

4 Ergebnisse

4.1 Literaturrecherche

1. Bei der Literaturrecherche in „*PubMed*“ zum „alveolar soft part sarcoma“ wurden 360 Abstracts gefunden. In 87 Abstracts fanden sich die zuvor genannten Schlüsselwörter „chemotherapy“, „brain metastases“ oder „review“, so dass die entsprechenden 87 Artikel ausgewertet wurden. Unter dem Begriff „brain metastases sarcoma“ erschienen 581 Abstracts, hier erwiesen sich nur 25 als weiterführend.
2. In nahezu 100 Arbeiten zu Chemotherapien bei Weichteilsarkomen gab es nur einen Artikel, der verwertet werden konnte.
3. Insgesamt wurden nur 32 Publikationen identifiziert, in denen wenigstens eine genaue Angabe zur Chemotherapiebehandlung bei ASPS gemacht wurde. Sieben dieser Publikationen konnten sowohl für die Kategorie „Chemotherapie Responseevaluation bei messbarem Tumor“ als auch für „adjuvante Chemotherapie“ Informationen liefern.
4. Es fanden sich 28 Artikel, die von Patienten mit ASPS und Hirnmetastasen berichteten und dabei entweder eine Aussage zu dem Zeitpunkt des Auftretens von Hirnmetastasen in der Krankengeschichte oder über das Überleben nach dem Auftreten von Hirnmetastasen treffen. Elf Artikel davon untersuchten das Auftreten von Hirnmetastasen in großen Patientenkollektiven mit metastasierten Weichteil- und Knochensarkomen.

4.1.1 Chemotherapie mit Responseevaluation zu messbarem Tumor bei Erwachsenen

18 Artikel enthielten Daten zur Behandlung mit Chemotherapie bei metastasiertem oder fortgeschrittenem ASPS und deren Ansprechen beim Erwachsenen. Im Ganzen fanden sich 100 Patienten mit genauen Angaben zum verwendeten chemotherapeutischen Regime und zum Therapieansprechen. Es gab einige Einzelfallberichte, aber auch zwei Arbeiten mit größerem Patientenkollektiv. Eine der Publikationen fasst alle Patienten aus 27 Instituten aus Japan zusammen, die in der Zeit von 1975 bis 2000 dort behandelt wurden.

Vorrangig wurden anthrazyklinhaltige Schemata eingesetzt, häufig enthielt das Regime zusätzlich Ifosfamid. Bei einigen Patienten gibt es auch Angaben zu einer Zweit- oder Drittlinientherapie. Es ergab sich folgendes Ansprechen:

-Erstlinientherapie:

Komplette Remission: dreimal ($3/100 = 3\%$), davon eine mit Thio-TEPA und zwei mit anthrazyklinhaltigen Regimen

Partielle Remission: zweimal ($2/100 = 2\%$), beide mit intraarterieller Chemotherapiegabe, einmal mit Cisplatin und einmal mit einer anthrazyklinhaltigen Therapie. Allerdings ist zu bemerken, dass beide Fälle aus einer Publikation stammen, in der das Ansprechen nicht nach den RECIST-Kriterien bemessen wurde, sondern hier eine Partielle Remission als Reduktion um 25% bis 99% des Tumors oder der Summe der größten Durchmesser von allen Läsionen zusammengenommen definiert wurde.

Stable Disease: 42-mal ($42/100 = 42\%$)

Progressive Disease: 53-mal ($53/100 = 53\%$)

Insgesamt zeigt sich hier ein schlechtes Therapieansprechen, nur bei 5% der ausgewählten Patienten wurde eine Partielle oder Komplette Remission beschrieben, bei 42% kam es zu einem Sistieren der Erkrankung und bei 53% kam es zu einer weiteren Progredienz.

-Zweitlinientherapie:

Partielle Remission: einmal ($1/6$), durch alleinige Therapie mit Anthrazyklinen

Stable Disease: zweimal ($2/6$)

Progressive Disease: dreimal ($3/6$)

-Drittlinientherapie:

Partielle Remission: einmal ($1/4$) mit Interferon alpha, wobei in dieser Aufstellung nur ein einziger Patient mit Interferon behandelt wurde.

Stable Disease: zweimal ($2/4$)

Progressive Disease: einmal ($1/4$)

In der Zweit- und Drittlinientherapie ist eine prozentuale Darstellung bei sehr geringen Fallzahlen nicht sinnvoll.

Tabelle 2: Patienten aus der Literatur mit Responseangaben zur Chemotherapie

Artikel	1st line	Ansprechen	2nd line	Ansprechen	3rd line	Ansprechen	ÜLZ seit ED Met. in Monaten	Follow-up in Monaten
5	TT	CR	andere	SD	TT	SD	48	65, awd
5	andere	PD	andere	PD	TT	PD	35	36, verstorben
8	andere	PD					11	11, verstorben
14	andere	PD	A	PR	MTX	SD	29	30, awd
19	A	PD					84	132, awd
19	andere	PD					14	14, verstorben
28	andere	PD					4	4, verstorben
63	andere	SD					108	108, verstorben
63	andere	PD					10	10, verstorben
63	MTX	PD					18	18, verstorben
71	AI	SD					98	98, awd
71	AI	SD					68	68, verstorben
71	A	SD					46	46, verstorben
94	A	PD					48	48, verstorben
94	A	PD					63	63, awd
94	andere	PD					ND	210, ned
94	andere	PD					64	64, verstorben
100	Cis i.a.	PR					ND	ND
100	A i.a.	PR					ND	ND
100	A	10xSD					ND	ND
100	I	3xSD					ND	ND
100	AI	10xSD					ND	ND
100	andere	2xSD					ND	ND
100	A	12xPD					ND	ND
100	AI	2xPD					ND	ND
100	MTX	PD					ND	ND
100	andere	7xPD					ND	ND
110	A	SD					18	18, awd
112	A	CR					ND	132, ned
112	A	3xPD					ND	ND
112	A	9xSD&					ND	ND
112	andere	15xPD					ND	ND
120	A	PD	andere	PD	INF α	PR	23	23, awd
136	I	SD					ND	ND
138	A	SD	TT	SD			24	60, verstorben
150	A	CR	andere	PD			111	111, verstorben
155	A	SD					35	35, ned

