

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
— Radioonkologie —
Universitätsklinikum
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
— Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich —

**Intra-/perioperative Brachytherapie
mittels Flab-Bestrahlungstechnik**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Distelmaier, Bernd

aus Bonn

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. S. Könemann
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Harges

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2008

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
— Radioonkologie —
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
— Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich —

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. S. Könemann
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Harges

Zusammenfassung
Intra-/perioperative Brachytherapie mittels Flab-Bestrahlungstechnik

Distelmaier, Bernd

Diese retrospektive Arbeit befasst sich mit Tumorpatienten unterschiedlicher Entitäten, die im Zeitraum von 1992 bis 2003 in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie — Radioonkologie — am Universitätsklinikum Münster eine Brachytherapie mittels Flab erhalten haben. Therapiert wurden vorwiegend Weichteilsarkome und Ewingsarkome. Die intraoperative bzw. perioperative Brachytherapie ist ein Verfahren bei dem zwei bewährte onkologische Therapieformen kombiniert werden: Die Chirurgie und die Strahlentherapie. Nach der Resektion des Tumors wird ein flexibler Kunststoffapplikator, der sogenannte Flab, in direkter Nähe des resezierten oder marginal resezierten Tumors implantiert. Über Applikationskanäle kann nun mittels „High-Dose-Rate-“ (HDR-) Afterloading eine lokale Bestrahlung des Tumorbettes erfolgen. In der vorliegenden Studie wurde das Verfahren meist ergänzend zu einer Teletherapie als Boost-Behandlung oder bei bereits vorbestrahlten, rezidierten Patienten angewandt. Der Patientenstamm bestand aus 78 Personen, von denen 4 Patienten mangels ausreichender Nachbeobachtungsdaten von der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Patienten waren bei der Flab-Einlage im Mittel 35.7 ± 20.9 Jahre alt. Der jüngste Patient war 5 Jahre, der älteste 80. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei 3.5 Jahren. 36 Patienten (49%) waren beim letzten Kontrolltermin rezidivfrei, 14 hatten lokale Rezidive, 15 systemische und 9 sowohl lokale, als auch systemische. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug somit in dem vorliegenden selektierten Hochrisikokollektiv 64 % und die Tumor spezifische Überlebensrate 55 %. Bei 8 % der Patienten kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Flab-Bestrahlung und bei 23 % war aufgrund von Nebenwirkungen im Anschluss eine Revision notwendig. Bei den Nebenwirkungen handelte es sich überwiegend um Nervschädigungen und Wundheilstörungen. Zusammenfassend kann man sagen, dass das Verfahren eine vielversprechende Technik ist, bei akzeptablen Nebenwirkungen und einer guten Durchführbarkeit für ein selektiertes Hochrisikokollektiv die lokale Kontrollrate zu verbessern. Die HDR-Brachytherapie scheint jedoch nicht dazu geeignet, die perkutane Bestrahlung komplett zu ersetzen. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die zukünftige Rolle des vorgestellten Verfahrens abschließend beurteilen zu können.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2008

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
2	Material, Methoden und Patienten	11
2.1	Intra-/perioperative High-Dose-Rate (HDR) Brachytherapie mittels Flab-Bestrahlungstechnik	11
2.2	Datenerhebung	14
2.3	Statistische Methoden	15
2.4	Patientenkollektiv	18
2.4.1	Demographische Daten	18
2.4.2	Befund.....	19
2.4.3	Chirurgische Therapie.....	21
2.4.4	Flab Behandlung.....	22
2.4.5	Perkutane Radiatio.....	26
2.4.6	Chemotherapie	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Lokale Kontrolle	30
3.1.1	Flab-Behandlung und lokale Kontrolle	32
3.1.2	Fraktionen und Rezidivfreiheitsrate.....	33
3.1.3	Operation und Rezidiv.....	37
3.1.4	Demographie und Rezidiv	40
3.1.5	Erstbefund und lokale Kontrolle	41
3.1.6	Multivariate Rezidivfreiheit	43
3.2	Outcome.....	45
3.2.1	Flab-Behandlung und Outcome	46
3.2.2	Erstbefund und Outcome	47
3.2.3	Operation und Outcome.....	48
3.2.4	Multivariate Überlebensstatistik	49
3.3	Nebenwirkungen	50
3.3.1	Flab-Behandlung und Nebenwirkungen	52
3.3.2	Perkutane Radiatio und Nebenwirkungen.....	53
3.3.3	Befund und Nebenwirkungen.....	54
4	Diskussion	55
5	Schlussfolgerung	61
6	Abbildungsverzeichnis	62
7	Tabellenverzeichnis	64
8	Literaturverzeichnis	68

Danksagung
Curriculum Vitae
Anhang

Abkürzungsverzeichnis

CR	komplette Remission
CT	Computer-Tomographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FLAB	Applikator zur intra- und perioperativen Radiatio mittels HDR-Brachytherapie
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie/Onkologie
HDR	Hoch-Dosis-Rate
IORT	Intraoperative Radiotherapie
OP	Operation
UICC	Union internationale contre le cancer
UKM	Universitätsklinikum Münster

1 Einleitung

Tumorerkrankungen sind nach Herz-Kreislaufkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Dennoch ist längst nicht jeder Tumorverlauf tödlich. Die Früherkennung und eine adäquate Therapie sind für die weitere Prognose von entscheidender Bedeutung. Die vier Hauptsäulen der Behandlung sind: Operation, Chemo-, Strahlen- und Hormontherapie. Die Wahl der Therapieform ist zum einen vom aufgetretenen Tumor (Histologie, Grading, Größe, Metastasierung, usw.) und zum anderen vom Zustand des Patienten (Alter, eventuell zusätzliche Erkrankungen, usw.) abhängig. In der vorliegenden Studie bestand das Kollektiv vorwiegend aus Weichteilsarkomen und Ewingsarkomen. Zudem traten im untersuchten Kollektiv vereinzelt aggressive Fibromatosen, Adenokarzinome, neuroendokrine Karzinome und Chondrosarkome auf. Bei Weichteilsarkomen handelt es sich um maligne Neoplasien des extraskeletalen Gewebes. Sie sind mesodermaler oder selten auch neuroektodermaler Abstammung und nehmen ihren Ausgang meist von mesenchymalem Gewebe, wie dem Binde- und Stützgewebe. Dieser heterogenen Gruppe gehören mehr als 150 verschiedene Formen von Weichteiltumoren an. In der hier vorliegenden Untersuchung kann man die folgenden aufgetretenen Entitäten der Gruppe der Weichteilsarkome zuordnen: Fibrosarkome (n=2), Leiomyosarkome (n=3), Liposarkome (n=6), Hämangioperizytom (n=1), Malignes fibröses Histiocytom (MFH) (n=16), Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST, Malignes Schwannom) (n=4), Rhabdomyosarkome (n=3), Synovialsarkome (n=1). Die Inzidenz von Weichteilsarkomen ist sehr selten und beträgt ca. 2 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr. Generell können die Sarkome in jedem Lebensalter auftreten, wobei der Altersgipfel im 6. Dezennium liegt und Männer etwas häufiger betroffen sind [19,57]. Die Primärlokalisation der Weichteilsarkome liegt vor allem im Gebiet der unteren Extremitäten [57]. Die Ätiologie ist noch nicht zur Gänze geklärt. Potentiell ätiologische Faktoren sind jedoch chemische Noxen, wie Asbest und Dioxin [66,90] und die Einwirkung radioaktiver Strahlung durch beispielsweise eine vorausgegangene Strahlenbehandlung eines anderen Tumorleidens [59,91]. Die schmerzlosen Raumforderungen breiten sich im

Weichgewebe entlang präformierter Strukturen (Muskeln, Faszien, Nerven-Gefäßbündel) aus. Die Symptome sind meist unspezifisch, wie Lymphknotenschwellungen, lokale Entzündungszeichen (Rötung, Schwellung, Überwärmung), Nachtschweiß und Blässe. Die häufigste Sekundärmanifestation ist mit 50% die Lunge. Die Ausbreitung verläuft dabei fast immer hämatogen und nur selten lymphogen [15,81,93]. Die Überlebensprognose und das Auftreten von Rezidiven werden von der Tumorgröße und dem histologischen Grading des Primärtumors beeinflusst. Auch Vorausgegangene Lokalrezidive und das Alter des Patienten wirken sich auf die Rezidiv-Prognose aus [32,41,68,22,52,53]. Ziel der Behandlung ist es unter möglichst geringer Funktionseinschränkung den Tumor chirurgisch zu extirpieren. Eine (neo-)adjuvante Chemotherapie wird hierbei nicht generell empfohlen, sondern erfolgt lediglich bei Hochrisikopatienten. Im Anschluss an den chirurgischen Eingriff ist zumeist eine Nachbestrahlung indiziert.

Bei den Ewing-Sarkomen handelt es sich um Knochentumore. Zur Ewing-Sarkom-Gruppe gehören das Ewing-Sarkom im engeren Sinne, das atypische Ewing-Sarkom, der periphere (primitive) neuroektodermale Tumor (PNET), der Askin-Tumor der Brustwand und das periphere Neuroepitheliom [80]. Es wurden zwischen dem Ewing-Sarkom und dem Neuroblastom Gemeinsamkeiten entdeckt, die den Tumor der Familie der PNET (primitive neuroektodermale Tumoren, klein-, blau-, rundzellige Tumoren) zuordnen. Sein Name geht auf James Ewing zurück, der 1921 als erster diese Erkrankung näher beschrieb. Der Tumor ist hoch maligne und entsteht aus entarteten primitiven neuroektodermalen Zellen (= unreifen Vorläuferzellen von Nervenzellen). Somit gehören Ewing Sarkome zu den primitiven, bösartigen, soliden Tumoren. In der Studie trat der Tumor bei 30 Patienten auf. Eine Metastasierung erfolgt frühzeitig hämatogen, wobei in erster Linie die Lunge betroffen ist und erst dann das Skelett. Die Behandlung erfolgt in einigen europäischen Ländern nach der EURO-E.W.I.N.G.-99 -Studie (*EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups Ewing Tumour Studies 1999*), die in der Klinik für Kinderheilkunde Pädiatrische Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum Münster koordiniert wird. Vorgängerstudie war das EICESS 92 Protokoll. Ca. 70 % der Patienten

mit Ewing-Sarkomen/PNET sind jünger als 20 Jahre bei Diagnosestellung und ca. 50 % erkranken zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr [36,42]. Das Ewing-Sarkom ist meist am wachsenden Skelett lokalisiert [82]. Hierbei bevorzugt es vor allem den Schaft und die Metaphysen der langen Röhrenknochen. Weiterer Sitz sind flache Knochen, wie Becken, Skapula und Rippen. Zumeist bleiben die Ewingsarkome nicht auf den Knochen beschränkt, sondern breiten sich zudem in das umliegende Weichgewebe aus. Die Entstehung der Ewingsarkome ist nicht zur Gänze geklärt. Ein signifikanter Anstieg liegt jedoch bei familiär bedingten Skelettanomalien und bei Neugeborenen mit einem Retinoblastom vor. Des Weiteren ist bekannt, dass 95% aller erkrankten Patienten eine Veränderung auf dem Chromosom 22 aufweisen [98]. Erste Anzeichen sind meist eine Schwellung und eine Überwärmung der Region über einen längeren Zeitraum. Der raumfordernde knöcherne Prozess führt zu lokalisierten oder auch generalisierten Schmerzen, die durch Überbelastung oder kleine Traumen ausgelöst werden können. Auch eine ungewollte Gewichtsabnahme ist ein unspezifischer Hinweis. Erreicht der Tumor eine gewisse Größe, treten auch febrile Episoden auf. Symptome wie Leukozytosen, Fieber, Anämie und erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit können bei Fehlinterpretation des radiologischen Bildes fälschlicherweise zur Diagnose einer Osteomyelitis führen. Zum Diagnosezeitpunkt ist in der Mehrzahl der Fälle der Kortex bereits durchbrochen und es kommt zur Abhebung des Periosts. Durch die Anlagerung von reaktivem neuem Knochen bilden sich multiple Periostlagen, die sich für das röntgenologische charakteristische Zwiebelschalenmuster verantwortlich zeigen. Laut der WHO-Definition ist das Ewingsarkom ein maligner Tumor mit einförmiger histologischer Struktur aus dicht gepackten, kleinen Zellen mit runden Kernen, aber ohne scharfe Zytoplasmagrenzen und ohne prominente Nukleoli. Oft wird das Tumorgewebe durch fibröse Septen gegliedert [83]. Beim PNET ist lichtmikroskopisch, immunhistochemisch und/oder elektronenmikroskopisch eine neuroektodermale Differenzierung nachweisbar — beim Ewing-Sarkom dagegen nicht [98]. Beide sind jedoch den klein-blau-rundzelligen Tumoren zuzuordnen. Die Chance rezidivfrei zu bleiben ist von der Länge des krankheitsfreien Intervalls abhängig. Das heißt, je kürzer das Intervall, desto ungünstiger die Prognose. Eine engli-

sche Studie gibt das mediane Überleben mit 14 Monaten an [86]. Die lokale Kontrollrate konnte im Lauf der Zeit wesentlich verbessert werden. Sie stieg von 50% in CESS 81 auf 86% in CESS 86. Bei der CESS 86 Studie wurden 14% Lokalrezidive und 16% Fernmetastasen ermittelt [29]. Beeinflusst wird die Prognose vor allem von der Primärtumorlokalisation, der Primärtumorgröße, dem histologischen Ansprechen und der Metastasierung (ossär < pulmonal). In der Therapie des Ewing-Sarkoms ist die Strahlenbehandlung sowohl für die Primärtumorlokalisation als auch in der Behandlung von Lungenmetastasen ein fester Bestandteil aktueller Behandlungsprotokolle, während Osteosarkome primär chemotherapeutisch - chirurgisch bzw. alleinig durch Resektion behandelt werden. Die Strahlentherapie kommt hier nur im Ausnahmefall zum Einsatz. Die Therapie der Ewingsarkome beginnt, auf Grund der hohen Rate okkultester meist pulmonaler Metastasen, mit einer aggressiven Polychemotherapie im Rahmen kooperativer Studien, wie dem EuroEwing99 Protokoll. Die Lokaltherapie besteht aus einem operativen und radiotherapeutischen Verfahren. Die Nachbehandlung besteht immer aus einer Chemo- und meist aus einer Strahlentherapie. Hierbei ist zu beachten, dass das Ewing Sarkom im Vergleich zum Osteosarkom wesentlich strahlensensibler ist. Bei alleiniger chirurgischer Therapie haben die erkrankten Patienten eine infauste Prognose. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei nur etwa 8,5% [11]. Trotzdem ist die Tumorresektion im Therapieablauf der wichtigste Pfeiler.

Ebenso wie das Ewingsarkom ist auch das im Kollektiv aufgetretene Chondrosarkom ein Knochentumor und besitzt histologisch ähnliche Strukturen. Chondrosarkome treten am häufigsten zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt auf und machen ca. 10% aller malignen Knochentumoren aus. In der vorliegenden Untersuchung trat es nur einmal auf. Bevorzugte Lokalisation (ca. 70%) ist das Becken. Nicht zu verwechseln ist das Chondrosarkom mit dem chondroplastischen Osteosarkom. Für die operative Behandlung stellt das Chondrosarkom eine besondere Herausforderung dar, da es bisher kein adäquates Chemotherapieschema gibt und für die Strahlentherapie nur begrenzt positive Erfahrungen mit hochenergetischer Radiatio vorliegen. Ausschlaggebend für die Prognose des Chondrosarkoms ist eine optimale weite bzw. radika-

le Resektionstechnik, der Grad der Malignität sowie die Lokalisation des Tumors. Aufgrund der Rezidivhäufigkeit nach Operationen, sind auch bei primären GI/II-Tumoren große chirurgische Eingriffe gerechtfertigt. Ziel ist es die Region möglichst definitiv tumorfrei zu machen, um damit einem Lokalrezidiv vorzubeugen. Die radikale Schnittführung stellt sich bei einer Lokalisation im Bereich der Wirbelsäule als besonders problematisch dar. Bei adäquater Resektion kann mit einer Heilung von 40-60% gerechnet werden, wenn nicht bereits Metastasen bestehen. Es müssen bei der Behandlung die auch für das Osteosarkom geltenden Therapieprotokolle eingehalten werden [23]. Bei der aggressiven Fibromatose gilt zu beachten, dass es sich um ein "bindegewebiges Proliferat" handelt, dass bezüglich seines biologischen Verhaltens zwischen benignen fibrösen Läsionen und den Fibrosarkomen steht. Sie neigt zu Rezidiven, metastasiert jedoch extrem selten. Ihre Rezidivneigung und das lokal infiltrierende Wachstum grenzen sie von den benignen Tumoren ab. Die fehlende Metastasenbildung unterscheidet sie von den Sarkomen. Die Ätiologie der Fibromatose ist noch unbekannt, scheint jedoch durch Bestrahlung (Strahlenfibromatose) oder Vernarbung (Narbenfibromatose) begünstigt zu werden. In dem Patientekollektiv war diese Tumorentität 8-mal vertreten.

Bei der Gruppe der Karzinome handelt es sich um bösartige Tumore, die in den Epithelgeweben entstehen, z.B. in der Haut, oder den Schleimhäuten. 80-90% aller bösartigen Tumore sind Karzinome. In der vorliegenden Untersuchung traten das Adenokarzinom (n=4) und das neuroendokrine Karzinom (n=1) auf. Das Adenokarzinom ahmt drüsiges Gewebe nach und tritt u.a. in der Lunge, der Mundschleimhaut, im Magen, im Darm oder auch der Prostata auf. Das neuroendokrine Karzinom ist eine Neoplasie des disseminierten neuroendokrinen Zellsystems im Magen-Darm-Trakt. Erst seit der WHO-Klassifikation 2000 wird diese Bezeichnung anstatt des Begriffs Karzinoid benutzt. Die Bezeichnung neuroendokrin geht auf die phänotypische Verwandtschaft mit neuronalen Zellen bezüglich der Expression bestimmter Proteine zurück. Die aufgetretenen Karzinome waren u.a. im Rektum lokalisiert. Die operative Therapie ist hierbei die wichtigste Behandlungsform und sollte wenn möglich en bloc erfolgen. Bei der

Strahlentherapie sind die in dieser Region vorliegenden strahlensensiblen Strukturen zu berücksichtigen [49].

In vielen Fällen ist es sinnvoll, mit einem multimodalen, interdisziplinären Therapiekonzept zu arbeiten. Die Behandlung besteht aus einer Kombination unterschiedlicher Therapieformen, wie z.B. der chirurgischen Intervention und der adjuvanten Strahlentherapie [13,38,54,73]. Unter kurativer Intention versteht man die vollständige Tumorexstirpation (R0-Resektion) mit möglichst geringer Funktionseinschränkung. Da Sarkome Pseudokapseln ausbilden ist es besonders wichtig, dass eine weite Resektion durchgeführt wird [68,106]. Beim chirurgischen Vorgehen gilt dabei zu beachten, dass sowohl Pseudokapsel als auch Tumor unverletzt bleiben, da ansonsten eine drastische Verschlechterung der Prognose eintritt [64]. Bei der Behandlung mit Strahlen muss die nur mäßige Strahlensensibilität von Weichteilsarkomen berücksichtigt werden. Aus diesem Grund ist die chirurgische Therapie bei diesen auch stets erstrangig. Trotzdem zeigt die postoperative Bestrahlung nach weiter Resektion in vielen Studien bei G3/4 Tumoren eine Reduktion der Lokalrezidivrate [71,102]. Die 5-Jahres-Kontrollrate liegt bei diesem Vorgehen bei 70-100%. Dem gegenüber stehen 50% beim nicht bestrahlten Kollektiv [96,102]. Auch ein Anstieg des Gesamtüberlebens konnte in Studien nachgewiesen werden [55]. Die präoperative Bestrahlung ist zwar umstritten, jedoch in den Studien noch vorgesehen. Analysen zu prä- vs. postoperativ zeigen in Bezug auf die Überlebensrate keinen relevanten Unterschied. Die Bestrahlung prä-OP hat jedoch anscheinend mehr OP-Komplikationen zur Folge und ist daher aktuell schon wieder umstritten. Sie wird jedoch gelegentlich als Möglichkeit genutzt, eine extremitätenerhaltende Resektion durchzuführen. Der Tumor wird also präoperativ soweit verkleinert, dass eine radikale Resektion vermieden werden kann [95]. Bei G1-Weichteilsarkomen lag die 5-Jahres-Überlebensrate in einer Studie von Peiper bei 80-95%, bei G2-Tumoren bei 50 bis 70 % und bei G3-Tumoren bei 20 bis 40 % [67]. Bei den Sarkomen handelte es sich um Erstmanifestationen und das mittlere Follow Up betrug 35 Monate. Bei einer Tumorgroße unter 5 cm betrug die Rate 84%, bei 5 – 10 cm 70% und bei 10 – 15 cm 50% [78]. Es liegen auch Studien vor, nach denen die Prognose von Weichteilsarkomen der Extremitäten

nach Resektion und postoperativer Strahlentherapie deutlich besser ist [94]. Bei dem Gesamtspektrum der Patienten mit Weichteilsarkomen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 50 und 84% [16,28,68,70,72,102,103]. Laut aktueller Veröffentlichungen [8,71] sind die Weichteilsarkome zu ca. 50 % an den Extremitäten und zu ca. 40 % am Rumpf lokalisiert.

