

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß - und Kinderchirurgie
der Universität des Saarlandes, Homburg / Saar
Direktor: Prof. Dr. med. M. Glanemann

**25 Jahre Erfahrung mit der
hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion
bei Malignem Melanom und Weichgewebssarkom
am Universitätsklinikum des Saarlandes**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES 2018

vorgelegt von Britta Kutz
geboren am 21.07.1989 in Wesel

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	5
2 Abstract.....	6
3 Einleitung.....	7
3.1 Das Maligne Melanom	7
3.2 Weichgewebssarkome	10
3.3 Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion.....	12
3.3.1 Historische Entwicklung	12
3.3.2 Eingesetzte Zytostatika und ihre Wirkweise.....	13
3.3.2.1 Melphalan (Alkeran®)	13
3.3.2.2 Cisplatin	13
3.3.2.3 Doxorubicin (Adriamycin ®).....	14
3.3.2.4 Tumor - Nekrose - Faktor alfa - 1a (Beromun ®).....	14
3.3.3 Indikation.....	15
3.3.4 Einsatz am Universitätsklinikum des Saarlandes	15
3.4 Fragestellung	16
4 Material und Methodik.....	17
4.1 Patientenkollektiv und Perfusionszahlen	17
4.2 Datenerhebung und Auswertung.....	18
4.3 Hypertherme isolierte Extremitätenperfusion.....	19
4.3.1 Präoperatives Management.....	19
4.3.2 Perfusionstechnik.....	19
4.3.3 Aufbau der Perfusionseinheit	21
4.3.4 Postoperatives Management.....	22
4.3.5 Shunt - Messung und Leckage - Monitoring.....	23
4.3.6 Lokale und systemische Nebenwirkungen.....	25
4.3.6.1 Akute, regionale Toxizität	25
4.3.6.2 Systemische Nebenwirkungen.....	25
4.3.7 Überlebenszeit und rezidivfreie Zeit.....	27

5 Ergebnisse.....	28
5.1 Darstellung des Patientenkollektivs	28
5.2 Tumorverteilung	30
5.2.1 Subtypen.....	31
5.2.2 Lokalisation der Tumore.....	33
5.2.3 Tumorstadien.....	35
5.2.4 Breslow-Klassifikation	36
5.2.5 Clark – Level.....	38
5.3 Peri – und postoperativer Verlauf.....	38
5.3.1 Operations – und Perfusionszeiten.....	39
5.3.2 Shunt – Messungen	40
5.3.3 Zytostatika.....	41
5.3.4 Stationärer Aufenthalt.....	43
5.3.5 Komplikationen.....	44
5.3.5.1 Regionale Toxizität.....	44
5.3.5.2 Systemische Komplikationen	45
5.3.6 Extremitätenerhalt	47
5.3.7 Todesursachen	47
5.4. Überleben im Gesamtkollektiv	48
5.5 Überlebenszeitanalyse beim Malignen Melanom.....	49
5.5.1 Univariate Analyse der Einflussfaktoren	50
5.5.1.1 Geschlecht	51
5.5.1.2 Altersklassen.....	51
5.5.1.3 Tumorlokalisation	52
5.5.1.4 Breslow-Klassifikation	53
5.5.1.5 Stadieneinteilung.....	54
5.5.1.6 Lymphknotenstatus	54
5.5.1.7 Zytostatika	55
5.5.1.8 Clark-Level.....	56
5.5.2 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren.....	57
5.6 Überleben beim Weichgewebssarkom	58
5.7 Rezidivfreie Zeit.....	59

6 Diskussion.....	61
6.1 Allgemeines	61
6.2 Malignes Melanom	61
6.3 Weichgewebssarkom	64
6.4 Komplikationen	65
6.5 Ausblick	67
6.6 Schlussfolgerung.....	68
7 Abbildungsverzeichnis.....	69
8 Tabellenverzeichnis.....	71
9 Literaturverzeichnis.....	72
10 Danksagung.....	78

1 Zusammenfassung

Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion (HIEP) ist ein regionales chemotherapeutisches Verfahren, welches beim fortgeschrittenen Malignen Melanom und Weichgewebssarkom an den Extremitäten eingesetzt wird, wenn eine drohende Amputation die Alternative ist. Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse aller Extremitätenperfusionsen dar, die am Universitätsklinikum des Saarlandes in einem Zeitraum von 25 Jahren durchgeführt wurden. Von Anfang 1988 bis Ende 2012 wurden insgesamt 230 Perfusionsen an 213 Patienten durchgeführt. Eingeschlossen wurden 201 Patienten, 179 mit Malignem Melanom (n=179) und Weichgewebssarkom (n=22). Die Extremitätenperfusion wurde unter milder Hyperthermie (40,0°C) und dem Einsatz folgender Zytostatika durchgeführt: Melphalan (n=67), Melphalan in Kombination mit Cisplatin (n=86) oder TNF (n=39) sowie Doxorubicin (n=3). Die Shunt-Messungen zur Überprüfung der systemischen Leckage wurden von der Nuklearmedizin übernommen. Die Gesamtdauer der Extremitätenperfusion lag im Durchschnitt bei 240 Minuten und die reine Perfusionszeit bei 80 Minuten. Sowohl das Maligne Melanom als auch das Weichgewebssarkom waren zum Großteil an der unteren Extremität lokalisiert (86,5 %). Der Extremitätenerhalt im Homburger Gesamtkollektiv lag bei 96,4 %. Beim Malignen Melanom kam es nur in 3,0 % der Fälle zu schweren toxischen Reaktionen (Grad IV / V der Wieberdink - Klassifikation). Die Überlebenszeit lag im Mittel bei 66 Monaten und das 5-Jahres-Überleben betrug 50,2 %. Als wichtigster prognostischer Faktor zeigte sich in der multivariaten Cox - Regressionsanalyse der Lymphknotenstatus (N0 / N1) gefolgt von Geschlecht und Tumorlokalisation. In der Sarkom - Gruppe lebten die Patienten durchschnittlich 47 Monate, das 5 - Jahres- Überleben betrug 47,6 %. Beim Sarkom wurde aufgrund der kleinen Fallzahl (n=22) auf eine Cox - Regressionsanalyse verzichtet. Im Beobachtungszeitraum (bis 2015) entwickelten 80 Patienten aus dem Gesamtkollektiv ein Rezidiv. Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion um ein sicheres aber aufwendiges Verfahren handelt und immerhin 96,4 % der Extremitäten erhalten bleiben konnten. Jedoch dürfen die lokalen und systemischen Nebenwirkungen nicht unberücksichtigt bleiben. Im Vergleich zu anderen Studien konnten ähnliche Ergebnisse bezüglich Überlebenszeit und Komplikationsraten erzielt werden. Aufgrund der steigenden Inzidenz beim Malignen Melanom sowie der hohen Metastasierungstendenz findet die Extremitätenperfusion auch nach über 50 Jahren weiterhin ihren Nutzen. Jedoch wurden gerade in den vergangenen Jahren große Fortschritte bei neuen Medikamenten in der Immuntherapie gemacht. Wie sich die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion in Zukunft weiter entwickeln wird oder sie von neuen, weitaus technisch weniger aufwendigen und nebenwirkungsärmeren Therapien verdrängt wird, bleibt abzuwarten.

2 Abstract

The hyperthermal isolated limb perfusion (*HILP*) is a local chemotherapeutic procedure which is applied in the extremities in the case of malignant melanoma and sarcoma of the soft tissue to prevent a threatening amputation. The present study represents a retrospective analysis of all limb perfusions realized in the Saarland University Clinic during a 25 year period. From the beginning of 1988 until the end of 2012 230 perfusions were carried out to 213 patients. 201 patients were taken into account including 179 with malignant melanoma ($n=179$) and sarcoma of the soft tissue ($n=22$). The hyperthermal isolated limb perfusion was realized under a gentle hyperthermia (40.0°C) and the use of the following cytostatic drugs: Melphalan ($n=67$), melphalan combined with cisplatin ($n=86$) or TNF ($n=39$) as well as doxorubicin ($n=3$). The shunt measurements reviewing the system related leakage were done by the nuclear medicine. The total duration of the limb perfusion was on average 240 minutes and the mere perfusion time was 80 minutes. The malignant melanoma as well as the sarcoma of the soft tissue were mostly located in the lower extremities (86.5 %). The preservation of the extremities of the overall collective was 96.4 %. Only in 3.0 % of the cases in malignant melanoma there were severe toxic reactions (grade IV and V of the Wieberdink classification). The mean survival time was 66 months and the survival time of 5 years was 50.2 %. The most powerful prognostic factor was the multivariate Cox-regression analysis of the lymph node status (N0 / N1) followed by gender and tumour localization. In the sarcoma group the patients survived for 47 months, the survival time of 5 years was 47.6 %. With the sarcoma cases a Cox-regression analysis was renounced due to the small case number ($n=22$). During the observation period (until 2015) 80 patients of the overall collective developed a recurrence. The study has shown that the hypothermal isolated extremity perfusion is a safe but complex procedure that could save at least 96.4 % of the extremities. But local and systemic side effects must not be ignored. Compared to other studies similar results regarding survival time and rates of complication could be achieved. The increasing incidence of the malignant melanoma as well as the high tendency to metastasise the extremity perfusion is still useful even after 50 years. However tremendous progress could be made with new drugs in immunotherapy. It remains to be seen how hyperthermal isolated limb perfusion can be further developed or if it will be replaced by new therapies which are technically less complex and showing fewer side effects.

3 Einleitung

3.1 Das Maligne Melanom

Beim Malignen Melanom handelt es sich um einen invasiv wachsenden und bösartigen Tumor, der von Pigmentzellen, den sogenannten Melanozyten ausgeht [1]. Es entsteht überwiegend durch UV - Strahlung verursachte Mutationen in Onko- und Tumorsuppressorgenen [2]. Eine übermäßige Exposition von UV - Strahlen und Sonnenbrände in früher Kindheit gelten als Hauptrisikofaktoren [3-5]. Neben weiteren Einflussfaktoren wie heller Hauttyp und einer großen Anzahl vorhandener dysplastischer Nävi kann bei 5,0 – 10,0 % der Betroffenen auch eine genetische Prädisposition nachgewiesen werden [5, 6].

Am häufigsten tritt das Maligne Melanom zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf, wobei Frauen ca. 1,5 mal häufiger als Männer erkranken [1]. Das Maligne Melanom macht ca. 3,0 % der in Deutschland auftretenden malignen Krebserkrankungen aus [7]. Seine Inzidenz ist seit Jahren steigend; laut Daten des saarländischen Krebsregisters lag die Zahl der Neuerkrankungen in den 70' er Jahren noch bei 3 Fällen und stieg in den 90' er Jahren bereits auf 8 - 9 Fälle pro 100.000 Einwohnern und Jahr [8]. Weltweit gesehen ist die Inzidenz in Australien mit 40 - 60 Neuerkrankungen am höchsten [9].

Das primäre, kutane Maligne Melanom wurde von Clark et al. [10] zunächst klinisch und histopathologisch in 3 eigenständige Subtypen unterteilt: *Superfiziell Spreitendes Malignes Melanom* (SSM), *Noduläres Malignes Melanom* (NMM) und *Lentigo-Maligna Melanom* (LMM). Zusätzlich wurde noch das *Akral-Lentiginöse Melanom* (ALM) als weiterer Subtyp definiert, welches sich vor allem an Handflächen und Fußsohlen sowie den Schleimhäuten von Mund, Darm und Genitalen befindet [11, 12].

Subtypen	Abkürzung	Häufigkeit (%)
Superfiziell Spreitendes Melanom	SSM	ca. 55,0
Noduläres Malignes Melanom	NMM	ca. 20,0
Lentigo-Maligna-Melanom	LMM	ca. 10,0
Akral-Lentiginöses Melanom	ALM	ca. 5,0

Tabelle 01: Subtypen des Malignen Melanomes [13]

Für die Stadieneinteilung des Malignen Melanoms wird die 7. Auflage der TNM-Klassifikation aus dem Jahr 2009 der AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) herangezogen [14].

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b / T2a	N0	M0
IIA	T2b / T3a	N0	M0
IIC	T3b / T4a	N0	M0
IIIA	T1 - 4a	N1a / N2a	M0
IIIB	T1 - 4b	N1a / N2a	M0
	T1 - 4a	N1b / N2b	M0
IIIC	T1 - 4b	N1b / N2b / N2c	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 02: Stadieneinteilung beim Malignen Melanom (AJCC 2009) [14]

Maligne Melanome haben eine hohe Metastasierungstendenz; sowohl lymphogen als auch hämatogen [13]. In zwei Drittel der Fälle kommt es zunächst zu einer regionalen Metastasierung in Form von Satelliten -, In-transit - oder Lymphknoten - Metastasen. Satelliten-Metastasen treten in direkter Nähe vom Primärtumor auf (< 2,0 cm), während In-transit-Metastasen in den ableitenden Lymphwegen, mehr als 2,0 cm vom Primärtumor entfernt vorzufinden sind [15].

Zur Einschätzung der Prognose bei einem primären Malignen Melanom im Stadium I und II hat sich die Tumordicke von Breslow von 1970 als eines der wichtigsten Beurteilungskriterien herausgestellt. Diese gibt die absolute Tumordicke in *mm* an und unterteilt das exzidierte Tumorgewebe in 5 Stufen [16-18]. Seit der 6. Auflage der TNM-Klassifikation im Jahr 2001 [19] wird eine neue Breslow-Einteilung verwendet, die nur noch vier Bereiche umfasst (Tabelle 4).

Level	Tumordicke (mm)
I	< 0,76
II	0,76-1,50
III	1,51-2,25
IV	2,26-3,00
V	> 3,00

Tabelle 03: Breslow - Einteilung historisch 1970 [17]

Level	Tumordicke (mm)
I	< 1,00
II	1.01-2,00
III	2,26-3,00
IV	> 3,00

Tabelle 04: Breslow - Einteilung (AJCC 2001) [19]

Die Einteilung nach Clark wurde ein Jahr zuvor (1969) vom amerikanischen Dermatologen Wallace H. Clark jr. veröffentlicht und stellt die verschiedenen Eindringtiefen des Malignen Melanoms von Level I bis V dar [10, 20]. In der aktuellen Version der AJCC von 2009 hat die Bestimmung des Clark - Levels für die Stadieneinteilung keine Bedeutung mehr [14, 21].

Clark-Level	Eindringtiefe
I	Alle Tumorzellen befinden sich über der Basalmembran (<i>in situ Melanom</i>)
II	Überschreitung der Basalmembran mit Einbruch in die Zapfenschicht (<i>stratum papillare</i>)
III	Vordringen der Zellen bis zur Netzschiicht (<i>stratum reticulare</i>)
IV	Einbruch in die Netzschiicht
V	Invasion in das Subkutangewebe

Tabelle 05: Tumoreindringtiefe nach Clark (1969) [10]

Die tumorspezifische 10 – Jahres – Überlebensrate liegt bei Primärtumoren ohne Metastasierung um die 90,0 %, bei In-transit – oder Satelliten-Metastasen um die 30,0 % – 50,0 %, und bei regionären Lymphknotenmetastasen um die 20,0 % - 40,0 %. Die Prognose beim Vorliegen von Fernmetastasen ist meistens sehr schlecht und die Patienten überleben ohne Behandlung nur 6 bis 9 Monate [15].

Um eine Pigmentläsion klinisch beurteilen zu können, werden unter anderem die ABCDE – Regel (hierbei steht A für Asymmetrie, B für unregelmäßige Begrenzung, C für inhomogenes Colorit, D für Durchmesser > 6,0 mm und E für Erhaben), die Dermatoskopie und die digitale Fotografie herangezogen [22, 23]. Objektiviert werden die klinischen Zeichen und Befunde in der Regel durch eine Exzisionsbiopsie mit histopathologischer Untersuchung [24].

Die Therapie beim Malignen Melanom erfolgt in Abhängigkeit der Tumorstadien. Eine komplette Exzision des Primärtumors (R0) sollte immer angestrebt werden [21]. Auch bei metastasiertem Melanom und Lymphknoten – Befall ist die operative Behandlung die Methode der Wahl. Zu den weiteren Therapieoptionen zählen Chemotherapie, Radiotherapie oder Immuntherapie. Bei ausgedehnten In - transit-, Satelliten - Metastasen und schnell wachsendem Tumor kommt die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion zum Einsatz [25].

3.2 Weichgewebssarkome

Weichgewebssarkome bilden eine heterogene Gruppe von selten auftretenden, malignen Tumoren, die alle weitgehend mesenchymaler Herkunft sind [26]. Während Sarkome im Erwachsenenalter nur ca. 0,8 % bis 1,0 % aller Malignome ausmachen, nehmen sie bei Kindern mit 7,0 % bis 10,0 % aller kindlichen Tumore einen größeren Anteil ein [27, 28]. In Europa treten jährlich ca. 4 bis 5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern und Jahr auf [29]. 60,0 % bis 75,0 % der Weichgewebssarkome sind an den Extremitäten vorzufinden [30, 31]. Von den mehr als 50 verschiedenen histologischen Subtypen treten dort vorwiegend *Liposarkome*, *Maligne Fibröse Histozytome* (MFH), *Fibrosarkome*, *Leiomyosarkome* und *Synovialkarzinome* auf [28, 32].

Klinisch zeigen sich Weichgewebssarkome oft als vergrößerte, schmerzlose Masse. Im Praxisalltag werden Sie aufgrund Ihrer Seltenheit teilweise als benignes Ereignis verkannt. In einer Studie fanden Giuliano et al. [33] heraus, dass viele Patienten mit Weichgewebssarkomen vor der definitiven Therapie einer Exzision unterlagen. Diese „ungeplanten Exzisionen“ wurden oft als Biopsie bei Verdacht auf benigne Erkrankungen ohne vorherige histologische Diagnose durchgeführt, sodass in 60,0 % bis 90,0 % der untersuchten Patienten Tumorreste bestehen blieben oder sich Rezidive bildeten. Daher sollte bei den vier folgenden klinischen Zeichen immer an ein malignes Geschehen gedacht werden: zunehmende Größe der Weichteilschwellung, Größe über 5,0 cm, Schmerzhaftigkeit und ein bis zur unteren Faszie reichender Defekt. Die weitere Abklärung sollte in spezialisierten Zentren erfolgen [28].

Diagnostiziert wird das Weichgewebssarkom anhand von Klinik, Kernspintomographie und einer Stanzbiopsie. Eine Computertomographie des Thorax hilft beim Ausschluss von Metastasen [28].

Die Stadieneinteilung von Weichgewebssarkomen wird wie beim Malignen Melanom anhand der TNM - Klassifikation vorgenommen [34]. Ergänzt wird diese durch die nach Russel et al. Im Jahr 1977 festgelegten Schweregrade hinsichtlich der Malignität, G1 bis G3 [35].

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten - Metastasen (N)	Fern - metastasen (M)	FNCLCC - Grad
IA	T1 a/b	N0	M0	G1 (niedrigmaligne)
IB	T2 a/b	N0	M0	G1 (niedrigmaligne)
IIA	T1 a/b	N0	M0	G2/3 (hochmaligne)
IIB	T2 a	N0	M0	G2/3 (hochmaligne)
III	T2 b	N0/N1	M0	G2/3 (hochmaligne)
	Jedes T	N1	M0	Jedes G
IV	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G

Tabelle 06: Stadieneinteilung der Weichgewebssarkome (UICC / AJCC 2010 [36])

Die Metastasierung erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen primär in die Lunge [36].

Die 5 Jahres - Überlebensrate wird stadienabhängig betrachtet: Stadium I ca. 85,0 % - 96,0 %, Stadium II ca. 72,0 % - 78,0 %, Stadium III ca. 50,0 % und Stadium IV ca. 10,0 % [36].

Die Standardtherapie eines lokalisierten Weichgewebssarkoms an den Extremitäten bei Erwachsenen ist die chirurgische Vorgehensweise. Hierbei ist die Resektion im Gesunden (R0) das Ziel [34]. Bei hochmaligen G2-G3 Tumoren folgt eine Radiotherapie. Bei nicht-respektablen oder fortgeschrittenen Tumoren, die häufig in Nähe wichtiger Strukturen, wie Nerven und Gefäßen liegen, kommen oft nur noch radikale Maßnahmen wie die Amputation oder aufwendige Verfahren in Betracht. Neben den präoperativen Maßnahmen wie Radiotherapie und / oder Chemotherapie kommt bei den fortgeschrittenen Tumoren auch die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion als Gliedmaßen erhaltende Maßnahme zum Einsatz [34].

3.3 Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion

3.3.1 Historische Entwicklung

Die Entdeckung der regionalen Chemotherapie geht in die 50er und 60er Jahre des 20. Jahrhunderts zurück [37]. Im Jahr 1950 entwickelten Klopp et al. [38] ein Verfahren zur intraarteriellen Gabe von Zytostatika. Hierbei wurde eine Kanüle in die hauptversorgende Arterie des Tumors gelegt und Mechlorethamin, fraktioniert oder als Einzeldosis direkt hineinjiziert. Hiermit sollte die tumorizide Wirkung gesteigert und die systemische Toxizität verringert werden [37]. Trotz besseren Effekten hinsichtlich der Tumorreduktion, stellten die systemischen Nebenwirkungen weiterhin den limitierenden Faktor dar., sodass die notwendige Dosis zur kompletten Tumorregression nicht verabreicht werden konnte. Durch Unterbindung des venösen Rückstroms während des Verfahrens gelang, konnten die besten Ergebnisse bezüglich der toxischen Nebenwirkungen erzielt werden.

Am 11. Juni 1957 gelang Creech, Krentz et al. [39] an der Tulane-Universität von New Orleans im Charity Hospital die erste isolierte Extremitätenperfusion an einem 76 jährigen Patienten mit multiplen In-transit-Metastasen bei Malignem Melanom der linken unteren Extremität. Die Perfusion erfolgte mit 120,0 mg Melphalan und dauerte 23 Minuten. Mithilfe einer Esmarch-Binde wurden die zu- und abführenden Gefäße des Tumors abgeklemmt und unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine konnte der gesamte systemische Blutkreislauf vom perfundierten Gebiet isoliert werden. Dadurch traten nahezu keine unerwünschten Effekte auf. Der Patient verstarb nach 16 Jahren ohne erneutes Auftreten eines Tumorzidives im Alter von 92 Jahren [39].

