

Neoadjuvante Radiochemotherapie von Weichteilsarkomen Optimierung der lokalen funktionserhaltenden Tumorkontrolle

Rolf Sauer¹, Ulrike Schuchardt¹, Werner Hohenberger², Christian Wittekind³, Thomas Papadopoulos⁴,
Gerhard G. Grabenbauer¹, Rainer Fietkau⁵

Hintergrund: Das Erreichen einer R0-Resektion bei gutem funktionellen Ergebnis und eine lokale Tumorkontrollrate von > 90% gelten bei der Therapie von Weichteilsarkomen als oberstes Ziel.

Patienten und Methode: Wegen fraglich kurativer Resektionsmöglichkeit wurden 23 Patienten mit Weichteilsarkomen (Stadium rIA: 2, rIIA: 5, IIA: 4, IIB: 2, III: 7, IV: 3), davon 16 Primär- und sieben Rezidivtumoren, einer neoadjuvanten Radiochemotherapie bis fünf Wochen vor der Operation unterzogen. Radiotherapie: akzelerierte Hyperfraktionierung, 2mal 1,5 bis 1,6 Gy/d, fünfmal wöchentlich, Pause in der dritten Woche, bis 60 bis 64 Gy/fünf Wochen (n = 18) oder bei einigen Becken- oder retroperitonealen Tumoren Normalfraktionierung mit 5mal 1,8 Gy/Woche bis 50,4 bis 69 Gy. Chemotherapie: simultan an den Tagen 1 bis 5 und 29 bis 33 1,5 g Ifosfamid/m² Körperoberfläche (KO) pro Tag unter Mesna-Prophylaxe plus 50 mg Doxorubicin/m² KO an Tag 2 und 30. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt median 26 (zwei bis 94) Monate.

Ergebnisse: 1. Die Resektion von 20/22 Patienten erfolgte R0 und je einmal RX und R2. Bei 4/21 (19%) Tumoren gab es ein Downstaging, davon einmal von T2 nach ypT1 und in drei Fällen nach ypT0. 2. Die lokale Tumorkontrolle nach R0/RX-Resektion beträgt 100%. 3. Ohne prognostischen Einfluß auf Tumorsprechen und lokale Kontrolle waren die Variablen Primärtumor vs. Rezidiv, Grading, Stadium und Geschlecht. 4. Vier zusätzliche Patienten entwickelten Fernmetastasen. Nach drei Jahren beträgt die Gesamtüberlebensrate 83%, das fernmetastasenfreie Überleben 68% und das krankheitsfreie Überleben 64%. 5. 1/22mal trat bei ungünstigem Tumorsitz eine Wundheilungsstörung auf. Therapielimitierend waren eine Leukopenie Grad 3 und 4 nach WHO bei 21/46 Chemotherapiezyklen. Eine Patientin starb daran therapiebedingt vor der geplanten Operation. 6. Das funktionelle Resultat war bei 18/22 operierten Patienten ausgezeichnet.

Schlußfolgerung: Ab Stadium IIA nach AJCC/UICC (1997) und bei allen Rezidiven wird präoperativ eine simultane Radiochemotherapie mit Ifosfamid und Doxorubicin empfohlen. Eine akzeleriert hyperfraktionierte Radiotherapie mit 60 bis 64 Gy wird dabei ohne gravierende Wundheilungsstörungen oder chronische Toxizität toleriert.

Schlüsselwörter: Akzelerierte Radiotherapie · Doxorubicin · Ifosfamid · R0-Resektion · Lokale Tumorkontrolle · NED-Überleben

Preoperative Radiochemotherapy in Soft Tissue Sarcomas for Improving Local Tumor Control and Postoperative Functional Outcome

Background: Adequate local control rates > 90% and acceptable functional results are the paramount goals in the treatment of soft-tissue sarcoma. Purpose of this paper is to evaluate response, long-term control, functional outcome and toxicity following neoadjuvant radiochemotherapy (RCT) in advanced and recurrent soft tissue sarcoma.

Patients and Methods: Between 1992 and 1998, a total of 23 patients in whom primary curative limb and function sparing surgery seemed impossible entered the study. Sixteen patients had primary and 7 patients recurrent sarcoma. The stages according to AJCC/UICC 1997 were as follows: rIA (2), rIIA (5) IIA (4), IIB (2), III (7), IV (3). RCT consisted of an accelerated split-course radiation (1.5 to 1.6 Gy twice daily, median total dose 60 Gy, range 60 to 64 Gy, break of 1 week after 30 Gy) with concomitant chemotherapy using adriamycin (50 mg/m²/d on days 2 and 30) and ifosfamide (1.5 g/m²/d on days 1 to 5, 29 to 33). Median follow-up was 26 months (range 2 to 92 months).

Results: Twenty-two patients underwent surgery with a curative (R0) resection being achieved in 20/22 (91%) patients and gross residual (R2) tumor or unclear tumor margins (RX) in 1 patient, respectively. Effective tumor-downstaging was documented in 4/22 (18%) patients (ypT0: 3 patients, ypT1: 1 patient). Long-term local tumor control after R0/RX resection remained 100%. Without prognostic impact on tumor response and local control have been the variables primary vs. recurrent tumor, grading, stage and gender. Delayed wound healing was only noted in 1/22 (5%) patients.