ÜLZ = Überlebenszeit, ED = Erstdiagnose, Met = Metastasen, A = anthrazyklinhaltig, I = ifosfamidhaltig, MTX = Methotrexat, Cis = Cisplatin, TT = Thio-TEPA, INF α = Interferon α , i.a. = intraarteriell, CR = Komplette Remission, PR = Partielle Remission, SD = Stable Disease, PD Progressive Disease, ND = no data, awd = alive with disease, ned = no evidence of disease.

4.1.2 Chemotherapie mit Responseevaluation zu messbarem Tumor bei Kindern und Jugendlichen

In insgesamt fünf Artikeln fanden sich Informationen zur Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit ASPS. Es wurde über insgesamt 15 Patienten zwischen dem 2. und 18. Lebensjahr berichtet, die an einem ASPS litten und bei messbaren Tumormanifestationen chemotherapeutisch behandelt wurden. Das therapeutische Regime bestand zum größten Teil aus einer Kombination von Anthrazyklinen und Ifosfamid. Es wurde folgendes Ansprechen beschrieben:

-Erstlinientherapie:

Partielle Remission: dreimal (3/15), zwei davon traten unter einer anthrazyklinhaltigen Therapie mit Ifosfamid auf und eine unter anthrazyklinhaltiger Therapie ohne Ifosfamid.

Stable Disease: sechsmal (6/15)

Progressive Disease: sechsmal (6/15)

Im Therapieansprechen bei den Kindern und Jugendlichen zeigt sich eine Remissionsrate von 20%, auf Stable Disease und Progressive Disease entfallen jeweils 40%. Jedoch ist dies bei den geringen Patientenzahlen nicht eindeutig aussagekräftig.

-Zweitlinienentherapie:

Partielle Remission: einmal (1/2) im Rahmen der Behandlung mit Interferon alpha 2a

Stable Disease: einmal (1/2)

-Drittlinientherapie:

Progressive Disease: einmal (1/1)

Bei allen 15 Patienten war ein Follow-up zu evaluieren. Sieben Patienten erhielten nach der Chemotherapie eine Tumorsektion und befinden sich in einer kompletten Remission. Der Zeitraum der Nachbeobachtung variiert stark und liegt bei den Patienten ohne Anhalt für Tumormanifestationen zwischen zwölf und 244 Monaten. Vier Patienten verstarben 13 bis 42 Monate nach Erstdiagnose des ASPS. Auffällig ist, dass hier das Überleben nicht zwingend mit dem Ansprechen auf die Chemotherapie im Zusammenhang steht, denn einer von den drei Patienten, die eine Partielle Remission erreichten, verstarb dennoch an seiner Tumorerkrankung. Vier weitere Patienten sind mit weiter bestehender Krankheit am Leben und wurden für einen Zeitraum von 33 bis 109 Monaten beobachtet.

Die mediane Überlebenszeit beträgt hier 42 Monate und ist bei der geringen Fallzahl und der teilweise zu kurzen Nachsorgezeit sehr kritisch zu betrachten.

Tabelle 3: Kinder und Jugendliche mit Responseangaben zu Chemotherapie

Artikel	1st line	Ansprechen	2nd line	Ansprechen	3rd line	Ansprechen	ÜLZ seit ED Metastasen in Monaten	Follow-up in Monaten
26	A	PR					ND	42, verstorben
26	A	PD					16	16, verstorben
26	A	PD					30	30, verstorben
26	AI	PR					ND	86, ned
26	AI	PD					33	33, awd
26	AI	PD					43	43, awd
26	AI	PD					ND	139, ned
73	AI	SD	INF- α	PR			109	109, awd
95	AI	PR					120	120, ned
104	A	SD					ND	244, ned
104	A	PD	I	SD	andere	PD	ND	13, verstorben
104	I	SD					ND	24, ned
104	AI	SD					ND	12, ned
104	AI	SD					ND	24, ned
109	A	SD					108	108, awd

ÜLZ = Überlebenszeit, ED = Erstdiagnose, A = anthrazyklinhaltig, I = ifosfamidhaltig, INF- α = Interferon α , PR = Partielle Remission, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease, ND = no data, awd = alive with disease, ned = no evidence of disease.

4.1.3 Adjuvante Chemotherapie mit Follow-up bei Kindern und Erwachsenen

15 Artikel enthielten Informationen zur adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit ASPS. Insgesamt fanden sich in diesen Publikationen Daten zu 38 Patienten. Es wurden 18 Kinder und Jugendliche, sowie 20 Erwachsene beschrieben. Auch die adjuvanten Therapien wurden vorwiegend mit anthrazyklinhaltigen Schemata durchgeführt. Bei den Kindern ist in drei Fällen berichtet, dass die Therapie für die Dauer von 20 und sogar 24 Monaten fortgesetzt wurde.