1967 führten Cavaliere et al. [40] die Hyperthermie bei der isolierten Extremitätenperfusion ein. Erhöhte Temperaturen zwischen 42,0 °C und 44,0 °C zeigten deutliche Erfolge bei der Tumorrückbildung.

Aufgrund der erhöhten Komplikationsraten setzten Stehlin et al. [41] im gleichen Jahr geringere Temperaturen zwischen 38,0 °C und 40,0 °C ein. In einer Studie aus dem Jahr 1975 mit 185 isolierten Extremitätenperfusionsen konnten sie zeigen, dass die Anwendung von milder Hyperthermie der normothermen Perfusion überlegen ist [42].

Seitdem wird die Perfusion unter moderater Temperaturerhöhung mit Melphalan als Standardmedikament oder in Kombination mit weiteren Zytostatika wie Cisplatin, Doxorubicin oder Tumor – Nekrose - Faktor alfa - 1a angewandt.

3.3.2 Eingesetzte Zytostatika und ihre Wirkweise

3.3.2.1 Melphalan (Alkeran®)

1953 beschrieben Bergel und Stock die Synthese von Melphalan [43]. Es gehört zur Gruppe der alkylierenden Zytostatika und wird in der Therapie des multiplen Myeloms und anderer Tumore eingesetzt. Zudem gilt es als Standardmedikament bei der Extremitätenperfusion [44]. Melphalan ist ein bifunktionelles Molekül, dass sowohl über die Alkylierung von Guanin-Basen sowie der Bildung von Brücken zwischen zwei komplementären Strängen der Tumor-DNA fungiert, sodass die DNA-Synthese blockiert und das Tumorwachstum verhindert wird [45]. Aufgrund seiner myelosuppressiven Wirkung kann es häufig zu Nebenwirkungen wie Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie oder Anämie kommen. Seltener können gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall auftreten [46].

Zur Dosisbestimmung von Melphalan bei der isolierten Extremitätenperfusion wird die Liter – Volumen - Methode nach Wieberdink herangezogen [47]. Hierbei liegt die Maximaldosis bei 150,0 mg, wobei für die obere Extremität 13,0 mg / l und für die untere Extremität 10,0 mg / l perfundiertes Volumen gelten.

In einem Tierexperiment konnte Melphalan in Kombination mit TNF α -1a im Gegensatz zur alleinigen Gabe in vier- bis sechsfacher Konzentration im Tumor nachgewiesen werden, sodass der zytotoxische Effekt von Melphalan durch TNF α -1a verstärkt wird [48].

3.3.2.2 Cisplatin

Cisplatin ist neben Melphalan die meist untersuchte Substanz bei der isolierten Extremitätenperfusion und wurde in den 70er Jahren erstmals in der Krebstherapie eingesetzt [37, 49]. Genau wie die alkylierende Substanz Melphalan bildet Cisplatin Quervernetzungen innerhalb eines DNA-Strangs aus und führt so zum Zelltod [49].

Cisplatin wird hauptsächlich beim Ovarial- und Hodenkarzinom eingesetzt aber auch bei der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion als Mono - oder Kombinationstherapie [46, 50]. Aufgrund der maximal tolerierbaren Dosis von 3,0 - 6,0 mg / kg Körpergewicht und resultierender Nephrotoxizität wird Cisplatin häufig nur in Kombination mit Melphalan verabreicht, wenn TNF α -1a nicht vertragen wird [37].

Wie bei den meisten Chemotherapeutika treten auch hier die typischen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen auf. Aber auch neurologische Ausfälle und ausgeprägte Nephrotoxizität können vorkommen [46].

3.3.2.3 Doxorubicin (Adriamycin ®)

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazyklin - Antibiotika und wird seit 1975 in der Therapie der Weichgewebssarkome im Rahmen der HIEP allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika angewandt [51]. Aufgrund seiner planen Ringstruktur lagert es sich in DNA-Stränge ein, führt so zur Blockierung der Transkription und hemmt zusätzlich noch die Topoisomerase II. Doxorubicin erweist sich als kardiotoxisch und kann zu Herzrhythmusstörungen führen [46].

3.3.2.4 Tumor – Nekrose - Faktor alfa - 1a (Beromun ®)

Tumor-Nekrose-Faktor alfa 1a (TNF α - 1a; Beromun®, Boehringer Ingelheim) gehört zur Gruppe der Zytokine und wird mit Hilfe rekombinanter DANN - Technologie in Escherichia coli erzeugt [52]

Seine antitumoröse Wirkung beruht auf Hemmung der Tumorzellproliferation sowie dem Einfluss auf das Tumorgefäßsystem und das Immunsystem. Dies führt schlussendlich zur Devitalisierung des Tumors und innerhalb der ersten 7 Tage nach Perfusion mit TNF α -1a kann die Tumervaskularisation zusammenbrechen und die Tumornekrose einsetzen [48].

TNF α -1a ist ein Trimer bestehend aus 157 Aminosäuren und wird hauptsächlich von Makrophagen produziert [53]. Da Beromun® nach systemischer Applikation in therapeutisch wirksamer Dosis eine sehr hohe Toxizität aufweist, hat es seine Zulassung ausschließlich im Rahmen der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion in Kombination mit Melphalan [48]. Die maximal intravenös tolerierte Dosis (MTD) liegt bei 3,0 mg für die obere und bei 4,0 mg für die untere Extremität. Dies entspricht der 10 - fachen Dosierung wie systemisch verträglich. Zu den häufig beobachtenden Nebenwirkungen zählen unter anderem Infektionen, Übelkeit, Fieber, Leukopenien und Thrombozytopenien sowie Herzrhythmusstörungen. Seit dem Jahr 1999 ist Beromun® in Europa zugelassen und findet seinen Einsatz beim Weichgewebssarkom und Malignem Melanom [52].

3.3.3 Indikation

Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion (HIEP) gehört zu den regionalen, zytotoxischen Behandlungsverfahren und wird sowohl in kurativer als auch palliativer Absicht beim fortgeschrittenen Weichteilsarkom und metastasiertem Malignen Melanom eingesetzt [21, 37, 54, 55].

Ziel ist die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei nicht resektablem Tumor, sowie der Extremitäten-Erhalt bei drohender Amputation der betroffenen Gliedmaße [21, 56]. Dies wird nach hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion in 75,0 % - 86,0 % der Fälle erreicht [31, 48, 55, 57].

Im Jahr 1988 brachte die WHO gemeinsam mit der EORTC eine multizentrische Studie zur adjuvanten Perfusion bei Malignem Melanom heraus. Sie zeigte, dass eine zusätzliche ILP zur Resektion des Tumors keinen Vorteil bezüglich der Entwicklung von Fernmetastasen oder dem Überleben erbrachte [58].

Beim Malignen Melanom ist die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion in der Regel ab dem Stadium III B indiziert und wird vorwiegend bei ausgedehnten In-transit- und / oder Satelliten-Metastasen eingesetzt [21].

Auch für das fortgeschrittene und nicht resezierbare Weichgewebssarkom gelten ähnliche Einsatzgebiete wie beim Malignen Melanom, vor allem bei großen Tumoren in der Nähe von Gefäßen und Nerven [48].

3.3.4 Einsatz am Universitätsklinikum des Saarlandes

Seit dem 01.03.1988 wird die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie in Homburg durchgeführt. Das Universitätsklinikum des Saarlandes gehörte mit zu ersten Zentren in Deutschland, die dieses Verfahren bei fortgeschrittenen Tumoren der Extremitäten einsetzte. Bis zum 06.09.2012 wurden in 25 Jahren insgesamt 230 Perfusionen an 213 Patienten durchgeführt. Bei den Tumoren handelte es sich neben Malignen Melanomen und Sarkomen auch um Lymphome, Plattenepithelkarzinome und Merkelzellkarzinome. Als Zytostatika wurden vorwiegend Melphalan und TNF α -1a, aber auch Doxorubicin oder Cisplatin eingesetzt.

3.4 Fragestellung

In der vorliegenden Analyse wurde das Patientenkollektiv aus 25 Jahren Erfahrung untersucht, um den Erfolg der Perfusion kritisch beurteilen und die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können.

Des Weiteren wird auf folgende Fragestellungen eingegangen:

- Wie ist das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv nach hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion?
- Wie lang ist der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs?
- Welche Faktoren sind prognostisch entscheidend für die Gesamtüberlebenszeit?
- Welche Komplikationen und Nebenwirkungen sind im peri- und postoperativen Verlauf aufgetreten?
- Bei wie vielen Patienten konnte eine Extremitäten-Amputation vermieden werden?
- Was sind die Todesursachen?

4 Material und Methodik

4.1 Patientenkollektiv und Perfusionszahlen

Die zu untersuchende Datenbank umfasst insgesamt 230 hypertherme isolierte Extremitätenperfusionen, die an 213 Patienten in einem Zeitraum von 1988 bis 2012 durchgeführt wurden. Von den 213 Patienten wurden wiederum 12 nicht in die Analyse mit eingeschlossen aufgrund anderen Tumorentitäten (n=7; 3 Plattenepithel - Karzinome, 3 Lymphome und 1 Merkelzellkarzinom) und nicht korrekter Zuordnung (n=5; 1 Leberzirrhose, 1 Hepatozelluläres Karzinom, 1 Lebermetastase, 1 Ösophago - perikardiale Fistel, 1 Sarkom der Leber bei Leberperfusion).

Von den betrachteten 201 Patienten wurden wiederum 17 mehrfach perfundiert. Hierunter waren 14 Zweit- und 3 Dritt-Perfusionen, sodass insgesamt 221 Perfusionen an 201 Patienten durchgeführt wurden. Von den 221 Perfusionen wurden wiederum 5 Perfusionen auswärts durchgeführt. Von den 3 Patienten mit Drittperfusionen wurde nur 1 Patient an der hiesigen Universitätsklinik dreifach perfundiert, von den anderen beiden Drittperfusionen wurden sowohl ein oder zwei Perfusionen außerhalb durchgeführt. Um die Auswertung zu erleichtern, wird im folgenden immer nur die letzte Perfusion der Patienten berücksichtigt, so dass von einer Perfusionszahl von 201 ausgegangen wird.

Wiederholte Perfusionen	Anzahl Patienten (n)	Anzahl Perfusionen (n)
einfache Perfusion	184	184
zweifache Perfusion	14	28
dreifache Perfusion	3	9
Gesamt	201	221

Tabelle 07: wiederholte Perfusionen

4.2 Datenerhebung und Auswertung

Für die Datenerhebung wurde seit 1988 in der Klinik für Allgemeinchirurgie eine Datenbank für alle Perfusionen angelegt. In dieser Datenbank sind alle Perfusionen bis 2012 in einer Excel-Tabelle in zeitlicher Reihenfolge aufgelistet mit den dazugehörigen Patienten- und Perfusionsdaten. Unter Verwendung des Programms Access 2010 wurde die Datenbank mit den archivierten Daten, der Hilfe von Hausärzten, den Einwohnermelde-Ämtern und dem Krebsregister des Saarlandes bis zum 05.05.2015 vervollständigt und um wichtige Parameter wie Überlebenszeit ergänzt.

Aufgrund der fehlenden Nachsorge der perfundierten Patienten in der hiesigen Allgemeinchirurgie, einem großräumigen Einzugsgebiet, sowie der retrospektiven Auswertung sind einige Daten lückenhaft. Durch Anschreiben der behandelnden Hausärzte mit persönlicher Rücksprache, Einschaltung der Einwohnermeldeämter und Aufsuchen des Krebsregisters des Saarlandes konnten die erforderlichen Daten teilweise ergänzt werden.

Für die statistische Auswertung und Erstellung der Graphiken wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics, Version 22.0.0.1 verwendet. Für die Darstellung der Überlebensdaten wurde das Kaplan-Meier-Verfahren genutzt. Bei Überlebenszeiten wurde standardmäßig der Median sowie das 95 % - Konfidenzintervall (95 % - KI) angegeben. Mit Hilfe des Log - Rank Tests und der univariaten Cox-Regression wurden die Gruppen auf Signifikanz getestet. Werte $< 0,05$ waren signifikant mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=5,0$ %. Um den gleichzeitigen Einfluss möglicher Faktoren zu beurteilen, wurde die multivariate Cox-Regression (backward wald) herangezogen.

Deskriptive Zusammenhänge wurden mit Balken- und Kreisdiagrammen oder dem Boxplot dargestellt. Um einen Zusammenhang zwischen einzelnen Variablen in den Kreuztabellen zu prüfen wurde der Chi – Quadrat – Test angewendet. Merkmale mit Häufigkeiten kleiner 5 wurden nicht mit einbezogen.

Bei Annahme der Normalverteilung wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, ansonsten der Median + Interquartilabstand. Alle Prozentwerte sind auf eine oder zwei Stellen sowie alle p - Werte auf 3 Stellen nach dem Komma gerundet.

4.3 Hypertherme isolierte Extremitätenperfusion

4.3.1 Präoperatives Management

Präoperativ wurde den Patienten 300 ml Blut entnommen. Dieses wurde zusammen mit 300 ml Voluven (HEAS) und 2000 IE Heparin zum Befüllen der Perfusionsmaschine genutzt (*Priming*). Des Weiteren erhielten die Patienten vor Operationsbeginn eine Antibiotikaphylaxe aus der Gruppe der Cephalosporine (z.B. Cefuroxim).

4.3.2 Perfusionstechnik

Die Operation wurde in Allgemeinnarkose durchgeführt. Der Patient lag auf den Rücken und die zu perfundierende Extremität wurde flexibel gelagert.

In Abhängigkeit der Tumorlokalisation wurde an der oberen Extremität meistens ein infraklavikulärer Zugangsweg zu den Axillarisgefäßen (A. und V. axillaris), an der unteren Extremität meist ein retroperitonealer Zugangsweg zu den Iliakalgefäßen (A. und V. iliaca) oder ein direkter Weg zu den Femoralgefäßen (A. und V. femoralis) gewählt.

Im ersten Schritt wurden die hauptversorgenden Gefäße der jeweiligen Extremität freigelegt und mit einem Vessel - Loop angeschlossen. Auch die Seitenäste wurden ligiert, um einen späteren Shunt in den Systemkreislauf zu minimieren.

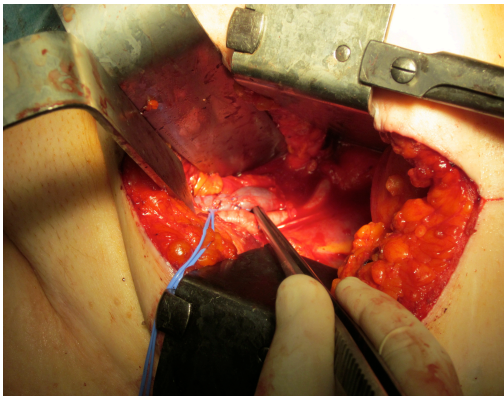


Abbildung 01: Darstellung der Vena iliaca nach Gefäßnaht

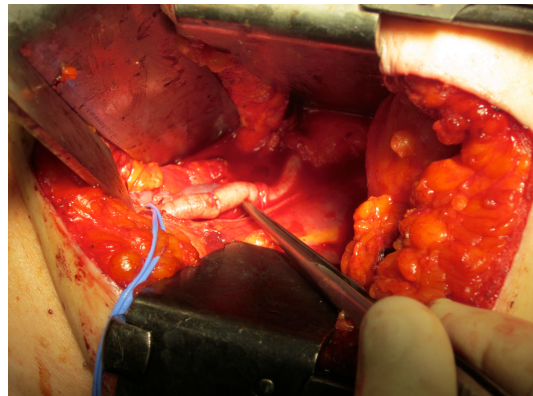


Abbildung 02: Darstellung der Arteria iliaca nach Gefäßnaht

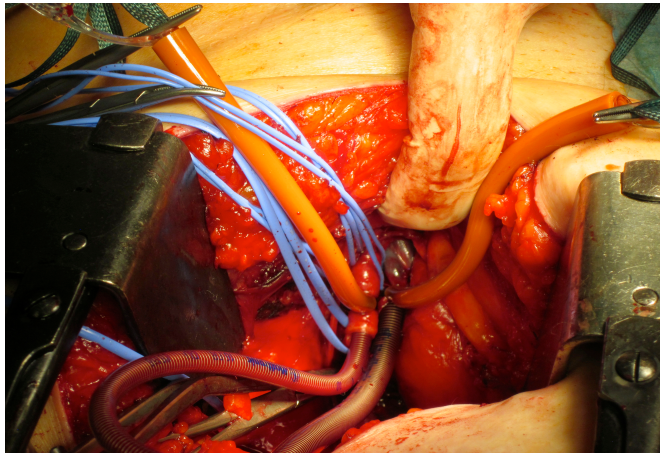


Abbildung 03: intraoperativ kanülierte Gefäße (A. und V. iliaca)

Nach systemischer Heparinisierung (300 IE / kg / KG) erfolgte das Einbringen der Perfusionskatheter (16 - 20 Charrière) in die beiden Gefäße. Mithilfe eines Tourniquets wurden die Kanülen fixiert und die Extremität so vom systemischen Blutkreislauf isoliert. Das Tourniquet wurde mit einem Steinmann - Nagel im Humeruskopf oder im Becken verankert. Nachfolgend wurden die Kanülen an die gepresste modifizierte Herzlungen-Maschine angeschlossen. Zur Temperaturmessung wurden vier Sonden in die Extremität eingebracht, zwei subkutan und zwei tief in der Muskelschicht. Damit die Perfusion unter hyperthermen Bedingungen ablaufen konnte, wurde die Extremität durch das angeschlossene Heizsystem der Perfusionsmaschine, welches Wassertemperaturen von 42,0 °C – 43,0 °C aufweist, erwärmt und zusätzlich noch von einer Heizmatte umgeben. Bevor die Aufwärmphase beginnen konnte, mussten ausreichend hohe Flussraten und ein stabiles Reservoir vorhanden sein. Erst wenn die Zieltemperatur der Extremität von 39,0 °C bis 40,0 °C erreicht war, konnte die eigentliche Perfusion erfolgen.



Abbildung 04: Aufwärmphase (Extremität von Heizmatte umgeben)



Abbildung 05: Unterschenkel Metastasen eines Malignen Melanoms

Von der Nuklearmedizin wurden während der gesamten Perfusion Shunt-Messungen durchgeführt, um einen systemischen Übertritt der Zytostatika zu vermeiden. Die Applikation der Chemotherapeutika erfolgte in fraktionierten Dosen alle paar Minuten. Die Perfusion dauerte insgesamt 60 bis 90 Minuten.

Danach erfolgte das Auswaschen der Extremität mit 2 - 3 Liter HEAS und Ringer-Lactat-Lösung, bis ein klarer Rückfluss erreicht wurde. Die extrakorporale Zirkulation wurde unterbrochen und die Gefäßkanülen nacheinander zuerst venös und dann arteriell entfernt. Waren die Gefäßnähte dicht, konnte der Blutstrom freigegeben werden. Das Wundgebiet wurde bei Bluttrockenheit mehrfach ausgespült, eine Easy-Flow-Drainage eingelegt und im Anschluss mit Nähten oder Klammern verschlossen.

4.3.3 Aufbau der Perfusionseinheit

Vor Beginn der Operation musste zunächst alles vorbereitet und die Perfusionseinheit aufgebaut werden. Diese setzte sich wie folgt zusammen:

Perfusionspumpe, Carbogen-Gasflasche (95,0 % CO₂, 5,0 % O₂; Abbildung 10), Heizgerät (Hypo - / Hyperthermiegerät Typ HCU 20 MAQUET; Abbildung 4), Schlauchsysteme, Perfusionskanülen sowie einem Membranoxygenator (D 902 LILLIPUT 2; Abbildung 8). Zunächst wurde beim Heizgerät die Wasserstandanzeige kontrolliert und die Füllung der Carbogen-Gasflasche geprüft. Im nächsten Schritt wurden sowohl das Heizgerät als auch die Perfusionspumpe über das Steuerkabel (grauer Schlauch) miteinander verbunden und an das Stromnetz angeschlossen. Das Ventil am Heizzylinder wurde geöffnet und die Schutzkappe entfernt. Nun wurde der Membranoxygenator auf den Heizzylinder aufgesetzt und die daran befestigten Klemmen wie auch das Ventil am Heizzylinder verschlossen. Der Oxygenator fungierte als venöses Reservoir und diente als Temperaturregulator des venösen und arteriellen Blutes. Im Weiteren wurden die Wasserschläuche des Heizgerätes am Heizzylinder der Perfusionspumpe angeschlossen und der Temperaturfühler des Perfusates wurde sowohl an der Messeinheit als auch am Oxygenator eingesteckt. Als Einstellung wurde *AV-Shunt* gewählt. Danach wurde das Schlauchset angeschlossen, bestehend aus Pumpenschlauch, arteriellem Anschluss, Schlauch mit grünem Filter zur Oxygenierung sowie einem Infusionsschlauch mit Spritze. Zusätzlich wurden noch ein venöser Anschluss, ein Verbindungsstück zwischen Pumpe und Luftfalle sowie ein Schlauch für den Ablauf benötigt. Nachdem die Schläuche alle an ihrer Position angebracht wurden, konnte das Reservoir mit dem Perfusat befüllt werden (*Priming*, Kapitel 4.3.1). Die Chemotherapeutika wurden über einen Port am Behälter (*drugs port*) verabreicht. Hierzu wurde die Einstellung *drug injection* gewählt.