¹Strahlenklinik und ²Chirurgische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg, ³Institut für Pathologie der Universität Leipzig, ⁴Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, ⁵Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock.

Eingang des Manuskripts: 19. 3. 1999.
Annahme des Manuskripts: 16. 4. 1999.

Four patients developed distant metastases. Overall-, NED- and distant-metastases-free survival rates were 83%, 64% and 68%, respectively, at 3 years. Grade 3/4 neutropenia (WHO) was seen after 21/46 (46%) cycles of chemotherapy with 1 patient dying of septicemia. The functional results were good to excellent in 18/22 (82%) patients.

Conclusion: Accelerated split-course radiation with 60 to 64 Gy and concurrent chemotherapy using adriamycin/ifosfamide is a safe and effective treatment for soft tissue sarcoma. This regimen may be considered in all cases with recurrent and advanced disease not amenable to primary curative or limb sparing surgery.

Key Words: Accelerated radiotherapy · Doxorubicin · Ifosfamid · R0-resection · Local tumor control · NED survival

Weichteilsarkome sind maligne Geschwülste des Stützgewebes und der peripheren Nerven, soweit sie nicht vom Knochen (einschließlich Periost, Knochenmark und Gelenkinnenraum), vom lymphoretikulären Gewebe oder von speziellen Organen, wie Schilddrüse, Mamma, Magen-Darm-Trakt u. a., ausgehen. Mit 0,7% aller Malignome stellen sie eine onkologische Rarität dar, jedenfalls im Erwachsenenalter. Sie liegen in der Körperperipherie zwischen Periost und Epidermis, und zwar zu rund 60% an den Extremitäten, aber auch im Retroperitoneum und Mesenterium, im Mediastinum und in der Orbita [5, 13, 17, 22, 23].

Histologisch unterscheidet man etwa 30 Typen, wovon das maligne fibröse Histiocytyom (20 bis 25%), das Liposarkom (20%), das Fibrosarkom (10 bis 15%), das Leiomyosarkom (10%), das Rhabdomyosarkom (5 bis 10%) und das Synovialsarkom (5 bis 8%) die häufigsten sind. Trotz dieser Vielfalt ähnelt sich ein Großteil der Tumoren im biologischen Verhalten und zeigt Gemeinsamkeiten in Diagnostik und Therapie [7, 17, 22, 23, 28].

Weichteilsarkome wachsen lokal infiltrativ, wobei in der Regel anatomische Grenzen, wie Faszien, Knochen, Gefäß- und Nervenbahnen, anfänglich respektiert werden und sogar als Leitstrukturen dienen. Eine sogenannte Pseudokapsel um den Tumor sollte nicht mißinterpretiert werden: Sie ist regelmäßig von Tumor durchsetzt, und Tumorgewebe findet sich immer auch in der Umgebung. Nicht selten bestehen „skip lesions“, diskontinuierliche Tumorherde, unter Umständen bis zu einigen Zentimetern Entfernung vom Haupttumor, die bei der Therapieplanung berücksichtigt werden müssen [28].

Lymphknotenmetastasen sind mit 4% der Fälle selten, ebenso Fernmetastasen, die bei der üblichen Staging-Diagnostik primär nur bei 10% der Patienten auffallen [19, 22, 23]. Dabei besteht eine Abhängigkeit vom Tumortyp und vom Malignitätsgrad: Sie sind häufiger bei Rhabdomyosarkomen, Synovialsarkomen und bei Grad-3/4-Tumoren. Im übrigen haben Lymphknoten- und Fernmetastasen dasselbe prognostische Gewicht. Dem trägt das seit 1997 gültige Staging-System der AJCC und der UICC Rechnung: Lymphknotenmetastasen sowie Lungen- und andere Fernmetastasen definieren das Stadium IV.

Bei der Therapie steht die Lokaltherapie im Vordergrund. Ziel ist das Erreichen einer R0-Resektion unter Wahrung angemessener Sicherheitsabstände, die sogenannte weite lokale Exzision. Diese läßt sich jedoch häufig nicht ohne verstümmelnde Eingriffe verwirklichen, vor allem an den Extremitäten. Bei Patienten mit R0-Resektion beträgt die lokale Tumorkontrollwahrscheinlichkeit nämlich 87 bis 100%, bei

solchen mit positiven oder fraglich freien Schnitträndern aber nur 23 bis 81% [14, 15, 18, 24, 29]. Das trifft unabhängig von der Tumorgröße für Primär- und Rezidivtumoren gleichermaßen zu [24]. Unter diesen Gesichtspunkten ist die Bedeutung der prä- und postoperativen Radiochemotherapie zu sehen.