Die Strahlentherapie besitzt als prä- bzw. postoperative Bestrahlung oder bei der Behandlung inoperabler Weichteil- oder Ewing-Tumore einen hohen Stellenwert. Beim Einsatz von Strahlen zur Bekämpfung von Tumorzellen ist allerdings stets das gesunde Gewebe zu berücksichtigen. Es gilt möglichst die Zerstörung der Tumorzellen zu erreichen und die umliegenden Strukturen zu schonen. Dabei ist die individuelle Strahlenempfindlichkeit eines Gewebes abhängig von seiner Proliferationsrate und seinem morphologischen Differenzierungsgrad [10]. Aus diesem Grund ist die Tumorlokalisation in vielen Fällen der dosislimitierende Faktor der Bestrahlung. Kritisch wird der Einsatz in Regionen, in denen strahlenempfindliche Gewebe und Organe in unmittelbarer Nähe zum Tumor liegen. Dies ist oft im Retroperitoneum, dem Thorax oder auch der Kopf-Hals-Region der Fall. Gerade im Retroperitoneum ist zu beachten, dass die Grenzdosis des Dün- und Dickdarms nicht überschritten wird. Man kann zwischen akuten Nebenwirkungen, die während der Strahlentherapie auftreten, und Spätfolgen, die erst nach Wochen oder Monaten auftreten, unterscheiden. Beeinflusst werden die Nebenwirkungen vor allem von der Höhe der applizierten Strahlendosis, der Fraktionierung, der Größe des bestrahlten Volumens und der Tumorlokalisation. Als akute Symptome sind ein reduzierter Allgemeinzustand, Erytheme, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö beschrieben. Selten treten Spätfolgen wie ausgeprägte Fibrosen, Lymphödeme, Hautulzerationen und reduzierte Beweglichkeit von Extremitäten auf. Den Symptomen kann zum Teil durch eine krankengymnastische Therapie entgegengewirkt werden. Nebenwirkungen im Bereich der Weichteile manifestieren sich meist akut als Ödeme und nachfolgend dann als Fibrose. Diese können zur Schwächung der Muskulatur, Gelenkkontrakturen, Bewegungseinschränkungen und Lymphödemem führen. Im Knochen können Osteoradionekrosen mit oder ohne Sequesterbildung, Schmerzen und Frakturen auftreten. Sowohl Gelenke als auch Anteile der Knochenzirkum-

ferenz sollten, wenn möglich, vor Hochdosisbereichen geschont werden. Bei Kindern besteht die Gefahr, durch die Bestrahlung von Wachstumsfugen Wachstumsstörungen hervorzurufen. Die Bestrahlung erfolgt in der Regel von Außen und ist aus diesem Grund in ihrer Bestrahlungsdosis durch strahlensensible Strukturen im Strahlengang und die bereits beschriebenen Nebenwirkungen limitiert. Ein zusätzliches Therapiekonzept stellt deshalb die intraoperative bzw. perioperative Brachytherapie dar. Erstmals vorgestellt wurde das Verfahren 1907 von C. Beck. Dabei wurden inoperable Magenkarzinome kurzfristig an die Körperoberfläche verlagert und mit Röntgenstrahlen beschickt [9]. Wiederentdeckt wurde dieses Vorgehen jedoch erst mit der Entwicklung moderner Bestrahlungsgeräte, wie zum Beispiel dem Linearbeschleuniger. M. Abe aus Kyoto, Japan, gilt heute als der Begründer dieser „modernen“ Form der intraoperativen Bestrahlung. Im Jahre 1964 setzte er dieses Verfahren erstmals bei Magen- und Pankreaskarzinomen ein und entwickelte die Technik im Laufe der Jahre weiter [3,2,1]. Bei diesem Vorgehen können unter Schonung gesunden Gewebes, eventuell nach der Resektion verbliebene Tumorreste eliminiert werden [13,2,17,34,79]. Die hierbei verwendeten Strahlendosen würden als externe Bestrahlung zu irreversiblen Haut und Gewebeschäden führen. Die gängige Strahlenapplikation erfolgt mit einem Elektronenbeschleuniger. Die Elektronen-IORT wird meist ergänzend zur Teletherapie als Boostbestrahlung eingesetzt [1,18,21] oder als Einzeitbestrahlung bei bereits vorbestrahlten Patienten [31,43,99]. Neben der Methode zur Strahlenapplikation mit einem Elektronenbeschleuniger existiert zudem die Afterloading Flab-Technik mit einer ¹⁹²Iridium-Quelle. Hier erfolgt die Strahlenapplikation über einen flexiblen Kunststoffappikator mit eingelassenen Kathetern, dem sogenannten FLAB [56,77]. Vorteil dieses Vorgehens ist die stabile Äquidistanz der Katheter untereinander und zum bestrahlten Gewebe und die Möglichkeit der optimalen Anpassung an das Tumorbett [25,26,63,61]. Bei der dieser Untersuchung zugrunde liegenden Technik handelt es sich um eine Weiterentwicklung, den sogenannten „tissue equivalent bendy applicator“ [47,50]. Der hier verwendete FLAB besteht aus einem neuartigen flexiblen Material, das eine längere Liegedauer in situ erlaubt. Hierdurch ist nun auch eine perioperative fraktionierte Bestrahlung mit der Bra-

chytherapietechnik möglich [51,74]. Die Fraktionierung ermöglicht eine bessere Nutzung der therapeutischen Breite in der Behandlung von malignen Tumoren [30,97,89] und somit ggf. eine höhere lokale Kontrollrate bei einer Verringerung der Nebenwirkungen auf das umliegende Gewebe [7]. Eine Studie von Peterja [69], mit allerdings nur einer kleinen Patientenzahl, lässt vermuten, dass die perioperative fraktionierte HDR Brachytherapie in Kombination mit einer externen Bestrahlung eine vielversprechende Methode in der Behandlung von Weichteilsarkomen ist. In der Literatur sind bisher sowohl adjuvante als auch palliative IORT- Therapiekonzepte bekannt [45]. In einigen bisher erschienen Studien scheint die lokale Tumorkontrollrate von IORT- Patienten besser zu sein, als die rein perkutan bestrahlter Patienten [35]. Die lokale Kontrollrate liegt in verschiedenen Studien bei 61 – 83 %. Die Toxizität wird zwischen 19 und 40 % angegeben [60,85,58,105]. Bei allen hier genannten Studien wurde die HDR Brachytherapie mit einer Teletherapie kombiniert. Im Detail lag bei Nag [60] die Toxizität bei 33%. Bei Merchant [58] wurden neben den Weichteilsarkomen zudem Ewingsarkome und Osteosarkome therapiert. An Nebenwirkungen (19%) waren Abszesse, Wundheilstörungen und eine Zytopenie aufgetreten. Bei Schuck [85] lag die Toxizität bei 40% und bei Zelefsky [105], bei der Behandlung von G3/4 Weichteilsarkomen, bei 20%. In den meisten Studien wird dem Patienten einmalig intraoperativ eine hohe Dosis mit einer hohen biologischen Aktivität verabreicht [61,5,6,40]. Allerdings scheint die fraktionierte Bestrahlung aus radiobiologischen Gründen, zum Schutz strahlensensibler Strukturen, die bessere Alternative zu sein [46,30,39,24]. Eine genaue Bewertung der aufgetretenen Toxizitäten ist jedoch schwierig, da bei der intraoperativen Bestrahlung oft eine Differenzierung der Ursache Operation oder Radiatio schwer fällt. Das Auftreten von Nervstörungen kann z.B. in einer Vielzahl der Fälle mit dem chirurgischen Eingriff erklärt werden. In einigen Studien wurden die Nervschäden jedoch auch schon als Folgen der Strahlenbehandlung beschrieben [87,88,101]. Betrachtet man das Auftreten von Nebenwirkungen genauer, muss man auch das Therapiekonzept, begleitend zur HDR-FLAB-Bestrahlung, berücksichtigen. Es ist also von Interesse, ob der Patient sich vor oder nach der HDR-FLAB-Bestrahlung zusätzlich einer Teletherapie unterzogen hat. Moderate

bis schwerwiegende Nebenwirkungen liegen bei der postoperativen Strahlentherapie dosisabhängig zwischen 5-10%. Bei der präoperativen Bestrahlung liegen diese zwischen 13-56% [20,44,65,92]. Die Akuttoxizität, im Sinne von postoperativen Wundheilungsstörungen, ist nach präoperativer Strahlentherapie signifikant erhöht. Belegt wurde dies in einer randomisierten Phase-III Studie. Bei der präoperativen Bestrahlung mit 50 Gy wurden hier 35 % akute Nebenwirkungen vermerkt. Diesen stehen 17 % bei der postoperativen Bestrahlung gegenüber [65]. Die bisher gemachten Erfahrungen mit der fraktionierten mehrtägigen HDR-Brachytherapie mittels Flab an der Universität Münster ergaben eine gute klinische Praktikabilität und eine gute Verträglichkeit für den Patienten. Die aufgetretenen Komplikationen waren hauptsächlich auf die chirurgische Intervention zurückzuführen und konnten meist mit einer komplexen Therapiesituation erklärt werden. Weitere Verbesserungen sind nur schwierig zu erzielen und basieren dann auf evtl. ganz neuen OP-Techniken. Vermutlich kann das Verfahren bei ausgewählten Patienten für eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei akzeptablen Früh- und Spättoxizitäten sorgen [48]. Zielsetzung der vorliegenden retrospektiven Untersuchung war es, die klinische Anwendbarkeit und Praktikabilität der perioperativen Bestrahlungstechnik (Intra-/perioperative Brachytherapie mittels Flab-Bestrahlungstechnik) zu testen, die auftretenden Nebenwirkungen (Früh- und Spät-Toxizität) zu dokumentieren und die lokale Tumorkontrolle zu erfassen. Der Behandlungserfolg der Methode wurde unter Berücksichtigung der postoperativen Morbidität und Letalität, sowie der Langzeitprognose (CR, Rezidiv) beurteilt.

2 Material, Methoden und Patienten

2.1 Intra-/perioperative High-Dose-Rate (HDR) Brachytherapie mittels Flab-Bestrahlungstechnik

An der Universitäts-Klinik Münster wurde in Zusammenarbeit mit den operativen Fachgebieten eine perioperative High-Dose-Rate (HDR) -Brachytherapie unter Einsatz der Flab-Methode durchgeführt. Im Rahmen einer Phase I/II-Studie wurde ein Flabmaterial eingesetzt, das eine mehrtägige Verweildauer im Patienten und somit eine fraktionierte Bestrahlung ermöglichte. Es handelte sich hierbei um ein relativ neuartiges, flexibles und transparentes Material der Firma Kabe Labortechnik¹. Der Polyvinylchlorid-FLAB (Bild 1.) enthält den Weichmacher Di-2-Ethylhexylphthalat und besitzt die gewebeäquivalente Dichte von 1,0 g/cm³. Die extrem weiche Konsistenz des FLABs ermöglicht eine optimale Anpassung an das Tumorbett.

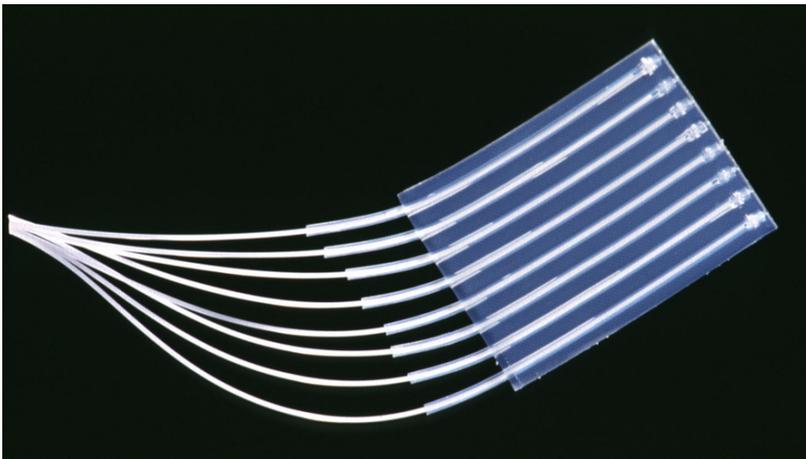


Bild 1. flexibler, transparenter Flab vor der Implantation

Die chirurgische Fixierung mit Nähten wurde durch ein eingearbeitetes Polypropylen Netz im Inneren ermöglicht. Die FLABs waren 1 cm dick und variierten, abhängig vom Applikationsort, in ihrer Form und Größe. Die im FLAB eingearbeiteten, parallel verlaufenden Führungskanäle wurden während der Brachytherapie im Afterloading-Verfahren beschickt. Sie bestanden aus einem platinvernetzten Silikon Kautschuk und waren an ihren Enden verschlossen. Dies ver-

¹ Kabe Labortechnik GmbH in Nümbrecht-Elsenroth, Deutschland

hinderte, dass der einzuführende Katheter des Afterloading-Gerätes über die Kanäle hinausgeschoben werden konnte. Der Abstand der Kanäle untereinander betrug 1 cm. Zur FLAB-Oberfläche waren es 0,5 cm. Die Strahlenklinik arbeitete hierbei interdisziplinär mit den chirurgisch tätigen Kliniken des Universitätsklinikums Münster zusammen. Nach dem chirurgischen Vorgehen, d.h. der Resektion des Tumors, wurde der Flab unter sterilen Kautelen in der Resektionsebene, entsprechend des Tumorbettes beziehungsweise des Risikoareals, positioniert. Zu schützende Strukturen wurden ggf. wegtamponiert oder durch einen sogenannten Distanzflab geschützt. Dabei handelte es sich um einen zusätzlich eingebrachten FLAB, der nicht beladen wurde. Er diente lediglich als Abstandshalter zwischen beschicktem FLAB und eventuellen Risikostrukturen.

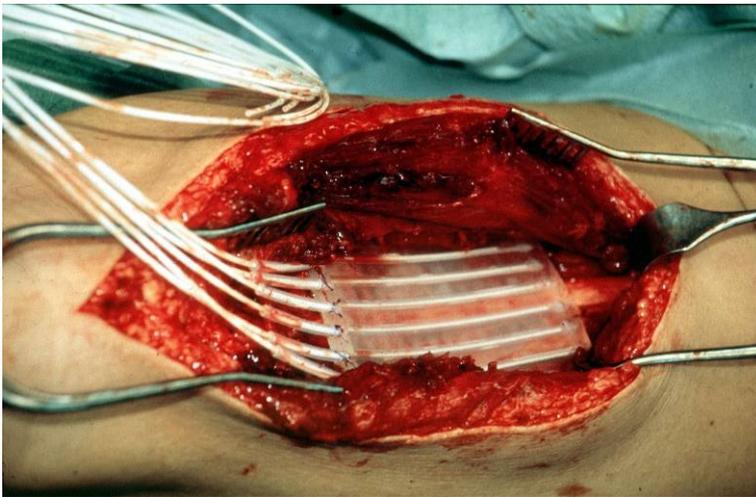


Bild 2. 6 Kanal Flab wird nach Resektion in situ appliziert

Nun wurde die Durchgängigkeit der Führungskanäle kontrolliert und der FLAB mit Hilfe chirurgischer Nähte fixiert. Nach der Fixierung im OP-Gebiet erfolgte eine Lagekontrolle. Eine CT-gestützte Flabplanung wurde lediglich bei komplexen Lokalisationen durchgeführt. Bei unkomplizierten anatomischen Verhältnissen erfolgte eine konventionelle Planung mit Hilfe von Röntgenaufnahmen. Nun war es möglich, die radioaktive Quelle (Ir192) stufenweise — für einen entsprechend der Dosis errechneten Zeitraum — in die Hohlkatheter vorzuschieben. Eingesetzt wurde hierbei das Mehrkanal HDR-Brachytherapiegerät von der Firma MDS Nordion Typ Gammamed 12i. Bei der radioaktiven 192-Iridium Quelle handelte es sich um einen Gamma-Strahler [62] mit einer Halbwertszeit von

74 Tagen. Vorteil der Afterloading-Technik ist, dass das Personal bei Einsatz der Strahlenquelle nicht im Bestrahlungsraum anwesend ist. Die jeweilige Haltepunktzeit wurde so bestimmt, dass am Referenzpunkt, der sich in der Mitte des Zielvolumens an der Flaboberfläche befindet, die Referenzdosis erreicht wurde. Diese Dosis war abhängig von dem für jeden Patienten ermittelten individuellen Bestrahlungsplan. Dieser berücksichtigte sowohl die Tumor assoziierten Parameter wie intraoperativer Situs, Tumorlokalisierung und Risikoorgane, als auch den gesundheitlichen Allgemeinzustand des Patienten. Auch eine eventuelle Vorbestrahlung des Patienten oder eine möglicherweise geplante Teletherapie im Anschluss an die Brachytherapie spielten hierbei eine Rolle.

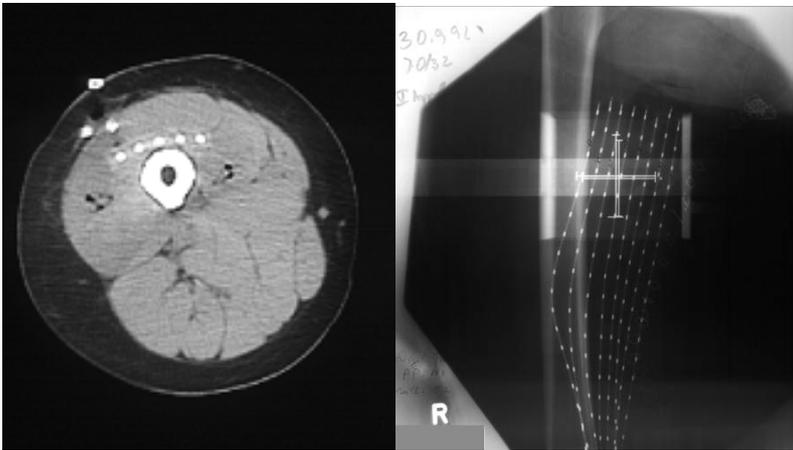


Bild 3 und 4. CT und Röntgenaufnahme der Flablage

Die Berechnung der zu applizierenden Dosis erfolgte mit Hilfe der Abacus 2-0 Planungssoftware durch einen Medizinphysikexperten. Die Dosierungstiefe betrug 0,5 cm bezogen auf die Flaboberfläche. Die Bestrahlung erfolgte nun je nach Behandlungsplan einmalig oder fraktioniert in Einzeldosen über mehrere Tage. Nach Abschluss der Brachytherapie wurde ein zweiter chirurgischer Eingriff zur FLAB-Explantation notwendig. Bei Bedarf wurde dieser mit einer Rekonstruktionsoperation kombiniert. Abschließend erfolgte der definitive Wundverschluss.

2.2 Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung stützt sich auf die im Zentralarchiv archivierten Krankenblätter der verschiedenen Stationen des Universitätsklinikums Münster. Die Akten folgender Kliniken wurden für diese Arbeit herangezogen: Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie — Radioonkologie —, Allgemeine Orthopädie, Allgemeine Chirurgie, Neurochirurgie und Kinder und Jugendmedizin — Pädiatrische Hämatologie / Onkologie. Des Weiteren dienten auch die Akten der Ewing-Studie der GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie/Onkologie) am UKM als Informationsquelle. Die Ewing-Studie ist eine Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Ewing-Tumoren in der Bundesrepublik und weiteren europäischen Ländern. Zur Erfassung des Follow-up werden in regelmäßigen Abständen Verlaufsdaten von behandelnden Haus- und Fachärzten angefordert. Des Weiteren wurden von 29 Patienten Daten aus der Vorgänger-Doktorarbeit von Katja Deppe verwendet. Zwecks Datensammlung wurde ein vierseitiger Erhebungsbogen entwickelt, den man einteilen kann in: allgemeine Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, usw.), Tumor und OP-Daten, Bestrahlungsdaten für Brachytherapie / Perkutane Radiatio, Chemotherapie, Toxizitäten, und Follow Up. Das Datum der Erstdiagnose wurde mit dem Zeitpunkt der ersten Probeentnahme gleichgesetzt, also der Zeitpunkt an dem die noch unbekannte Neoplasie endoskopisch, histologisch und im Rahmen bildgebender Diagnostik bestimmt werden konnte. Im Einzelfall kann es somit möglich sein, dass Diagnose- und Op-Datum zusammen fallen. Eine wichtige Information stellt die Lokalisation des Tumors dar. Zur Vereinfachung wurde diese auf sechs Gruppen beschränkt. Kopf/Hals, Thorax, Abdomen, obere Extremitäten, untere Extremitäten und Becken. Die auf die OP und die Flabbestrahlung hin auftretenden Nebenwirkungen wurden unterschieden in früh, d.h. Auftreten innerhalb von 30 Tagen nach Operation und in spät, d.h. Auftreten nach 30 Tagen. Die Datenerhebung der Toxizitäten und der notwendigen Revisions- OPs stützt sich dabei u.a. auf die retrospektiv erfassten Daten der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie. Das Hauptaugenmerk der Untersuchung richtet sich zum einen auf mögliche Nebenwirkungen, verursacht durch die intraoperative HDR-Radiatio Therapie und zum andern auf die Langzeit-

prognose der bestrahlten Patienten. Stark beeinflusst wird diese durch die begleitend zur HDR-IORT durchgeführte prä- oder postoperative perkutane Radiotherapie. Bei drei Patienten, die sich nicht an der Uniklinik Münster, sondern heimatnah bestrahlen ließen, wurden die Behandlungsinformationen dort angefordert. Die Follow-up-Daten wurden aus den Akten der o.g. Kliniken am UKM erhoben. Bei fehlenden Behandlungsdaten wurde bei den Hausärzten bzw. Einwohnermeldeämtern angefragt.

2.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten, die statistischen Tests und die Berechnungen der Überlebensraten erfolgte mit dem Programmsystem SPSS für Windows, Version 12.0. und Microsoft Office Excel 2003 für Windows. Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv projizierten Studie wurden verschiedene Tests durchgeführt.

Um die Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen zu bestimmen, wurde in der Regel der **Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode** berechnet. Waren jedoch die Erwartungswerte zu gering wurde bei einer bei einer 4-Felder-Tafel der exakte **Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates** durchgeführt und bei größeren Tafeln der exakte **Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel**. Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte. Bei dem Vergleich von drei oder mehr Gruppen ersetzte die einfaktorielle Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis den U-Test.

Eine Korrelation beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Die Werte müssen mindestens eine Rangreihenfolge haben, wie z.B. Schweregrade, Diagnosen beispielsweise kann man nicht korrelieren. Eine Korrelation hat als Ergebnis zwei Zahlen: Einmal den Korrelationskoeffizienten. Dabei handelt es sich um eine Zahl zwischen -1 und $+1$, wobei $+1$ bedeutet eine ideale Korrelation. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen. Null besagt, dass keinerlei Abhängigkeit besteht. Wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um ei-

ne gegensinnige Abhängigkeit. -1 ist eine ideale gegensinnige Korrelation. Zu einer Korrelation gibt man als zweites einen p -Wert an, der zeigt, ob überhaupt eine Beziehung vorhanden ist und sich der Koeffizient also signifikant von Null unterscheidet. Je mehr Patienten im Test sind, desto kleiner darf der Koeffizient sein, um noch signifikant zu sein.

Für die Korrelation sind die drei bekanntesten Verfahren die folgenden.

- Die **Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson**, deren Koeffizient mit r bezeichnet wird. Die Pearsonsche Korrelation setzt voraus, dass beide Variablen Gaußverteilt sind und ist deshalb selten anwendbar.
- Die **Spearmanische Rangkorrelation**, mit dem Koeffizienten ρ . Diese setzt voraus, dass nicht zu viele „Rangbindungen“ vorkommen, d.h. zu viele gleiche Werte vorkommen.
- Die **Kendallsche Rangkorrelation**, mit dem Koeffizienten τ . Dieses Verfahren ist unempfindlich gegenüber Rangbindungen, ist aber auch der schwächste Test.

Die Überlebenskurven und Wahrscheinlichkeiten wurden nach der **Methode von Kaplan-Meier** ermittelt. Bei der Analyse der tumorspezifischen Überlebenszeit der Patienten wurde die Lebenszeit der tumorassoziiert verstorbenen Patienten untersucht. Als Überlebenszeit wurde dabei die Differenz zwischen dem Todesdatum und dem Flab-Einlagedatum errechnet. Bei dieser Methode wird aus der Beobachtungszeit der überlebenden Patienten und der Überlebenszeit der verstorbenen ab einem bestimmten Zeitpunkt, hier ab der Diagnosestellung, für alle Zeitpunkte vom Beginn der Beobachtungszeit bis zum Ausscheiden des letzten Patienten der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben sind. Diese geschätzte Überlebensrate umfasst auch solche Patienten, die bereits vorher lebend ausgeschieden sind. Dieses Verfahren erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Beispielsweise wurde die Überlebenszeit von Patienten mit G1/2 Tumoren, mit der Überlebenszeit von G3/4 Tumoren verglichen. Um eine Signifikanz zu ermitteln muss der log-rank Test berechnet werden.

Die **multivariate Überlebensstatistik nach Cox** berechnet aus der Zeit bis zum letzten Untersuchungsdatum, dem Status und mehreren Variablen, den Prediktoren, den sogenannten Prognose-Index. Ziel ist es den Einfluss dieser Prediktoren auf das Überleben zu erfassen. Die Prediktor-Variablen sollten gauß-verteilt oder bivariat sein. Das Ergebnis ist eine Serie von Tabellen mit den Angaben β , Risikoverhältnis = Hazard-Ratio = HR und p-Wert. Der Prognoseindex kann für jeden Patienten aus der Summe der mit β gewichteten Variablen errechnet werden. Patienten mit hohem Prognoseindex haben eine schlechte Prognose. Die Analyse wird mit allen denkbaren Prediktor-Variablen begonnen und nach Entfernung des jeweils schlechtesten Prediktors solange fortgeführt, bis alle Prediktoren signifikant sind.

Zur Überprüfung auf eine Gaußsche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach Lilliefors verwendet. Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, wurden die p-Werte berechnet. Ein p-Wert unter 0,05 wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0.05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit *** .

2.4 Patientenkollektiv

2.4.1 Demographische Daten

Die Untersuchung befasst sich mit einem Patientenstamm von 78 Personen, die sich im Zeitraum zwischen dem 23.09.1992 und dem 22.09.2003 an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie — Radioonkologie — der Universitätsklinik Münster einer Brachytherapie mittels Flab unterzogen haben. 4 Patienten wurden mangels ausreichender Nachbeobachtungsdaten von der Analyse ausgeschlossen.

Von den 74 in dieser Studie beschriebenen Patienten waren 43 (58%) männlich und 31 (42 %) weiblich. Die Patienten waren bei der Flab-Einlage im Mittel 35.7 ± 20.9 Jahre alt. Der jüngste Patient war 5 Jahre, der älteste 80.

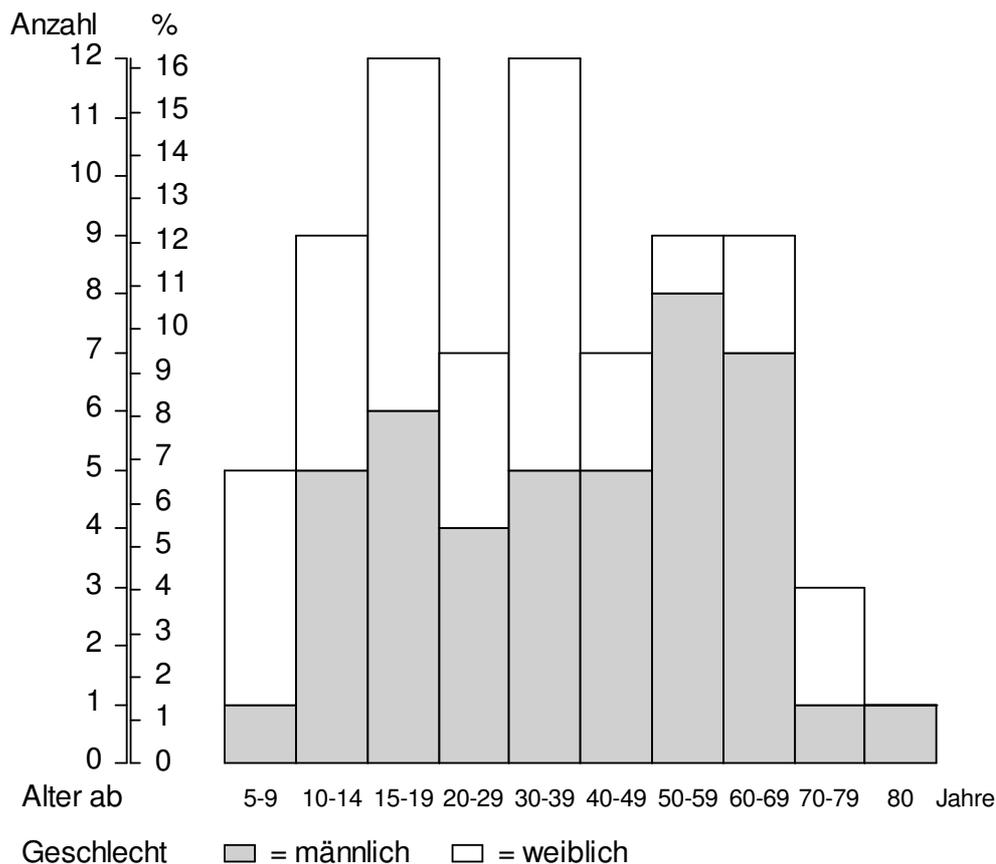


Abbildung 1. Alter und Geschlecht. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den genannten Altersgruppen dar und sind nach Geschlecht unterteilt („aufeinandergestapelt“).