Auffällig ist, dass von den 18 Kindern, die nach Resektion eines ASPS eine adjuvante Therapie erhielten, nur ein einziges Kind nach fünf Monaten Metastasen ausbildete. Alle anderen entwickelten im Verlauf weder ein Rezidiv noch Metastasen. Die mediane Beobachtungszeit betrug 72 Monate und lag insgesamt zwischen sieben und 243 Monaten.

Bei den Erwachsenen hingegen haben von den 20 Patienten 17 ein Rezidiv oder Metastasen entwickelt. Dreizehn Patienten sind in einer Beobachtungszeit zwischen vier und 72 Monaten bereits verstorben. Weitere vier Patienten haben in einem Follow-up von neun bis 63 Monaten Metastasen ausgebildet, nur drei Patienten sind noch frei von Tumormanifestationen. Alle drei haben zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie auch eine Bestrahlung erhalten, zwei von ihnen

sind jetzt 234 und 242 Monate tumorfrei. Jedoch erhielten auch andere der beschriebenen Patienten eine zusätzliche Bestrahlung und entwickelten dennoch Metastasen. Auch das einzige Kind, das nach adjuvanter Therapie Metastasen entwickelte, hatte eine Chemotherapie mit anschließender Radiatio erhalten.

Insgesamt ist es schwer ein deutliches Ergebnis zu erzielen, da in den Publikationen keine Vergleichsgruppe mit Patienten existiert, die nach Resektion eines Primärtumors weiter beobachtet wurden. Über die Frage der Patientenselektion in den Arbeiten ist keine Aussage möglich und trotz der geringen Fallzahlen ist der Unterschied zum tumorfreien Überleben nach adjuvanter Chemotherapie zwischen Kindern und Erwachsenen sehr auffällig.

Tabelle 4: Patienten mit adjuvanter Chemotherapie und Follow-up

Artikel	ASPS-Pat gesamt	adjuvante Chemo	Follow-up in Monaten
42	14	1	20, verstorben
63	6	1	48, verstorben
67	9	6	48, 4, 5, 72, verstorben, 36, 48, awd
94	10	3	64 Herztod, 64 verstorben, 63, awd
96	9	1	25, verstorben
142	8	3	32, 62, verstorben, 9, awd
150	15	3	+Radiatio, 12, 234, 242, ned
158	1	1	8, verstorben
161	1	1	25, verstorben

Pat = Patienten, Chemo = Chemotherapie, awd = alive with disease, ned = no evidence of disease.

Tabelle 5: Kinder und Jugendliche mit adjuvanter Chemotherapie und Follow-up

Artikel	ASPS-Pat gesamt	adjuvante Chemo	Follow-up in Monaten
7	20	1	50, ned
12	1	1	136, ned
19	3	1	+Radiatio, 5, awd
26	19	8	45, 64, 136, 173, 180, 180, 234, 243, ned
42	2	2	56, 72, ned
94	1	1	67, ned
95	1	1	120, ned
104	11	3	143 Unfalltod, 7, 223, ned

Pat = Patienten, Chemo = Chemotherapie, awd = alive with disease, ned = no evidence of disease.

4.1.4 Publierte Daten zu Hirnmetastasen und ASPS

Im Ganzen ließen sich 92 Patienten mit Hirnmetastasierung bei alveolärem Weichteilsarkom evaluieren. Die Patienten konnten aus 38 Arbeiten zum ASPS oder zu Hirnmetastasen bei

Sarkompatienten entnommen werden. Davon waren in 28 Publikationen 41 Patienten mit Hirnmetastasen beim ASPS zu evaluieren, bei denen entweder das Zeitintervall von Erstdiagnose bis Hirnmetastasen oder die Überlebenszeit nach der Entdeckung von Hirnmetastasen angegeben waren. In neun Arbeiten davon handelt es sich um Einzelfallgeschichten. Die anderen Patienten entstammen größeren Patientenkollektiven oder aus Publikationen über Hirnmetastasen bei Sarkompatienten.

4.2 Auswertung eigener Patienten mit ASPS

4.2.1 Fallschilderungen zu den eigenen Patienten (Überblick in Tabelle 6)

Fall 1: 1983 bemerkte ein 13-jähriges Mädchen eine schmerzlose Schwellung im linken Oberschenkel. Erst zwei Jahre später wurde bioptisch ein ASPS diagnostiziert. Es folgte eine Hüftgelenksexartikulation mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (Vincristin, Dactinomycin, Cyclophosphamid) über zwei Jahre. 1989 wurden multiple Lungenmetastasen diagnostiziert. Die Patientin erhielt fünf Zyklen einer Chemotherapie mit Mitoxantrone darunter kam es zu einem Stable Disease. Um eine Remission zu erreichen wurde die Therapie auf CYVADIC (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, DTIC) umgestellt. Dieses Schema wurde über sieben Zyklen verabreicht, jedoch kam es auch hier nur zu einem Stable Disease. Von April 1990 bis März 1991 erfolgten drei Thorakotomien, und es wurden alle Lungenmetastasen reseziert. Im November 1992 wurden wiederholt Lungenmetastasen festgestellt. Es wurde eine Chemotherapie mit hochdosiertem Ifosfamid begonnen, die wegen ausgeprägter Nebenwirkungen beendet wurde. Ab April 1993 wurde die Patientin mit einer oralen Chemotherapie (Etoposid und Trofosfamid) behandelt und zeigte darunter einen stabilen Verlauf. Im Mai 1995 stellte sich eine deutliche Progredienz der Lungenmetastasen mit beginnender Occlusion des rechten Hauptbronchus dar. Die Patientin erhielt eine Radiotherapie, die nach der ersten Bestrahlung wegen Unverträglichkeit abgebrochen wurde. Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich rapide, sie entwickelte eine Retentionspneumonie und verstarb an deren Folgen fast zehn Jahre nach der Erstdiagnose des ASPS und sechs Jahre nach Ausbildung von Metastasen.

