksamkeit auch bei grösserer Tumorzahl sowie in einer Verlängerung des lokoregionären progressionsfreien Intervalls. Um dies zu belegen ist jedoch dringend eine randomisierte Studie erforderlich, die dieses Verfahren mit einer Extremitätenperfusion nur mit Melphalan vergleicht.

Die bisher eingesetzte Dosierung von TNF (3-4 mg) ist willkürlich gewählt und beruht nicht auf Dosis-Wirkungs-Analysen. Systematische Untersuchungen der erforderlichen Dosis sind hier anzustreben. Ziel muss hierbei auch eine Verringerung der regionalen Toxizität sein. Die Kombination von TNF mit anderen Zytostatika – insbesondere mit dem bei Sarkomen hochwirksamen Adriamycin – sollte weiter untersucht werden.

Durch die isolierte Extremitätenperfusion mit TNF und Melphalan kann bei ca. 80 % der behandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenen und primär nicht resektablen Weichgewebssarkomen ein Extremitätenerhalt erreicht werden. Die hohe Rate auch histologisch belegter Remissionen bei diesen Patienten untermauert den Stellenwert dieser Therapie eindrucksvoll. In der Literatur werden für die präoperative Radiotherapie vergleichbare Daten angegeben, allerdings liegen hierzu nur Untersuchungen mit geringen Patientenzahlen vor. Um diese Therapieverfahren systematisch vergleichen zu können, ist in naher Zukunft eine randomisierte Studie anzustreben. Hierbei müssen neben der erreichbaren Remissionsrate und der lokalen Tumorkontrolle vor allem auch die therapiebedingten Komplikationen untersucht werden.

Literaturverzeichnis

(1) Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. 3 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1997.

(2) Autier P, Dore JF. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. EPIMEL and EORTC Melanoma Cooperative Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Int J Cancer 1998; 77(4):533-537.

(3) Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 1970; 172:902-908.

(4) Buttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H et al. Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. Cancer 1995; 75(10):2499-2506.

(5) MacKie RM, Aitchison T, Sirel JM, McLaren K, Watt DC. Prognostic models for subgroups of melanoma patients from the Scottish Melanoma Group database 1979-86, and their subsequent validation. Br J Cancer 1995; 71(1):173-176.

(6) McGovern VJ, Shaw HM, Milton GW. Prognosis in patients with thin malignant melanoma: influence of regression. Histopathology 1983; 7(5):673-680.

(7) Cooper PH, Wanebo HJ, Hagar RW. Regression in thin malignant melanoma. Microscopic diagnosis and prognostic importance. Arch Dermatol 1985; 121(9):1127-1131.

(8) Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H et al. Primary cutaneous melanoma. Prognostic classification of anatomic location. Cancer 1995; 75(10):2492-2498.

(9) Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. Cancer 1995; 75(10):2484-2491.

(10) Slingluff CL, Stidham KR, Ricci WM, Stanley WE, Seigler HF. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Ann Surg 1994; 219(2):120-130.

(11) Joseph E, Brobeil A, Glass F, Glass J, Messina J, Deconti R et al. Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes. Ann Surg Oncol 1998; 5(2):119-125.

(12) Hohenberger W, Göhl J, Altendorf HA, Meyer T. Lymphknotendissektionen beim malignen Melanom. Chirurg 1996; 67(8):779-787.

(13) Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ. Cutaneous Melanoma. 3 ed. St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc., 1998.

(14) Lee YM. Loco-regional recurrent melanoma: I Natural history. Cancer Treat Rev 1980; 7:59-72.

(15) Lee YM. Loco-regional primary and recurrent melanoma: III. Update of natural history and non-systemic treatments (1980-1987). Cancer Treat Rev 1988; 15:135-162.

(16) Lang NP, Stair JM, Degges RD, Thompson C, Garner H, Baker GF et al. Melanoma today does not require radical surgery. Am J Surg 1984; 148:723-726.

(17) Urist MM, Balch CM, Soong SJ, Shaw HM, Milton GW, Maddox WA. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. Cancer 1985; 55:1398-1402.

(18) Cascinelli N, Bufalino R, Marolda R, Belli F, Nava M, Galluzzo D et al. Regional non-nodal metastasesof cutaneous melanoma. Eur J Surg Oncol 1986; 12:175-180.

(19) Hill S, Thomas JM. Use of the carbon dioxide laser to manage cutaneous metastases from malignant melanoma. Br J Surg 1996; 83(4):509-512.

(20) Tilgen W. Therapie des malignen Melanoms: Derzeitiger Stand und Perspektiven. In: Macher E, Kolde G, Bröcker EB, editors. Jahrbuch der Dermatologie 1994/1995 - Tumoren und Haut. Zülpich: Biermann-Verlag, 1995: 310-323.

(21) Tilgen W, Kaufmann R. Malignes Melanom. Forum DKG 1995; 10:310-323.

(22) Coindre J-M, Terrier P, Binh Bui N, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma: a study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. J Clin Oncol 1996; 14:869-877.

(23) Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, Collin CF, Friedrich C, Shiu MH et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: A study of 423 adults. J Clin Oncol 1992; 10:1317-1329.

(24) Levine EA. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. Semin Surg Oncol 1999; 17(1):23-32.

(25) Guillou L, Coindre J-M, Bonichon F, Binh Bui N, Terrier P, Collin F et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1997; 15:350-362.

(26) Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomised trial of adjuvant brachytheapy in soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1996; 14(3):859-868.

(27) Goodland JR, Fletcher CDM, Smith MA. Surgical resection of primary soft-tissue sarcoma. Journal of Bone and Joint Surgery 78-B, 658-661. 1996.

(28) Peiper M, Zurakowski D, Zornig C. Survival in primary soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. Langenbecks Arch Chir 1997; 382:203-208.

(29) Noria S, Davis A, Kandel R, Levesque J, O'Sullivan B, Wunder J et al. Residual disease following unplanned excision of a soft-tissue sarcoma of an extremity. J Bone Joint Surg 1996; 78-A(5):650-655.

(30) Zornig C, Peiper M, Schröder S. Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation. Br J Surg 1995; 82:278-279.

(31) Davis A, Kandel RA, Wunder JS, Unger R, Meer J, O'Sullivan B et al. The impact of residual disease on local recurrence in patients treated by initial unplanned resection for soft tissue sarcoma of the extremity. J Surg Oncol 1999; 66:81-87.

(32) Brennan MF. Chirurgische Therapie und Prognose des Weichteilsarkoms. Chirurg 1993; 64:449-454.

(33) Klopp CT, Alford TC, Bateman J. Fractional intra-arterial cancer chemotherapy with methyl-bis-amine hydrochloride. Ann Surg 1950; 132:811-832.