2.4.2 Befund

		Anzahl	%
Histologie	Ewing Sarkom	30	41 %
	Weichteilsarkome	30	41 %
	alveoläres Rhabdomyosarkom	3	4 %
	Fibrosarkom	2	3 %
	Hämangioperizytom	1	1 %
	Leiomyosarkom	3	4 %
	Liposarkom	6	8 %
	MFH	10	14 %
	MPNST	4	5 %
	Synovialsarkom	1	1 %
	andere	14	19%
	Adenokarzinom	4	5 %
	aggressive Fibromatose	8	11 %
myxoides Chondrosarkom	1	1 %	
neuroendokrines Karzinom	1	1 %	
Lokalisation	Kopf	3	4 %
	Oberkörper, Lunge	4	5 %
	Arm	9	12 %
	Bein	27	36 %
	Unterkörper	4	5 %
	Becken	27	36 %
Grade	1	5	7 %
	2	14	19 %
	3	21	28 %
	4	34	46 %
T	1	7	9 %
	2	67	91 %
N	0	73	99 %
	1	1	1 %
M	0	57	77 %
	1	17	23 %
Ort der Metastase	Lunge	11	65 %
	Lunge und Knochen	3	18 %
	Knochen	1	6 %
	Leber	2	12 %

Tabelle 1. Erstbefund, Anzahl und Prozentsatz der Patienten. MFH = malignes fibröses Histiozytom, MPNST = Maliger peripherer Nervenscheidentumor.

Die in dieser retrospektiven Untersuchung auftretenden malignen Neoplasien lassen sich histologisch vor allem in die Gruppen maligne Weichteilsarkome und maligne Knochensarkome unterteilen. Hierbei steht auf der Seite der Knochentumore jedoch nur das Ewing Sarkom, während an Weichteilsarkomen eine Vielzahl von Variationen auftritt. Prozentual sind sie mit 40.5 % im Kollektiv

gleich stark vertreten. Die Gruppe „andere“ macht 19 % aus. Die Lokalisation der Neoplasien wurde zur Vereinfachung nach Körperregionen angegeben. Hierbei wird deutlich, dass sich 78 % der Tumore in der unteren Körperhälfte befinden (Becken, Unterkörper, Bein). Die pathohistologische Einteilung der Tumore erfolgte nach der TNM-Klassifikation der UICC, 2002. Man entnimmt der Tabelle, dass G4 mit 46 % am häufigsten vertreten ist. G3 folgt mit 28 %, G2 mit 19 % und G1 mit 7 %. T steht für die Ausdehnung des Tumors (T1 < 5cm und T2 > 5cm). Die statistische Auswertung ergab einen Anteil von 90.5 % T2 und 9.5 % T1. Zur Vereinfachung wurden die Angaben der Kriterien a und b nicht berücksichtigt. Die Auswertung des Lymphknotenstatus N ergab, dass bei 74 Patienten, nur in einem Fall regionäre Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurden. Dies entspricht 1,4 %. Es handelt sich bei dem Primärtumor um ein Adenokarzinom. Bei der Beurteilung von Fernmetastasen waren 57 Patienten bei Diagnosestellung M0, d.h. metastasenfrei. Bei 17 Patienten (23 %) wurden Metastasen diagnostiziert. Die Lunge war mit 82.4 % deutlich der häufigste Manifestationsort.

Lokalisation	Tumorhistologie						p
	Ewing Sarkom		Weichteilsarkom		andere		
	n	%	n	%	n	%	
Kopf	0	0%	2	7%	1	7%	0.016 * _{mp}
Oberkörper, Lunge	0	0%	2	7%	2	14%	
Unterkörper	0	0%	4	13%	0	0%	
Becken	16	53%	5	17%	6	43%	
Arm	5	17%	3	10%	1	7%	
Bein	9	30%	14	47%	4	29%	

Tabelle 2. Histologischer Tumortyp und Tumorlokalisierung. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Histologie. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (_{mp}) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Tabelle 2 beschreibt die Lokalisation unter Berücksichtigung der Tumorhistologie. Auffällig ist, dass die Ewing Sarkome im Beckenbereich mit 53 % gehäuft aufgetreten sind.

		Alter bei ED			p
		n	MW	ST	
Histologie	Ewing Sarkom	30	19.5	11.8	<0.000005 ***
	Weichteilsarkom	30	44.6	19.8	
	diverse	14	42.2	16.4	

Tabelle 3. Alter bei Erstdiagnose und Befund. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, diverse Histologien = Karzinome, Chondrosarkom oder aggressive Fibromatose. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die Patienten mit Ewing Sarkom waren wesentlich und signifikant jünger, als die übrigen Patienten. Zwischen der Gruppe Weichteilsarkome und andere malignen Tumore fand sich kein Unterschied ($p = 0.63$ im U-Test nach Mann und Whitney).

2.4.3 Chirurgische Therapie

Bei der hier besprochenen Tumorresektion handelt es sich um die Operation, bei der die Flabimplantation erfolgte. Die histologische postoperative Diagnostik wurde am Pathologischen Institut der Uniklinik Münster durchgeführt. Die Klassifikation der Resektionsränder beruht auf den Angaben der Histologie und des Operateurs. Neben diesen Daten wurden auch erfolgte Erstresektionen und eventuell notwendige Nachresektionen dokumentiert.

Die Flab-Operation wurde 67-mal (90%) kurativ und 7-mal (10%) palliativ durchgeführt. Die 7 palliativ operierten Patienten waren ausnahmslos männlich. Von den kurativen Operationen wurde 21 mal (34%) der Resektionsstatus R1 (marginal) erreicht.

		Anzahl	%
Ziel der Operation	Kurativ	67	90 %
	Palliativ	7	10 %
Resektionsstatus	R0 Radikal	10	15 %
	R0 Weit	32	47 %
	R1 Marginal	26	38 %
	fehlende Angabe	6	–
Art der Operation	Erstoperation	50	68 %
	Rezidivoperation	24	32 %

Tabelle 4. Art der Operation und Resektionsstatus. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Bei 68 % (n=50) der resezierten Tumore handelt es sich um einen Primärtumor. 32 % (n=24) sind als Rezidiv einzuordnen und wurden zwischen Erstdiagnose und Flaboperation bereits verschiedentlich therapiert. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und Flab-Einlage betrug zwischen 11 Tagen und 13.2 Jahren, im Mittel 1.74 ± 2.93 Jahre. Bei den Patienten, bei denen die Operation mit Flab-Einlage die Erstoperation war, betrug die Zeit bis zur Operation 11 bis 337 Tage, in der Gruppe, die bereits eine frühere Operation hinter sich hatte 81 Tage bis 13.2 Jahre. Die Erstoperation der 24 Patienten, für die die Operation mit Flab-Einlage eine Rezidiv-Operation darstellte, lag im Mittel 4.4 ± 3.9 Jahre zurück (Spanne 66 Tage bis 12.7 Jahre, Median 2.92 Jahre). Erwartungsgemäß waren auch diejenigen Patienten jünger, die zuvor noch keine Operation hatten.

Histologie	Art der Flab-Operation				p
	Erst-Operation		Rezidiv-Operation		
	n	%	n	%	
Ewing-Sarkom	30	60.00%	0	0%	
Weichteilsarkome	17	34.00%	13	54%	<0.00000005 ***
andere Malignome	3	6.00%	11	46%	

Tabelle 5. Tumorhistologie und Art der Flab-unterstützten Operation, Erst- oder Rezidivoperation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalten, d.h. auf die Art der Operation. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Unter den Patienten mit einer Voroperation, bei denen die Flab-Operation eine Rezidiv-Operation war, waren nie Ewing-Sarkome und besonders häufig andere Tumore (s. **Tabelle 5**).

2.4.4 Flab Behandlung

Sämtliche 74 Patienten dieser Untersuchung sind an der Universitätsklinik Münster in der Abteilung für Strahlentherapie mittels Flab intraoperativ bestrahlt worden. Die implantierten Flabs blieben 1 bis 11 Tage in Situ, am häufigsten einen Tag (39%), auch 3 oder 4 Tage waren noch häufig (s. **Tabelle 6**). Meist, bei ca. $\frac{1}{4}$ der Patienten, wurden 3 Kanäle befahren, die übliche Anzahl waren 2 bis 8 Kanäle, es kamen aber auch 12 oder 16 Kanäle vor. In einigen Fällen, insgesamt 10-mal, wurden ein oder zwei geplante Kanäle nicht befahren. In jeweils zwei Fällen lag der Flab dem Darm bzw. einem Nerven an. Zweimal war

ein Kanal auf Grund seiner starken Krümmung nicht befahrbar und einmal kam es zu einer Dislokation des Flabs, die die Beladung eines Kanals unmöglich machte. In 3 Fällen konnte der Grund für die nicht vollständige Kanalbeschilderung nicht eruiert werden.

		Anzahl	%
Liegedauer des Flab in situ [Tage]	1	29	39
	2	3	4
	3	6	8
	4	11	15
	5	10	14
	6	1	1
	7	2	3
	8	4	5
	9	5	7
	10	1	1
	11	2	3
Kanäle befahren [n]	2	11	16
	3	17	24
	4	11	16
	5	6	9
	6	11	16
	7	3	4
	8	8	11
	12	1	1
	16	2	3
	<i>Fehlend</i>	4	–
Kanäle leer [n]	0	60	86
	1	8	11
	2	2	3
	<i>Fehlend</i>	4	–
Distanzflab	nein	61	82
	ja	13	18
Geweбетiefe [mm]	2.0	1	2
	2.5	1	2
	5.0	60	94
	7.0	1	2
	<i>Fehlend</i>	11	–

Табелле 6. Flab. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Bei 6 Patienten wurde die Brachytherapie vorzeitig abgebrochen. Dreimal wegen einer Flabdislokation und jeweils einmal wegen direkter Nähe zu einem Gefäß oder Nerven. Bei einem Patienten konnte der Flab nicht beladen werden,

wodurch es zum Abbruch kam. Insgesamt waren bei 20 % Modifikationen des initial intendierten Behandlungskonzeptes erforderlich. In 13 Fällen musste zum Schutz des umliegenden, strahlensensiblen Gewebes ein Distanzflab eingebracht werden. Bei 60 Flabbestrahlungen lag eine Dosierungstiefe von 5 mm vor. Dies macht einen Anteil von 94 % aus. 13 mal betrug die Dosierungstiefe weniger als 5 mm. Bei einem Patienten lag sie bei 7 mm. Bei einem weiteren lag sie bei den Kanälen 1-4 bei 0 mm und bei den Kanälen 5-7 bei 5mm.

		Anzahl	%
Fraktionen [n]	1	31	42
	2	4	5
	3	5	7
	4	10	14
	5	20	27
	6	1	1
	7	2	3
	8	1	1
Gesamtdosis [Gy]	8.0	2	3
	9.0	1	1
	10.0	33	45
	12.0	2	3
	14.0	1	1
	15.0	6	8
	15.5	1	1
	18.0	2	3
	20.0	22	30
	21.0	2	3
	24.0	1	1
25.0	1	1	

Tabelle 7. Flab-Dosierung. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Die Gesamtbestrahlungsdosis lag zwischen 8 Gy und 25 Gy. In dieser retrospektiven Studie wurde zwischen fraktionierter und nicht fraktionierter Bestrahlung unterschieden. Während 43 Patienten eine fraktionierte Bestrahlung erhielten, wurden 31 Patienten einmalig, direkt mit der geplanten Gesamtdosis bestrahlt. Die häufigste Dosis war 10 Gy, die nächst häufigste 20 Gy. 10 Gy waren auch die häufigste Einzeldosis, sonst wurden Einzeldosen von 4, 5 oder 3 Gy verabreicht. Die häufigste Flab-Therapie bestand in einer eintägigen Liegedauer mit der Bestrahlung von 10 Gy in einer Fraktion (n=31). Auch eine Liegedauer

von 4 oder 5 Tagen mit einer Aufteilung der Bestrahlung in 4 oder 5 Fraktionen und einer Gesamtdosis von 20 Gy war relativ häufig (n=22).

Anzahl	Fraktionen	Einzeldosis	Gesamtdosis [Gy]
31	1	10	10
15	5	4	20
7	4	5	20

Tabelle 8. Die häufigsten Flab-Dosierungen aufgeschlüsselt nach Fraktionierung und Einzeldosis

Tumorhistologie	n	MW	ST	p
Flab-Liegedauer [Tage]				
Ewing-Sarkom	30	2.3	2.3	0.00040 ***
andere Weichteilsarkome	30	4.8	2.9	
andere Sarkome, Karzinome	14	4.5	3.1	
Befahrene Kanäle				
Ewing-Sarkom	29	3.4	1.4	0.00026 ***
andere Weichteilsarkome	27	5.3	2.4	
andere Sarkome, Karzinome	14	7.0	4.2	
Fraktionen				
Ewing-Sarkom	30	2.1	1.7	0.0026 **
andere Weichteilsarkome	30	3.9	2.0	
andere Sarkome, Karzinome	14	2.9	1.7	
Gesamtdosis [Gy]				
Ewing-Sarkom	30	12.8	4.3	0.11
andere Weichteilsarkome	30	15.8	5.2	
andere Sarkome, Karzinome	14	14.7	5.0	
Einzeldosis [Gy]				
Ewing-Sarkom	30	8.2	2.9	0.00099 ***
andere Weichteilsarkome	30	5.1	2.5	
andere Sarkome, Karzinome	14	6.4	2.8	

Tabelle 9. Tumorhistologie und Flab-Anwendung. "Andere Sarkome, Karzinome" = myxoides Chondrosarkom, aggressive Fibromatose, Adenokarzinom oder neuroendokrines Karzinom. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Bei den Patienten mit Ewing-Sarkom lag das Flab kürzer, es wurden weniger Kanäle befahren und weniger Fraktionen geteilt. 20 Patienten mit einem Ewing-sarkom (67 %) wurden mit lediglich einer Fraktion bestrahlt. Die Einzeldosen waren jedoch höher, so dass die Gesamtdosis nicht signifikant kleiner war als bei den anderen Gruppen.

		n	MW	ST	p
Flab –Liegedauer [Tage]					
Voroperation	nein	50	3.2	2.8	0.018*
	ja	24	4.8	2.9	
Resektionsstatus	R0, radikal	10	4.1	3.5	0.078
	R0, weit	32	2.7	2.2	
	R1, marginal	26	4.2	3.2	
Befahrene Kanäle					
Voroperation	nein	47	4.2	2.0	0.025*
	ja	23	6.2	3.9	

Table 10. Flab und Operation. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die Patienten, die schon früher einmal wegen des Tumors operiert worden waren, zeichneten sich durch eine längere Liegedauer des Flab und durch mehr befahrene Kanäle aus.

2.4.5 Perkutane Radiatio

In dieser Auswertung wurde festgelegt, dass perkutane Bestrahlungen im Zeitfenster von 62 Tagen um die Flabimplantation, zum Therapiekonzept der Brachytherapie zu zählen sind. Es wurde weiterhin festgelegt, dass Bestrahlungen die länger zurückliegen, unabhängig von der Brachytherapie geplant worden sind und somit nicht als ein Behandlungskonzept gewertet werden können. Diese vorausgegangenen Therapien werden hier unter dem Begriff Vorbestrahlung zusammengefasst. 11 Patienten des Kollektivs wurden im Anschluss an die Brachytherapie und die chirurgische Resektion zusätzlich noch perkutan bestrahlt. Bei 16 Patienten fand eine perkutane Vorbestrahlung im Rahmen der Brachytherapie statt. Eine sowohl prä-, als auch postoperative Bestrahlung wurde in 3 Fällen durchgeführt.

		Anzahl	%
Begleitende Teletherapie insgesamt	ja	30	40 %
	nein	44	60 %
Begleitende Teletherapie vor Flab	ja	19	26 %
	nein	55	74 %
Begleitende Teletherapie nach Flab	ja	14	19 %
	nein	60	81 %
Frühere perkutane Radiatio	ja	25	34 %
	nein	49	66 %
Metastasenbestrahlung	ja	9	12 %
	nein	65	88 %

Tabelle 11. Patienten mit begleitender perkutaner Radiatio (Teletherapie), früherer Radiatio und mit Metastasenbestrahlung. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Die o.g. zur Brachytherapie begleitende perkutane Radiatio, die bei 30 Patienten durchgeführt wurde, lag zwischen 20 und 66 Gy, im Mittel 53 Gy. In der Gruppe der Ewingsarkom-Patienten wurden 15/30 (50%) vor der Flab-Einlage bestrahlt, von den Patienten mit anderen Weichteilsarkomen nur 3/30 (10%) und von den Patienten mit Karzinomen oder anderen Sarkomen nur 1/14 (7.1%, $p = 0.00034^{***}$ im Chi-Quadrat-Test).

perkutane Radiatio		Voroperation				P
		Erstoperation		Rezidiv-operation		
		n	%	n	%	
Begleitende Radiatio	ja	26	52%	4	17%	0.0026 **
	nein	24	48%	20	83%	
Präoperative begleitende Radiatio	ja	18	36%	1	4%	0.0011 **
	nein	32	64%	23	96%	
Vorbestrahlung	ja	10	20%	15	62%	0.00034 ***
	nein	40	80%	9	38%	

Tabelle 12. Voroperation, therapeutische Zielsetzung und perkutane Radiatio. im Brachy-Therapiekonzept = perkutane Radiatio liegt in einem Zeitraum von 62 Tagen um Flab-Therapie, im Brachy-Therapiekonzept präoperativ = perkutane Radiatio liegt bis zu 62 Tage vor der Flab-Einlage. Vorbestrahlung = perkutane Radiatio, mindestens 63 Tage vor der Flab-Einlage. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Operationsart. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Bei Rezidivoperationen waren die Patienten schon zwischen den Operationen häufiger, fast zu $\frac{2}{3}$ perkutan bestrahlt worden und erhielten im Rahmen des

Flab-Konzeptes weniger oft perkutane Bestrahlungen, nur ein Rezidiv- Patient wurde vor der Flab-Einlage perkutan bestrahlt (s. **Tabelle 12**).

Rad bei Flab		n	MW	ST	p
Liegendauer [Tage]	ja	30	3.0	2.6	0.066
	nein	44	4.2	3.1	
befahrene Kanäle	ja	29	5.3	3.6	0.70
	nein	41	4.6	2.2	
leere Kanäle	ja	29	0.0	0.2	0.030*
	nein	41	0.3	0.6	
Fraktionen	ja	30	2.4	1.8	0.042*
	nein	44	3.4	2.0	
Gesamtdosis [Gy]	ja	30	12.7	4.5	0.011*
	nein	44	15.6	4.9	
Einzeldosis [Gy]	ja	30	7.3	3.1	0.23
	nein	44	6.1	2.9	
Rad vor Flab		n	MW	ST	p
Liegendauer [Tage]	ja	19	2.0	2.1	0.00027***
	nein	55	4.3	2.7	
befahrene Kanäle	ja	18	4.5	3.3	0.20
	nein	52	5.0	2.7	
leere Kanäle	ja	18	0.0	0.0	0.047*
	nein	52	0.2	0.5	
Fraktionen	ja	19	1.6	1.5	0.00022***
	nein	55	3.5	1.9	
Gesamtdosis [Gy]	ja	19	11.2	3.3	0.00077***
	nein	55	15.5	4.9	
Einzeldosis [Gy]	ja	19	8.9	2.4	0.00073***
	nein	55	5.8	2.8	
Rad nach Flab		n	MW	ST	p
Liegendauer [Tage]	ja	14	4.4	2.3	0.10
	nein	60	3.6	3.0	
befahrene Kanäle	ja	13	7.0	4.6	0.043*
	nein	57	4.4	2.1	
leere Kanäle	ja	13	0.1	0.3	0.45
	nein	57	0.2	0.5	
Fraktionen	ja	14	3.5	1.6	0.26
	nein	60	2.9	2.0	
Gesamtdosis [Gy]	ja	14	14.7	5.3	0.0059**
	nein	60	14.3	4.9	
Einzeldosis [Gy]	ja	14	5.1	2.5	0.042*
	nein	60	6.9	3.0	

Tabelle 13. Flab-Behandlung und begleitende perkutane Radiatio . MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

2.4.6 Chemotherapie

88% der Patienten erhielten zusätzlich zu der Flab-Therapie eine Chemotherapie. Alle Patienten mit Ewing-Sarkom erhielten eine Chemotherapie gemäß der Studienprotokolle EICESS 92 oder Euro Ewing 99. Zwei Kinder mit einem Rhabdomyosarkom wurden nach der CWS96 Studie behandelt.

3 Ergebnisse

3.1 Lokale Kontrolle

Bei ca. der Hälfte der Patienten traten Rezidive auf. Dabei handelte es sich in 23 Fällen (31%) um Lokalrezidive. In der Gruppe ohne Rezidive sind auch 6 Patienten enthalten, bei denen nach der Flab-Entfernung keine weitere Information protokolliert war und die daher als rezidivfrei — mit kurzer Beobachtungsdauer — zählen.

		Anzahl	%
Rezidiv	ja	38	51 %
	nein	36	49 %
Lokalrezidiv	ja	23	31 %
	nein	51	69 %
systemisches Rezidiv	ja	24	32 %
	nein	50	68 %

Table 14. Rezidivrate. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Der Beobachtungszeitraum bis zum ersten Rezidiv oder bis zur letzten Vorstellung betrug 0 bis 12.6 Jahre, der Median war 1.8 Jahre. Die Beobachtungszeit bis zur letzten Untersuchung lag zwischen 8 Tagen und 12.6 Jahren, Median 3.5 Jahre. 30 Patienten (41%) waren rezidivfrei, 14 hatten nur lokale Rezidive, 15 nur systemische und 9 beides.

Zur Beschreibung und zum Vergleich der Zeit bis zum nächsten Lokalrezidiv wurde die Methode der Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier angewendet, die eine Abschätzung der Überlebensrate auch für solche Patienten gestattet, bei denen die Beobachtungszeit bei lebenden Patienten beendet ist. Statt der Überlebensrate berechnet man hier zu jedem Zeitpunkt die prozentuale Rezidivfreiheitsrate. Diese gestattet eine Schätzung, wie viele Patienten beispielsweise 2 Jahre nach dieser Operation noch kein (lokales) Rezidiv hatten. Für diese Studie sind das 70%. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug 64%.