Neben dem Tumortyp, dem Malignitätsgrad und dem Resektionsstatus wurde eine Reihe weiterer Faktoren auf ihre prognostische Bedeutung untersucht. Dabei ergab sich durch eine präoperative oder adjuvante Chemotherapie bisher kein gesicherter Vorteil [26], und auch das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie war ohne prognostischen Wert [20, 21]. Enttäuschend verliefen bisher auch die Untersuchungen von molekularbiologischen Markern. Allein dem MD2M2-Gen und dem p53-Gen sowie dem PCNA scheint die weitere Aufmerksamkeit sicher zu sein. Die Überexpression von MD2M2 und von mutiertem p53 war in einer Multivariatanalyse ein prognostisch schlechtes Zeichen [8, 16]. Eine hohe PCNA-Rate korrelierte beim malignen fibrösen Histiocytyom G3 mit einem hohen Metastasierungsrisiko [10].

Ausschlaggebend für die lokale Kontrolle nach Radiotherapie ist die Dosis. 60 bis 65 Gy in konventioneller Fraktionierung werden als ausreichend betrachtet, wenn mikroskopische Tumorherde in der Umgebung der Haupttumormasse vernichtet werden sollen [9, 11, 26, 31]. Eine kleinvolumige Dosiserhöhung in besonderen Risikosituationen bleibt davon unberührt. Experimentelle Daten an einem spontanen Fibrosarkom zeigten am C3Hf/Sed-Mausmodell einen steilen Dosis-Effekt-Verlauf [30]. Diese Dose-Response-Kurve war besonders nach einfacher Tumorexzision signifikant, nach radikaler (R0-)Resektion weniger.

Vor diesem Hintergrund führen wir seit 1993 bei Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen für eine geplante R0-Resektion eine neoadjuvante Radiochemotherapie als Phase-II-Studie durch. Die akzelerierte Fraktionierung leitet sich dabei von den deutschen Ewing-Sarkom- und Weichteilsarkomstudien her [11]. Ziele sind, 1. die Voraussetzung für eine R0-Resektion auch bei großen Weichteilsarkomen zu schaffen, 2. das Ausmaß der Resektionen im Hinblick auf Funktion und Kosmetik zu begrenzen, 3. die lokale Tumorkontrolle zu optimieren und 4. die Prognose quoad vitam zu verbessern. Wegen der Einzigartigkeit dieses Vorgehens berichten wir hier erstmals und präliminär über das Behandlungsregime und die Ergebnisse.

Patientengut und Methode

Seit Mai 1993 und bis Januar 1999 erhielten 23 Patienten, 14 Männer und neun Frauen, mit einem medianen Alter von 50

Jahren (19 bis 79 Jahre) wegen eines histologisch-biopsisch gesicherten Weichteilsarkoms eine präoperative/neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT). 16 Patienten (69,6%) litten an einem Primärtumor, sieben (30,4%) an einem Lokalrezidiv nach insuffizienter Primärtherapie. Drei Patienten hatten bereits Fernmetastasen, zwei im Rahmen der Erstbehandlung, einer bei der Rezidivbehandlung. Lymphknotenmetastasen waren nicht bekannt. Details der Tumorlokalisation, der Tumorhistologie nach WHO (Typing und Grading) sowie des Tumorstadiums nach AJCC/UICC finden sich in den Tabellen 1 bis 3.

Zur Stadiengruppierung wurden alle Patienten einem CT oder einer MRT der Primärtumorregion, einer Thoraxröntgenuntersuchung, einem CT von Lunge/Mediastinum und Abdomen, einer Skelettszintigraphie und fast ausnahmslos auch einer Oberbauchsonographie unterzogen.

Die Indikation zur präoperativen/neoadjuvanten Radiochemotherapie stellten der Direktor der Chirurgischen Univer-

sitätsklinik und der Leitende Oberarzt der Strahlenklinik in einer gemeinsamen Tumorkonferenz in Anwesenheit des klinischen Pathologen. Sie ergab sich grundsätzlich – ab Stadium IIA, – bei ungünstiger Tumorlokalisation, zum Beispiel im kleinen Becken und Retroperitoneum, und – immer in der Rezidivsituation.

18/23 Patienten erhielten eine akzeleriert hyperfraktionierte Radiotherapie mit 1,5 bis 1,6 Gy/Referenzpunkt, zweimal täglich an fünf Tagen pro Woche, Pause in der dritten Behandlungswoche, bis zu einer Gesamtdosis von 60 bis 64 Gy/fünf Wochen (Abbildung 1). 5/23 Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, kleinen Becken und Retroperitoneum wurden konventionell mit 1,8 Gy, fünfmal wöchentlich, ohne Pause bis 50,4 Gy bis 69 Gy bestrahlt (Tabelle 4). Das Zielvolumen umfaßte T1-Tumoren mit einem Sicherheitsabstand von 5 bis 10 cm und T2-Tumoren mit 10 bis 15 cm in longitudinaler Richtung und mit 2 cm lateral und zur Tiefe hin; es wurde von der 90- bis 95%-Isodose umschlossen.