Fall 2: Einer 23-jährigen Frau fiel 1994 eine Schwellung im rechten Oberschenkel auf; durch eine histologische Untersuchung wurde die Diagnose ASPS gestellt. Im April desselben Jahres erfolgte eine hohe Oberschenkelamputation. Im September 1998 fielen bildgebend multiple

Lungenmetastasen und eine Weichteilmetastase rechts parieto-occipital auf. Daraufhin erhielt die Patientin drei Zyklen Hochdosischemotherapie (Epirubicin / Ifosfamid) mit anschließender peripherer Stammzelltransplantation, bildgebend zeigten die Tumormanifestationen ein Stable Disease. Die parieto-occipitale Raumforderung wurde im Februar 1999 exstirpiert. Einen Monat später folgte die Lungenmetastasenresektion. Im weiteren Verlauf wurden dreimal Leberteilresektionen bei jeweils solitär aufgetretenen Lebermetastasen durchgeführt, zuletzt im Januar 2002. Ebenfalls im Jahr 2002 entwickelte die Patientin eine Hirnmetastase, die komplett reseziert werden konnte. In den letzten zwei Jahren traten keine weiteren Metastasen auf. Über zehn Jahre nach Erstdiagnose und sechs Jahre nach dem ersten Auftreten von Metastasen sind aktuell keine Tumormanifestationen nachweisbar und die Patientin befindet sich in einem guten Allgemeinzustand.

Fall 3: Bei einer 29-jährigen Frau wurde im September 1995 bioptisch aus einem Tumor am rechten Oberschenkel ein ASPS diagnostiziert. Im Januar 1996 wurde der Tumor komplett reseziert. Im Dezember 1996 wurden multiple Lungenmetastasen festgestellt. Sieben Monate später wurde ein Teil der Metastasen durch eine atypische Segmentresektion des linken Oberlappens entfernt. Im Anschluss erhielt die Patientin eine Hochdosischemotherapie mit Epirubicin / Ifosfamid und peripherem Blutstammzellsupport (ein Induktions- und ein Hochdosiszyklus), dennoch zeigte sich kein Erfolg und es kam zu einer weiteren Progredienz der Metastasen. Über gute zwei Jahre erhielt die Patientin keine weitere Therapie, die Lungenmetastasen waren in der Zeit kontinuierlich sehr langsam progredient. Von Januar 2000 an wurde die Patientin für zehn Monate mit Trofosfamid behandelt, bis sich ein erneuter Progress der Lungenmetastasen zeigte. Im Juli 2001 wurde bildgebend eine drei Millimeter große Hirnmetastase nachgewiesen, die vorerst therapeutisch nicht weiter angegangen wurde. Bei deutlicher Progredienz der Lungenmetastasen im Februar 2002 wurde eine Chemotherapie mit Doxorubicin und Dacarbacin durchgeführt. Die Therapie erbrachte einen Stillstand der Erkrankung für etwa 15 Monate. Im Mai 2003 zeigten sich neue Hirnmetastasen und die bekannte Läsion stellte sich vergrößert dar, während die Lungenmetastasen größenkonstant blieben. Operativ wurden zwei Hirnmetastasen entfernt, drei weitere stereotaktisch bestrahlt. Im Oktober 2003 fiel erneut eine Hirnmetastase auf, die ebenfalls stereotaktisch bestrahlt wurde. Weitere Hirnmetastasen stellten sich bereits im Januar 2004 dar, so dass eine Ganzhirnbestrahlung folgte. Auch die Lungenmetastasen zeigten sich nach einer stabilen Phase von 26 Monaten erneut größenprogredient. Die Patientin wünschte nun eine heimatnahe Behandlung und wurde auswärts ab Mai mit drei Zyklen Ifosfamid und Etoposid therapiert.

Leider zeigte sich trotz Therapie weiter eine leichte Progredienz der Manifestationen. Im Moment, neun Jahre nach Erstdiagnose und fast acht Jahre nach dem Auftreten von Metastasen, befindet sich die Patientin trotz bestehender Erkrankung in einer zufrieden stellenden Verfassung.