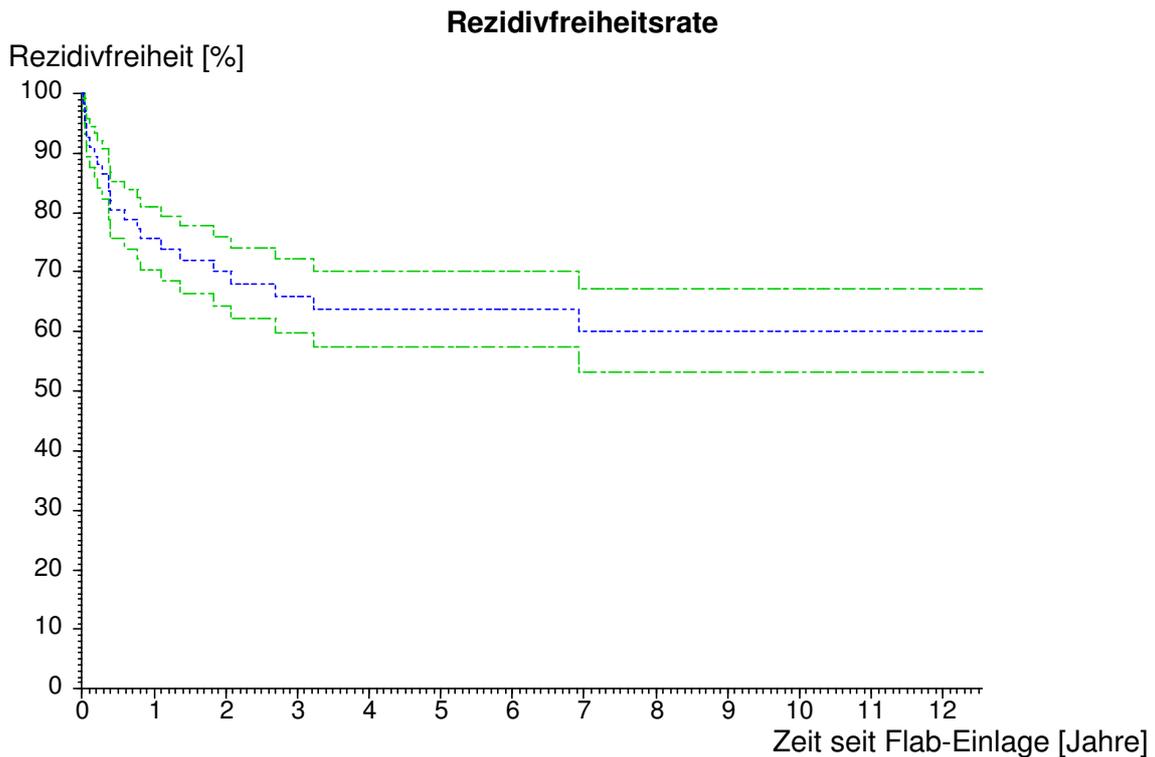


Abbildung 2. Lokal-Rezidiv-Freiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist. Die mittlere gepunktete Linie ist die Rezidivfreiheitsrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich dieser Rate nach oben und unten. $n = 74$.

Aus Abbildung 2 kann man den Anteil der Patienten ohne Rezidiv zu einem bestimmten Zeitpunkt ablesen. Die Patienten, die nicht so lange beobachtet wurden, sind bei dem Verfahren von Kaplan und Meier geschätzt. Die zugehörigen Werte für einige ausgewählte Zeiten zeigt **Tabelle 15**.

Zeit [Jahre] in Beobachtung	Rez-Freiheitsrate	Untergrenze	Obergrenze
0	74	100 %	-
1	43	76 %	81.0 %
2	35	70 %	75.9 %
3	31	66 %	72.1 %
5	24	64 %	70.1 %
10	5	60 %	67.1 %

Tabelle 15. Rezidivfreiheitsrate, d.h. Prozentsatz der verbleibenden Patienten ohne Lokalrezidiv mit Vertrauensbereich für die Jahre 0 bis 10 nach Flab-Einlage.

3.1.1 Flab-Behandlung und lokale Kontrolle

Flab-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate

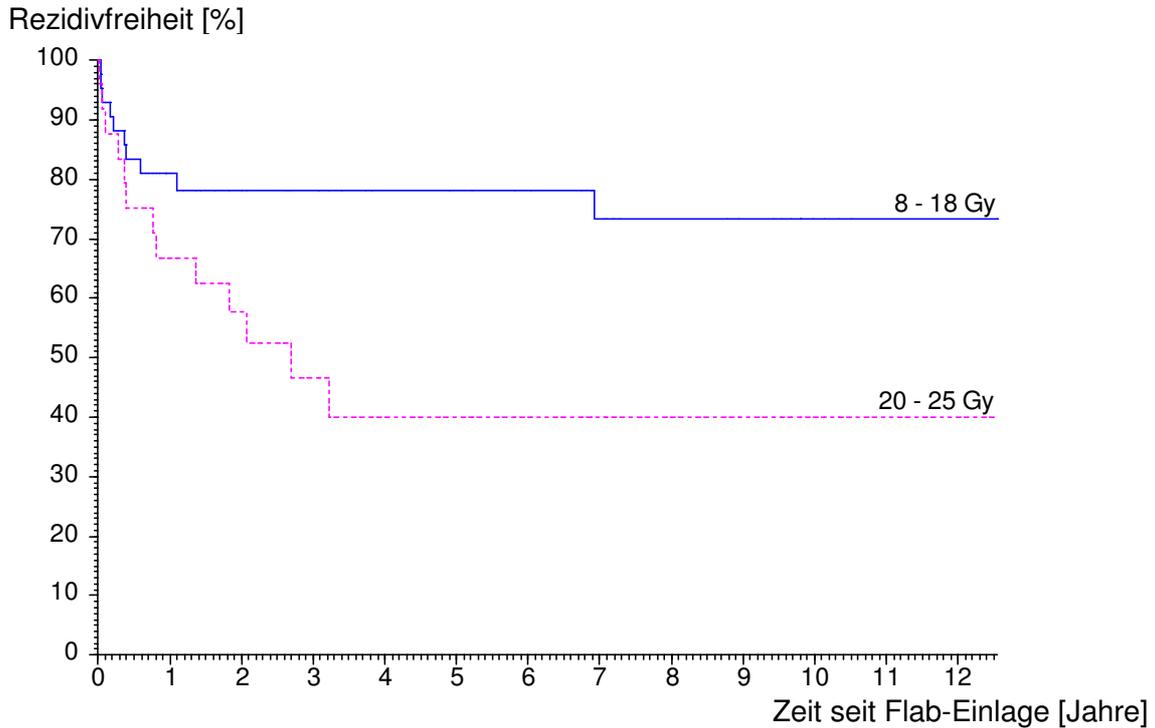


Abbildung 3. Flab-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach der Gesamtdosis der Flab-Bestrahlung.

Zeit [Jahre]	Gesamtdosis					
	Gesamt (n = 74) Anz.	8 – 18 Gy (n = 48)		20 – 25 Gy (n = 26)		
	Anz.	Anz.	RezFRate	Anz.	RezFRate	
0	74	48	100	26	100	
1	43	27	81	16	67	
2	35	24	78	11	58	
3	31	23	78	8	47	
5	24	20	78	4	40	
10	5	4	73	1	40	

Tabelle 16. Flab-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach der Gesamtdosis der Flab-Bestrahlung. $p = 0.018^*$ im log-rank-Test.

Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug bei einer Gesamtdosis von 8-18 Gy 78 % und bei einer Gesamtdosis von 20-25 Gy 40 %.

3.1.2 Fraktionen und Rezidivfreiheitsrate

Rezidivfreiheit [%]

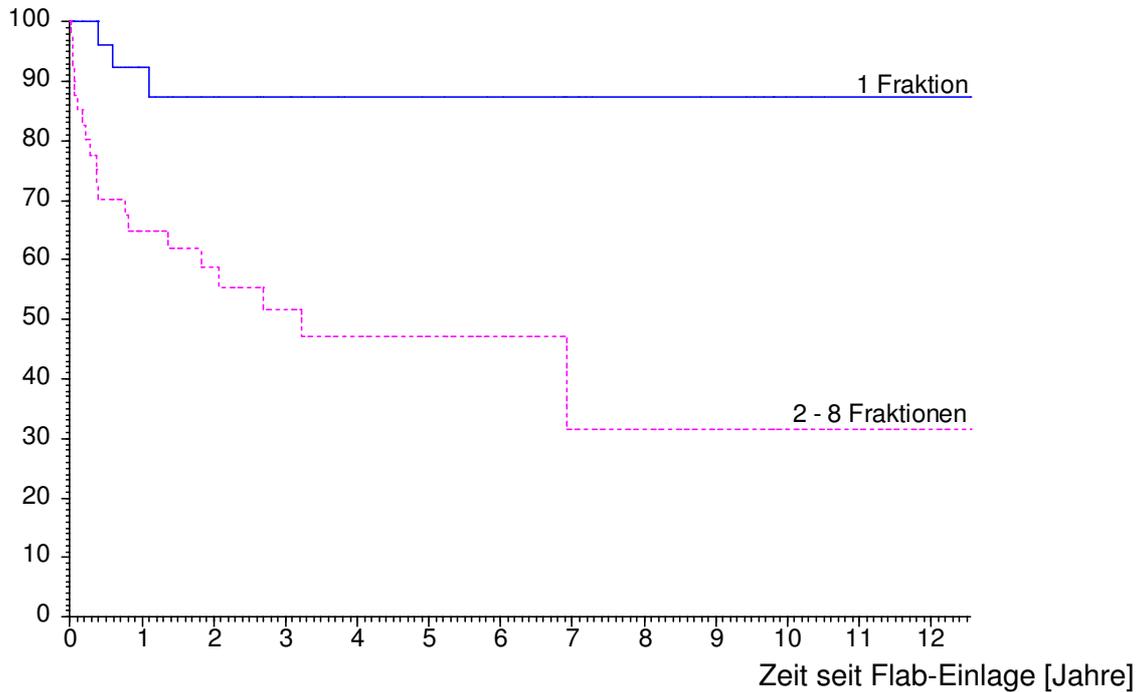


Abbildung 4. Flab-Fraktionen und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Fraktionen der Bestrahlung mittels Flab.

Zeit [Jahre]	Fraktionen					
	Gesamt (n = 74) Anz.	1 (n = 31) Anz.	RezFRate	2-8 (n = 43) Anz.	RezFRate	
0	74	31	100	43	100	
1	43	19	92	24	65	
2	35	18	87	17	59	
3	31	17	87	14	52	
5	24	17	87	7	47	
10	5	4	87	1	32	

Tabelle 17. Flab-Fraktionen und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt den Fraktionen der Bestrahlung mittels Flab. $p = 0.00088^{***}$ im log-rank-Test.

In **Tabelle 17** wird deutlich, dass Patienten mit nur einer Bestrahlungs-Fraktion eine bessere Rezidiv-Prognose hatten. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate beträgt bei einer Fraktion 87 % und bei mehr Fraktionen 32 %.

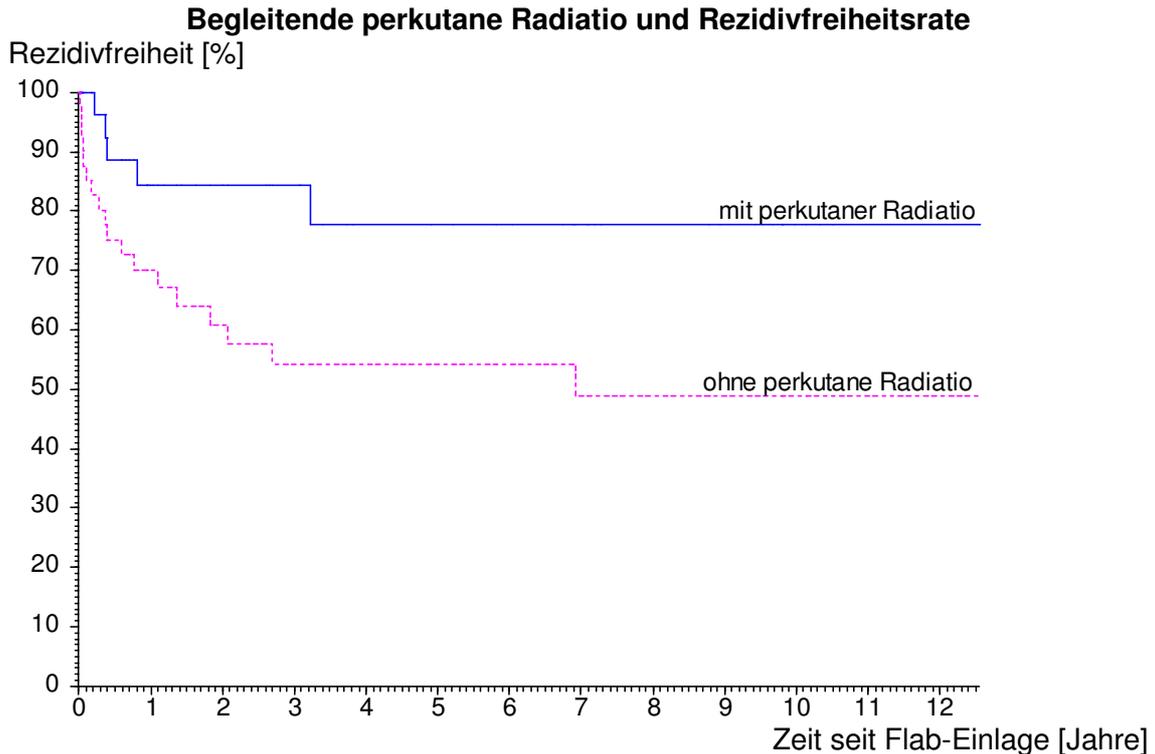


Abbildung 5. Perkutane Radiatio im Flab-Konzept und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach perkutaner Radiatio im Flab-Konzept, prä- oder postoperativ oder beides.

Zeit [Jahre]	Perkutane Radiatio				
	Gesamt (n = 74) Anz.	ja (n = 30)		nein (n = 44)	
		Anz.	Anz.	RezFRate	Anz.
0	74	30	100	44	100
1	43	18	84	25	70
2	35	16	84	19	61
3	31	15	84	16	54
5	24	10	78	14	54
10	5	2	78	3	45

Tabelle 18. Perkutane Radiatio im Rahmen des Flab-Konzeptes und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach perkutaner Bestrahlung. $p = 0.036^*$ im log-rank-Test.

Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug bei Patienten mit perkutaner Radiatio 78 % und ohne 55 %. Der Unterschied ist signifikant, stützt sich jedoch auf eine sehr kleine Fallgruppe.

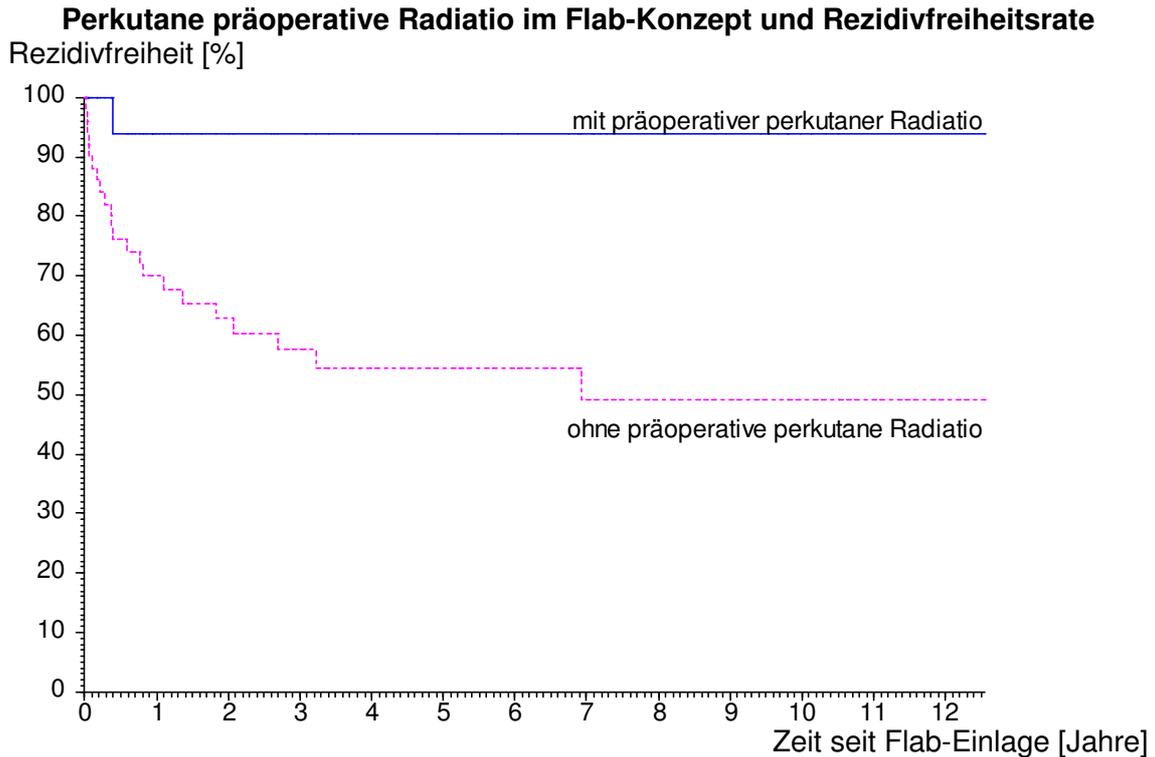


Abbildung 6. Präoperative perkutane Radiatio im Flab-Konzept und Reizidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach einer perkutanen präoperativen Radiatio.

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 74) Anz.	Präoperative Radiatio im Flab-Konzept			
		ja (n = 19)		nein (n = 55)	
		Anz.	RezFRate	Anz.	RezFRate
0	74	19	100	56	100
1	43	11	94	32	70
2	35	10	94	25	63
3	31	10	94	21	58
5	24	10	94	14	55
10	5	2	94	3	49

Tabelle 19. Flab-Gesamtdosis und Reizidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach präoperativer Radiatio. $p = 0.011^*$ im log-rank-Test.

Patienten, die im Rahmen der Flab-Therapie präoperativ perkutan bestrahlt wurden hatten eine signifikant bessere Reizidivprognose. Die lokale 5-Jahres-Reizidivfreiheitsrate lag mit präoperativer Bestrahlung bei 94 % und ohne bei 55%.

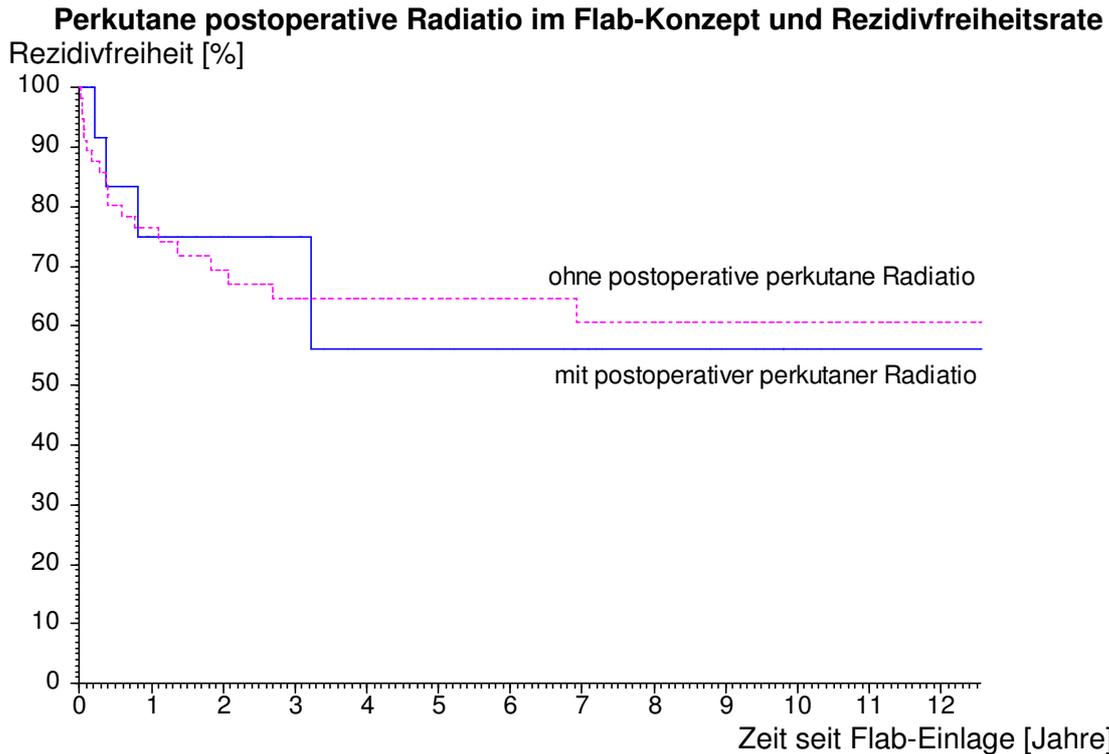


Abbildung 7. Postoperative perkutane Radiatio im Flab-Konzept und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach einer perkutanen präoperativen Radiatio.

Zeit [Jahre]	Postoperative Radiatio im Flab-Konzept				
	Gesamt (n = 75) Anz.	ja (n = 14)		nein (n = 61)	
		Anz.	RezFRate	Anz.	RezFRate
0	75	14	100	61	100
1	44	9	75	35	76
2	36	7	75	29	70
3	31	6	75	25	64
5	24	1	56	23	64
10	5	0	56	5	61

Tabelle 20. Flab-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach präoperativer Radiatio. $p = 0.90$ im log-rank-Test.

Die postoperative Bestrahlung wirkte sich nicht signifikant auf die Prognose aus.

3.1.3 Operation und Rezidiv

Erwartungsgemäß hatten Patienten mit marginalen Operationen, R1, und mit palliativer Zielsetzung eine höhere Rezidivrate. Auch die Patienten, die schon früher operiert worden waren, hatten signifikant mehr Rezidive. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag bei einer Erstoperation bei 73 % und bei einer Rezidivoperation bei 47 %.



Abbildung 8. Erst- oder Rezidivoperation und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Erstoperation oder Rezidiv.

Zeit [Jahre]	Erst- oder Rezidivoperation				
	Gesamt (n = 74) Anz.	Erstoperation (n = 50) Anz.	RezFRate	Rezidivoperation (n = 24) Anz.	RezFRate
0	74	50	100	24	100
1	43	32	84	11	57
2	35	25	79	10	52
3	31	24	76	7	47
5	24	18	72	6	47
10	5	5	72	0	35

Tabelle 21. Operationsart und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Erstoperation oder Operation eines Rezidivs. $p = 0.0067^{**}$ im log-rank-Test.

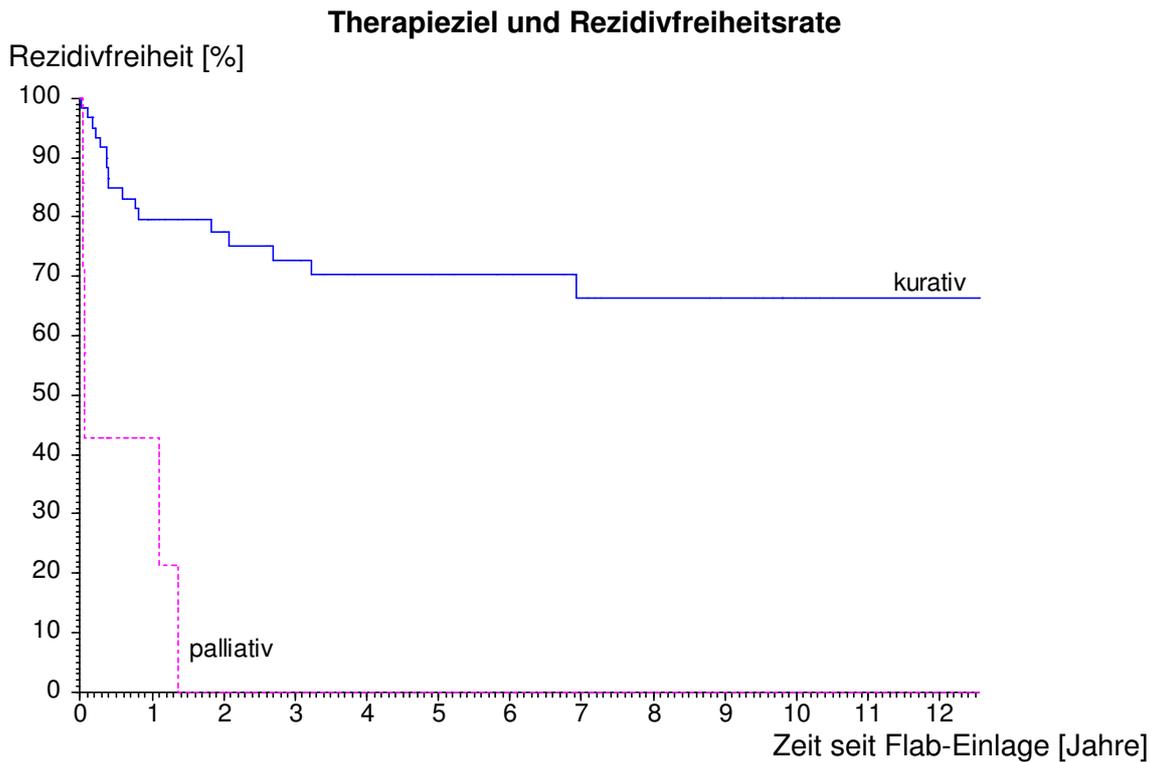


Abbildung 9. Operative Zielsetzung und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach kurativer und palliativer Intention.

Zeit [Jahre]	Therapeutische Zielsetzung				
	Gesamt (n = 74) Anz.	kurativ (n = 67)		palliativ (n = 7)	
		Anz.	Anz.	RezFRate	Anz.
0	74	67	100	7	100
1	43	41	80	2	43
2	35	35	77	0	0
3	31	31	73	0	0
5	24	24	70	0	0
10	5	5	66	0	0

Tabelle 22. Zielsetzung und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach kurativer oder palliativer Zielsetzung. $p = 0.000002^{***}$ im log-rank-Test.

Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag bei palliativer Therapiezielsetzung signifikant niedriger als bei kurativer Zielsetzung. Nach fünf Jahren waren bei allen palliativ behandelten Patienten wieder Lokalrezidive aufgetreten.

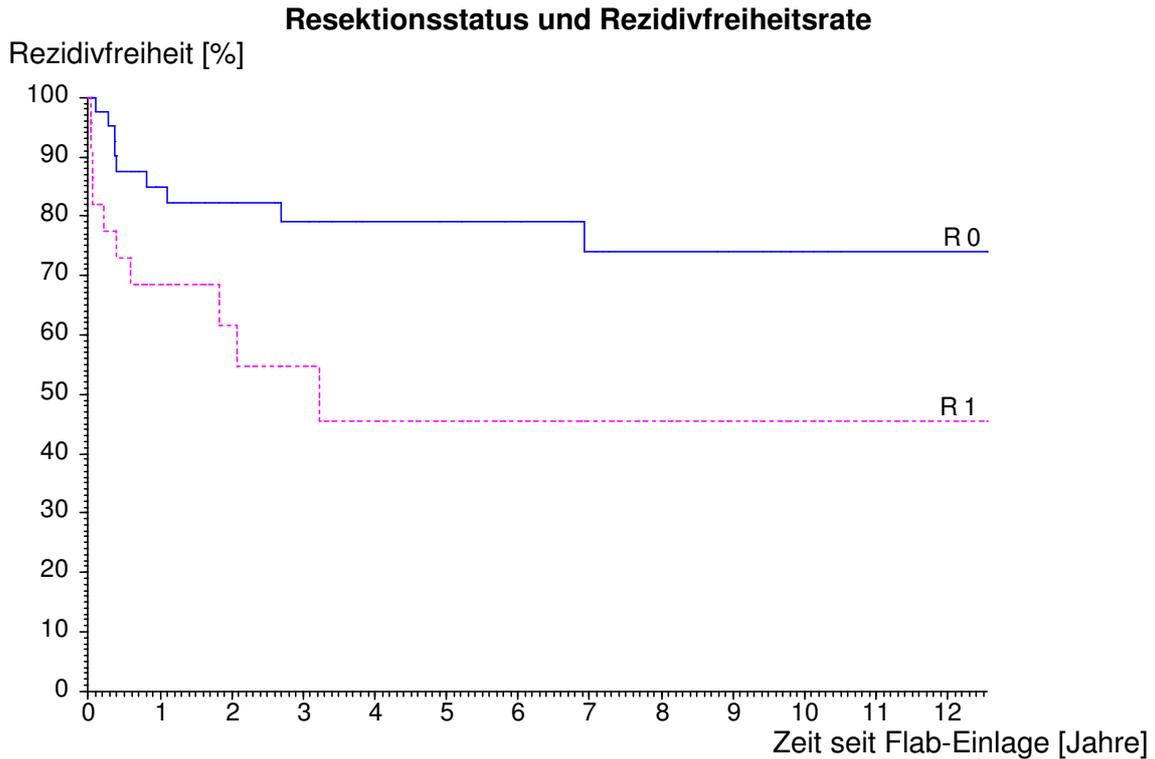


Abbildung 10. Resektionsstatus und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Resektionsstatus. Die Gruppe R1 umfasst auch einen Patienten, bei dem der Resektionsstatus mit R2 angegeben war.

Zeit [Jahre]	Resektionsstatus				
	Gesamt	R0		R1	
	(n = 69) Anz.	(n = 42) Anz.	RezFRate	(n = 26) Anz.	RezFRate
0	68	42	100	26	100
1	42	32	85	10	68
2	35	26	82	9	62
3	31	24	79	7	55
5	24	20	79	4	46
10	5	5	74	0	46

Tabelle 23. Resektionsstatus und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Rezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Status R0 und R1 (die Gruppe R1 umfasst einen Patienten, dessen Status als R2 protokolliert war). $p = 0.020^*$ im log-rank-Test.

Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag bei Patienten mit einem Resektionsstatus von R0 bei 79 %. Bei R1-Patienten traten signifikant mehr Rezidive auf (46 %).

3.1.4 Demographie und Rezidiv

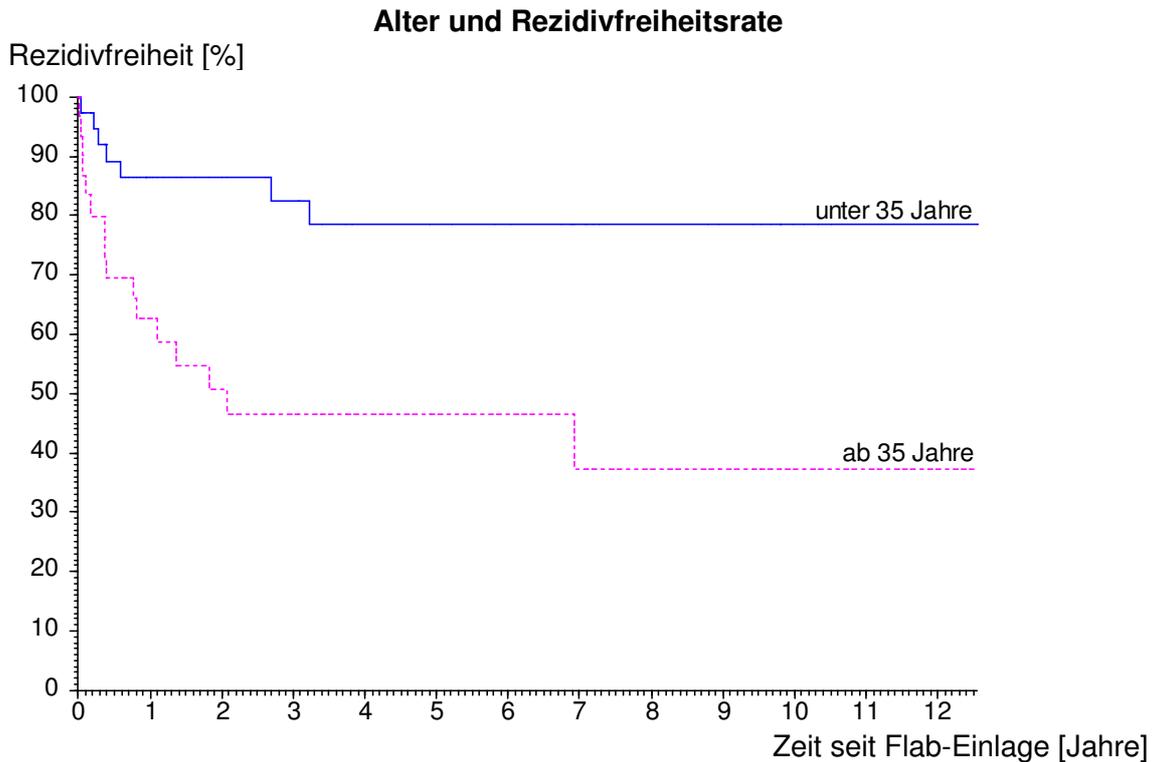


Abbildung 11. Alter und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Alter bei Flab-Einlage.

Zeit [Jahre]	Alter bei Flab-Einlage				
	Gesamt (n = 74) Anz.	5 – 34 Jahre (n = 38)		35 – 80 Jahre (n = 36)	
		Anz.	RezFRate	Anz.	RezFRate
0	74	38	100	36	100
1	43	27	86	16	63
2	35	23	86	12	51
3	31	21	83	10	47
5	24	17	78	7	47
10	5	5	78	0	37

Tabelle 24. Alter bei Flab-Therapie und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Rezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Altersgruppen. $p = 0.0027^{**}$ im log-rank-Test.

Die älteren Patienten hatten deutlich und signifikant mehr lokale Rezidive. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag bei den 5 – 34 jährigen bei 78 % und bei den 35 – 80 jährigen bei 47 %.

3.1.5 Erstbefund und lokale Kontrolle

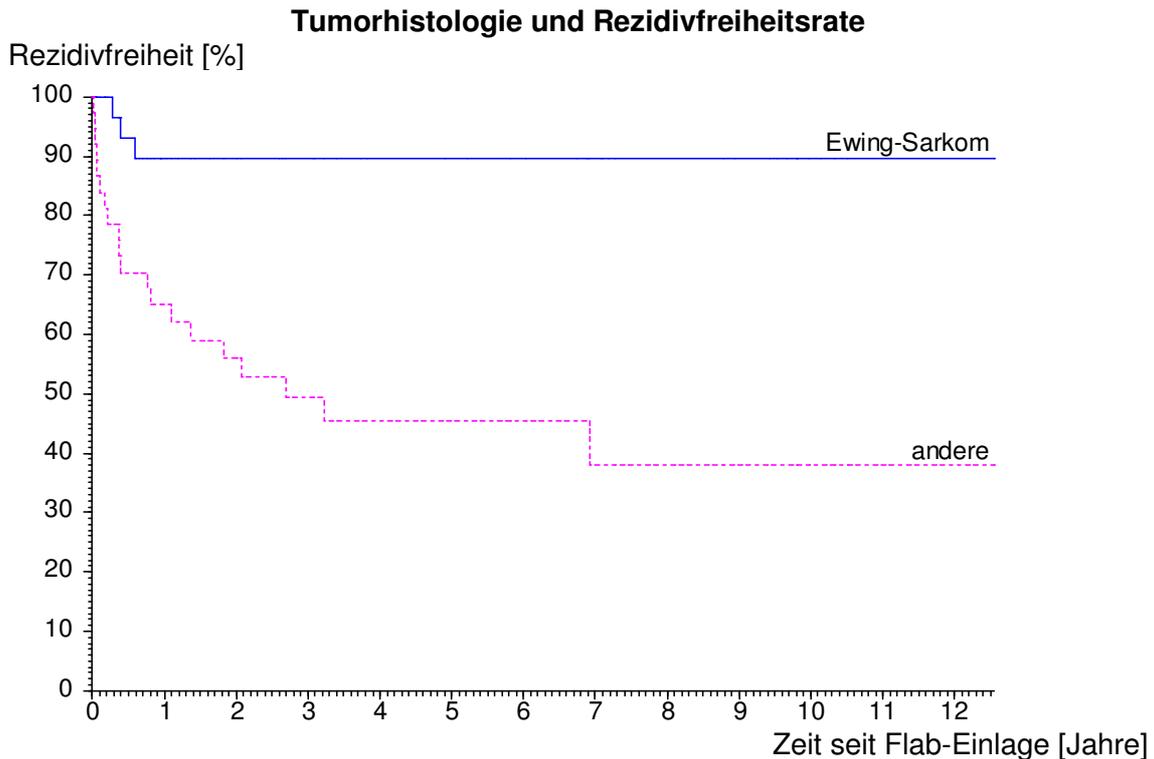


Abbildung 12. Histologischer Tumortyp und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Ewing-Sarkom gegen andere = Weichteil-Sarkome, myxoides Chondrosarkom, aggressive Fibromatose, Adenokarzinom oder neuroendokrines Karzinom.

Zeit [Jahre]	Tumorhistologie				
	Gesamt (n = 74) Anz.	Ewing-Sarkom (n = 30) Anz. RezFRate		andere (n = 44) Anz. RezFRate	
0	74	30	100	45	100
1	43	21	90	23	65
2	35	17	90	19	56
3	31	17	90	14	49
5	24	15	90	9	46
10	5	5	90	0	38

Tabelle 25. Tumorhistologie und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Ewing-Sarkom und anderen, Weichteil-Sarkome, myxoides Chondrosarkom, aggressive Fibromatose, Adenokarzinom oder neuroendokrines Karzinom. $p = 0.00050^{***}$ im log-rank-Test.

Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag bei den Patienten mit einem Ewing-Sarkom bei 90 %. Beim Rest des Kollektivs lag die Rate bei 46 %. Damit ist der Unterschied signifikant (siehe **Tabelle 25**).

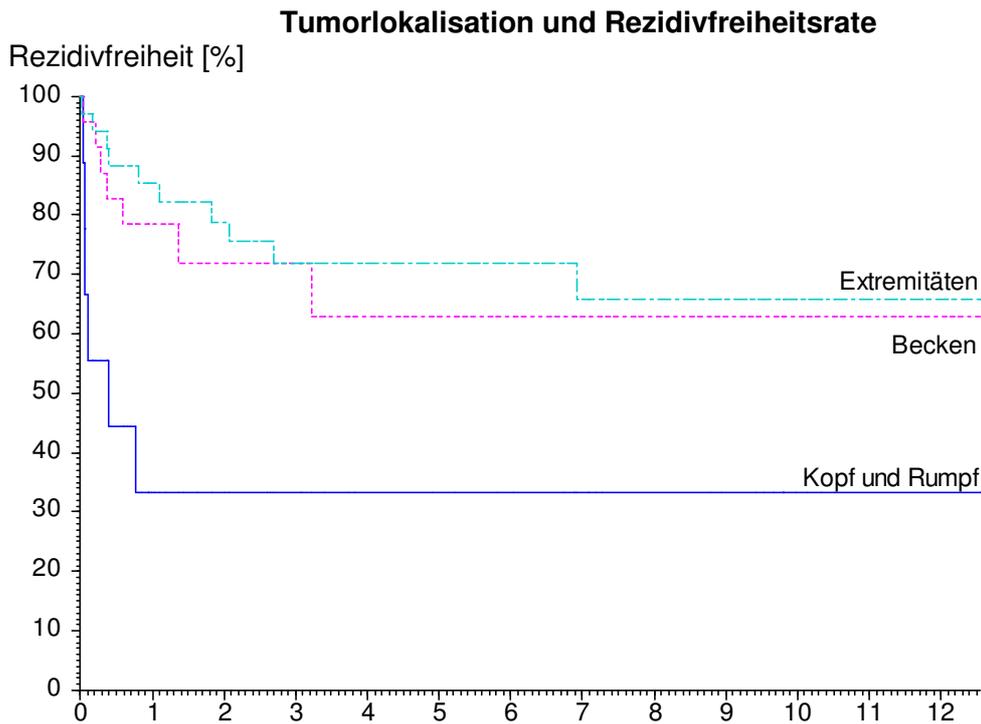


Abbildung 13. Tumorlokalisation und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Lokalisation des Tumors.

Zeit [Jahre]	Tumor – Lokalisaton							
	Gesamt (n = 74)		Kopf und Rumpf (n = 11)		Becken (n = 27)		Extremitäten (n = 36)	
	Anz.	RezFRate	Anz.	RezFRate	Anz.	RezFRate	Anz.	RezFRate
0	74	100	11	100	27	100.00	36	100
1	43	33	2	33	14	78.41	27	85
2	35	33	2	33	9	71.87	24	79
3	31	33	2	33	9	71.87	20	72
5	24	33	2	33	6	62.89	16	72
10	5	33	0	33	0	62.89	5	66

Tabelle 26. Tumorlokalisation und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Lokalisation des Tumors. Test auf Trend nach TARONE: $p = 0.021^*$. Der paarweise log-rank Test ergibt für Kopf-Rumpf mit Becken: $p = 0.029^*$, Kopf-Rumpf mit Extremitäten: $p = 0.0034^{**}$, Becken mit Extremitäten: $p = 0.61$.

Rezidive von Tumoren am Becken und an den Extremitäten waren signifikant seltener als von solchen an Kopf oder Rumpf. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag bei den Patienten mit Tumoren am Kopf und Rumpf bei 33 %, am Becken bei 63 % und an den Extremitäten bei 73 %.

3.1.6 Multivariate Rezidivfreiheit

Die multivariate Überlebensstatistik nach Cox berechnet unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Ereignis Tod bzw. Rezidiv aus allen angegebenen Einflüssen, den Prediktoren, einen Score, den sog. Prognose-Index. Dabei muss keine Klasseneinteilung der Prediktoren vorgenommen werden. Patienten mit hohem Prognoseindex haben eine schlechte Prognose.

Prediktoren	n	beta	Str(β)	HR	95%-CI von HR		p(chi)
R	68	1.356	0.398	3.879	1.779	8.456	0.00065***
M	74	1.230	0.412	3.421	1.525	7.676	0.0029 **
unfraktioniert	74	-1.202	0.465	0.300	0.121	0.748	0.0098 **
perkut. Rad.post	74	-1.881	0.784	0.152	0.033	0.709	0.016 *
Extremitäten	74	-0.902	0.384	0.406	0.191	0.861	0.019 *
Ewing	74	-1.084	0.473	0.338	0.134	0.855	0.022 *
perkut.Rad. [Gy]	74	0.024	0.012	1.024	1.001	1.048	0.041 *
leere Kanäle	70	0.990	0.491	2.691	1.028	7.046	0.044 *

*Tabelle 27. Koeffizienten der prognostischen Variablen einer multivariaten Rezidivfreiheitsrate nach Cox. beta = Gewichte der Prediktoren. HR = Hazard Rate. Dabei ist codiert: R0=0 und R1,R2=1, M0=0 und M1=1, unfraktioniert=1 und fraktioniert=0, perkutane Radiatio nach Flab ja=1, nein=0, Extremitäten =1 und Rumpf oder Kopf = 0, Ewing = 1 und andere Diagnosen =0, leere Kanäle nein=0 und ja =1. p global = 0.000008****

Für einen R0-operierten Patienten ohne Fernmetastasen mit einem Ewing-Sarkom an den Extremitäten mit einer Einzeldosis und mit schwacher perkutaner Nachbestrahlung mit 40Gy ergibt sich ein Index von -4,109. Ein R1-operierter Patient mit einer Metastase, unfraktionierter Flab- und ohne Nachbestrahlung, einem nicht-Ewing-Sarkom am Rumpf, bei dem Kanäle leer blieben hat den Prognoseindex 3,576.

Es wird deutlich, dass vor allem der Erfolg der Resektion und die Metastasenbildung Einfluss auf die Prognose haben. Die geschätzte Rezidivfreiheitsrate liegt in der folgenden Graphik unter der Linie (1), während die des ersten Patienten noch über der Linie(-3) liegen würde.

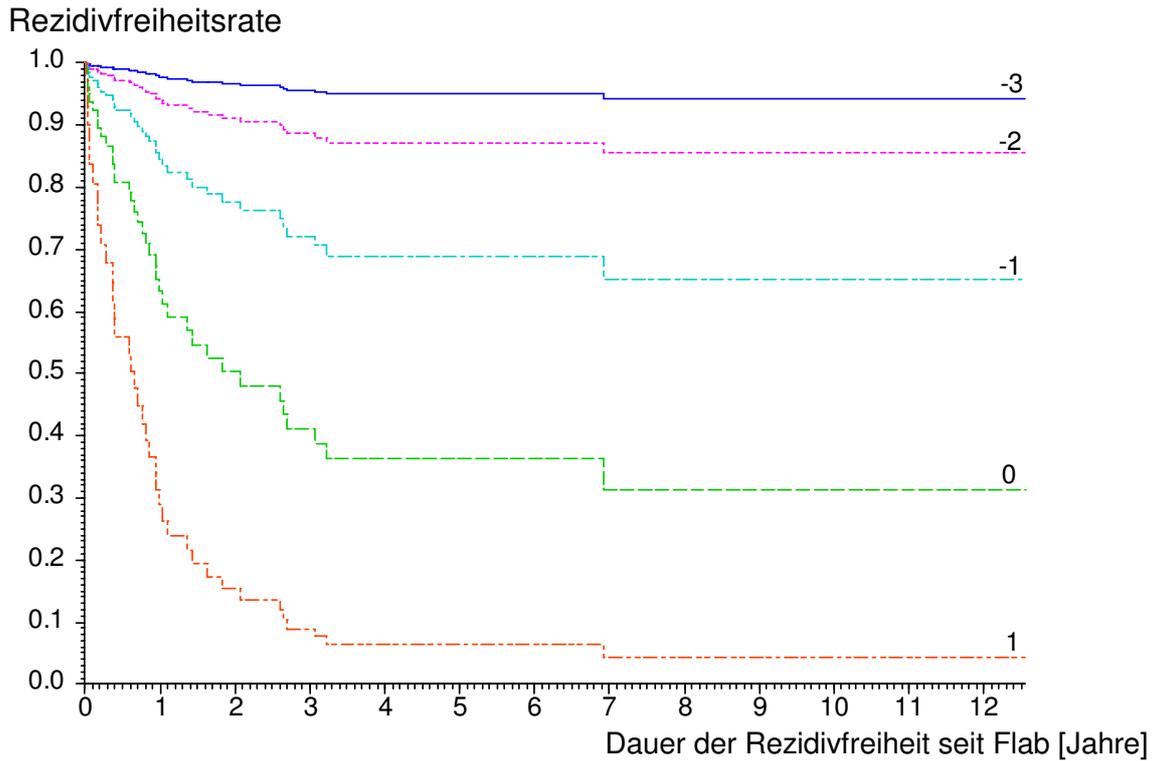


Abbildung 14. Multivariate Rezidivfreiheitsrate nach Cox. Die Linien stellen exemplarische Raten für einige Prognoseindizes dar.

3.2 Outcome

Von den 74 Patienten dieser Studie waren 30 (40%) am Ende der Beobachtungszeit verstorben. Von den Überlebenden zeigten 36 eine komplette Remission, bei 5 wurden Rezidive festgestellt und bei 3 Patienten war keine nähere Angabe protokolliert. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieses Kollektivs betrug 55%.

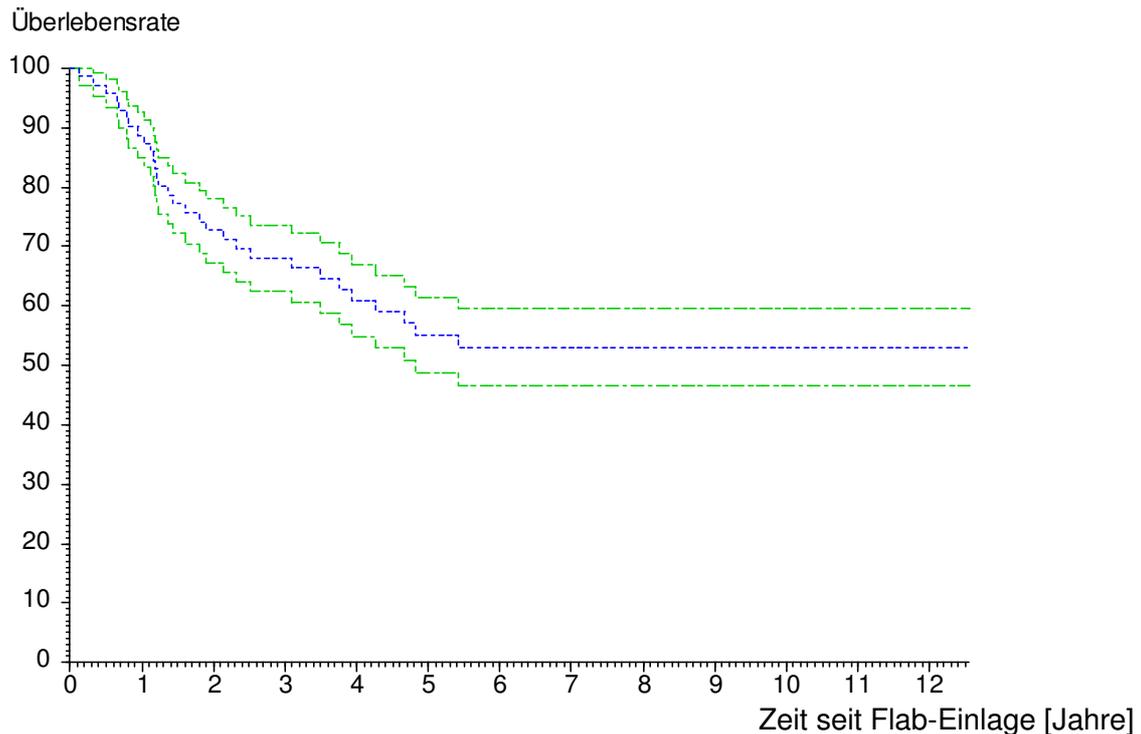


Abbildung 15. Tumor spez. Überlebensrate [%]. Prozentsatz der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt nach Flab-Einlage, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch am Leben waren. Die mittlere gepunktete Linie ist die Überlebensrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Überlebensrate nach oben und unten. $n = 74$.

Zeit [Jahre]	in Beobachtung	Überlebensrate	Untergrenze	Obergrenze
0	74	100.0 %	-	-
1	63	88.7 %	85.0 %	92.5 %
2	48	72.7 %	67.3 %	78.0 %
3	43	68.1 %	62.4 %	73.7 %
5	27	55.1 %	48.7 %	61.5 %
10	5	53.0 %	46.5 %	59.4 %

Tabelle 28. Überlebensrate, d.h. Prozentsatz mit Vertrauensbereich für die Jahre 0 bis 10 nach Flab-Einlage der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, geschätzt nach Kaplan und Meier.