Patientengut	n	%
Tumorart		
Primärtumor	16	70
Rezidivtumor	7	30
Tumorlokalisation		
Oberschenkel	11	48
Oberarm	3	14
Unterschenkel	1	4
Unterarm	1	4
Glutealmuskulatur	1	4
Kleines Becken	3	14
Retroperitoneum	1	4
Bauchdecke	1	4
Nasennebenhöhlen	1	4

Tabelle 1. Primärtumoren/Rezidive und deren Lokalisation (n = 23).

Table 1. Tumor site for primary and recurrent tumors (n = 23).

	n	%
Histologischer Tumortyp		
Malignes fibröses Histiocytom	5	21
Leiomyosarkom	3	13
Synovialsarkom	3	13
Maligner peripherer Nerventumor	2	9
Myxoides Liposarkom	2	9
Rhabdomyosarkom	2	9
Nichtklassifizierbare Sarkome	6	26
Malignitätsgrad		
G1	3	13
G2	5	22
G3	8	35
Gx	7	30

Tabelle 2. Tumortypen und Malignitätsgrad (n = 23).

Table 2. Tumor typing and grading (n = 23).

	Primärtumor (n)	Rezidivtumor (n)	
cT-Kategorie			
cT1	2	5	
cT2	14	2	
AJCC/UICC-Stadium (1997)			
IA	G1/2	T1a-b* N0 M0	2
IB	G1/2	T2a** N0 M0	–
IIA	G1/2	T2b** N0 M0	8
IIB	G3/4	T1a-b* N0 M0	–
IIC	G3/4	T2a** N0 M0	–
III	G3/4	T2b** N0 M0	6
IV	Jedes G	Jedes T N1 M0	–
	Jedes G	Jedes T Jedes N M1	2

Tabelle 3. Prätherapeutische T-Kategorie und AJCC/UICC-Stadium (n = 23) *T1a = Tumor ≤ 5 cm, oberhalb der superfiziellen Faszie; T1b = Tumor ≤ 5 cm, oberhalb der superfiziellen Faszie mit Infiltration der Faszie oder unterhalb der superfiziellen Faszie; ** T2a = Tumor > 5 cm, oberhalb der superfiziellen Faszie; T2b = Tumor > 5 cm, oberhalb der superfiziellen Faszie mit Infiltration der Faszie oder unterhalb der superfiziellen Faszie).

Table 3. Pretherapeutical T-category and AJCC/UICC stage (n = 23).

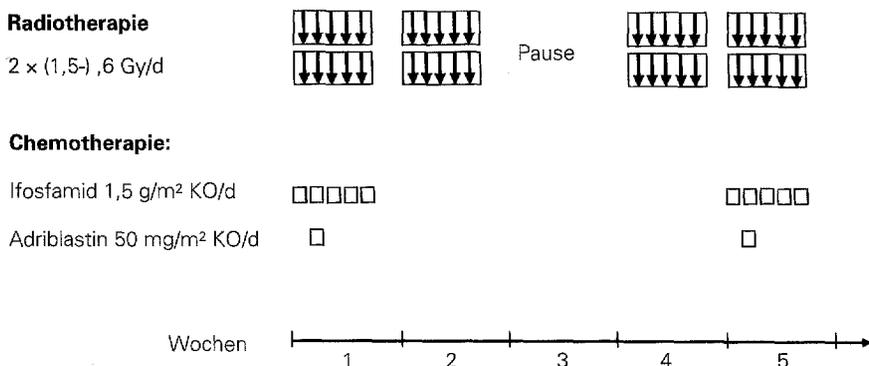


Abbildung 1. Neoadjuvante Radiochemotherapie von Weichteilsarkomen.

Figure 1. Neoadjuvant radiochemotherapy of soft tissue sarcomas.

Simultan zur Radiotherapie wurden in der ersten Woche (Tage 1 bis 5) und in der fünften Woche (Tage 29 bis 33) 1,5 g/m² Körperoberfläche (KO) Ifosfamid unter Mesna-Prophylaxe sowie an den Tagen 2 und 30 je 50 mg/m² KO Adriamycin gegeben (Abbildung 1, Tabelle 4).

Fünf Wochen nach Abschluß der Radiochemotherapie erfolgte die Operation in der Erlanger Chirurgischen Universitätsklinik. Tabelle 4 gibt die dann indizierten chirurgischen Eingriffe an. Eine 74jährige Patientin verwehrte in der Therapiepause zu Hause, erlitt aufgrund der unbehandelten Knochenmarktoxizität eine Pneumonie und verstarb therapiebedingt, ohne operiert worden zu sein.

Die Nachbeobachtungszeit, gemessen vom Zeitpunkt der Diagnose an, beträgt im Median 26 Monate (zwei bis 94 Monate). Stichtag der Analyse war der 31. 1. 1999.

Ergebnisse

Die in Tabelle 4 aufgeführten Tumoroperationen ergaben folgendes Resektionsergebnis: 20mal R0-Resektion, einmal R2-Resektion (retroperitonealer Tumor AJCC/UIICC-Stadium III), und einmal war der Schnittrand nicht beschrieben worden.

