

Matthias H.M. Schwarzbach¹, Maren Jordan¹, Dominik Beidatsch¹,
Bettina Overbeck², Fabian Bormann¹, Sanja Schmeck³, Florian Wenger¹, Wolfgang Wild¹

Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit rh TNF- α und Melphalan

Extremitätenerhalt bei lokal fortgeschrittenen Weichgewebesarkomen

Weichgewebesarkome der Extremitäten werden im multimodalen Therapiekonzept mit dem Ziel behandelt, die Extremität zu erhalten. Die neoadjuvante Therapie mit isolierter hyperthermer Extremitätenperfusion hat dabei einen erheblichen Stellenwert und medizinischen Nutzen. Seitdem man den rekombinanten humanen Tumornekrosefaktor alpha in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Melphalan nutzt, werden hohe partielle und komplette Ansprechraten erreicht. Im Anschluss an die Extremitätenperfusion erfolgt bei kurativer Therapieabsicht dann eine gliedmaßenerhaltende Resektion. Auch für palliative Konzepte, bei In-transit-Metastasierung oder der Behandlung lokaler Tumorrezidive ergeben sich spezielle Indikationen zur Extremitätenperfusion.

Bereits 1950 wurde eine isolierte Extremitätenperfusion zur Behandlung von bösartigen Tumoren etabliert [1]. In den ersten Jahrzehnten der klinischen Verwendung der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion (engl. isolated limb perfusion, ILP) mit alleiniger Chemotherapie wurden bei Weichgewebesarkomen der Extremitäten allerdings keine zufriedenstellenden onkologischen Ergebnisse beobachtet [2]. Gleichzeitig wurden jedoch eine signifikante Toxizität und eine erhebliche Rate an gravierenden Komplikationen beschrieben [2]. Das Verfahren wurde schließlich mit dem zusätzlichem Einsatz des rekombinanten humanen Tumornekrosefaktor alpha (rh TNF- α , Berumon[®], Boehringer-Ingelheim, Darmstadt) bei Weichgewebesarkomen in den 1990er Jahren revolutioniert [4]. In einer Multizenterstudie konnten Eggermont et al. an einem großen Patientenkollektiv zeigen, dass ein Gliedmaßenerhalt unter Einbeziehung der rh TNF- α und Melphalan (Alkeran[®], Aspen Pharma) als neoadjuvante The-

rapiemodalität exzellente Ergebnisse erbringt [5]. Daraufhin wurde rh TNF- α in Europa für die Behandlung von Weichgewebesarkomen im Rahmen der ILP mit Melphalan zugelassen [3]. Erstmals wurden – trotz primärer Amputationsindikationen – klinische Ansprechraten von über 70 Prozent und eine hohe Rate an extremitätenerhaltenden Verläufen (>80%) beschrieben [5]. Dabei zeigte ein Vergleich zu einem Kollektiv (matched pair) amputierter Patienten keine Verschlechterung der onkologischen Ergebnisse [5]. Daraufhin wurde die ILP in Deutschland und in Europa unter der Verwendung von rh TNF- α und Melphalan zur Behandlung der Extremitätensarkome klinisch implementiert, um Gliedmaßenamputationen zu vermeiden. Dabei steht diese Therapiemodalität besonders bei Patienten nach vorausgegangener Strahlentherapie im Vordergrund, nach Lokalrezidiven ebenso wie bei Patienten, die eigentlich aufgrund des fortgeschrittenen Tumorwachstums einer Extremitätenamputation zugeführt werden sollten. Aufgrund der besonderen technischen Ausstattung, die ein Sarkomzentrum zur Durchführung der Extremitätenperfusion benötigt, ist dieses spezielle Verfahren lediglich in wenigen Kliniken in Deutschland verfügbar. Darüber hinaus ist es notwendig, für die Anwendung von TNF- α ein entsprechendes Zertifizierungsverfahren zu durchlaufen, bei dem die Sicherstellung der aktuellen Standards beachtet wird. Daten randomisierter klinischer Studien liegen bislang nicht vor [6].