(34) Sullivan RD, Jones R, Schnabel TG, Shorey JM. The treatment of human cancer with intra-arterial nitrogen mustard (methylbis (2-chloroethyl) amine hydrochloride) utilizing a simplified catheter technique. Cancer 1953; 6:121-134.

(35) Ryan RF, Krementz ET, Creech O, Winblad JN, Chamblee W, Cheek H. Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using extracorporeal circuit. Surg Forum 1957; 8:158-161.

(36) Creech O, Krementz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. Ann Surg 1958; 148:616-631.

(37) Krementz ET, Creech O, Ryan RF, Wickstrom J. Treatment of malignant tumors of the extremities by perfusion with chemotherapeutic agents. J Bone Joint Surg 1959; 41:977-987.

(38) Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, Heidelberger C, Johnson RO, Margottini M et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. Cancer 1967; 20:1351-1381.

(39) Giovanella BC, Stehlin JS, Williams LJ. Selective lethal effect of supranormal temperatures on mouse sarcoma cells. Cancer Res 1973; 33:2658-2578.

(40) Stehlin JS, Giovanella BC, deIpolyi PD, Muenz LR, Anderson RF. Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities. Surg Gynecol Obstet 1975; 140:339-348.

(41) Goss P, Parsons PG. The effect of hyperthermia and melphalan on survival of human fibroblast strains and melanoma cell lines. Cancer Res 1977; 37:152-156.

(42) Krementz ET. Regional perfusion - Current sophistication, what next ? Cancer 1986; 57:416-432.

(43) Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, Van Slooten EA, Olthuis GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessement of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. Eur J Cancer Clin Oncol 1982; 18:905-910.

(44) Shiu MH, Knapper WH, Fortner JG, Yeh S, Horowitz G, Schnog J et al. Regional isolated limb perfusion of melanoma intransit metastases using mechlorethamine (nitrogen mustard). J Clin Oncol 1986; 4:1819-1826.

(45) Di Filippo F, Calabro A, Giannarelli D, Carlini S, Cavaliere F, Moscarelli F. Prognostic variables in recurrent limb melanoma treated with hyperthermic antiblastic perfusion. Cancer 1989; 63:2551-2561.

(46) Fletcher WS, Woltering EA, Moseley HS, Bos G, Lebredo L, Brown D et al. Hyperthermic isolation limb perfusion (HILP) in the management of extremity melanoma and sarcoma with particular reference to the dosage, pharmacokinetics, and toxicity of cisplatin. Cancer Treat Res 1993; 62:241-244.

(47) Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, De Vries LGEJ, Van Weerden TW, Oldhoff J. Toxicity of hyperthermic isoalted limb perfusion with cisplatin for recurrent melanoma of the lower extremity after previous perfusion. Cancer 1993; 72:1224-1229.

(48) Klein ES, Ben-Ari GY. Isolation perfusion with cisplatin for malignant melanoma of the limbs. Cancer 1987; 59:1068-1071.

(49) Thompson JF, Gianoutsos MP. Isolated limb perfusion for melanoma: effectiveness and toxicity of cisplatin compared with that of melphalan and other drugs. World J Surg 1992; 16:227-233.

(50) Ariyan S, Mitchell MS, Kirkwood JM. Regional isolated perfusion of high risk melanoma of the extremities with imidazole carboxamide. Surg Gynecol Obstet 1984; 158:238-242.

(51) Didolkar MS, Fitzpatrick JL, Jackson AJ, Johnston GS. Toxicity and complications of vascular isolation and hyperthermic perfusion with imidazole carboxamide (DTIC) in melanoma. Cancer 1986; 57:1961-1966.

(52) Aigner K, Schwemmle K. Technik der isolierten Extremitätenperfusion. Langenbecks Arch Chir 1983; 359:113-122.

(53) Vaglini M, Belli F, Marolda R, Prada A, Santinami M, Cascinelli N. Hyperthermic antiblastic perfusion with DTIC in stage IIIA-IIIAB melanoma of the extremities. Eur J Surg Oncol 1987; 13:127-129.

(54) Eilber FR, Guiliano AE, Huth J, Mirra J, Morton DL. Limb salvage for high-grade soft tissue sarcomas of the extremity: experience at the University of California, Los Angeles. Cancer Treat Symp 1985; 3:49-57.

(55) Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, Oldhoff J. Results of regional perfusion in the treatment of malignant soft tissue tumors of the extremities. Cancer 1987; 60:1703-1707.

(56) Kettelhack C, Willecke F, Kraus T, Schlag PM. Isolated hyperthermic limb perfusion for soft tissue sarcoma. Acta Chir Austriaca 1993; 25:257-259.

(57) Cavaliere R, Cavaliere F, Deraco M, Di Filippo F, Santinami M, Monica S et al. Hyperthermic antiblastic perfusion in the treatment of stage IIIa-IIIab melanoma patients. Comparison of two experiences. Melanoma Res 1994; 4,Suppl 1:5-11.

(58) Santinami M, Belli F, Cascinelli N, Rovini D, Vaglini M. Seven years experience with hyperthermic perfusions in extracorporeal circulation for melanoma of the extremities. J Surg Oncol 1989; 42:201-208.

(59) Kroon BBR, Klaase JM, van Geel AN, Eggermont AMM. Application of hyperthermia in regional isolated perfusion for melanoma of the limbs. Reg Cancer Treat 1992; 4:223-226.

(60) Klaase JM, Kroon BBR, Eggermont AMM, van Geel AN, Schraffordt Koops H, Oldhoff J et al. A retrospective comparative study evaluating the results of mild hyperthermic versus controlled normothermic perfusion for recurrent melanoma of the extremities. Eur J Cancer 1995; 31A:58-63.

(61) Göhl J, Hohenberger W. Die regionale hypertherme Perfusion - Therapiekonzept und Langzeitergebnisse. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1992;494-501.

(62) Meyer T, Göhl J, Haas C, Hohenberger W. Hyperthermic isolated limb perfusion - 23 years experience and improvement of results by modification of technique. Onkologie 1998; 21:198-202.

(63) Taber SW, Polk HC. Mortality, major amputation rates, and leukopenia after isolated limb perfusion with phenylalanine mustard for the treatment of melanoma. Ann Surg Oncol 1997; 4(5):440-445.

(64) Würl P, Eichfeld U, Pauer HD, Rose U, Dralle H. Hyperthermic regional cytostatic limb perfusion in patients with malignant melanoma - comparison between methotrexate and melphalan. Int J Surg Sci 1995; 2(5):241-244.