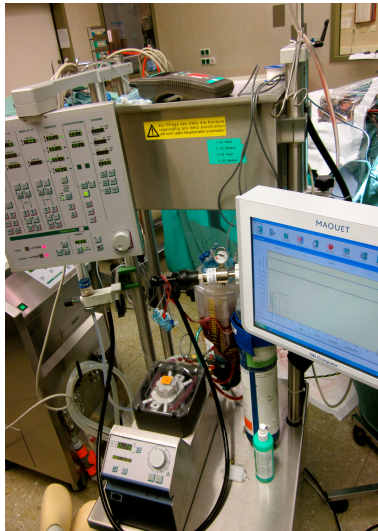


Abbildung 06: Perfusionseinheit



Abbildung 07: Voluven (HEAS) zum Priming und Auswaschen der Extremität



Abbildung 08: Membranoxygenator

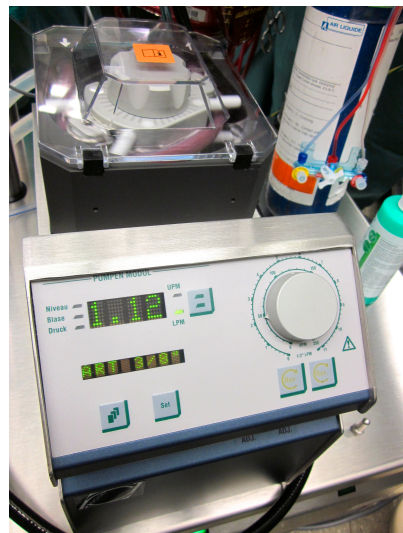


Abbildung 09: Perfusionspumpe



Abbildung 10: Carbogen - Gasflasche

4.3.4 Postoperatives Management

Im Anschluss an die Extremitätenperfusion kam der Patient zur Überwachung für mindestens 24 Stunden auf die Intensivstation. Hier wurden die Vitalparameter kontinuierlich überwacht. In der Regel verblieb der Patient danach noch einige Tage auf Normalstation und wurde bei reizlosen Wundverhältnissen und komplikationslosem Verlauf in die hausärztliche Weiterbehandlung entlassen.

4.3.5 Shunt - Messung und Leckage - Monitoring

Die Nuklearmedizin übernahm während der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion die Shunt-Messung mithilfe einer Gammakamera und radioaktiv markierten Erythrozyten. Mit diesem Verfahren konnte kontinuierlich der Übertritt des Zytostatikums vom extrakorporalen Extremitätenkreislauf in den systemischen Körperkreislauf aufgezeichnet werden.

Überstieg der Shunt einen Wert von 10,0 %, wurde die Isolation der Extremität erneut überprüft. Ließ sich keine suffiziente Isolation erreichen, musste die Extremitätenperfusion abgebrochen werden, da sonst schwere Komplikationen zu erwarten waren. Für die Shunt-Berechnungen mussten einige Vorbereitungen getroffen werden: Im Operationssaal wurde zunächst der Messplatz aufgebaut, bestehend aus Notebook mit Vielkanalanalysator und einer Gammakamera (Messsonde).

Als radioaktive Substanz wurde ^{99m}Tc -Pertechnetat (^{99m}Tc) verwendet. Es wurde in Form zweier Spritzen mit je einer Aktivität von ca. 40 MBq für den Extremitätenkreislauf sowie von ca. 4 MBq für den Körperkreislauf verabreicht. Damit ^{99m}Tc an die Erythrozyten binden konnte, mussten diese zuvor durch ein Zinn-Agens markiert werden.

Daher wurden zu Beginn je 1,0 ml Amerscan Zinn (II) – Agens (2,0 mg Zinn (II) fluorid / 3,4 mg Methyldiphosphonsäure) in beide Kreisläufe appliziert [59]. Als nächstes wurde die genaue Aktivität der beiden ^{99m}Tc -Spritzen bestimmt, indem sie unter der Sonde platziert und dann im Programm „Messwerte“ mit den zugehörigen Impulsraten eingetragen wurden. Waren alle Vorbereitungen getroffen, wurde die Gammakamera über dem Herzen des Patienten positioniert und der Nulleffekt des Patienten gemessen. 15 Minuten später wurde das Technetium in den Körperkreislauf gespritzt. Die positiven Zink - Ionen in den Erythrozyten reduzierten die negativ geladenen TcO_4^- - Ionen, sodass diese sich irreversibel an Hämoglobin binden konnten und sich gleichmäßig im Körper verteilten. Die Baseline-Messung wurde gestartet und nach ca. 15 Minuten stellte sich ein stabiler Wert ein, der in Imp / min angegeben wurde und den Referenzwert bildete. Nun wurde das ^{99m}Tc in den Extremitätenkreislauf injiziert und die eigentliche Perfusion konnte beginnen. Die Zytostatika wurden in mehreren Dosen appliziert und jedes Mal wurde die Leckagerate in Bezug auf den vorherigen Wert neu ermittelt und der aktuelle Leckagewert (%) im zeitlichen Verlauf mittels Graphen aufgezeichnet, sodass zu jeder Zeit ein erhöhter Übertritt des Zytostatikums in den Körperkreislauf registriert werden konnte. Nach Beenden der Perfusion wurden die Messungen gestoppt und die Daten gespeichert.

Im Homburger Patientenkollektiv konnten nur die Shunt-Messungen der ersten 100 Perfusionen ermittelt werden, da diese noch in die Datenbank eingetragen waren. Bei den restlichen 101 Patienten war eine retrospektive Ermittlung des Shunts nicht möglich. Jeweils vier Shunt-Messungen wurden notiert. Shunt 0 zum Zeitpunkt 0 sowie Shunt 1 bis 3 im Verlauf der Perfusion nach Gabe der jeweiligen Zytostatika. In Abbildung 27 ist der Verlauf der Messungen zu 4 Zeiten in Form von Mittelwerten aller Shunts und deren 95 % - KI dargestellt.

Leckage-Berechnung

1. Berechnung des Blutvolumens:

männliche Patienten: 77,0 ml / kg Körpergewicht

weibliche Patienten: 65,0 ml / kg Körpergewicht

Blutvolumen Bein = $0,1 \cdot \text{Blutvolumen Gesamtkörper (GK)}$

Blutvolumen Arm = $0,05 \cdot \text{Blutvolumen Gesamtkörper (GK)}$

2. Berechnung der Aktivitäten:

Verhältnis R = injizierte Aktivität Extremitätenkreislauf / injizierte Aktivität Körperkreislauf

3. Messung der Baseline in cpm (counts per minute)

4. Berechnung 100,0 % Leckage

$$100,0 \% \text{ Leckage [cpm]} = R \cdot \text{Baseline} \cdot (\text{Blutvolumen GK} - \text{Blutvolumen Arm bzw. Bein}) /$$
$$\text{Blutvolumen GK} + \text{Volumen HLM})$$

5. Berechnung der Leckage

$$\text{Leckage [\%]} = \text{gemessene Impulse-Baseline} / 100,0 \% \text{ Leckage} \cdot 100$$

Abbildung 11: Leckage - Berechnung aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes

4.3.6 Lokale und systemische Nebenwirkungen

4.3.6.1 Akute, regionale Toxizität

Um die toxischen Reaktionen nach hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion besser einteilen und beurteilen zu können, haben Wieberdink et al. [47] im Jahr 1982 eine Klassifikation veröffentlicht, die bis heute ihren Nutzen findet. Hierbei werden die akuten Reaktionen in der Kutis und Subkutis beurteilt (Tabelle 8).

Grad	Reaktion
I	keine subjektive oder objektive Reaktion
II	leichte Rötung und / oder Erythem
III	deutliches Erythem und / oder Ödem mit Blasenbildung; geringe Beeinträchtigung der Mobilität
IV	ausgedehnte Epidermolysen, Schädigung tiefer Gewebe mit bleibenden Funktionsverlusten; drohendes oder manifestes Kompartmentsyndrom
V	Schädigung, die eine Amputation erforderlich macht

Tabelle 08: Grading - System nach Wieberdink [47]

Der Ausmaß der akuten, regionalen Toxizität hängt von verschiedenen Risikofaktoren ab. Hierzu zählen höhere Temperaturen > 40,0 °C, das weibliche Geschlecht, eine Verschlechterung der Blutgaswerte im venösen Schenkel während der Perfusion sowie eine erhöhte Spitzen - Melphalan - Konzentration [60, 61].

4.3.6.2 Systemische Nebenwirkungen

Zur besseren Beurteilung und Vergleichbarkeit von systemischen Nebenwirkungen bei Malignomen hat die WHO 1979 in einem Handbuch zur Berichterstattung von Tumorerkrankungen eine Klassifikation herausgebracht [62]. Hier werden die systemischen Komplikationen in 5 Schweregrade unterteilt (Grad 0 bis Grad 4). Es werden unter anderem kardiale, pulmonale, neurologische sowie hämatologische Nebenwirkungen mit einbezogen (Tabelle 8). Die Nebenwirkungen leiten sich von den Zytostatika ab (Kapitel 2.3.2).

Im hiesigen Patientenkollektiv erfolgte die Grad - Einteilung der systemischen Nebenwirkungen retrospektiv. Aufgrund der Tatsache, dass die Nebenwirkungen nicht immer in den Krankenakten aufgeführt waren und es nicht immer eine sichere Zuweisung zu den Graden 0 bis 4 gab, wurde die Tabelle noch um die Spalte *Ohne Gradeinteilung* erweitert. Aufgrund der Übersichtlichkeit habe ich die Spalte *Grad 0* nicht mit aufgeführt, da dieser nur Patienten umfasst, die keine Komplikationen aufweisen.

Komplikationen	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Ohne Grad - einteilung
hämatologisch					
Hb (g / dl)	9,5 - 10,9	8,0 - 9,4	6,5 - 7,9	< 6,5	
Leukozyten (Tsd / µl)	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	1,0	
Thrombozyten (Tsd / µl)	75,0 – 99,0	50,0 – 74,0	25,0 – 49,0	< 25,0	
Blutung	Petechien	milder Blutverlust	großer Blutverlust	schwächender Blutverlust	Blutung
gastrointestinal					
Übelkeit / Erbrechen	Übelkeit	transientes Erbrechen	therapie - bedingtes Erbrechen	hartnäckiges Erbrechen	Übelkeit / Erbrechen
Diarrhoe	< 2 Tage	> 2 Tage	therapie - pflichtige Diarrhoe	hämorrhagische Dehydrierung	Diarrhoe
pulmonal	milde Dyspnoe	Belastungs - dyspnoe	Ruhedyspnoe	Bettlägerigkeit	
Fieber	< 38,0 °C	38,0 °C – 40,0 °C	> 40,0 °C	Fieber mit Hypotonie	Fieber
Haut	Erythem	trockene Schuppung, Juckreiz	feuchte Schuppung, Ulzera	Nekrosen, exfoliative Dermatitis	
Haarverlust	minimaler Haarverlust	fleckige Alopezie	komplette Alopezie, reversibel	nicht reversible Alopezie	Haarverlust
Infektion	gering	moderat	Schwer- wiegend	schwerwiegend mit Hypotonie	Infektion
kardial					
Rhythmus	Sinus - tachykardie > 110/min	atriale Rhythmus - störung, unifokale PVC („premature ventricular contraction“)	Multifokale PVC	Ventrikuläre Tachykardie	
Funktion	symptomatisch kardiale Anzeichen	vorübergehende symptomatische Dysfunktion, keine Therapie notwendig	sympto - matische Dysfunktion; Therapie- ansprechen	symptomatische Dysfunktion, kein Therapie- ansprechen	
neurotoxisch					
Bewusstsein	vorüber- gehende Lethargie	Somnolenz, > 50,0 % Erweckbarkeit	Somnolenz, < 50,0 % Wachzustand	Koma	
peripher	Parästhesie und / oder herab - gesetzte Reflexe	schwere Parästhesie und / oder milde Schwäche	intolerable Parästhesie und / oder motorische Ausfälle	Paralyse	
Schmerzen	mild	moderat	stark	therapierefraktäre Schmerzen	Schmerzen

Tabelle 09: Gradeinteilung der systemischen Nebenwirkungen (übersetzt aus dem WHO - Handbuch [62])

4.3.7 Überlebenszeit und rezidivfreie Zeit

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wird als Zeit zwischen der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion und dem letzten Ereignis bzw. dem Tod des Patienten bezeichnet. Im vorliegenden Fall entspricht dem letzten Ereignis das Datum, bei welchem die letzte Information erhoben wurde. Das Sterbedatum, wenn nicht in den Akten verzeichnet, konnte in den meisten Fällen mit Hilfe von Hausärzten oder dem saarländischen Krebsregister ermittelt werden.

Die rezidivfreie Zeit (recurrence free survival) wird als Zeit zwischen der HIEP und dem ersten Wieder- bzw. Neuauftreten des Tumors und / oder dessen Metastasen bezeichnet.

Im Handbuch der WHO von 1979 [62] werden alle Krankheitsfälle in Kategorien unterteilt (Tabelle 10).

Klasse	Definition
A	Am Leben, ohne Wiederauftreten der Erkrankung
B	Am Leben, mit Wiederauftreten der Erkrankung
C	Am Leben, Wiederauftreten der Erkrankung unbekannt
D	Verstorben, ohne Wiederauftreten der Erkrankung
E	Verstorben, mit Wiederauftreten der Erkrankung
F	Verstorben, Wiederauftreten der Erkrankung unbekannt
G	Verloren*, ohne Wiederauftreten der Erkrankung
H	Verloren, mit Wiederauftreten der Erkrankung
I	Verloren, Wiederauftreten der Erkrankung unbekannt

*verloren bedeutet hier, dass es von diesen Patienten keine Follow-up Informationen gibt

Tabelle 10: Klassifikation der Krankheitsfälle (übersetzt aus dem WHO-Handbuch [62])

5 Ergebnisse

5.1 Darstellung des Patientenkollektivs

Beim Homburger Patientenkollektiv (n=201) waren 57,2 % der Patienten (n=115) weiblich und 42,8 % (n=86) männlich. Getrennt nach Tumor ergab sich folgende Geschlechterverteilung: beim Malignen Melanom 58,7 % Frauen (n=105) und 41,3 % Männer (n=74) und beim Sarkom umgekehrt; die Mehrheit war mit 54,5 % (n=12) männlich und nur 45,5 % (n=10) waren weiblich.

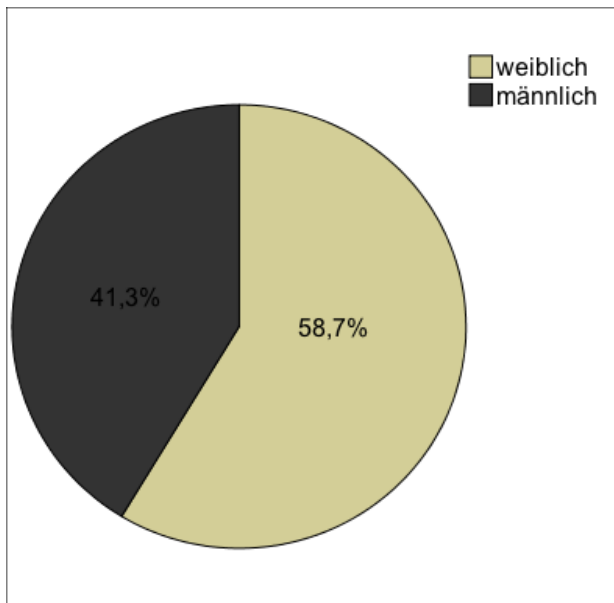


Abbildung 12: Geschlechterverteilung beim Sarkom (n=22)

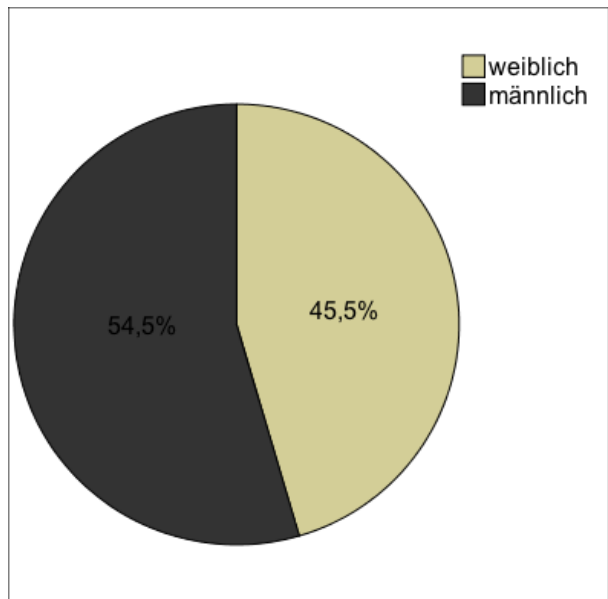


Abbildung 13: Geschlechterverteilung Malignen Melanom (n=179)

Der Altersdurchschnitt der Patienten (n=201) lag bei $57,34 \pm 14,32$ Jahren. In Abbildung 14 ist die Altersverteilung für beide Tumore in Form zweier Boxplots dargestellt. Für die 22 Patienten mit Weichgewebssarkom ergab sich ein durchschnittliches Alter von $52,8 \pm 18,4$ Jahren (MIN=23; MAX=81) und für die 179 Patienten mit Malignem Melanom ein mittleres Alter von $57,9 \pm 13,7$ Jahren (MIN=20; MAX=92). Der Median beider Boxplots liegt fast auf gleicher Höhe, 57 und 58 Jahre.

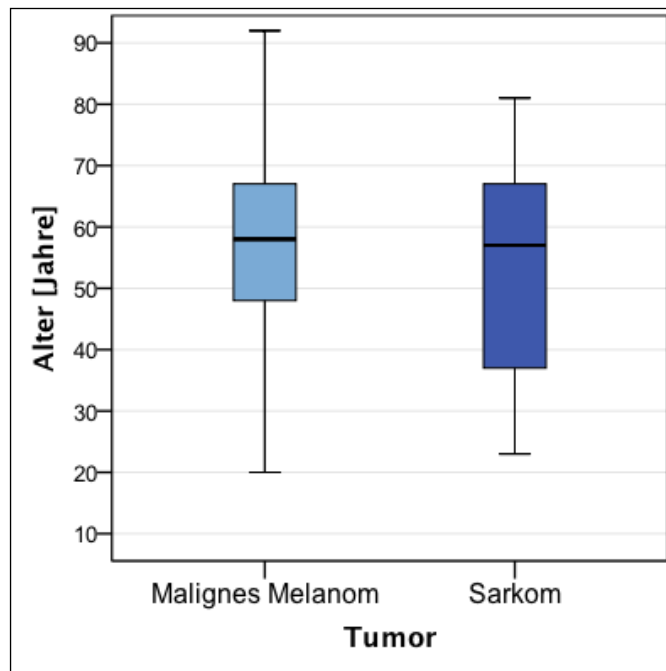


Abbildung 14: Tumorspezifische Altersverteilung im Patientenkollektiv

Unterteilt man alle Patienten in zwei Altersgruppen (≤ 65 Jahre und > 65 Jahre), waren 70,2 % ($n=141$) ≤ 65 Jahre und 29,8 % ($n=60$) älter als 65 Jahre. Beim Sarkom sind 63,6 % ($n=14$) ≤ 65 und 36,4 % ($n=8$) > 65 Jahre sowie beim Malignen Melanom 70,9 % ($n=127$) ≤ 65 und 29,1 % ($n=52$) > 65 Jahre.

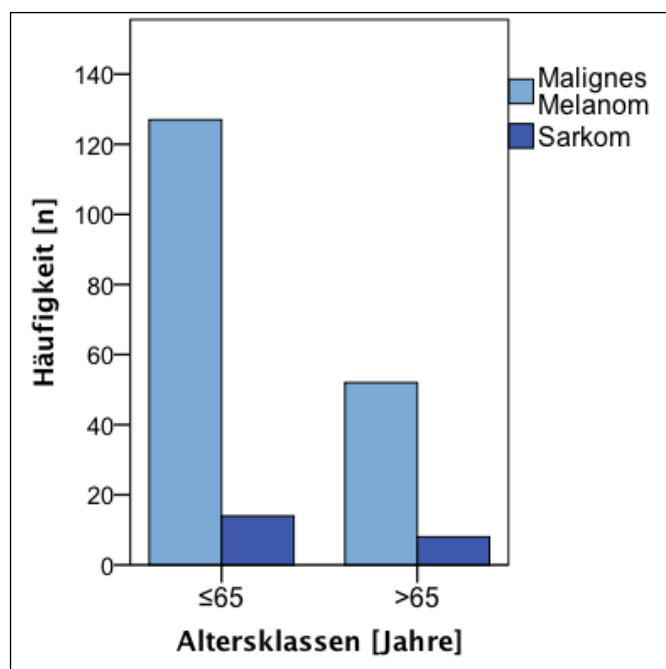


Abbildung 15: Altersklassen tumorspezifisch

5.2 Tumorverteilung

Die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion wurde bei verschiedenen Tumorarten durchgeführt, wobei das Maligne Melanom gefolgt vom Sarkom die häufigsten Tumorentitäten darstellten. Im vorliegenden Patientenkollektiv (n=201) wurden 179 Maligne Melanome (89,1 %) und 22 Sarkome (10,9 %) perfundiert.

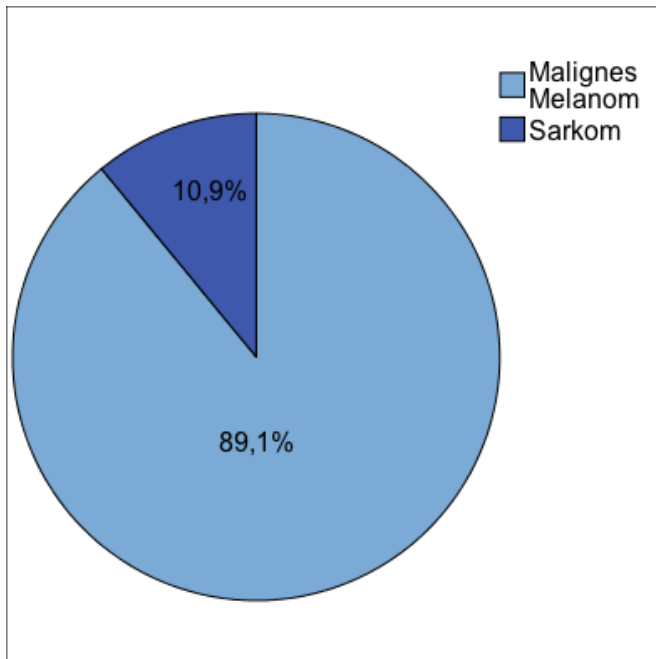


Abbildung 16: Tumorverteilung im Patientenkollektiv

5.2.1 Subtypen

Beide Tumore gliedern sich wiederum in verschiedene Subtypen. Beim malignen Melanom konnten von insgesamt 179 diagnostizierten Tumoren 118 näher klassifiziert werden. Hierunter waren 58 *Noduläre Maligne Melanome (NMM)*, 35 *Superfiziell Spreitene Melanome (SSM)*, 23 *Akral-Lentiginöse-Melanome (ALM)* und 2 *Lentigo Maligne Melanome (LMM)*.