¹ Chirurgische Klinik und Sarkomzentrum*, ² Klinik für Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin, ³ Pathologisches Institut, Klinikum Frankfurt Höchst

*Mitglied der German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG); Zertifiziert für die TNF-Extremitätenperfusion; Kooperationspartner im UCT (Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen) Frankfurt. Eines von acht deutschen Sarkomzentren die mit der Patientenorganisation „Das Lebenshaus e.V.“ kooperieren.

Die Hauptindikation zur ILP ergibt sich bei Weichgewebesarkomen im Fall einer primären Amputationsindikation

Die Indikation wird vor allem bei aggressiveren Weichgewebesarkomen mit höherem Malignitätsgrad (G2- oder G3-Sarkomen) gestellt. Weichgewebesarkome mit einem klinisch günstigen Grading (G1-Sarkome) werden in der Regel eher zurückhaltend mit einer ILP behandelt. In einer aktuellen Untersuchung zeigen Liposarkome keine prinzipiell andere prozentuale Tumorregression nach isolierter Extremitätenperfusion mit TNF- α /Melphalan als andere Weichteilsarkome, wie beispielsweise das undifferenzierte pleomorphe Sarkom, das Myxofibrosarkom, das Synovialsarkom, das Leiomyosarkom, das Klarzellsarkom, das spindelzelliges Sarkom [7, 8]. In der genannten Untersuchung zeigte sich, dass nichtresektable Liposarkome, mit Ausnahme der atypischen lipomatösen Tumoren (ALT), generell eine gute Indikation zur TNF- α /Melphalan ILP darstellen. Myxoide Liposarkome zeigten dabei ein tendenziell besseres Ansprechen. Inwieweit myxoide Liposarkome jedoch tatsächlich besser ansprechen als die übrigen Liposarkome kann in der genannten Arbeit aufgrund der geringen Fallzahl nicht abschließend bewertet werden [8]. Die Hauptindikation zur ILP ergibt sich bei Weichgewebesarkomen im Fall einer primären Amputationsindikation. Wenn hier nach einer neoadjuvanten Extremitätenperfusion die Möglichkeit einer gliedmaßenerhaltenden Resektion besteht, wird die ILP als eine besonders gute Therapieoption bewertet [5, 8–10]. Des Weiteren wird die Indikation auch dann gestellt, wenn nach vorausgegangener Strahlentherapie eine Wiederholung der Strahlentherapie toxizitätsbedingt nicht möglich ist. In dieser speziellen Behandlungssituation ist die Extremitätenperfusion in der Regel ein immer noch wirksames regionales Therapieverfahren, das auch bei ausgedehnten Lokalrezidiven ein gliedmaßenerhaltendes Vorgehen möglich machen kann [9].

Eine neoadjuvante ILP in Kombination mit einer postoperativen adjuvanten Strahlentherapie kann zu erhöhter Langzeittoxizität führen

Die Extremitätenperfusion wird damit überwiegend als eine neoadjuvante Therapiemaßnahme eingesetzt. Nach der Extremitätenperfusion erfolgt in einem Abstand von sechs bis acht Wochen wenn immer möglich eine weite oder kompartimentale Resektion. Bei einer Blutgefäßbeteiligung ist die Klassifikation nach Schwarzbach et al. klinisch sinnvoll anwendbar. Es kann anhand des empfohlenen Resektions-/Rekonstruktionsalgorithmus vorgegangen werden [11]. Im Einzelfall werden auch Resektionsabstände mit geringerem Ausmaß nach neoadjuvanter Extremitätenperfusion akzeptiert [12]. Es muss jedoch bedacht werden, dass knappe