(65) Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. J Clin Oncol 1992; 10:52-60.

(66) Lienard D, Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Kroon BBR, Rosenkaimer F, Autier P et al. Isolated perfusion of the limb with high-dose tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interferon-gamma (IFN-γ) and melphalan for melanoma stage III. Results of a multi-centre pilot study. Melanoma Res 1994; 4 (S1):21-26.

(67) Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that induces necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 1975; 72:3666-3670.

(68) Watanabe N, Niitsu Y, Umeno H, Kuriyama H, Neda H, Yamauchi N et al. Toxic effect of tumor necrosis factor on tumor vasculature in mice. Cancer Res 1988; 48:2179-2183.

(69) Haranaka K, Satomi N, Sakurai A. Antitumor activity of murine tumor necrosis factor (TNFα) against transplanted murine tumors and heterotransplanted human tumors in nude mice. Int J Cancer 1984; 34:263-267.

(70) Frater-Schröder M, Risau W, Hallmann R, Gautschi P, Böhlen P. Tumor necrosis factor type-α, a potent inhibitor of endothelial cell growth in vitro, is angiogenic in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:5277-5281.

(71) Sato N, Goto T, Haranaka K, Satomi N, Nariuchi H, Mano-Hirano Y et al. Actions of tumor necrosis factor on cultured vascular endothelial cells: morphologic modulation, growth inhibition, and cytotoxicity. J Natl Cancer Inst 1986; 76:1113-1121.

(72) Stolpen AH, Guinan EC, Fiers W, Pober JS. Recombinant tumor necrosis factor and immune interferon act singly and in combination to reorganize human vascular endothelial cell monolayers. Am J Pathol 1986; 23:16-24.

(73) Kettelhack C, Robaye B, Morandini R, Mosselmans R, Ghanem G, Lejeune F. Induction of apoptosis in human endothelial cells by TNF and interferon-gamma. Annals of Hematology 67, A156. 1993.

(74) Plaat BE, Molenaar WM, Mastik MF, Koudstaal J, van-den-Berg E, Koops HS et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan in patients with locally advanced soft tissue sarcomas: treatment response and clinical outcome related to changes in proliferation and apoptosis. Clin Cancer Res 1999; 5(7):1650-1657.

(75) Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. Physio Rev 1990; 70:427-451.

(76) Renard N, Lienard D, Lespagnard L, Eggermont A, Heimann R, Lejeune F. Early endothelium activation and polymorphnuclear cell invasion precede specific necrosis of human melanoma and sarcoma treated by intravascular high-dose tumor necrosis factor alpha (rTNFα). Int J Cancer 1994; 57:656-663.

(77) Renard N, Nooijen P, Schalkwijk L, de Waal R, Eggermont A, Lienard D et al. Intravascular thrombocyte aggregation and erythrostasis are associated with necrosis in melanoma metastasis after perfusion with a high dosis tumor necrosis factor- α (TNFα). Eur Cytokine Netw 1994; 5:219.

(78) Lejeune F, Lienard D, Eggermont A, Schraffordt Koops H, Rosenkaimer F, Gérain J et al. Rationale for using TNFalpha and chemotherapy in regional therapy of melanoma. J Cell Biochem 1994; 56:52-61.

(79) Olieman AF, van-Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Molenaar WM, Koops HS. Angiographic response of locally advanced soft-tissue sarcoma following hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor. Ann Surg Oncol 1997; 4(1):64-69.

(80) Fraker DL, Alexander HR, Andrich MP, Rosenberg SA. Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor, and interferon-gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study. J Clin Oncol 1996; 14:479-489.

(81) Zwaveling JH, Maring JK, Moshage H, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H et al. Role of nitric oxide in recombinant tumor necrosis factor-α–induced circulatory shock: a study in patients treated for cancer with isolated limb perfusion. Critical Care Med 1996; 24(11):1806-1810.

(82) Zwaveling JH, Maring JK, Clarke FL, van Ginkel RJ, imburg PC, oekstra HJ et al. High plasma tumor necrosis factor (TNF)-α concentrations and a sepsis-like syndrome in patients undergoing hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant TNF-α, interferon-γ, and melphalan. Critical Care Med 1996; 24(5):765-770.

(83) Fawcett WJ, Hill S, Sheldon J, Williams TR, Thomas JM, Riches P et al. Hemodynamic changes and circulating recombinant tumor necroses factor-α concentrations in a patient undergoing isolated limb perfusion. Critical Care Med 1993; 21:796-800.

(84) Gerain J, Lienard D, Ewalenko P, Lejeune FJ. High serum levels of TNF-alpha after its administration for isolation perfusion of the limb. Cytokine 1992; 4:585-591.

(85) Thom AK, Alexander HR, Andrich MP, Barker WC, Rosenberg SA, Fraker DL. Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor, interferon-gamma, and melphalan. J Clin Oncol 1995; 13:264-273.

(86) Sorkin P, Abu-Abid S, Lev D, Gutman M, Aderka D, Halpern P et al. Systemic leakage and side effects of tumor necrosis factor alpha administererd via isolated limb perfusion can be manipulated by flow rate adjustment. Arch Surg 1995; 130:1079-1084.

(87) al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. Infection 1996; 24(6):434-436.

(88) Nylen ES, Snider RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. Am J Med Sci 1996; 312(1):12-18.

(89) Hatherill M, Jones G, Lim E, Tibby SM, Murdoch IA. Procalcitonin aids diagnosis of adrenocortical failure. Lancet 1997; 350:1749-1750.

(90) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infections. Lancet 1993; 341:515-518.

(91) Franklin HR, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Czarnetzki BM, Macher E, Kroon BBR et al. To perfuse or not to perfuse? A retrospective comparative study to evaluate the effect of adjuvant isolated regional perfusion in patients with stage I extremity melanoma with a thickness of 1.5 mm or greater. J Clin Oncol 1988; 6:701-708.

(92) Edwards MJ, Soong SJ, Boddie AW, Balch CM, McBride CM. Isolated limb perfusion for localized melanoma of the extremity. Arch Surg 1990; 125:317-321.

(93) Koops HS, Vaglini M, Suciu S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. J Clin Oncol 1998; 16(9):2906-2912.

(94) Rosin RD, Westbury C. Isolated limb perfusion for malignant melanoma. Practitioner 1980; 224:188-198.

(95) Lejeune FJ, Deloof T, Ewalenko P, Frühling J, Jabri M, Mathieu M et al. Objective regression of unexcised melanoma in-transit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with melphalan. Rec Res Cancer Res 1983; 86:268-276.

(96) Storm FK, Morton DL. Value of therapeutic hyperthermic limb perfusion in advanced and recurrent melanoma of the lower extremity. Am J Surg 1985; 150:32-35.