Bei 21/23 Patienten konnte die T-Kategorie im Operationspräparat nachvollzogen werden (Tabelle 5): 4/21 Patienten (19%) erlebten ein Downstaging ihrer Tumoren, davon drei nach ypT0 und einmal von T2 nach ypT1. 3/21 Tumoren (14%) waren überhaupt histologisch nicht mehr nachweisbar (zwei unklassifizierbare Sarkome, ein malignes fibröses Histiozytom). Alle anderen Resektate wiesen zum Teil starke regressive Veränderungen auf, aber keine wesentliche Größenabnahme.

In der gesamten Nachbeobachtungszeit trat bei keinem der R0/RX-resezierten Patienten ein Lokalrezidiv auf, die lokale Kontrolle war bei diesen 21 Patienten 100%. Der R2-resezierte Patient erlebte nach fünf Monaten eine Progression. Sechs der R0/RX-Fälle (27%) hatten bereits oder entwickelten im Verlauf Fernmetastasen in Lunge (4), Leber und Gehirn (1) und im Skelett (1).

Das Gesamtüberleben nach drei Jahren beträgt für alle 23 Patienten 83% (Abbildung 2), das fernmetastasenfreie Überleben für alle 22 operierten Patienten (ausschließlich der zwischen Radiochemotherapie und geplanter Operation

	n	%
Gesamtdosis der Radiotherapie		
50,4 Gy – 59,5 Gy	6	26
60 Gy	8	35
61 Gy – 69 Gy	9	39
Median: 60,5 Gy		
Applizierte Chemotherapie		
Adriamycin und Ifosfamid (2 Kurse)	19	83
Adriamycin (2 Kurse)	3	13
EVAIA (4 Kurse)	1	4
Operation nach neoadjuvanter Radiochemotherapie		
Exzision	10	44
Erweiterte Weichteilresektion	9	40
Amputation	2	8
Exartikulation	1	4
Keine Operation	1	4

Tabelle 4. Tatsächlich applizierte Dosen der Radiochemotherapie und Zusammenstellung der erfolgten chirurgischen Eingriffe.

Table 4. Actual given doses of concurrent radiochemotherapy with a synopsis of the surgical procedures.

Postoperative T-Kategorie	Prätherapeutische T-Kategorie (n)		
	cT1	cT2	Gesamt
ypT0	2	1	3
ypT1	4	1	5
ypT2	1	12	13
ypTx	0	1	1
Gesamt	7	15	22

Tabelle 5. Downstaging durch neoadjuvante Radiochemotherapie fünf Wochen nach Therapieende (n = 22).

Table 5. Downstaging 5 weeks following concurrent radiochemotherapy (n = 22).

interkurrent Verstorbenen) 68% (Abbildung 3) und das krankheitsfreie Überleben zu diesem Zeitpunkt für alle 21 R0- oder RX-resezierten Patienten 64% (Abbildung 4). Tabelle 6 enthält die korrespondierenden Daten nach ein, zwei und fünf Jahren. Die Untersuchung möglicher prognosti-

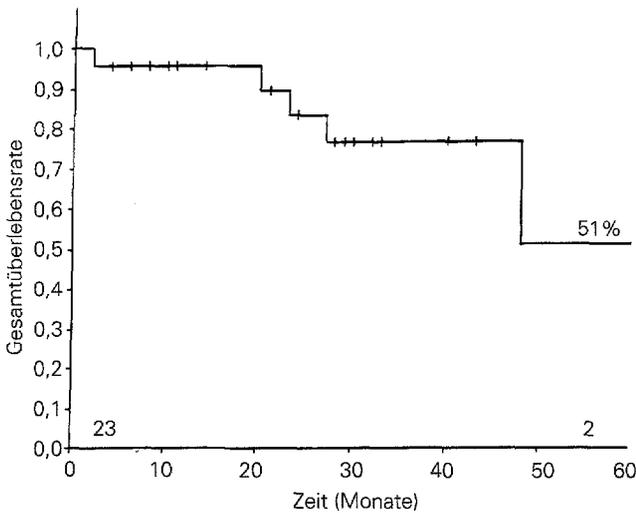


Abbildung 2. Gesamtüberleben aller 23 Patienten.
Figure 2. Overall survival of all patients (n = 23).

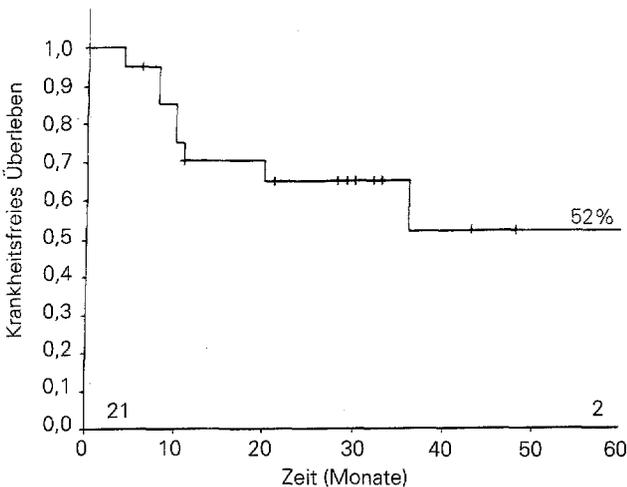


Abbildung 4. Krankheitsfreies Überleben der R0- oder RX-resezierten Patienten (n = 21).
Figure 4. NED-survival of 21 patients with R0 or RX resected tumors.

scher Variablen, wie Primärtumor versus Rezidiv, Geschlecht, Stadium I und II versus III und IV, erbrachte keine statistische Signifikanz. Nur die Patienten im Stadium IV schnitten signifikant schlechter hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ab ($p = 0,002$).