Sicherheitsabstände (unabhängig von der ILP) besonders bei High-grade-Sarkomen (G2- oder G3-Sarkomen) zu einer höheren Rate an lokaler Sarkomrezidiven, oder zum Progress belasteter Satellitenmetastasen führen können [13, 14]. Eine weitere gute Indikation zur Extremitätenperfusion kann eine palliative Therapiekonstellation darstellen. Insbesondere bei alten Menschen, die auf ihre Gehfähigkeit unbedingt angewiesen sind, kann bei systemischer Metastasierung eine ILP im palliativen Setting dazu führen, dass eine lokale Tumorkontrolle für lange Zeiträume erreicht wird (Monate bis zu etwa einem Jahr). Da die adjuvante Strahlentherapie bei Extremitätensarkomen mit tiefer Lokalisation oder aggressiver Tumorbiologie seit Jahrzehnten ein anerkanntes Verfahren ist, besteht hier ein besonderes Augenmerk [15]. Es ist bekannt, dass eine neoadjuvante ILP in Kombination mit einer postoperativen adjuvanten Strahlentherapie zu einer erhöhten Langzeittoxizität mit Bewegungseinschränkung oder zu Knochenbrüchen führen kann [16]. Da der zusätzliche Nutzen einer adjuvanten Radiotherapie nach neoadjuvanter ILP unklar ist, sind einige Autoren in bestimmten klinischen Situationen (tumorfreien Absetzungsrandern und komplettes Ansprechen auf die ILP) dafür, auf eine perkutane adjuvante Strahlentherapie zu verzichten, um so die Toxizität zu reduzieren [10].

Etwa 15 Minuten nach der Anwendung des rh TNF- α wird das Chemotherapeutikum Melphalan in den Perfusionskreislauf gegeben

Zunächst werden die großen Leitgefäße einer Extremität (z. B. A. und V. iliaca externa) operativ freigelegt, mit einem venösen und einem arteriellen Katheter kanüliert und an eine externe Zirkulationseinrichtung (Perfusionsmaschine) angeschlossen. Dabei wird im Prinzip nach wie vor in der Methode vorgegangen, die in der Originalpublikation von Creech



Abbildung 1 Lokal fortgeschrittenes High-grade-Sarkomrezidiv am proximalen Oberschenkel mit Knochenkontakt und Gefäßummauerung (Typ I nach Schwarzbach, Befall der arteriellen und venösen Femoralgefäße). Dargestellt ist der intraoperative Befund vor der iliakalen Extremitätenperfusion.



Abbildung 2 Wickeln der distalen Extremität mit einer elastischen Gummibinde zur Hautprotektion während der Extremitätenperfusion.

et al. 1958 beschrieben wurde [1]. In Abhängigkeit von der Höhe der arteriellen und venösen Kanülierung wird danach entweder eine pneumatische Blutsperre oder aber ein Tourniquet (Silikonschlauch) zur Abkopplung der Extremität vom Blutkreislauf des Körpers verwendet. Nach der Extremitätenisolation durch eine Blutsperre oder ein Tourniquet erfolgt eine in sich geschlossene Blutzirkulation der Extremität durch die Perfusionsmaschine. Das Perfusat wird über einen Wärmetauscher erwärmt und damit eine milde Hyperthermie in der Extremität erzeugt (Temperaturen von 38 bis 39,5 °C). Das Perfusat wird dabei oxygeniert. Anschließend erfolgt ein nuklearmedizinisches Leck-Monitoring, bei dem mit einer Gamma-Kamera die Aktivität über dem Herz gemessen wird. Die Applikation von radioaktiv markierten Erythrozyten, die in einem festgelegten Verhältnis in den Systemkreislauf und in den Extremitätenkreislauf gegeben werden, ermöglicht es, mit einer hohen Sensitivität eine sichere Abkopplung der Extremität zu überwachen. Dieses nuklearmedizinische Leck-Monitoring erfolgt kontinuierlich während der gesamten ILP. In der Regel wird nach Erreichen einer stabilen Perfusion ohne Nachweis eines systemischen Lecks oder nur eines geringen systemischen Lecks zunächst das rh TNF- α in den Zirkulationskreislauf gegeben. Etwa 15 Minuten nach der Anwendung des rh TNF- α wird dann das Chemotherapeutikum Melphalan in den Perfusionskreislauf gegeben. Die Gesamtperfusion wird in der Regel über 90 Minuten durchgeführt [4, 5]. Nach Beendigung der Extremitätenperfusion wird das gesamte Perfusat verworfen und die Extremität mit mehreren Litern physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen. Die Blutgefäße werden schließlich durch Direktnaht wieder verschlossen und das Bein nachfolgend mit der körpereigenen Blutzirkulation verbunden. Anschließend wird der Patient in der Regel für 24 bis 48 Stunden auf einer Intensivstation überwacht.