Fall 4: Ein 43-jähriger Mann stellte sich im Februar 1999 mit einem großen Tumor an der rechten Schulter vor, eine Biopsie erbrachte die Diagnose eines ASPS. Bildgebend zeigten sich bereits initial pulmonale Metastasen und zusätzlich mediastinale und hiläre Lymphknotenmetastasen. Von April bis September erhielt der Patient vier Zyklen kombinierte Ganzkörperhyperthermie mit einer Chemotherapie bestehend aus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid. Die Auswertung ergab ein stabiles Tumorverhalten. Im Mai 2000 stellte sich eine Progredienz aller Tumormanifestationen dar. Daraufhin erhielt der Patient vier Zyklen Chemotherapie mit Epirubicin und hochdosiertem Ifosfamid, erneut mit dem Ergebnis eines Stable Disease. Im Anschluss wurde eine orale Erhaltungstherapie mit Trofosfamid begonnen. Ein halbes Jahr später, im März 2001, traten starke neurologische Ausfälle auf, und bildgebend wurde eine zerebrale Metastase links parietal nachgewiesen. Die Raumforderung konnte komplikationslos reseziert werden, und die Symptomatik bildete sich im weiteren Verlauf fast vollständig zurück. Die Tumormanifestationen zeigten zunächst einige Monate ein stationäres Verhalten. Danach kam es zu einer raschen Progredienz, so dass der Patient 40 Monate nach Erstdiagnose verstarb.

Fall 5: Bei einem 21-jährigen Patienten wurde im Oktober 1999 ambulant eine parasternale Tumorresektion vorgenommen. Die Histologie ergab eine Metastase eines ASPS bei unbekannter Primärtumorlokalisation. Bildgebend fanden sich zusätzlich multiple pulmonale Metastasen. Mehr oder weniger zufällig wurde zwei Wochen später im rechten Oberschenkel der asymptomatische Primärtumor entdeckt. Es erfolgte ab November 1999 eine Chemotherapie mit Epirubicin und hochdosiertem Ifosfamid, das Ergebnis war Progressive Disease. Bei der Responseevaluation im Januar 2000 wurde zusätzlich eine symptomatische Hirnmetastase diagnostiziert, die komplikationslos reseziert wurde. Im Anschluss folgte eine Radiotherapie für das Ganzhirn und eine Boostbestrahlung für das Operationsgebiet. Von Februar bis August 2000 erhielt der Patient sechs Zyklen Chemotherapie mit Topotecan. Zu einer kurzzeitigen Stabilisierung der Erkrankung kam es nur unter der Therapie, danach zeigte sich erneut eine Progression. Die Therapie wurde im August 2000 auf eine orale Chemotherapie mit Temozolomid umgestellt, auch hier ergab sich eine weitere Progredienz der pulmonalen

Metastasen. Daraufhin wurde zunächst keine weitere Therapie verabreicht. Im März 2001 trat eine Hautfilia auf, die reseziert wurde. Im Mai 2001 zeigte sich eine deutliche Progredienz der Lungenmetastasen, woraufhin der Patient eine heimatnahe Weiterbetreuung wünschte. Auswärts wurde eine weitere Chemotherapie durchgeführt, über deren Art und Ansprechen uns keine Daten vorliegen. 30 Monate nach der Erstdiagnose von multiplen Tumormanifestationen erlag der Patient Anfang April 2002 seiner Erkrankung.

Fall 6: Bei einem 29-jährigen Mann mit seit einigen Monaten anhaltendem unproduktivem Husten wurden im August 2000 bildgebend multiple Läsionen in beiden Lungen festgestellt. Histologisch wurden Metastasen eines ASPS bei unbekanntem Primarius diagnostiziert. Im Dezember wurde der Primärtumor in der linken Wade gefunden. Eine PET-Untersuchung wies weitere Metastasen in der linken Tibia und dem rechten Femur auf. Im Januar 2001 wurden bildgebend drei zerebrale Filiae diagnostiziert. Der Patient erhielt sechs Zyklen einer Chemotherapie mit Doxorubicin und Dacarbacin; gleichzeitig wurde eine stereotaktische Radiatio der zerebralen Filiae durchgeführt. Bildgebend zeigte sich ein Stable Disease. Ohne weitere Therapie wurde der Patient in zufrieden stellendem Allgemeinzustand in die häusliche Versorgung entlassen, wo er 13 Monate nach Erstdiagnose der Tumorerkrankung und acht Monate nach der Diagnose von Hirnmetastasen verstarb.

Fall 7: Bei einer 47-jährigen Frau wurde im August 1991 rechts popliteal ein ASPS festgestellt und reseziert. Im November desselben Jahres wurde bei einem Tumorrezidiv eine hypertherme Extremitätenperfusion mit anschließender Exstirpation sowie intraoperativer Radiatio durchgeführt. Neuneinhalb Jahre später entwickelte die Patientin eine symptomatische zerebrale Metastase rechts parietal, die im Januar 2001 reseziert wurde, zusätzlich wurde eine Schädelbestrahlung vorgenommen. Ebenfalls im Januar wurden beidseitige Lungenmetastasen festgestellt, daraufhin erhielt die Patientin ab Mai 2001 sechs Zyklen Chemotherapie mit Doxorubicin und Dacarbacin. Nach zwei Zyklen zeigte sich ein Ansprechen im Sinne einer minimalen Response, danach kam es zu keiner weiteren Verkleinerung der Metastasen. Es folgten im Oktober und November 2001 zwei Thorakotomien, in denen die Lungenmetastasen komplett reseziert werden konnten. Seitdem erscheint die Patientin regelmäßig zu Verlaufskontrollen. Aktuell zeigt sich 13 Jahre nach Erstdiagnose und 45 Monate nach erstmaligem Auftreten von Metastasen kein Anhalt für ein Tumorrezidiv oder Metastasen.