(97) Skene AI, Bulman AS, Williams TR, Thomas JM, Westbury G. Hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of advanced malignant melanoma of the lower limb. Br J Surg 1990; 77:765-767.

(98) Klaase JM, Kroon BBR, van Geel AN, Eggermont AMM, Franklin HR, Hart AAM. Prognostic factors for tumor response and limb recurrence-free interval in patients with advanced melanoma of the limbs treated with regional isolated perfusion with melphalan. Surgery 1994; 115:39-45.

(99) Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, Kam PC. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. Archives of Surgery 132[8], 903-907. 1997.

(100) Kettelhack C, Kraus T, Hupp T, Manner M, Schlag P. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. Eur J Surg Oncol 1990; 16:370-375.

(101) Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Oosterhuis JW, Beekhuis H. Isolated regional perfusion in malignant melanoma of the extremities. World J Surg 1987; 11:527-533.

(102) Lejeune FJ, Lienard D, El Douaihy M, Vadoud Seyedi J, Ewalenko P. Results of 206 isolated limb perfusions for malignant melanoma. Eur J Surg Oncol 1989; 15:510-519.

(103) Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Kroon BBR, Schlag PM, Lienard D et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. Ann Surg 1996; 224(6):756-765.

(104) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47(1):207-214.

(105) Sijens PE, Eggermont AM, van-Dijk PV, Oudkerk M. 31P magnetic resonance spectroscopy as predictor of clinical response in human extremity sarcomas treated by single dose TNF-alpha + melphalan isolated limb perfusion. NMR Biomed 1995; 8(5):215-224.

(106) Fontijne WPJ, Mook PH, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, Wildevuur CRH. Improved tissue perfusion during pressure regulated hyperthermic regional perfusion. Cancer 1985; 55:1455-1461.

(107) Gutman M, Inbar M, Lev-Shlush D, Abu-Abid S, Mozes M, Chaitchik S et al. High-dose tumor necrosis factor-alpha and melphalan administered via isolated limb perfusion for advanced limb soft tissue sarcoma results in a >90% response rate and limb preservation. Cancer 1997; 97:1129-1137.

(108) Kroon BBR. Regional isolation perfusion in melanoma of the limbs; accomplishments, unsolved problems, future. Eur J Surg Oncol 1988; 14:101-110.

(109) Sprenger H-J, Markwardt J, Schlag PM. Ouantitative Leckbestimmung bei der isolierten Extremitätenperfusion. NuklMed 1994; 33:248-253.

(110) Manner M, Sinn H, Bubeck H, Kettelhack C, Schlag P. Verbesserte intraoperative Leckkontrolle bei der isolierten Zytostatikaperfusion von Extemitätentumoren. Langenbecks Arch Chir 1990; 375:208-213.

(111) Lienard D, Lejeune FJ, Ewalenko P. In-transit metastases of malignant melanoma treated by high dose rTNF-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan in isolation perfusion. World J Surg 1992; 16:234-240.

(112) Haier J, Hohenberger P, Schlag PM. Kontinuierliches Monitoring kardiozirkulatorischer Effekte der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit rhTNFalpha/Melphalan mit der Thermodilutionsmethode. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1995;251-257.

(113) Haier J, Hohenberger P, Schlag PM. Quantification of skeleton muscle damage after isolated limb perfusion by determination of myoglobin and creatinkinase. European Journal of Surgical Oncology 20. 1994.

(114) Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de-Mascarel A et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int J Cancer 1984; 33(1):37-42.

(115) Salzer-Kuntschik M. Klassifikation und Grading der Weichgewebstumoren. Chirurg 1993; 64:435-442.

(116) van-Unnik JA, Coindre JM, Contesso C, Albus LC, Schiodt T, Sylvester R et al. Grading of soft tissue sarcomas: experience of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer 1993; 29A(15):2089-2093.

(117) Minor DR, Allen RE, Alberts D, Peng Y, Tardelli G, Hutchinson J. A clinical and pharmacokinetic study of isolated limb perfusion with heat and melphalan for melanoma. Cancer 1985; 55:2638-2644.

(118) Klaase JM, Kroon BBR, van Geel AN, Eggermont AMM, Franklin HR, Van Dongen JA. Is there an indication for a double perfusion schedule with melphalan for patients with recurrent melanoma of the limbs? Melanoma Res 1994; 4,Suppl 1:13-16.

(119) Kroon BBR, Klaase JM, Van de Merwe SA, Van Dongen JA, Van der Zee J. Results of a double perfusion schedule using high-dose hyperthermia and melphalan sequentially for recurrent melanoma of the limbs: a pilot study. Reg Cancer Treat 1992; 4:305-308.

(120) Feldman AL, Alexander-HR J, Bartlett DL, Fraker DL, Libutti SK. Management of extremity recurrences after complete responses to isolated limb perfusion in patients with melanoma. Ann Surg Oncol 1999; 6(6):562-567.

(121) Bartlett DL, Ma G, Alexander HR, Libutti SK, Fraker DL. Isolated limb reperfusion with tumor necrosis factor and melphalan in patients with extremity melanoma after failure of isolated limb perfusion with chemotherapeutics. Cancer 1997; 80(11):2084-2090.

(122) Meyer T, Göhl J, Hohenberger W. Lokoregionäre Rezidive von Extremitätenmelanomen nach hyperthermer Extremitätenperfusion: Sind Re-Perfusionen sinnvoll? Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1998; 115:1452-1454.

(123) Lejeune FJ, Lienard D, Eggermont AM, Schraffordt Koops H. Isolation perfusion with rTNFα + rIFNγ + melphalan for in transit metastases of malignant melanoma. Update of a pilot study. European Journal of Cancer 29A, S117. 1993.

(124) Lienard D, Eggermont AM, Koops HS, Kroon B, Towse G, Hiemstra S et al. Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-alpha and melphalan with or without interferon-gamma for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized phase II study. Melanoma Res 1999; 9(5):491-502.

(125) Hill S, Fawcett WJ, Sheldon J, Soni N, Williams T, Thomas JM. Low-dose tumor necrosis factor α and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. Br J Surg 1993; 80:995-997.

(126) Vaglini M, Santinami M, Manzi R, Inglese MG, Santoro N, Persiani L et al. Treatment of in-transit metastases from cutaneous melanoma by isolation perfusion with tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), melphalan and interferon-gamma (IFN-γ). Dose-finding experience at the National Cancer Institute of Milan. Melanoma Res 1994; 4:35-38.