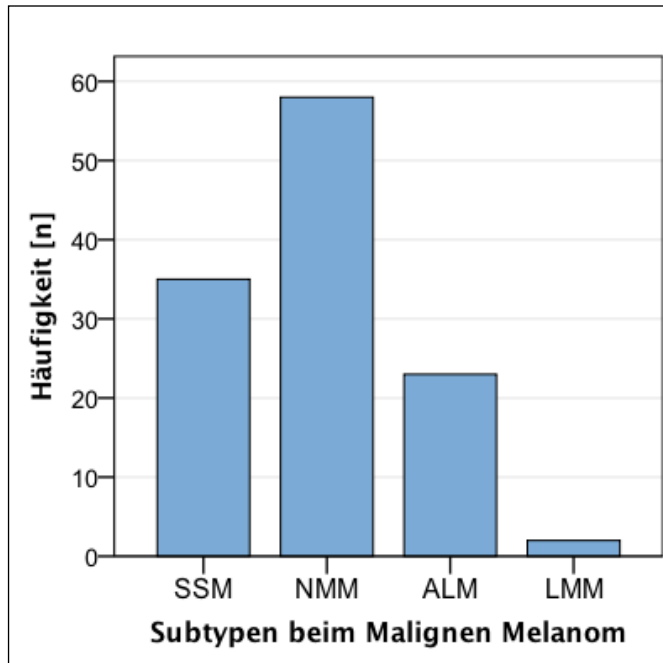


Abbildung 17: Verteilung der Subtypen beim Malignen Melanom

Das *Noduläre Maligne Melanom* und das *Superfiziell Spreitende Melanom* war häufiger bei weiblichen Patienten, wohingegen das *Lentigo Maligne Melanom* und das *Akral Lentiginöse Melanom* vermehrt bei Männern anzutreffen war. Um eine Aussage über die Signifikanz machen zu können, wurden die Subtypen *LMM* / *AML* zu einer Gruppe zusammengefasst. Statistisch gesehen zeigte sich bei der Verteilung der Subtypen auf das Geschlecht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,254$).

Subtyp	Häufigkeit					
	weiblich		männlich		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
SSM	22	62,9	13	37,1	35	29,7
NMM	36	37,1	22	37,9	58	49,1
LMM	11	37,9	12	52,2	23	19,5
ALM	0	0,0	2	100	2	1,7
Gesamt	69	58,5	49	41,5	118	100

Tabelle 11: Verteilung der Melanom-Subtypen auf das Geschlecht

Das durchschnittliche Alter lag bei allen 4 Subtypen zwischen 57 und 63 Jahren. Patienten mit *SSM* waren mit durchschnittlich 53,7 Jahren jünger als Patienten mit *NMM* (57,2 Jahre), gefolgt vom *LMM* (58,5 Jahre) und dem *ALM* mit 63,4 Jahren.

Subtyp	Altersdurchschnitt	n	Standardabweichung
SSM	53,7	35	15,21
NMM	57,2	58	13,64
LMM	58,5	2	19,09
ALM	63,4	23	11,46

Tabelle 12: Altersverteilung auf die Melanom-Subtypen

Unter den 22 Weichgewebssarkomen waren 19 Subtypen zugeordnet: 6 *Maligne Fibröse Histiocyto*me, 3 *Liposarkome*, 3 *Fibrosarkome*, 3 *Synovialsarkome*, 2 *Rhabdomyosarkome*, 1 *Spindelzellsarkom* und 1 *Leiomyosarkom*.

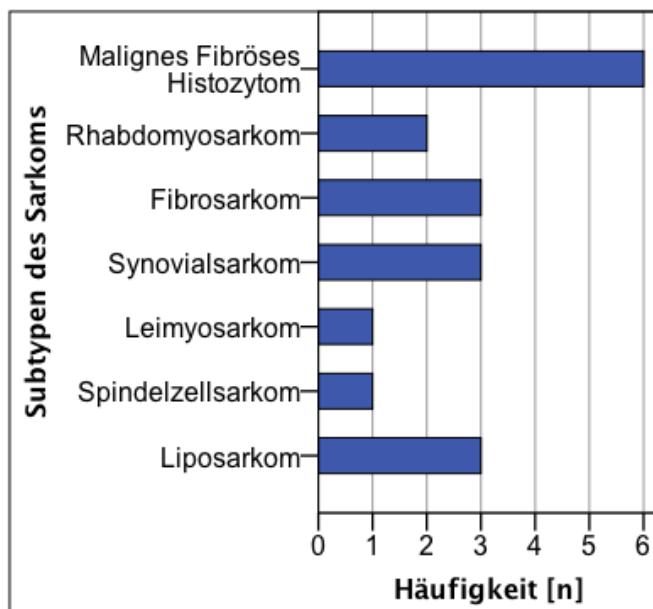


Abbildung 18: Häufigkeit der Sarkom - Subtypen

Aufgrund der geringen Fallzahl beim Sarkom von nur insgesamt 22 wurde auf eine Signifikanztestung verzichtet.

5.2.2 Lokalisation der Tumore

Die Tumore lassen sich auch nach Lokalisation unterteilen. Von den 179 Malignen Melanomen konnte die Lokalisation von 178 Malignen Melanomen ermittelt werden. An der oberen Extremität traten 24 (13,5 %) und an der unteren Extremität 154 (86,5 %) Melanome auf. Bei den insgesamt 22 Sarkomen waren 4 an den Armen und 18 an den Beinen lokalisiert. Gliedert man die Extremitäten weiter in Oberarm, Unterarm und Hand sowie Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß und gesamtes Bein ergeben sich folgende Werte (Tabelle 13):

Extremität	Häufigkeit					
Lokalisation	Malignes Melanom		Sarkom		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Oberschenkel	20	11,2	10	45,5	30	15,0
Unterschenkel	81	45,5	7	31,8	88	44,0
Fuß	46	25,8	1	4,5	47	23,5
Gesamtes Bein	7	3,9	0	0,0	7	3,5
Summe untere Extremität	154	86,5	18	81,8	172	86,0
Oberarm	8	4,5	3	13,6	11	5,5
Unterarm	11	6,2	1	4,5	12	6,0
Hand	5	2,8	0	0,0	5	2,5
Summe obere Extremität	24	13,5	4	18,2	28	14,0
Gesamt	178	100	22	100	200	100

Tabelle 13: Verteilung der Tumore auf die Extremität

Sowohl das Maligne Melanom mit 86,5 % (n=154) als auch das Sarkom mit 81,8 % (n=18) waren überwiegend an der unteren Extremität (Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß, gesamtes Bein) lokalisiert.

Unterteilt man beide Tumore weiter in ihre Subtypen, ergaben sich bezogen auf die Lokalisation folgende Balken-Diagramme:

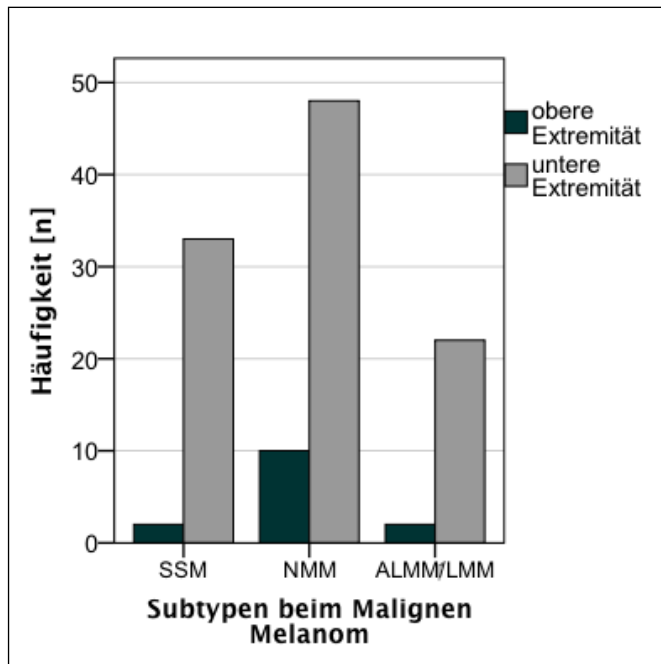


Abbildung 19: Verteilung der Melanom – Subtypen auf die Extremitäten

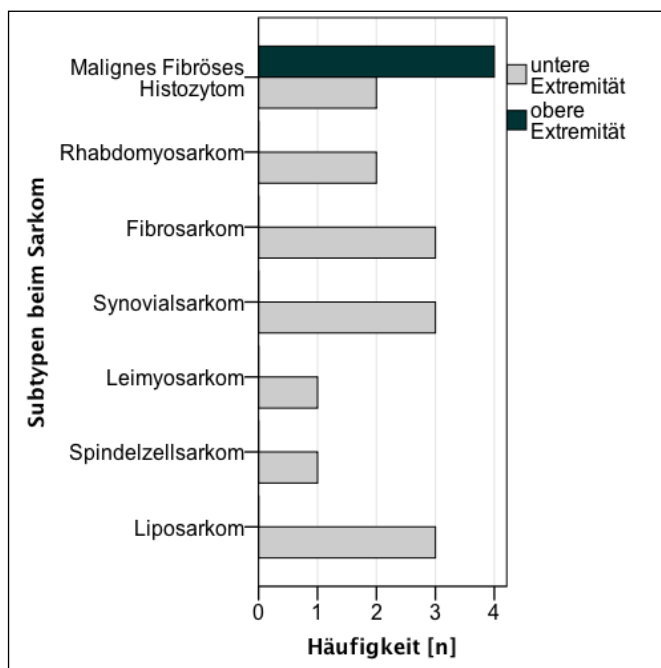


Abbildung 20: Verteilung der Sarkom – Subtypen auf die Extremitäten

Bezogen auf die Lokalisation (Abbildung 19) und Subtyp ließ sich bei beiden Tumoren aufgrund der geringen Fallzahlen im Chi-Quadrat-Test keine sichere Aussage über die Signifikanz machen. Es ließ sich jedoch eine deutliche Mehrverteilung auf die untere Extremität erkennen.

Beim Sarkom war das *MFH* als einziger Subtyp an der oberen Extremität vorzufinden (n=4).

5.2.3 Tumorstadien

Die Stadieneinteilung beim Malignen Melanom und Weichgewebssarkom erfolgt wie oben beschrieben anhand der aktuellen AJCC - Klassifikation.

Von den 179 Malignen Melanomen konnte bei 124 (69,3 %) ein Tumorstadium nach AJCC 2009 retrospektiv angegeben werden (Abbildung 21).

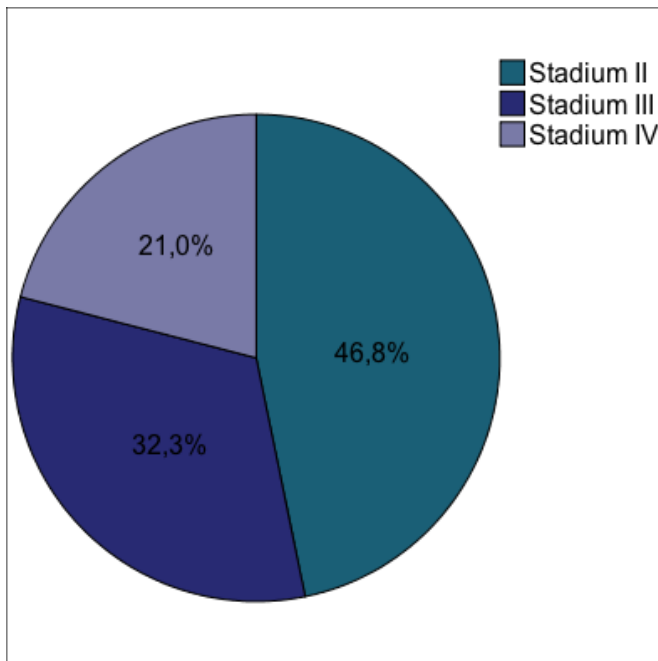


Abbildung 21: Stadieneinteilung beim Malignen Melanom

Von 22 Sarkomen konnten retrospektiv nur 5 definitiv nach den AJCC Kriterien eingeordnet werden, 3 im Stadium II und 2 im Stadium IV

5.2.4 Breslow-Klassifikation

Die vertikale Tumordicke nach Breslow spielt eine wichtige Rolle bei der Einteilung der Malignen Melanome. In 117 Fällen konnte eine Aussage hierüber getroffen werden. Die Verteilung sah wie folgt aus:

Stadium I (< 1,0 mm) mit 6,8 %, Stadium II (1,01 mm – 2,0 mm) mit 24,8 %, Stadium III (2,01 mm – 4,0 mm) mit 39,1 %, und Stadium IV (> 4,0 mm) mit 29,1 % (Abbildung 22).

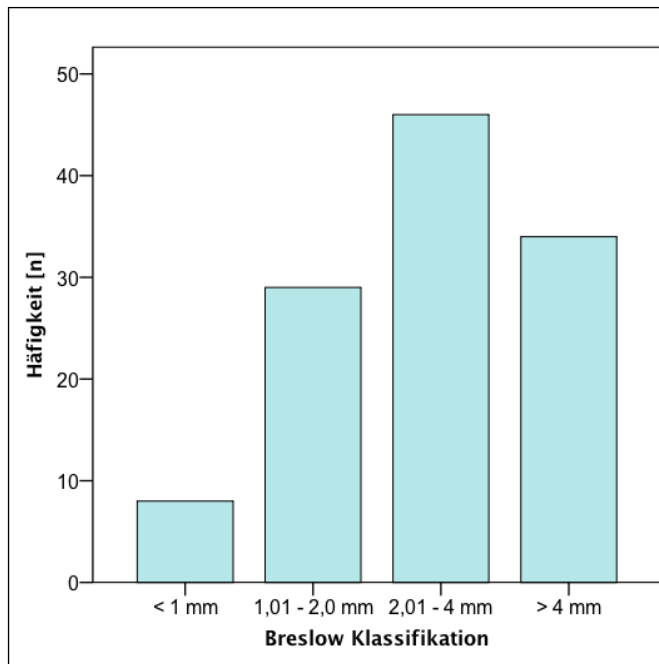


Abbildung 22: Breslow - Klassifikation beim Malignen Melanom

Bei 77 Patienten (43,0 %) konnte die Tumordicke nach Breslow einem Subtyp zugeordnet werden. Um die Fallzahl für die Signifikanztestung zu erhöhen wurde die Tumordicke nach Breslow in zwei Gruppen zusammengefasst (I/II und III/IV) und auch die Subtypen AML und UML wurden in eine Gruppe zusammengefasst.

Das Ergebnis im χ^2 - Test war hochsignifikant ($p < 0,001$). Die Tumordicken von < 1,0 mm bis 2,0 mm waren vorwiegend beim *Superfiziell Spreitenden Sarkom* (SSM) mit 61,3 % vorzufinden. Dahingegen waren dickere Tumore eher beim *Nodulären Malignen Melanom* (NMM) mit 67,2 % anzutreffen. Das *Akrolentiginöse Melanom* (ALM) wurde bei allen Stadien gefunden (19,4 % Stadium I / II und 14,8 % Stadium III / IV).

Breslow – Klassifikation	Häufigkeit							
	SSM		NMM		ALM/ULM		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I / II	19	61,3	6	19,4	6	19,4	31	100
III / IV	11	18,0	41	67,2	10	16,1	62	100
Gesamt	30	32,6	47	51,1	16	17,2	93	100

Tabelle 14: Verteilung der Breslow - Klassifikation auf die Melanom – Subtypen

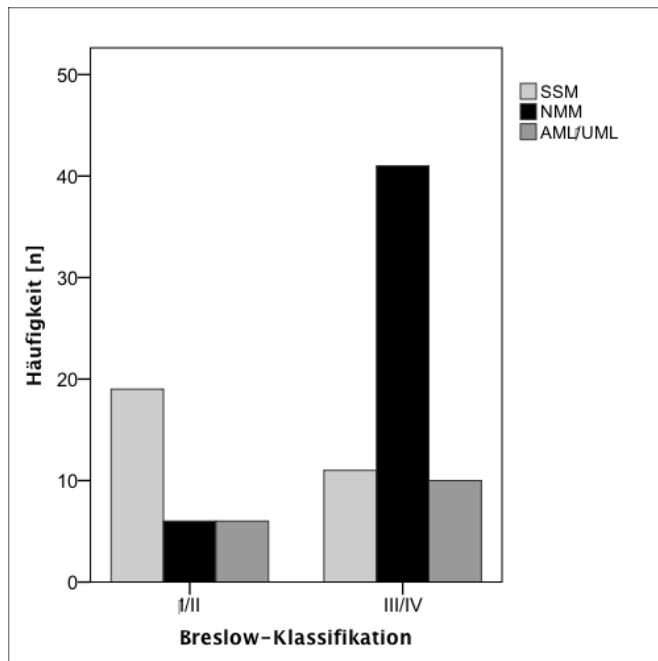


Abbildung 23: Verteilung der Breslow – Klassifikation auf die Melanom - Subtypen

Im Rahmen dieser Arbeit konnte keine Abhängigkeit zwischen der Breslow – Klassifikation und dem Geschlecht ($p=0,187$) oder den Altersgruppen der Patienten ($p=0,785$) festgestellt werden.

5.2.5 Clark – Level

Das Clark – Level konnte bei 115 Melanom-Patienten erhoben werden. Bei 77 Patienten (67,0 %) war der Tumor bereits in die Netzhautschicht eingebrochen (Level IV), wiederum 22 Melanome waren immerhin bis zu Grenze der Netzhautschicht vorgedrungen (Level III), 15 Tumore sogar bis in die Subkutis (Level V) und nur 1 Tumor war oberflächlich geblieben (Level II). Aufgrund geringer Fallzahlen bei der Zuteilung auf Geschlecht und Altersklassen wurde keine Aussage über die Signifikanz getroffen.

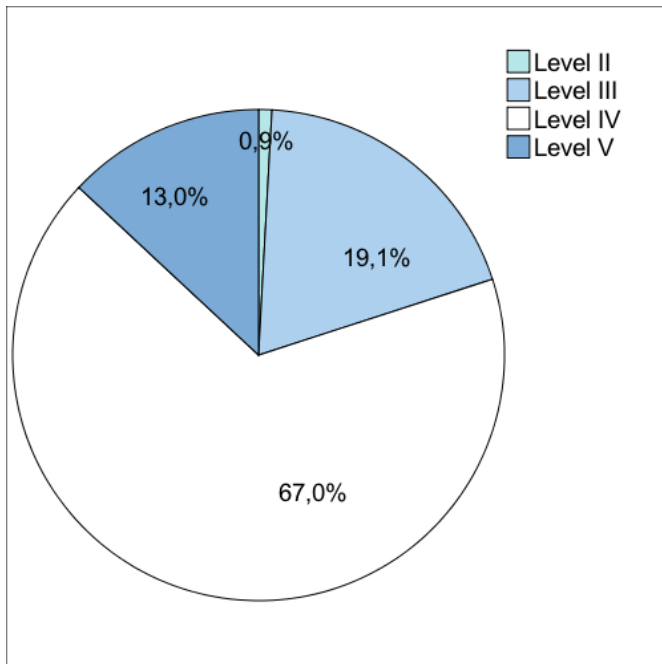


Abbildung 24: Clark - Level

5.3 Peri – und postoperativer Verlauf

5.3.1 Operations - und Perfusionszeiten

Die gesamte Operationszeit der Extremitätenperfusion konnte bei 176 Patienten (87,6 %) den Akten entnommen werden. Die Operationsdauer betrug im Mittel 240 ± 46 Minuten (MIN=150; MAX=400).

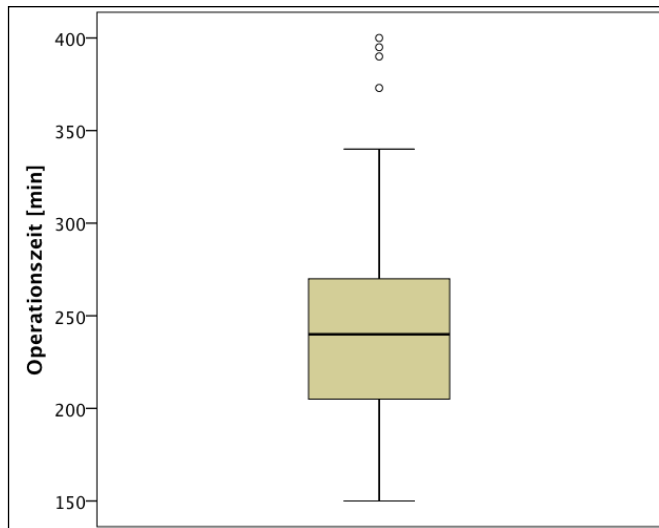


Abbildung 25: Operationsdauer im Gesamtkollektiv

Die reine Perfusionszeit lag im Mittel bei 80 ± 10 Minuten und konnte bei 189 Patienten (94,0 %) ermittelt werden (MIN=40; MAX=180). Die Mehrheit von 74 Patienten (36,8 %) wurde über einen Zeitraum von 60 Minuten perfundiert.

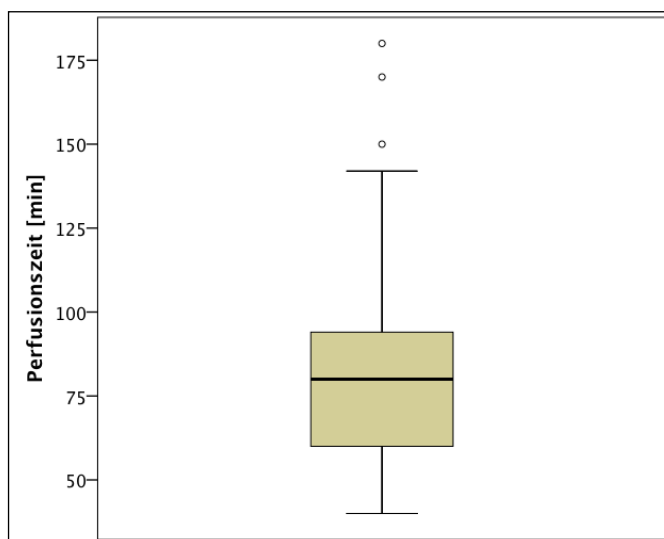


Abbildung 26: Perfusionsdauer im Gesamtkollektiv

5.3.2 Shunt – Messungen

Während der gesamten Perfusionszeit wurden fortlaufend Shunt-Messungen durch die Nuklearmedizin vorgenommen. Insgesamt wurden 380 Shunt-Messungen in der Datenbank aufgeführt. Davon waren je 94 bis 96 Messungen auf die 4 Shunt-Zeitpunkte verteilt.