TNF- α und Melphalan zeigen einen starken synergistischen Antitumoreffekt bei Patienten mit Weichgewebesarkomen

In der Regel wird rh TNF-alpha in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Melphalan angewendet. Melphalan ist ein Alkylans. Bei der Extremitätenperfusion wird die Medikamentenanwendung unter hyperthermen Bedingungen durchgeführt. Melphalan wird in einer Dosierung von bis zu 100 Milligramm in den Extremitätenkreislauf gegeben (10 bis 13 mg der perfundierten Extremität). TNF- α ist ein Zytokin, das als Mediator wirkt, der einen starken systemischen Entzündungsreiz mit ausgeprägter hämodynamischer Wirksamkeit ausüben kann. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass dieses rh TNF- α eine direkte und eine indirekte Antitumorwirkung ausübt [17]. TNF- α und Melphalan zeigen dabei einen starken synergistischen Antitumoreffekt bei Patienten mit Weichgewebesarkomen. Es wurde gezeigt, dass rh TNF- α zu einer erhöhten Permeabilität (Durchgängigkeit) der Blutgefäße führt [18] und etwa eine sechsfach erhöhte Aufnahme des Melphalans in den Tumor bewirkt [19]. Klinische Untersuchungen dokumentieren, dass Gefäßdarstellungen nach der TNF- α /Melphalan ILP zu einer Zerstörung der kleinen Tumorblutgefäße führen [20]. Des Weiteren führt die Hyperthermie, unter der die Medikamente angewendet werden, zu einer vermehrten Wirksamkeit. Es handelt sich hierbei um eine sogenannte thermale Chemosensitivierung. Auf der anderen Seite wird gerade die Erwärmung der Extremität bei der Extremitätenperfusion als Mitauslöser von Komplikationen betrachtet. Dermale Komplikationen (Rötung und Blasenbildung), Gewebnekrosen und Kompartmentsynndrome bis hin zur Amputation wurden beschrieben. Daher führen die meisten Perfusionszentren heutzutage eine milde Hyperthermie mit besonderen Augenmerk auf der Temperatur im Tumor und in der Muskulatur der Extremität durch. Hierzu werden während der Extremitätenperfusion Temperatursonden in den Tumor selbst sowie auf Tumorthöhe in die normale Muskulatur eingebracht.

Bei systemischem Übertritt von rh TNF- α wurden Organkomplikationen bis hin zu Kreislaufreaktionen vergleichbar dem septischen Schock beobachtet

Die nach der Extremitätenperfusion üblicherweise auftretenden lokalen Komplikationen werden seit 1982 nach Wieberdink klassifiziert [21]. Grad I umfasst keine subjektive oder objektive Reaktion der Extremität. Grad II ist charakterisiert von einem leichten Ödem oder Exanthem. Grad III zeigt ein ausgeprägtes Exanthem und/oder ein Ödem mit Blasenbildung und mäßiger Bewegungseinschränkung. Grad IV zeigt eine ausgeprägte Epidermolyse und tiefe Gewebeschädigung mit permanentem Funktionsverlust oder ein Kompartment-

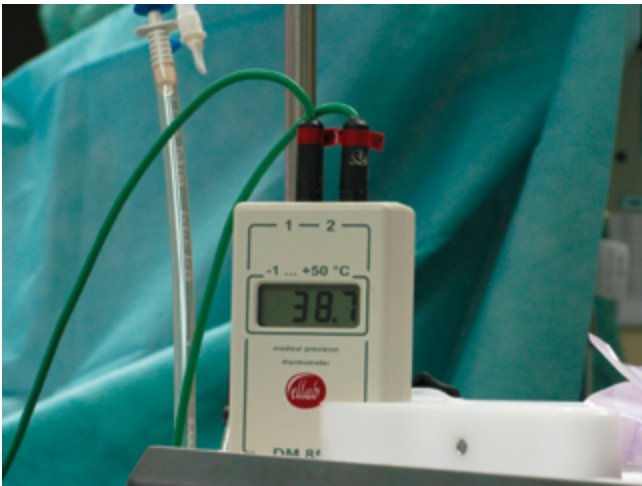


Abbildung 3 Anzeige des Temperaturmessgerätes zur kontinuierlichen Temperaturmessung während der Extremitätenperfusion (Messung im Tumor und Messung im Muskel/Subkutangewebe).