Fall 8: Im Januar 2001 bemerkte ein 28-jähriger Mann eine Schwellung am rechten Oberarm, erst neun Monate später erfolgte eine Resektion des Tumors, der mittlerweile ein Ausmaß von 10x8cm erreicht hatte. Die histologische Untersuchung zeigte ein ASPS. Es erfolgte eine Nachbestrahlung des Armes. Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung stellten sich im Februar 2002 beidseits pulmonale Metastasen dar. Eine Polychemotherapie mit Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Dacarbacin wurde für vier Zyklen durchgeführt. Zunächst ergab sich ein Stable Disease. Bei erneuter Größenprogredienz der Lungenmetastasen erfolgte eine Therapie mit sechs Zyklen Ifosfamid und Doxorubicin, worunter es vorerst auch zu einem Stillstand des Metastasenwachstums kam. Im April 2003 zeigte sich eine weitere Progredienz der Lungenmetastasen, und bei stetigem Krankheitsfortschreiten wurde im Oktober 2003 eine Therapie mit Trabectedin begonnen. Mittlerweile hat der Patient 14 Zyklen dieser Therapie erhalten. Zunächst zeigte sich unter der Therapie ein Krankheitsstillstand, nach dem 13. Zyklus stellte sich in der bildgebenden Verlaufskontrolle sogar eine Tumorreduktion dar. Trotz seit über drei Jahre bestehender Erkrankung berichtet der Patient aktuell über Wohlbefinden.

Fall 9: Im Rahmen einer Routineuntersuchung fielen bei einer 45-jährigen im Januar 2003 Lungenmetastasen auf. Die histologische Sicherung erbrachte ein ASPS. Im Mai desselben Jahres zeigte sich der Primarius im rechten Oberschenkel und gleichzeitig machten sich eine ossäre Metastase im neunten Brustwirbelkörper und mehrere Filiae im Cerebellum bemerkbar. Bei fortschreitender Progredienz der Hirnmetastasen wurde eine radiochirurgische Behandlung durchgeführt, und es kam zu einer partiellen Remission der Hirnfiliae. Bei weiterer Progression der Lungenmetastasen wurde im Oktober 2003 eine Therapie mit Doxorubicin und Dacarbacin eingeleitet. Da die Therapie von der Patientin schlecht vertragen wurde und sich bildgebend nach zwei Zyklen ein Stable Disease zeigte, wurde die Therapie beendet. Im Juli 2004 trat eine neue Tumormanifestation auf. Bei Fortschreiten der ossären Metastasierung der Wirbelsäule wurde eine Bestrahlung durchgeführt. Bei weiterer Progression der Lungenmetastasen wurde im November 2004 eine Therapie mit Trofosfamid begonnen, worunter sich die Erkrankung stabil zeigt. Insgesamt befindet sich die Patientin fast zwei Jahre nach Erstdiagnose eines metastasierten Tumorleidens in einem zufrieden stellenden Allgemeinzustand.

4.2.2 Fallberichte

Tabelle 6: Merkmale des eigenen Patientenkollektivs

Patient	Alter/ Sex	Lokalisation des Primär- tumors	Chirurgische Behandlung und Radiatio	Metastasen- lokalisierung	Intervall von ED bis Metastasenentw. in Monaten	Intervall von ED bis Entw. von Hirnmetastasen in Monaten	Chemotherapie/ Ansprechen	Follow-up nach ED von Hirn- metastasen in Monaten	Follow-up nach ED in Monaten
1	15/F	linker Ober- schenkel	Hüftgelenksexartikulation Thorakotomien	Lunge	41	–	1. CYVADIC - SD 2. Mitoxantron - SD 3. Eto+Trofosfamid - SD	–	118, verstorben
2	23/F	rechter Ober- schenkel	Oberschenkelamputation, diverse Operationen	Lunge,Gehirn Leber	53	95	1. Epi+Ifo - SD	30	127, ned
3	29/F	rechter Ober- schenkel	diverse Resektionen	Lunge, Gehirn	15	70	1. Epi+Ifo - PD 2. Trofosfamid - SD 3. Doxo+DTIC - SD 4. Ifo+Eto - PD	39	109, awd
4	43/M	rechte Schulter	Biopsie, diverse Resek- tionen, CT+Ganzkörper- hyperthermie -SD	Lunge, LK, Gehirn	initial	25	1. Ifo,Eto,Carbo - SD 2. Epi+Ifo - SD 3. Trofosfamid - SD	15	40, verstorben
5	21/M	rechter Ober- schenkel	diverse Resektionen	Haut,Gehirn, Lunge	initial	3	1. Epi+Ifo - PD 2. Topotecan -SD 3. Temozolomid -PD	27	30, verstorben
6	29/M	linke Wade	Biopsie, RT	Lunge,Gehirn Knochen	initial	5	1. Doxo+DTIC - SD	8	13, verstorben
7	47/F	rechtes Knie	Resektionen, Extremitätenperfusion+ intraoperative RT	Gehirn, Lunge	113	113	1. Doxo+DTIC - SD	45	158, ned
8	28/M	rechter Ober- arm	Resektion, RT	Lunge	3	–	1. CYVADIC - SD 2. Doxo+Ifo - SD 3. Trabectedin - SD	–	47, awd
9	45/F	rechter Ober- schenkel	Biopsie, RC der Hirnmetastasen, RT	Gehirn, Lunge, Knochen	initial	4	1. Doxo+DTIC - SD 2. Trofosfamid - SD	19	23, awd

F = female, M = male, CT = Chemotherapie, RT = Radiotherapie, RC = Radiochirurgie, Entw = Entwicklung, ED = Erstdiagnose, CYVADIC = Cyclophosphamid-Vincristin-Doxorubicin-DTIC, Epi = Epirubicin, Ifo = Ifosfamid, Eto = Etoposid, Doxo = Doxorubicin, DTIC = Dacarbacin, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease, ned = no evidence of disease, awd = alive with disease.

4.2.3 Ansprechen der eigenen Patienten mit ASPS auf Chemotherapie

Die neun Patienten mit ASPS aus unserer eigenen Datenbasis bestehen aus acht Erwachsenen und einer Jugendlichen. Auch hier wurden die Patienten vorrangig mit anthrazyklin- und ifosfamidhaltigen Chemotherapien behandelt. Es wurde keine Major Response nachgewiesen, in der Erstlinientherapie kam es siebenmal zu einem Stable Disease und zweimal zu Progressive Disease. Sechs Patienten erhielten eine Zweitlinientherapie und alle mit einem Resultat von Stable Disease. Bei fünf Patienten wurde eine Drittlinientherapie durchgeführt, darunter kam es viermal zu einem Stable Disease und einmal zu Progressive Disease. Ein Patient erhielt eine Viertlinientherapie, unter der es zu einem weiteren Progress kam.

Von den Patienten aus unserer eigenen Datenbasis erhielt nur die jugendliche Patientin eine adjuvante Chemotherapie. Sie entwickelte jedoch 41 Monate nach Auftreten des Primärtumors ein Rezidiv und verstarb 118 Monate nach der Erstdiagnose.

4.2.4 Hirnmetastasen bei eigenen Patienten mit ASPS

Sieben der neun Patienten unserer Klinik entwickelten Hirnmetastasen. Bei sechs Patienten waren im Verlauf bereits andere Metastasenmanifestationen aufgetreten. Nur bei einer Patientin war die erste Lokalisation von Metastasen das Gehirn, gleichzeitig ließen sich jedoch auch Lungenmetastasen nachweisen.

Der Zeitpunkt der Hirnmetastasierung trat drei bis 133 Monate nach der Erstdiagnose des ASPS auf. Das Überleben nach der Entdeckung von Hirnmetastasen liegt hier zwischen acht und 45 Monaten und im Median bei 27 Monaten. Zur Zeit der Auswertung sind noch vier der neun Patienten am Leben.

Vier Patienten hatten solitäre Hirnmetastasen, die komplett reseziert werden konnten, bei zweien folgte eine Nachbestrahlung. Ebenfalls zwei von diesen Patienten sind zurzeit tumorfrei. Bei den Patienten, die bereits verstarben, war die Todesursache nicht mit der Hirnmetastasierung assoziiert.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.3.1 Ansprechen von Patienten mit ASPS auf Chemotherapie

Nimmt man unsere Patienten mit den Kindern und Erwachsenen aus der Literaturrecherche zusammen, erhält man 124 Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem ASPS, die bezüglich ihres Ansprechens auf Chemotherapie auswertbar sind. Von diesen 124 Patienten erhielten 13 eine Zweitlinientherapie und neun eine Drittlinientherapie.

-Erstlinientherapie:

Komplette Remission : dreimal ($3/124 = 2,4\%$)

Partielle Remission: fünfmal ($5/124 = 4\%$)

Stable Disease: 55-mal ($55/124 = 44,3\%$)

Progressive Disease: 61-mal ($61/124 = 49,2\%$)

In der Erstlinientherapie war das Behandlungsregime bei 79 Patienten anthrazyklinhaltig. Es zeigt sich ein schlechtes Therapieansprechen mit einer Major-Response-Rate von nur 6,4%, bei 44,3% kommt es zu einer Krankheitsstabilisierung und bei 49,2% kommt es zu einer weiteren Progredienz der Erkrankung.

-Zweitlinientherapie:

Partielle Remission: zweimal (2/13)

Stable Disease: achtmal (8/13)

Progressive Disease: dreimal (3/13)

-Drittlinientherapie:

Partielle Remission: einmal (1/9)

Stable Disease: viermal (4/9)

Progressive Disease: viermal (4/9)

In der Zweit- und Drittlinientherapie ist eine prozentuale Darstellung bei den geringen Fallzahlen nicht sinnvoll.

Bei 39 Patienten gab es Daten zum Follow-up nach der Entwicklung von Metastasen. Das mediane Überleben lag bei 45 Monaten und variierte zwischen vier und 111 Monaten. Zur Zeit der Auswertung sind 19 Patienten bereits verstorben, einer davon allerdings nicht an seiner Tumorerkrankung. 15 Patienten sind mit vorhandenen Tumormanifestationen am Leben und fünf weitere Patienten sind tumorfrei.

4.3.2 Hirnmetastasen bei Patienten mit ASPS

Unsere eigenen sieben Patienten mit Hirnmetastasen zusammengekommen mit den 37 Patienten, bei denen zeitliche Angaben zur Entstehung der Hirnmetastasen existierten, zeigen für das Intervall zwischen Erstdiagnose und Hirnmetastasierung eine mediane Zeit von 37 Monaten. Hier variierte das Zeitintervall je nach Patient von null bis 396 Monaten.