In Abbildung 27 ist der Verlauf der Messungen dargestellt. Bei *Shunt 0* wurde ein Mittelwert von 12,0 % (95 % - KI 10,5 – 13,6) ermittelt, bei *Shunt 1* ein Wert von 4,36 % (95 % - KI 3,8 – 4,9), bei *Shunt 2* 2,68 % (95 % - KI 2,1 – 3,3) und bei *Shunt 4* 2,04 % (95 % - KI 1,5 – 2,6). Der Verlauf war erwartungsgemäß abfallend und pendelte sich gegen 2,0 % ein.

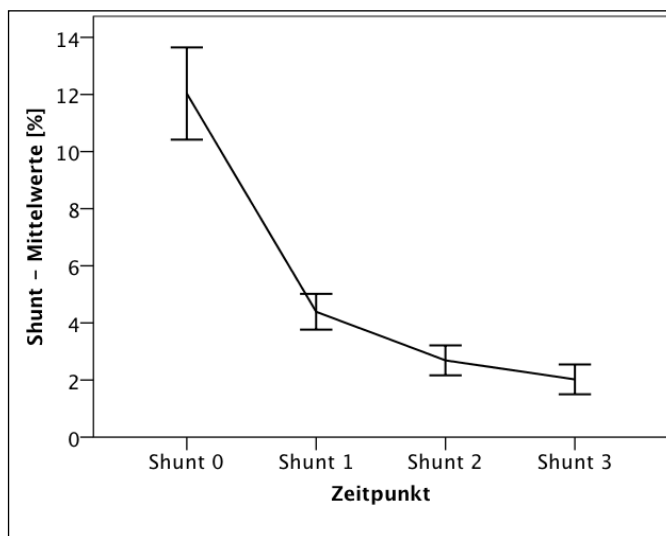
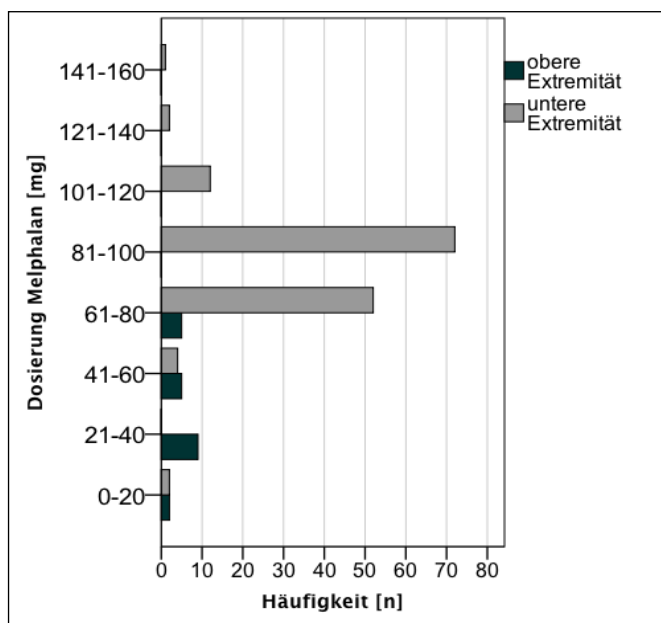


Abbildung 27: Darstellung der Shunt - Mittelwerte im Verlauf

5.3.3 Zytostatika

Von den insgesamt 201 Patienten konnten bei 196 Patienten (97,5 %) genauere Angaben über die Zytostatika gemacht werden. 192 Patienten (98,0 %) erhielten Melphalan, hiervon 67 Patienten (34,9 %) als einziges Zytostatikum, 86 (44,8 %) in Kombination mit Cisplatin und wiederum 39 (20,3 %) erhielten es gemeinsam mit TNF α - 1a. Die Dosierung von Melphalan während der Perfusion war bei 162 Patienten (84,4 %) bekannt und betrug im Mittel $86,0 \pm 24,7$ mg (MIN=40; MAX=160). In Abbildung 28 ist die Verteilung der Melphalan - Dosierung für die jeweilige Tumorlokalisation zu erkennen. Bei Tumoren an der oberen Extremität wurde eine Maximaldosis von 80 mg verwendet, in den meisten Fällen jedoch eine Dosierung von 21,0 mg bis 40,0 mg. Die Dosierung für die untere Extremität wurde deutlich höher angesetzt, hier lag das Maximum bei 160,0 mg und die Mehrheit erhielt 81,0 mg bis 100,0 mg Melphalan.



**Abbildung 28: Melphalan - Dosierungen
in Abhängigkeit der Extremität**

Bei 2 Patienten kam es zum Abbruch der HIEP. Im ersten Fall wurde ein zu geringer Rückfluss für eine suffiziente Perfusion beschrieben, sodass erst gar keine Zytostatika verabreicht wurden. Im zweiten Fall kam es bei einem Shunt von 10,0 % nach 35 Minuten zu einem Abbruch der Perfusion.

In den Jahren 1988 bis 2001 erhielten die Patienten am Universitätsklinikum zunächst weitgehend Melphalan mit Cisplatin. Ab dem 04.04.2001 wurde dann erstmalig Melphalan in Kombination mit TNF α -1a eingesetzt.

Im Zeitraum von April 2001 bis Oktober 2003 wurden hohe Dosen TNF α -1a von 3,0 – 4,0 mg eingesetzt (10 Patienten), ab diesem Zeitpunkt dann nur noch in geringerer Dosierung von 1,0 – 2,0 mg TNF α - 1a (25 Patienten).

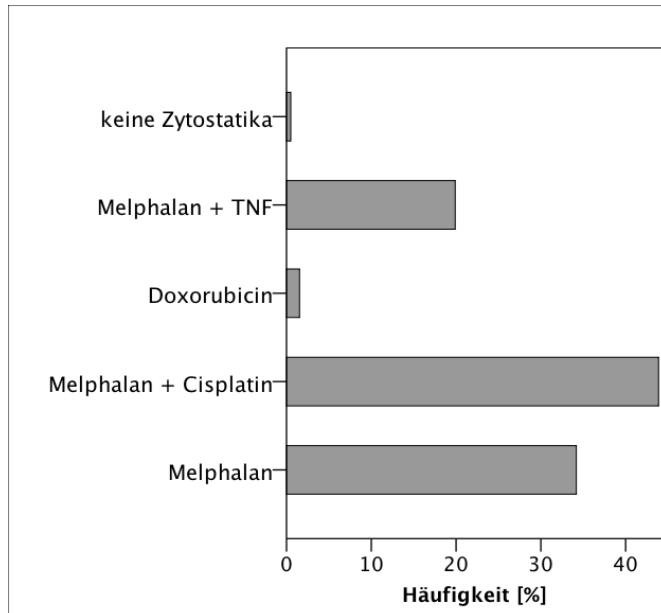


Abbildung 29: verwendete Zytostatika während der Perfusion

Betrachtet man die Zytostatika-Gruppen einzeln für jeden Tumor, ergab sich folgende Tabelle:

Zytostatika – Gruppen	Häufigkeit					
	Malignes Melanom		Sarkom		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Melphalan	67	38,3	0	0,0	67	34,4
Melphalan + Cisplatin	84	48,0	2	10,0	86	44,1
Doxorubicin	0	0,0	3	15,0	3	1,5
Melphalan + TNF	24	13,7	15	75,0	39	20,0
Gesamt	175	100	20	100	195	100

Tabelle 15: Zytostatika - Gruppen beim Malignen Melanom und Sarkom

Beim Malignen Melanom erhielten 175 der 179 Patienten Melphalan als Zytostatikum, wobei die Mehrheit der 84 Patienten es in Kombination mit Cisplatin erhielt. TNF α - 1a wurde nur bei 24 Patienten angewandt. In der Sarkom Gruppe bekamen 15 der 20 Patienten Melphalan in Kombination mit TNF α - 1a und 3 weitere Patienten erhielten Doxorubicin.

5.3.4 Stationärer Aufenthalt

Der gesamte postoperative Aufenthalt, vom ersten postoperativen Tag bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, konnte bei 184 Patienten (91,5 %) nachverfolgt werden. Die durchschnittliche Liegedauer betrug $13,8 \pm 10,0$ Tage bei einem Minimum von 4 Tagen und einem Maximum von 79 Tagen.

Eine Überwachung auf der Intensivstation wurde bei 179 Patienten (89,1 %) separat in den Akten festgehalten. Die durchschnittliche Verweildauer war $1,6 \text{ Tage} \pm 2 \text{ Tage}$. (MIN=0; MAX=17). 124 Patienten (61,7 %) waren einen Tag auf der Intensivstation.

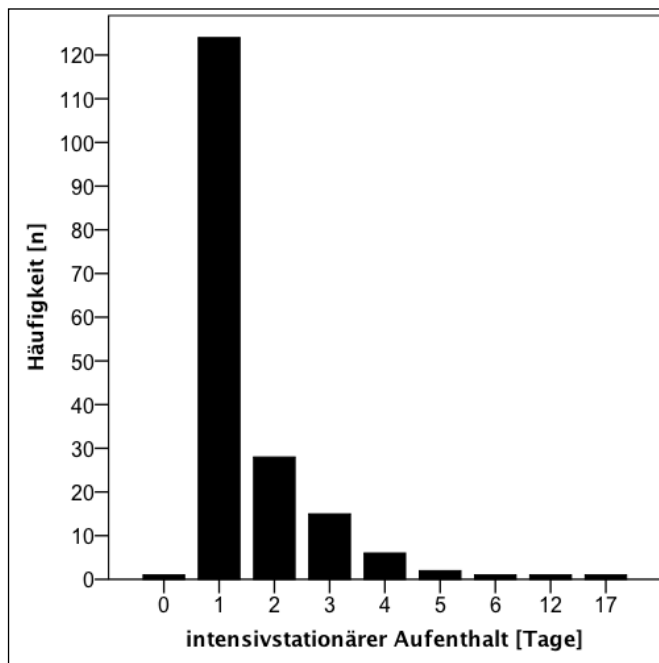


Abbildung 30: postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen

5.3.5 Komplikationen

5.3.5.1 Regionale Toxizität

Bei 49,8 % (n=100) des Gesamtkollektives konnte eine Aussage über die Wieberdink-Klassifikation getroffen werden. Von den 100 Patienten erlitten 97,0 % mäßige Reaktionen (Grad I – III) und nur 3 Patienten schwerwiegende Komplikationen (Grad IV und V). Beim Malignen Melanom konnten 84 Patienten mit regionaler Toxizität klassifiziert werden. 57 (67,9 %) entwickelten eine leichte Rötung oder ein Ödem (Grad II), 13 Patienten (15,5 %) zeigten überhaupt keine Reaktion nach HIEP (Grad I), 11 (13,1 %) zeigten eine deutliche Rötung oder ein Ödem (Grad III), 2,4 % erlitten schwere Schäden bis hin zum Kompartmentsyndrom (Grad IV) und nur 1 Patient erlitt eine Grad V Reaktion.

Von den 22 Sarkomen war nur bei 16 Patienten eine retrospektive Klassifikation möglich. Wie beim Malignen Melanom war auch hier Grad II bei 11 Patienten (68,8 %) am häufigsten vertreten, gefolgt von Grad III und I. Bei dieser kleinen Fallzahl kamen Grad IV und V nicht vor. Schaut man sich beim Malignen Melanom die Verteilung der Wieberdink-Klassifikation auf die drei unterschiedlichen Zytostatika-Gruppen an, war Grad II in allen Gruppen am häufigsten vertreten; in der Melphalan Gruppe hatten 61,0 % der Patienten Grad II, in der Melphalan + Cisplatin - Gruppe 80,0 % und in der Melphalan + TNF – Gruppe 68,7 %.

Wieberdink	Häufigkeit	
	n	%
I	13	15,5
II	57	67,9
III	11	13,1
IV	2	2,4
V	1	1,2
Gesamt	84	100

Tabelle 16: Wieberdink - Klassifikation
beim Malignen Melanom

Wieberdink	Häufigkeit	
	n	%
I	2	12,5
II	11	68,8
III	3	18,7
IV	0	0,0
V	0	0,0
Gesamt	16	100

Tabelle 17: Wieberdink - Klassifikation
beim Sarkom

	Häufigkeiten der Zytostatika						
Wieberdink	Melphalan		Melphalan + Cisplatin		Melphalan + TNF		Gesamt
	n	%	n	%	n	%	
I	8	19,5	4	16,0	0	0,0	12
II	25	61,0	20	80,0	12	70,6	57
III	6	14,6	0	0,0	5	29,4	11
IV	1	2,4	1	4,0	0	0,0	2
V	1	2,4	0	0,0	0	0,0	1
Gesamt	41	100	25	100	17	100	83

Tabelle 18: Wieberdink - Klassifikation der Zytostatika - Gruppen im Gesamtkollektiv

Beim Sarkom konnte die Wieberdink - Klassifikation nur in der Melphalan + TNF - Gruppe beurteilt werden. Grad I bis III fanden sich bei 13,3 %, 66,7 % und 20,0 % der Patienten. Grad IV und V kamen nicht vor.

5.3.5.2 Systemische Komplikationen

Bei 197 Patienten konnten systemische Komplikationen den Patientenkurven und Arztbriefen entnommen werden, bei 5 Patienten fehlten die Angaben. Die häufigsten Komplikationen waren neben den veränderten Blutwerten unter anderem Fieber (n=59), gefolgt von neurologischen Beschwerden wie Sensibilitätsstörung und / oder motorischer Schwäche (n=28) sowie Übelkeit (n=21). Nicht berücksichtigt bei den systemischen Komplikationen nach der WHO wurden die Wundheilungsstörungen und Lymphfisteln, die nach HIEP auftreten können. Im untersuchten Kollektiv hatten je 32 und 31 Patienten diese Nebenwirkungen. Im Homburger Kollektiv verstarb ein Patient direkt 2 Wochen nach der Extremitätenperfusion aufgrund hämodynamischer Instabilität.

Komplikationen	Häufigkeit [n]	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Ohne Grad Einteilung
hämatologisch						
Hb (g / dl)	178 / 180	28 (15,6 %)	83 (46,1 %)	54 (30,0 %)	13 (7,2 %)	
Leukozyten (Tsd / µl)	112 / 192	44 (22,9 %)	38 (19,8 %)	21 (10,9 %)	9 (4,7 %)	
Thrombozyten (Tsd / µl)	39 / 176	21 (11,9 %)	8 (4,5 %)	4 (2,3 %)	6 (3,4 %)	
Blutung	2 / 197					2 (1,0 %)
gastrointestinal						
Übelkeit / Erbrechen	21 / 197	18 (9,1 %)	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)		
Diarrhoe	1 / 197					1 (0,5 %)
pulmonal	11 / 197					11 (5,6 %)
Fieber	59 / 197	1 (0,5 %)	31(15,7 %)			27 (13,7 %)
Haut	10 / 197	3 (1,5 %)			7 (3,6 %)	
Haarverlust	2 / 197					2 (1,0 %)
Infektion	4 / 197					4 (2,0 %)
kardial						
Rhythmus	10 / 197					10 (5,1 %)
Funktion	1 / 197					1 (0,5 %)
neurotoxisch						
Bewusstsein	4 / 197					4 (2,0 %)
peripher	28 / 197	16 (8,1 %)	5 (2,5 %)	4 (2,0 %)	3 (1,5 %)	
Schmerzen	16 / 197	1 (0,5 %)		3 (1,5 %)		12 (6,1 %)

Tabelle 19: systemische Komplikationen nach dem Handbuch der WHO

5.3.6 Extremitätenerhalt

Bei 194 Patienten (96,4 %) konnte die Extremität nach erfolgter HIEP erhalten bleiben.

Bei 7 Patienten (3,6 %) musste ein Teil der Extremität nach Extremitätenperfusion aufgrund von Komplikationen amputiert werden. Von den 7 Amputationen waren 4 Sarkom- und 3 Melanom - Patienten betroffen. Die Erfolgsquote beim Malignen Melanom lag bei 98,3 % und beim Sarkom bei 81,8 %. Die durchschnittliche Zeit zwischen Perfusion und Amputation betrug 6 Monate (MIN=1; MAX=17). Bei 2 von 3 Patienten, die ein Kompartmentsyndrom infolge der HIEP entwickelten, folgte im weiteren Verlauf eine Amputation. Bei einem Patienten wurde eine reaktive Psychose und bei 2 anderen Patienten Phantomschmerzen nach Extremitätenverlust verzeichnet.

5.3.7 Todesursachen

Bei 69 (58 %) der 117 verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum wurde eine definierte Todesursache ermittelt. 75,4 % (n=52) starben am Tumor selbst, in diesem Fall am Malignen Melanom oder am Weichgewebssarkom. Wiederum 8,7 % (n=6) verstarben an Zweitumoren wie dem Mamma - Karzinom oder Bronchial - Karzinom, 5,8 % (n=4) starben an Herz-Kreislauf-Ursachen. Unter die Kategorie Sonstiges mit 7,2 % der Todesursachen fielen unter anderem Suizid, plötzlicher Exitus oder COPD. Zerebrale Schäden erlitten 2,9 % (n=2).

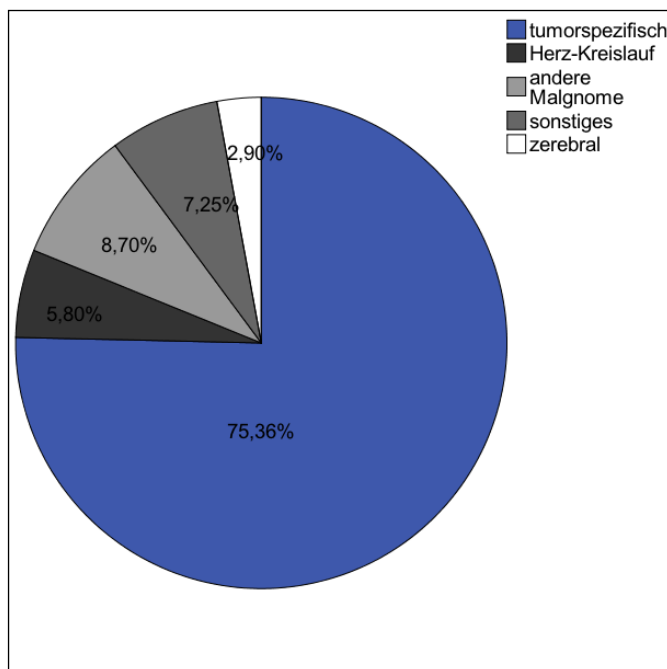


Abbildung 31: Todesursachen im Patientenkollektiv

5.4. Überleben im Gesamtkollektiv

Bei 184 der 201 Patienten konnten über die Extremitätenperfusion hinaus wichtige Follow-Up-Informationen erzielt werden, welche in Tabelle 19, angelehnt an die WHO, wiedergegeben wurden. Der Großteil der Patienten (n=119) war im Beobachtungszeitraum nach Hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion verstorben, Kategorie E mit 31,3 % (n=63) und F mit 27,9 % (n=56).

WHO-Klassifikation	Häufigkeit	
	n	%
Am Leben, ohne Wiederauftreten der Erkrankung (A)	6	3,0
Am Leben, mit Wiederauftreten der Erkrankung (B)	15	7,5
Am Leben, Wiederauftreten der Erkrankung unbekannt (C)	44	21,9
Verstorben, ohne Wiederauftreten der Erkrankung (D)	0	0,0
Verstorben, mit Wiederauftreten der Erkrankung (E)	63	31,3
Verstorben, Wiederauftreten der Erkrankung unbekannt (F)	56	27,9
Verloren, ohne Wiederauftreten der Erkrankung (G)	0	0,0
Verloren, mit Wiederauftreten der Erkrankung (H)	4	2,0
Verloren, Wiederauftreten der Erkrankung unbekannt (I)	13	6,5
Gesamt	201	100

Tabelle 20: WHO – Klassifikation

Die mittlere Überlebenszeit beim gesamten Patientenkollektiv lag bei 53 Monaten (95 % - KI 16,72 - 89,28). Die 5 Jahres - Überlebensrate erreichten 49,9 %.

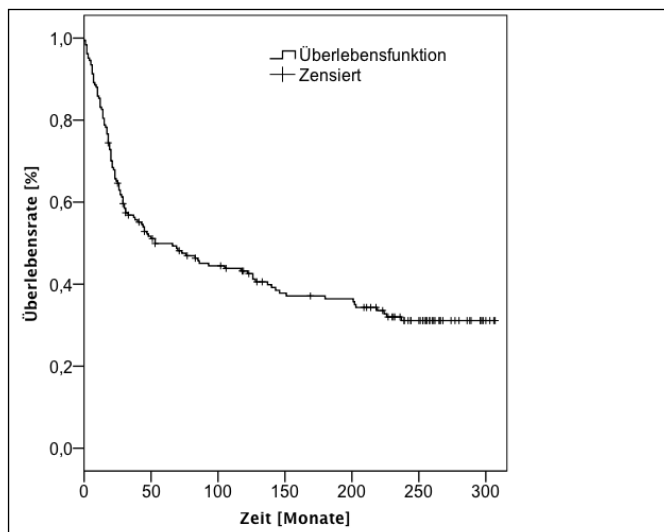


Abbildung 32: Überleben im Gesamtkollektiv

5.5 Überlebenszeitanalyse beim Malignen Melanom

In der Melanom - Gruppe überlebten die Patienten im Mittel 66 Monate (95 % - KI 32,81 - 99,19). Die Hälfte der Patienten (50,2 %) erreichte 5-Jahres-Überleben nach Extremitätenperfusion. Die längste Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum lag bei 307 Monaten.