3.2.1 Flab-Behandlung und Outcome

Flab-Gesamtdosis und Überlebensrate

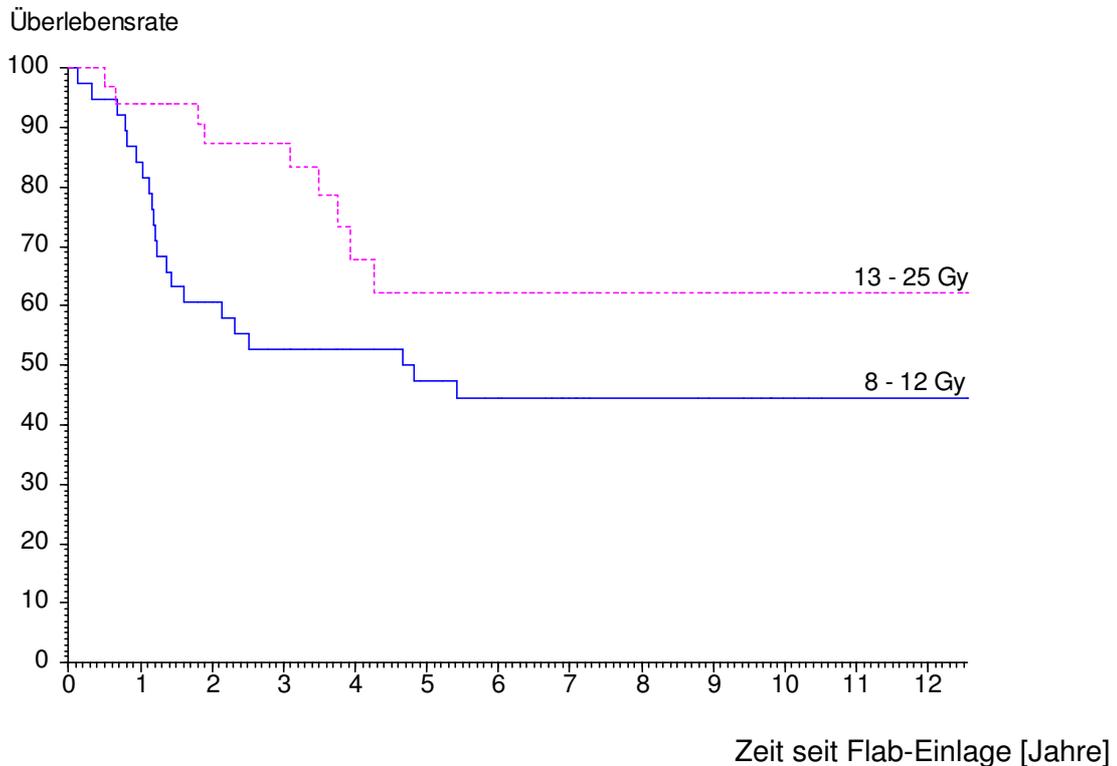


Abbildung 16. Gesamtdosis der Flab-Bestrahlung und Tumor spez. Überlebensrate [%]. Prozentsatz der noch lebenden Patienten, differenziert nach der Gesamtdosis der Radiatio mittels Flab.

Zeit [Jahre]	Flab-Gesamtstrahlendosis				
	Gesamt (n = 74) Anz.	8 – 12 Gy (n = 38) Anz.	ÜbRate	13 – 25 Gy (n = 36) Anz.	ÜbRate
0	74	38	100	36	100
1	63	32	84	31	94
2	48	23	60	25	87
3	43	20	53	23	87
5	27	18	47	9	62
10	5	4	45	1	62

Tabelle 29. Gesamt-Strahlendosis mittels Flab und Tumor spez. Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach der mittels Flab verabreichten Gesamtdosis. $p = 0.055$ im log-rank-Test.

Patienten mit einer höheren Flab-Gesamtdosis besaßen auch eine besser 5-Jahres-Überlebensrate. Bei einer Gesamtdosis von 8 – 12 Gy lag diese bei 47 % und bei einer Dosis von 13 – 25 Gy bei 62 %.

3.2.2 Erstbefund und Outcome

Tumorlokalisation und Überlebensrate

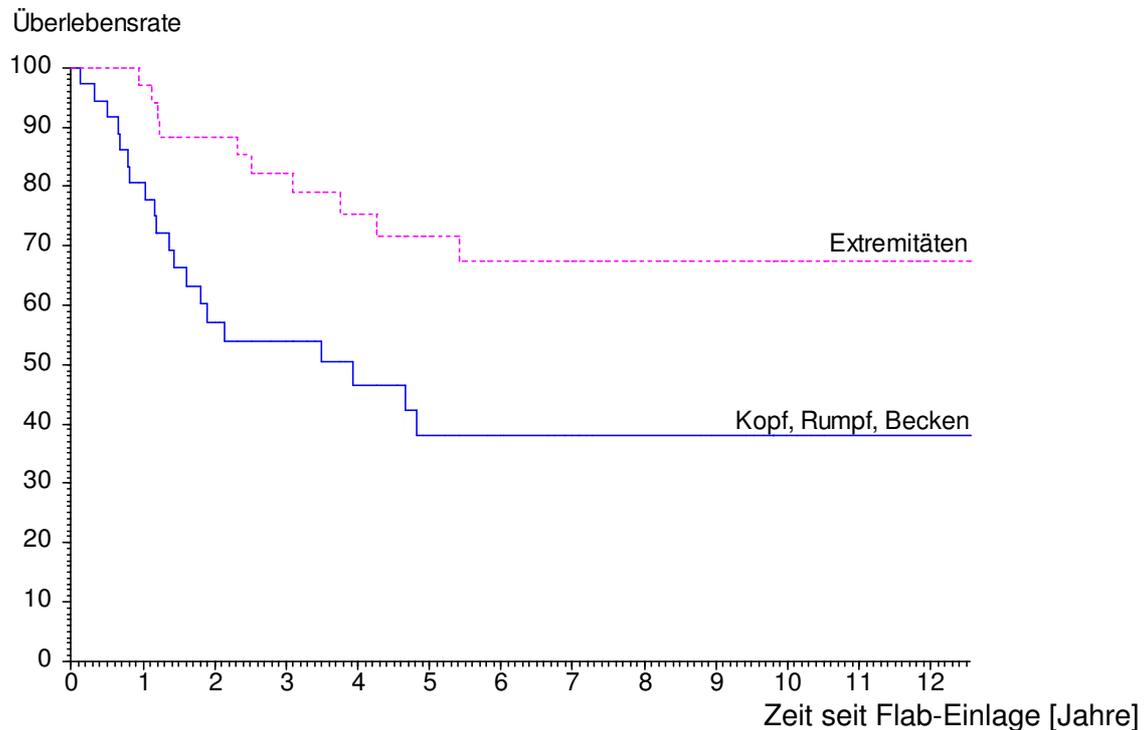


Abbildung 17. Tumorlokalisation und Tumor spez. Überlebensrate [%]. Prozentsatz der noch lebenden Patienten, differenziert nach der Lokalisation des Tumors.

Zeit [Jahre]	Tumorlokalisation					
	Gesamt (n = 74) Anz.	Rumpf, Kopf, Becken (n = 38) Anz. ÜbRate		Extremitäten (n = 36) Anz. ÜbRate		
0	74	38	100	36	100	
1	63	29	81	34	97	
2	48	18	57	30	88	
3	43	17	54	26	82	
5	27	9	38	18	72	
10	5	0	38	5	67	

Tabelle 30. Tumorlokalisation und Tuumor spez. Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach der Lokalisation des Tumors. $p = 0.0085^{**}$ im log-rank-Test.

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit Tumoren am Rumpf, Kopf, Becken mit 39 % signifikant niedriger als bei Patienten mit Extremitätentumoren (72 %).

3.2.3 Operation und Outcome

Resektionsstatus und Überlebensrate

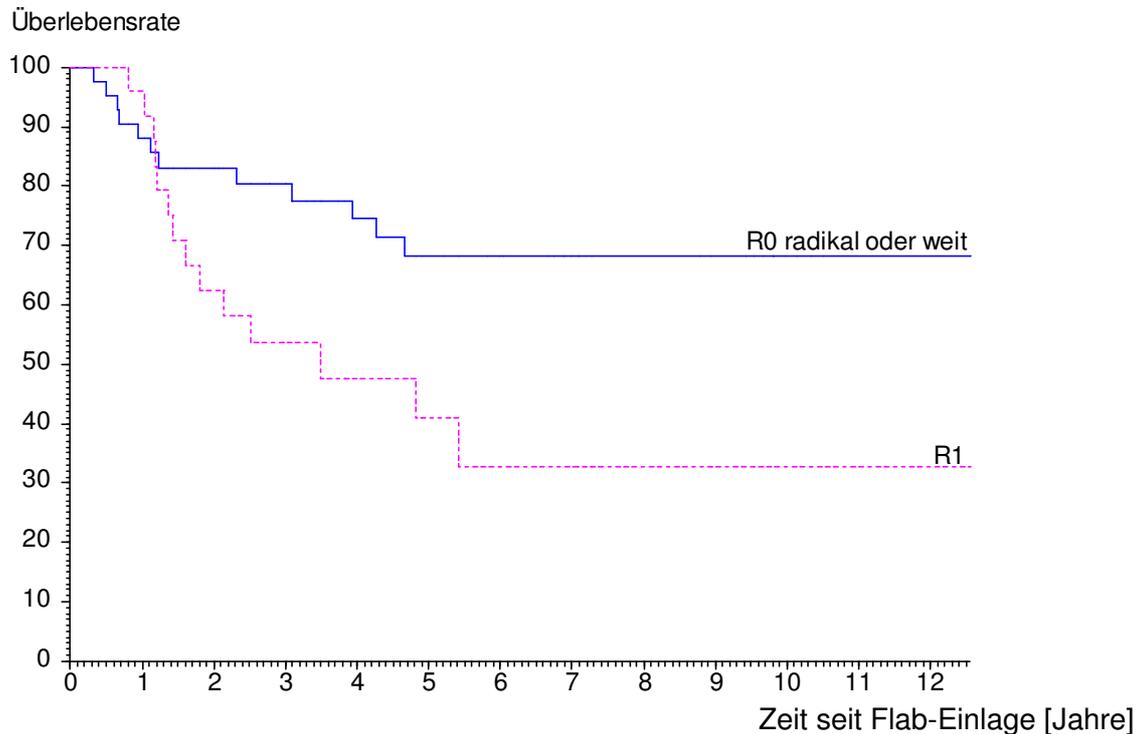


Abbildung 18. Resektionsstatus und Tumor spez. Überlebensrate [%]. Prozentsatz der noch lebenden Patienten, differenziert nach dem Resektionsstatus bei Flab-Operation.

Zeit [Jahre]	Resektionsstatus				
	Gesamt (n = 68)	R0 (n = 42)		R1 (n = 26)	
	Anz.	Anz.	ÜbRate	Anz.	ÜbRate
0	68	42	100	26	100
1	60	37	88	23	96
2	46	31	83	15	62
3	41	29	80	12	54
5	27	21	68	6	41
10	5	5	68	0	33

Tabelle 31. Resektionsstatus und Tumor spez. Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach dem Resektionsstatus nach Flab-Therapie. R0 umfasst R0 radikal und R0 weit. Die Gruppe R1 enthält einen Patienten mit R2. $p = 0.021^*$ im log-rank-Test.

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit einem R0-Resektionsstatus mit 68 % signifikant höher, als bei Patienten mit einem R1-Status (41 %).

3.2.4 Multivariate Überlebensstatistik

Prediktoren	n	beta	Str(β)	HR	95%-CI von HR	p(chi)
Alter	74	0.021	0.009	1.021	1.004 1.039	0.015 *
Extremitäten	74	-1.032	0.388	0.356	0.167 0.762	0.0078 **
Gesamtdos.Flabb [Gy]	74	-0.091	0.043	0.913	0.839 0.994	0.035 *

Tabelle 32. Koeffizienten der prognostischen Variablen einer multivariaten Rezidivfreiheitsrate nach Cox. beta = Gewichte der Prediktoren. HR = Hazard Rate. Codierung Extremitäten-Lokalisation ja=1, nein = 0. p global = 0.0018**.

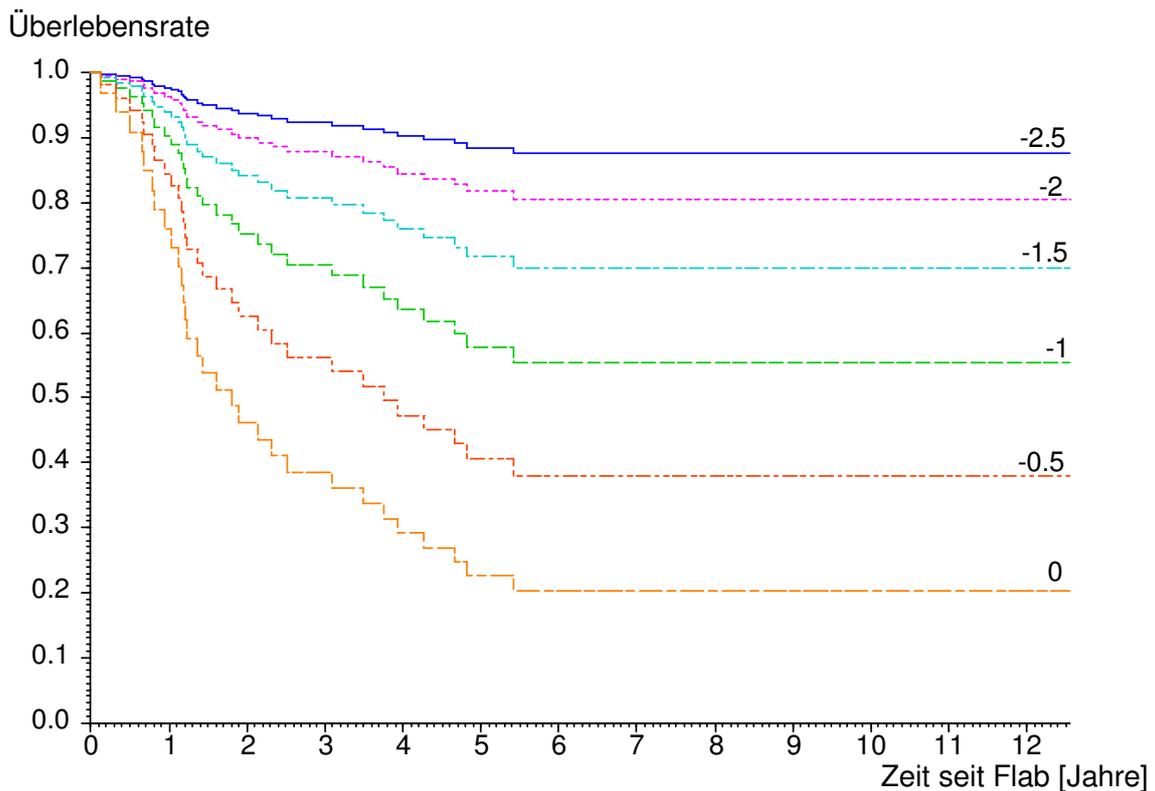


Abbildung 19. Multivariate Überlebensrate nach Cox. Die Linien stellen exemplarische Raten für einige Prognoseindizes dar.

Für das Überleben waren das Alter des behandelten Patienten, die Lokalisation und die Bestrahlungsgesamtdosis von signifikantem Einfluss. Eine hohe Bestrahlungsdosis und eine Extremitäten-Lokalisation des Tumors wirken sich positiv auf die Prognose aus. Dagegen verschlechterte sich die Prognose mit zunehmendem Alter.

3.3 Nebenwirkungen

Die hier dokumentierten Nebenwirkungen beziehen sich auf die Operation und FLAB-Implantation und wurden in früh und spät unterschieden.

Nebenwirkung	gesamt	R	%	95%-CI	
Gesamt	55		74.3 %	62.63%	83.46%
frühe insgesamt	40		54.1 %	42.13%	65.56%
Hämatom	9	3	12.2 %	5.72%	22.33%
Serom	6	1	8.1 %	3.03%	17.43%
Sekretion	1		1.4 %	0.03%	7.30%
Kritische Durchblutung	1		1.4 %	0.03%	7.30%
Wundheilstörungen	18	9	24.3 %	15.42%	35.93%
Atrophie	1		1.4 %	0.03%	7.30%
Schmerz b. Bewegung	1		1.4 %	0.03%	7.30%
Nervstörung	22		29.7 %	19.95%	41.64%
späte insgesamt	40		54.1 %	42.13%	65.56%
Ödem	8		10.8 %	4.78%	20.72%
Thrombose	6		8.1 %	3.03%	17.43%
Anämie	1		1.4 %	0.03%	7.30%
Nekrose, Abszess	8	4	10.8 %	4.78%	20.72%
Osteomyelitis	2		2.7 %	0.33%	9.42%
Gelenkeinschränkung	4		5.4 %	1.49%	13.27%
Fistel	5	3	6.8 %	2.23%	15.73%
Mucositis	1		1.4 %	0.03%	7.30%
Tendopathie	2		2.7 %	0.33%	9.42%
Fraktur	7	2	9.5 %	3.89%	19.09%
Inaktivitätsosteoporose	3		4.1 %	0.84%	11.39%
Pseudarthrose	3	1	4.1 %	0.84%	11.39%
Beinverkürzung	8		10.8 %	4.78%	20.72%
Organausfall	1		1.4 %	0.03%	7.30%
Homonstörung	3		4.1 %	0.84%	11.39%
Fibrose	3		4.1 %	0.84%	11.39%
Implantatbruch	2		2.7 %	0.33%	9.42%

Table 33. Nebenwirkungen der Flab-Therapie, aufgeteilt in frühe (bis 1 Monat) und späte (länger als 1 Monat nach Flab-Einlage), und nach Nebenwirkungen überhaupt. R = davon Revisionspflichtig. Anzahl, Prozentsatz der überhaupt aufgetretenen Nebenwirkungen und 95%-Konfidenzintervall (CI). n = 74

Bei 55 Patienten (74%) traten Nebenwirkungen auf, bei 15 Patienten nur frühe, bei ebenfalls 15 nur späte und bei 26 Patienten sowohl frühe als auch späte. Bei 19 Patienten (25%) wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert. Hauptsächlich wurden als Nebenwirkungen der Operation und Flab-Therapie Wund-

heilstörungen und Nervschädigungen beobachtet. Nervschädigungen fanden sich bei insgesamt 23 Patienten. Wundheilungsstörungen wurden bei 18 Patienten beobachtet. Bei 17 Patienten wurde eine Revision notwendig, meist ein Wunddebridement oder eine Hämatomausräumung. 3-mal wurden eine Fistelrezision und 2-mal eine Frakturreposition durchgeführt. Zu einer Seromausräumung kam es einmal und auch eine Allograftentfernung musste einmal erfolgen.

3.3.1 Flab-Behandlung und Nebenwirkungen

Bei Patienten mit Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit hatte das Flab immer nur einen Tag gelegen und die (Einzel-)dosis war 10Gy, während bei Patienten ohne diese beiden Nebenwirkungen die Liegedauer im Mittel knapp 4 Tage betrug mit ca. 5 Kanälen, einer Einzeldosis von ca. 6.5 Gy, aber einer höheren Gesamtdosis. Bei Patienten mit Fistel zeigte sich ein ähnliches Bild, was aber nicht mehr signifikant war. Von den 31 Patienten mit einer Fraktion hatten 7 (23%) späte Wundheilstörungen, wie Nekrosen oder Abszesse, von den 43 Patienten, bei denen die Flab-Bestrahlung auf mehrere Fraktionen verteilt wurde, aber nur einer (2%, $p = 0.0080^{**}$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates). Eine genauere Aufteilung zeigt Tabelle 18.

		n	MW	ST	p(U)
Nekrosen, Abszess					
Flab-Liegedauer [Tage]	ja	8	1.4	1.1	0.0045**
	nein	66	4.0	3.0	
Befahrene Kanäle	ja	8	3.8	1.5	0.26
	nein	62	5.0	3.0	
Fraktionen	ja	8	1.5	1.4	0.017*
	nein	66	3.2	2.0	
Gesamtdosis [Gy]	ja	8	11.2	3.5	0.063
	nein	66	14.8	5.0	
Einzeldosis [Gy]	ja	8	9.3	2.1	0.016
	nein	66	6.3	3.0	

Tabelle 34. Flab-Technik und späte Wundheilstörungen: Nekrosen, Abszesse. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Bei den Patienten mit späteren Nekrosen und Abszessen war die Flab-Liegedauer kürzer, es wurden weniger Fraktionen gegeben und eine höhere Einzeldosis (s. Tabelle 18). Bei 4/31 Patienten mit einmaliger Flab-Fraktion (13%) traten Bewegungseinschränkungen am Gelenk auf, bei Patienten mit mehreren Fraktionen aber keine ($p = 0.027^*$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates). Patienten, die ein Distanzflab zum Schutz von empfindlichen Strukturen benötigten, hatten häufiger Serome, zu 4/13 (31%) gegenüber 2/61 (3%) bei Patienten ohne Distanzflab ($p = 0.0075^{**}$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates).

3.3.2 Perkutane Radiatio und Nebenwirkungen

		n	MW	ST	p(U)
perkutane Gesamtdosis [Gy]					
Serom	ja	4	59.8	5.7	0.030*
	nein	26	51.7	7.6	
Fraktionen pro Woche					
Wundheilstörungen	ja	5	8.8	3.8	0.019*
	nein	19	5.7	2.3	

Tabelle 35. *Perkutane Radiatio und Nebenwirkungen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.*

Die Patienten mit postoperativen Seromen hatten eine signifikant höhere perkutane Gesamtdosis im Flab-Konzept erhalten (s. Tabelle 35). Bei den Patienten mit Wundheilstörungen waren mehr Fraktionen pro Woche gegeben worden.

Bei den 30 Patienten mit perkutaner Radiatio im Rahmen des Flab-Konzeptes traten 21 späte Nebenwirkungen auf (70%), bei den Patienten ohne begleitende perkutane Radiatio aber nur 19/44 (43%, $p = 0.022^*$ im Chi-Quadrat-Test).

Perkutane Radiatio postoperativ						
		ja		nein		p
		n	%	n	%	
Komplikationen	ja	14	100%	41	68%	0.015* _{fy}
	nein	0	0%	19	32%	
Serom	ja	4	29%	2	3%	0.010* _{fy}
	nein	10	71%	58	97%	
Ödem	ja	4	29%	4	7%	0.037 _{fy}
	nein	10	71%	56	93%	

Tabelle 36. *Perkutane postoperative Radiatio im Flab-Konzept und Nebenwirkungen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Radiatio. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.*

Bei den postoperativ bestrahlten Patienten zeigten sich immer Nebenwirkungen, bei den 60 Patienten ohne postoperative perkutane Bestrahlung aber nur bei 41/60 (68%). Auch traten bei den postoperativ perkutan bestrahlten Patienten häufiger Serome und Ödeme auf (s. **Tabelle 36**).

Bei präoperativ perkutaner Radiatio traten 14/19 (74%) späte Nebenwirkungen auf, bei präoperativ nicht bestrahlten aber nur 26/55 (47%, $p = 0.042^*$ im Chi-Quadrat-Test). Für die späten Nebenwirkungen sieht man kaum einen Unterschied zwischen nur prä- oder nur postoperative Bestrahlten. Die Patienten mit

Bestrahlung zu beiden Terminen hatten immer späte Nebenwirkungen und die Patienten ganz ohne begleitende Radiatio zu weniger als der Hälfte

3.3.3 Befund und Nebenwirkungen

Lokalisation	n	%	n	%	P
Nebenwirkungen insgesamt					
	ja		nein		
Kopf	1	33%	2	67%	0.049 * _{mp}
Oberkörper, Lunge	2	50%	2	50%	
Unterkörper	1	25%	3	75%	
Becken	22	82%	5	18%	
Arme	8	89%	1	11%	
Beine	21	78%	6	22%	
Gesamt	55	74%	19	26%	

Tabelle 37. Tumorlokalisierung und Nebenwirkungen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Lokalisation. *p* aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (*mp*) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Bei Tumorlokalisierung an Kopf oder Rumpf traten weniger Komplikationen auf als bei Tumoren an den Extremitäten oder am Becken (s. **Tabelle 37**). Die meisten Nebenwirkungen traten bei Operationen an den Armen auf, sowohl frühe als auch späte. Auch bei Becken- und Beinbefall waren Nebenwirkungen häufiger. Die wenigsten Nebenwirkungen traten bei Tumoren am Unterkörper — ohne Becken — auf.