(127) Pitcher ME, Ramanathan RC, Fish S, A'Hern RP, Thomas JM. Outcome of treatment for limb and limb girdle sarcomas at the Royal Marsden Hospital. Eur J Surg Oncol 2000; 26:548-551.

(128) Pisters PW, Leung DH, Woodruff JM, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol 1996; 14:1679-1689.

(129) Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 15, 646-652. 1997.

(130) Brennan MF. The enigma of local recurrence. Ann Surg Oncol 1997; 4(1):1-12.

(131) Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol 1998; 16(1):197-203.

(132) Lise M, Rossi CR, Alessio S, Foletto M. Multimodality treatment of extra-visceral soft tissue sarcomas M0: state of the art and trends. Eur J Surg Oncol 1995; 21:125-135.

(133) Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann Surg 1982; 196(3):305-315.

(134) Pollock RE, Karnell LH, Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base report on soft tissue sarcoma. Cancer 1996; 78:2247-2257.

(135) Junginger Th, Kettelhack C, Schönfelder M, Saeger HD, Rieske H, Krummenauer F et al. Therapeutische Strategien bei malignen Weichteiltumoren - Ergebnisse der Weichteiltumor-Registerstudie der CAO. Chirurg 2001; 72:138-148.

(136) Willet CG, Schiller AL, Suit HD, Mankin HJ, Rosenberg A. The histologic response of soft tissue sarcoma to radiation therapy. Cancer 1987; 60:1500-1504.

(137) Hew L, Kandel R, Davis A, O'Sullivan B, Catton C, Bell R. Histological necrosis in soft tissue sarcoma following preoperative radiation. J Surg Oncol 1994; 57:11-114.

(138) Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harman DC, Rosenberg A et al. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 1988; 6:854-862.

(139) Sauer R, Schuchardt U, Hohenberger W, Wittekind C, Papadopoulos T, Grabenbauer GG et al. Neoadjuvante Radiochemotherapie von Weichteilsarkomen. Optimierung der lokalen funktionserhaltenden Tumorkontrolle. Strahlenther Onkol 1999; 175(6):259-266.

(140) Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. J Surg Oncol 1996; 61:90-99.

(141) Bujko K, Suit HD, Springfield DS, Convery K. Wound healing after preoperative radiation for sarcoma of soft tissues. Surg Gynecol Obstet 1993; 176:124-134.

(142) Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, Panicek DM, Hajdu SI, Brennan MF. Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. Cancer 1994; 73:1644-1651.

(143) Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL, Lorigan JG, Pezzi TA, Benjamin RS et al. Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. Ann Surg 1990; 211(4):476-481.

(144) Rosen G, Eilber F, Eckhardt J, Holmes C, Forscher CA, Lowenbraun S et al. Präoperative Chemotherapie in der Behandlung von Weichteilsarkomen. Chirurg 1993; 64:443-448.

(145) Issels RD, Bosse D, Starck M, Abdel-Rahman S, Jauch KW, Schilberg FW et al. Weichteiltumoren: Indikation und Ergebnisse der Hyperthermie. Chirurg 1993; 64:461-467.

(146) Issels RD, Abdel-Rahman S, Falk MH, Salat C, Ochmann O, Wilmanns W et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia (RHT) followed by surgery and radiation in primary and recurrent high-risk soft tissue sarcomas (HR-STS) of adults. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology . 1999.

(147) Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB, Constable W, Aron B, Cunningham SL. Preoperative regional therapy for extremity sarcoma. Cancer 1995; 75:2299-2306.

(148) Nijhuis P, Pras E, Seijfer D, Molenaar W, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ. Morbidity of a combined modality therapy of intra-arterial doxorubicin, neoadjuvant radiotherapy and surgery for locally advanced high grade soft tissue saromas (STS) of the extremities. European Journal of Cancer 33 Suppl 8, S113. 1997.

(149) Lejeune FJ, Lienard D, Ewalenko P. Hyperthermic isolation perfusion of the limbs with cytostatics after surgical excision of sarcomas. World J Surg 1988; 12:345-348.

(150) Klaase JM, Kroon BBR, Benckhuijsen C, van Geel AN, Albus-Lutter CE, Wieberdink J. Results of regional perfusion with cytostatics in patients with soft tissue tumors of the extremities. Cancer 1989; 64:616-621.

(151) Pommier RF, Moseley HS, Cohen J, Huang CS, Townsend R, Fletcher WS. Pharmacokinetics, toxicity, and short-term results of cisplatin hyperthermic isolated limb perfusion for soft-tissue sarcoma and melanoma of the extremities. Am J Surg 1988; 155:667-671.

(152) Di Filippo F, Calabrò AM, Cavallari A, Carlini S, Buttini GL, Moscarelli F et al. The role of hyperthermic perfusion as a first step in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremities. World J Surg 1988; 12:332-339.

(153) Lehti PM, Moseley HS, Janoff K, Stevens K, Fletcher WS. Improved survival for soft tissue sarcoma of the extremities by regional hyperthermic perfusion, local excision and radiation therapy. Surg Gynecol Obstet 1986; 162:149-152.

(154) Schwarzbach M, Lehnert T, Willeke F, Hinz U, Herfarth C. Ergebnisse der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion bei Weichteilsarkomen im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes. Chirurg 1996; 67(12):1237-1243.

(155) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92(3):205-216.

(156) Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. Cancer 1984; 53(3):530-541.

(157) Issakov J, Merimsky O, Gutman M, Kollender Y, Lev-Chelouche D, Abu-Abid S et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-α and melphalan in advanced soft-tissue sarcomas: histopathological considerations. Ann Surg Oncol 2000; 7(1):155-159.

(158) Di-Filippo F, Rossi CR, Vaglini M, Azarelli A, Anzà A, Santinami M et al. Hyperthermic antiblastic perfusion with alpha tumor necrosis factor and doxorubicin for the treatment of soft tissue limb sarcoma in candidates for amputation: results of a phase I study. J Immunother 1999; 22(5):407-414.

(159) van-Ginkel RJ, Kole AC, Nieweg OE, Molenaar WM, Pruim J, Koops HS et al. L-[1-11C]-tyrosine PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma and skin cancer. J Nucl Med 1999; 40(2):262-267.

(160) Griffiths JR, Cady E, Edwards RH, McCready VR, Wilkie DR, Wiltshaw E. 31P-NMR studies of a human tumour in situ [letter]. Lancet 1983; 1(8339):1435-1436.

(161) Nidecker AC, Muller S, Aue WP, Seelig J, Fridrich R, Remagen W et al. Extremity bone tumors: evaluation by P-31 MR spectroscopy. Radiology 1985; 157(1):167-174.