Abbildung 4 Kontinuierliches nuklearmedizinisches Leck-Monitoring während der Extremitätenperfusion.

syndrom. Grad V umfasst eine Extremitätenschädigung, die eine Amputation erforderlich macht. Bei systemischem Übertritt von rh TNF- α wurden Organkomplikationen bis hin zu Kreislaufreaktionen vergleichbar dem septischen Schock beobachtet. Vaskuläre Morbiditäten umfassen Thrombose, Embolie, Ischämie und die Gefäßperforation bei der Katheter-einlage. Neurologische Ausfälle (motorisch oder sensorisch) sowie eine Zugangsmorbidität (Wundinfekt, Wunddehiszenz, Hautnekrose) wurde beschrieben [2].

Am Sarkomzentrum Frankfurt Höchst wurde seit August 2010 in 46 Fällen mit der ILP therapiert

Am Sarkomzentrum Frankfurt Höchst wurden zwischen August 2010 und August 2016 insgesamt 385 konsekutive Sarkomoperationen durchgeführt. 242 (65%) dieser Operationen entfielen auf primäre Weichgewebesarkome, 55 (14%)

auf Lokalrezidive und 106 (21 %) auf Metastasen. Bei den Sarkomlokalisationen lagen die Extremitäten an erster Stelle (46%), gefolgt vom Bauchraum (29%), dem Stamm (15%) und dem Retroperitoneum (9%). Unter den multimodalen Therapiemodalitäten fand sich in 14 Prozent der Fälle eine neoadjuvante perkutane Strahlentherapie, in 11 Prozent der Fälle eine neoadjuvante systemische Chemotherapie, in zehn Prozent der Fälle eine neoadjuvante isolierte hypertherme Extremitätenperfusion, in 16 Prozent eine adjuvante perkutane Strahlentherapie und in 17 Prozent eine adjuvante Chemotherapie. Bis zur Manuskripteinreichung erfolgten insgesamt 46 isolierte hypertherme Extremitätenperfusionsen am Sarkomzentrum Frankfurt Höchst. Die Indikation bestand zu 65 Prozent neoadjuvant bei Primärtumoren und in 20 Prozent bei Lokalrezidiven. In 28 Prozent der Fälle wurde unter palliativer Therapieintention entweder eine lokalisierte Tumormanifestation, eine lokalisierte Tumormanifestation mit synchroner Fernmetastasierung oder ein regional metastasiertes Tumorstadium behandelt. In der Verteilung der histopathologischen Subtypen zeigte sich ein weites Spektrum. Liposarkome und Leiomyosarkome wurden jeweils sechs Prozent der Fälle behandelt. Undifferenzierte pleomorphe Sarkome (UPS) und Not Otherwise Specified Sarkome (NOS) fand sich in insgesamt 30 Prozent der Fälle. Weitere seltenere histopathologi-

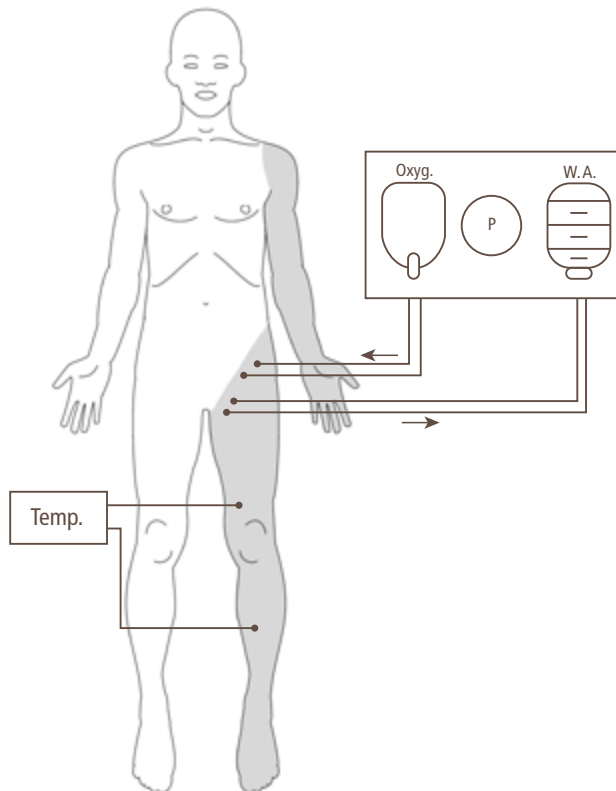


Abbildung 5 Schematische Darstellung der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion mit Perfusionskreislauf und Abkoppelung der Extremität vom Körperblutfluss.