4 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte die Anwendbarkeit der perioperativen Brachytherapie unter Verwendung eines Flabs. Bei der Auswertung des Patientenkollektivs wurden vor allem die lokale Kontrollrate und die aufgetretenen Toxizitäten berücksichtigt. Das Kollektiv kann in drei Gruppen unterteilt werden: In Patienten mit Ewing-Sarkomen (41 %), mit Weichteilsarkomen (41 %) und mit anderen Tumorentitäten (19 %). Dies entspricht keiner repräsentativen Verteilung und ist mit einem selektierten Patientengut zu erklären. Da die Anwendung der Flabs nicht randomisiert wurde und aus der Notwendigkeit der klinischen Situation heraus entschieden wurde ist von einem selektionierten Hochrisikokollektiv auszugehen. Der Grund für die unverhältnismäßig hohe Zahl von Ewing-Sarkomen im untersuchten Patientenkollektiv ist, dass in der Klinik für Kinderheilkunde Pädiatrische Hämatologie/Onkologie an der Westfälische-Wilhelms-Universität Münster die EURO-E.W.I.N.G.-99 –Studie koordiniert wird und, dass die Orthopädie der UKM das Referenz-Tumorchirurgie-Zentrum dieser Studie ist. Aus diesem Grund konnte die sehr ausführliche Datenbank im Rahmen der vorliegenden Untersuchung vollständig ausgewertet werden.

Die Flab-Implantation und der Bestrahlungsdurchführung verliefen bei 80% der Patienten komplikationslos. Bei 20% der Patienten traten Komplikationen auf, die eine Reduzierung der intendierten Gesamtdosis zur Folge hatten. Grund hierfür waren zumeist strahlensensible Strukturen im Bestrahlungsfeld oder Dislokationen des Flabs. Bei 8% der Patienten kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Bestrahlung. Die dieser Auswertung vorausgehende Studie zur Durchführbarkeit des Flab-Verfahrens ergab eine gute Praktikabilität [27]. Im Beobachtungszeitraum blieben 36 Patienten (49%) rezidivfrei und 23 hatten lokale Rezidive. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug damit 64 %. Die tumorspezifische Überlebensrate des Kollektivs lag bei 55%. In einigen bisher erschienen Studien scheint die lokale Tumorkontrollrate von IORT- Patienten besser zu sein, als die rein perkutan bestrahlter Patienten [35]. Eine Studie von Petera [69], mit allerdings nur einer kleinen Patientenzahl, lässt zudem vermuten, dass die perioperative hyperfraktionierte HDR Brachytherapie in Kombination mit einer externen Bestrahlung eine vielversprechende Methode in der Be-

handlung von Sarkomen ist. In der vorliegenden Untersuchung hatte die begleitend zur Brachytherapie durchgeführte zeitnahe perkutane Bestrahlung entscheidenden Einfluss auf die lokale Kontrolle. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug bei Patienten mit perkutaner Radiatio 78 % und ohne 55 %. Vor allem die 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate der zeitnah präoperativ bestrahlten Patienten war mit 94 % signifikant besser. Dieses scheinbar so eindeutige Ergebnis relativiert sich jedoch, wenn man berücksichtigt, dass Patienten, die an einem Rezidiv behandelt wurden nur in einem Fall präoperativ perkutan bestrahlt wurden. Das heißt, dass in die Gruppe der präoperativ bestrahlten Patienten nur Erstmanifestationen mit einer besseren Prognose fielen. In anderen publizierten Studien wurden ähnliche Ergebnisse gewonnen. Die Brachytherapie wurde in diesen Untersuchungen auch ergänzend zu einer perkutanen Radiotherapie, als Boostbehandlung eingesetzt und konnte bei kompletter Tumorsektion eine lokale Tumorkontrolle von 80 – 100% erzielen. Bei lediglich inkompletter Tumorsektion wurden noch Raten von über 50 % erzielt [76,4,8]. In diesem Patientengut lagen bei einer R0 Resektion Raten von 79 % vor und bei R1 Resektionen Raten von 46 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit einem R0 Resektionsstatus mit 68 % signifikant höher, als bei Patienten mit einem R1 Status (41 %). Auch die multivariate Analyse belegt den hohen und signifikanten Einfluss der Resektion auf die Prognose der Rezidivrate. Diese Ergebnisse belegen, wie auch andere Untersuchungen, wie wichtig eine weite Resektion des Tumors ist [67,78,94]. Obwohl man bei Vergleichen mit anderen publizierten Studien das sehr heterogene Patientenkollektiv berücksichtigen muss, kann man doch den Schluss ziehen, dass eine Brachytherapie eine weite Resektion nicht ersetzen kann. Eine begleitende, zeitnahe perkutane Radiatio war in der vorliegenden Arbeit auch ein wichtiger Parameter für das Ausmaß der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der IORT. Bei den untersuchten 30 Patienten mit perkutaner Radiatio, traten im Rahmen des Flab-Konzeptes 21 späte Nebenwirkungen auf (70%), bei den Patienten ohne begleitende perkutane Radiatio aber nur 19/44 (43%). Es gilt hierbei zu beachten, dass ein Großteil der Patienten ohne zusätzliche perkutane Bestrahlung im Rahmen der Brachytherapie bereits vorbestrahlt war. Bei Ihnen wurde also ein

Rezidiv mit einer alleinigen Brachytherapie behandelt. Bei 100 % der postoperativ perkutan bestrahlten Patienten traten Nebenwirkungen auf. Im Vergleich dazu waren bei lediglich 69 % der Patienten ohne eine postoperative perkutane Bestrahlung Nebenwirkungen dokumentiert. Auffällig war zudem das Auftreten von Seromen. Bei 29 % der Patienten mit einer perkutanen Bestrahlung im Rahmen der Brachytherapie trat ein Serom auf. Patienten ohne perkutane Bestrahlung wiesen lediglich zu 3 % diese Nebenwirkung auf. Die Unterscheidung prä- bzw. postoperative perkutane Bestrahlung führte, anders als in vergleichbaren Studien zu keinen signifikanten Unterschieden im Bezug auf Nebenwirkungen und lokale Kontrollrate. In diesen Untersuchungen wurden bei präoperativ bestrahlten Patienten deutlich mehr Nebenwirkungen dokumentiert, als bei postoperativ bestrahlten Patienten [20,44,65,92]. Unabhängig von der Behandlungsmethode, wird das Auftreten von Rezidiven laut vieler Studien von der Tumorgröße und dem histologischen Grading des Primärtumors beeinflusst. Auch vorausgegangene Lokalrezidive wirken sich auch auf die Rezidiv-Prognose negativ aus [32,41,68]. In dieser Arbeit war die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate bei einer Erstoperation mit 73 % signifikant besser, als die Rate von 47 % bei einer Rezidivoperation. Auch das Alter wirkte sich entscheidend negativ auf die Prognose aus. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag bei den 5 – 34 jährigen bei 78 % und bei den 35 – 80 jährigen bei 47 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieses Kollektivs betrug im Vergleich dazu 55%. In anderen Studien liegt die 5-Jahres-Überlebensrate von Weichteilsarkomen zwischen 50 und 84% [16,28,70,72,102,103,68]. Bei Patienten mit Ewing-Sarkomen liegen 5-JÜR von 50 – 70 % vor [94]. Insgesamt hat sich die Prognose der Ewingsarkome durch sogenannte Therapieoptimierungsstudien, wie CESS 81 und 86, EICESS 92 und EURO-EWING-99, deutlich verbessert. In Deutschland werden diese Protokolle seit Anfang der 80er Jahre eingesetzt. In dieser Arbeit verbesserte sich, wie zu erwarten, die Überlebensrate mit höheren Gesamtdosen im Rahmen der IORT. Bei einer Gesamtdosis von 8 – 12 Gy lag diese bei 47 % und bei einer Dosis von 13 – 25 Gy bei 62 %. Die multivariate Analyse der Daten unterstützt diese Aussage. Die Ergebnisse der Rezidivfreiheitsrate scheinen jedoch dieser Aussage zu widersprechen. Die 5-Jahres-

Rezidivfreiheitsrate lag bei einer Brachytherapie-Gesamtbestrahlungsdosis von 8-16 Gy bei 78%. Bei einer Dosis von 20-25 Gy wurden lediglich Raten von 40 % erzielt. Als Erklärung kann man anführen, dass die untersuchten Ewingsarcome mit 90 % eine wesentlich bessere lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate besitzen und überwiegend in einer Fraktion mit 10 Gy bestrahlt wurden. Zudem wurden Hochrisikopatienten mit einer schlechten Prognose mit im Vergleich höheren Dosen bestrahlt. Die Ergebnisse von Suit [94], nach denen die Überlebensraten bei Extremitätentumoren am besten sind, wurden auch bestätigt. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit Tumoren am Rumpf, Kopf, Becken mit 39 % signifikant niedriger, als bei Patienten mit Extremitätentumoren (72 %). In der multivariaten Analyse gehörte die Tumorlokalisation Extremitäten zu den signifikantesten positiven Prediktoren. Weiterhin hatte die Tumorlokalisation Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen im Rahmen der IORT. Bei Tumorlokalisation an Kopf oder Rumpf traten weniger Komplikationen auf als bei Tumoren an den Extremitäten oder am Becken. Grund hierfür ist möglicherweise das in diesen Regionen fehlende Weichgewebe und die damit einhergehende erschwerte Wunddeckung im Anschluss an die Operation. Insgesamt traten in dem hier untersuchten Patientenkollektiv bei 75 % (n=56) der Patienten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der IORT auf, wobei es jedoch nur bei 23% (n=17) zu einer Revision, also einem zweiten chirurgischen Eingriff, kam. 25% überstanden den Eingriff und die Bestrahlung soweit zu eruieren komplikationslos. Bei den Nebenwirkungen handelte es sich überwiegend um Nervschädigungen (n=23) und Wundheilstörungen (n=18). Eine genaue Bewertung der aufgetretenen Toxizitäten ist jedoch schwierig, da bei der intraoperativen Bestrahlung oft eine Differenzierung der Ursache Operation oder Radio schwer fällt. Das Auftreten von Nervstörungen kann z.B. in einer Vielzahl der Fälle mit dem chirurgischen Eingriff erklärt werden. In einigen Studien wurden die Nervschäden jedoch auch schon als Folgen der Strahlenbehandlung beschrieben [87,88,101]. In vergleichbaren Studien traten 5 – 56 % Nebenwirkungen auf [20,44,65,92,60,58,85,105,33]. Damit liegt der hier ermittelte Anteil von 75 % über den Werten anderer Studien. Das Ergebnis relativiert sich jedoch, wenn man berücksichtigt, dass in vielen Studien nur Toxizitäten mit einer

anschließenden chirurgischen Revision gewertet werden. Die ermittelte Rate von 23 % revidierten Nebenwirkungen entspricht dann auch den Ergebnissen der hier vorgelegten Untersuchungen. Interessant für die Beurteilung der Flab-bestrahlungsmethode war weiterhin die Fraktionierung der Bestrahlungsdosis. In den meisten Studien wird intraoperativ dem Patienten einmalig eine hohe Dosis mit einer hohen biologischer Aktivität verabreicht [61,5,6,40]. Allerdings scheint die fraktionierte Bestrahlung aus radiobiologischen Gründen, zum Schutz strahlensensibler Strukturen, die bessere Alternative zu sein [46,30,39,24]. Dies konnte in dieser Studie zumindest zum Teil bestätigt werden. Von den 31 Patienten mit einer Fraktion hatten 7 (23%) späte, schwerwiegenden Wundheilstörungen, wie Nekrosen oder Abszesse, von den 43 Patienten, bei denen die Flab-Bestrahlung auf mehrere Fraktionen verteilt wurde, aber nur einer. Weiterhin wurden bei Patienten mit Nekrosen und Abszessen statistisch weniger Fraktionen und höhere Einzeldosen verabreicht. Bei 4 von 31 Patienten mit einmaliger Flab-Fraktion (13%) traten Bewegungseinschränkungen am Gelenk auf, bei Patienten mit mehreren Fraktionen aber keine. Diese Ergebnisse müssen aber nicht zwingend mit dem Fraktionierungsschema zusammenhängen, sondern können ebenso gut mit einem erheblich vorselektierten Patientenkollektiv erklärt werden. Ohne weitere randomisierte Studien ist dieser Unterschied nicht weiter zu untermauern. Anders als zu erwarten, besaß die Fraktionierung auch signifikanten Einfluss auf die lokale Kontrolle. Patienten mit nur einer Bestrahlungs-Fraktion besaßen eine bessere Rezidiv-Prognose. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug bei einer Fraktion 87 % und bei mehr Fraktionen 32%. Bei einer Bewertung der Ergebnisse ist jedoch durch die Patientenselektion Vorsicht geboten. Der Unterschied ist auch hier mit dem hohen Anteil an Ewingsarkom-Patienten zu erklären, die lediglich mit einer Fraktion bestrahlt wurden. Hierbei ist zu beachten, dass das Ewing Sarkom im Vergleich zum Weichteilsarkom verhältnismäßig strahlensensibel ist [71,102,11] und dadurch besser auf die Brachytherapie anspricht. Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate lag in der vorliegenden Untersuchung bei den Patienten mit einem Ewing-Sarkom bei 90 %. Beim Rest des Kollektivs lag die Rate bei 47 %. Mit dem hohen Anteil an Ewingsakomen im Kollektiv ist auch folgende Beo-

bachtung zu erklären: Die lokale 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate betrug überraschender Weise bei einer Gesamtdosis der Brachytherapie von 8-18 Gy 78 % und bei einer Gesamtdosis von 20-25 Gy 40%. Hierzu muss man beachten, dass Ewingsarkome überwiegend mit 1 x 10 Gy bestrahlt wurden. Eine weitere Erklärung ist, dass Risikopatienten mit primär höheren Bestrahlungsdosen therapiert werden. Somit hätte diese Patientengruppe bereits vor Behandlungsbeginn eine schlechtere Prognose aufzuweisen. Im Zusammenhang mit der Fraktionierung fällt auch auf, dass sämtliche HDR-FLAB-Bestrahlungen mit einer Fraktion in den Zeitraum von 1992 – 1997 fielen. Grund hierfür ist, dass die Flab-Liegedauer über mehrere Tage erst durch die Entwicklung eines neuartigen flexiblen Flab-Materials ermöglicht wurde [47,50]. Erst ab diesem Zeitpunkt war es an der Universität Münster möglich, die Strahlung auch perioperativ über mehrere Tage fraktioniert abzugeben [51,74].

5 Schlußfolgerung

Abschließend kann man sagen, dass sowohl die ermittelten lokalen Kontrollraten, als auch die Überlebens- und Toxizitätsraten, vergleichbaren publizierten Studien [58,60,85,105] entsprechen. In ausgewählten Fällen ist die intraoperativen oder perioperativen Bestrahlung, wenn möglich in Kombination mit einer zusätzlichen prä oder postoperativen Teletherapie, eine vielversprechende Technik, zusätzlich zum operativen Vorgehen eine verbesserte lokale Kontrolle zu erzielen. Die HDR-Brachytherapie scheint jedoch nicht dazu geeignet, die perkutane Bestrahlung komplett zu ersetzen, oder die Bedeutung der R0 Resektion zu relativieren. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die zukünftige Rolle des vorgestellten Verfahrens abschließend beurteilen zu können.

6 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.** Alter und Geschlecht. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den genannten Altersgruppen dar, und sind nach Geschlecht unterteilt („aufeinandergestapelt“). 18
- Abbildung 2.** Lokal-Rezidiv-Freiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist. Die mittlere gepunktete Linie ist die Rezidivfreiheitsrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich dieser Rate nach oben und unten. n = 74..... 31
- Abbildung 3.** Flab-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach der Gesamtdosis der Flab-Bestrahlung..... 32
- Abbildung 4.** Flab-Fraktionen und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Fraktionen der Bestrahlung mittels Flab..... 33
- Abbildung 5.** Perkutane Radiatio im Flab-Konzept und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach perkutaner Radiatio im Flab-Konzept, prä- oder postoperativ oder beides. 34
- Abbildung 6.** Präoperative perkutane Radiatio im Flab-Konzept und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach einer perkutanen präoperativen Radiatio..... 35
- Abbildung 7.** Erst- oder Rezidivoperation und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Erstoperation oder Rezidiv. 37
- Abbildung 8.** Operative Zielsetzung und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach kurativer und palliativer Intention..... 38
- Abbildung 9.** Resektionsstatus und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Resektionsstatus. Die Gruppe R1 umfasst auch einen Patienten, bei dem der Resektionsstatus mit R2 angegeben war. 39

Abbildung 10. Alter und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Alter bei Flab-Einlage.	40
Abbildung 11. Histologischer Tumortyp und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Ewing-Sarkom gegen andere = Weichteil-Sarkome, myxoides Chondrosarkom, aggressive Fibromatose, Adenokarzinom oder neuroendokrines Karzinom.	41
Abbildung 12. Tumorlokalisierung und Rezidivfreiheitsrate [%]. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv nach Flab-Therapie, differenziert nach Lokalisation des Tumors.	42
Abbildung 13. Überlebensrate [%]. Prozentsatz der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt nach Flab-Einlage, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch am Leben waren. Die mittlere gepunktete Linie ist die Überlebensrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Überlebensrate nach oben und unten. n = 74.....	45
Abbildung 14. Gesamtdosis der Flab-Bestrahlung und Überlebensrate [%]. Prozentsatz der noch lebenden Patienten, differenziert nach der Gesamtdosis der Radiatio mittels Flab.	46
Abbildung 15. Tumorlokalisierung und Überlebensrate [%]. Prozentsatz der noch lebenden Patienten, differenziert nach der Lokalisation des Tumors.....	47
Abbildung 16. Resektionsstatus und Überlebensrate [%]. Prozentsatz der noch lebenden Patienten, differenziert nach dem Resektionsstatus bei Flab-Operation.....	48

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Erstbefund, Anzahl und Prozentsatz der Patienten. MFH = malignes fibröses Histiocytom, MPNST = Maliger peripherer Nervenscheidentumor.	19
Tabelle 2. Histologischer Tumortyp und Tumorlokalisierung. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Histologie. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.	20
Tabelle 3. Alter bei Erstdiagnose und Befund. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, diverse Histologien = Karzinome, Chondrosarkom oder aggressive Fibromatose. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.	21
Tabelle 4. Art der Operation und Resektionsstatus. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.	21
Tabelle 5. Tumorphistologie und Art der Flab-unterstützten Operation, Erst- oder Rezidivoperation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Spalten, d.h. auf die Art der Operation. p aus dem Chi-Quadrat-Test.	22
Tabelle 6. Flab. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.	23
Tabelle 7. Flab-Dosierung. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.	24
Tabelle 8. Die häufigsten Flab-Dosierungen aufgeschlüsselt nach Fraktionierung und Einzeldosis.	25
Tabelle 9. Tumorphistologie und Flab-Anwendung. "Andere Sarkome, Karzinome" = myxoides Chondrosarkom, aggressive Fibromatose, Adenokarzinom oder neuroendokrines Karzinom. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.	25
Tabelle 10. Flab und Operation. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.	26
Tabelle 11. Patienten mit begleitender perkutaner Radiatio (Teletherapie), früherer Radiatio und mit Metastasenbestrahlung. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.	27

Tabelle 12. Voroperation, therapeutische Zielsetzung und perkutane Radiatio. im Brachy-Therapiekonzept = perkutane Radiatio liegt in einem Zeitraum von 62 Tagen um Flab-Therapie, im Brachy-Therapiekonzept präoperativ = perkutane Radiatio liegt bis zu 62 Tage vor der Flab-Einlage. Vorbestrahlung = perkutane Radiatio, mindestens 63 Tage vor der Flab-Einlage. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Procente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Operationsart. p aus dem Chi-Quadrat-Test.....	27
Tabelle 13. Flab-Behandlung und begleitende perkutane Radiatio . MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.	28
Tabelle 14. Rezidivrate. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.	30
Tabelle 15. Rezidivfreiheitsrate, d.h. Prozentsatz der verbleibenden Patienten ohne Lokalrezidiv mit Vertrauensbereich für die Jahre 0 bis 10 nach Flab-Einlage.	31
Tabelle 16. Flab-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach der Gesamtdosis der Flab-Bestrahlung. p = 0.018* im log-rank-Test.	32
Tabelle 17. Flab-Fraktionen und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt den Fraktionen der Bestrahlung mittels Flab. p = 0.00088*** im log-rank-Test.	33
Tabelle 18. Perkutane Radiatio im Rahmen des Flab-Konzeptes und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach perkutaner Bestrahlung. p = 0.036* im log-rank-Test.	34
Tabelle 19. Flab-Gesamtdosis und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach präoperativer Radiatio. p = 0.011* im log-rank-Test.	35
Tabelle 20. Operationsart und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Erstoperation oder Operation eines Rezidivs. p = 0.0067** im log-rank-Test.	37
Tabelle 21. Zielsetzung und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten	

insgesamt und aufgeteilt nach kurativer oder palliativer Zielsetzung. $p = 0.000002^{***}$ im log-rank-Test.	38
Tabelle 22. Resektionsstatus und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Rezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Status R0 und R1 (die Gruppe R1 umfasst einen Patienten, dessen Status als R2 protokolliert war). $p = 0.020^*$ im log-rank-Test.	39
Tabelle 23. Alter bei Flab-Therapie und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Rezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Altersgruppen. $p = 0.0027^{**}$ im log-rank-Test.	40
Tabelle 24. Tumorhistologie und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Ewing-Sarkom und anderen, Weichteil-Sarkome, myxoides Chondrosarkom, aggressive Fibromatose, Adenokarzinom oder neuroendokrines Karzinom. $p = 0.00050^{***}$ im log-rank-Test.	41
Tabelle 25. Tumorlokalisierung und Rezidivfreiheitsrate. Prozentsatz der Patienten ohne Lokalrezidiv zu den genannten Zeiten insgesamt und aufgeteilt nach Lokalisation des Tumors. Test auf Trend nach TARONE: $p = 0.021^*$. Der paarweise log-rank Test ergibt für Kopf-Rumpf mit Becken: $p = 0.029^*$, Kopf-Rumpf mit Extremitäten: $p = 0.0034^{**}$, Becken mit Extremitäten: $p = 0.61$	42
Tabelle 26. Überlebensrate, d.h. Prozentsatz mit Vertrauensbereich für die Jahre 0 bis 10 nach Flab-Einlage der Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, geschätzt nach Kaplan und Meier.	45
Tabelle 27. Gesamt-Strahlendosis mittels Flab und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach der mittels Flab verabreichten Gesamtdosis. $p = 0.055$ im log-rank-Test.	46
Tabelle 28. Tumorlokalisierung und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach der Lokalisation des Tumors. $p = 0.0085^{**}$ im log-rank-Test.	47
Tabelle 29. Resektionsstatus und Überlebensrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch am Leben waren, insgesamt und aufgeteilt nach dem resektionsstatus nach Flab-Therapie. R0 umfasst R0 radikal und R0 weit.	