(162) Ross B, Marshall V, Smith M, Bartlett S, Freeman D. Monitoring response to chemotherapy of intact human tumours by 31P nuclear magnetic resonance. Lancet 1984; 1(8378):641-646.

(163) Semmler W, Gademann G, Bachert BP, Zabel HJ, Lorenz WJ, van-Kaick G. Monitoring human tumor response to therapy by means of P-31 MR spectroscopy. Radiology 1988; 166(2):533-539.

(164) Ng TC, Evanochko WT, Hirameto RM. 31-P NMR spectroscopy of in vivo tumors. J Magn Reson 1982; 49:271-286.

(165) Ng TC, Vijayakumar S, Majors AW, Thomas FJ, Meaney TF, Baldwin NJ. Response of a non-Hodgkin lymphoma to 60Co therapy monitored by 31P MRS in situ. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13(10):1545-1551.

(166) Ng TC, Majors AW, Vijayakumar S, Baldwin NJ, Thomas FJ, Koumoundouros I et al. Human neoplasm pH and response to radiation therapy: P-31 MR spectroscopy studies in situ. Radiology 1989; 170(3 Pt 1):875-878.

(167) Semmler W, Gademann G, Schlag P, Bachert BP, Zabel HJ, Lorenz WJ et al. Impact of hyperthermic regional perfusion therapy on cell metabolism of malignant melanoma monitored by 31P MR spectroscopy. Magn Reson Imaging 1988; 6(3):335-340.

(168) Redmond OM, Stack JP, O'Connor NG, Carney DN, Dervan PA, Hurson BJ et al. 31P MRS as an early prognostic indicator of patient response to chemotherapy. Magn Reson Med 1992; 25(1):30-44.

(169) Koutcher JA, Ballon D, Graham M, Healey JH, Casper ES, Heelan R et al. 31P NMR spectra of extremity sarcomas: diversity of metabolic profiles and changes in response to chemotherapy. Magn Reson Med 1990; 16(1):19-34.

(170) Gustafson P, Rööser B, Rydholm A. Is local recurrence of minor importance for metastases in soft tissue sarcoma? Cancer 67, 2083-2086. 1991.

(171) Ueda T, Yoshikawa H, Mori S, Araki N, Myoui A, Kuratsu S et al. Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas. Journal of Bone and Joint Surgery 79-B, 553-557. 1997.

(172) Eggimann P, Chiolèro R, Chassot P-G, Lienard D, Gerain J, Lejeune F. Systemic and hemodynamic effects of recombinant tumor necrosis factor alpha in isolation perfusion of the limbs. Chest 1995; 107:1074-1082.

(173) Lejeune FJ. High dose recombinant tumor necrosis factor (rTNFα) administered by isolation perfusion for advanced tumors of the limbs: a model for biochemotherapy of cancer. Eur J Cancer 1995; 31A:1009-1016.

(174) Kettelhack C, Hohenberger P, Schlag PM. Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion beim malignen Melanom mit Melphalan und Tumornekrosefaktor. Dtsch Med Wochenschr 1997; 122:177-181.

(175) Goris RJA. MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? World J Surg 1996; 20:418-421.

(176) Nathens AB, Marshall JC. Sepsis, SIRS, and MODS: what's in a name? World J Surg 1996; 20:386-391.

(177) Vaglini M, Belli F, Ammatuna M, Inglese MG, Manzi R, Prada A et al. Treatment of primary or relapsing limb cancer by isolation perfusion with high-dose alpha-tumor necrosis factor, gamma-interferon, and melphalan. Cancer 1994; 73:483-492.

(178) Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM, Kroon BB, Lejeune FJ, Hoekstra HJ et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. Arch Surg 1999; 134(3):303-307.

(179) Lev CD, Abu AS, Kollander Y, Meller I, Isakov J, Merimsky O et al. Multifocal soft tissue sarcoma: limb salvage following hyperthermic isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor and melphalan. J Surg Oncol 1999; 70(3):185-189.

(180) Zwaveling JH, Hoekstra HJ, Maring JK, van Ginkel RJ, Schraffordt Koops H, Smit AJ et al. Renal function in cancer patients treated with hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant tumor necrosis factor-α and melphalan. Nephron 1997; 76:146-152.

(181) Hohenberger P, Haier J, Schlag PM. Rhabdomyolysis and renal function impairment after isolated limb perfusion - comparison between the effects of perfusion with rhTNF-alpha and a "triple-drug" regimen. Eur J Cancer 1997; 33(4):596-601.

(182) Stam TC, Swaak AJ, de-Vries MR, ten-Hagen TL, Eggermont AM. Systemic toxicity and cytokine/acute phase protein levels in patients after isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha complicated by high leakage. Ann Surg Oncol 2000; 7(4):268-275.

(183) Omlor G, Molter G, Meessen S, Gross G, Seyfert U, Feifel G. Kardiozirkulatorische Nebenwirkungen der hyperthermen Extremitätenperfusion. Langenbecks Arch Chir 1993; 378:17-20.

(184) Eggermont AMM, Schraffordt Koops H, Lienard D, Kroon BBR, van Geel AN, Hoekstra HJ et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for irresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. J Clin Oncol 1996; 14(10):2653-2665.

(185) Sonneveld EJ, Vrouenraets BC, van-Geel BN, Eggermont AM, Klaase JM, Nieweg OE et al. Systemic toxicity after isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. Eur J Surg Oncol 1996; 22(5):521-527.

(186) Aderka D, Sorkine P, Abu AS, Lev D, Setton A, Cope AP et al. Shedding kinetics of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors after systemic TNF leaking during isolated limb perfusion. Relevance to the pathophysiology of septic shock. J Clin Invest 1998; 101(3):650-659.

(187) Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med 1996; 125:680-687.

(188) Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Critical Care Med 1996; 24(7):1125-1128.

(189) Mulder AB, Zwaveling JH, Smid WM, Maring JK, van-Ginkel RJ, Girbes AR et al. Augmented procoagulant activity in cancer patients, treated with recombinant interferon-gamma in addition to recombinant tumor necrosis factor-alpha and melphalan. Thromb Haemost 1996; 76(6):897-901.

(190) Swaak AJG, Lienard D, Schraffordt Koops H, Lejeune FJ, Eggermont AMM. Effects of recombinant tumor necrosis factor (rTNF-alpha) in cancer. Observations on the acute phase protein reaction and immunoglobulin synthesis after high-dose recombinant TNF-alpha administration in isolated limb perfusions in cancer patients. Eur J Clin Invest 1993; 23:812-818.