sche Subtypen waren Angiosarkome (9%), Rhabdomyosarkome (7%), Fibrosarkome (11%), Synovialsarkome (9%) und sonstige Sarkome/maligne Melanome (jeweils 11%).

Eine Krankenhausletalität nach Extremitätenperfusion wurde an der eigenen Klinik nicht beobachtet

Entsprechend der Wieberdink-Klassifikation lagen nach der ILP klinisch zumeist keine Perfusionsreaktionen (Grad 1, 31%) oder milde bis moderate Perfusionsreaktionen (Grad 2, 50% und Grad 3, 11%) ohne Reinterventionsbedarf vor. Die höhergradigen Grad-4-Reaktionen wurden in vier Prozent der Fälle beobachtet. In einem Fall kam es zu einer Medikamentenbedingten gravierenden Komplikation mit Muskelnekrose und konsekutivem Kompartmentsyndrom (Wieberdink Grad 4 im Verlauf Grad 5 Toxizität, 2,2%). Reoperiert wurde insgesamt in 6,5 Prozent der Fälle. Reoperationen erfolgten einmal aufgrund der genannten Muskelnekrose (Kompartmentspaltung/Amputation), einmal infolge einer Nachblutung (Hämatomausräumung) und in einem Fall infolge einer Ischämie (Thrombektomie). Eine Krankenhausletalität nach Extremitätenperfusion wurde in unserem Patientengut nicht beobachtet.

Die Ansprechraten sind wesentlich besser einzustufen als bei der neoadjuvanten Strahlentherapie oder der neoadjuvanten Systemtherapie

Für dieses Vorgehen konnte in einer europäischen Multi-zenterstudie gezeigt werden, dass eine Tumorsektion mit Gliedmaßenhalt nach TNF- α /Melphalan ILP bei 82 Prozent der Fälle möglich war [5]. Andere Studien zeigten ähnliche Extremitätenenerhaltungsraten [22–26, 28, 34]. Histopathologisch finden sich zum Teil ausgedehnte Tumornekrosen nach der Extremitätenperfusion [27, 28]. Dabei ist einschränkend darauf hinzuweisen, dass insbesondere bei großen Weichgewebesarkomen spontane Nekroseareale mit zum Teil erheblichen Ausmaß angetroffen werden. Diese Areale zeigen sich in präoperativen PET-Untersuchungen zumeist als hypometabole Regionen [29–31] und werden in den Resektaten auch ohne Vortherapie immer wieder beschrieben [32]. Wenn man insbesondere die große Gruppe der Liposarkome betrachtet, zeigen sich vergleichbare prozentuale Tumorreduktionen nach ILP mit TNF- α /Melphalan zu anderen Subtypen [8]. Dabei scheinen jedoch atypische lipomatöse Tumoren (ALT) weniger gut auf die TNF- α /Melphalan ILP anzusprechen. Myxoide Liposarkome hingegen zeigten dabei in einer numerisch sehr eingeschränkten Untersuchung ein tendenziell besseres Ansprechen als andere Liposarkome [8]. Aufgrund der besonderen molekularbiologischen Charakteristika des myxoiden Liposarkoms (chromosomale Translokation mit dem FUS/CHOP Fusionsgen) und der daraus re-

In Kürze Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit rh TNF- α und Melphalan unter milder Hyperthermie zeigt hohe Ansprechraten. Dieses Verfahren ist in der Regel bei lokal fortgeschrittenen Extremitätensarkomen möglich. Die Extremitätenperfusion ist unseres Erachtens ein wichtiges therapeutisches Instrument, um in schwierigen Therapiekonstellationen eine „individualisierte“ optimale Tumorthherapie durchzuführen. Die guten Ergebnisse am Sarkomzentrum Frankfurt Höchst und die Ergebnisse anderer Europäischer Sarkomzentren sprechen für die Anwendung dieser Therapiemodalität.