Die Gruppe R1, R2 enthält einen Patienten mit R2. $p = 0.021^*$ im log-rank-Test.	48
Tabelle 30. Nebenwirkungen der Flab-Therapie, aufgeteilt in frühe (bis 1 Monat) und späte (länger als 1 Monat nach Flab-Einlage), und nach Nebenwirkungen überhaupt. R = davon Revisionspflichtig. Anzahl, Prozentsatz der überhaupt aufgetretenen Nebenwirkungen und 95%-Konfidenzintervall (CI). $n = 74$	50
Tabelle 31. Flab-Technik und späte Wundheilstörungen: Nekrosen, Abszesse. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.....	52
Tabelle 32. Perkutane Radiatio und Nebenwirkungen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.....	53
Tabelle 33. Perkutane postoperative Radiatio im Flab-Konzept und Nebenwirkungen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozepte beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Radiatio. p aus dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.	53
Tabelle 34. Tumorlokalisierung und Nebenwirkungen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Prozepte beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf die Lokalisierung. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.	54

8 Literaturverzeichnis

1. Abe M, Shibamoto Y, Nishimura, Y. (1993) Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer in Japan: Multiinstitutional and Kyoto university experience. In: Intraoperative Radiation Therapy. (Editor: Schildberg, F.W., Willich, N., Krämling, H.J.) Proc 4th Int. Symp. Essen, Blaue Eule 278-281
2. Abe M, Takahashi M. (1982) Klinische Erfahrungen mit der intraoperativen Strahlentherapie von lokal fortgeschrittenen Karzinomen. Strahlentherapie 158: 585-593
3. Abe M, Takahashi M, Yabumoto E (1973) Intraoperative radiotherapy of advanced cancers. Strahlentherapie 146: 396-402
4. Alekhteyar KM, Leung DH, Brennan MF, Harrison LB (1996) The effect of combined external beam radiotherapy and brachytherapy on local control and wound complications in patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremity with positive microscopic margin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36: 321–324
5. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, Brennan MF, Harrison LB. (2000) High dose rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys ;47:157–63
6. Alektiar KM, Zelefsky MJ, Paty PB, Guillem J, Saltz LB, Cohen AM (2000) High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 48:219–26
7. Arnfield MR, Lin PS, Manning MA, Arthur DW, Kavanagh BD, Zwicker RD, Schmidt-Ullrich RK. (2002) The effect of high-dose-rate brachytherapy dwell sequence on cell survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Mar 1;52(3):850-7
8. Azinovic I, Martinez Monge R, Javier Aristu J, Salgado E, Villafranca E, Fernandez Hidalgo O, Amillo S, San Julian M, Villas C, Manuel Aramendía J, Calvo FA. (2003) Intraoperative radiotherapy electron boost followed by moderate doses of external beam radiotherapy in resected soft-tissue sarcoma of the extremities. Radiother Oncol 67: 331–337
9. Beck,C.(1909) On external roentgen treatment of internal structures (eventration treatment). NY Med. J. 621-622
10. Beck-Bornholdt, H.P., Dubben, H.H., Willers, H. (1997) Proliferation rate and radiosensitivity. Bergonie`s and Tribondeau`s error. Strahlentherapie 173: 335-337
11. Bethge JF. (1955) Ewing tumors or omoblastoma of the bones. Ergeb Chir Orthop. 39: 327-425
12. Brennan MF, Alektiar KM, Maki RG (2001) Soft tissue sarcoma; Cancer: Principles and Practice of Oncology 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1841-1890

13. Bruwer M, Hesselmann S, Schafer U, Willich N, Senninger N.(2000) Intraoperative radiotherapy as multimodal therapy approach in epithelial tumors of the gastrointestinal system. *Chirurg.* 2000 Jun;71(6):682-91
14. Budach V, Dinges S (1995) Strahlentherapie der Weichteilsarkome im Erwachsenenalter *Oncologel*:110-118
15. Budach V, Stuschke M, Budach W (1994) Local recurrences of soft tissue sarcomas – a therapeutic challenge; *Rec Results Cancer Res* 138:95-108
16. Cakir S, Dinçbas FO, Uzel O, Koca S.S., Okkan S. (1995) Multivariate analysis of prognostic factors in 75 patients with soft tissue sarcomas *Radiother Oncol* 37: 10-16
17. Calvo, F.A., G.E. Hanks (1988) Intraoperative trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 14: 111-117
18. Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC, Valentini V, Leone M, Luzi S, Manfredi R, Dinapoli N, Digesu' C, Smariotto D. (2002) Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul 1;53(3):595-9
19. Cerny T, Schmoll HJ, Hartlapp JH, Schlag PM (1997) Weichteilsarkome in: Höffken K, Possinger K (Hrsg.) *Kompendium internistische Onkologie Teil 2* 2. Auflage Springer. Berlin Heidelberg Tokio
20. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC (1996) Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 61: 90-99
21. Classen J, Hehr T, Lamprecht U, Zumbregel A, Bamberg M, Budach W. (2003) Hyperfractionated ¹⁹²Ir brachytherapy for recurrent retroperitoneal sarcoma: a technique for delivery of local tumor boost dose. *Strahlenther Onkol.* 2003 Feb; 179(2):118-22
22. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B. (2001) Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group *Cancer* 91 (10):1914-1926
23. Dahlin DC, Unni KK (1986) Bone tumors. general aspects and data on 8542 cases. 4th ed. Charles C. Thomas, Springfield IL
24. Dale RG, Jones B. The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J* (1998): *Radiol*;71:465–83
25. Dale E, Hellebust T, Skjonsberg A, Hogberg T, Olsen D (2000) Modeling normal tissue complication probability from repetitive computed tomography scans during fractionated high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47(4):963-971

26. Datta NR, Kumar S, Das KJ, Pandey CM, Halder S, Ayyagari S. (2001) Variations of intracavitary applicator geometry during multiple HDR brachytherapy insertions in carcinoma cervix and its influence on reporting as per ICRU report 38. *Radiother Oncol.* 2001 Jul;60(1):15-24
27. Deppe K (2007) *Fraktionierte perioperative HDR-Brachytherapie unter Verwendung eines gewebeäquivalenten flexiblen Applikators*, Münster: Dissertation
28. Dinges S, Budach W, Feldmann HJ., Stuschke M, Sack H (1994) Local recurrences of soft tissue sarcomas in adults: a retrospective analysis of prognostic factors in 102 cases after surgery and radiation therapy; *Eur J Cancer* 30A: 1636-1642
29. Dunst J, Jabar S, Paulussen M, Jürgens H (1994) Local therapy of Ewing sarcoma: radiotherapy aspects. *Klin Padiatr* 206: 277–278
30. Fowler JF (1989) The linear-quadratic formular and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*; 62:679–94
31. Gatzemeier W, Orecchia R, Gatti G, Intra M, Veronesi U. (2001) Intraoperative radiotherapy (IORT) in treatment of breast carcinoma--a new therapeutic alternative within the scope of breast-saving therapy? Current status and future prospects. Report of experiences from the European Institute of Oncology (EIO), Mailand. *Strahlenther Onkol.* 177(7):330-7. German
32. Gibbs CP, Peabody TD, Mundt AJ, Montag AG, Simon MA (1997) Oncological outcomes of operative treatment of subcutaneous soft-tissue sarcomas of the extremities; *The J Bone Joint Surg Am* 79: 888-897
33. Goodman KA, Wolden SL, LaQuaglia MP, Alektiar K, D'Souza D, Zelefsky MJ Intraoperative high-dose-rate brachytherapy for pediatric solid tumors: a 10-year experience. Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA
34. Gunderson LL, Nagorney DM, McIlrath DC, Fieck JM, Wieand HS, Martinez A, Pritchard DJ, Sim F, Martenson JA, Edmonson JH (1993) External beam and intraoperative electron irradiation for locally advanced soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;25(4):647-56
35. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Petersen IA, Haddock MG. (1997) Intraoperative irradiation: current and future status. *Semin Oncol* 24:715
36. Gutjahr P (1999) *Krebs bei Kindern und Jugendlichen*. Köln: Dt. Ärzte Verl
37. Haaf HG, Kaatsch P, Michaelis J (1993) *Jahresbericht 1992 des Deutschen Kinderkrebsregisters*. IMSD Johannes-Gutenberg-Universität, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation
38. Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, Cha SS, Devine RM, Dozois RR, Wolff BG (2001) Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Apr 1;49(5):1267-74

39. Hannoun-Le'vi JM, Cowen D, Houvenaeghel G, Bladou F, Delpero JR, Resbeut M (1997) Preliminary results of a phase I/II study of post-operative highdose rate brachytherapy for advanced or recurrent pelvic tumours. *Eur J Surg Oncol*;23:532–7
40. Harrison LB, Minsky BD, Enker WE, Mychalczak B, Guillem J, Paty PB, Anderson L, White C, Cohen AM (1998) High dose rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) as part of the management strategy for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 42:325–30.
41. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, Lanciano RM, Schultz DJ, McKenna WG, Coia LR. (1993) Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins *Cancer* 72: 1230-1238
42. Jürgens H, Craft AW (1992b) Studienprotokoll European Intergroup Cooperative Ewing's sarcoma Study. EICESS 92
43. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, Edmundson GK (2000) Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*, 18(15): 2869-2880
44. Keus RB, Rutgers EJ, Ho GH, Gortzak E, Albus-Lutter C-E, Hart A-A-M (1994) Limb-sparing therapy of extremity soft tissue sarcomas: Treatment outcome and long-term functional results. *Eur J Cancer* 30A: 1459-1463
45. Kneschaurek P, Wehrmann R, Hugo C, Stepan R, Lukas P, Molls M (1995) Die Flabmethode zur intraoperativen Bestrahlung. *Strahlenther Onkol* 171:61
46. Koizumi M, Inoue T, Yamazaki H, Teshima T, Tanaka E, Yoshida K, Imai A, Shiomi H, Kagawa K, Araki N, Kuratsu S, Uchida A, Inoue T. (1999) Perioperative fractionated high-dose rate brachytherapy for malignant bone and soft tissue tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 43:989–93
47. Könemann S, Kronholz HL, Rube Ch, Annweiler H, Schuck A, Schlatter K, Hillmann A, Winkelmann W, Willich N (1998) Fractionated high dose (HDR) brachytherapy using flab technique. First congress of the international society of intraoperative radiation therapy (ISIORT'98), Pamplona, Spain, 13, O-2
48. Könemann S, Schuck A, Polster K, Micke O, Schäfer U, Lindner N, Hillmann A, Dietl KH, Kronholz HL, Annweiler H, Willich N (2002) Fractionated perioperative high dose-rate brachytherapy using the flab technique. *British Journal of Radiology* 75, 453-459
49. Köppel G (2003) Neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes. *Der Pathologe* Vol.24, Nr.4
50. Kronholz H-L; Annweiler H; Könemann S; Willich N (1997) Intraoperative Brachytherapie mittels Flabimplantation. *Strahlentherapie Onkologie* (173): 638

51. Kwiatkowski J, Schmidt B, Merkle P, Keller K (1999) Perioperative brachytherapy as an additional therapeutic option in patients with renal cell carcinoma (RCC), either inoperable or after completed percutaneous radiotherapy. *Anticancer Res.* 19(2C): 1597-9
52. Le Doussal V, Coindre JM, Leroux A, Hacene K, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Madard AM, Contesso G (1996) Prognostic factors for patients with localized primary malignant fibrous histiocytoma: a multicenter study of 216 patients with multivariate analysis; *Cancer* 77 (9): 1823-1830
53. Le QT, Fu KK, Kroll S, Fitts L, Massullo V, Ferrell L, Kaplan MJ, Phillips TL (1997) Prognostic factors in adult soft-tissue sarcomas of the head and neck *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (5): 975-984
54. Leitao MM Jr, Chi DS. (2002) Recurrent cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002 Apr;3(2):105-11
55. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF (1997) Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma *J Clin Oncol* 15 (2): 646-652
56. Meerwaldt JH, Wiggers T, Westenberg H (1989) Intraoperative brachytherapy: application of vicryl mats for flexible catheter implants. In: Mould R.F., ed. *Brachytherapy 2*. Leersum, the Netherlands: Nucletron International B.V., 30:592-597
57. Meister M, Hölzel D Knochentumoren - Weichteilsarkome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München, 1999
58. Merchant TE, Zelefsky MJ, Sheldon JM, LaQuaglia MP, Harrison LB (1998) High-Dose Rate Intraoperative Radiation Therapy for Pediatric Solid Tumors. *Med. Ped. Oncol.* 30, 34-39
59. Muller R, Hajdu SI, Brennan MF (1987) Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 59: 179
60. Nag S, Martínez-Monge R, Ruyman FB, Bauer C (1998) Feasibility of Intraoperative High-dose Rate Brachytherapy to Boost Low Dose External Beam Radiation Therapy to Treat Pediatric Soft Tissue Sarcomas. *Med. Ped. Oncol.* 31, 79-85
61. Nag S, Olson T, Ruyman F, Teich S, Pieters R (1995) High-dose-rate brachytherapy in childhood sarcomas: a local control strategy preserving bone growth and function. *Med Pediatr Oncol* ;25:463–9.
62. Nath R, Anderson L, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF und Meigooni AS (1995) Dosimetry of interstitial Brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task group No. 43. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys*, 22(2):209-234
63. Nier H, Tonus C (2002) Intraoperative Radiotherapie in Afterloading-Flap-Technik bei fortgeschrittenen und rezidivierten kolorektalen Karzinomen. *Hessisches Ärzteblatt*,8:464-467

64. Noria S, Davis A, Kandel R, Levesque J, O'Sullivan B, Wunder J, Bell R (1996) Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity; *J Bone Joint Surg Am* 78: 650-655
65. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A, Pater J, Zee B (2002) Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359: 2235–2241
66. Peiper M, Rogiers X, Zornig C (1994) Primäre Sarkome der Leber bei Erwachsenen *Langenbecks Arch Chir* 379: 368-371
67. Peiper M, Zurakowski D, Schwarz R, Weh H-J, Zornig C (1998) Survival in patients with primary soft-tissue sarcomas treated within 6 years; *J Cancer Res Clin Oncol* 124:199-206
68. Peiper M, Zurakowski D, Zornig C (1997) Survival in Primary Soft Tissue Sarcoma of the Extremities and Trunk; *Langenbecks Arch Chir* 382:203-208
69. Petera J, Neumanova R, Odrázka K, Ondrak M, Procházka E. (2005) Perioperative hyperfractionated high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas. *Tumori*;91(4):331-4
70. Pisters P (2002) Staging and Prognosis, in Pollock RE (ed). *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology: Soft Tissue Sarcomas*. Hamilton, Ontario: BC Decker, Inc.; 80-88
71. Pisters PW, Harrison LB, Leung DHY, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF (1996) Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma; *Clin Oncol* 14: 859-868
72. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF (1996) Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 14: 1679-1689
73. Polgar C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takacsi-Nagy Z, Mangel LC, Somogyi A, Kasler M, Nemeth G. (2002) Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial. *J Surg Oncol*. 2002 Jul;80(3):121-8
74. Potter R, Knocke TH, Kovacs G, Schmilowski GM, Haverkamp U, Hawliczek R, Seitz W, Rube C, Wuisman P, Maragakis G (1995) Brachytherapy in the combined modality treatment of pediatric malignancies. Principles and preliminary experience with treatment of soft tissue sarcoma (recurrence) and Ewing's sarcoma. *Klin Padiatr*. 1995 Jul-Aug;207(4):164-73
75. Price CH, Jeffree GM (1977) Incidence of bone sarcoma in SW England, 1946 - 1974, in relation to age, sex, tumour site and histology. *Br.J.Cancer* 36: 511-522

76. Rachbauer F, Sztankay A, Kreczy A, Sununu T, Bach C, Nogler M, Krismer M, Eichberger P, Schiestl B, Lukas P (2003) High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol* 179: 480– 485
77. Rachbauer F, Sztankay A, Kreczy A, Sununu T, Bach C, Nogler M, Krismer M, Eichberger P, Schiestl B, Lukas P. (2003) High-dose-rate intraoperative brachytherapy (IOHDR) using flab technique in the treatment of soft tissue sarcomas. *Strahlenther Onkol*. 2003 Jul;179(7):480-5
78. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM (1999) Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas; *Ann Surg Oncol* 6: 57-69
79. Rich TA (1986) Intraoperative radiotherapy. *Radiother Oncol*, 6:207-221
80. Roessner A, Jürgens H (1993) Neue Aspekte zur Pathologie des Ewing Sarkoms. *Osteoradiologie*: 2 - 57
81. Sadvsky C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efid J (1993) Preoperative radiation, surgical margins and local control of extremity sarcomas of soft tissue *J Surg Oncol* 52: 223-230
82. Schajowicz F (1994) *Tumors and Tumorlike Lesions of Bone*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
83. Schajowicz F, Ackermann LV, Sissons HA (1972) Histological typing of bone tumors. In: WHO (ed): *International histological classification of tumors*. Geneva
84. Schlag PM, Tunn PU, Kettelhack C (1997) Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Weichgewebstumoren. *Chirurg* 68: 1309-1317
85. Schuck A, Willich N, Rube C, Hillmann A, Winkelmann W, Jurgens H (1997) Intraoperative High-dose-rate Brachytherapy After Preoperative Radiochemotherapy in the Treatment of Ewing's Sarcoma. *Front Radiat. Ther. Oncol.* 31, 153-157
86. Shankar AG, Ashley S, Craft AW, Pinkerton CR (2003) Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 40: 141–147
87. Shaw EG, Gunderson LL, Martin JK, Beart RW, Nagorney DM, Podratz KC. (1990) Peripheral nerve and ureteral tolerance to intraoperative radiation therapy: clinical and dose dependent analysis. *Radiother Oncol*;18:247–55
88. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW, DeLaney TF, Tepper JE, Rosenberg SA, Glatstein E (1993) Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* ;128:402–10
89. Sminia P, Schneider CJ, Fowler JF. (2002) The optimal fraction size in high-dose-rate brachytherapy: dependency on tissue repair kinetics and low-dose rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 1;52(3):844-9

90. Smith AH, Pearce NE, Fisher DO (1984) Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxchlorophenols in New Zealand *J Nat Cancer Inst* 73: 1111
91. Sordillo PP, Helson L, Hajdu SI (1981) Malignant Schwannoma-clinical characteristics, response to therapy *Cancer* 47: 2503-2509
92. Stinson SF, DeLaney EF, Greenberg J (1991) Acute and longterm effects on limb function of combined modality limb sparing therapy for extremity soft tissue sarcoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 1492
93. Stotter AT, A'Hern RP, Fisher C, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G (1990) The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival *Cancer* 65: 1119-1129
94. Suit HD (1992) Local control and patient survival; *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23(3):653-660
95. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC (1988) Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma *J Clin Oncol* 6: 854–862
96. Suit HD, Spiro I (1994) Role of Radiation in the Management of Adult patients with Sarcoma of Soft Tissue *Sem Surg Oncol* 10; 347-356
97. Sur RK, Levin CV, Donde B, Sharma V, Mischczyk L, Nag S (2002) Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 May 1;53(1):127-33
98. Ushigome S, Machinami R, Sorensen PH (2002) Ewing sarcoma/Primitive neuroectodermal tumour (PNET). *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone (WHO)*. IARC Press, Lyon: 298
99. Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, Morganti AG, De Giorgi U, Fiorentini G (2002) Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Mar;28(2):180-5
100. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Sneppen O, Jurik AG, Jensen OM (1998) Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur J Cancer* 34 (12): 1876-1882
101. Vujaskovic Z, Gillette SM, Powers BE, Thurmond DN, Gillette EL, Colacchio TA. (1995) Ultrastructural morphometric analysis of peripheral nerves after intraoperative irradiation. *Int J Radiat Biol* ;68:71-6
102. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth WF, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino. MJ, Rosenberg SA (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity; *J Clin Oncol* 197-203
103. Zagars GK, Goswitz MS, Pollak A (1996) Liposarcoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiation therapy *Int Radiat Oncol Biol Phys* 36: 311-319
104. Zahm SH, Fraumeni JF jr (1997) The epidemiology of soft tissue sarcomas *S Oncol* 24: 505-514

105. Zelefsky MJ, LaQuaglia MP, Ghavimi F, Bass J, Harrison LB (1996) Preliminary Results of Phase I/II Study of High-dose Rate Intraoperative Radiation Therapy for Pediatric Tumors. *J Surg Oncol* 62, 267-272
106. Zornig C, Thoma G, Weh HJ, Krüll A, Schwarz R (1992) Kompartmentresektion als Therapie der Wahl bei subfaszialen Weichteilsarkomen am Beispiel des Oberschenkels; *Chirurg* 63:581-587

Danksagung

Ich danke

dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. N. A. Willich für die Möglichkeit zur Promotion und seine freundliche Unterstützung.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. Könemann für seine stets tatkräftige Unterstützung während meiner Tätigkeit als Doktorand.

Herrn Dr. Bölling für seinen Einsatz und seine Anregungen bei dem Verfassen der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. A. Schuck für die Bereitstellung des Themas und seine Hilfsbereitschaft bei der Erstellung der Dissertation.

Frau Dahlke, die mir bei organisatorischen und logistischen Aufgaben hilfreich zur Seite stand.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir steten Rat und Motivation gaben.

Curriculum Vitae

Nr.	NW akut	NW chronisch	Revisions Op
1	Hämatom, Wundheilstörungen		Hämatomausräumung, Wunddebridement
2			
3	Wundheilstörung	Pseudoarthrose, Inaktivitätsosteoporose	Wunddebridement
4	Hämatom, Spitzfußhaltung		
5	Hornersyndrom	Epiphysenfraktur linker Femur, Schenkelhalsfraktur, Impantatbruch	
6	Hämatom, Fußheber u. Großzehenheberparese, Hyposensibilität rechter US und Fuß		Hämatomausräumung
7	mittelgradige Parese der Oberschenkelmuskulatur	Beinverkürzung links, verminderter Bewegungsumfang des Hüftgelenks	
8		Kleinwuchs mit V. a. Wachstumshormonmangel	
9	Protheseninfektion	V. femoralis Thrombose	
10			
11			
12		Knochennekrose	
13	seröse, blutige Sekretion, Hämatom, Wundheilstörung mit großem Hautdefekt, Fußheberparese	Fistelung rechte Gesäßhälfte, Muskel- und Weichteilnekrose, Allograft-Infektion, V. fibularis Thrombose, Funktionsausfall rechte Niere, Renales Phosphatverlustsyndrom Typ Fanconi, Hypergonadotrope Oligospermie	Wunddebridement, Allograft Entfernung, Fistelexzision
14	Parese der rechten Hand, Armplexusschädigung		
15	kritische Durchblutung des Beins		

16		Apoplex mit Hemiparese linke Hand, Mucositis, Tenesmen, Schleimabgänge	
17	Wundheilstörung	Pseudoarthrose, Streckdefizit Ellenbogen	
18	Serom, Parästhesien linker Oberschenkel		
19			
20		Lymphödem rechter Fuß, proximale Tibiafraktur (Inaktivitätsosteoporose) , Beinlängendifferenz	
21	Hüfte kann nicht aktiv gehoben werden, Parese	Ödem rechter Hüftkopf	
22			
23	ausgedehntes Serom	ausgeprägtes Lymphödem Extremitäten, Hodensack, Penis	
24			
25		Beinlängendifferenz	
26	neurologische Komplikationen Beine	Fistelung	
27	Peronäusschwäche	Beinlängendifferenz	
28	mäßige Kraftminderung linkes Kniegelenk	Fibrose der Haut, Aufklappbarkeit bei Valgusstress	
29	Wundheilstörung	Fraktur des Allograft, Kompartmentsyndrom, Nekrose	
30	Fußheberparese beidseitig, Lumboischialgie rechts, Hypästhesie rechter Zeh, Schmerzsyndrom	Ödem	
31	Wundheilstörung, Peroneus Parese	Ödem, Beinlängendifferenz, Hypergonadotroper Hypogonadismus	
32		Pseudoarthrose, Bewegungseinschränkung Ellenbogen, Fraktur Humerus	Pseudoarthrosenrevision, Frakturreposition
33	Serom, Wundheilstörung		Wunddebridement, Seromausräumung

34		Fraktur Humerus	
35	Wundheilstörung		
36	Schmerzadaptierte Bewegungseinschränkung, Großzehenheberschwäche, Sensibilitätsstörung N. peroneus	diskretes Ödem	
37			
38		radiogene Fibrose	
39	Hämatom, Serom	Beinvenenthrombose links Tumorbedingt, Normochrome monozytäre Anämie	
40	Wundheilungsstörung	Abszess	Abszessspaltung
41	mäßiggradige Fallhand	Druckschmerz	
42	Fußheber und Großzehenheberschwäche / Schmerzsyndrom und Unterschenkelthrombose	Insertionstendinopathie beider Schultern, Osteoporose	
43			
44	Wundheilstörung	Femurfraktur, Radioosteonekrose	Wunddebridement
45	Fallhand	Streckdefizit Ellenbogen, Ulnavorschub	
46			
47			
48	Serom, Wundheilstörung		
49	Wundheilstörung, Fußheberparese	Beinlängendifferenz	Wunddebridement
50	Weichteilinfekt mit Taschenbildung	Osteoreduktion des Interponates, Abszeßbildung, radiogene Osteonekrose, Osteomyelitis	
51	Wundheilstörung, Hämatom		
52			

53		Enthesiopathie, Tendopathie , Nekrose, Fistelbildung	
54	Hautnekrose		
55	schmerzhafte Bewegungseinschränkung, Medianusschädigung	Ödem, Fistel in Ellenbeuge bei Radioderm	
56			
57	Wundheilstörung, Hämatom		Wunddebridement
58			
59	Fußheberlähmung komplett, Atrophie	Fibrose der Weichteile	
60			
61		Oberschenkelfraktur	
62		Lungenembolie, Beinvenenthrombose	
63			
64	Hämatom		
65	Femoralis und diskrete Ischiadikusparese, Durchhenne Hinken	Lymphödem rechtes Bein, Beinverkürzung, Lithotripsie, Nierenfistel bei Nephrolithiasis, Pyelektasie, periprokitischer Abszeß, sekundäre Harnleiterobstruktion nach Radiatio und Hemipelvectomy	Abszessspaltung, Harnleiter Neuimplantation
66	Wundheilstörung	Abszeß, Fistel	Fistelexzision, Wunddebridement
67			
68		Ulnafraktur	Frakturposition
79			
70			
71		Nekrose	Nekrosenausräumung

72	Wundheilstörung	Nekrose	Wunddebridement, Nekrosenausträumung
73	Serom, Hämatom, N. Ischiadicus Schädigung durch Flab, Fußheberparese	Ödem	Hämatomausräumung
74	Wundheilstörung, Protheseninfektion	Beinlängendifferenz, Wirbelsäulenschmerzen	Wunddebridement, Fistelexzision