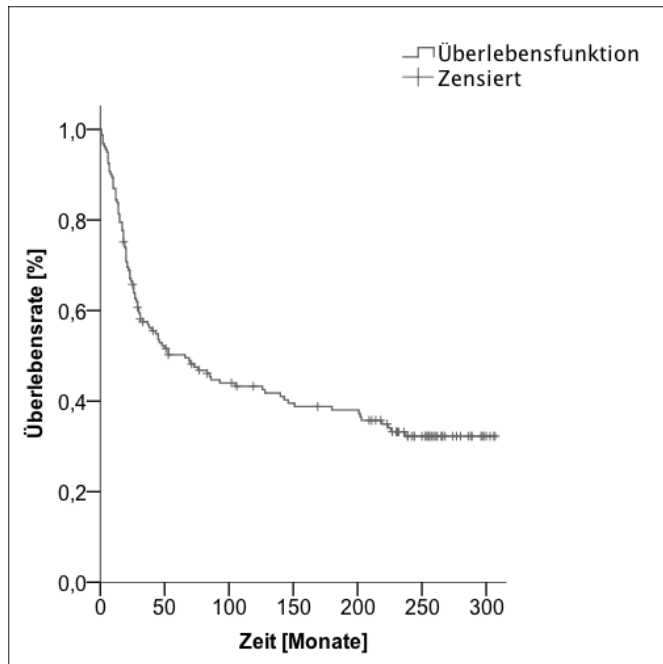


Abbildung 33: Gesamtüberleben beim Malignen Melanom

5.5.1 Univariate Analyse der Einflussfaktoren

In der univariaten Analyse wurden die potentiellen Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit untersucht. Hierbei gibt Tabelle 20 einen Überblick über die Parameter und deren Signifikanz:

Parameter	n	HR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht				
weiblich*	98			
männlich	63	1,7	1,21-2,64	0,004
Altersklassen				
≤ 65 Jahre*	113			
> 65 Jahre	48	1,6	1,10 - 2,47	0,015
Tumorlokalisation				
obere Extremität*	20			
untere Extremität	140	2,6	1,23 - 5,78	0,013
Breslow-Klassifikation				
I / II	33			
III / IV	76	1,8	1,07 - 3,25	0,027
Lymphknotenstatus				
N0*	57			
N1 / 2	77	3,3	2,10 - 5,41	< 0,001
Zytostatika				
Melphalan + Cisplatin/TNF*	97			
Melphalan	60	2,0	1,40 - 3,09	< 0.001
Stadieneinteilung				
II / III*	86			
IV	23	2,5	1,45 - 4,41	0,001
Clark - Level				
II / III*	23			
IV / V	84	1,6	0,86 - 3,33	0,127

Tabelle 21: Univariate Analyse (Cox - Regression) beim Malignen Melanom

*Referenzgruppe

5.5.1.1 Geschlecht

Beim Malignen Melanom hatten die Frauen eine deutlich bessere Prognose ($p=0,004$) mit einer mittleren Überlebenszeit von 140 Monaten (95 % - KI 50,80 - 229,20) im Gegensatz zu den Männern mit einer Überlebenszeit von nur 26 Monaten (95 % - KI 20,58 - 31,44). Auch die 5 Jahres - Marke erreichten deutlich mehr Frauen als Männer (61,7 % zu 32,3 %).

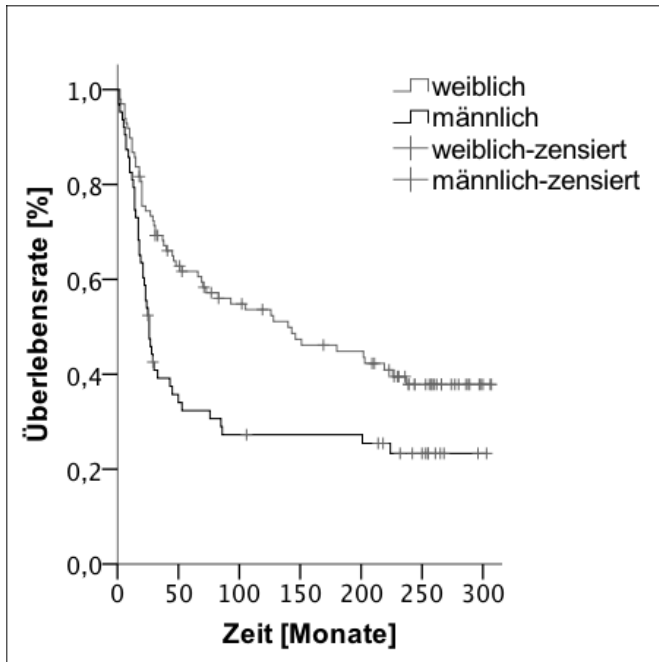


Abbildung 34: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit des Geschlechts

5.5.1.2 Altersklassen

Die älteren Patienten > 65 Jahre lebten nach der HIEP im Mittel 33 Monate (95 % - KI 6,05 - 59,95) und die ≤ 65 Jährigen 93 Monate (95 % - KI 2,10 - 183,91). Auch die 5 Jahres - Überlebensrate war mit 54,1 % bei den Frauen signifikant höher ($p = 0,015$) als bei Männern mit 40,8 %.

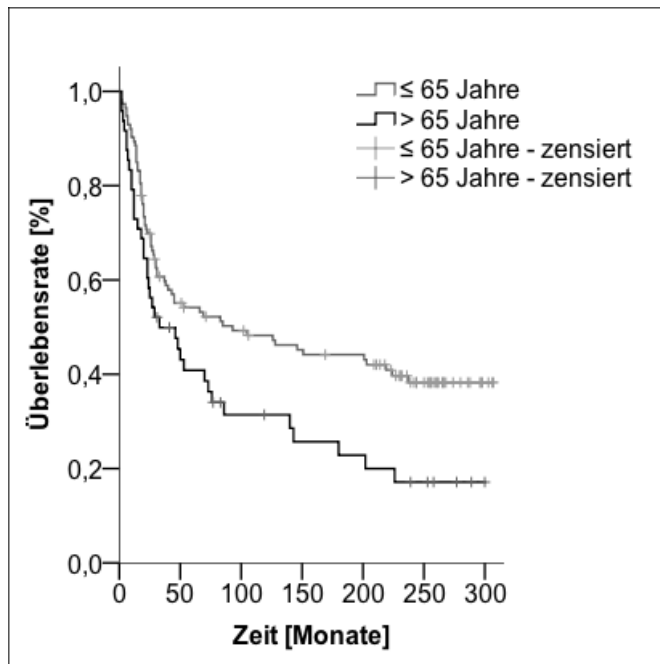


Abbildung 35: Überlebenszeit beim Melanom
in Abhängigkeit des Alters

5.5.1.3 Tumorlokalisation

Patienten mit einem Tumor an der unteren Extremität hatten eine deutlich schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate als Patienten, deren Tumor an der oberen Extremität lokalisiert war; 44,2 % zu 75,0 %. Auch war der Tumor häufiger an den Beinen als an den Armen vorzufinden.

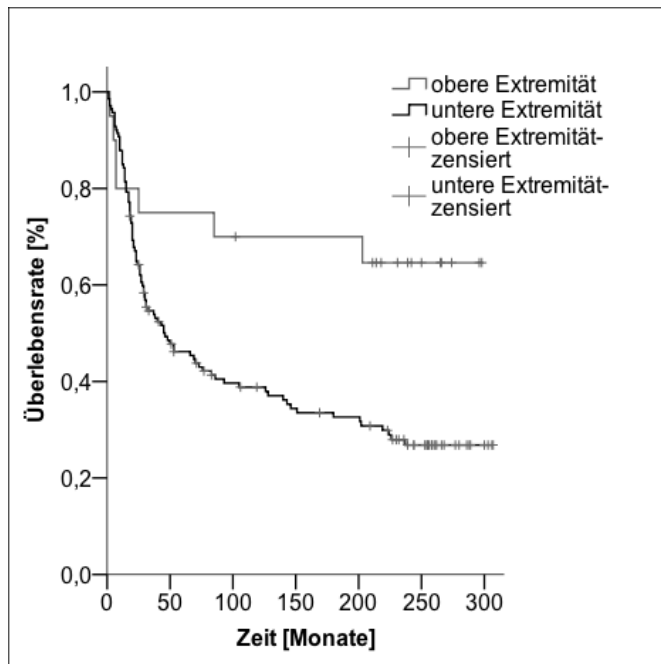


Abbildung 36: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

5.5.1.4 Breslow-Klassifikation

Patienten mit einer Tumordicke bis 2 mm (Stadien I / II) wiesen eine deutlich bessere Prognose ($p=0,027$) mit 66,5 % im 5 Jahre - Überleben auf als Patienten mit einer Dicke $> 2,0$ mm (Überlebensrate bei nur 42,9 %)

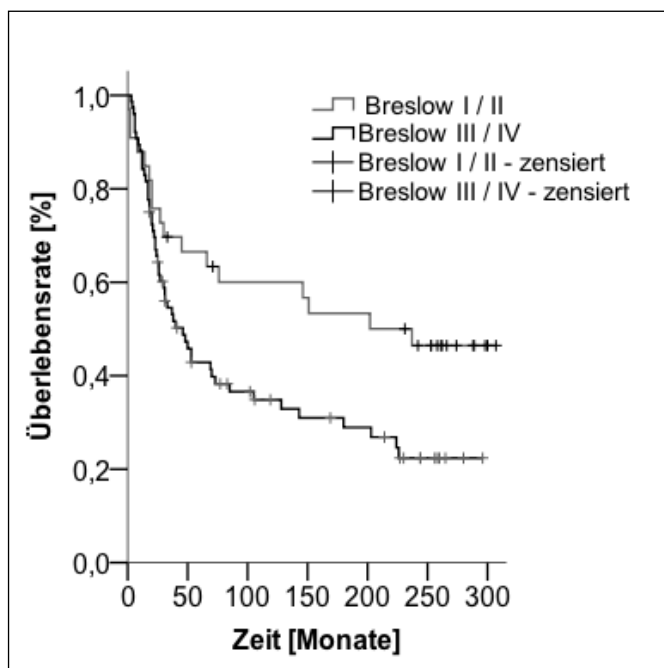


Abbildung 37: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit der Tumordicke

5.5.1.5 Stadieneinteilung

Untergliedert man die AJCC-Stadien in 2 Gruppen (Stadium II / III und Stadium IV), ergab sich für die niedrigeren Stadien ein signifikant längeres 5-Jahres-Überleben mit 68,6 % ($p=0,001$) als mit 34,8 % im Stadium IV.

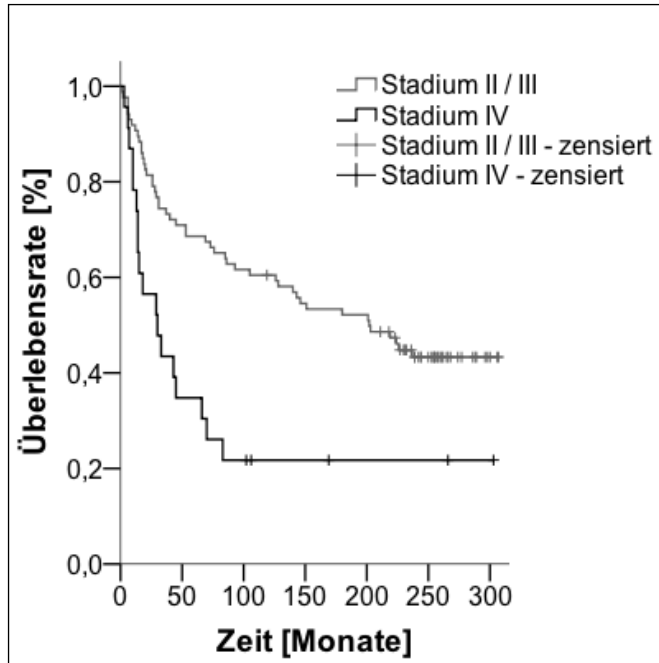
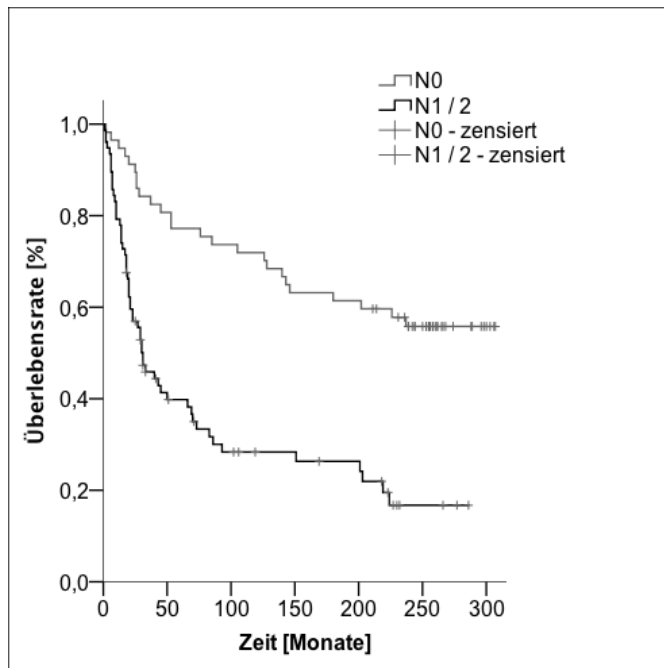


Abbildung 38: Überlebenszeit beim Melanom
in Abhängigkeit des AJCC – Stadiums

5.5.1.6 Lymphknotenstatus

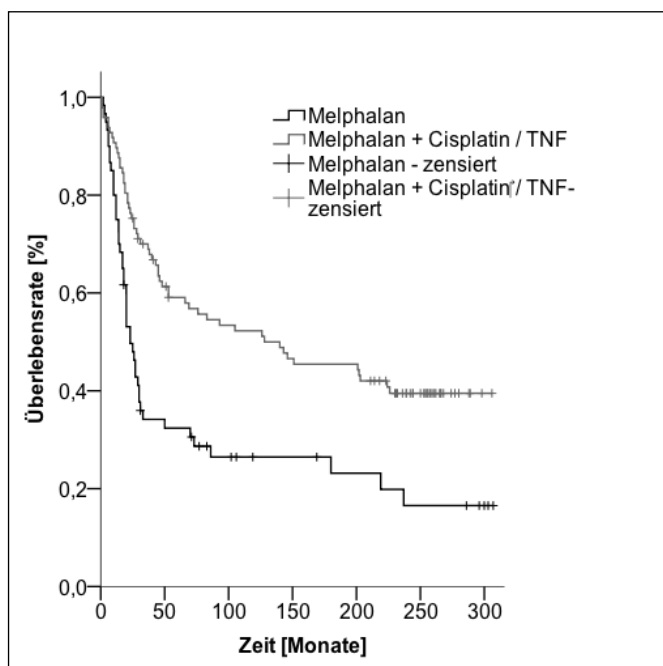
Beim Befall der Lymphknoten (N1) sank die 5 Jahres - Überlebensrate von 77,2 % auf 39,8 %. Der p - Wert wies sich als deutlich signifikant aus ($p < 0,001$).



**Abbildung 39: Überlebenszeit beim Melanom
in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus**

5.5.1.7 Zytostatika

In Abbildung 40 ist die Überlebensrate für 2 unterschiedliche Zytostatika - Gruppen in Form von Kaplan – Meier - Kurven dargestellt.



**Abbildung 40: Überlebenszeit beim Melanom
in Abhängigkeit der Zytostatika**

Die Gruppe mit Melphalan in Kombination mit Cisplatin oder TNF wies eine günstigere Prognose auf (mittlere Überlebenszeit von 128 Monaten, 95 % - KI 15,85 - 240,16) und ein 5 Jahres-Überleben bei 59,1 % als diejenigen in der Melphalan – Gruppe. Sie lebten im Mittel 23 Monate (95 % - KI 16,92 - 29,08) und die 5 Jahres - Überlebensrate betrug 32,4 %.

5.5.1.8 Clark-Level

Die 2 unterschiedlichen Gruppierungen beim Clark-Level zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p=0,127$). Patienten mit Level II / III zeigten ein 5 Jahres -Überleben von 63,6 % im Gegensatz zu 51,4 % mit Level IV / V.

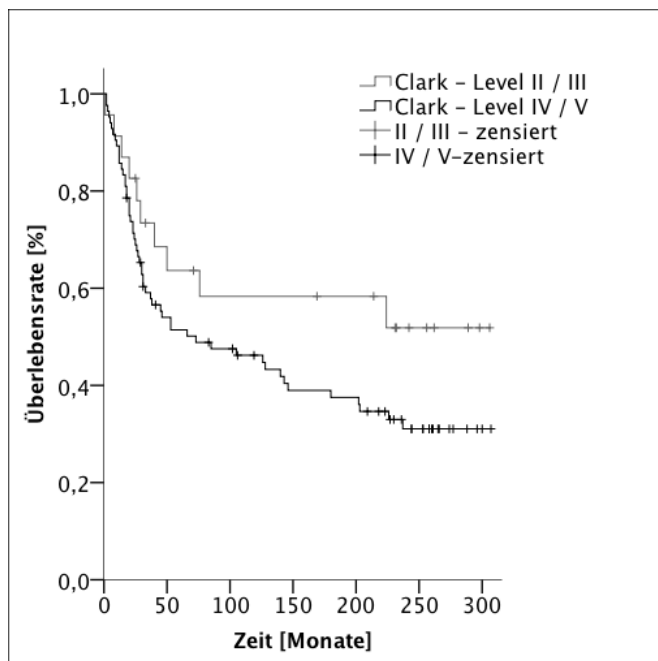


Abbildung 41: Überlebenszeit beim Melanom
in Abhängigkeit des Clark - Levels

5.5.2 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren

Bei der multivariaten Analyse wurden folgende Parameter mit eingeschlossen: Geschlecht, Altersklasse, Breslow - Klassifikation, Stadieneinteilung Lymphknoten - Status, Zytostatika und Tumorlokalisation.

Bei der verwendeten Cox - Regression (backward wald) wurden in 5 Schritten die nicht signifikanten Faktoren eliminiert. In Schritt 2 waren es Zytostatika, in Schritt 3 die Stadieneinteilung, in Schritt 4 die Breslow Klassifikation und in Schritt 5 die Altersklassen, sodass am Ende nur noch Geschlecht, Lokalisation und Lymphknotenstatus übrig blieben. Als abhängige Einflussfaktoren konnten im Homburger Kollektiv jedoch nur der Lymphknotenstatus ($p < 0,001$) und die Tumorlokalisation ($p = 0,018$) ausgemacht werden.

Parameter	HR	95 % - KI	p-Wert
Geschlecht	1,77	0,93 - 3,38	0,083
Lymphknoten - Status	3,66	1,89 - 7,09	< 0,001
Lokalisation	11,15	1,53 - 81,61	0,018

Tabelle 22: Multivariate Cox – Regressions - Analyse beim Malignen Melanom

5.6 Überleben beim Weichgewebssarkom

Beim Weichgewebssarkom überlebten die Patienten im Mittel 47 Monate (95 % - KI 0,00 - 178,58).

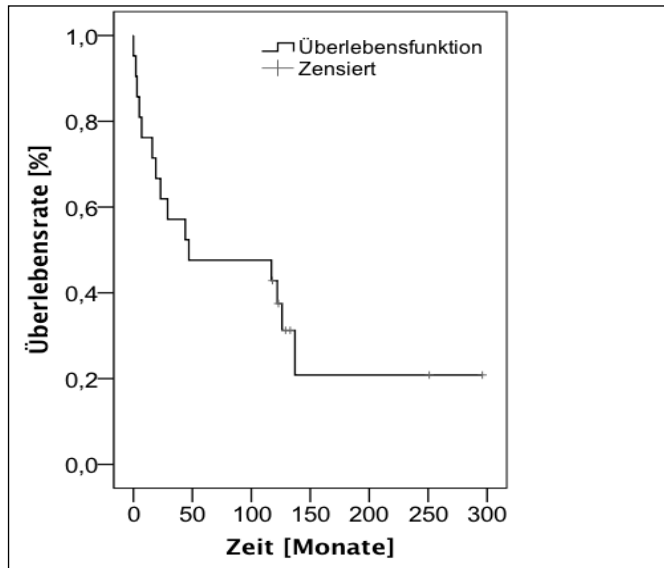


Abbildung 42: Überlebenszeit beim Weichgewebssarkom

Da die Fallzahl der Sarkom-Patienten mit 22 sehr klein ausfiel, war es schwierig allgemeine Aussagen bezüglich Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben zu treffen. Aufgrund von nicht signifikanten p - Werten $> 0,05$ im Log - Rank Test sowie zu geringer Übereinstimmungen bei einigen Parametern wurde auf eine Cox - Regressionsanalyse verzichtet.

5.7 Rezidivfreie Zeit

Vom Gesamtkollektiv (n=201) konnte bei 82 Patienten (40,8 %) eine Aussage zum Vorliegen eines Rezidivs gemacht werden. Beim Malignen Melanom ergab sich folgende Verteilung: Bei 24 Patienten (32,0 %) bildeten sich In - transit- und / oder Satelliten - Metastasen, bei 21 Patienten (28 %) Fernmetastasen, bei 18 (24,0 %) regionäre Lymphknotenmetastasen und bei 7 (9,3 %) entwickelte sich ein Lokalrezidiv.

Von 22 Sarkom - Patienten entwickelten 11 ein Rezidiv, davon ein Patient mit Lymphknotenmetastasen, 5 Fernmetastasen und 4 Lokalrezidive.

Art des Rezidivs beim Melanom	Häufigkeit	
	n	%
In-transit - / Satelliten-Metastasen	24	34,3
Lymphknotenmetastasen	21	30,0
Fernmetastasen	18	25,7
Lokalrezidiv	7	10,0
Gesamt	70	100,0

Tabelle 23: Häufigkeit eines Rezidives beim Malignen Melanom

Art des Rezidivs beim Sarkom	Häufigkeit	
	n	%
In-transit - / Satelliten-Metastasen	melanomspezifisch	
Lymphknotenmetastasen	1	10,0
Fernmetastasen	5	50,0
Lokalrezidiv	4	40,0
Gesamt	10	100,0

Tabelle 24: Häufigkeit eines Rezidives beim Sarkom

Die mediane Überlebenszeit bei Rezidiv-Patienten mit Malignem Melanom lag bei 3 Monaten (95 % - KI 2,08 - 3,92), (MIN=0; MAX=148). Die 5 Jahres - Überlebensrate betrug 3,1 %.

Unter den Sarkom-Patienten erreicht keiner die 5 Jahre lebend. Das mittlere Überleben liegt bei 1 Monat (95 % - KI 0,00 - 2,03) (MIN=0; MAX=41).