sultierenden onkogenen bzw. tumorigenen Eigenschaften ist diese Frage klinisch interessant [29]. Betrachtet man die Ergebnisse der Literatur, so findet sich im Gesamtkollektiv der Weichgewebesarkome ein partielles Ansprechen in bis zu der Hälfte der Fälle. Komplettes Ansprechen variiert in den Studien und wird bis zu 47 Prozent angegeben [5, 6, 16, 22–26, 28]. Aufgrund dieser Studienergebnisse wird eine Gesamtansprechraten (Response) von über 90 Prozent konstatiert. Diese Ansprechraten sind wesentlich besser einzustufen als bei der neoadjuvanten Strahlentherapie oder der neoadjuvanten Systemtherapie.

Betrachtet man das Gesamtüberleben, so findet sich in einer der größten Studien aus Rotterdam ein tumorfreies Fünfjahres-Überleben von 73 Prozent nach isolierter hyperthermer Extremitätenperfusion und konsekutiver Tumorsektion [35]. Eine andere Arbeitsgruppe berichtet ein vergleichbares Fünfjahres-Überleben von 87 Prozent [34]. Das metastasensfreie Überleben fällt deutlich niedriger aus und reflektiert die Tatsache, dass Patienten, die für eine ILP selektiert werden, überwiegend Sarkome mit hohem Risikoprofil aufweisen [10, 26]. Zumeist handelt es sich um große Sarkome, die eine aggressive Tumorbilologie aufweisen und entweder primär eine Extremitätenamputation erfordern oder eine ausgedehnte mutilierende Operation. Damit sind diese Ergebnisse nur bedingt mit anderen Studien vergleichbar, bei denen die Strahlentherapie als neoadjuvante Therapiemodalität an den Extremitäten eingesetzt wird. Zudem ist zu beachten, dass Tumoren mit einer aggressiven Tumorbilologie (High-grade-Sarkome) in 30 bis 50 Prozent der Fälle systemische Tumormanifestationen entwickeln. Daher werden große Bemühungen unternommen, um die Systemkontrolle bei Hochrisikokonstellationen zu verbessern. ■■■

Literatur

1. Creech O Jr., Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN (1958) Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 148: 616–632
2. Schwarzbach MHM, Lehnert T, Willeke F, et al (1996) Ergebnisse der isolierten hyperthermen Extremitätenperfusion bei Weichteilsarkomen im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes. *Chirurg* 67: 1237–1243