(191) Schenk S, Lienard D, Gérain J, Baumgartner M, Lejeune FJ, Chiquet-Ehrismann R et al. Rapid increase in plasma tenascin-C concentration after isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor (TNF), interferon-gamma and melphalan for regionally advanced tumors. Int J Cancer 1995; 63:665-672.

(192) Quinn TD, Polk HC, Edwards MJ. Hyperthermic isolated limb perfusion increases circulating levels of inflammatory cytokines. Cancer Immunol Immunother 1995; 40:272-275.

(193) De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolèro R, Yersin B, Gallati H et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. Critical Care Med 1997; 25(4):607-613.

(194) Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metabol 1994; 79:1605-1608.

(195) Kettelhack C, Hohenberger P, Schulze G, Kilpert B, Schlag PM. Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. Crit Care Med 2000; 28(4):1040-1046.

(196) Klaase JM, Kroon BBR, van Geel AN, Eggermont AMM, Franklin HR. Systemic leakage during isolated limb perfusion for melanoma. Br J Surg 1993; 80:1124-1126.

(197) Lingam MK, Byrne DS, Aitchison T, MacKie RM, McKay AJ. A single centre's 10 year experience with isolated limb perfusion in the treatment of recurrent malignant melanoma of the limb. Eur J Cancer 1996; 32A(10):1668-1673.

(198) Ghussen F, Nagel K, Sturz J, Isselhard W. A modified dye dilution method to estimate leakage during regional isolated perfusoin of the extremity. Res Exp Med 1982; 180:179-187.

(199) Alexander C, Berberich R, Omlor G, Schmidt S. Measurement of blood leakage during isolation perfusion by 99mTc blood pool labelling. Reg Cancer Treat 1991; 3:312-315.

(200) Rauschecker HF, Foth H, Michaelis HC, Horst F, Gatzemeier W, Willenbrock C et al. Kinetics of melphalan leakage during hyperthermic isolation perfusion in melanoma of the limb. Cancer Chemother Pharmacol 1991; 27:379-384.

(201) Vrouenraets BC, Kroon BB, Ogilvie AC, van-Geel AN, Nieweg OE, Swaak AJ et al. Absence of severe systemic toxicity after leakage-controlled isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. Ann Surg Oncol 1999; 6(4):405-412.

(202) Schlag P, Kettelhack C. Zum Problem der operativen Behandlung von Patienten unter cytostatischer Chemotherapie. Chirurg 1989; 60:295-300.

(203) Kettelhack Ch, Balanou P, Schlag PM. Auswirkungen chemotherapeutischer Therapiekonzepte auf die Komplikationsrate chirurgischer Eingriffe. Onkologe 1998; 4:839-846.

(204) van Geel AN, Van Wijk J, Wieberdink J. Functional morbidity after regional isolated perfusion of the limb for melanoma. Cancer 1989; 63:1092-1096.

(205) Vrouenraets BC, Klaase JM, Nieweg OE, Kroon BB. Toxicity and morbidity of isolated limb perfusion. Semin Surg Oncol 1998; 14(3):224-231.

(206) Vrouenraets BC, Hart GA, Eggermont AM, Klaase JM, van-Geel BN, Nieweg OE et al. Relation between limb toxicity and treatment outcomes after isolated limb perfusion for recurrent melanoma. J Am Coll Surg 1999; 188(5):522-530.

(207) Vrouenraets BC. Toxicity and morbidity of isolated limb perfusion. University of Amsterdam, 1997.

(208) Hohenberger P, Haier J, Kettelhack Ch, Schulze G, Schlag PM. Erfassung regionaler und systemischer Toxizität der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit Tumor-Nekrose-Faktor-alpha und Melphalan. Chirurg 1997; 68:914-920.

(209) Vrouenraets BC, Kroon BB, Klaase JM, Nieweg OE, van-Slooten GW, van-Dongen JA. Severe acute regional toxicity after normothermic or 'mild' hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan for melanoma. Melanoma Res 1995; 5(6):425-431.

(210) Thompson JF, Lai DTM, Ingvar C, Kam PCA. Maximizing efficacy and minimizing toxicity in isolated limb perfusion for melanoma. Melanoma Res 1994; 4,Suppl 1:45-50.

(211) Lai DT, Ingvar C, Thompson JF. The value of monitoring serum creatine phosphokinase following hyperthermic isolated limb perfusion for melanoma. Reg Cancer Treat 1993; 6:36-39.

(212) Hohenberger P, Finke LH, Schlag PM. Intracompartmental pressure during hyperthermic isolated limb perfusion for melanoma and sarcoma. Eur J Surg Oncol 1996; 22:147-151.

(213) Klaase JM, Kroon BB, van-Geel BN, Eggermont AM, Franklin HR, Hart GA. Patient- and treatment-related factors associated with acute regional toxicity after isolated perfusion for melanoma of the extremities. Am J Surg 1994; 167(6):618-620.

(214) Klaase JM, Kroon BBR, Beijnen JH, Van Slooten GW, Van Dongen JA. Melphalan tissue concentrations in patients treated with regional isolated perfusion for melanoma of the lower limb. Br J Cancer 1994; 70:151-153.

(215) Norda A, Loos U, Sastry M, Goehl J, Hohenberger W. Pharmacokinetics of melphalan in isolated limb perfusion. Cancer Chemother Pharmacol 1999; 43(1):35-42.

(216) Fontijne WPJ, De Vries J, Mook PH, Elstrodt JM, Oosterhuis JW, Schraffordt Koops H et al. Improved tissue perfusion during pressure-regulated hyperthermic regional isolated perfusion in dogs. J Surg Oncol 1984; 26:69-76.

(217) Van der Zee J, Broekmeyer-Reurink MP, Van den Berg AP, van Geel BN, Jansen RFM, Kroon BBR et al. Temperature distribution and pH changes during hyperthermic regional isolation perfusion. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25:1157-1163.

(218) Van de Merwe SA, Van den Berg AP, Kroon BBR, Van den Berge AW, Klaase JM, Van der Zee J. Modification of human tumor and normal tissue pH during hyperthermic and normothermic antiblastic regional isolation perfusion for malignant melanom: a pilot study. Int J Hyperthermia 1993; 9:205-217.

(219) Vrouenraets BC, Eggermont AMM, Klaase JM, van Geel BN, Van Dongen JA, Kroon BBR. Long-term neuropathy after regional isolated perfusion for melanoma of the limbs. Eur J Surg Oncol 1994; 20:681-685.

(220) Vrouenraets BC, Klaase JM, Kroon BBR, van Geel BN, Eggermont AMM, Franklin HR. Long-term morbiditiy after regional isolated perfusion with melphalan for melanoma of the limbs. Arch Surg 1995; 130:43-47.