Toxizität

Insgesamt war die Toxizität dieses multimodalen Behandlungskonzeptes moderat. Tabelle 7 faßt die Daten für die Toxizität der Radiotherapie zusammen. Dabei fällt eine einzige postoperative Wundheilungsstörung auf. Es ist die selbe Patientin, die ein riesiges pararektales Leiomyosarkom mit Durchbruch ins Perineum aufwies und hyperfraktioniert akzeleriert bis > 64 Gy bestrahlt wurde. Nach der R0-Resektion bildete sich eine Nekrosehöhle, die operativ revidiert werden mußte. Die Patientin blieb lokal tu-

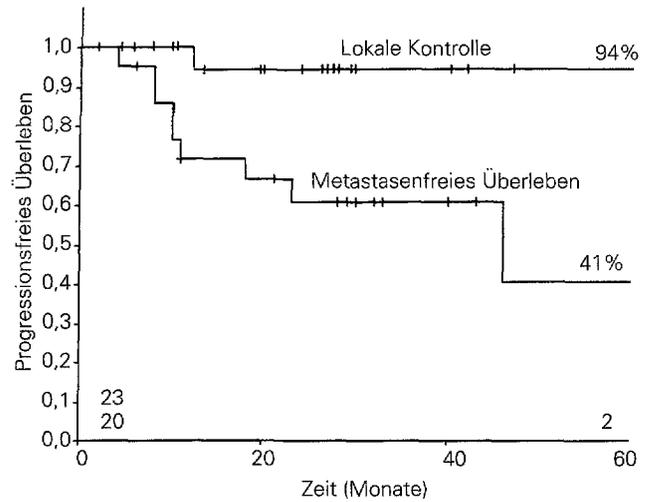


Abbildung 3. Fernmetastasen und lokalrezidivfreies Überleben aller Patienten (n = 23).
Figure 3. Distant metastases free survival and local control of all patients (n = 23).

	Überlebensraten (Standardabweichung)
Gesamtüberleben	
Nach 1 Jahr	95,6 % (± 4)
Nach 2 Jahren	83,3 % (± 9)
Nach 5 Jahren	50,1 % (± 22)
Tumorprogressionsfreies Überleben	
Nach 1 Jahr	68,5 % (± 10)
Nach 2 Jahren	58,2 % (± 11)
Nach 5 Jahren	46,7 % (± 14)
Nachbeobachtungszeit	
Median 26 (2-94) Monate	

Tabelle 6. Überlebensraten nach Kaplan-Meier.
Table 6. Survival rates according to Kaplan-Meier.

morfrei. In zwei weiteren Fällen kam es zu postoperativen Fisteln im Nahtbereich, die als übliche Operationsfolge zu werten sind.

Die geplante Chemotherapie konnte bei 21 Patienten uneingeschränkt gegeben werden. Zwei Patienten erhielten allerdings aus internistischen Gründen kein Ifosfamid, sondern nur Adriamycin. Bei zwei Patienten mußte wegen Hämatoxizität (Tabelle 8) die Ifosfamid-Dosis im zweiten Kurs reduziert werden. Therapielimitierend erwies sich einzig die zum Teil ausgeprägte Leukopenie Grad 3/4 nach WHO, die bei 21/46 Kursen auftrat und elfmal die Patienten G-CSF-pflichtig machte (Tabelle 8). Sechs Patienten entwickelten eine febrile Neutropenie, bei denen einmal eine Pneumonie radiologisch gesichert wurde; sie führte durch unzureichende Betreuung zu Hause, im Intervall zwischen Radiochemo-

Toxizität		n	%
Akute Toxizität (bei 23 Pat.)			
Haut/Schleimhaut	WHO Grad 3	5	22
	WHO Grad 4	1	4
Postoperative Wundheilungsstörung		1	4
Alopezie	RTOG Grad 3	23	100
Chronische Toxizität (bei 18/22 Pat.)			
Perineales Ulkus (operative Revision erforderlich)		1	5
Lymphödem	(WHO Grad 2 und 3)	5	23
Fibrose	EORTC/WHO Grad 1	0	0
	EORTC/WHO Grad 2	13	59
	EORTC/WHO Grad 3	4	18
	EORTC/WHO Grad 4	1	5

Tabelle 7. Akute und chronische Toxizität der Radiochemotherapie ohne Hämatotoxizität.