3. Verhoef C, Wilt, JHW, Grünhagen, DJ, et al (2007) Isolated limb perfusion with melphalan and TNF- α in the treatment of extremity sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 8: 417-427
4. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, et al (1992) High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol* 10: 52-60
5. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, et al (1996) Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with local advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 224: 756-764
6. Bonvalot S, Gronchi A (2011) ILP and RT: the study that will never be. *Ann Surg Oncol* 18: 303-305
7. Podleska LE, Taeger G, Steinau H-U (2013) Die isolierte Extremitätenperfusion. Lokales Therapieverfahren bei „inoperablen“ Weichgewebesarkomen und ausgedehnten malignen Melanomen. *CHAZ* 14: 255-258
8. Podleska LE, Schwindenhammer B, Grabellus F, et al (2017) Isolierte Extremitätenperfusionsen bei Liposarkomen: Histopathologisches Ansprechen und Subgruppenanalyse nach TNF-Melphalan-ILP. *Chirurg* [Epub ahead of print]
9. Eggermont AM (2003) Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 83: 371-384
10. Jakob J, Hohenberger P (2016) Role of isolated limb perfusion with recombinant Human Tumor Necrosis Factor alpha and Melphalan in locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 122: 2624-2632
11. Schwarzbach MHM, Hormann Y, Hinz U, et al (2005) Results of limb-sparing surgery with vascular replacement for soft tissue sarcoma in the lower extremity. *J Vasc Surg* 42: 88-96
12. Grabellus F, Podleska LE, Sheu SY, et al (2013) Neoadjuvant treatment improves capsular integrity and the width of the fibrous capsule of high-grade soft-tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol* 39: 61-67
13. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, et al (1993) Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer* 72: 1230-1238
14. Stojadinovic A, Leung D, Hoos A, et al (2002) Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 235: 424-434
15. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH (1985) Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 55: 2659-2667
16. Hoven-Gondrie ML, Thijssens KM, Geertzen JH, et al (2008) Isolated limb perfusions and external beam radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremity: long-term effects on normal tissue according to the LENT-SOMA scoring system. *Ann Surg Oncol* 15: 1502-1510
17. Lenk H, Tanneberger S, Muller U, et al (1989) Phase II clinical trial of high-dose recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Chemother Pharmacol* 24: 391-392
18. Folli S, Pelegrin A, Chalandon Y, et al (1993) Tumor-necrosis factor can enhance radio-antibody uptake in human colon carcinoma xenografts by increasing vascular permeability. *Int J Cancer* 53: 829-836
19. De Wilt JH, ten Hagen TL, de Boeck G, et al (2000) Tumor necrosis factor alpha increases melphalan concentration in tumour tissue after isolated limb perfusion. *Br J Cancer* 82: 1000-1003
20. Ruegg C, Yilmaz A, Bieler G, et al (1998) Evidence for the involvement of endothelial cell integrin alpha V beta 3 in the disruption of the tumor vasculature induced by TNF and IFN-gamma. *Nat Med* 4: 404-414
21. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, et al (1982) Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18: 905-910
22. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, et al (2005) Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol* 16: 1061-1068
23. Pennacchioli E, Deraco M, Mariani L, et al (2007) Advanced extremity soft tissue sarcoma: prognostic effect of isolated limb perfusion in a series of 88 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 14: 553-559
24. Rastrelli M, Campana LG, Valpione S, et al (2016) Hyperthermic isolated limb perfusion in local advanced limb soft tissue sarcoma: a 24-year single-centre experience. *Int J Hyperthermia* 32: 165-172
25. Cherix S, Speiser M, Matter M, et al (2008) 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. *J Surg Oncol* 98: 148-155
26. Jakob J, Tunn PU, Hayes AJ, et al (2014) Oncological outcome of primary non-metastatic soft tissue sarcoma treated by neoadjuvant isolated limb perfusion and tumor resection. *J Surg Oncol* 109: 786-790
27. Schwindenhammer B, Podleska LE, Kutritz A, et al (2013) The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF-alpha: a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J Surg Oncol* 11: 185
28. Grabellus F, Kraft C, Sheu-Grabellus SY, et al (2011) Tumor vascularization and histopathologic regression of soft tissue sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan. *J Surg Oncol* 103: 371-379
29. Schwarzbach MHM, Hinz U, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al (2005) Prognostic significance of preoperative [18-F] fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging in patients with resectable soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 241: 286-294
30. Schwarzbach MHM, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, et al (2000) Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 231: 380-386
31. Schwarzbach MHM, Dimitrakopoulou-Strauss A, Mechtersheimer G, et al (2001) Prospective assessment of masses suspicious for liposarcomas by fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET). *Anticancer Res* 21: 3609-3614
32. Enzinger FM, Weiss SW (1995) *Soft tissue tumors*, 3rd ed. Mosby, St Louis
33. Schwarzbach MH, Koesters R, Germann A, et al (2004) Comparable transforming capacities and differential gene expression patterns of variant FUS/CHOP fusion transcripts derived from soft tissue liposarcomas. *Oncogene* 23: 6798-6805
34. Hoven-Gondrie ML, Bastiaabbet E, van Ginkel RJ, et al (2011) TNF dose reduction and shortening of duration of isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma of the extremities is safe and effective in terms of long-term patient outcome. *J Surg Oncol* 103: 648-655
35. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN, et al (2011) Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 29: 4036-4044

Prof. Dr. med. Matthias H.M. Schwarzbach
 Chirurgische Klinik und Sarkomzentrum, Klinikum Frankfurt Höchst
 Gotenstraße 6-8
 65929 Frankfurt/Main
 ✉ matthias.schwarzbach@klinikumfrankfurt.de
 🌐 www.klinikum-frankfurt.de
 🌐 www.sarkom-frankfurt.de
 🌐 www.daslebenshaus.org