(221) Vrouenraets BC, Keus RB, Nieweg OM, Kroon BB. Complications of combined radiotherapy and isolated limb perfusion with tumor necrosis alpha +/- interferon gamma and melphalan in patients with irresectable soft tissue tumors. J Surg Oncol 1997; 65:88-94.

(222) Lin PP, Schupak KD, Boland PJ, Brennan MF, Healey JH. Pathologic femoral fracture after periosteal excision and radiation for the treatment of soft tissue sarcoma. Cancer 1998; 82(12):2356-2365.

(223) Alektiar KM, Zelefsky MJ, Brennan MF. Morbidity of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma of the extremity and superficial trunk. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(5):1273-1279.

Abkürzungsverzeichnis

^{31}P-MRS	31-Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CR	Komplette Remission (complete response)
CT	Computertomographie
DTIC	Dacarbazin
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
EORTC	European Organisation for the Research and Treatment of Cancer
ESHO	European Society for Hyperthermic Oncology
GM-CSF	Granulocyte/macrophage-Colony Stimulating Factor
G-GT	Gamma-Glutamyltransferasse
Gy	Gray
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IFN	Interferon
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
LDH	Lactatdehydrogenase
MAP	Arterieller Mitteldruck
MFH	Malignes Fibröses Histiozytom
MRT	Magnetresonanztomographie
MTD	Maximal tolerierte Dosis
NC	Unveränderter Befund (no change)
PCR	Phsphocreatin
PCT	Procalcitonin
PD	Progredienter Befund (progressive disease)
PDE	Phosphodiester
PET	Positronenemissions-Tomographie
Pi	Anorganisches Phosphat
PME	Phosphomonoester
PNET	Primitiver Neuroektodermaler Tumor
PR	Partielle Remission
PRIND	Prolonged Reversible Ischiemic Neurlogical Deficiency
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RHT	Regionale Hyperthermie
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SVR	Peripherer Gefässwiderstand (Systemic Vascular Resistance)
TIA	Transitorische Ischiämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF-R	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
WHO	World Health Organisation

Danksagung

Mein wissenschaftlicher Werdegang und damit auch diese Arbeit waren nicht möglich ohne die Unterstützung einer Vielzahl von Personen.

Der erste Schritt war die Dissertation. Ich danke meinem Doktor- und Schwiegervater Herrn Prof. H. Müller für die Einführung in die Welt wissenschaftlichen Denkens und die ständige Begleitung auf meinem weiteren Weg.

Die wissenschaftliche Ausbildung ist untrennbar mit der klinischen Ausbildung in der Chirurgie verbunden. Ich hatte dabei immer die Möglichkeit in herausragenden Kliniken zu lernen. Hierfür danke ich vor allem Herrn Prof. Ch. Herfarth und Herrn Prof. P.M. Schlag, aber auch Herrn Prof. W. Hartl, Herrn Prof. R. Daum und Herrn Prof. S. Wysocki. Herrn Prof. N. Haas, der mir die traumatologische Ausbildung ermöglichte möchte ich ebenfalls besonders danken.

Mit einem Forschungsstipendium der Deutschen Krebshilfe konnte ich ein Jahr in Brüssel verbringen. Hier habe ich die Begeisterung für die Extremitätenperfusion mit TNF aus erster Hand erfahren. Dies war mir in der Folge Ansporn für die Durchführung der klinischen Studien. Herrn Prof. F. Lejeune möchte ich dafür danken.

Niemand kann eine solche Arbeit erstellen, ohne dass ihn Kollegen aktiv unterstützen. Dies geschah durch Hilfe und Diskussionen bei wissenschaftlichen Teilprojekten, zum Teil aber auch durch eigene klinische Mehrarbeit um mir den notwendigen Freiraum zu schaffen. Hierfür möchte ich mich bei allen meinen Kollegen bedanken.

Herr Prof. P.M. Schlag hat als mein Chef über viele Jahre hindurch meinen wissenschaftlichen und klinischen Werdegang begleitet und gestaltet. In dieser Zeit hat er viele auch für ihn nicht immer leichte Diskussionen mit mir erlebt. Für seine fortdauernde Unterstützung und Förderung danke ich ihm vielmals.

Herr Prof. P. Hohenberger hat meine Ausbildung wesentlich mit gestaltet. Für seine enge Zusammenarbeit insbesondere auch auf dem Gebiet der Extremitätenperfusion und der Chirurgie der Weichgewebssarkome möchte im mich besonders bedanken.

Frau Monika Lexow möchte ich für die Korrekturen bei der vorliegenden Arbeit danken.

Alles wäre nicht möglich gewesen ohne meine Familie. Meine Schwiegereltern haben uns unermüdlich und auf vielerlei Weise unterstützt. Meine Frau Marietta hat mir von Anfang geholfen, dass ich diesen Weg gehen konnte. Sie hat mich hierbei immer bestärkt und mir auch in Zeiten schwieriger Entscheidungen den Weg geebnet. Unsere Kinder haben mich durch ihre lebensfrohe Art immer wieder motiviert, auch wenn sie oft nur ungern auf ihren Vater verzichtet haben.

Curriculum vitae

Christoph Kettelhack

Geboren am 2. Mai 1961 in Rheine/Westafeln

Schulen	Augustdorf, Oldenburg, Koblenz, Detroit (USA) und Trier. Abitur 1979 in Trier
Medizinstudium	1979 - 1981 Universität des Saarlandes, Homburg/Saar 1981 –1985 Universität Heidelberg, Approbation 11/1985
Dissertation	“Adaptierung der Pseudomonas aeruginosa Toxizität an HeLa-Zellen und Fibroblasten”, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg 1987
Klinische und wissenschaftliche Ausbildung	4/1986 - 3/1987 Abteilung Chirurgie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm 4/1987 – 9/1991 Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg Seit 10/1992 Abteilung für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Robert Rössle-Klinik, Humboldt Universität zu Berlin 5/1994 - 4/1995 und 5/1996 - 4/1997 Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Humboldt Universität zu Berlin
Facharztprüfungen	10/1995 Arzt für Chirurgie 9/1997 Arzt für Unfallchirurgie
Forschungsaufenthalt	1991/92 Laboratory of Oncology and Experimental Surgery (L.O.C.E.) Institut Jules Bordet in Brüssel, Belgien bei Prof. F. Lejeune. Forschungsstipendium der Deutschen Krebshilfe
Mitgliedschaften in Fachgesellschaften	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie European Society of Surgical Oncology EORTC-Melanoma Group
Familie	verheiratet seit 1984 4 Kinder zwischen 8 und 15 Jahren

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

....

Datum Unterschrift