Table 7. Acute and late toxicity of radiochemotherapy without hematotoxicity.

		n	%
Anämie			
9,5–10,9 g/dl	WHO Grad 1	8	17
	WHO Grad 2	10	22
Leukozytopenie			
3 000–3 900 mm ³	WHO Grad 1	3	7
	WHO Grad 2	7	15
2 000–2 900 mm ³			
1 000–1 900 mm ³	WHO Grad 3	10	22
< 1 000 mm ³	WHO Grad 4	11	24
Thrombozytopenie			
75 000–99 000 mm ³	WHO Grad 1	1	2
	WHO Grad 2	0	0
50 000–74 000 mm ³			
25 000–49 000 mm ³	WHO Grad 3	2	4
< 25 000 mm ³	WHO Grad 4	1	2
Febrile Neutropenie		5	11
Pneumonie (letal)		1	2
Therapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren erforderlich		11	24

Tabelle 8. Akuttoxizität der Chemotherapie (bezogen auf 46 Kurse bei 23 Patienten).

Table 8. Acute toxicity following chemotherapy (referring to 46 courses in 23 patients).

rapie und Operation, zum Tode. Weitere therapiebedingte Todesfälle ereigneten sich nicht.

Diskussion

Es wird erstmals über eine neoadjuvante, adriamycinhaltige, simultane Radiochemotherapie bei Weichteilsarkomen berichtet, bei der die Strahlendosis deutlich über 40 Gy lag, nämlich bei 50 bis 69 Gy (median 60 Gy). Alle Patienten hatten wegen Tumorgröße oder Malignitätsgrad 3/4 oder Rezidivsituation ein hohes lokales Rezidivrisiko und wären primär nicht oder nur mit dem Preis großer mutilierender Operationen R0-resektabel gewesen.

Ein vom Grundsatz ähnlicher Ansatz ist den Autoren nur aus dem Massachusetts General Hospital (MGH) Connective Tissue Oncology Center in Boston bekannt (I. J. Spiro und H. D. Suit, ASTRO Refresher Course, Phoenix AZ, 1998). Grad-2/3-Sarkome der Extremitäten von > 8 cm Größe wurden dort präoperativ mit drei Zyklen MAID (Mesna, Adriamycin, Ifosfamid und DTIC) behandelt, intermittierend gefolgt von zwei

Kursen Radiotherapie zu elfmal 2 Gy bis 44 Gy Gesamtdosis, dann Tumorsektion drei Wochen nach dem letzten MAID-Zyklus, postoperativ drei weitere MAID-Zyklen und im Falle einer R1- oder R2-Resektion ein Strahlentherapie-Boost von 16 Gy. Die lokale Kontrolle bei etwa 20 Patienten ohne Fernmetastasen, die median 13 Monate (zwölf bis 76 Monate) nachbeobachtet worden waren, betrug 100%, das fernmetastasenfreie Überleben 67% und das Gesamtüberleben 95%, jeweils projiziert auf fünf Jahre. Ein Vergleich der Erlanger und Bostoner Behandlungsergebnisse ist wegen der jeweils noch kleinen Fallzahl und der kurzen medianen Nachbeobachtungsdauer nicht statthaft. Die Toxizität des Bostoner Protokolls scheint jedoch beträchtlich höher zu sein, weshalb – im Gegensatz zu uns – die Kollegen von der simultanen Applikation von Doxorubicin zur Strahlentherapie abraten und die Strahlendosis um > 10% gegenüber einer alleinigen präoperativen Radiotherapie reduzieren.

Immerhin scheint uns der präoperative Ansatz durch Literaturmitteilungen gesichert zu sein. In einer Analyse des MGH an insgesamt 218 Patienten mit primären Weichteilsarkomen

schnitt bei einer Tumorgröße von > 50 ml die präoperative Radiotherapie mit lokalen Kontrollraten von – je nach Tumorgröße – 79 bis 100% signifikant besser ab als die postoperative Strahlentherapie, nach der die lokalen Kontrollraten zwischen 50 und 83% lagen. Ähnlich befriedigende Ergebnisse mit der präoperativen Bestrahlung teilten Barkley et al. [2] vom M. D. Anderson Hospital an 110 Patienten und Brant et al. [4] von der Universität von Florida an 60 Patienten mit. Nur Cheng et al. [6] fanden bei ihrer ebenfalls retrospektiven Analyse von 112 Patientendaten keinen signifikanten Vorteil der prä- gegenüber der postoperativen Bestrahlung hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle.

Eine neoadjuvante Chemotherapie ohne Strahlentherapie scheint keine ernsthafte Konkurrenz zur neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Weichteilsarkomen zu sein, wenn das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs reduziert und gleichzeitig durch Erhöhung der Rate an R0-Resektion die lokale Tumorkontrolle verbessert werden soll. Die anfängliche Aussage von Pezzi et al. [20], daß das histologische Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie ein Prädiktor für das Langzeitüberleben sei, konnte von Pisters et al. [21] vom M. D. Anderson Hospital nicht bestätigt werden. Dort waren in einer Serie von 78 Patienten im Stadium III bei Respondern und Nonrespondern auf eine Chemotherapie mit Doxorubicin die lokalen und systemischen Kontrollraten gleich.