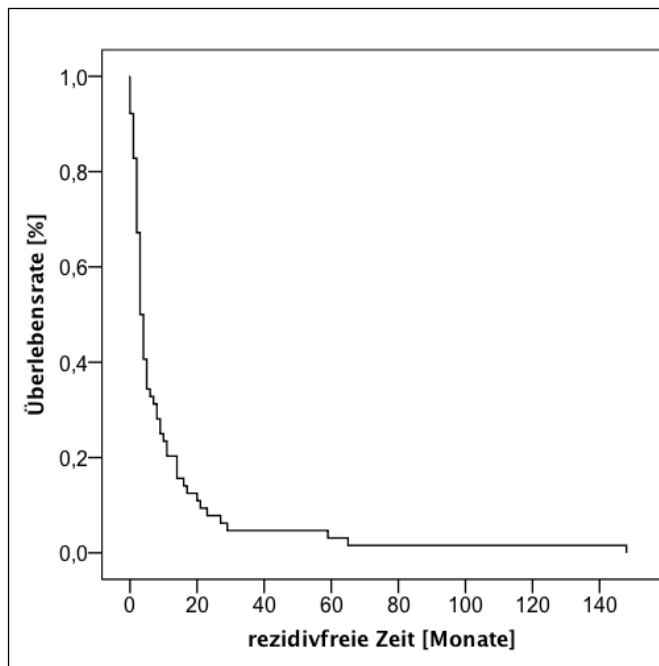


Abbildung 43: rezidivfreie Zeit beim Malignen Melanom

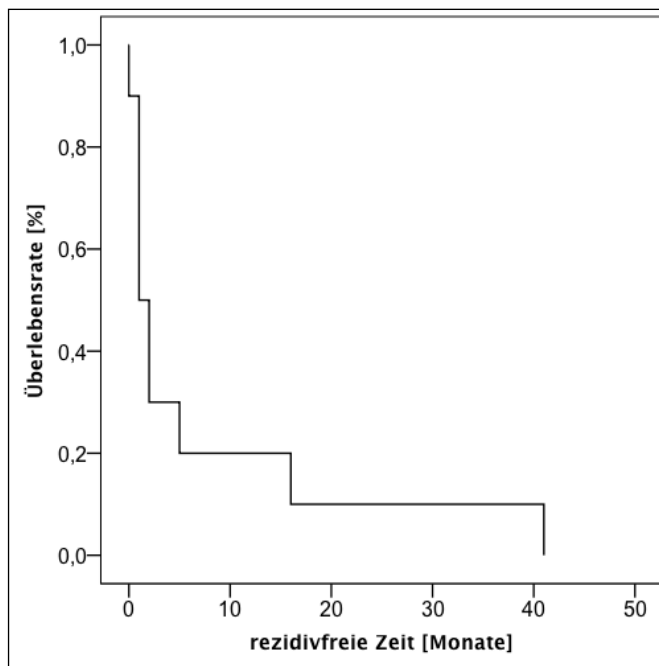


Abbildung 44: rezidivfreie Zeit beim Weichgewebssarkom

6 Diskussion

6.1 Allgemeines

25 Jahre Erfahrung mit der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion am Universitätsklinikum des Saarlandes und einem Gesamtkollektiv von 201 Patienten geben einen guten Einblick in das Einsatzgebiet und den Nutzen der Extremitätenperfusion bei Malignem Melanom und Weichgewebssarkom. Von den Anfängen 1988 bis 2012 hat das Verfahren mehrere Veränderungen durchlaufen. Wurde zu Beginn noch mit hohen Temperaturen perfundiert, wurden diese durch moderate 39,0 °C – 40,0 °C ersetzt. Des weiteren änderten sich die Zytostatika nach der Einführung von TNF. Seither wird standardmäßig Melphalan in Kombination mit TNF eingesetzt.

Die wichtigsten Endpunkte dieser Arbeit sind die Überlebenszeit (overall survival) sowie die rezidivfreie Zeit und deren Einflussfaktoren, die für die Prognose eine entscheidende Rolle spielen.

6.2 Malignes Melanom

Von den 179 Patienten mit Malignem Melanom an den Extremitäten waren 59,0 % weiblich und 41,0 % männlich. Diese Verteilung wurde auch von anderen Autoren erhoben.

In einer Studie von Deroose et al. [63] wurde ein Anteil von 70,0 % Frauen, bei Sanki et al. [64] von 60,0 %, bei Noorda et al. [65] von 78,0 % und bei Lienard et al. [66] von 65,6 % beschrieben. Hinsichtlich der Prognose schnitt das weibliche gegenüber dem männlichen Geschlecht in der univariaten Analyse ($p=0,004$) sowie beim 5 - Jahresüberleben von 61,7 % zu 32,3 % besser ab. Das mittlere Alter der Patienten bei der Extremitätenperfusion betrug 58 Jahre (Spannweite 20 – 92 Jahre). In anderen Studien differierte der Altersdurchschnitt zwischen 52 und 65 Jahren (Spannweite 25 – 93 Jahre) [64, 66-69].

Betrachtet man die Verteilung der einzelnen Subtypen beim Malignen Melanom, lag im Homburger Patientengut ein Gipfel beim *Nodulären Malignen Melanom* mit 49,0 %, gefolgt vom *Superfiziell Spreitenden Melanom* mit 30,0 %, sowie 19,5 % und 1,7 % *Lentigo - Maligna Melanom*. In der Literatur überwiegt das *Superfiziell Spreitende Melanom* mit über 50,0 % gegenüber dem *Nodulär Malignen Melanom* mit ca. 20,0 % [13, 70].

Bezogen auf Geschlecht und Altersverteilung ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Verteilung der Subtypen feststellen. Entsprechend vorhergehender Studien war das Maligne Melanom auch im Homburger Kollektiv mit 86,5 % überwiegend an der unteren Extremität lokalisiert. Betroffen waren mehrheitlich Frauen mit 60,4 %. Nur 13,5 % der Melanome traten an der oberen Extremität mit einem Männeranteil von 54,2 % auf.

Bereits 1969 beschrieben Clark et al. [10] diese Verteilung der Melanome an den Extremitäten.

Die Zuordnung der TNM-Stadien nach AJCC setzte sich in der vorliegenden Arbeit wie folgt zusammen: 46,8 % Stadium II, 32,2 % Stadium III und 21,0 % Stadium IV. Gemäß den Leitlinien der deutschen Krebsgesellschaft [21] ist eine hypertherme isolierte Extremitätenperfusion erst bei Melanomen ab dem Stadium III indiziert. Auch in anderen Studien wurden Patienten erst ab dem Stadium III einer Perfusion zugeführt [63, 69]. Der hohe Anteil an Stadium II Patienten im Homburger Kollektiv kann zum einen durch Festlegung der TNM Stadien nach erfolgter Perfusion bedingt sein und zum anderen durch die alleinige Berücksichtigung der aktuellen AJCC – Klassifikation von 2009.

Die Tumordicke nach Breslow zählt nach wie vor zum wichtigsten Prognosefaktor beim Malignen Melanom [17, 18, 21].

Bei hiesigem Patientengut mit Malignem Melanom konnte dies nicht bestätigt werden. Dies zeigte sich auch in einer Studie von Deroose [63]. War die Tumordicke in der univariaten Analyse noch ein unabhängiger Prognosefaktor ($p=0,027$) (wenn auch nicht hochsignifikant), wurde sie in der multivariaten Analyse eliminiert. Tumore mit einer Dicke von 2,01 mm bis $> 4,0$ mm waren mit 68,4 % deutlich häufiger vertreten als dünnere Tumore < 2 mm mit 31,6 %. Prozentual ergab sich folgende Verteilung auf die vier Stadien: Stadium I 6,8%, Stadium II 24,8 %, Stadium III 39,1 % und Stadium IV 29,1 %.

Der Median lag bei 2,88 mm. Ähnliche Mittelwerte mit 2,89 mm und 3,0 mm wurden auch bei Deroose et al. [63] gefunden. Auch Alexander et al. [69] wiesen mit einem medianen Wert von 2,6 mm eine ähnliche Tumordicke auf.

Im Homburger Patientenkollektiv mit Malignem Melanom ($n=179$) stellte sich im Gegensatz zu anderen Studien eine relativ hohe mittlere Überlebenszeit mit 66 Monaten und einer 5 Jahres-Überlebensrate von 50,2 % dar.

In einer Studie von Grünhagen et al. [67] betrug die mittlere Überlebenszeit von 130 Patienten mit Malignem Melanom und In-transit-Metastasen nach HIEP mit TNF und Melphalan nur 25 Monate und die 5 Jahres-Überlebensrate 32,0 %.

Ähnliche Zeiträume mit 24 und 25 Monaten sowie 29,0 % und 40,0 % im 5 Jahres-Überleben wurden von Deroose et al [63] und Noorda et al. [65] beschrieben.

Noorda et al. veröffentlichten noch eine weitere Studie mit 21 Patienten, die einer wiederholten HIEP unterzogen wurden. Hier lagen die Überlebensrate mit 51 Monaten und einem 5 Jahres-Überleben von 46 % deutlich höher.

In den Ergebnissen zeigen sich sowohl Tumorlokalisation ($p=0,018$) als auch der Lymphknotenstatus ($p < 0,001$) bezüglich des Überlebens als unabhängiger Prognosefaktor. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (N1/2) zum Zeitpunkt der Extremitätenperfusion sinkt die 5 Jahres-Überlebensrate von 77,2 % auf 39,8 %. In einer Langzeitstudie untersuchten Olofsson et al. [71] 163 schwedische Patienten mit metastasiertem Melanom nach erster HIEP. Auch hier wurde der Lymphknotenstatus, jedoch in diesem Fall N2c / N3 ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor gewertet.

Im Homburger Patientenkollektiv hatten 39,0 % der Melanom-Patienten ein Rezidiv entwickelt. Die mediane Zeit lag bei 3 Monaten. Im Vergleich hierzu findet man in der Literatur längere Zeitintervalle bis zum Auftreten eines Rezidivs [65, 72].

Auch in den Studien von Deroose et al. [63] und Smith et al. [73] lag die rezidivfreie Zeit mit 13 und 11 Monaten deutlich höher.

6.3 Weichgewebssarkom

Die kleine Gruppe von 22 Patienten mit Weichgewebssarkom hatte insgesamt eine mittlere Überlebenszeit von 47 Monaten nach HIEP. Auch hier schwanken die Angaben in der Literatur. Das deutsche Ärzteblatt veröffentlichte 2007 eine Übersichtarbeit [48] und zeigte in einer Tabelle die Behandlungsergebnisse verschiedener Studien nach isolierter Extremitätenperfusion mit Melphalan und TNF beim Weichgewebssarkom. Das mittlere Überleben lag hier zwischen 19 und 63 Monaten. In den Melphalan- und TNF-Gruppen (n=15) lag das mittlere Überleben bei 47 Monaten.

Das durchschnittliche Alter im Homburger Kollektiv lag bei 57 Jahren. In der Literatur war das Alter mit 61 bis 68,5 Jahren etwas höher angesiedelt [73, 74]. Wie in den Ergebnissen beschrieben, konnten auch Eggermont et al. [75] in einer Multicenter Studie mit 186 Sarkom-Patienten eine leichte Mehrheit beim männlichen Geschlecht feststellen (52,2 % zu 47,8 %); im Homburger Patientenkollektiv war das Verhältnis 54,5 % zu 45,5 %.

Die Mehrheit der 22 Weichgewebssarkome trat im Homburger Kollektiv häufiger an der unteren Extremität auf wie auch in den meisten veröffentlichten Studien [73, 75].

Bei den unterschiedlichen Subtypen des Weichgewebssarkoms lag das MFH mit 31,6 % an der Spitze gefolgt von *Synovialsarkom*, *Fibrosarkom* und *Spindelzellsarkom* mit je 15,8 %. In einer ebenso kleinen Gruppe von Sarkom-Patienten mit 16 Patienten [74] lagen sowohl das Liposarkom und das Leiomyosarkom mit einer Anzahl von 3 vorne. Wiederum in einer Studie von Grunhagen et al. waren sowohl das MFH als auch das Synovialsarkom am häufigsten vertreten [76].

Die Rezidivhäufigkeit im Homburger Patientenkollektiv betrug 45,5%. In einer Übersichtsarbeit verglichen Smith et al. [77] mehrere Studien bezüglich ihrer Ergebnisse nach HIEP beim Weichgewebssarkom miteinander. Die Rezidivhäufigkeit schwankte bei den herangezogenen Studien zwischen 11,0 % (Eggermont [75]) und 48,0 % (Lejeune [57]). Hierbei erzielte Lejeune mit ebenfalls der gleichen Patientenzahl (n=22) ähnlich hohe Rezidivraten wie im Homburger Kollektiv (48,0 % vs. 45,0 %). Von den 22 Homburger Sarkom-Patienten erlitten 10 ein Rezidiv nach durchschnittlich einem Monat. In einer Studie von Smith et al. [73] trat ein Progress im Mittel wesentlich später, erst nach 12 Monaten auf.

6.4 Komplikationen

Die typischen Nebenwirkungen nach HIEP fanden sich auch im Homburger Patientenkollektiv wieder. Bei der regionalen Toxizität nach Wieberdink wurden bei 97,0 % der Patienten gemäßigte Reaktionen wie Rötung, Ödeme oder leichte Funktionsstörungen an den Extremitäten beobachtet (Grad I - III). Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Smith et al. mit 93,8 % [73]. Getrennt nach Tumorart ergaben sich beim Malignen Melanom und Sarkom ähnliche Verteilungen; Grad II war mit 67,9 % beim Malignen Melanom und 68,8 % beim Sarkom am häufigsten vertreten. Dies wurde auch in den Arbeiten von Deroose et al. mit 56,0 % [63] und Sanki et al. mit 52,2 % [64] beschrieben.

In zahlreichen Studien wurde die Wieberdink-Klassifikation getrennt nach unterschiedlichen Zytostatika-Gruppen angewandt [78]. In der Melanom-Gruppe konnte bei 41 Patienten mit alleiniger Gabe von Melphalan die regionale Toxizität wie folgt festgestellt werden: 19,6 % der Patienten wiesen keine Reaktion, 61,0 % Grad II, 14,6 % Grad III und jeweils 2,4 % Grad IV / V auf. Vrouwenraets et al. [79] ermittelten mit 16,9 % der Grad II-Reaktionen ähnliche Prozentangaben wie im Homburger Patientengut.

Bei der Perfusion von 25 Patienten mit Melphalan und Cisplatin ergab sich nach der Wieberdink-Klassifikation folgende Verteilung: 16,0 % Grad I, 80,0 % Grad II und 4 % Grad IV. Im Vergleich hierzu stellten Kettelhack et al. [80] bei 113 Patienten eine Verteilung von 57,0 % Grad II und 6,0 % Grad III fest.

In der Melphalan- und TNF-Gruppe waren die Komplikationen Grad II mit 70,6 % am häufigsten vertreten. Auch Grünhagen et al. [67] mit 54,0 % und Rossi et al. [81] mit 83,0 % verzeichneten ein Maximum bei Grad II.

Beim Sarkom konnte die Wieberdink-Klassifikation hingegen nur bei Patienten in der Melphalan- und TNF- Gruppe angewandt werden. Hier hatten die Patienten nur gemäßigte Reaktionen (13,3 % Grad I, 66,7 % Grad II und 20,0 % Grad III). Die Verteilung der Reaktionen nach Grad I und Grad II wurde ebenfalls in einer Studie von Norda mit 71,0 % dokumentiert [82].

Gravierende Nebenwirkungen (Grad IV und V) traten nur bei sehr wenigen Patienten im Homburger Patientenkollektiv auf (n=3). Moreno Ramirez et al. [78] stellten in einer Zusammenfassung von mehreren Studien eine ähnliche Verteilung der Wieberdink-Klassifikation für Grad IV- und Grad V- Reaktionen (Grad IV 0,0 % - 4,76 % und Grad V 0,0 % - 3,0 %) fest.

Die systemischen Komplikationen der Zytostatika unterscheiden sich nicht von den allgemein pharmakologisch bekannten Nebenwirkungen. Bei den Homburger Patienten war als häufigste Komplikation eine Blutbildveränderung in Form von Zytopenien zu beobachten. 61,6 % der Patienten hatten eine leichte bis mittelgradige Anämie (Hb bis 8,0 g / dl).

Thrombopenien wurden in 42,7 % und Leukopenien in 16,5 % der Fälle dokumentiert. Fieber entwickelten 29,9 % und eine periphere Neuropathie 14,2 % der Patienten. In einer Studie von Sooneveld et al. [83] wurde die systemische Toxizität nach isolierter Extremitätenperfusion an Melanom-Patienten in der Melphalan-Gruppe beschrieben; Fieber hatten dort 42,0 % der Patienten.

Nicht in der WHO Klassifikation aufgeführt, aber dennoch als wichtige Komplikationen nach hyperthermer isolierter Extremitätenperfusion zu nennen sind Wundheilungsstörungen und Lymphfisteln, die im Homburger Kollektiv bei 16,2 % (n=31/197) und 15,7 % (n=32/197) der Patienten auftraten. Mayer et al. [84] untersuchten in einem Zeitraum von 23 Jahren 183 Patienten mit metastasiertem Malignem Melanom, unterteilt in 2 Gruppen unterschiedlicher Perfusionstechnik. Als postoperative Komplikation traten Wundheilungsstörungen (Wundinfektion und Wundnekrose) bei 17 Patienten (9,3 %) und Lymphfisteln bei 34 Patienten (18,6 %) auf.

Im eigenen Patientenkollektiv verstarb ein Patient (0,5 %) aufgrund hämodynamischer Instabilität direkt 2 Wochen nach der Extremitätenperfusion. Ähnliche Zahlen fanden sich auch in der Übersichtsarbeit von Sonneveld et al. [83]. In 17 von 23 untersuchten Studien lag die Mortalitätsrate zwischen 0,0 % und 0,5 %.

Im Homburger Patientenkollektiv lag der Extremitätenerhalt bei insgesamt 96,4 % (n=194). Betrachtet man nur das Maligne Melanom betrug die Erhaltungsquote 98,3 %. Diese hohe Quote von über 90,0 % konnte in anderen Studien immer wieder bestätigt werden [65, 73, 78]. Beim Weichgewebssarkom konnte die Extremität bei den Patienten der Uniklinik Homburg in 81,8 % der Fälle erhalten bleiben. In der Literatur schwankten die Angaben zwischen 64,0 % und 87,0 % [73, 85, 86].

6.5 Ausblick

Die Inzidenz des Malignen Melanoms ist stetig steigend und 4,0 – 11,0 % der Primärtumore kehren in Form von regionären Metastasen wieder [87, 88]. Die In – transit - Metastasen stellen wiederum einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Lymphknoten - und / oder Fernmetastasierung dar und sprechen für eine eher schlechte Prognose. Daher kommt der Behandlung von lokal metastasierten Melanomen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu [21, 87].

Es stehen verschiedene Therapieverfahren zur Verfügung und sollten individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden. Die chirurgische Exzision gilt nach wie vor bei metastasiertem Melanom als Goldstandard, kann jedoch oftmals bei multiplen Läsionen oder ungünstiger Lokalisationen nicht praktiziert werden, sodass alternative Möglichkeiten diskutiert werden müssen [21, 87].

Zur Verfügung stehen lokale Ansätze wie die Radiotherapie oder das toxisch anwendbare Imiquimod, systemische Ansätze wie die Chemo- oder Immuntherapie aber auch regionale Therapien wie die isolierte Extremitätenperfusion und die isolierte Extremitäten - Infusion (ILI, eine der ältesten Methoden) [21].

In einer Übersichtsarbeit stellten Gabriel et al. [87] 2015 die verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei lokal metastasiertem Melanom dar und konnten zeigen, dass Patienten mit regionaler Therapie, HIEP oder ILI eine höhere Überlebensrate aufwiesen als im Vergleich zu anderen Behandlungsverfahren.

In den letzten Jahren hat die Therapie des metastasierten Malignen Melanoms enorme Fortschritte gemacht, vor allem durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die erstmalig beim Malignen Melanom ihre erfolgreiche Wirksamkeit zeigten [89]. 2011 erhielt Ipilimumab, ein humaner monoklonaler Antikörper und selektiver Hemmer des zytotoxischen T-Lymphozytenantigen-4 (CTLA - 4) bei Erwachsenen mit vorbehandeltem fortgeschrittenen Melanom seine Zulassung [90]. In einer Phase III Studie mit 676 HLA - A *0201 positiven Patienten im Stadium II / IV konnten Hodi et al. [91] ein verlängertes Gesamtüberleben in der Ipilimumab - Gruppe feststellen. Auch weitere Molekular- und Immuntherapien zeigen vielversprechende Behandlungsansätze [91] beim Melanom. Im September 2014 erhielten Pembrolizumab und im Dezember 2014 Nivolumab ihre Zulassung [92]. Aufgrund von nicht unerheblichen Nebenwirkungen und der erst kleinen Patienten - Gruppe mit kontrollierbaren und nachgewiesenen Erfolgen soll die Behandlung vorerst im Rahmen klinischer Studien erfolgen [93]. Neben den neuen Therapiemöglichkeiten bleibt die isolierte Extremitätenperfusion auch in den aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2016 [21] ein fester Bestandteil bei lokoregionaler Metastasierung der Extremitäten.

Das Therapiekonzept beim fortgeschrittenen Weichgewebssarkom ist ebenso multimodal wie beim Malignen Melanom. Wenn die Standardtherapie, hier ebenfalls eine operative Exzision nicht möglich ist, rücken andere Therapien in den Vordergrund. Neben Strahlentherapie und systemischer Chemotherapie spielt die regionale Chemotherapie auch hier eine wichtige Rolle [28, 34, 94]. Im Gegensatz zur Therapie beim Malignen Melanom hatte die HIEP beim Weichgewebssarkom zu Beginn einen geringeren Stellenwert aufgrund schwerer Nebenwirkungen und geringer Erfolge bei der Tumorregression. Erst nach Einführung von TNF-alfa wurden ähnlich gute Ergebnisse wie beim Malignen Melanom erreicht [95].

Das Fehlen von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien in Hinsicht auf Vergleichbarkeit mit anderen Therapiemöglichkeiten sowie die unterschiedlichen Meinungen innerhalb der Fachkreise machen die Beurteilung des Stellenwertes der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion bei Sarkom-Patienten weiterhin schwierig [95, 96].