In einer Gruppe von insgesamt 45 Patienten wurde eine Überlebenszeit nach Erstdiagnose von Hirnmetastasen von null bis 73 Monaten beschrieben. Es ließ sich eine mediane Überlebenszeit von 19 Monaten ermitteln. Zum Zeitpunkt der Auswertung in den jeweiligen Publikationen leben noch mindestens elf der beschriebenen Patienten nach der Diagnose von Hirnmetastasen, von unseren eigenen sind noch vier am Leben. Aus den Daten ließen sich eine Einjahresüberlebensrate von 68,9% und eine 2-Jahresüberlebensrate von 37,8% ermitteln.

In den verwerteten Publikationen ließen sich in 55 Arbeiten insgesamt 307 Patienten mit metastasiertem ASPS evaluieren. Hierbei wurden in 33 Arbeiten Einzelfallgeschichten geschildert, bei denen in nur neun Patienten auch Hirnmetastasen auftraten. Publikationen mit großen Patientenzahlen zu Hirnmetastasen bei Sarkomen wurden hier nicht miteinbezogen. Von den 307 metastasierten Patienten hatten 89 Hirnmetastasen entwickelt, was einem Anteil von 29% entspricht.

Zum Vergleich wurden die Patienten aus den acht Arbeiten, deren Fallzahlen größer als 13 waren, dargestellt. Hier zeigten sich insgesamt 295 Patienten mit ASPS, davon wiesen 192 Patienten (65%) Metastasen auf und davon wiederum entwickelten 49 Patienten Hirnmetastasen, was einem Anteil von 25,5% entspricht.

Des Weiteren liegen elf Publikationen vor, die sich mit dem Auftreten von Hirnmetastasen bei Patienten mit Weichgewebssarkomen beschäftigen. In zwei Arbeiten kamen keine Patienten mit ASPS vor, dennoch wurden sie in die Auswertung eingeschlossen. Von den hier insgesamt 144 Patienten mit Hirnmetastasen hatten 16 ein ASPS als Grunderkrankung. Das entspricht einem Anteil von 11,1% alveolären Weichteilsarkomen, obgleich in der Literatur ASPS nur ca. 0,5% bis 1% aller Weichgewebssarkome ausmachen.

Tabelle 7: Eigene Patienten und Patienten aus der Literatur mit Hirnmetastasen

Artikel	Intervall von ED bis Hirnmetastasenentw. in Monaten	ÜLZ nach ED von Hirnmetastasen in Monaten
5	24	ND
17	1	25, am Leben
17	15	16, am Leben
20	39	40, am Leben
24	84	12, verstorben
24	72	12, verstorben
24	48	12, verstorben
42	initial	1, verstorben
42	62	10, verstorben
44	28	0, verstorben
47	2	17, verstorben
61	36	0, verstorben
63	3	7, verstorben
63	24	24, verstorben
64	initial	ND
71	52	46, am Leben
76	initial	60, lost to follow up
78	20	0, verstorben
78	170	0, verstorben
78	55	0, verstorben
79	396	24, am Leben
83	0	12, am Leben
89	208	32, verstorben
99	84 nach Lungenmetastasen	24, verstorben
99	120 nach Lungenmetastasen	4, verstorben
99	24 nach Lungenmetastasen	4, verstorben
106	ND	43, am Leben
113	ND	24, verstorben
121	84	12, am Leben
121	96	ND
125	54	15, am Leben
125	58	20, am Leben
134	ND	25, am Leben
138	37	23, verstorben
142	52	10, verstorben
142	24	8, verstorben
150	ND	6, am Leben
151	49	20, am Leben
154	56	72, am Leben

159	23	73, verstorben
159	23	23, verstorben
eigener Pat	95	30, am Leben
eigener Pat	70	39, am Leben
eigener Pat	25	15, verstorben
eigener Pat	3	27, verstorben
eigener Pat	5	8, verstorben
eigener Pat	133	45, am Leben
eigener Pat	4	19, am Leben

ED = Erstdiagnose, Hirnmetastasenentw. = Hirnmetastasenentwicklung, ÜLZ = Überlebenszeit, ND = no data.

4.3.3 Auftreten von ungewöhnlich später Metastasierung

In der Literaturrecherche ist bei einigen Patienten eine sehr späte Metastasenentwicklung aufgefallen. Acht Arbeiten beschreiben insgesamt 14 Patienten, die erst nach 99 bis 420 Monaten Metastasen ausbildeten. Darunter *Lieberman et al.* [78] bei denen von einem Patientenkollektiv von 46 Patienten berichtet wird, in dem sieben Patienten mit einer späten Metastasierung auftreten. Wir selbst behandeln eine Patientin, bei der das Intervall von der Erstdiagnose des Primärtumors bis zur Entstehung von Metastasen neuneinhalb Jahre betraf. Es ist anzunehmen, dass diese Besonderheit noch häufiger vorkommt, doch wurden die Patienten in den bearbeiteten Artikeln sicher nicht immer über einen ausreichend langen Zeitraum beobachtet.

Tabelle 8: Patienten mit auffällig später Metastasierung

Arbeiten	Anzahl der Patienten	Intervall von ED bis Metastasenentwicklung in Monaten
12	1 von 1	113
30	1 von 12	208
39	1 von ?	420
63	1 von 6	120
78	7 von 46	99, 120, 144, 151, 180, 180, 204
79	1 von 1	252
87	1 von 1	180
88	1 von 12	106
eigene Patienten	1 von 7	113

ED = Erstdiagnose, ? = keine Angaben.