Trotzdem scheinen die Patienten mit Weichteilsarkom marginal von einer adjuvanten Chemotherapie zu profitieren, und zwar hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und krankheitsfreien Überlebens [26]. Dieser Effekt schlägt sich in den meisten Chemotherapiestudien nicht eindeutig nieder, zeigte sich aber in der Sarcoma Meta Analysis Collaboration Study aus dem Jahre 1997 [25]. Diese vom Medical Research Cancer Trial Office unterstützte Metaanalyse von 1 568 Patienten, die in 14 klinischen Studien mit einer doxorubicinhaltenen adjuvanten Chemotherapie mit und ohne Strahlentherapie behandelt worden waren, erbrachte durch die Chemotherapie einen absoluten Vorteil von 6% bei lokaler Kontrolle und rezidivfreiem Gesamtüberleben. Hingegen fand sich in der EORTC-Studie [3] kein Überlebensgewinn für die mit CYVADIC adjuvant behandelten Patienten. Nur die Verminderung der Lokalrezidivrate war dafür ausschlaggebend, daß im rezidivfreien Überleben ein Vorteil für die chemotherapierten Patienten herauskam. Wohl auch wegen dieser Studie scheint CYVADIC als Chemotherapie von Weichteilsarkomen heute obsolet zu sein.

Literatur

1. Antman K, Crowley J, Balcerzak P, et al. An intergroup phase III randomized study of Doxorubicin and Dacarbazine with or without Ifosfamide and Mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1276–85.
2. Barkley HT, Martin RG, Romsdahl MM, et al. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1988;14:693–9.
3. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma-reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1137–49.
4. Brant TA, Parsons JT, Marcus RB, et al. Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:899–906.
5. Cancer Statistics 1997. Ca-A Cancer Journal for Clinicians. *Am Cancer Soc Jan/Febr 1997*;Vol 1.
6. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, et al. Soft tissue sarcoma: Preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996;61:90–9.
7. Coindre JM, Terrier P, Bul NB, 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;14:869–77.
8. Cordon-Cardo C, Latres E, Drobnjak M, et al. Molecular abnormalities of *mdm2* and *p53* genes in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1994;54:794–9.
9. Dinges S, Budach V, Budach W, et al. Lokalrezidive im Erwachsenenalter: Eine retrospektive Analyse prognostischer Faktoren in 102 Fällen nach Chirurgie und Strahlentherapie. *Strahlenther Onkol* 1996;172:106–7.
10. Dreinhofer KE, Akerman M, Willen H, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in high-grade prognostic value in 48 patients. *Int J Cancer* 1994;59:379–82.
11. Dunst J, Sauer R. Therapie des Ewing-Sarkoms. *Strahlenther Onkol* 1993;169:695–703.
12. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, et al. Randomized comparison of Doxorubicin alone versus Ifosfamide plus Doxorubicin or Mitomycin, Doxorubicin, and Cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269–75.

13. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. St. Louis-Toronto-London: CV Mosby, 1983.
14. Fagundes HM, Lai PP, Dehner LP, et al. Postoperative radiotherapy for malignant fibrous histiocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:615-9.
15. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 1993;72:1230-8.
16. Kawai A, Noguchi M, Beppu Y, et al. Nuclear immunoreaction of p53 protein in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994;73:2499-505.
17. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, et al. Adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 1987;205:349-59.
18. LeVay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1091-9.
19. Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987;60:1800-8.
20. Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL, et al. Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. *Ann Surg* 1990;211:476-80.
21. Pisters PW, Patel SR, Varma DG, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIB extremity soft tissue sarcoma: long-term results from a single institution. *J Clin Oncol* 1997;15:3481-7.
22. Rydholm A, Berg NO. Prognosis for soft tissue sarcoma in the locomotor system. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1984;92:375-86.
23. Rydholm A, Berg NO, Gullberg B, et al. Epidemiology of soft-tissue sarcoma in the locomotor system. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1984;92:363-74.
24. Sadoski C, Suit H, Rosenberg A, et al. Preoperative radiation, surgical margins and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 1993;52:223-30.
25. Sarcoma Meta-Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997;350:1647-54.
26. Sauer H. Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen? *Strahlenther Onkol* 1995;171:185-94.
27. Stuschke M. Stellenwert der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei undifferenzierten Weichteilsarkomen. *Strahlenther Onkol* 1994;170:480-3.
28. Suit HD. Tumors of the connective and supportive tissues. *Radiother Oncol* 1995;34:93-104.
29. Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994;73:1652-9.
30. Todoroki T, Suit HD. Therapeutic advantage in pre-operative single dose radiation combined with conservative and radical surgery in different size murine fibrosarcomas. *J Surg Oncol* 1985;29:207-15.
31. Wagner W, Willich N, Rube C et al. Behandlungsergebnisse bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. *Strahlenther Onkol* 1994;170:91-9.
32. Yang JC, Chang AE, Baker AR, 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;16:197-203.

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. Rolf Sauer, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität, Universitätsstraße 27, D-91054 Erlangen, Telefon (+49/9131) 853-3405, Fax -9335.