Smith et al. [77] sehen trotz neuer Therapiemöglichkeiten eine Zukunft für die HIEP. Zum einen das steigende Interesse der regionalen Chemotherapie im neoadjuvanten Setting aber auch den hohen Stellenwert bei palliativen Situationen, bei denen die Patienten auf neue Therapieoptionen nicht ansprechen. Laut Jakob et al. [95] erscheint auch der Einsatz einer Viren- oder Gentherapie während der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion eine vielversprechende Möglichkeit.

6.6 Schlussfolgerung

Seit mehr als 50 Jahren wird die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion in weltweit 50 spezialisierten Tumor-Zentren bei Patienten mit metastasiertem Malignem Melanom und fortgeschrittenem Weichgewebssarkom angewandt.

Obgleich die hypertherme Isolierte Extremitätenperfusion eine komplexe mit hohem technischem Aufwand verbundene Therapiemöglichkeit darstellt, und nur in Zentren mit speziell ausgebildeten Operationsteams durchgeführt werden kann, wird in vielen Studien dieses Verfahren zu Recht als eine sichere [63, 74] und effektive Methode bezeichnet. Jedoch bedeutet dies nicht, die HIEP unkritisch anzuwenden, da sowohl regionale als auch systemische Komplikationen nach wie vor nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Für die Zukunft heißt es, dass weiterhin an neuen Medikamenten und Therapiemöglichkeiten geforscht werden muss, um die Toxizität nach HIEP und den Therapieaufwand zu minimieren [95]. Gerade in den letzten Jahren wurden enorme Fortschritte bei der Entwicklung neuer Medikamente in der Immuntherapie gemacht [93]. Wie sich die hypertherme isolierte Extremitätenperfusion in Zukunft weiter entwickelt oder ob sie von neuen, weitaus technisch weniger aufwendigen und nebenwirkungsärmeren Therapien verdrängt wird, bleibt abzuwarten.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 01: Darstellung der Vena iliaca nach Gefäßnaht.....	19
Abbildung 02: Darstellung der Arteria iliaca nach Gefäßnaht.....	19
Abbildung 03: intraoperativ kanülierte Gefäße (A. und V. iliaca).....	20
Abbildung 04: Aufwärmphase (Extremität von Heizmatte umgeben).....	20
Abbildung 05: Unterschenkel mit Metastasen eines malignen Melanoms	20
Abbildung 06: Perfusionseinheit	22
Abbildung 07: Voluven (HEAS) zum Priming und Auswaschen der Extremität.....	22
Abbildung 08: Membranoxygenator.....	22
Abbildung 09: Perfusionspumpe.....	22
Abbildung 10: Carbogen - Gasflasche.....	22
Abbildung 11: Leckage - Berechnung aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes.....	24
Abbildung 12: Geschlechterverteilung beim Malignen Melanom (n=179)	28
Abbildung 13: Geschlechterverteilung beim Sarkom (n=22)	28
Abbildung 14: Tumorspezifische Altersverteilung im Patientenkollektiv	29
Abbildung 15: Altersklassen tumorspezifisch	29
Abbildung 16: Tumorverteilung im Patientenkollektiv	30
Abbildung 17: Verteilung der Subtypen	31
Abbildung 18: Häufigkeit der Sarkom - Subtypen.....	32
Abbildung 19: Verteilung der Melanom - Subtypen	34
Abbildung 20: Verteilung der Sarkom - Subtypen	34
Abbildung 21: Stadieneinteilung beim	35
Abbildung 22: Breslow - Klassifikation beim Malignen Melanom	36
Abbildung 23: Verteilung der Breslow - Klassifikation	37
Abbildung 24: Clark - Level	38
Abbildung 25: Operationsdauer im Gesamtkollektiv.....	39
Abbildung 26: Perfusionsdauer im Gesamtkollektiv	39

Abbildung 27: Darstellung der Shunt - Mittelwerte im Verlauf	40
Abbildung 28: Melphalan - Dosierungen in Abhängigkeit der Extremität	41
Abbildung 29: verwendete Zytostatika während der Perfusion	42
Abbildung 30: postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation in Tagen	43
Abbildung 31: Todesursachen im Patientenkollektiv	47
Abbildung 32: Überleben im Gesamtkollektiv	46
Abbildung 33: Gesamtüberleben beim Malignen Melanom	49
Abbildung 34: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit des Geschlechts	51
Abbildung 35: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit des Alters	52
Abbildung 36: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit der Tumorlokalisation	53
Abbildung 37: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit der Tumordicke	53
Abbildung 38: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit des AJCC - Stadiums	54
Abbildung 39: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus	55
Abbildung 40: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit der Zytostatika	55
Abbildung 41: Überlebenszeit beim Melanom in Abhängigkeit des Clark - Levels	56
Abbildung 42: Überlebenszeit beim Weichgewebssarkom	58
Abbildung 43: rezidivfreie Zeit beim Malignen Melanom	60
Abbildung 44: rezidivfreie Zeit beim Weichgewebssarkom	60

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 01: Subtypen des Malignen Melanomes [13].....	7
Tabelle 02: Stadieneinteilung beim Malignen Melanom (AJCC 2009) [14]	8
Tabelle 03: Breslow - Einteilung historisch 1970 [17].....	8
Tabelle 04: Breslow - Einteilung (AJCC 2001) [19]	8
Tabelle 05: Tumoreindringtiefe nach Clark (1969) [10]	9
Tabelle 06: Stadieneinteilung der Weichgewebssarkome (UICC / AJCC 2010 [36])	10
Tabelle 07: wiederholte Perfusionen	17
Tabelle 08: Grading - System nach Wieberdink [47]	25
Tabelle 09: Gradeinteilung der systemischen Nebenwirkungen (übersetzt aus dem WHO - Handbuch [62])	26
Tabelle 10: Klassifikation der Krankheitsfälle (übersetzt aus dem WHO-Handbuch [62])	27
Tabelle 11: Verteilung der Melanom-Subtypen auf das Geschlecht	31
Tabelle 12: Altersverteilung auf die Melanom-Subtypen	32
Tabelle 13: Verteilung der Tumore auf die Extremität	33
Tabelle 14: Verteilung der Breslow - Klassifikation auf die Melanom - Subtypen	37
Tabelle 15: Zytostatika - Gruppen beim Malignen Melanom und Sarkom.....	42
Tabelle 16: Wieberdink - Klassifikation beim Malignen Melanom	44
Tabelle 17: Wieberdink - Klassifikation beim Sarkom	44
Tabelle 18: Wieberdink - Klassifikation der Zytostatika - Gruppen im Gesamtkollektiv.....	45
Tabelle 19: systemische Komplikationen nach dem Handbuch der WHO	46
Tabelle 20: WHO - Klassifikation	48
Tabelle 21: Univariate Analyse (Cox - Regression) beim Malignen Melanom	50
Tabelle 22: Multivariate Cox – Regressions - Analyse beim Malignen Melanom.....	57
Tabelle 23: Häufigkeit eines Rezidives beim Malignen Melanom	59
Tabelle 24: Häufigkeit eines Rezidives beim Sarkom	59

9 Literaturverzeichnis

1. Garbe, C. and C.E. Orfanos, *Epidemiology of malignant melanoma in central Europe: risk factors and prognostic predictors. Results of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society*. Pigment Cell Res, 1992. Suppl 2: p. 285-94.
2. Pflugfelder, A., et al., *Malignes Melanom S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms"*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2013. 11(s6): p. 1-126.
3. Green, A., et al., *Sunburn and malignant melanoma*. Br J Cancer, 1985. 51(3): p. 393-7.
4. Autier, P. and J.F. Dore, *Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. EPIMEL and EORTC Melanoma Cooperative Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer*. Int J Cancer, 1998. 77(4): p. 533-7.
5. Arnold, M., et al., *Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. 28(9): p. 1170-8.
6. Hemminki, K., H. Zhang, and K. Czene, *Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age*. J Invest Dermatol, 2003. 120(2): p. 217-23.
7. Breitbart, E.W., et al., *Themenheft 22" Hautkrebs"*. 2004.;p.7.
8. Available from:
http://www.krebsregister.saarland.de/krebsatlas/EKRS_Krebsatlas_24082009_Teil2_C43.pdf.
9. Garbe, C. and A. Blum, *Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 2001. 14(5): p. 280-90.
10. Clark, W.H., Jr., et al., *The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin*. Cancer Res, 1969. 29(3): p. 705-27.
11. Sondergaard, K., *Histological type and biological behavior of primary cutaneous malignant melanoma. 2. An analysis of 86 cases located on so-called acral regions as plantar, palmar, and sub-/parungual areas*. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1983. 401(3): p. 333-43.
12. Megahed, M., *Literatur zu Kapitel 3.1: Histopathologie des malignen Melanoms*. Cancer Surv, 1994. 19(20): p. 219-240.
13. Moll, I., *Duale Reihe Dermatologie* 2010, S.319: Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
14. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(36): p. 6199-6206.
15. Garbe, C., et al., *Deutsche Leitlinie: Malignes Melanom*. AWMF online (www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/032-024.htm), 2005.
16. Breslow, A., *Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma*. Ann Surg, 1975. 182(5): p. 572-5.
17. Breslow, A., *Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma*. Ann Surg, 1970. 172(5): p. 902-8.
18. Garbe, C., et al., *Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients*. Cancer, 1995. 75(10): p. 2484-91.

19. Balch, C.M., et al., *Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma*. Journal of Clinical Oncology, 2001. 19(16): p. 3635-3648.
20. Balch, C.M., et al., *A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods*. Ann Surg, 1978. 188(6): p. 732-42.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL*. 2016.
22. Abbasi, N.R., et al., *Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria*. JAMA, 2004. 292(22): p. 2771-6.
23. Bauer, J., et al., *Dermatoscopy turns histopathologist's attention to the suspicious area in melanocytic lesions*. Arch Dermatol, 2001. 137(10): p. 1338-40.
24. Tran, K.T., N.A. Wright, and C.J. Cockerell, *Biopsy of the pigmented lesion--when and how*. J Am Acad Dermatol, 2008. 59(5): p. 852-71.
25. Kroon, B.B., et al., *Principles and guidelines for surgeons: management of cutaneous malignant melanoma*. European Society of Surgical Oncology Brussels. Eur J Surg Oncol, 1997. 23(6): p. 550-8.
26. Kotilingam, D., et al., *Staging soft tissue sarcoma: evolution and change*. CA Cancer J Clin, 2006. 56(5): p. 282-91; quiz 314-5.
27. Venkatesan, M., et al., *Inadvertent surgical resection of soft tissue sarcomas*. Eur J Surg Oncol, 2012. 38(4): p. 346-51.
28. Grimer, R., et al., *Guidelines for the management of soft tissue sarcomas*. Sarcoma, 2010. 2010: p. 506182.
29. Gatta, G., et al., *Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe*. Eur J Cancer, 2011. 47(17): p. 2493-511.
30. Fletcher, C.D., K.K. Unni, and F. Mertens, *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Vol. 4. 2002: IARC; p.12.
31. Eggermont, A.M., et al., *Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial*. J Clin Oncol, 1996. 14(10): p. 2653-65.
32. Siemers, F., *Weichteilsarkome im Bereich der Extremität*. Ärzteblatt Sachsen-Anhalt, 2013. 9: p. 54-61.
33. Giuliano, A. and F. Eilber, *The rationale for planned reoperation after unplanned total excision of soft-tissue sarcomas*. Journal of Clinical Oncology, 1985. 3(10): p. 1344-1348.
34. *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. 25 Suppl 3: p. iii102-12.
35. Russell, W.O., et al., *A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas*. Cancer, 1977. 40(4): p. 1562-70.
36. Schütte, J. et al., *Onkopedia Leitlinien: Weichgewebssarkome (Weichteilsarkome) des Erwachsenen*. 2017. 2017 [cited 2017; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-weichteilsarkome-des-erwachsenen>

37. Kettelhack, C. and P.M. Schlag, *Die isolierte Extremitätenperfusion beim malignen Melanom*, in *Dermatologische Onkologie* 1997, Springer. p. 358-368.
38. Klopp, C.T., et al., *Fractionated intra-arterial cancer; chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report*. *Ann Surg*, 1950. 132(4): p. 811-32.
39. Creech, O., Jr., et al., *Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit*. *Ann Surg*, 1958. 148(4): p. 616-32.
40. Cavaliere, R., et al., *Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies*. *Cancer*, 1967. 20(9): p. 1351-81.
41. Stehlin, J.S., *Hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities: experience with 165 patients, 1967 to 1979*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1980. 335(1): p. 352-355.
42. Stehlin, J.S., et al., *Results of hyperthermic perfusion for melanoma of the extremities*. *Surg Gynecol Obstet*, 1975. 140(3): p. 339-48.
43. Bergel, F., V. Burnop, and J. Stock, *Cyto-active amino-acids and peptides. Part II. Resolution of para-substituted phenylalanines and synthesis of p-di-(2-chloroethyl) amino-DL-phenyl [β -14 C] alanine*. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1955: p. 1223-1230.
44. Benckhuijsen, C., et al., *Pharmacokinetics of melphalan in isolated perfusion of the limbs*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1986. 237(2): p. 583-588.
45. Sarosy, G., et al., *The systemic administration of intravenous melphalan*. *Journal of Clinical Oncology*, 1988. 6(11): p. 1768-1782.
46. Lüllmann, H., Klaus Mohr, and Lutz Hein, *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen-Medikamente gezielt einsetzen*. 18. Auflage ed 2016. 507-509.
47. Wieberdink, J., et al., *Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1982. 18(10): p. 905-10.
48. Schlag, P.M. and P.-U. Tunn, *Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNF- α und Melphalan*. *Dtsch Arztebl*, 2007. 104(33): p. 2268-73.
49. Florea, A.-M. and D. Büsselberg, *Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects*. *Cancers*, 2011. 3(1): p. 1351-1371.
50. Perry, M.C., *The chemotherapy source book* 2008, p. 101: Lippincott Williams & Wilkins.
51. Pfeiffer, T., et al., *Tissue toxicity of doxorubicin in first and second hyperthermic isolated limb perfusion—an experimental study in dogs*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 1997. 23(5): p. 439-444.
52. GmbH, B.I.I., *Fachinformation: Beromun® 1 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung*.
53. Lejeune, F.J., et al., *Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy*. *Cancer Immunity Archive*, 2006. 6(1): p. 6.
54. Schlag, P.M., P.U. Tunn, and C. Kettelhack, *[Diagnostic and therapeutic procedures in soft tissue tumors]*. *Chirurg*, 1997. 68(12): p. 1309-17.

55. Cherix, S., et al., *Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non-resectable soft tissue sarcomas: Long-term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients*. Journal of surgical oncology, 2008. 98(3): p. 148-15
56. Kettelhack, P.D.C., *Die isolierte Extremitätenperfusion bei regional metastasierendem Melanom und fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2009. 23(1): p. 50-54.
57. Lejeune, F., et al., *Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNF α and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2000. 26(7): p. 669-678.
58. Koops, H.S., et al., *Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial*. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. J Clin Oncol, 1998. 16(9): p. 2906-12.
59. Alexander, C., et al., *Measurement of blood leakage during isolation perfusion by ^{99m}Tc blood pool labelling*. Regional cancer treatment, 1991. 3(6): p. 312-315.
60. Klaase, J.M., et al., *Patient- and treatment-related factors associated with acute regional toxicity after isolated perfusion for melanoma of the extremities*. Am J Surg, 1994. 167(6): p. 618-20.
61. Vrouenraets, B.C., et al., *Severe acute regional toxicity after normothermic or 'mild' hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan for melanoma*. Melanoma Res, 1995. 5(6): p. 425-31.
62. Organization, W.H., *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. 1979.; p.16-29.
63. Deroose, J.P., et al., *20 years experience of TNF-based isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: TNF dose matters*. Annals of surgical oncology, 2012. 19(2): p. 627-635.
64. Sanki, A., P.C. Kam, and J.F. Thompson, *Long-term results of hyperthermic, isolated limb perfusion for melanoma: a reflection of tumor biology*. Annals of surgery, 2007. 245(4): p. 591-596.
65. Noorda, E.M., et al., *Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities*. Archives of Surgery, 2004. 139(11): p. 1237-1242.
66. Lienard, D., et al., *Isolated limb perfusion with tumour necrosis factor-[alpha] and melphalan with or without interferon-[gamma]; for the treatment of in-transit melanoma metastases: a multicentre randomized Phase II study*. Melanoma research, 1999. 9(5): p. 491-502.
67. Grünhagen, D.J., et al., *One hundred consecutive isolated limb perfusions with TNF- α and melphalan in melanoma patients with multiple in-transit metastases*. Annals of surgery, 2004. 240(6): p. 939-948.
68. Rossi, C.R., et al., *Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor- α and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases*. Annals of surgical oncology, 2004. 11(2): p. 173-177.
69. Alexander, H.R., et al., *Analysis of factors influencing outcome in patients with in-transit malignant melanoma undergoing isolated limb perfusion using modern treatment parameters*. Journal of Clinical Oncology, 2010. 28(1): p. 114-118.

70. Volkenandt, M., et al., *Klinisch-epidemiologische Daten von Patienten mit malignen Melanomen aus dem Bereich des Tumor zentrums München von 1977 bis 1997*. Der Hautarzt, 1999. 50(7): p. 470-478.
71. Olofsson, R., J. Mattsson, and P. Lindnér, *Long-term follow-up of 163 consecutive patients treated with isolated limb perfusion for in-transit metastases of malignant melanoma*. International Journal of Hyperthermia, 2013. 29(6): p. 551-557.
72. Zogakis, T.G., et al., *Factors affecting survival after complete response to isolated limb perfusion in patients with in-transit melanoma*. Annals of surgical oncology, 2001. 8(10): p. 771-778.
73. Smith, H., et al., *Isolated Limb Perfusion with Melphalan and Tumour Necrosis Factor α for In-Transit Melanoma and Soft Tissue Sarcoma*. Annals of surgical oncology, 2015. 22(3): p. 356-361.
74. Hayes, A.J., et al., *Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor α for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma*. Annals of surgical oncology, 2007. 14(1): p. 230-238.
75. Eggermont, A., et al., *Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience*. Annals of surgery, 1996. 224(6): p. 756.
76. Grunhagen, D.J., et al., *Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor- α and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma*. Cancer, 2006. 106(8): p. 1776-1784.
77. Smith, H.G. and A.J. Hayes, *The role of regional chemotherapy in the management of extremity soft tissue malignancies*. European Journal of Surgical Oncology. 42(1): p. 7-17.
78. Moreno-Ramirez, D., et al., *Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety*. The oncologist, 2010. 15(4): p. 416-427.
79. Vrouenraets, B., et al., *Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor- α versus toxicity after melphalan alone*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2001. 27(4): p. 390-395.
80. Kettelhack, C., et al., *Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma*. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 1990. 16(4): p. 370-375.
81. Rossi, C.R., et al., *TNF-based isolated limb perfusion followed by consolidation biotherapy with systemic low-dose interferon alpha 2b in patients with in-transit melanoma metastases: a pilot trial*. Annals of surgical oncology, 2008. 15(4): p. 1218-1223.
82. Noorda, E.M., et al., *Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor- α and melphalan for patients with unresectable soft tissue sarcoma of the extremities*. Cancer, 2003. 98(7): p. 1483-1490.
83. Sonneveld, E.J., et al., *Systemic toxicity after isolated limb perfusion with melphalan for melanoma*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 1996. 22(5): p. 521-527.
84. Meyer, T., et al., *Hyperthermic isolated limb perfusion—23 years' experience and improvement of results by modification of technique*. Oncology Research and Treatment, 1998. 21(3): p. 198-202.

85. Hill, S., et al., *Low-dose tumour necrosis factor α and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion*. British journal of surgery, 1993. 80(8): p. 995-997.
86. Bonvalot, S., et al., *Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF- α be better?* Annals of Oncology, 2005. 16(7): p. 1061-1068.
87. Gabriel, E. and J. Skitzki, *The role of regional therapies for in-transit melanoma in the era of improved systemic options*. Cancers, 2015. 7(3): p. 1154-1177.
88. Turley, R.S., A.K. Raymond, and D.S. Tyler, *Regional treatment strategies for in-transit melanoma metastasis*. Surgical oncology clinics of North America, 2011. 20(1): p. 79-103.
89. Marconcini, R., et al., *Current status and perspectives in immunotherapy for metastatic melanoma*. Oncotarget, 2018. 9(15): p. 12452.
90. Eggermont, A.M. and C. Robert, *New drugs in melanoma: it's a whole new world*. European Journal of Cancer, 2011. 47(14): p. 2150-2157.
91. Hodi, F.S., et al., *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. New England Journal of Medicine, 2010. 363(8): p. 711-723.
92. Simon, A., H.R. Kourie, and J. Kerger, *Is there still a role for cytotoxic chemotherapy after targeted therapy and immunotherapy in metastatic melanoma? A case report and literature review*. Chinese journal of cancer, 2017. 36(1): p. 10.
93. Gutzmer, R. *Malignes Melanom: Durchbruch in der Therapie*. [Journal Article] 2014 [cited 2014 07.11.]; Available from: <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=163355>.
94. Group, E.E.S.N.W., *Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2012. 23(suppl 7): p. vii92-vii99.
95. Jakob, J. and P. Hohenberger, *Role of isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor α and melphalan in locally advanced extremity soft tissue sarcoma*. Cancer, 2016.;p. 2624-32.
96. Zer, A., et al., *Evolution of randomized trials in advanced/metastatic soft tissue sarcoma: end point selection, surrogacy, and quality of reporting*. Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(13): p. 1469-1475.

10 Danksagung

Zu allererst möchte ich Herrn Professor Glanemann, Chefarzt der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg, für die Überlassung des Themas danken. Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Thilo Schäfer, Oberarzt in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie in Sulzbach, für die Einarbeitung und Betreuung während seiner Tätigkeit am Universitätsklinikum in Homburg.

Bedanken möchte ich mich auch bei Berit Kopp, ehemalige *study nurse* der Abteilung, die mir in Fragen rund um die Datenbank, der Operationstechnik und der Datenerhebung zur Seite gestanden hat. Auch danke ich dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik in Homburg sowie dem Krebsregister des Saarlandes für die Unterstützung. Insbesondere ist auch die Nuklearmedizin an der Universität des Saarlandes zu erwähnen, die eine wichtige Rolle bei der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion eingenommen und mir wertvolle Informationen hinsichtlich der Shunt-Messungen geliefert hat. Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern.