

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 63

Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen

Abschlussbericht

Auftrag N05-03D
Version 1.0
Stand: 17.09.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03D

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Telefon: 0221-35685-0

Fax: 0221-35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Es waren 2 externe Sachverständige an der Vorberichtserstellung beteiligt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Absatz 3 Nummer 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und des externen Reviewers zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige an der Berichtserstellung unmittelbar beteiligt:

- Tatjana Burkhardt-Hammer, Salzgitter
- weiterer Sachverständiger (keine Zustimmung zur Veröffentlichung des Namens)

Externes Review des Vorberichts:

- PD Dr. Bernd Kasper, Universitätsklinikum Heidelberg

Kurzfassung

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *Weichteilsarkomen* hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Transplantation.

Methoden

Population

Die WHO-Klassifikation der Weichteiltumoren *World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of Soft Tissue* aus dem Jahr 2002 wurde als Grundlage für den Ein- und Ausschluss von Diagnosen in den beziehungsweise aus dem vorliegenden Bericht verwendet. In der WHO-Klassifikation wurden die ossären und die nichtossären Formen der Ewing-Sarkom-Familie noch getrennt behandelt. Seitdem die engen genetischen Beziehungen der Tumoren dieser Familie bekannt sind, werden diese gemeinsam betrachtet. Dies wurde auch für den vorliegenden Bericht übernommen und alle Diagnosen der Ewing-Sarkom-Familie wurden, wie im Berichtsplan beschrieben und abweichend von der WHO-Klassifikation, ausgeschlossen.

Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (beispielsweise therapieassoziierte Mortalität, Sekundärneoplasien) und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Studientypen und Studiencharakteristika

Die gesamte Evidenz aus klinischen Beschreibungen – auch unter Berücksichtigung von Fallberichten – wurde evaluiert, da die Vorrecherche erkennen ließ, dass die Anzahl der Studien mit klinischen Daten zur autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* gering war. Studien mit aggregierten Daten wurden berücksichtigt, wenn der Anteil der eingeschlossenen *Weichteilsarkome* mindestens 80 % der ausgewerteten Studienteilnehmer betrug oder eine separate Analyse für Patienten mit *Weichteilsarkomen* durchgeführt wurde. Häufig konnten aggregierte Daten nicht berücksichtigt werden, weil sie auf einer Vermischung der eingeschlossenen *Weichteilsarkome* mit anderen soliden Tumoren basierten. Sofern die Ergebnisse einzelner Patienten (Individualdaten) angegeben waren, wurden diese in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Informationsbeschaffung und Identifizierung relevanter Studien

Quellen für die Informationsbeschaffung waren bibliografische Datenbanken (MEDLINE/Ovid, EMBASE/Ovid, Cochrane Library/Wiley), online zugängliche Studienregister, Literaturverzeichnisse, Unterlagen des G-BA und Kontaktaufnahmen zu verschiedenen Institutionen Fachgesellschaften und Studiengruppen. Die letzte bibliographische Recherche wurde am 29.05.2009 mit einer im Unterschied zu den vorherigen Recherchen verbreiterten Suchstrategie durchgeführt.

Bewertung der Studienqualität

Die Qualität der Studien mit Vergleichsgruppe und die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden anhand der Vergleichbarkeit der Patienten- und Behandlungseigenschaften der beiden Gruppen, der Art der Zuteilung der Patienten zu den Gruppen und des Umfangs und der Genauigkeit der Angaben beschrieben und bewertet. Die Bewertung der übrigen Studien ohne Vergleichsgruppe beschränkte sich auf die Beschreibung der Studieneigenschaften. In den Studien mit Individualdaten wurden die Bedingungen überprüft, die Voraussetzungen für eine Berücksichtigung zur Durchführung einer gepoolten Überlebenszeitanalyse waren.

Informationssynthese

Die Ergebnisse zum *Rhabdomyosarkom* konnten für diese einzelne Diagnose separat dargestellt werden. Der Datenumfang für die jeweiligen anderen Diagnosen war für eine diagnosespezifische Berichterstattung nicht ausreichend. Daher wurden die Daten der restlichen Diagnosen unter dem Begriff *sonstige Weichteilsarkome* zusammengefasst.

Folgende Voraussetzungen mussten für die Aufnahme von Ergebnissen in die Nutzenbewertung erfüllt sein:

1. Bei aggregierten Daten musste ein Schätzwert für das Gesamtüberleben oder für das ereignisfreie Überleben beziehungsweise für einen vergleichbaren Endpunkt (progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben) angegeben sein. In einigen Studien waren auch Patienten mit anderen Entitäten eingeschlossen. In diesen Fällen musste der Anteil der Patienten mit den im Bericht eingeschlossenen Diagnosen mindestens 80 % betragen oder die Therapieergebnisse mussten der Gruppe der Patienten mit *Weichteilsarkomen* eindeutig zuzuordnen sein.
2. Bei Individualdaten wurde ein Schätzwert für das Gesamtüberleben anhand einer gepoolten Überlebenszeitanalyse berechnet. Voraussetzung für den Einschluss der Daten war, dass Informationen zum Überleben oder Nichtüberleben einzelner Patienten ebenso wie der Zeitpunkt der jeweiligen Beobachtung angegeben waren. Weiterhin musste der

Beginn des Follow-up für alle relevanten Patienten eindeutig dem Zeitpunkt der Transplantation oder der Hochdosischemotherapie zugeordnet werden können.

Ergebnisse

Rechercheergebnis und Studiendesign

Insgesamt wurden 105 Studien in die Bewertung einbezogen. Lediglich 5 Studien hatten ein vergleichendes, jedoch nicht randomisiertes Studiendesign. Die übrigen 100 Studien waren Fallserien beziehungsweise Einzelfallbeschreibungen.

Rhabdomyosarkom

Die Ergebnisse zur Diagnose *Rhabdomyosarkom* basierten auf 63 Studien mit 652 Patienten (465 Transplantierte), darunter 4 vergleichende Studien; die übrigen 59 Studien bestanden aus Fallserien beziehungsweise Fallbeschreibungen. Es wurden mehrheitlich Kinder und junge Erwachsene untersucht.

Eine vergleichende Studie, in der Hochrisikopatienten untersucht wurden, hatte ein prospektives Studiendesign [Klingebiel T. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(4): 739-745.]. Der Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant und wurde für die Transplantierten vs. Nichttransplantierten nach 3 Jahren auf 22 % vs. 55 % beziehungsweise nach 5 Jahren auf 15 % vs. 52 % geschätzt. Eine weitere vergleichende Studie, in der ebenfalls Hochrisikopatienten untersucht wurden, hatte ein retrospektives Studiendesign und basierte auf einer Fragebogenerhebung [Hosoi H. *Int J Clin Oncol* 2007; 12(2): 137-145.]. Der Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den Behandlungsgruppen war auch statistisch signifikant und wurde für Transplantierte vs. Nichttransplantierte nach 3 Jahren auf 53 % vs. 18 % geschätzt. Schätzwerte nach 5 Jahren waren nicht extrahierbar. Beide Studien haben ein hohes Verzerrungspotenzial, was im Wesentlichen auf einer nicht zufälligen Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen beruht. Aufgrund dessen ist die Ergebnissicherheit beider Studien generell infrage zu stellen. Die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse sind nicht unmittelbar erklärbar, zu beachten sind insbesondere die unterschiedlichen Therapieregime in den beiden Studien. In 2 weiteren vergleichenden Studien mit ebenfalls hohem Verzerrungspotential waren die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

Die Schätzwerte der Studien ohne Vergleichsgruppe waren mit den oben angegebenen Ergebnissen vergleichbar, wobei eine große Spannweite zu beobachten war. Die eigene Berechnung anhand der Individualdaten ergab nach 3 Jahren 35 % (95 %-Konfidenzintervall 23 bis 47) und nach 5 Jahren 27 % (95 %-Konfidenzintervall 15 bis 41), wobei lediglich 42 % (79 von 187 Patienten) der in den Bericht einbezogenen Patienten für die Schätzung in einer gepoolten Überlebenszeitanalyse geeignet waren.

Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 15 transplantierte Patienten in 16 Studien, sekundäre Neoplasien für 3 transplantierte Patienten in 4 Studien angegeben. Angaben zur Toxizität fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. Aufgrund der geringen Anzahl analysierbarer Daten war eine Beurteilung der Toxizität nicht möglich. Eine Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Sonstige Weichteilsarkome

Die Ergebnisse zur Diagnosegruppe der *sonstigen Weichteilsarkome* basieren auf 54 Studien mit 288 Patienten (219 Transplantierte). Eine Studie war als vergleichende Untersuchung angelegt [Ivanova NM. Vestn Ross Akad Med Nauk 2007; (10): 26-32.], die übrigen 53 Studien waren Fallserien beziehungsweise Fallbeschreibungen. In den Studien zu *sonstigen Weichteilsarkomen* wurden mehrheitlich Erwachsene untersucht.

In der einzigen vergleichenden Studie wurde für das Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied beschrieben. Das Gesamtüberleben wurde für die Transplantierten vs. Nichttransplantierten nach 2 Jahren auf $62 \% \pm 9,5 \%$ vs. $23 \% \pm 5,1 \%$ geschätzt. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass diese vergleichende Studie aufgrund einer lückenhaften Darstellung von Methoden und Ergebnissen ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist.

In den Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten) betragen die entsprechenden Schätzwerte zum Gesamtüberleben von Transplantierten nach 2 Jahren 20 %, 52 % und 64 %. Die eigene Berechnung anhand der Individualdaten von Transplantierten ergab nach 2 Jahren 47 % (95 %-Konfidenzintervall 31 bis 61), wobei lediglich 42 % (52 von 124 Patienten) der in den Bericht einbezogenen Patienten für die Schätzung in einer gepoolten Überlebenszeitanalyse geeignet waren.

Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 11 Patienten in 8 Studien, sekundäre Neoplasien für 1 Patienten in 1 Studie angegeben. Auch für die *sonstigen Weichteilsarkome* fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien Angaben zur Toxizität. Aufgrund der geringen analysierbaren Daten war eine Beurteilung nicht möglich. Auswertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nicht identifiziert werden.

Gesamtbewertung

Das Verzerrungspotential aller Studien ist durch das Design oder die Studienqualität bedingt als hoch einzustufen. Die Ergebnisse zwischen einer prospektiven und einer retrospektiven vergleichenden Studie zum *Rhabdomyosarkom* widersprechen sich. Aus den vergleichenden Studien lassen sich keine belastbaren Ergebnisse ableiten und der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *Weichteilsarkomen* ist nicht beurteilbar.

Fazit

Die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des vorliegenden Berichts verfügbare Evidenz reicht nicht aus, um einen möglichen zusätzlichen Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* ableiten zu können. Somit existiert gegenwärtig weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen (zusätzlichen) Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen*.

Außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit eine Anwendung der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *Weichteilsarkomen* nicht vertretbar. Unter „kontrollierten klinischen Studien“ sind dabei auch nicht randomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich – zum Beispiel durch die Minimierung eines Selektionsbias – geschaffen werden. Im Sinne der Patienten ist dringend eine wesentliche Verbesserung der Datenlage einschließlich einer obligaten Publikation der Ergebnisse erforderlich. Falls die Transplantation zum Einsatz kommen soll, ist eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage erforderlich.

Schlagwörter: autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation, Hochdosistherapie, Weichteilsarkome, Rhabdomyosarkom, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xiii
Abkürzungsverzeichnis	xiv
1 Hintergrund	1
1.1 Klassifikation	1
1.2 Epidemiologie, anatomische Verteilung und Ätiologie	2
1.3 Symptome	2
1.4 Prognostische Faktoren	3
1.5 Therapie	6
2 Ziele der Untersuchung	10
3 Projektablauf	11
3.1 Verlauf des Projekts	11
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	11
4 Methoden	13
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	13
4.1.1 Population.....	13
4.1.2 Prüfintervention und Vergleichsbehandlung.....	13
4.1.3 Zielgrößen.....	14
4.1.4 Studientypen	14
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	14
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien.....	15
4.2 Informationsbeschaffung	15
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	16
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	17
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	17
4.2.3.1 Titel- und Abstractscreening	17
4.2.3.2 Überprüfung potenziell relevanter Vollpublikationen	17
4.2.3.3 Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen	17
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	18
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	18

4.3	Informationsbewertung	18
4.3.1	Datenextraktion	18
4.3.2	Bewertung der Studien- und Publikationsqualität	18
4.4	Informationssynthese und -analyse	19
4.4.1	Charakterisierung der Studien	19
4.4.2	Meta-Analyse	19
4.4.2.1	Studien mit Vergleichsgruppe	19
4.4.2.2	Studien ohne Vergleichsgruppe	20
4.4.3	Sensitivitätsanalyse	20
4.4.4	Subgruppenanalyse	20
4.4.4.1	Studien mit Vergleichsgruppe	21
4.4.4.2	Studien ohne Vergleichsgruppe	21
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	21
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts	21
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts	22
5	Ergebnisse	23
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	23
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	23
5.1.2	Studienregister	26
5.1.3	Anfrage an Institutionen	26
5.1.4	Anfrage an Autoren	27
5.1.5	Informationen aus der Anhörung	27
5.1.6	Resultierender Studienpool	27
5.2	Überblick über die eingeschlossenen Studien	31
5.3	Rhabdomyosarkom	41
5.3.1	Studiencharakteristika	41
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	41
5.3.1.1.1	Studien mit Vergleichsgruppe	41
5.3.1.1.2	Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)	43
5.3.1.1.3	Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten)	43
5.3.1.2	Studien- und Publikationsqualität	44
5.3.2	Ergebnisse nach Zielgrößen	47
5.3.2.1	Studien mit Vergleichsgruppe	47
5.3.2.1.1	Gesamtüberleben	47
5.3.2.1.2	Ereignisfreies Überleben	48

5.3.2.1.3	Therapieassoziierte Todesfälle	48
5.3.2.1.4	Sekundäre Neoplasien	49
5.3.2.1.5	Toxizität Grad 3 bis 4.....	49
5.3.2.2	Studien ohne Vergleichsgruppe	49
5.3.2.2.1	Gesamtüberleben	49
5.3.2.2.2	Ereignisfreies Überleben	50
5.3.2.2.3	Therapieassoziierte Todesfälle	50
5.3.2.2.4	Sekundäre Neoplasien	50
5.3.2.2.5	Toxizität Grad 3 bis 4.....	51
5.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	51
5.3.3	Zusammenfassung zum Rhabdomyosarkom	60
5.4	Sonstige Weichteilsarkome.....	62
5.4.1	Studiencharakteristika	62
5.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	62
5.4.1.1.1	Studien mit Vergleichsgruppe	62
5.4.1.1.2	Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)	62
5.4.1.1.3	Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten).....	62
5.4.1.2	Studien- und Publikationsqualität	62
5.4.2	Ergebnisse nach Zielgrößen	64
5.4.2.1	Studien mit Vergleichsgruppe	64
5.4.2.1.1	Gesamtüberleben	64
5.4.2.1.2	Ereignisfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen.....	64
5.4.2.1.3	Therapieassoziierte Todesfälle	64
5.4.2.1.4	Sekundäre Neoplasien	64
5.4.2.1.5	Toxizität Grad 3 bis 4.....	64
5.4.2.2	Studien ohne Vergleichsgruppe	64
5.4.2.2.1	Gesamtüberleben	64
5.4.2.2.2	Progressionsfreies Überleben	65
5.4.2.2.3	Therapieassoziierte Todesfälle	65
5.4.2.2.4	Sekundäre Neoplasien	65
5.4.2.2.5	Toxizität Grad 3 bis 4.....	65
5.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	66
5.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zu sonstigen Weichteilsarkomen	72
5.5	Subgruppenanalysen.....	73
5.6	Zusammenfassung.....	74

6	Diskussion	77
6.1	Hauptergebnisse	77
6.2	Mögliche Verzerrung der Studienergebnisse zum Rhabdomyosarkom	77
6.3	Evidenzlage	78
6.4	Stärken	79
6.5	Limitationen	80
6.6	Ergebnisse aus Übersichtsarbeiten für Nichttransplantierte.....	80
6.7	Unerwünschte Ereignisse	81
6.8	Schlussfolgerungen aktueller Übersichtsarbeiten.....	83
7	Fazit	85
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	86
9	Literatur.....	95
	Anhang A: Suchstrategien.....	111
	Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien.....	121
	Anhang C: Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten	151
	Anhang D: Einschluss / Ausschluss von Diagnosen	159
	Anhang E: Autorenkontakte	164
	Anhang F: Sprachübersetzungen für 21 Publikationen	170
	Anhang G: Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	175

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM: Klinische Klassifikation der malignen Tumoren der Weichteile.....	4
Tabelle 2: TNM: Stadiengruppierung für maligne Tumoren der Weichteile.....	5
Tabelle 3: IRSG: Klassifikation für das <i>Rhabdomyosarkom</i>	5
Tabelle 4: Definition der Patienten mit <i>Weichteilsarkomen</i> und einem hohen Mortalitätsrisiko	6
Tabelle 5: WHO- und RECIST-Kriterien für die Bewertung des Tumoransprechens	8
Tabelle 6: Vergleich der Prüflintervention mit der potenziellen Vergleichsbehandlung.....	14
Tabelle 7: Einschlusskriterien	15
Tabelle 8: Ausschlusskriterien	15
Tabelle 9: Quellen für die Informationsbeschaffung	16
Tabelle 10: In die Bewertung eingeschlossene Studien.....	28
Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften.....	33
Tabelle 12: Studiencharakteristika der 4 vergleichenden Studien zum <i>Rhabdomyosarkom</i>	46
Tabelle 13: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit <i>Rhabdomyosarkom</i>	52
Tabelle 14: Patienten unter Risiko zur Abbildung 3	56
Tabelle 15: Therapieassoziierte Todesfälle in Publikationen mit <i>Rhabdomyosarkom</i> (sofern berichtet)	57
Tabelle 16: Sekundäre Neoplasien in Publikationen mit <i>Rhabdomyosarkom</i> (sofern berichtet).....	58
Tabelle 17: Toxizität bei Transplantierten in Studien zum <i>Rhabdomyosarkom</i> (sofern berichtet).....	59
Tabelle 18: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit <i>sonstigen</i> <i>Weichteilsarkomen</i>	67
Tabelle 19: Patienten unter Risiko zur Abbildung 4	69
Tabelle 20: Therapieassoziierte Todesfälle in Studien mit <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> (sofern berichtet)	70
Tabelle 21: Sekundäre Neoplasien in Studien mit <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> (sofern berichtet).....	70

Tabelle 22: Toxizität bei Transplantierten in Studien mit <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> (sofern berichtet)	71
Tabelle 23: Verteilung ausgewählter möglicher Einflussfaktoren in den Studien Hosoi 2007 und Klingebiel 2008	78
Tabelle 24: Schlussfolgerungen zur Transplantation aus aktuellen Übersichtsarbeiten	83
Tabelle 25: Schlussfolgerungen aus 3 systematischen Übersichtsarbeiten.....	84
Tabelle 26: Eingeschlossene Diagnosen	159
Tabelle 27: Ausgeschlossene Diagnosen	162
Tabelle 28: Rundschreiben an Institutionen.....	164
Tabelle 29: Autorenanfragen.....	166
Tabelle 30: Sprachübersetzung relevanter eingeschlossener Publikationen	171
Tabelle 31: Sprachübersetzung nichtrelevanter ausgeschlossener Publikationen.....	172

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Bewertung.....	25
Abbildung 2: Übersicht über die einbezogenen Patienten und Studien	40
Abbildung 3: Gesamtüberleben der Patienten mit <i>Rhabdomyosarkom</i> auf Basis der extrahierten Individualdaten	55
Abbildung 4: Gesamtüberleben der Patienten mit <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> auf Basis der extrahierten Individualdaten	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Commission on Cancer
ANA	anaplastic soft tissue sarcoma
ANG	angiosarcoma
AWD	alive with disease
BCNU	bis-chlorethyl-nitrosourea (carmustin)
CR	complete response
CSC	cancer stem cells
CTC	common toxicity criteria – standard grades for adverse events
DOC	died of complication (toxic death)
DOD	died of disease
DSR	desmoplastic small round cell tumour
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EFS	event-free survival
EFT	Ewing sarcoma family of tumours
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FIB	fibrosarcoma
FMS	fibromyxoid sarcoma
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (National Federation of Cancer Centres; Nationale Vereinigung der Krebszentren)
G/L	giga (10 ⁹) pro Liter
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVT	graft-versus-tumour
HDCT	high-dose chemotherapy
HTA	health technology assessment
IRSG	International Rhabdomyosarcoma Study Group
LMS	leiomyosarcoma
LPS	liposarcoma
MES	mesenchymal sarcoma
MFH	malignant fibrous histiocytoma
MHP	malignant haemangiopericytoma

Abkürzung	Bedeutung
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (United States)
NED	no evidence of disease
NHS	National Health Service (United Kingdom)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NR	no response
NRR	National Research Register
OS	overall survival
p27	protein 27
p53	protein 53
PBSCT	peripheral blood stem cell transplantation
PD	progressive disease
PNET	primitive neuroectodermal tumour
PR	partial response
R ₀	chirurgische Resektion mit histologisch negativen Resektionsrändern, kein Residualtumor
R ₁	chirurgische Resektion mit mikroskopischem Residualtumor
R ₂	chirurgische Resektion mit makroskopischem Residualtumor
RCT	randomised controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RHA	rhabdoid sarcoma
RMS	rhabdomyosarcoma
SCS	spindle cell sarcoma
SDCT	standard-dose chemotherapy
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
SIR	standardized incidence ratio
STBSG	Soft Tissue and Bone Sarcoma Group of EORTC
STS	soft tissue sarcoma
STWP	Solid Tumor Working Party of EBMT
SYN	synovial sarcoma
SYT-SSX	Bezeichnung einer spezifischen Genfusion
TNM	Tumor-Node-Metastasis Staging System (UICC)

Abkürzung	Bedeutung
UCS	unclassified sarcoma
UDS	undifferentiated sarcoma
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKCRN	United Kingdom Clinical Research Network
VP-16	Vepesid (Markenname von Etoposid)
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

1.1 Klassifikation

Die *Weichteilsarkome* sind maligne (bösartige) Tumoren, die zu einer heterogenen Gruppe von Neubildungen des Weichteilgewebes gehören. Das an allen Körperteilen vorkommende Weichteilgewebe wird auch als nicht epitheliales extraskellettales Bindegewebe bezeichnet [1]. Die Einteilung der Weichteiltumoren erfolgt auf der Basis einer histologisch-morphologischen Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit dem fertig ausgebildeten gesunden Körpergewebe [2]. Die histologische Diagnosestellung ist aufgrund der außerordentlich variablen morphologischen Aspekte oft schwierig. Daher sind bei der histologischen Begutachtung unterschiedliche Positionen der Experten nicht unüblich [3]. Mehrere histologische Klassifikationen sind derzeit im Gebrauch, die sich in der Nomenklatur der Subkategorien unterscheiden [4].

Zum Zweck der Einheitlichkeit wird für diesen Bericht die im Jahr 2002 von der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) herausgegebene Klassifikation *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone* verwendet [5]. In dieser Klassifikation werden die malignen (bösartigen) Weichteiltumoren von den benignen (gutartigen) und den intermediären (lokal aggressiven sowie selten metastasierenden) Weichteiltumoren abgegrenzt. Der Begriff „maligne“ bezeichnet die Eigenschaft des Tumors, invasiv in benachbartes Gewebe einzuwachsen und gegebenenfalls zu metastasieren. Mit dem Begriff *Weichteilsarkome* sind die malignen Weichteiltumoren gemeint, auch wenn beide Begriffe nicht immer deckungsgleich benutzt werden. Beispielsweise ist auch das *epitheloide Hämangioendotheliom* ein maligner Weichteiltumor, obwohl der Wortstamm „Sarkom“ nicht in der Bezeichnung vorhanden ist. Demgegenüber wird das *Kaposi-Sarkom* in die Gruppe der intermediären Weichteiltumoren eingeteilt. Die *European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group* empfiehlt seit 2008 in ihren klinischen Empfehlungen zu *Weichteilsarkomen*, die histologische Diagnose gemäß der WHO-Klassifikation einzuteilen [6].

Das *klassische Ewing-Sarkom der Knochen*, das *Ewing-Sarkom der Weichteile*, der *primitive neuroektodermale Tumor (PNET) der Weichteile oder der Knochen* und der *Askin-Tumor (PNET der Thoraxwand)* werden nicht mehr anhand von histologischen, sondern aufgrund gemeinsamer molekulargenetischer Eigenschaften (*Ewing-Sarkom-Gen-Translokationen*) in der *Ewing-Sarkom-Gruppe (Ewing Family of Tumours, EFT)* hinsichtlich Diagnose, Therapie und Prognose zusammengefasst [7-9]. Häufig haben diese Tumoren sowohl eine Weichteil- als auch eine Knochenkomponente, was die diagnostische Unterscheidung aufgrund histologischer Eigenschaften erschwert [10]. Die Tumoren der *Ewing-Sarkom-Gruppe* sind nicht Gegenstand dieses Berichtes.

1.2 Epidemiologie, anatomische Verteilung und Ätiologie

Die Häufigkeit der *Weichteilsarkome* ist kaum verlässlich bestimmbar, weil viele dieser Tumoren nicht biopsiert und nicht nachfolgend histologisch klassifiziert werden. In den USA wurde für das Jahr 2008 geschätzt, dass 10 390 Personen [11] an einem *Weichteilsarkom* neu erkrankten und 3680 daran starben. Die altersadjustierte Inzidenzrate für die Jahre 2001 bis 2005 betrug 3,1 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr, die Mortalität betrug entsprechend 1,3 und das 5-Jahres-Überleben wurde auf Basis der Jahre 1996 bis 2004 auf 66,7 % berechnet [12]. Überträgt man diese Zahlen auf Deutschland, dann ist mit etwa 2500 neuen Patienten pro Jahr zu rechnen. Die *ESMO Guidelines Working Group* schätzt die Inzidenzrate für *Weichteilsarkome* im Erwachsenenalter auf durchschnittlich 4,0 pro 100 000 Einwohner in Europa [6]. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde auf 57 Jahre geschätzt [13]. Etwa 10 % der diagnostizierten Patienten waren unter 20 Jahre alt [14]. Bei Erwachsenen wurde der Anteil der *Weichteilsarkome* an allen malignen Krankheiten auf etwa 1 % [15], bei Kindern auf etwa 7 % geschätzt [16,17]. *Weichteilsarkome* treten im Vergleich zu benignen Weichteiltumoren in einem Verhältnis von etwa 1 zu 100 auf [18].

Weichteilsarkome können an allen Körperstellen auftreten. Manche histologische Arten der *Weichteilsarkome* sind vorwiegend an speziellen Körperregionen zu beobachten; so treten zum Beispiel 40 % bis 50 % der epitheloiden Sarkome am Unterarm und an den Fingern auf. Die am häufigsten betroffenen Körperregionen sind die unteren Extremitäten [19].

Weichteilsarkome treten fast ausschließlich de novo und nicht auf der Grundlage bereits bestehender benigner Läsionen auf. In den meisten Fällen existiert keine klar definierte Ätiologie, aber eine Anzahl assoziierter oder prädisponierender Faktoren konnte identifiziert werden. Diese beinhalten die Exposition gegenüber Bestrahlung oder Chemotherapie, chemische Karzinogene, chronische Irritationen und Lymphödeme sowie Viren (zum Beispiel Human Immunodeficiency Virus und Herpesvirus 8) [20]. Neben diesen erworbenen Formen gibt es andererseits einige genetisch bedingte Krankheiten, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von *Weichteilsarkomen* verbunden sind, wie beispielsweise die Neurofibromatose Typ 1 (von-Recklinghausen-Krankheit) [21].

Die Häufigkeit einzelner Entitäten unterscheidet sich deutlich zwischen Kindern und Erwachsenen. Im Kindesalter gehört das *Rhabdomyosarkom (RMS)* [22] und im Erwachsenenalter das *maligne fibröse Histiozytom* [23] zu den häufigsten *Weichteilsarkomen*.

1.3 Symptome

Die *Weichteilsarkome* können sich als eine zunächst schmerzlose Geschwulst, Schwellung oder Vorwölbung unter der Haut zeigen, die oft an den Beinen oder Armen zu finden ist [24]. Mit stetigem Anwachsen des Tumors können nahe gelegene Organe, Nerven, Muskeln oder Blutgefäße zunehmend unter Druck gesetzt werden, was insbesondere im Bauchraum zu erheblichen Beschwerden führen kann [4]. Daneben können in fortgeschrittenen Stadien

Symptome auftreten, wie sie bei anderen konsumierenden Krankheiten auch zu beobachten sind.

1.4 Prognostische Faktoren

Verschiedene prognostische Faktoren werden in der Literatur sowohl bezüglich des Überlebens als auch hinsichtlich lokaler und entfernter Rezidive beschrieben. So waren zum Beispiel bei *Weichteilsarkomen* der Extremitäten die Tumorgöße und der Differenzierungsgrad der Tumorzellen die Hauptprädiktoren für Fernmetastasen und das Überleben [25]. Die folgenden Faktoren werden hauptsächlich mit der Prognose der *Weichteilsarkome* assoziiert:

- histopathologisches Tumorgrading (bei den wichtigsten Diagnosen ist die Prognose umso schlechter, je geringer ausgeprägt der Differenzierungsgrad ist) [26,27]
- Tumorgöße (die Häufigkeit von Fernmetastasen korreliert mit der Tumorgöße bei nahezu allen histologischen Subtypen des *Weichteilsarkoms*) [25,28]
- weitere Faktoren wie anatomische Lokalisation, Patientenalter und histologischer Typus [29]
- proliferative Tumoraktivität (Indikator für Fernmetastasen) [30,31]
- Tumorsuppressorproteine (Abnormalitäten von p53 und p27 wurden mit einer Verschlechterung der Überlebenszeit assoziiert) [32,33]
- Viele *Weichteilsarkome* sind durch konsistente spezifische genetische Translokationen charakterisiert, die neue Genfusionsprodukte erzeugen und helfen können, die Diagnose zu erleichtern, die Beziehungen zwischen histologischen Subtypen zu bestätigen und die Prognose zu spezifizieren [34]. Ein Beispiel ist das Genfusionsprodukt SYT-SSX, das bei fast allen *synovialen Sarkomen* nachweisbar ist, die bis zu 10 % der *Weichteilsarkome* ausmachen [35].

Für die Einteilung des klinischen Schweregrades der Patienten mit der Diagnose eines *Weichteilsarkoms* [36] bietet sich für die malignen Tumoren der Weichteile das *Tumor-Node-Metastasis (TNM) Staging System* der *Union Internationale Contre le Cancer (UICC)* [37] an, das eine Einteilung der Tumorausdehnung und des histopathologischen Tumorgrading enthält (Tabelle 1). Das *Cancer Staging Manual* der *American Joint Commission on Cancer (AJCC)* [38] enthält identische Informationen zur Klassifikation der Tumorausdehnung.

Tabelle 1: TNM: Klinische Klassifikation der malignen Tumoren der Weichteile

Code ^(a)	Beschreibung
<i>T – Tumorausdehnung</i>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor 5 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	oberflächlicher Tumor
T1b	tiefer Tumor
T2	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
T2a	oberflächlicher Tumor
T2b	tiefer Tumor
<i>N – regionäre Lymphknotenmetastasen</i>	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
<i>M – Fernmetastasen</i>	
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
<i>G – histopathologisches Tumorgrading</i>	
GX	Grad kann nicht beurteilt werden
G1	gut differenziert (niedriggradig)
G2	moderat differenziert (niedriggradig)
G2	wenig differenziert (hochgradig)
G3	undifferenziert (hochgradig)
a: <i>Tumor-Node-Metastasis (TNM) Staging System</i> für die malignen Tumoren der Weichteile der <i>Union Internationale Contre le Cancer (UICC)</i> [37]	
Abkürzungen:	
G: grading: Grad der histopathologisch veränderten Zellen; M: metastasis (Metastasierung): Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen; N: node (Lymphknoten): Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen; T: tumour (Tumor): örtliche Ausdehnung (Größe) des Primärtumors; X: keine Angaben möglich	

Darüber hinaus findet seit 1984 häufig die Klassifikation des Tumorgrades der *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)* Verwendung [39], in der die Tumordifferenzierung, die Anzahl der Mitosen, das Ausmaß der Nekrosen und das histopathologische Tumorgrading zur Bildung eines Scores benutzt werden. Das *FNCLCC*-System ist für die Anwendung auf unbehandelte *Weichteilsarkome* ausgelegt, kann nicht zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheiden, ist nicht auf alle *Weichteilsarkome* anwendbar und hat für einige *Weichteilsarkome* keine prognostische Bedeutung [5].

Die Angaben über die Tumorgröße, die Lymphknotenmetastasen, die Fernmetastasen und den Tumorgrad fließen in eine Stadiengruppierung (Staging) mit den Stadien I bis IV ein (siehe hierzu Tabelle 2 [37]). Die Tumorgröße, der Differenzierungsgrad der Tumorzellen und der mikroskopische Tumorrand nach Resektion sind als unabhängige signifikante Einflussfaktoren für das Überleben nach der (makroskopisch) vollständigen chirurgischen Resektion lokal begrenzt wachsender *Weichteilsarkome* bei über 2100 Patienten identifiziert worden [40].

Tabelle 2: TNM: Stadiengruppierung für maligne Tumoren der Weichteile

Stadium ^(a)	T	N	M	Grading
IA	T1a; T1b	N0; NX	M0	niedriggradig
IB	T2a; T2b	N0; NX	M0	niedriggradig
IIA	T1a; T1b	N0; NX	M0	hochgradig
IIB	T2a	N0; NX	M0	hochgradig
III	T2b	N0; NX	M0	hochgradig
IV	jedes T	N1	M0	jedes G
IV	jedes T	jedes N	M1	jedes G

a: Stadiengruppierung (Staging) mit den Stadien I bis IV gemäß der TNM-Klassifikation [37]
 Abkürzungen:
 G: grading: histopathologisches Tumorgrading; M: metastasis (Metastasierung): Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen;
 N: node (Lymphknoten): Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen; T: tumour (Tumor): örtliche Ausdehnung (Größe) des Primärtumors; X: keine Angaben möglich

Für die Einteilung des klinischen Schweregrades der Patienten mit der Diagnose eines *Rhabdomyosarkoms* wurde in den Studien auch die chirurgische und pathologische Klassifikation gemäß der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) verwendet (Tabelle 3) [41].

Tabelle 3: IRSG: Klassifikation für das *Rhabdomyosarkom*

Gruppe	Beschreibung ^(a)
I	lokalisierter Tumor, vollständig entfernt, kein nachweisbares Tumorgewebe an den Schnitträndern und keine regionale Lymphknotenbeteiligung
II	lokalisierter Tumor, großzügig entfernt, a) mikroskopisch nachweisbares Tumorgewebe an den Schnitträndern, b) mit Lymphknotenbeteiligung, großzügig entfernte Lymphknoten, c) a und b
III	lokalisierter Tumor mit ausgedehntem Resttumor nach unvollständiger Entfernung oder nach Biopsie
IV	Fernmetastasen sind bei der Diagnosestellung nachweisbar

a: chirurgische und pathologische Klassifikation gemäß der IRSG [41].
 Abkürzung:
 IRSG: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group

Die für den vorliegenden Bericht relevanten Patienten sind in der Mehrzahl an einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden *Weichteilsarkom* erkrankt und haben zum Zeitpunkt der Behandlung ein hohes Risiko zu sterben (Hochrisikopatienten). Der Begriff *Hochrisikopatienten* wird in den Publikationen nicht übereinstimmend definiert und eine allgemein gültige Klassifikation konnte nicht identifiziert werden. Mithilfe der Angaben in den Publikationen Engelhardt 2007 [42] und Gronchi 2005 [43] wurde versucht, diesen Begriff einzugrenzen. Das Vorhandensein eines der in Tabelle 4 genannten Kriterien ist für die Einordnung eines Patienten in die Hochrisikogruppe ausreichend.

Tabelle 4: Definition der Patienten mit *Weichteilsarkomen* und einem hohen Mortalitätsrisiko

Hochrisikopatienten mit <i>Weichteilsarkomen</i>^(a)
metastasierte Tumoren Tumoren inoperabel nach Therapie wieder aufgetretener Tumor Tumordurchmesser über 5 cm geringe histologische Differenzierung Grad 2 bis 3 gemäß FNCLCC [44] Lokalisierung außerhalb von abgegrenzten Körperregionen tief im Körper liegende Tumoren
a: Patienten mit <i>Weichteilsarkomen</i> gemäß der WHO-Klassifikation 2002 [5] und mit einem hohen Risiko [42,43] Abkürzung: FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

1.5 Therapie

Patienten mit der Diagnose eines *Weichteilsarkoms* sollten gemäß den Empfehlungen des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) von Fachexperten betreut werden, die in einem diagnosebezogenen, multidisziplinären Team zusammenarbeiten [45].

Im Behandlungskonzept für Patienten mit *Weichteilsarkomen* richtet sich der Stellenwert der chirurgischen Operation, der Chemotherapie und der autologen Stammzelltransplantation mit vorausgehender Hochdosischemotherapie nach dem Stadium der Tumorkrankheit, dem Ansprechen auf vorangegangene Therapien und den Patienteneigenschaften.

- Die chirurgische Operation ist die Standardbehandlung für Patienten mit lokal begrenzten *Weichteilsarkomen*. In bestimmten Fällen kann die begleitende Strahlenbehandlung eine Option sein [6].
- Die Chemotherapie ist die Standardbehandlung für Patienten mit Fernmetastasen, die in der Erstlinienbehandlung auf Antrazyklinen basiert. Die Monotherapie mit Doxorubicin gilt in diesen Fällen als Standardchemotherapie. In der Zweitlinientherapie werden beispielsweise Ifosfamid, Gemcitabin, Docetaxel und Trabectedin als Monotherapie und in auch in bestimmten Kombinationen verwendet [6].

- Die autologe Stammzelltransplantation und die vorausgehende Hochdosischemotherapie ist kein Standardverfahren und wird nur in ausgewählten Situationen in Erwägung gezogen. Die Patienteneigenschaften niedriges Alter, guter Allgemeinzustand und Therapieansprechen gemäß der RECIST-Kriterien werden für dieses experimentelle Verfahren in der Regel vorausgesetzt [46,47].

In Therapiestudien werden verschiedene Zielgrößen und Methoden verwendet, mit denen versucht wird, die Überlebenszeit für die Patienten nach einer Therapie zu schätzen. Häufig wird die Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode [48] verwendet. Das mittels dieser Methode geschätzte Gesamtüberleben nach 5 Jahren ist ein anerkannter Vergleichswert für die Chancen einer umschriebenen Gruppe von Patienten, den genannten Zeitraum einer Tumorkrankheit zu überstehen. Weitere häufig verwendete Zielgrößen sind beispielsweise das krankheitsfreie Intervall, die Krankheitsprogression, das Ansprechen auf die Therapie und das Therapieversagen. Diese Zielgrößen werden oft nicht einheitlich operationalisiert und sollten daher in der jeweiligen Studie präzisiert sein.

Für Patienten mit *Rhabdomyosarkom* ohne Fernmetastasierung wurde nach multimodaler Chemotherapie ohne Transplantation ein Gesamtüberleben nach 3 bis 5 Jahren von 70 % bis 80 % angegeben [49,50]. Bei den Patienten mit *Rhabdomyosarkom* und Fernmetastasierung, die mit einer multimodalen Therapie behandelt wurden, ergab sich ein Gesamtüberleben nach 3 bis 5 Jahren von 20 % bis 30 % [51,52]. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus 7 Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) bei Patienten mit fortgeschrittenen *Weichteilsarkomen* [53] ergab folgendes Bild: Die mediane Überlebenszeit von 2185 Patienten betrug etwa 12 Monate, etwa 26 % von 1922 Patienten sprachen auf die Therapie an und nach 5 Jahren waren noch etwa 10 % (Kaplan-Meier-Analyse) am Leben. Darüber hinaus zeigte sich, dass für das Therapieansprechen andere Einflussfaktoren gelten als für das Gesamtüberleben.

Für die Bewertung des Therapieansprechens bei soliden Tumoren können die Kriterien der WHO [54,55] und die Kriterien der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* [56] verwendet werden. Diese Kriterien beurteilen, ob nach einer Therapie ein Ansprechen (Verbesserung; komplettes oder teilweises Ansprechen) des Tumors erreicht werden konnte, ob der Tumor unverändert geblieben ist (stabiler Tumor) oder ob der Tumor (progressiver Tumor) zugenommen hat. Beide Klassifikationen werden in Tabelle 5 gegenübergestellt [57]. Diese Tabelle dient in diesem Bericht als Referenz für die Bezeichnungen des Therapieansprechens. Die Angaben geben eine gewisse Orientierung, auch wenn die Definitionen in einigen Studien geringfügig davon abweichen mögen.

Tabelle 5: WHO- und RECIST-Kriterien für die Bewertung des Tumoransprechens

WHO^(a)		RECIST^(b)
		<i>Messbarkeit</i>
	messbar, zweidimensional	messbar, eindimensional: konventionelle Methode ≥ 20 mm; Spiral-Computertomographie ≥ 10 mm; Ziel- versus Nicht-Ziel-Läsion
	nicht messbar / nicht zu untersuchen	nicht messbar
		<i>Objektives Therapieansprechen</i>
Complete response (CR)	Verschwinden aller bekannten Läsionen; nach 4 Wochen festgestellt	Verschwinden aller bekannten Läsionen; nach 4 Wochen festgestellt
Partial response (PR)	mindestens 50 % Rückgang; nach 4 Wochen festgestellt	mindestens 30 % Rückgang; nach 4 Wochen festgestellt
Stable disease	weder Kriterien für PR noch für PD erfüllt	weder Kriterien für PR noch für PD erfüllt
Progressive disease (PD)	25 % Zunahme oder neue Läsionen; vorher kein CR, PR oder stable disease dokumentiert	20 % Zunahme oder neue Läsionen; vorher kein CR, PR oder SD dokumentiert
a: Referenz für die WHO-Kriterien [54,55]		
b: Referenz für die RECIST-Kriterien [56]		
Abkürzung: RECIST: response evaluation criteria in solid tumors; WHO: World Health Organization		

Seit den 1980er-Jahren wurde zur Behandlung der Patienten der Hochrisikogruppe ein alternatives Konzept neben der konventionellen Therapie entwickelt. Das Ziel einer Verbesserung der Überlebensrate beruht auf der Annahme, dass chemosensitive Tumoren mit einer erhöhten Dosis eventuell effektiver behandelt werden können. Refraktäre Patienten sind demnach nicht für diese Therapieform geeignet. Diese Annahme basierte allerdings lediglich auf den Ergebnissen kleiner, nicht randomisierter Studien [58]. Häufig wird – wie auch in diesem Bericht – die Bezeichnung *Hochdosischemotherapie* (HDCT, high-dose chemotherapy) verwendet. Stammzellen des Knochenmarks werden infolge der durch die hohe Dosis bedingten Myelotoxizität der chemischen Substanzen zerstört. Die HDCT kann darüber hinaus auch zu langfristigen Schädigungen anderer Organe führen [59]. In dieses Konzept wurde die autologe Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aufgenommen. Vor der HDCT werden dem Patienten Stammzellen entnommen, die danach dem Patienten zurückgegeben werden. Das Ziel ist, die zerstörten Zellen ersetzen zu können.

Die Anzahl von Stammzelltransplantationen auf diesem Gebiet ist gering. Die europäische Organisation *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* hat für das Jahr 2005 angegeben, dass von insgesamt 24 168 gemeldeten Stammzelltransplantationen ihres Registers 87 Stammzelltransplantationen an Patienten mit der Diagnose

Weichteilsarkom (soft tissue sarcoma) durchgeführt wurden [60]. Davon waren 69 Transplantationen autolog (eigene Stammzellen) und 18 allogene (fremde Stammzellen). Über den Zeitraum von 1991 bis 2002 wurden 1253 Stammzelltransplantationen bei der Diagnose *Weichteilsarkom* registriert; dies entsprach etwa 4 % der Stammzelltransplantationen bei soliden Tumoren [61].

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war

- die Nutzenbewertung der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *Weichteilsarkomen*

hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (siehe auch Abschnitt 4.1.3 *Zielgrößen*) im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Transplantation.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.03.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur zum Nutzen und den Risiken der Methode Stammzelltransplantation beauftragt. Die Auftragskonkretisierung zur Indikation *Weichteilsarkome* erfolgte mit dem G-BA am 08.11.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans und des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der vorläufigen Version 0.1 vom 20.08.2007 wurde am 28.08.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 25.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen wurden in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan Version 0.1“ vom 05.11.2007) am 13.11.2007 im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 05.11.2007) am 13.11.2007 publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 03.03.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 31.03.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Es sind keine Stellungnahmen zum Vorbericht eingegangen, sodass auch keine wissenschaftliche Erörterung stattfand. Im Anschluss an die Stellungnahmefrist erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Während der Aktualisierung der Recherche fiel eine Studie auf [62], die mit der bisher verwendeten Suchstrategie nicht hatte erfasst werden können, obwohl diese Studie die Einschlusskriterien erfüllte. Die Suchstrategie war formuliert, um Artikel zu identifizieren, in denen *Weichteilsarkome* und Stammzelltransplantation Hauptthemen der Studie waren. Dies galt unter der Bedingung, dass diese Artikel in den Datenbanken entsprechend referenziert waren, das heißt entweder der Titel, das Abstrakt oder die Indexierung anhand inhaltsbezogener Deskriptoren musste die spezifische Diagnose (*Weichteilsarkome*) und Therapie (*Stammzelltransplantation*) benennen.

Für die letzte Nachrecherche am 29.05.2009 wurde deshalb zusätzlich der Begriff *high-dose chemotherapy* aufgenommen, um mittels einer noch breiteren Suchstrategie auch die Erfassung von Artikeln ohne explizite bibliographische Angabe des Begriffs *Stammzelltransplantation* zu ermöglichen (siehe auch Abschnitt 5.1.1 *Ergebnis der Literaturrecherche*). Die bisherigen Treffer wurden reevaluiert, um sie in die breitere Strategie einbeziehen zu können. Die 12 zusätzlich identifizierten Studien wurden in den Bericht eingeschlossen.

Aufgrund des externen Reviews wurde in Abschnitt 1.5 *Therapie* eine Spezifizierung der therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung von *Weichteilsarkomen* aufgenommen.

In Abschnitt 5.3.2 *Ergebnisse nach Zielgrößen* für das *Rhabdomyosarkom* wurden im Rahmen der Ergebnisdarstellung zur Zielgröße *ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt* die Ergebnisse zu den Endpunkten *krankheitsfreies Überleben* und *Überleben ohne Therapieversagen* gestrichen, weil für jede der beiden Zielgrößen jeweils nur 1 Wert aus 1 Studie extrahierbar war.

Die Tabellen zu den Kurven der Überlebenszeitanalysen wurden geringfügig angepasst. Die Überlebenszeitschätzer und die entsprechenden Konfidenzintervalle blieben unverändert.

Der Abschnitt *Prognostische Faktoren* in Kapitel 5 *Ergebnisse* und in Kapitel 6 *Diskussion* wurde gestrichen, weil dieses Thema in höherwertigen Studien, die durch die nach Veröffentlichung des Vorberichts durchgeführte Nachrecherche eingeschlossen wurden, adressiert und im Rahmen der neuen Studienergebnisse diskutiert wurde.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Die WHO-Klassifikation der Weichteiltumoren *World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of Soft Tissue* aus dem Jahr 2002 wurde als Grundlage für den Ein- und Ausschluss von Diagnosen in den beziehungsweise aus dem vorliegenden Bericht verwendet.

Die *Weichteilsarkome* werden durch eine große Anzahl verschiedenartiger histologischer Diagnosen repräsentiert, die zudem nicht einheitlich bezeichnet sind. Tabelle 26 und Tabelle 27 in Anhang D geben einen Überblick über die in diesem Bericht ein- und ausgeschlossenen Diagnosen. Die Bezeichnungen wurden in englischer Sprache belassen, so wie sie in der WHO-Klassifikation genannt sind.

In den publizierten Studien sollten die eingeschlossenen *Weichteilsarkome* von anderen, nicht eingeschlossenen Diagnosen klar abgrenzbar dargestellt sein. Dies war eine Voraussetzung für die Berücksichtigung von Individualdaten. Wurden die Daten mehrerer Patienten zusammengefasst dargestellt, dann wurden diese Studien gemäß Berichtsplan nur berücksichtigt, wenn der Anteil der eingeschlossenen *Weichteilsarkome* mindestens 80 % der ausgewerteten Studienteilnehmer betrug. Sie wurden auch eingeschlossen, sofern die eingeschlossenen *Weichteilsarkome* separat in einer Subgruppe dargestellt wurden.

Gemäß Berichtsplan wurden abweichend von der WHO-Klassifikation alle Diagnosen der Ewing-Sarkom-Familie ausgeschlossen. Dabei handelt es sich um das *Ewing-Sarkom der Weichteile oder der Knochen*, den *primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET) der Weichteile oder der Knochen* und den *Askin-Tumor (PNET der Thoraxwand)* (siehe hierzu Kapitel 1 *Hintergrund* und Anhang D, Tabelle 27).

4.1.2 Prüfintervention und Vergleichsbehandlung

Die Prüfintervention war die autologe Stammzelltransplantation, die in der Regel im Anschluss an eine myeloablative Hochdosischemotherapie durchgeführt wurde (Tabelle 6). Die Vergleichsbehandlungen waren Behandlungsformen ohne Stammzelltransplantation (Tabelle 6). Einschränkungen auf bestimmte Vergleichsinterventionen bestanden nicht. Die Prüfintervention muss in den Studien von anderen, nicht eingeschlossenen Behandlungsarten klar abgrenzbar dargestellt sein.

Tabelle 6: Vergleich der Prüflintervention mit der potenziellen Vergleichsbehandlung

Behandlungsgruppen	Kurzbezeichnung	Erklärung
Prüf-intervention	Transplantation	autologe Stammzelltransplantation im Anschluss an eine Hochdosischemotherapie
Vergleichs-behandlung	Chemotherapie	intensivierte oder nicht intensivte Chemotherapie ohne anschließende Stammzelltransplantation

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- relevante therapie- und krankheitsassoziierte unerwünschte Ereignisse
 - therapieassoziierte Mortalität
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - Sekundärneoplasien
 - gegebenenfalls weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; zum Beispiel Niereninsuffizienz, Knochenbrüche und schwere, irreversible Neuropathien
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder andere Zielgrößen der Lebensqualität (wie physische Belastungen, zum Beispiel Fatigue, chronische Erschöpfung oder Schmerzen) sowie psychosoziale Aspekte (zum Beispiel interventionsfreie Zeiträume), sofern diese durch valide Instrumente erfasst wurden

4.1.4 Studientypen

Die Vorrecherche ließ erkennen, dass die Anzahl der Studien mit klinischen Daten zur autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* gering war. Daher wurde für diesen Bericht die gesamte Evidenz aus klinischen Beschreibungen – auch unter Berücksichtigung von Fallberichten – evaluiert. Studien ohne Vergleichsgruppe sind in der Regel mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet und daher kritisch zu interpretieren. Dennoch können sie der Erkennung von unerwünschten Ereignissen dienlich sein.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Studien, in denen gemeinsam über unterschiedliche Entitäten und / oder Interventionen berichtet wurde, fanden nur dann Berücksichtigung, wenn die Ergebnisse hinsichtlich der Interventionen und Diagnosen getrennt dargestellt wurden. Häufig konnten zusammengefasste Studienergebnisse der Studienteilnehmer (aggregierte Daten) nicht berücksichtigt

werden, weil sie auf einer Vermischung der eingeschlossenen *Weichteilsarkome* mit anderen soliden Tumoren basierten. Sofern zusätzlich die Ergebnisse einzelner Patienten (Individualdaten) angegeben waren, konnten diese Studien dennoch für die Bewertung berücksichtigt werden.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen werden, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien (Tabelle 7) und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien (Tabelle 8) erfüllen.

Tabelle 7: Einschlusskriterien

Code	Beschreibung
E1	Patienten mit <i>Weichteilsarkomen</i> gemäß Abschnitt 4.1.1 <i>Population</i>
E2	Prüfintervention: autologe Stammzelltransplantation gemäß Abschnitt 4.1.2 <i>Prüfintervention und Vergleichsbehandlung</i>
E3	Zielgrößen gemäß Abschnitt 4.1.3 <i>Zielgrößen</i>
E4	Studien wie in Abschnitt 4.1.4 <i>Studientypen</i> und 4.1.5 <i>Sonstige Studiencharakteristika</i> definiert

Tabelle 8: Ausschlusskriterien

Code	Beschreibung
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	keine Volltextpublikation verfügbar ^(a)
a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, die den Kriterien des CONSORT- [63,64], TREND- [65] oder STROBE-Statements [66] genügt.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen zur Bewertung einer autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit einem *Weichteilsarkom* enthalten. Die Suche nach relevanten Studien wurde in folgenden Informationsquellen (Tabelle 9) durchgeführt:

Tabelle 9: Quellen für die Informationsbeschaffung

Quellen	Kommentare
Bibliografische Datenbanken	MEDLINE über Ovid PubMed EMBASE über Ovid The Cochrane Library über Wiley InterScience: Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluations)
Online Studienregister	US ClinicalTrials.gov UK NHS National Research Register
Literaturverzeichnisse	systematische Übersichten HTA-Berichte Leitlinien
Unterlagen des G-BA	an den G-BA gerichtete und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen der interessierten Fachöffentlichkeit
Kontaktaufnahme	Transplantationsregister (Beispiel: European Group for Blood and Marrow Transplantation) Fachgesellschaften (Beispiel: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) gegebenenfalls Autoren und Studiengruppen (zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten)

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 3 Schritten:

- Erstrecherche am 05.03.2007 (MEDLINE/Ovid, EMBASE/Ovid und The Cochrane Library)
- Nachrecherche am 09.03.2008 für den Zeitraum 01/2007 bis 03/2008 (MEDLINE/Ovid, EMBASE/Ovid und The Cochrane Library)
- Nachrecherche am 10.11.2008 für den Zeitraum 01/2008 bis 11/2008 (MEDLINE/Ovid, EMBASE/Ovid und The Cochrane Library)
- Nachrecherche am 29.05.2009 für den Zeitraum 11/2008 bis 06/2009 (MEDLINE/Ovid, PubMed, EMBASE/Ovid und The Cochrane Library): zusätzlicher Suchbegriff *high-dose chemotherapy*

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematischen Übersichten, HTA-Berichten, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE/Ovid, EMBASE/Ovid

und The Cochrane Library parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur (siehe Anhang A).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Neben den bibliografischen Datenbanken wurden die in Tabelle 9 genannten Datenquellen nach weiteren (nicht) publizierten Studien durchsucht. Darüber hinaus wurde Kontakt mit Fachgesellschaften und Studiengruppen aufgenommen.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

4.2.3.1 Titel- und Abstractscreening

Die bibliografischen Angaben der Publikationen beziehungsweise Dokumente (gemäß vorangehender Abschnitte) wurden für die weitere Steuerung, Bearbeitung und Archivierung in die Datenbank *Reference Manager Version 11* (Thomson Reuters, New York City, New York, United States) importiert. Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur 1 Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand der Volltexte auf Relevanz geprüft.

4.2.3.2 Überprüfung potenziell relevanter Vollpublikationen

Die Überprüfung auf Relevanz anhand der Vollpublikation erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

4.2.3.3 Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Sofern Unklarheiten bei den einbezogenen Studien auftraten, wurden die Autoren zwecks Klärung um weitere Informationen gebeten. Diese Anfragen sind in Tabelle 29 in Anhang E dokumentiert.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Der Vorbericht in der Version 0.1 vom 16.02.2009 wurde am 03.03.2009 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 31.03.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Es gingen keine schriftlichen Stellungnahmen ein.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

4.3.1 Datenextraktion

Die Daten publizierter Studien wurden in die Tabellen des Berichts übertragen und zusammenfassend dargestellt. Ein Reviewer führte die Datenextraktion durch und ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.3.2 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Die Qualität der Studien mit Vergleichsgruppe wurde anhand eines internen Standarddokumentes beschrieben und bewertet. Sie betrifft insbesondere die Vergleichbarkeit der Patienten- und Behandlungseigenschaften der beiden Gruppen, die Art der Zuteilung der Patienten zu den Gruppen und den Umfang und die Genauigkeit der Angaben, die eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials möglich machen.

Die Bewertung der übrigen Studien ohne Vergleichsgruppe beschränkte sich auf die Beschreibung der Studieneigenschaften. Der Einschluss und Ausschluss der Studien erfolgte gemäß Abschnitt 4.1.6 *Ein- / Ausschlusskriterien*. Auf eine weitergehende strukturierte Bewertung der Studien- und Publikationsqualität wurde verzichtet. In den Studien mit Individualdaten wurden die Bedingungen überprüft, die Voraussetzungen für eine

Berücksichtigung zur Durchführung einer eigenen Überlebenszeitanalyse waren (siehe Abschnitt 4.4.2 *Meta-Analyse*). Der Verzicht auf eine eingehende Qualitätsbewertung der Fallserien und Fallberichte wird teilweise durch die Ergebnisse einer systematischen Untersuchung von HTAs gestützt [67]. In diesem HTA-Bericht fanden sich wenige Anhaltspunkte, die die Anwendung von Qualitätskriterien als Hilfsmittel für die Evaluierung der Qualität von Fallserien unterstützen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Die Ergebnisse sollten ursprünglich nach den einzelnen Diagnosen geordnet werden – ein Vorgehen, das aufgrund der Heterogenität der Diagnosen empfehlenswert erschien. Dies war jedoch lediglich für die Diagnose *Rhabdomyosarkom* sinnvoll möglich. Der Datenumfang für die jeweiligen anderen Diagnosen war nicht ausreichend für eine separate Berichterstattung. Daher wurden die Daten der restlichen Diagnosen unter dem Begriff *sonstige Weichteilsarkome* zusammengefasst.

Sofern die Autoren in den identifizierten Publikationen die Ergebnisse nach Transplantation mit den Ergebnissen anderer Behandlungsformen, beispielsweise der Standarddosischemotherapie, verglichen, wurden diese Studien in die Kategorie der Studien mit Vergleichsgruppe aufgenommen. Berücksichtigt wurden auch Studien mit historischer Vergleichsgruppe.

Studien ohne Vergleichsgruppe zu patientenrelevanten Endpunkten wurden beschrieben, soweit die Datenlage dies ermöglichte. Die Hochdosischemotherapie wurde mit verschiedenen Substanzen und unterschiedlicher Dosierung durchgeführt und war für die Bildung von Behandlungskategorien nicht gut geeignet. Daher wurde auf eine Beschreibung der Dosierungen verzichtet. Die Angaben zur adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie sowie zur operativen und strahlentherapeutischen Vorbehandlung waren in den Studien unvollständig und somit für eine Bewertung ebenso ungeeignet. Daher wurde auch in diesen Punkten auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet.

4.4.2 Meta-Analyse

4.4.2.1 Studien mit Vergleichsgruppe

Eine Meta-Analyse der Studien mit Vergleichsgruppe zum *Rhabdomyosarkom* wurde wegen einer vorhandenen großen Heterogenität zwischen den Studien und wegen fehlender vergleichbarer Präzisionsmaße, die auch auf Basis der verfügbaren Information nicht berechenbar waren, nicht durchgeführt. Für die *sonstigen Weichteilsarkome* wurde nur 1 vergleichende Studie in die Bewertung aufgenommen.

4.4.2.2 Studien ohne Vergleichsgruppe

Eine Meta-Analyse von aggregierten Daten (siehe Abschnitt 4.1.5 *Sonstige Studiencharakteristika*) aus Studien ohne Vergleichsgruppe wurde wegen der hohen Heterogenität der Patienteneigenschaften nicht durchgeführt.

Mit dem Ziel einer übersichtlichen Darstellung der hohen Zahl an Einzelfallberichten wurden diese als Individualdaten extrahiert und quantitativ in einer Überlebenszeitanalyse zusammengefasst. Folgende Voraussetzungen mussten allerdings erfüllt sein, um in diesen eigenen Berechnungen berücksichtigt zu werden:

- Mindestens 1 relevanter Patient mit einer berichtsrelevanten Diagnose musste beschrieben sein.
- Das Follow-up musste für alle relevanten Patienten einer Fallserie oder eines Fallberichts angegeben sein.
- Der Beginn des Follow-up musste entweder dem Zeitpunkt der Transplantation oder dem der Hochdosismotherapie klar zuzuordnen sein.

Da die Transplantation und die Hochdosismotherapie kurz hintereinander durchgeführt werden, wurden sie als ein Zeitpunkt betrachtet, sofern dies in der Publikation nicht anders angegeben war und sofern nicht mehrfache Transplantationen angegeben waren.

Alle geprüften und für geeignet befundenen Individualdaten wurden gepoolt und in Bezug auf die Zielgröße *Gesamtüberleben* mittels eigener Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse ausgewertet. Der Datenumfang war für eine Analyse des ereignisfreien Überlebens oder ähnlicher, vergleichbarer Zielgrößen nicht ausreichend, da in der Mehrzahl der Studien eine differenzierte Zuordnung der Daten der Überlebenden zu diesen Zielgrößen nicht sicher möglich war.

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der statistischen Analysesoftware *SAS Version 9.1.3* (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, United States) durchgeführt. Für die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse wurde die SAS-Prozedur LIFETEST verwendet und die Konfidenzintervalle wurden punktweise ausgegeben.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse gepoolter Individualdaten wurden denen der aggregierten Daten einzelner Studien beschreibend gegenübergestellt.

4.4.4 Subgruppenanalyse

Sofern vorhanden, wurden die Ergebnisse getrennt für die Diagnosen *Rhabdomyosarkom* und *sonstige Weichteilsarkome* dargestellt.

4.4.4.1 Studien mit Vergleichsgruppe

Diese Studien wurden daraufhin untersucht, ob Ergebnisse zu Subgruppen hinsichtlich verschiedener Therapieeffekte angegeben waren.

4.4.4.2 Studien ohne Vergleichsgruppe

Es wurde evaluiert, ob Analysen von Untergruppen innerhalb der Entitäten der *Weichteilsarkome* vorgenommen wurden, die Rückschlüsse auf prognostische Faktoren ermöglichten. Folgende Voraussetzungen mussten allerdings erfüllt sein, damit die entsprechenden Ergebnisse berücksichtigt werden konnten:

- Ein Schätzwert für das Gesamtüberleben 5 Jahre nach dem Beginn des Follow-up sollte angegeben sein.
- Die Schätzung wurde mittels adäquater Methoden der Überlebenszeitanalyse vorgenommen.
- Der Anteil der relevanten Patienten betrug mindestens 80 %.

Aufgrund einer eingeschränkten Verfügbarkeit der Daten einzelner Patienten und der Heterogenität der restlichen Daten wurde auf eine ergänzende eigene Analyse von Untergruppen in gepoolten Individualdaten verzichtet.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich geringfügige Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Bewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

- Das Ziel des vorliegenden Berichts wurde präzisiert.
- Die „schwere (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende), lebensbedrohliche oder tödliche akute GVHD oder extensive chronische GVHD“ wurde herausgenommen, da die GVHD keine typische Komplikation einer autologen Stammzelltransplantation ist und dementsprechend in den Studien nicht angegeben wurde.
- Die Beschreibung der Methodik der Informationssynthese wurde durch eine ausführlichere Darstellung der Meta-Analyse erweitert. Im Ergebnisteil wurde ein Abschnitt *Prognostische Faktoren* eingefügt, um die Beschreibung der Analyseergebnisse von Untergruppen in nicht vergleichenden Studien klarer zu betiteln. Dieser Abschnitt wurde jedoch im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts wieder gestrichen, da dieses Thema in höherwertigen Studien, die durch die nach Veröffentlichung des Vorberichts durchgeführte Nachrecherche eingeschlossen wurden, adressiert wurde.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

- Nach Veröffentlichung des Vorberichts wurde die Suchstrategie durch den Begriff *high-dose chemotherapy* ergänzt und mithilfe der aktualisierten Literatursuche wurden 12 Studien zusätzlich in den Bericht einbezogen. Einzelheiten zu dieser Änderung werden in Abschnitt 3.2 *Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht* und in Abschnitt 5.1.1 *Ergebnis der Literaturrecherche* ausführlich dargestellt.
- Aufgrund des externen Reviews wurde in Abschnitt 1.5 *Therapie* eine Spezifizierung der therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung von Weichteilsarkomen aufgenommen.
- In Abschnitt 5.3.2 *Ergebnisse nach Zielgrößen* für das *Rhabdomyosarkom* wurden im Rahmen der Ergebnisdarstellung zur Zielgröße *ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt* die Ergebnisse zu den Endpunkten *krankheitsfreies Überleben* und *Überleben ohne Therapieversagen* gestrichen, weil für jeden der beiden Endpunkte jeweils nur 1 Wert aus 1 Studie extrahierbar war.
- Die Tabellen zu den Kurven der Überlebenszeitanalysen wurden geringfügig angepasst. Die Überlebenszeitschätzer und die entsprechenden Konfidenzintervalle blieben unverändert.
- Der Abschnitt *Prognostische Faktoren* in Kapitel 5 *Ergebnisse* und Kapitel 6 *Diskussion* wurde gestrichen. Dieses Thema wurde in höher wertigen Studien, die durch die nach Veröffentlichung des Vorberichts durchgeführte Nachrecherche eingeschlossen wurden, adressiert und im Rahmen der neuen Studienergebnisse diskutiert.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß den in Abschnitt 4.1.6 genannten *Ein- / Ausschlusskriterien*. Die Suchstrategien für die 3 Literaturdatenbanken sind in Anhang A dargestellt.

Die Recherche in den elektronischen Literaturdatenbanken wurde am 05.03.2007 durchgeführt. Nachrecherchen wurden am 19.03.2008, am 10.11.2008 und am 29.05.2009 vorgenommen. Für die ersten beiden Nachrecherchen wurde die gleiche Suchstrategie verwendet.

Während der Aktualisierung der Recherche fiel eine vergleichende Studie auf [62], die mit der bisher verwendeten Suchstrategie nicht erfasst werden konnte, obwohl diese Studie die Einschlusskriterien erfüllte. Die in diesem Bericht verwendete Suchstrategie war formuliert, um Artikel zu identifizieren, in denen gleichzeitig die jeweils verschiedenen Entitäten der Diagnose *Weichteilsarkome* und die verschiedenen Formen der Therapie *Stammzelltransplantation* thematisiert wurden.

Die gewählte Suchstrategie setzte daher voraus, dass entweder im Titel oder im Abstrakt sowohl die spezifische Diagnose (*Weichteilsarkome*) als auch die spezifische Therapie (*Stammzelltransplantation*) benannt wurde. War dies nicht gegeben, wurden von der Suchstrategie darüber hinaus auch die Artikel erfasst, bei denen ein entsprechender Deskriptor eines kontrollierten Vokabulars dem Artikel inhaltlich zugeordnet war wie zum Beispiel *Medical Subject Heading (MeSH) Stem Cell Transplantation*. Es stellte sich jedoch beispielsweise bei der oben genannten Studie heraus, dass keine dieser Voraussetzungen erfüllt war.

Für die Nachrecherche am 29.05.2009 wurde daher zusätzlich der Begriff *high-dose chemotherapy* aufgenommen, um mittels einer breiteren Suchstrategie auch die Erfassung von Artikeln ohne explizite bibliographische Angabe des Begriffs *Stammzelltransplantation* zu ermöglichen. Mit dieser erweiterten Suchstrategie wurden letztendlich 12 weitere relevante und auch die oben genannte Studie erfasst.

Die beiden Gutachter stimmten nach Abschluss des Abstraktscreenings überein, dass 4591 von 5050 Artikeln thematisch nicht relevant sind. Die hohe Anzahl kann mit dem weiterhin breiten Suchspektrum erklärt werden. Somit wurden 9,1 % (459 von 5050) für die Volltextsichtung potenziell relevante Artikel identifiziert. Im nächsten Schritt wurde für jeden der 459 Artikel in Anhang B dokumentiert, welche Ein- oder Ausschlusskriterien gemäß

Abschnitt 4.1.6 zutreffen. Beide Gutachter legten sich im Konsens darauf fest, dass 23,1 % (106 von 459) der Artikel thematisch relevant sind. Eine Publikation war ein Follow-up-Artikel (Carli 2004) und gehörte, zusammen mit dem vorangegangenen Artikel (Carli 1999), zu einer Studie. Somit konnten 105 Studien in den Bericht eingeschlossen werden.

Übersichtsarbeiten wurden nach Hinweisen auf relevante Studien durchsucht. Unter den 113 identifizierten Artikeln waren 111 narrative und 3 systematische Übersichtsarbeiten [68-70] (Anhang C).

Insgesamt wurden 31 Artikel identifiziert, die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfasst waren. Davon waren 8 relevant (Anhang F, Tabelle 30) und 23 nicht relevant (Anhang F, Tabelle 31). Die Inhalte von 24 Artikeln konnten unter Mitwirkung von Personen mit medizinischer und entsprechender sprachlicher Kompetenz intern geklärt werden. Die Volltexte der restlichen 7 Artikel (5-mal relevant und 2-mal nicht relevant) wurden mithilfe einer Agentur übersetzt (3-mal japanisch, 1-mal chinesisch, 1-mal russisch, 1-mal tschechisch, 1-mal polnisch).

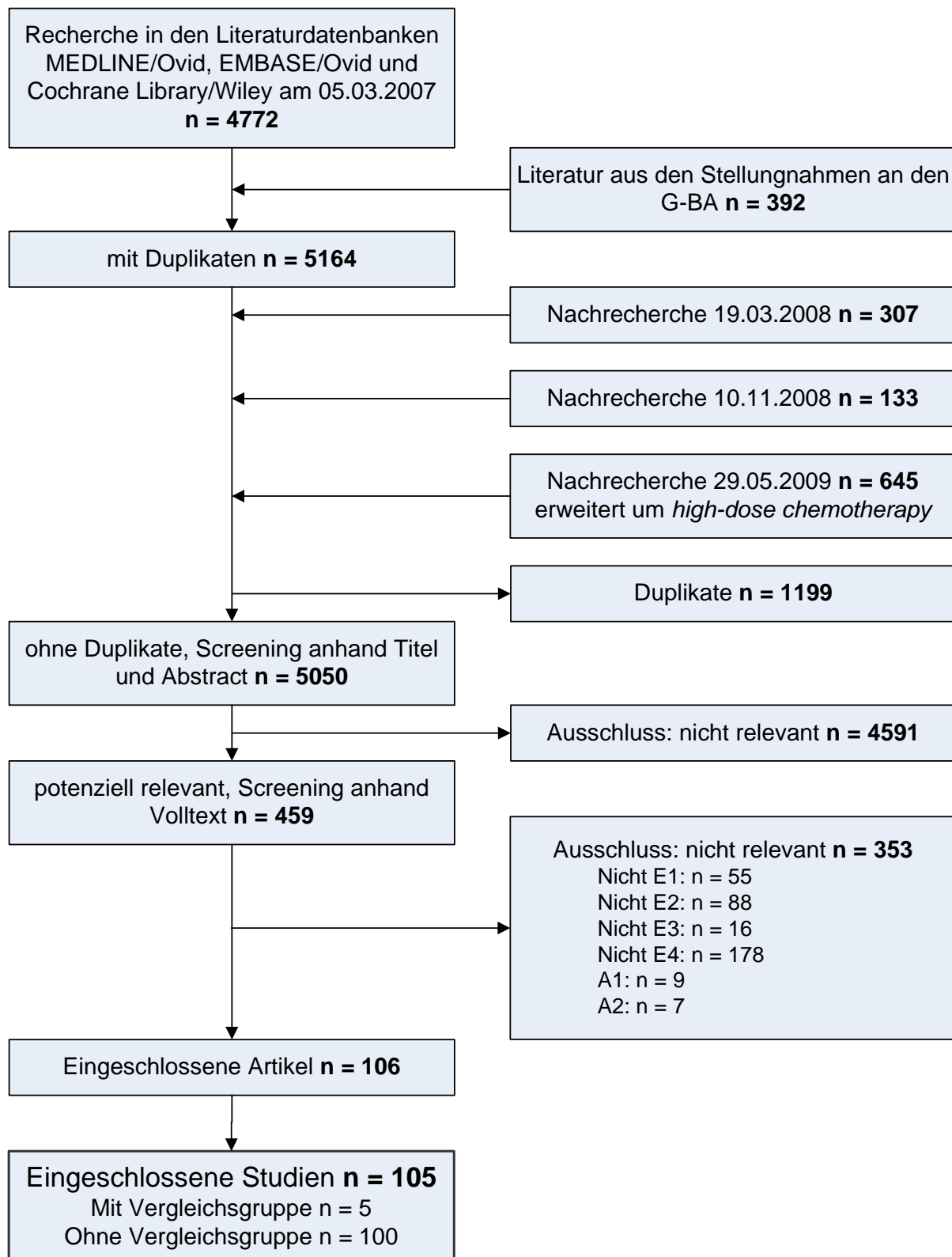


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Bewertung

5.1.2 Studienregister

Die folgenden Internetseiten wurden nach registrierten Studien mit Vergleichsgruppen durchsucht, um gegebenenfalls Angaben über nicht publizierte abgeschlossene Studien oder über Studien in Durchführung berücksichtigen zu können, weil die Anzahl der identifizierten Studien mit Vergleichsgruppe gering war. Es wurden keine zusätzlichen Studien mit Vergleichsgruppe zur autologen Stammzelltransplantation gefunden.

- Das Online-Studienregister *ClinicalTrials.gov* der *United States National Institutes of Health* (<http://clinicaltrials.gov/>) wurde zuletzt am 27.11.2008 durchsucht; Suchbegriffe: „sarcoma“ AND „transplantation“.
- Das Online-Studienregister *National Research Register (NRR)* (<http://www.nrr.nhs.uk/>) des *UK National Health Service (NHS)* wurde am 15.04.2008 durchsucht; Suchbegriffe: „sarcoma“ AND „transplantation“. Das *National Research Register* hat zuletzt im September 2007 neue Daten aufgenommen, bis zu diesem Monat sind die Einträge weiterhin im Archiv abrufbar.
- Ab Oktober 2007 wurde die Funktion des NRR an das *United Kingdom Clinical Research Network (UKCRN) Study Portfolio* (<http://public.ukcrn.org.uk/search/>) übertragen. Am 27.11.2008 wurde diese Datenbank ebenfalls durchsucht; Suchbegriffe: „topic: cancer“; „clinical studies group: sarcoma“; „disease: soft tissue“.
- Das Online-Studienregister *Clinical Trials* der *Physician Data Query (PDQ)* des *United States National Cancer Institute* (<http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search>) wurde am 27.11.2008 durchsucht. Für die Suche wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „soft tissue sarcoma, adult“ oder „soft tissue sarcoma, child“; „treatment“; „type of treatment or intervention: autologous bone marrow transplantation“; „status of trial: active (currently accepting patients)“ oder „status of trial: closed (not accepting patients)“.
- Die Internetseite (<http://www.ebmt.org/5WorkingParties/STWP/wpatries-st5.html>) der *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Solid Tumor Working Party (STWP)* wurde am 27.11.2008 durchsucht.

5.1.3 Anfrage an Institutionen

Am 30.01.2008 wurde eine Anfrage an 13 verschiedene Institutionen geschickt mit der Bitte, dem Institut Informationen über neue relevante Studien zu übermitteln.

- Scientific Institute San Raffaele, Mailand, Italien
- Istituto Nazionale dei Tumori, Mailand, Italien
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Berlin, Deutschland
- St. Jude Children’s Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- National Cancer Center Hospital, Tokio, Japan
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York City, New York, USA
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Leipzig, Deutschland

- Ospedale Niguarda Ca'Granda, Mailand, Italien
- Universitätsklinikum Charité, Berlin, Deutschland
- Medizinische Universitätsklinik, Ulm, Deutschland
- Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington, USA
- Italian Sarcoma Group (ISG), Bologna, Italien

Die Anfragen und gegebenenfalls Antworten sind in Tabelle 28 in Anhang E dokumentiert. Das Institut hat von 6 dieser Institutionen ein Antwortschreiben erhalten, ohne zusätzliche abgeschlossene und publizierte Studien identifizieren zu können. Vom *National Cancer Center Hospital*, Tokio, Japan wurde angeboten, die Daten einer abgeschlossenen Studie zum *Rhabdomyosarkom* an das Institut weiterzuleiten. Das Institut hat bis Januar 2009 auch nach einer erneuten Bitte um Überlassung der Daten keine Antwort erhalten.

5.1.4 Anfrage an Autoren

Zwischen Oktober 2007 und September 2008 wurden Autoren von 6 eingeschlossenen Studien zwecks Klärung methodischer Fragestellungen angeschrieben. Die Anfragen an die Autoren sowie die Antworten sind in Tabelle 29 in Anhang E dokumentiert.

5.1.5 Informationen aus der Anhörung

Wegen fehlender schriftlicher Stellungnahmen wurde keine wissenschaftliche Erörterung durchgeführt.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden 105 Studien identifiziert, die den Ein- und Ausschlusskriterien des vorliegenden Berichts genügten (Tabelle 10). In diesen Studien wurden insgesamt 940 Patienten untersucht. Diese Anzahl schließt 287 Nichttransplantierte Patienten aus den 5 vergleichenden Studien ein (Carli 1999; Hosoi 2007; Ivanova 2007; Klingebiel 2008; Suita 2005). Aggregierte Daten (siehe Abschnitt 4.1.5 *Sonstige Studiencharakteristika*), also Überlebenszeitschätzwerte auf Basis aller transplantierten Patienten einer Studie oder Subgruppe, wurden in 15 Studien (342 transplantierte Patienten) berichtet. Aus den restlichen 90 Fallserien und Fallberichten (311 transplantierte Patienten) konnten lediglich Individualdaten, also die Verläufe einzelner Patienten, extrahiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4.1 *Charakterisierung der Studien*). Randomisierte Studien wurden nicht identifiziert.

Tabelle 10: In die Bewertung eingeschlossene Studien

Nr.	Studie	Publikation (Erstautor; Journal, Jahr; Band; Seitenzahlen)	Referenz
1	Al Balushi 2009	Al Balushi Z. J Pediatr Surg 2009; 44: 949-952.	[71]
2	Aleinikova 2002	Aleinikova OV. Vopr Onkol 2002; 48: 327-330.	[72]
3	Andres 2006	Andres R. Oncologia 2006; 29: 73-75.	[73]
4	Avramova 2006	Avramova B. J Balk Union Oncol 2006; 11: 433-438.	[74]
5	Bader 1989	Bader JL. Radiother Oncol 1989; 16: 189-201.	[75]
6	Bagnulo 1985	Bagnulo S. Eur Paediatr Haematol Oncol 1985; 2: 129-133.	[76]
7	Bernbeck 2007	Bernbeck B. Klin Padiatr 2007; 318-322.	[77]
8	Bertuzzi 2003	Bertuzzi A. Br J Cancer 2003; 89: 1159-1161.	[78]
9	Bien 2007	Bien E. Child Nervous Sys 2007; 1147-1153.	[79]
10	Blay 2000	Blay JY. J Clin Oncol 2000; 18: 3643-3650.	[80]
11	Bley 2004	Bley TA. In Vivo 2004; 18: 463-464.	[81]
12	Bölke 2005	Bolke E. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 833-836.	[82]
13	Carli 1999	Carli M. J Clin Oncol 1999; 17: 2796-2803. Carli M. J Clin Oncol 2004; 22: 4787-4794.	[83] [51]
14	Chan 1991	Chan KW. Bone Marrow Transplant 1991; 7: 171-172.	[84]
15	Cole 1999	Cole P. Med Pediatr Oncol 1999; 32: 97-101.	[85]
16	Doros 2008	Doros L. Pediatr Blood Cancer 2008; 388-390.	[86]
17	Drabko 2006	Drabko K. Med Wieku Rozwoj 2006; 10: 785-792.	[87]
18	Dumontet 1992	Dumontet C. Bone Marrow Transplant 1992; 10: 405-408.	[88]
19	Ekert 1984	Ekert H. Aust Paediatr J 1984; 20: 195-201.	[89]
20	Emminger 1991	Emminger W. Bone Marrow Transplant 1991; 8: 119-123.	[90]
21	Endo 1996	Endo M. Oncol Rep 1996; 3: 519-525.	[91]
22	Engelhardt 2007	Engelhardt M. J Cancer Res Clin Oncol 2007; 133: 1-11.	[42]
23	Fang 2008	Fang X. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008; 94-99.	[92]
24	Farruggia 2008	Farruggia P. Pediatr Hematol Oncol 2008; 25: 431-437.	[93]
25	Fekrat 1993	Fekrat S. Arch Ophthalmol 1993; 111: 1662-1664.	[94]
26	Fetscher 1997	Fetscher S. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 787-788.	[95]
27	Frapier 1998	Frapier JM. Int J Pediatr Hematol Oncol 1998; 5: 367-372.	[96]
28	Fraser 2006	Fraser CJ. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 175-181.	[97]
29	Garrido 1998	Garrido SM. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 427-428.	[98]
30	Graham 1992	Graham ML. J Clin Oncol 1997; 15: 1814-1823.	[99]
31	Graham 1997	Graham ML. J Clin Oncol 1992; 10: 1857-1864.	[100]
32	Hara 1998	Hara J. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 7-12.	[101]
33	Hartmann 1986	Hartmann O. J Clin Oncol 1986; 4: 1804-1810.	[102]
34	Hawkins 2002	Hawkins DS. Cancer 2002; 95: 1354-1365.	[103]
35	Hoogerbrugge 1997	Hoogerbrugge PM. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 613-614.	[104]
36	Hosoi 2007	Hosoi H. Int J Clin Oncol 2007; 12: 137-145.	[105]
37	ICR 1994	Institute of Cancer Research. Lancet 1994; 344: 725-729.	[106]
38	Ivanova 2007	Ivanova NM. Vestn Ross Akad Med Nauk 2007; 26-32.	[107]
39	Kaizer 1979	Kaizer H. Exp Hematol 1979; 7 Suppl 5: 309-320.	[108]
40	Kalwak 2002	Kalwak K. Br J Haematol 2002; 118: 74-89.	[109]

(Fortsetzung)

Tabelle 10: In die Bewertung eingeschlossene Studien (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Publikation (Erstautor; Journal, Jahr; Band; Seitenzahlen)	Referenz
41	Kaminski 2000	Kaminski JM. <i>Pediatr Neurosurg</i> 2000; 33: 257-260.	[110]
42	Kanabar 1995	Kanabar DJ. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 1995; 12: 29-36.	[111]
43	Kasper 2007	Kasper B. <i>Oncology</i> 2008; 73: 58-64.	[112]
44	Kavan 1997	Kavan P. <i>Klinicka Onkol</i> 1997; 10: 148-151.	[113]
45	Klingebiel 2008	Klingebiel T. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2008; 50: 739-745.	[62]
46	Korfel 2001	Korfel A. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2001; 28: 787-789.	[114]
47	Koscielniak 1997	Koscielniak E. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1997; 19: 227-231.	[115]
48	Kozuka 2002	Kozuka T. <i>Anticancer Res</i> 2002; 22: 2939-2944.	[116]
49	Kretschmar 1996	Kretschmar CS. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 1996; 18: 293-298.	[117]
50	Krskova 2007	Krskova L. <i>Diagn Mol Pathol</i> 2007; 16: 179-183.	[118]
51	Kühne 2000	Kuhne T. <i>Schweiz Med Wochenschr</i> 2000; 130: 419-425.	[119]
52	Kuroiwa 2009	Kuroiwa M. <i>J Pediatr Surg</i> 2009; 44: e31-e35.	[120]
53	Kurre 2000	Kurre P. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2000; 22: 446-450.	[121]
54	Kushner 1996	Kushner BH. <i>J Clin Oncol</i> 1996; 14: 1526-1531.	[122]
55	Kushner 2001	Kushner BH. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2001; 28: 551-556.	[123]
56	Kushner 2008	Kushner BH. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26: 4995-4996.	[124]
57	Kwan 1996	Kwan WH. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 1996; 13: 277-285.	[125]
58	Lafay-Cousin 2000	Lafay-Cousin L. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2000; 26: 627-632.	[126]
59	Larsen 2000	Larsen E. <i>N Engl J Med</i> 2000; 343: 1249-1257.	[127]
60	Lippe 2003	Lippe P. <i>Oncology</i> 2003; 64: 14-17.	[128]
61	Livaditi 2006	Livaditi E. <i>Eur J Pediatr Surg</i> 2006; 16: 423-427.	[129]
62	Lucidarme 1998	Lucidarme N. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1998; 22: 535-540.	[130]
63	Madigan 2007	Madigan CE. <i>Cancer</i> 2007; 2061-2066.	[131]
64	Matsubara 2003	Matsubara H. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 2003; 20: 201-210.	[132]
65	Matsuzaki 2002	Matsuzaki A. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2002; 24: 220-223.	[133]
66	Mazuryk 1998	Mazuryk M. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1998; 21: 961-963.	[134]
67	Mesia 1994	Mesia R. <i>Rev Clin Esp</i> 1994; 194: 960-965.	[135]
68	Mitchell 1994	Mitchell PL. <i>Arch Dis Child</i> 1994; 70: 237-240.	[136]
69	Miyagi 2003	Miyagi T. <i>Med Pediatr Oncol</i> 2003; 41: 471-472.	[137]
70	Munoz 1983	Munoz LL. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1983; 9: 1951-1954.	[138]
71	Nag 1995	Nag S. <i>Med Pediatr Oncol</i> 1995; 25: 463-469.	[139]
72	Nakamura 2008	Nakamura K. <i>Teikyo Medical Journal</i> 2008; 31: 319-330.	[140]
73	Nath 2005	Nath SV. <i>Int Sem Surg Oncol</i> 2005;	[141]
74	Navid 2006	Navid F. <i>Cancer</i> 2006; 106: 1846-1856.	[142]
75	Ohta 2001	Ohta S. <i>Int J Pediatr Hematol Oncol</i> 2001; 7: 305-309.	[143]
76	Osugi 2000	Osugi Y. <i>Int J Pediatr Hematol Oncol</i> 2000; 7: 109-116.	[144]
77	Oue 2003	Oue T. <i>J Pediatr Surg</i> 2003; 38: 130-133.	[145]
78	Ozkaynak 1998	Ozkaynak MF. <i>J Clin Oncol</i> 1998; 16: 937-944.	[146]
79	Patel 2004	Patel SR. <i>Cancer</i> 2004; 101: 156-163.	[147]
80	Perentesis 1999	Perentesis J. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1999; 24: 609-615.	[148]

(Fortsetzung)

Tabelle 10: In die Bewertung eingeschlossene Studien (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Publikation (Erstautor; Journal, Jahr; Band; Seitenzahlen)	Referenz
81	Pession 1999	Pession A. Med Pediatr Oncol 1999; 33: 450-454.	[149]
82	Peters 1986	Peters WP. J Clin Oncol 1986; 4: 646-654.	[150]
83	Peters 1989	Peters WP. Cancer Chemother Pharmacol 1989; 23: 377-383.	[151]
84	Recchia 2006	Recchia F. Tumori 2006; 92: 76-78.	[152]
85	Ritchie 2004	Ritchie DS. Intern Med J 2004; 34: 431-434.	[153]
86	Ronghe 2004	Ronghe MD. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 254-260.	[154]
87	Rossbach 1999	Rossbach HC. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21: 528-530.	[155]
88	Saab 2007	Saab R. Pediatr Blood Cancer 2007; 274-279.	[156]
89	Saikawa 2006	Saikawa Y. J Clin Oncol 2006; 5783-5784.	[157]
90	Sakayama 2008	Sakayama K. Anticancer Res 2008; 28: 2361-2367.	[158]
91	Sanz 1997	Sanz N. Pediatr Surg Int 1997; 12: 200-201.	[159]
92	Sato 1998	Sato A. Tohoku J Exp Med 1998; 186: 255-265.	[160]
93	Schlemmer 2006	Schlemmer M. Oncology 2006; 71: 32-39.	[161]
94	Segura 2001	Segura Huerta A. Actas Urol Esp 2001; 25: 144-149.	[162]
95	Shaw 1996	Shaw PJ. Bone Marrow Transplant 1996; 18: 1043-1047.	[163]
96	Slease 1988	Slease RB. J Clin Oncol 1988; 6: 1314-1320.	[164]
97	Suita 2005	Suita S. Eur J Pediatr Surg 2005; 15: 409-413.	[165]
98	Sung 2003	Sung KW. Bone Marrow Transplant 2003; 31: 447-452.	[166]
99	Walterhouse 1999	Walterhouse DO. Med Pediatr Oncol 1999; 32: 88-92.	[167]
100	Watanabe 2006	Watanabe H. Pediatr Blood Cancer 2006; 47: 846-850.	[168]
101	Williams 2004	Williams BA. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 243-247.	[169]
102	Yamada 2007	Yamada K. Bone Marrow Transplant 2007; 39: 471-476.	[170]
103	Yamamura 2003	Yamamura R. Acta Haematol 2003; 109: 141-144.	[171]
104	Yonemoto 1999	Yonemoto T. Gan To Kagaku Ryoho 1999; 26: 1431-1435.	[172]
105	Zoubek 1994	Zoubek A. Pediatr Hematol Oncol 1994; 11: 613-623.	[173]

5.2 Überblick über die eingeschlossenen Studien

Die wesentlichen Studien- und Patienteneigenschaften der 105 identifizierten relevanten Studien werden in Tabelle 11 aufgelistet. Die Studien mit aggregierten Daten wurden in dieser Tabelle getrennt von den Studien mit Individualdaten sortiert. Die Anzahl der transplantierten Patienten in den 105 Studien beträgt 653. Werden zusätzlich die 287 Patienten in den Vergleichsgruppen (ohne Transplantation) gezählt, dann wurden insgesamt 940 Patienten untersucht.

Eine Übersicht über die Patienten und Studien, die Zuordnung nach den beiden Diagnosegruppen (*Rhabdomyosarkom* und *sonstige Weichteilsarkome*) und nach den beiden Datentypen (aggregierte Daten und Individualdaten) sowie die Anzahl der für die Überlebensanalysen berücksichtigten Daten zeigt Abbildung 2. Die Anzahl der Studien mit Individualdaten wurde mehrfach genannt, wenn in einer Studie sowohl Patienten mit *Rhabdomyosarkom* als auch Patienten mit *sonstigen Weichteilsarkomen* untersucht wurden. Dies gilt nicht für die Anzahl der Patienten, weil die Patienten den Diagnosen eindeutig zugeordnet werden konnten. Falls Individualdaten in Studien mit aggregierten Daten angegeben waren, wurden diese nicht in den Pool der Individualdaten aufgenommen, um eine doppelte Auswertung zu verhindern. Studien mit aggregierten Daten haben somit keine Überlappung mit den Studien mit Individualdaten.

Studien mit aggregierten Daten

In 15 Studien (Bader 1989; Bertuzzi 2003; Blay 2000; Carli 1999; Drabko 2006; Dumontet 1992; Hosoi 2007; Ivanova 2007; Kavan 1997; Klingebiel 2008; Koscielniak 1997; Matsubara 2003; Schlemmer 2006; Suita 2005; Yamada 2007) wurden die aggregierten Daten von 342 transplantierten Patienten dargestellt, das heißt Überlebenszeitschätzwerte auf Basis der Patienten einer Studie oder einer Subgruppe (Abbildung 2). Darunter befinden sich 5 vergleichende Studien (Carli 1999; Hosoi 2007; Ivanova 2007; Klingebiel 2008; Suita 2005), in denen zusätzlich insgesamt 287 Patienten den Vergleichsgruppen (ohne Transplantation) zugeordnet wurden. Diese Daten gingen in die Bewertung ein.

Studien mit Individualdaten

In weiteren 90 Studien werden Individualdaten von 311 Patienten beschrieben (Abbildung 2). Damit sind die Beschreibungen der Verläufe einzelner Patienten gemeint. Diese Individualdaten wurden gepoolt und nach der Zielgröße *Gesamtüberleben* ab dem Zeitpunkt der Transplantation oder der Hochdosischemotherapie ausgewertet. Follow-up-Daten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung oder unklare Follow-up-Daten sowie selektive Follow-up-Angaben innerhalb einer Studie wurden in diesen eigenen Berechnungen nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.4.3 *Sensitivitätsanalyse*). Die Ergebnisse wurden den Ergebnissen aus Studien mit aggregierten Daten gegenübergestellt. Letztlich konnten 42 % der potenziellen Patienten dieses Datentyps (131 von 311 Patienten) ausgewertet werden (Tabelle 14).

Differenzierung der Daten nach unterschiedlichen Diagnosen

Für die Bewertung der Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Diagnose sollten die Ergebnisse der Studien möglichst nach dem histologischen Subtyp der *Weichteilsarkome* geordnet dargestellt sein. Dominierend waren die der Analysegruppe *Rhabdomyosarkom* zugeordneten Daten. Dieser Anteil betrug 69 % (652 von 940 Patienten); davon waren 434 Transplantierte und 218 Nichttransplantierte (Abbildung 2). Ohne Berücksichtigung der 247 Daten der Vergleichsgruppe betrug die Proportion 66 % (434 von 653 Transplantierten). Unter den Studien mit aggregierten Daten konnte lediglich für die Diagnose *Rhabdomyosarkom* mehr als ein Artikel identifiziert werden, in dem getrennt über die entsprechende Diagnose berichtet wurde. Daher können die Daten zur Diagnose *Rhabdomyosarkom* in einem separaten Abschnitt des vorliegenden Berichts dargestellt werden (siehe Abschnitt 5.3 *Rhabdomyosarkom*). Die Daten aller anderen Diagnosen werden in einem zweiten Abschnitt unter der Bezeichnung *sonstige Weichteilsarkome* zusammengefasst dargestellt (siehe Abschnitt 5.4 *Sonstige Weichteilsarkome*).

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevant ^(a) (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastasierung (Patienten)
<i>Studien mit aggregierten Daten</i>									
1	Bader 1989	RMS	1 / United States	1977–1984	23	24	10–32	–	–
2	Bertuzzi 2003	DSR	1 / Italien	1997–2002	10	10	29 (Median)	10 : 0	4
3	Blay 2000	ANG; FIB; LMS; LPS; MHP; RMS; SYN; UCS; UDS	1 / Frankreich	1988–1994	27	30	17–57	17 : 13	26
4	Carli 1999^(b)	RMS	5 / Europa	1991–1995	52	52	0–18	–	52
5	Drabko 2006	RMS	4 / Polen	1994–2005	13	13	–	–	–
6	Dumontet 1992	RMS	1 / Frankreich	1981–1990	11	11	4–23	–	4
7	Hosoi 2007^(b)	RMS, UDS	63 / Japan	1991–2002	63	63	0–20	–	–
8	Ivanova 2007^(b)	STS	1 / Russland	1990–2006	34	34	–	–	–
9	Kavan 1997	RMS	1 / Tschechien	1992–1996	14	14	1–20	6 : 8	3
10	Klingebliel 2008^(b)	RMS	50^(c) / Europa	1995–2003	34	34	–	–	–
11	Koscielniak 1997	RMS	10 / Deutschland	1986–1994	31	36	0–22	–	27
12	Matsubara 2003	RMS	1 / Japan	1990–1999	22	22	2–22	14 : 8	2
13	Schlemmer 2006	STS	? / Deutschland	1997–2002	19	21	–	–	–
14	Suita 2005^(b)	RMS	? / Japan	1982–1996	12	12	–	–	–
15	Yamada 2007	RMS	1 / Japan	seit 1995	7	7	15–32	2 : 5	6
	<i>Summe</i>				372	383 ^(d)			

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevant ^(a) (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastasierung (Patienten)
<i>Studien mit Individualdaten</i>									
1	Al Balushi 2009	DSR	1 / Canada	2000–2007	3	3	–	–	3
2	Aleinikova 2002	RMS	1 / Belarus	1998–2001	3	3	–	–	3
3	Andres 2006	DSR	1 / Spanien	–	1	1	21	0 : 1	–
4	Avramova 2006	RMS	1 / Bulgarien	1997–2006	4	–	–	–	–
5	Bagnulo 1985	RMS	1 / United Kingdom	1977–1984	15	–	–	–	–
6	Bernbeck 2007	RMS; SYN	1 / Deutschland	2001–2005	8	–	1–21	3 : 5	5
7	Bien 2007	RMS	1 / Polen	1992–2004	1	1	4	0 : 1	1
8	Bley 2004	LPS	1 / Deutschland	–	1	1	22	0 : 1	1
9	Bölke 2005	MFH	1 / Deutschland	1997	1	1	33	0 : 1	1
10	Chan 1991	RMS	1 / Canada	1985	1	1	15	0 : 1	1
11	Cole 1999	SYN	1 / United States	–	1	1	26	1 : 0	1
12	Doros 2008	DSR	1 / United States	–	1	1	14	1 : 0	1
13	Ekert 1984	RMS	1 / Australien	–	8	–	3–13	4 : 4	2
14	Emminger 1991	RMS	1 / Österreich	–	1	1	–	–	1
15	Endo 1996	RMS; UDS	1 / Japan	1987–1995	6	6	2–20	4 : 2	4
16	Engelhardt 2007	ANA; ANG; FIB; LMS; LPS; MFH; MHP; RMS; SYN	–	1992–2003	26	–	21–56	13 : 13	20
17	Fang 2008	DSR	1 / United States	2006	1	–	23	0 : 1	1
18	Farruggia 2008	SYN	1 / Italien	–	1	1	10	1 : 0	0
19	Fekrat 1993	RMS	1 / United States	1992	1	1	22	0 : 1	1
20	Fetscher 1997	LMS	1 / Deutschland	1994	1	1	23	0 : 1	1

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevant ^(a) (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastatisierung (Patienten)
21	Frapier 1998	UDS	1 / Frankreich	–	1	–	11	1 : 0	0
22	Fraser 2006	DSR; RHA; RMS	1 / United States	1995–2004	8	–	2–22	–	6
23	Garrido 1998	LPS	1 / United States	–	1	–	45	1 : 0	1
24	Graham 1992	RMS	1 / United States	1985–1988	4	4	2–19	–	–
25	Graham 1997	FIB	1 / United States	1991–1995	1	1	–	–	–
26	Hara 1998	RMS	1 / Japan	1993–1997	7	7	1–18	–	3
27	Hartmann 1986	RMS	1 / Frankreich	–	1	1	14	1 : 0	0
28	Hawkins 2002	DSR; FMS; LMS; RMS; UDS	3 / United States	1996–1998	12	–	1–19	7 : 5	11
29	Hoogerbrugge 1997	FIB	1 / Niederlande	–	1	1	1	–	1
30	ICR 1994	RMS	1 / United Kingdom	–	1	–	1	1 : 0	0
31	Kaizer 1979	RMS	1 / United States	–	1	1	10	0 : 1	1
32	Kalwak 2002	RMS	1 / Polen	1996–2000	5	–	–	–	–
33	Kaminski 2000	FIB	1 / United States	1993	1	1	6	0 : 1	0
34	Kanabar 1995	RMS	1 / United Kingdom	1980–1993	21	–	–	–	–
35	Kasper 2007	LMS; LPS; MFH; RMS, STS; SYN	1 / Deutschland	1998–2007	16	16	23–65	–	14
36	Korfel 2001	RMS	1 / Deutschland	1997	1	1	51	1 : 0	1
37	Kozuka 2002	MFH; MHP	1 / Japan	1999–2000	2	–	21–37	2 : 0	2
38	Kretschmar 1996	DSR	1 / United States	–	1	–	13	1 : 0	1
39	Krskova 2007	SYN	1 / Tschechien	1998	1	1	9	1 : 0	1
40	Kühne 2000	RHA; RMS	1 / Schweiz	1997–1999	3	3	3–12	2 : 1	3

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevant ^(a) (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastasisierung (Patienten)
41	Kuroiwa 2009	RMS	1 / Japan	–	1	–	0	–	1
42	Kurre 2000	DSR	1 / United States	1994–1998	2	–	2–4	1 : 1	1
43	Kushner 1996	DSR	1 / United States	–	4	–	10–14	4 : 0	4
44	Kushner 2001	DSR	1 / United States	–	1	1	29	1 : 0	–
45	Kushner 2008	DSR	1 / United States	–	1	–	18	1 : 0	1
46	Kwan 1996	RMS	1 / China	1984–1995	1	1	14	0 : 1	1
47	Lafay-Cousin 2000	DSR; RMS; UDS	4 / Frankreich	1986–1998	18	18	2–18	11 : 7	9
48	Larsen 2000	RMS	1 / United States	–	1	–	4	0 : 1	0
49	Lippe 2003	DSR	1 / Italien	–	1	–	27	1 : 0	1
50	Livaditi 2006	DSR	1 / Griechenland	–	2	2	7–13	1 : 1	0
51	Lucidarme 1998	RMS	1 / Frankreich	1987–1995	8	8	–	–	5
52	Madigan 2007	RHA	1 / United States	1983–2003	2	–	0–2	1 : 1	0
53	Matsuzaki 2002	SYN	1 / Japan	1999	1	1	11	0 : 1	1
54	Mazuryk 1998	DSR	1 / Canada	1996	1	1	19	1 : 0	1
55	Mesia 1994	RMS; UDS	1 / Spanien	1989–1992	5	–	15–21	3 : 2	5
56	Mitchell 1994	ANG; RMS	1 / United Kingdom	–	4	–	14–16	3 : 1	3
57	Miyagi 2003	RMS	1 / Japan	1995	1	1	1	0 : 1	0
58	Munoz 1983	RMS	1 / United States	–	3	3	9–13	3 : 0	3
59	Nag 1995	RMS	1 / United States	1990–1993	1	1	1	0 : 1	–
60	Nakamura 2008	UDS	1 / Japan	–	1	1	11	1 : 0	1

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevant ^(a) (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastasierung (Patienten)
61	Nath 2005	RMS	1 / Australien	–	2	–	21–34	1 : 1	–
62	Navid 2006	DSR; RMS	1 / United States	1996–2000	5	–	7–20	5 : 0	5
63	Ohta 2001	RMS	1 / Japan	–	1	1	3	1 : 0	0
64	Osugi 2000	RMS	1 / Japan	1996	1	1	11	0 : 1	0
65	Oue 2003	RMS	1 / Japan	1991–2001	1	–	4	0 : 1	1
66	Ozkaynak 1998	RMS	6 / United States	1992–1995	3	–	8–19	0 : 3	–
67	Patel 2004	MFH	1 / United States	1994–2001	6	–	–	–	–
68	Perentesis 1999	RMS	1 / United States	1989–1998	3	–	10–12	3 : 0	2
69	Pession 1999	RMS	1 / Italien	1992–1994	2	2	2–16	0 : 2	–
70	Peters 1986	FIB; LMS	1 / United States	–	2	2	24–38	0 : 2	2
71	Peters 1989	SYN	1 / United States	–	2	2	15–26	–	2
72	Recchia 2006	MFH	1 / Italien	–	1	1	40	1 : 0	1
73	Ritchie 2004	RMS	1 / Australien	–	4	4	16–33	3 : 1	–
74	Ronghe 2004	RHA	1 / United Kingdom	–	1	1	1	0 : 1	0
75	Rossbach 1999	RMS	1 / United States	–	1	–	4	1 : 0	1
76	Saab 2007	DSR	1 / United States	–	4	–	5–21	4 : 0	4
77	Saikawa 2006	RMS	1 / Japan	–	1	–	16	1 : 0	1
78	Sakayama 2008	RMS	1 / Japan	–	1	1	19	1 : 0	1
79	Sanz 1997	RMS	1 / Spanien	–	1	1	4	0 : 1	1
80	Sato 1998	RMS	1 / Japan	1993–1998	5	5	0–10	3 : 2	0

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevant ^(a) (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastasierung (Patienten)
81	Segura 2001	RMS	1 / Spanien	–	1	1	15	1 : 0	1
82	Shaw 1996	RHA; RMS; STS	3 / Australien	–	11	–	1–15	–	10
83	Slease 1988	LMS; MFH	1 / United States	–	3	–	41–47	3 : 0	3
84	Sung 2003	MFH; RHA	1 / Korea	1998–2001	2	2	1–3	1 : 1	0
85	Walterhouse 1999	RMS	1 / United States	1992–1994	4	4	3–14	1 : 3	4
86	Watanabe 2006	RHA	1 / Japan	–	1	–	1	1 : 0	0
87	Williams 2004	RMS	1 / Canada	1989–1999	4	–	< 10	1 : 3	4
88	Yamamura 2003	MFH	1 / Japan	1996	1	1	33	1 : 0	0
89	Yonemoto 1999	SYN	1 / Japan	seit 1995	3	3	17–40	3 : 0	3
90	Zoubek 1994	RMS	1 / Österreich	1990–1993	1	1	13	0 : 1	0
	<i>Summe</i>				<i>311</i>	<i>131^(e)</i>			

–: nicht berichtet

a: relevant: Patienten sind in den Bericht einbezogen und haben die korrekte Diagnose (*Weichteilsarkome*) und Therapie (Transplantation), daher kann die Anzahl der relevanten Patienten kleiner sein als die Anzahl der Zentren, Beispiel Klingebiel 2008

b: vergleichende Studien (Fettschrift): Carli 1999; Hosoi 2007; Ivanova 2007; Klingebiel 2008; Suita 2005

c: Klingebiel 2008: 50 teilnehmende Zentren laut Text; 88 teilnehmende Zentren laut Anhang der Publikation

d: Die Patientenzahlen in der Überlebenszeitanalyse sind aus den Publikationen extrahiert worden. Ihre Summe liegt teilweise höher als die Summe der für diesen Bericht relevanten Patienten, weil die verwendeten aggregierten Daten auch die Daten von nichtrelevanten Patienten enthalten.

e: Die Patientendaten wurden für die Überlebenszeitanalyse nur berücksichtigt, wenn sie geeignet (siehe Abschnitt 4.4.3 *Sensitivitätsanalyse*) waren. Daher ist ihre Summe deutlich kleiner als die Summe der relevanten Patienten.

Abkürzungen:
ANA: anaplastisches Weichteilsarkom; ANG: Angiosarkom; DSR: desmoplastischer kleiner Rundzelltumor; FIB: Fibrosarkom; FMS: Fibromyxoidsarkom; LMS: Leiomyosarkom; LPS: Liposarkom; MFH: malignes Fibrohistiozytom; MHP: malignes Hämangioperizytom; RHA: Rhabdoidsarkom; RMS: Rhabdomyosarkom; STS: Weichteilsarkome ohne weitere Spezifizierung; SYN: Synoviasarkom; UCS: unklassifiziertes Sarkom; UDS: undifferenziertes Sarkom.

Daten zum Rhabdomyosarkom

Insgesamt wurden 652 Patienten in 63 Studien zur Gruppe der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* gezählt. Von diesen Patienten wurden 434 transplantiert (247 aggregierte Daten, 187 Individualdaten) und 218 dienten als Vergleichsgruppe (Abbildung 2). In 11 Studien (Bader 1989; Carli 1999; Drabko 2006; Dumontet 1992; Hosoi 2007; Kavan 1997; Klingebiel 2008; Koscielniak 1997; Matsubara 2003; Suita 2005; Yamada 2007) wurden 465 Patienten mit aggregierten Daten dargestellt; davon wurden 247 transplantiert und 218 gehörten zu den Vergleichsgruppen. Unter den 247 Transplantierten befanden sich 6 Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder nicht zur Diagnosegruppe passten, die aber in den entsprechenden Publikationen nicht separat dargestellt wurden und auch nachträglich nicht herausgerechnet werden konnten. Ihr Anteil lag aber in jeder Studie, entsprechend den Einschlusskriterien des Berichts, unter 20 %. Weitere 187 transplantierte Patienten wurden in 52 der 63 eingeschlossenen Studien als Einzelfallbeschreibungen dargestellt. Davon waren die Daten von 42 % (79 von 187 Patienten) für eine gepoolte Überlebenszeitanalyse geeignet.

Daten zu sonstigen Weichteilsarkomen

Insgesamt wurden 288 Patienten in 54 Studien zur Gruppe der Patienten mit *sonstigen Weichteilsarkomen* gezählt. Von diesen Patienten wurden 219 transplantiert (95 aggregierte Daten, 124 Individualdaten) und 69 dienten als Vergleichsgruppe (Abbildung 2). In 4 Studien (Bertuzzi 2003; Blay 2000; Ivanova 2007; Schlemmer 2006) wurden 164 Patienten mit aggregierten Daten dargestellt, davon wurden 95 transplantiert und 69 gehörten zu einer Vergleichsgruppe. Unter den 95 Transplantierten befanden sich auch 10 Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder nicht zur Diagnosegruppe passten, die aber in den entsprechenden Publikationen nicht separat dargestellt wurden und auch nachträglich nicht herausgerechnet werden konnten. Wie bei den Studien zum *Rhabdomyosarkom* lag ihr Anteil in jeder Studie, entsprechend den Einschlusskriterien des Berichts, unter 20 %. Weitere 124 transplantierte Patienten wurden in 50 der 54 eingeschlossenen Studien als Einzelfallbeschreibungen dargestellt. Davon waren die Daten von 42 % (52 von 124 Patienten) für eine gepoolte Überlebenszeitanalyse geeignet.

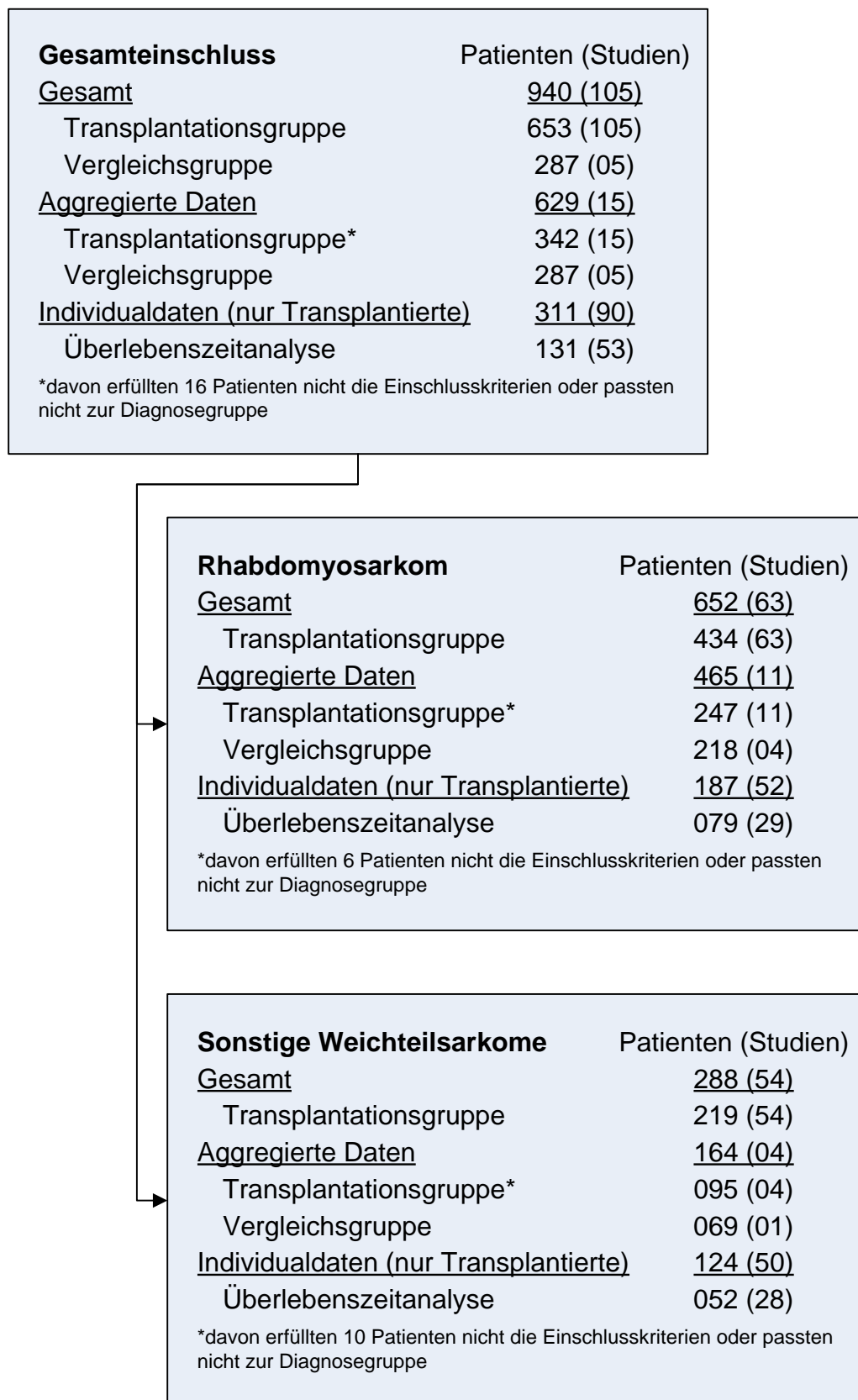


Abbildung 2: Übersicht über die einbezogenen Patienten und Studien

5.3 Rhabdomyosarkom

5.3.1 Studiencharakteristika

5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

In der Gruppe der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* wurden insgesamt 63 verschiedene Studien mit 652 Patienten einbezogen. Aggregierte Daten wurden in 11 Studien mit auswertbaren Daten von 465 Patienten (Bader 1989; Carli 1999/2004; Drabko 2006; Dumontet 1992; Hosoi 2007; Kavan 1997; Klingebiel 2008; Koscielniak 1997; Matsubara 2003; Suita 2005; Yamada 2007) angegeben, 247 Patienten waren der Transplantationsgruppe und 218 Patienten der Vergleichsgruppe zugeordnet. In der Studie Hosoi 2007 wurden 301 Patienten mit *Rhabdomyosarkom* zusammen mit 30 Patienten untersucht, die an einem undifferenzierten oder an einem nicht klassifizierten *Weichteilsarkom* erkrankt waren. Diese Diagnosen wurden für die Behandlungsgruppen nicht getrennt dargestellt. In lediglich 4 dieser 11 Studien (Carli 1999; Hosoi 2007; Klingebiel 2008; Suita 2005) wurden die Ergebnisse denen einer Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Die restlichen 59 Studien hatten keine Vergleichsgruppe. Individualdaten wurden in 52 Studien für 187 Patienten angegeben. Die Studieneigenschaften finden sich in Tabelle 11. Die Art der Behandlung ist in Tabelle 13 aufgelistet.

In der Studie Munoz 1983 (3 Patienten) und in der Studie Nag 1995 (1 Patient) wurde die Transplantation nach einer Körperbestrahlung anstelle einer Hochdosischemotherapie durchgeführt.

5.3.1.1.1 Studien mit Vergleichsgruppe

Die relevanten Studiencharakteristika der 4 vergleichenden Studien sind in Tabelle 12 aufgelistet. Die Angaben zu prognostischen Einflussfaktoren der Studien Hosoi 2007 und Klingebiel 2008 werden in Tabelle 23 dargestellt.

Carli 1999

Bei der Studie Carli 1999 (96 Patienten, davon 52 in der Transplantationsgruppe und 44 in der Vergleichsgruppe) handelt es sich um eine vergleichende Studie mit einer historischen Vergleichsgruppe. Einen Vergleich dieser mit den anderen vergleichenden Studien ermöglicht Tabelle 12. Im Jahr 1989 wurde eine multinationale Studie für Patienten mit metastatischem *Rhabdomyosarkom* geplant, in der ein intensiviertes Chemotherapieprotokoll untersucht werden sollte. Im Jahr 1991 wurde das Studienprotokoll verändert, um prospektiv die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und die nachfolgende autologe Stammzelltransplantation bei Patienten untersuchen zu können. 96 von 97 Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt ein vollständiges Therapieansprechen auf die vorangegangene Therapie erreicht hatten, erhielten eine autologe Stammzelltransplantation. Das Alter der Patienten lag

zwischen 0 und 18 Jahren (Median 7,7). Angaben zur Verteilung der Geschlechter gab es nicht. Das Ergebnis der transplantierten Gruppe (von 1991 bis 1995 behandelt) wurde mit dem Ergebnis der zeitlich zurückliegenden Nichttransplantierten Gruppe (von 1989 bis 1991 behandelt) verglichen. Die Bewertung der klinischen Charakteristika beider Gruppen ergab in der Gruppe der transplantierten Patienten einen statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten mit Lymphknotenmetastasen (56 % vs. 34 %, $p = 0,03$). Weiterhin hatte die transplantierte Gruppe – nicht statistisch signifikante – höhere Anteile für Kinder mit einem Alter von ≥ 10 Jahren, mit einem alveolaren histologischen Subtyp des *Rhabdomyosarkoms* und mit einem Tumordurchmesser größer als 5 cm. Die weiteren Charakteristika waren in den beiden Gruppen weitestgehend vergleichbar. Der weitere Verlauf der Patienten wurde in der Follow-up-Untersuchung Carli 2004 dokumentiert.

Hosoi 2007

Die Daten der retrospektiven Studie Hosoi 2007 wurden mittels Fragebogenerhebung gewonnen. Zunächst wurde eine nicht angegebene Anzahl von Institutionen angeschrieben, die Patienten für eine japanische Studie zum Neuroblastomscreening registriert hatten. Aus 93 Institutionen kam die Mitteilung, dass (seit 1971) auch Patienten mit *Rhabdomyosarkom* behandelt wurden. An diese wurden detaillierte Fragebogen geschickt. Etwa 68 % (63 von 93) der Institutionen beteiligten sich. Die Daten aus den Antworten stammten von 331 Patienten, die unter 21 Jahre alt waren und bei denen in den Jahren 1991 bis 2002 die Diagnose *Rhabdomyosarkom* oder *undifferenziertes Sarkom* gestellt wurde. Für 307 Patienten wurde die histologische Diagnose angegeben. Nicht alle Fragen wurden von den teilnehmenden Institutionen beantwortet. Daher gab es fehlende Werte zu den Patientencharakteristika; beispielsweise fehlten etwa 25 % der Angaben zur Tumorgöße.

Ein Vergleich Transplantierte vs. Nichttransplantierte wurde in 2 Patientenkollektiven mit unterschiedlichem Risikoprofil untersucht. Die Hochrisikogruppe umfasste 42 Patienten, bei denen ausschließlich metastasierende Tumoren (Stadium IV) diagnostiziert waren. Davon wurden 22 transplantiert und 20 erhielten keine Transplantation. Die Gruppe mit mittlerem Risiko umfasste 88 Patienten, bei denen sowohl metastasierende Tumoren (Stadium IV) als auch nicht metastasierende Tumoren (Stadium I, II, III) diagnostiziert waren. Davon wurden 41 Patienten transplantiert und 47 Patienten erhielten keine Transplantation. Patienten mit metastasierendem embryonalen *Rhabdomyosarkom* wurden aufgeteilt; Patienten in einem Alter von unter 10 Jahren wurden der Gruppe mit mittlerem Risiko zugeordnet und Patienten in einem Alter von 10 Jahren und darüber wurden der Hochrisikogruppe zugeordnet.

Klingebiel 2008

In der Studie Klingebiel 2008 wurden 96 Patienten in einem Alter von unter 23 Jahren mit (45 Patienten) vs. ohne (51 Patienten) Transplantation prospektiv eingeschlossen. Darunter waren auch 22 Patienten (11 vs. 11 Patienten) ohne *Rhabdomyosarkom*. Da der prozentuale Anteil dieser Patienten mehr als 20 % ausmachte, wurden schließlich nicht diese 96 Patienten,

sondern die 74 Patienten mit *Rhabdomyosarkom* in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Unter den 22 Patienten ohne *Rhabdomyosarkom* hatten einige die Diagnose *Rhabdomyosarkom-ähnliche Tumoren*. Diese Bezeichnung wurde in der Publikation nicht definiert. Laut Angaben einer anderen Publikation der Cooperativen Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) werden unter dieser Bezeichnung beispielsweise die folgenden Diagnosen verstanden: extraossäre Tumoren der Ewing-Tumor-Familie, Synoviasarkom und undifferenziertes Sarkom [174]. Da die extraossären Tumoren der Ewing-Tumor-Familie aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen sind, wurde die Gruppe der *Rhabdomyosarkom-ähnlichen Tumoren* nicht berücksichtigt. Insgesamt beteiligten sich 50 Zentren aus 5 mitteleuropäischen Ländern in dem Zeitraum 1995 bis 2003. Es wurden ausschließlich Patienten mit Metastasen untersucht.

Die Diagnose *Rhabdomyosarkom* wurde bei 74 der 96 Patienten gestellt. Diese 74 Patienten wurden separat analysiert und in den vorliegenden Bericht einbezogen. Davon wurden 34 in der Transplantationsgruppe und 40 in der Vergleichsgruppe behandelt. Über die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen entschied der behandelnde Arzt. Kriterien für diese Entscheidungen wurden nicht angegeben. Alle Patienten erhielten 7 Behandlungszyklen einer Chemotherapiekombination. Die Patienten in der Transplantationsgruppe wurden mit 2 Zyklen einer Hochdosischemotherapie, jeweils mit autologer Stammzelltransplantation, konsolidiert. Die Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten 2 weitere Zyklen der vorab verabreichten Chemotherapie und eine orale Erhaltungstherapie.

Suita 2005

Für die Studie Suita 2005 (79 Patienten, davon 12 in der Prüfgruppe und 67 in der Vergleichsgruppe) ist das Studiendesign nicht eindeutig angegeben. Die Angaben in der Publikation sind vereinbar mit einer retrospektiven Registerauswertung. Der Vergleich beider Therapiegruppen wurde vermutlich nicht (prospektiv) geplant und im Nachhinein vorgenommen. Die klinischen Charakteristika wurden für alle Studienteilnehmer zusammengefasst, jedoch nicht für die beiden Therapiegruppen getrennt angegeben. Das Alter der Patienten lag zwischen 0 und 17 Jahren (Median 5,9), 43 Patienten waren männlich und 36 weiblich und 26 der Patienten hatten Fernmetastasen.

5.3.1.1.2 Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)

In 1 Studie (Yamada 2007) wurde ein prospektives Design und in den verbleibenden 6 Studien ein retrospektives Design beschrieben.

5.3.1.1.3 Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten)

In 1 Studie (Kalwak 2002) wurde ein prospektives Design und in den verbleibenden 49 Studien ein retrospektives Design beschrieben. Die Information, welche Studien und wie viele

Patienten jeweils für die eigene Überlebenszeitanalyse berücksichtigt wurden, ist Tabelle 11 zu entnehmen.

5.3.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die relevanten Daten zur Studien- und Publikationsqualität der 4 vergleichenden Studien sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Carli 1999

Ein gravierender Nachteil der Studie Carli 1999 ist, dass es sich um eine historische Vergleichsgruppe handelt, die prospektiv geplante Untersuchung der Transplantationsgruppe fand in einem Zeitraum nach der Untersuchung der Chemotherapiegruppe statt. Die Patientencharakteristika wurden tabellarisch, getrennt nach den beiden Behandlungsgruppen, dargestellt und sind bis auf die in Abschnitt 5.3.1.1.1 *Studien mit Vergleichsgruppe* genannten Ausnahmen weitgehend vergleichbar. Ebenso ist die Vorbehandlung, die auch für beide Gruppen beschrieben wurde, vergleichbar. Dennoch ist das Verzerrungspotenzial der Studie in der Gesamtbetrachtung aufgrund der historischen Kontrollgruppe als hoch einzustufen.

Hosoi 2007

Die Patienten wurden retrospektiv auf Basis der Daten einer Fragebogenerhebung untersucht. Informationen über die Krankenhäuser (32 %), die nicht geantwortet haben, lagen nicht vor. Somit fehlten Daten, mit denen sich abschätzen ließ, ob zwischen den beiden Gruppen der gemeldeten und der nicht gemeldeten Patientendaten gegebenenfalls Unterschiede bestanden. Nicht alle Patientencharakteristika wurden separat dargestellt. In der Studie Hosoi 2007 wurde versucht, die Verteilung von Patienteneigenschaften auf die beiden Behandlungsgruppen zu berücksichtigen, indem beispielsweise der Schweregrad der Krankheit und der histologische Subtyp als Stratifizierungsmerkmale untersucht wurden. Die Kriterien der Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen waren nicht angegeben. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der Studie als hoch einzustufen.

Klingebiel 2008

In der Studie Klingebiel 2008 wurde die Datenerhebung prospektiv vorgenommen. Angaben zur Fallzahlplanung lassen sich nicht finden. Von insgesamt 295 Patienten konnten die Daten von lediglich 96 Patienten für die Studie berücksichtigt werden, da von 37 Patienten keine vollständigen Daten verfügbar waren und 162 Patienten nicht die vorgesehene Therapie erhielten.

Die Charakteristika der 96 in der Studie ausgewerteten Patienten wurden tabellarisch, getrennt nach den beiden Behandlungsgruppen, dargestellt. Die Diagnosen von 22,9 % (22 von 96 Patienten) erfüllten nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Für die restlichen 74 Patienten war die Diagnose *Rhabdomyosarkom* gestellt, die daher eingeschlossen werden

konnten. In der Studie wurde für diese 74 Patienten, 34 Transplantierte und 40 Nichttransplantierte, separat eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Die Charakteristika wurden jedoch nicht separat, sondern lediglich für die heterogene Gruppe der 96 Patienten dargestellt. Die für beide Gruppen beschriebene Vorbehandlung war vergleichbar. Die Unterschiede weiterer Basischarakteristika zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant. Dennoch waren die Behandlungsgruppen bezüglich einiger Faktoren nicht balanciert. In der Studie wurde daher versucht, die Verteilung von Patienteneigenschaften auf die beiden Behandlungsgruppen zu berücksichtigen, indem eine multivariate Analyse unter Einbeziehung verschiedener Risikofaktoren für das Überleben durchgeführt wurde. Die Kriterien der Zuordnung zu den Behandlungsgruppen waren nicht angegeben. Es wurde lediglich darauf hingewiesen, dass die Art der Behandlung durch den behandelnden Arzt entschieden wurde. Insbesondere unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zur Zuordnung zu den Behandlungsgruppen ist das Verzerrungspotenzial der Studie als hoch einzustufen.

Suita 2005

In der retrospektiven Registerstudie Suita 2005 wurden die Patienten mit verfügbaren Follow-up-Daten (79 von 99 Patienten) ausgewertet. Die Daten von 12 transplantierten Patienten wurden mit denen der übrigen 67 ausgewählten, nicht transplantierten Patienten verglichen. Kriterien für die Zuteilung zu den verschiedenen Behandlungsgruppen wurden nicht angegeben. Die Vergleichbarkeit dieser beiden Gruppen war nicht beurteilbar, weil die Patientencharakteristika lediglich für alle ausgewerteten Registerpatienten zusammen und nicht für die jeweiligen Gruppen getrennt angegeben wurden. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wurde daher ebenfalls als hoch eingeschätzt.

Studien ohne Vergleichsgruppe

Auf eine Bewertung der Publikationsqualität von Studien ohne Vergleichsgruppe wurde, wie in der Methodik (siehe Abschnitt 4.3.2 *Bewertung der Studien- und Publikationsqualität*) beschrieben, verzichtet. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial aller Studien durch das Design bedingt als hoch einzustufen.

Tabelle 12: Studiencharakteristika der 4 vergleichenden Studien zum *Rhabdomyosarkom*

	Carli 1999/2004	Hosoi 2007	Klingebiel 2008	Suita 2005	
		Gruppe mit mittlerem Risiko	Hochrisikogruppe		
Tumortyp	– metastasierendes Rhabdomyosarkom mit den histologischen Subtypen alveolar und embryonal	– embryonales Rhabdomyosarkom nach inkompletter chirurgischer Tumorresektion – metastasierendes embryonales Rhabdomyosarkom, Patienten in einem Alter von unter 10 Jahren – nicht metastasierendes alveoläres Rhabdomyosarkom – nicht metastasierendes undifferenziertes Sarkom	– metastasierendes Rhabdomyosarkom mit den histologischen Subtypen alveolar, botryoid, Spindelzellen, pleomorph, undifferenziert und undeterminiert – metastasierendes embryonales Rhabdomyosarkom, Patienten in einem Alter von 10 Jahren oder darüber – metastasierendes undifferenziertes Sarkom	– metasta-sierendes Rhabdomyo-sarkom mit den histologischen Subtypen alveolar und embryonal	– Rhabdomyo-sarkom mit den histologischen Subtypen alveolar, pleomorph und embryonal
Studiendesign	– prospektiv – historischer Vergleich: Transplantation 1991 bis 1995 vs. Chemotherapie 1989 bis 1991 – Kriterien der Behandlungs-zuordnung nicht angegeben	– retrospektiv – Fragebogenauswertung – Kriterien der Behandlungszuordnung nicht angegeben	– prospektiv – Kriterien der Behandlungs-zuordnung nicht angegeben (Zuordnung nach Entscheidung des Arztes)	– retrospektiv – Register-auswertung – Kriterien der Behandlungs-zuordnung nicht angegeben (Zuordnung nach Entscheidung der Institution)	
Anzahl relevante / gesamte Population ^(a)	96 / 174	88 / 331	42 / 331	74 / 295	79 / 99
TNM-Stadium: Transplantation vs. Kontrolle	IV vs. IV	I bis IV vs. I bis IV (Anteil IV 41 % vs. 26 %)	IV vs. IV	IV vs. IV	I bis IV vs. II bis IV (Anteil IV 50 % vs. 16 %)
a: Die gesamte Studienpopulation beinhaltet alle zu Studienbeginn registrierten Patienten, wovon je nach Studie ein hoher Anteil nicht ausgewertet werden konnte; siehe Abschnitt 5.3.1.1 <i>Studiendesign und Studienpopulation</i> . Die relevante Studienpopulation umfasst die in den Bericht eingeschlossenen Patienten.					

5.3.2 Ergebnisse nach Zielgrößen

Für einen besseren Vergleich der Überlebensschätzwerte wurden bei der Extraktion der Daten nicht nur die im Text angegebenen Werte übertragen. Sofern dies möglich war, wurden auch entsprechende Werte aus der Kaplan-Meier-Kurve der jeweiligen Publikation abgelesen.

5.3.2.1 Studien mit Vergleichsgruppe

In allen Studien war der Zeitpunkt der Diagnosestellung als Beginn des Follow-up festgelegt.

5.3.2.1.1 Gesamtüberleben

Carli 1999

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde nicht gefunden. Für die Ergebnisdarstellung wurden die Daten aus der Follow-up-Publikation Carli 2004 verwendet. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag für die Transplantationsgruppe bei 36 % und für die Chemotherapiegruppe bei 27 % (Tabelle 13). Das Gesamtüberleben wurde unter Berücksichtigung des Zeitintervalls zwischen der Diagnosestellung und dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung oder des Todes berechnet.

Hosoi 2007

Das Gesamtüberleben nach Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Transplantation wurde in 2 Subpopulationen untersucht, die durch unterschiedliche Risikopotentiale charakterisiert waren. In der Hochrisikogruppe wurde für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Transplantierten und den Nichttransplantierten gefunden (Hazard-Ratio 0,38; 95 %-Konfidenzintervall 0,17 bis 0,88). Die Überlebensschätzwerte nach 3 Jahren betragen 53 % vs. 18 %. Die entsprechenden Ergebnisse nach 5 Jahren konnten nicht extrahiert werden. In der Gruppe mit mittlerem Risiko gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (Hazard-Ratio 0,82; 95 %-Konfidenzintervall 0,38 bis 1,77). Die Überlebensschätzwerte betragen nach 3 Jahren 70 % vs. 67 % und nach 5 Jahren 62 % vs. 55 %.

Klingebiel 2008

Für das Gesamtüberleben wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Transplantierten und den Nichttransplantierten angegeben (Log-Rank-Test: p-Wert = 0,001). Die Überlebensschätzwerte für die 74 Patienten mit *Rhabdomyosarkom* betragen nach 3 Jahren für die Transplantierten 22 % und für die Nichttransplantierten 55 % und nach 5 Jahren 15 % beziehungsweise 52 %. In der multivariaten Analyse wurde unter Berücksichtigung der Knochenmetastasen und der Lymphknotenbeteiligung für die Transplantierten auch ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko von 2,4 (95 %-

Konfidenzintervall 1,3 bis 4,5) gegenüber den Nichttransplantierten von 1,0 geschätzt, p-Wert = 0,005.

Suita 2005

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde nicht gefunden. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag für die Transplantationsgruppe bei 50 % und für die Chemotherapiegruppe bei 40 % (Tabelle 13). Das Gesamtüberleben wurde unter Berücksichtigung des Zeitintervalls zwischen der Diagnosestellung und dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung oder des Todes berechnet.

Meta-Analyse

Eine Meta-Analyse zu dieser Zielgröße wurde wegen einer vorhandenen großen Heterogenität zwischen den Studien und wegen fehlender vergleichbarer Präzisionsmaße, die auch auf Basis der verfügbaren Information nicht berechenbar waren, nicht durchgeführt.

In 2 der 4 vergleichenden Studien wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gefunden. In den restlichen 2 Studien ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch waren diese Ergebnisse widersprüchlich. In der Studie Hosoi 2007 war der Überlebensschätzer günstiger für die Transplantierten und in der Studie Klingebiel 2008 für die Nichttransplantierten. In Abschnitt 6.2 *Mögliche Verzerrung der Studienergebnisse zum Rhabdomyosarkom* der Diskussion werden diese widersprüchlichen Ergebnisse und die jeweils in den Studien beschriebenen Patienteneigenschaften erörtert.

5.3.2.1.2 Ereignisfreies Überleben

Nur in 1 Studie wurden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben berichtet (Carli 1999). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren betrug für die Transplantationsgruppe 29 % und für die Chemotherapiegruppe 23 % (Tabelle 13). Es wurde berechnet unter Berücksichtigung des Zeitintervalls zwischen der Diagnosestellung und dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, eines Rückfalls oder des Todes unabhängig von der Ursache.

5.3.2.1.3 Therapieassoziierte Todesfälle

In der Studie Carli 1999 wurde in der ersten Publikation aus dem Jahr 1999 [83] sowohl für die Transplantationsgruppe (52 Patienten) als auch für die Chemotherapiegruppe (44 Patienten) jeweils 1 therapieassoziiertes Todesfall angegeben. In der nachfolgenden Veröffentlichung aus dem Jahr 2004 [51] wurden 6 therapieassoziierte Todesfälle angegeben. Es gab jedoch keine Informationen, wie sich diese Todesfälle auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt haben. In den Studien Hosoi 2007, Klingebiel 2008 und Suita 2005 fehlten auswertbare Angaben zu dieser Zielgröße. In der Studie Klingebiel 2008 wurde

zwar angegeben, dass 1 Patient der Transplantationsgruppe an den Folgen der Chemotherapie verstarb. Es blieb jedoch unklar, ob dieser Patient zu den 74 in den vorliegenden Bericht einbezogenen Patienten mit *Rhabdomyosarkom* oder zu den restlichen 22, nicht einbezogenen Patienten gehörte.

5.3.2.1.4 Sekundäre Neoplasien

In den Studien Carli 1999, Carli 2004, Hosoi 2007, Klingebiel 2008 und Suita 2005 wurden keine Angaben zu sekundären Neoplasien gefunden.

5.3.2.1.5 Toxizität Grad 3 bis 4

In der Studie Carli 1999 wurde untersucht, ob die Leber betroffen war. Im Ergebnis wurde keine Hepatotoxizität beobachtet (Tabelle 17). Weitere Angaben zur Häufigkeit schwerwiegender hämatologischer oder nicht hämatologischer unerwünschter Ereignisse lagen nicht vor. Detaillierte Angaben zur Toxizität wurden in der Studie Klingebiel 2008 gemacht, allerdings bezogen auf die Gesamtzahl von 96 Patienten und nicht getrennt für 74 Patienten mit *Rhabdomyosarkom*. In der Transplantationsgruppe waren anteilmäßig mehr Patienten mit WHO-Grad 4 für folgende Kriterien: Infektionen, Leukozytose, Thrombozytopenie und gastrointestinale Beschwerden. Ausschließlich in der Transplantationsgruppe war jeweils 1 Patient mit Anämie, Toxizität der Nieren und Toxizität des Nervensystems (jeweils WHO-Grad 4). Für die Kriterien Haut, Leber, Herz, Lunge und Zentralnervensystem wurden keine Toxizitäten (jeweils WHO-Grad 4) angegeben. In einer ergänzenden Tabelle wurde die Anzahl von Spätwirkungen an verschiedenen Organen aufgezählt, die nicht weiter spezifiziert wurden und daher nicht in den vorliegenden Bericht aufgenommen werden konnten. In den Studien Hosoi 2007 und Suita 2005 wurden keine Ergebnisse zur Toxizität berichtet.

5.3.2.2 Studien ohne Vergleichsgruppe

Je nach Studie wurden unterschiedlich definierte Zeitintervalle für die Überlebenszeitanalysen verwendet.

5.3.2.2.1 Gesamtüberleben

Aus 5 Studien (Drabko 2006; Dumontet 1992; Kavan 1997; Matsubara 2003; Yamada 2007) mit aggregierten Daten konnte das Gesamtüberleben extrahiert werden (Tabelle 13). In 2 Studien (Bader 1989; Koscielniak 1997) konnten die entsprechenden Werte nicht extrahiert werden. Der Beginn des Follow-up war bei 1 Studie (Matsubara 2003) zum Zeitpunkt der Transplantation, bei 2 Studien (Koscielniak 1997; Yamada 2007) zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie, bei 1 Studie (Bader 1989) zum Zeitpunkt der Studienregistrierung und bei 3 Studien (Drabko 2006; Dumontet 1992; Kavan 1997) nicht angegeben. Schätzwerte für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Transplantation waren lediglich 2

Studien zu entnehmen und betragen 28 % (Yamada 2007) und 45 % (Matsubara 2003). Aus den anderen 5 Studien konnte der entsprechende Wert nicht extrahiert werden. Das mittels der gepoolten Individualdaten von 79 Patienten (29 Studien) geschätzte Überleben zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Transplantation betrug 27 % (95 %-Konfidenzintervall 15 bis 41) (Tabelle 13). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 3 und die entsprechenden Ereigniszeitpunkte, Patienten unter Risiko und Konfidenzintervalle sind in Tabelle 14 dargestellt.

5.3.2.2.2 Ereignisfreies Überleben

Aus 3 Studien (Bader 1989; Kavan 1997; Koscielniak 1997) mit aggregierten Daten konnte das ereignisfreie Überleben extrahiert werden. Das ereignisfreie Überleben wurde in der Studie Bader 1989 berechnet unter Berücksichtigung des Zeitintervalls zwischen dem Studieneintritt und dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung oder eines Rückfalls. In den Studien Kavan 1997 und Koscielniak 1997 wurden keine Angaben zur Operationalisierung des ereignisfreien Überlebens gefunden. Lediglich aus 1 Studie konnte der Überlebensschätzwert für den Zeitpunkt 5 Jahre extrahiert werden (Tabelle 13) und betrug 18 % (Bader 1989). Die entsprechenden Schätzwerte nach 3 Jahren betragen 33 % (Bader 1989) und 36 % (Kavan 1997).

5.3.2.2.3 Therapieassoziierte Todesfälle

In 15 Studien (122 transplantierte Patienten) der 59 Studien ohne Vergleichsgruppe zum *Rhabdomyosarkom* wurden Angaben zu therapieassoziierten Todesfällen gefunden. Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 14 Patienten beschrieben, von denen 5 schwerwiegende Infektionen hatten (Tabelle 15).

5.3.2.2.4 Sekundäre Neoplasien

In 4 Studien (21 transplantierte Patienten) der 59 Studien ohne Vergleichsgruppe zum *Rhabdomyosarkom* wurden Angaben zu sekundären Neoplasien gefunden. Sekundäre Neoplasien wurden für 3 Patienten beschrieben (Tabelle 16).

5.3.2.2.5 Toxizität Grad 3 bis 4

Angaben zur Toxizität der Hochdosismotherapie in Kombination mit der autologen Stammzelltransplantation wurden in 11 der 57 Studien ohne Vergleichsgruppe zum *Rhabdomyosarkom* gefunden (Tabelle 17). Die Häufigkeit der hämatologischen Toxizität wurde in 8 Studien und die Häufigkeit der nicht hämatologischen Toxizität in 4 Studien angegeben. Die schwerwiegende hämatologische Toxizität betraf alle Transplantierten und wurde tendenziell als vorübergehendes Ereignis bewertet, Transplantatversagen wurde nicht berichtet. Die schwerwiegende nicht hämatologische Toxizität betraf Einzelfälle; Angaben zu den Langzeitfolgen dieser Ereignisse wurden nicht identifiziert. Die Evaluierung der Angaben in den Studien mit Individualdaten wurde dadurch erschwert, dass – im Gegensatz zu anderen Angaben – die Toxizitäten nicht immer den einzelnen Patienten zugeordnet waren.

5.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war das Hauptthema der (nicht vergleichenden) Studie Kanabar 1995. Informationen zu diesem Thema wurden in den anderen eingeschlossenen Studien nicht oder in nicht auswertbarer Form angegeben.

In der Studie Kanabar 1995 wurde ein Fragebogen an die Familien von 30 Kindern mit malignen Erkrankungen geschickt. Verwendet wurde eine von den Autoren modifizierte Version des von Feeny 1992 [175] entwickelten Fragebogens zur Evaluierung der Lebensqualität von Kindern mit malignen Erkrankungen. Befragt wurden ausschließlich Kinder, die sich nach einer autologen Stammzelltransplantation in vollständiger Remission befanden, also lediglich die Patientengruppe, die das bestmögliche Therapieergebnis erreicht hatte. Ausgangspunkt waren ursprünglich 81 Kinder, die wegen eines Neuroblastoms, eines *Rhabdomyosarkoms*, eines Ewing-Sarkoms oder wegen anderer solider Tumoren, einer Leukämie oder anderer maligner Erkrankungen zwischen 1980 und 1993 mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden. Die Ergebnisse zur Lebensqualität wurden jedoch nicht nach den Diagnosen getrennt angegeben und waren somit für den vorliegenden Bericht nicht auswertbar.

Tabelle 13: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit *Rhabdomyosarkom*

Studie	Behandlung	Beginn Follow-up ^(a)	Gesamtüberleben [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert			Hazard- Ratio / Logrank- Test	Ereignisfreies Überleben [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert		
			2 J	3 J	5 J		2 J	3 J	5 J
<i>Studien mit Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)</i>									
Carli 1999 / 2004	Prüfgruppe (1991–1995): 52 Patienten HDCT (Melp) ^(b) nach 3 Zyklen ^(c) SDCT	Diagnose- stellung	44 % ^(d)	40 % [26–55]	36 % [23–49]	–	34 % ^(d)	30 % [16–44]	29 % [16–41]
	Vergleichsgruppe (1989–1991): 44 Patienten 4 Zyklen ^(c) SDCT		vs. 35 % ^(d) ; k.A.	vs. 28 % [13–42]; p = 0,20	vs. 27 % [14–41]; nicht sign.		vs. 28 % ^(d) ; k.A.	vs. 19 % [7–32]; p = 0,30	vs. 23 % [11–36]; nicht sign.
Hosoi 2007 (mittleres Risiko)	Prüfgruppe (1991–2002): 41 Patienten, mittleres ^(e) Risiko, HDCT	Diagnose- stellung	75 % ^(d)	70 % ^(d)	62 %	0,82 [0,38–1,77]; nicht sign. (Hazard- Ratio)	–	–	–
	Vergleichsgruppe (1991–2002): 47 Patienten, mittleres ^(e) Risiko, SDCT		vs. 81 % ^(d) ; k.A.	vs. 67 % ^(d) ; k.A.	vs. 55 %; k.A.		–	–	–
Hosoi 2007 (hohes Risiko)	Prüfgruppe (1991–2002): 22 Patienten, hohes ^(e) Risiko, HDCT (Melp-Etop-Cycl oder Thio-Melp)	Diagnose- stellung	58 % ^(d)	53 % ^(d)	–	0,38 [0,17–0,88]; p < 0,05 (Hazard- Ratio)	–	–	–
	Vergleichsgruppe (1991–2002): 20 Patienten, hohes ^(e) Risiko, SDCT		vs. 18 % ^(d) ; k.A.	vs. 18 % ^(d) ; k.A.	–		–	–	–
Klingebiel 2008 (Subgruppe nur Rhabdomyo- sarkom)	Prüfgruppe (1995–2003): 34 Patienten 2 mal hintereinander HDCT (1: Cycl / Thio; 2: Melp / Etop) ^(b) nach 7 Zyklen SDCT	Diagnose- stellung	35 % ^(d)	22 % ^(d)	15 % ± 12	p = 0,001 (Logrank- Test)	–	–	–
	Vergleichsgruppe (1995–2003): 40 Patienten 10 Zyklen SDCT (Carbo / Epir / Etop / Idar / Ifos / Vinc / Trof) ^(b)		vs. 65 % ^(d) ; k.A.	vs. 55 % ^(d) ; k.A.	vs. 52 % ± 16; k.A.		–	–	–
Suita 2005 ^(f)	Prüfgruppe (1982–1996): 12 Patienten	Diagnose- stellung	92 % ^(d)	73 % ^(d)	50 % vs. 40 %;	–	–	–	–
	Vergleichsgruppe (1982–1996): 67 Patienten		vs. 61 % ^(d) ; k.A.	vs. 52 % ^(d) ; k.A.	nicht sign.		–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* (Fortsetzung)

Studie	Behandlung	Beginn Follow-up ^(a)	Gesamtüberleben [95 %-Konfidenzintervall] ; p-Wert			Hazard- Ratio / Logrank- Test	Ereignisfreies Überleben [95 %-Konfidenzintervall]; p-Wert		
			2 J	3 J	5 J		2 J	3 J	5 J
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>									
Bader 1989	Cycl / Doxo / Vinc ^(b)	Studien- registrierung	–	–	–	–	33 % ^(d)	33 % ^(d,g)	18 % ^(d)
Drabko 2006	–	–	28 % ^(d)	20 %	–	–	–	–	–
Dumontet 1992	Busu / Carb / Cisp / Cycl / Etop / Ifos / Melp / Vinc ^(b)	–	40 %	–	–	–	–	–	–
Kavan 1997	Carb / Etop / Melp ^(c)	–	43 % ^(d)	36 %	–	–	43 % ^(d)	36 %	–
Koscielniak 1997	Busu / Carb / Carm / Cycl / Etop / Melp ^(b)	Hochdosis- chemo- therapie	–	–	–	–	36 % [29–43]	–	–
Matsubara 2003 ^(h)	Carb / Cisp / Epir / Etop / Ifos / Mel / Pira / Thio ^(b)	Transplan- tation	58 % ^(d)	45 % ^(d)	45 %	–	–	–	–
Yamada 2007 ⁽ⁱ⁾	Carb / Cycl / Dexa / Etop / Melp ^(b)	Hochdosis- chemo- therapie	43 % ^(d)	28 % ^(d)	28 % ^(d)	–	–	–	–
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>									
79 Daten aus 29 Studien		Transplan- tation oder Hochdosis- chemo- therapie	38 % ⁽ⁱ⁾ [26– 49]	35 % ⁽ⁱ⁾ [23–47]	27 % ⁽ⁱ⁾ [15–41]	–	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* (Fortsetzung)

- : nicht berichtet
- a: Der Zeitunterschied zwischen dem Tag der Diagnosestellung und dem Tag des Beginns der Behandlung (Hochdosischemotherapie oder Transplantation) kann erheblich sein. Dumontet 1992 [88] gibt beispielsweise eine Spannweite von 4 bis 39 Monaten mit einem Median von 19 Monaten an.
- b: Der Gruppe verabreichte Medikamente der Hochdosischemotherapie werden mittels 4-Buchstaben-Code (siehe unten) angegeben; einzelne Patienten haben nicht alle angegebenen Medikamente erhalten.
- c: 1 Zyklus dauert 9 Wochen und besteht jeweils aus 3 verschiedenen Kursen (jeweils Gesamtdosis): Kurs 1: Epirubicin (150mg/qm); Carboplatin (500mg/qm); Vincristin (3,0mg/qm); Kurs 2: Ifosfamide (9000mg/qm); Actinomycin (1,5mg/qm); Vincristin (3,0mg/qm); Kurs 3: Ifosfamide; Etoposid (600mg/qm); Vincristine (3,0mg/qm).
- d: Überlebensschätzwerte aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen
- e: Hosoi 2007: Die Patienten mit mittlerem Risiko wurden definiert als Patienten mit embryonalem Rhabdomyosarkom nichtvorteilhafter Lokalisation und weiter vorhandenen Tumorresten (beispielsweise IRS-Gruppe III), Patienten unter 10 Jahren mit metastasierendem embryonalen Rhabdomyosarkom und Patienten mit nichtmetastasierendem alveolarem Rhabdomyosarkom oder undifferenziertem Sarkom jeder Lokalisation. Die Patienten der Hochrisikogruppe wurden definiert als Patienten mit metastasierendem Rhabdomyosarkom oder undifferenziertem Sarkom, ausgeschlossen sind Kinder unter 10 Jahren mit embryonalem Rhabdomyosarkom
- f: Suita 2005: Prüfgruppe: Hochdosischemotherapie kombiniert mit autologer Stammzelltransplantation. Vergleichsgruppe: Ergebnisse zur Standarddosischemotherapie wurden übernommen, auch wenn die Gruppeneigenschaften unklar blieben (siehe Abschnitt 4.4.1 *Charakterisierung der Studien*).
- g: Bader 1989: Im Text wurde ein Wert von 29 % für das ereignisfreie Überleben nach 4 Jahren angegeben.
- h: Matsubara 2003: Im Text wurde ein Wert von 36 % für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren angegeben.
- i: Yamada 2007: Aus der Überlebenszeitkurve konnte ein Wert von 0 % für das Überleben ohne Therapieversagen nach 5 Jahren abgelesen werden.
- j: eigene Berechnung, siehe Abbildung 3 und Tabelle 14: Patienten unter Risiko zur Abbildung 3

Abkürzungen:

k.A.: keine Angabe; HDCT: high-dose chemotherapy = Hochdosischemotherapie; J: Jahre; SDCT: standard-dose chemotherapy = Standarddosischemotherapie; vs: versus.

4-Buchstaben-Code zur Hochdosischemotherapie: Busu: Busulfan; Carb: Carboplatin; Carm: Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitrosourea; BCNU); Cisp: Cisplatin; Cycl: Cyclophosphamid; Dact: Dactinomycin (Actinomycin D); Dexa: Dexamethason; Doxo: Doxorubicin (Adriamycin); Epir: Epirubicin; Etop: Etoposid (Vepesid; VP 16); Idar: Idarubicin; Ifos: Ifosfamid; Melp: Melphalan; Mito: Mitoxantrone; Pira: Pirarubicin; Thio: Thiotepa; Topo: Topotecan; Trof: Trofosfamid; Vinc: Vincristin.

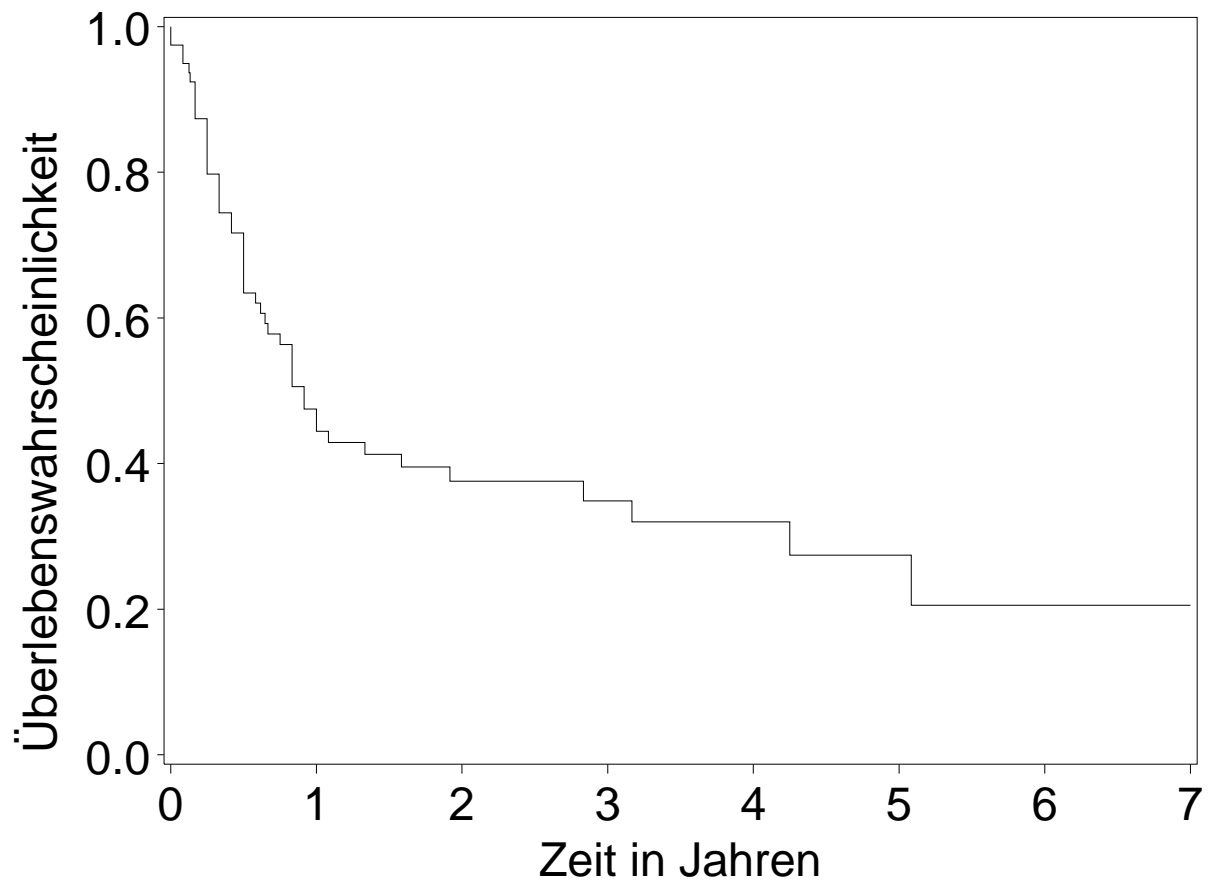


Abbildung 3: Gesamtüberleben der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* auf Basis der extrahierten Individualdaten

Tabelle 14: Patienten unter Risiko zur Abbildung 3

Ereigniszeitpunkt (Jahre)^(a)	Patienten unter Risiko (Anzahl)	Gesamtüberleben (%) [95 %-Konfidenzintervall]^(a)
0.000	79	100
0.083	75	94.9 [87.1, 98.1]
0.125	74	93.7 [85.5, 97.3]
0.133	73	92.4 [83.9, 96.5]
0.167	69	87.3 [77.8, 93.0]
0.250	63	79.7 [69.1, 87.1]
0.333	56	74.4 [63.2, 82.7]
0.417	52	71.7 [60.2, 80.4]
0.500	46	63.4 [51.5, 73.1]
0.583	45	62.0 [50.1, 71.9]
0.617	43	60.6 [48.7, 70.6]
0.647	42	59.2 [47.2, 69.3]
0.667	41	57.8 [45.8, 68.0]
0.750	39	56.4 [44.4, 66.7]
0.833	35	50.6 [38.7, 61.3]
0.917	31	47.5 [35.7, 58.4]
1.000	29	44.4 [32.7, 55.5]
1.083	28	42.9 [31.3, 54.0]
1.333	25	41.3 [29.7, 52.4]
1.583	23	39.5 [28.1, 50.8]
1.917	19	37.6 [26.1, 48.9]
2.833	13	34.9 [23.3, 46.7]
3.167	11	32.0 [20.3, 44.2]
4.250	6	27.4 [15.2, 41.1]
5.083	3	20.6 [07.9, 37.3]

a: Der Dezimalpunkt wurde als Dezimaltrennzeichen der Zahlen belassen wie sie von SAS generiert wurden.

Tabelle 15: Therapieassoziierte Todesfälle in Publikationen mit *Rhabdomyosarkom* (sofern berichtet)

Studie	Anzahl Patienten betroffen / relevant	Todesursache
<i>Studien mit Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)</i>		
Carli 1999/2004 (Prüfgruppe)	1 / 52	Sepsis In der Vergleichsgruppe ereignete sich 1 therapieassoziiertes Todesfall durch eine Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität. In der Nachbeobachtung, publiziert im Jahr 2004, werden 6 therapieassoziierte Todesfälle (4 Sepsis; 2 Anthrazyklin-bedingte Kardiotoxizität) genannt. Unklar bleibt jedoch, welche Todesfälle der Prüfgruppe zugeordnet werden können.
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>		
Bader 1989 ^(a)	2 / 23	nicht spezifiziert
Dumontet 1992 ^(a)	1 / 11	pulmonale Aspergillose
Kavan 1997 ^(a)	1 / 14	nicht spezifiziert
Koscielniak 1997 ^(a)	1 / 31	Sepsis
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>		
Avramova 2006	1 / 4	schwere hämorrhagische Komplikation
Chan 1991	1 / 1	Nierenversagen, akutes Atemnotsyndrom und Aluminiumkardiomyopathie
Ekert 1984	1 / 8	Sepsis
Graham 1992	1 / 4	Sepsis mit Nachweis von Klebsiellen
Hara 1998	1 / 7	renale tubuläre Azidose
Hartmann 1986	1 / 1	Aspergillose und Lebervenenverschlusskrankheit
Hawkins 2002	1 / 12	akutes Atemnotsyndrom
Larsen 2000	0 / 1	Präkursor-T-lymphoblastisches Lymphom und frühes myelodysplastisches Syndrom
Miyagi 2003	0 / 1	akute lymphoblastische (Burkitt-) Leukämie
Ozkaynak 1998	1 / 3	schweres Kapillarlecksyndrom
Sanz 1997	1 / 1	akutes Nierenversagen
a: keine Einzelfallbeschreibungen vorhanden		

Tabelle 16: Sekundäre Neoplasien in Publikationen mit *Rhabdomyosarkom* (sofern berichtet)

Studie	Anzahl Patienten betroffen / relevant	Bezeichnung der sekundären Neoplasie
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>		
Yamada 2007	1 / 7	myelodysplastisches Syndrom
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>		
Hawkins 2002	0 / 12	akutes Atemnotsyndrom
Larsen 2000	1 / 1	Präkursor-T-lymphoblastisches Lymphom und frühes myelodysplastisches Syndrom
Miyagi 2003	1 / 1	akute lymphoblastische (Burkitt-) Leukämie

Tabelle 17: Toxizität bei Transplantierten in Studien zum *Rhabdomyosarkom* (sofern berichtet)

Studie	Hämatologische Toxizität NCI CTCAE Grad 3-4 ^(a) (Anzahl Patienten betroffen / gesamt)			Nicht hämatologische Toxizität NCI CTCAE Grad 3-4 ^(a) (Anzahl Patienten betroffen / gesamt)				
	Leuko- zytopenie	Neutro- penie	Thrombo- zytopenie	Übelkeit	Nieren	Leber	Nerven	Herz
	<i>Studien mit Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)</i>							
Carli 1999	–	–	–	–	–	0 / 30	–	–
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)</i>								
Matsubara 2003	–	22 / 22	22 / 22	–	–	–	–	–
Yamada 2007	7 / 7	7 / 7	7 / 7	–	–	–	–	–
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten)</i>								
Graham 1992	–	4 / 4	–	–	–	–	–	–
Hara 1998	–	–	–	–	2 / 7	–	–	–
Kaizer 1979	–	–	–	1 / 1	–	–	–	–
Kasper 2007	2 / 2	2 / 2	2 / 2	–	–	–	–	–
Lucidarme 1998	–	8 / 8	8 / 8	–	–	0 / 8	0 / 8	–
Nath 2005	2 / 2	2 / 2	2 / 2	–	–	–	–	–
Osugi 2000	–	1 / 1	–	–	–	–	–	–
Pession 1999	–	2 / 2	2 / 2	–	–	–	–	–
Williams 2004	–	–	–	–	0 / 4	0 / 4	–	1 / 4
–: nicht berichtet oder nicht den einzelnen Patienten oder Gruppen zugeordnet								
a: Toxizitätsgradeinteilung gemäß den <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)</i> [176], die für die ausgewählten Symptome und Organfunktionen mit den <i>WHO Toxicity Criteria</i> [176] deckungsgleich sind								

5.3.3 Zusammenfassung zum Rhabdomyosarkom

Ausgewertet wurden Daten von insgesamt 63 Studien (652 Patienten), darunter 11 Studien (465 Patienten, davon 247 Transplantierte) mit aggregierten Daten und 52 Studien (187 Patienten) mit Individualdaten. Lediglich 4 Studien verglichen die Ergebnisse mit denen einer Vergleichsgruppe anhand aggregierter Daten (161 Patienten in der Transplantationsgruppe und 218 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Die Studie Klingebiel 2008 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen beiden Behandlungsgruppen (Log-Rank-Test: $p = 0,001$). Für Patienten mit metastasierendem *Rhabdomyosarkom* in einem Alter unter 23 Jahren betrug das Gesamtüberleben nach 3 Jahren für die Transplantierten vs. Nichttransplantierten 22 % vs. 55 %, nach 5 Jahren 15 % vs. 52 %. Das ereignisfreie Überleben wurde nicht untersucht.

Auch in der Studie Hosoi 2007 wurde – für die Patienten mit metastasierendem Rhabdomyosarkom (Hochrisikogruppe) – ein statistisch signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt (Hazard-Ratio 0,38; 95 %-Konfidenzintervall 0,17 bis 0,88). Für Hochrisikopatienten (in einem Alter unter 21 Jahren) betrug das Gesamtüberleben nach 3 Jahren für die Transplantierten vs. Nichttransplantierten 53 % vs. 18 %. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (Hazard-Ratio 0,82; 95 %-Konfidenzintervall 0,38 bis 1,77), wenn Patienten (verschiedene Krankheitsstadien) mit einem mittleren Risiko untersucht wurden. Auch in dieser Studie wurde das ereignisfreie Überleben nicht untersucht.

Beide vergleichenden, aber nicht randomisierten Studien besitzen ein hohes Verzerrungspotenzial, was insbesondere auf die fehlenden Informationen zur Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zurückzuführen war.

In 2 weiteren Studien (Carli 1999; Suita 2005) mit Vergleichsgruppe zeigten die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach 5 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Transplantationsgruppe (36 %; 50 %) und der Chemotherapiegruppe (27 %; 40 %). Ähnliches galt auch für das ereignisfreie Überleben, das nach 5 Jahren in einer Studie auf 29 % für die Transplantationsgruppe und auf 23 % für die Chemotherapiegruppe geschätzt wurde. In der Studie Carli 1999 wurden Patienten in einem Alter von unter 19 Jahren mit metastasierendem *Rhabdomyosarkom* untersucht. In der Studie Suita 2005 lag das Alter unter 18 Jahren und auch Verläufe ohne Metastasierung wurden berücksichtigt. Für beide Studien muss ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden. Dieses gründet sich im Wesentlichen auf die Verwendung historischer oder ungenügend beschriebener Vergleichsgruppen.

Eine Meta-Analyse der Studien mit Vergleichsgruppe zum *Rhabdomyosarkom* wurde wegen einer vorhandenen großen Heterogenität zwischen den Studien und wegen fehlender

vergleichbarer Präzisionsmaße, die auch auf Basis der verfügbaren Information nicht berechenbar waren, nicht durchgeführt.

In 2 der 7 Studien ohne Vergleichsgruppe mit aggregierten Daten zu transplantierten Patienten betrug das Gesamtüberleben nach 5 Jahren 28 % und 45 %. Diese Ergebnisse sind mit denen der vergleichenden Studien gut vereinbar. Das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren wurde auf 18 % geschätzt (Datenbasis: 1 Studie). Die eigene Überlebenszeitanalyse anhand der Individualdaten von 79 transplantierten Patienten (29 Studien) ergab einen Schätzwert für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 27 % (95 %-Konfidenzintervall 15 bis 41).

In den meisten Studien wurden therapieassoziierte Todesfälle oder sekundäre Neoplasien nicht thematisiert oder konnten nicht ausgewertet werden. Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 15 transplantierte Patienten in 16 Studien (174 transplantierte Patienten) und sekundäre Neoplasien für 3 transplantierte Patienten in 4 Studien (21 transplantierte Patienten) angegeben.

Die hämatologische Toxizität wurde lediglich in 8 Studien und die nicht hämatologische Toxizität in 5 Studien berichtet. Die Angaben waren hier spärlich und häufig nicht den entsprechenden Fallbeschreibungen, Diagnosen oder Behandlungsgruppen zuzuordnen. Sofern angegeben, betraf die schwerwiegende hämatologische Toxizität alle Transplantierten und wurde tendenziell als vorübergehendes Ereignis bewertet, Transplantatversagen wurde nicht berichtet. Die schwerwiegende nicht hämatologische Toxizität betraf Einzelfälle; Angaben zu den Langzeitfolgen dieser Ereignisse wurden nicht identifiziert. In der Studie Klingebiel 2008 wurde die Toxizität detailliert für die beiden Behandlungsgruppen in ergänzenden Tabellen beschrieben, ohne jedoch diese Daten getrennt für die Patienten mit *Rhabdomyosarkom* zu spezifizieren.

In 1 Studie wurden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt, die jedoch wegen fehlender Diagnosezuordnung nicht näher beschrieben wurden.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für oder Hinweis auf einen (Zusatz-) Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei der Behandlung von *Rhabdomyosarkomen*.

5.4 Sonstige Weichteilsarkome

5.4.1 Studiencharakteristika

5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

In die Gruppe der *sonstigen Weichteilsarkome* wurden insgesamt 54 verschiedene Studien mit 288 Patienten einbezogen, darunter 219 Transplantierte. Aggregierte Daten wurden in 4 Studien mit 164 Patienten (Bertuzzi 2003; Blay 2000; Ivanova 2007; Schlemmer 2006) angegeben, darunter 95 Transplantierte. In lediglich 1 Studie (Ivanova 2007) wurden die Ergebnisse mit denen einer Vergleichsgruppe verglichen. Die restlichen 53 Studien hatten keine Vergleichsgruppe. Individualdaten wurden in 50 Studien für 124 Patienten angegeben. Die Studieneigenschaften finden sich in Tabelle 11. Die Art der Behandlung ist in Tabelle 18 aufgelistet.

5.4.1.1.1 Studien mit Vergleichsgruppe

Das Studiendesign der Studie Ivanova 2007 (103 Patienten, davon 34 in der Transplantationsgruppe und 69 in der Vergleichsgruppe) ist nicht nachvollziehbar beschrieben. Auf Basis der sehr lückenhaften Informationen könnte das Design als retrospektiv vergleichende Studie mit – wahrscheinlich – historischer Vergleichsgruppe interpretiert werden. Das durchschnittliche Tumolvolumen war nach Aussage der Autoren in beiden Gruppen vergleichbar und betrug etwa 180 cm³. Weitere Informationen zu klinischen Charakteristika wurden nicht angegeben.

5.4.1.1.2 Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)

Alle 3 Studien (Bertuzzi 2003; Blay 2000; Schlemmer 2006) hatten ein prospektives Design.

5.4.1.1.3 Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten)

In 1 Studie (Hawkins 2002) wurde ein prospektives Design und in den verbleibenden 41 Studien ein retrospektives Design beschrieben. Die Information, welche Studien und wie viele Patienten jeweils für die eigene Überlebenszeitanalyse berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 11 aufgelistet.

5.4.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Ivanova 2007

Die Studie Ivanova 2007 wurde im Rahmen einer narrativen Übersicht beschrieben, in der verschiedene Behandlungsprotokolle eines Zentrums vorgestellt wurden. Es fehlen – bis auf das Tumolvolumen (siehe Abschnitt 5.4.1.1 *Studiendesign und Studienpopulation*) – jegliche Angaben zur Auswahl und zu den Charakteristika der Patienten, zur Vergleichbarkeit der

Gruppen, zum Patientenfluss sowie zur angewandten statistischen Methodik. In der Publikation wurde angegeben, dass die Vergleichsgruppe mittels Matching der Gruppe der transplantierten Patienten zugeordnet wurde, jedoch waren die wenigen Angaben nicht plausibel. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde aufgrund dieser gravierenden Mängel als hoch eingestuft.

Wie zuvor beschrieben wurde eine Bewertung der Studienqualität der Studien ohne Vergleichsgruppe nicht durchgeführt. Das Verzerrungspotential aller Studien war durch das Design bedingt als hoch einzustufen.

5.4.2 Ergebnisse nach Zielgrößen

5.4.2.1 Studien mit Vergleichsgruppe

5.4.2.1.1 Gesamtüberleben

In der einzigen vergleichenden Studie Ivanova 2007 ist ein Gesamtüberleben nur nach 2 Jahren berichtet und beträgt für die Prüfgruppe $62,3\% \pm 9,5$ vs. Vergleichsgruppe $23,2\% \pm 5,1$. Der Unterschied war laut Studie „statistisch signifikant“. Der zugrunde liegende statistische Test, ein p-Wert oder ein Konfidenzintervall wurde nicht angegeben. Der Beginn des Follow-up war nicht angegeben.

5.4.2.1.2 Ereignisfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen

Weitere Therapieziele wurden in der Studie Ivanova 2007 nicht dargestellt.

5.4.2.1.3 Therapieassoziierte Todesfälle

Therapieassoziierte Todesfälle wurden in der Studie Ivanova 2007 nicht angegeben.

5.4.2.1.4 Sekundäre Neoplasien

Sekundäre Neoplasien wurden in der Studie Ivanova 2007 nicht angegeben.

5.4.2.1.5 Toxizität Grad 3 bis 4

Laut Angaben in der Publikation (Ivanova 2007) lag die hämatologische Toxizität Grad 3 bis 4 für die konsolidierende Chemotherapie (Transplantation) etwas höher als für die Vergleichsprotokolle. Spezifische Angaben wurden allerdings nicht gefunden. Angaben zur nicht hämatologischen Toxizität Grad 3 bis 4 fehlten ebenfalls.

5.4.2.2 Studien ohne Vergleichsgruppe

In den Studien wurden unterschiedliche Zeitintervalle für die Überlebenszeitanalysen verwendet. Für einen besseren Vergleich der Überlebensschätzwerte wurden bei der Extraktion der Daten nicht nur die im Text angegebenen Werte übertragen. Sofern dies möglich war, wurden auch entsprechende Werte aus der Kaplan-Meier-Kurve der jeweiligen Publikation abgelesen.

5.4.2.2.1 Gesamtüberleben

Aus allen 3 Studien (Bertuzzi 2003; Blay 2000; Schlemmer 2006) mit aggregierten Daten ohne Vergleichsgruppe konnte das Gesamtüberleben extrahiert werden (Tabelle 18). Das Follow-up begann bei Bertuzzi 2003 zum Zeitpunkt „Behandlung“ und bei Blay 2000 zum Zeitpunkt der „konventionellen“ Chemotherapie oder Hochdosischemotherapie. Bei

Schlemmer 2006 finden sich diesbezüglich keine Angaben. Die Überlebensschätzwerte nach 5 Jahren konnten nur aus 2 Studien (Blay 2000; Schlemmer 2006) extrahiert werden und betragen 23 % und 27 %. Nach 2 Jahren lagen die Werte in 3 Studien bei 20 % (Bertuzzi 2003), 64 % (Blay 2000) und 52 % (Schlemmer 2006). In der Studie Bertuzzi 2003 waren im Unterschied zu den anderen beiden Studien (Blay 2000; Schlemmer 2006) ausschließlich Patienten mit der histologischen Diagnose eines *desmoplastischen kleinen Rundzelltumors* untersucht. Das mittels der gepoolten Individualdaten von 52 Patienten (28 Studien) geschätzte Überleben betrug nach 5 Jahren 33 % (95 %-Konfidenzintervall 17 bis 51) und nach 2 Jahren 47 % (95 %-Konfidenzintervall 31 bis 61) (Tabelle 18). Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4 und die entsprechenden Ereigniszeitpunkte, Patienten unter Risiko und Konfidenzintervalle sind in Tabelle 19 dargestellt.

5.4.2.2 Progressionsfreies Überleben

Aus 3 Studien (Bertuzzi 2003; Blay 2000; Schlemmer 2006) mit aggregierten Daten ohne Vergleichsgruppe konnte das progressionsfreie Überleben extrahiert werden (Tabelle 18). Das Follow-up war wie für die Zielgröße *Gesamtüberleben* definiert. Die Überlebensschätzwerte nach 5 Jahren konnten nur aus 2 Studien (Blay 2000; Schlemmer 2006) extrahiert werden und betragen 21 % und 14 %. Die entsprechenden Werte nach 2 Jahren betragen 0 % (Bertuzzi 2003), 28 % (Blay 2000) und 32 % (Schlemmer 2006).

5.4.2.3 Therapieassoziierte Todesfälle

In 8 der 45 Studien ohne Vergleichsgruppe zu den *sonstigen Weichteilsarkomen* wurden Angaben zu therapieassoziierten Todesfällen für 67 transplantierte Patienten mit relevanter Diagnose (Tabelle 11) gefunden. Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 11 Patienten beschrieben, von denen 4 schwerwiegende Infektionen hatten (Tabelle 20).

5.4.2.4 Sekundäre Neoplasien

In 1 der 45 Studien ohne Vergleichsgruppe zu den *sonstigen Weichteilsarkomen* wurden Angaben zu sekundären Neoplasien für 1 transplantierten Patienten mit relevanter Diagnose (Tabelle 11) gefunden. Für diesen 1 Patienten wurde eine sekundäre Neoplasie beschrieben (Tabelle 21).

5.4.2.5 Toxizität Grad 3 bis 4

Angaben zur Toxizität der Hochdosischemotherapie in Kombination mit der autologen Stammzelltransplantation wurden in 7 der 45 Studien ohne Vergleichsgruppe zu den *sonstigen Weichteilsarkomen* gefunden (Tabelle 22). Die Häufigkeit der hämatologischen Toxizität wurde in 4 Studien und die Häufigkeit der nicht hämatologischen Toxizität in 6 Studien angegeben. Die schwerwiegende hämatologische Toxizität betraf alle Transplantierten und wurde als vorübergehendes Ereignis bewertet, Transplantatversagen wurde nicht

berichtet. Die schwerwiegende nicht hämatologische Toxizität betraf Einzelfälle; Angaben zu den Langzeitfolgen dieser Ereignisse wurden nicht identifiziert. Die Evaluierung der Angaben in den Studien mit Individualdaten wurde dadurch erschwert, dass – im Gegensatz zu anderen Angaben – die Toxizitäten nicht immer den einzelnen Patienten zugeordnet waren.

5.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studien beziehungsweise Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht identifiziert.

Tabelle 18: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit *sonstigen Weichteilsarkomen*

Studie	Behandlung	Beginn Follow-up ^(a)	Gesamtüberleben [95 %-Konfidenzintervall]			Progressionsfreies Überleben		
			2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	2 Jahre	3 Jahre	5 Jahre
<i>Studien mit Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)</i>								
Ivanova 2007 ^(b)	Prüfgruppe (1990–2006): 34 Patienten Hochdosischemotherapie Carb / Cycl / Etop ^(c)	–	62,3 % ± 9,5	–	–	–	–	–
	Vergleichsgruppe (1990–2006): 69 Patienten Standarddosischemotherapie (nicht näher spezifiziert)		23,2 % ± 5,1 vs. „statistisch signifikant“					
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>								
Bertuzzi 2003	Melp / Mito / Thio ^(c)	„Behandlung“	20 % ^(d)	–	–	0 % ^(d)	–	–
Blay 2000 ^(e)	Cisp / Etop / Ifos ^(c)	„Konventionelle“ Chemotherapie oder Hochdosischemotherapie	64 % ^(d)	35 % ^(d)	23 %	28 % ^(d)	21 % ^(d)	21 %
Schlemmer 2006	Carb / Etop / Ifos ^(c)	–	52 % ^(d)	27 % ^(d)	27 % ^(f)	32 % ^(d)	22 % ^(d)	14 %
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>								
52 Daten aus 28 Studien		–	47 % ^(g) [31–61]	40 % ^(g) [24–55]	33 % ^(g) [17–51]	–	–	–
<p>–: nicht berichtet</p> <p>a: Der Zeitunterschied zwischen dem Tag der Diagnosestellung und dem Tag des Beginns der Behandlung (Hochdosischemotherapie oder Transplantation) kann erheblich sein. Dumontet 1992 gibt beispielsweise eine Spannweite von 4 bis 39 Monaten mit einem Median von 19 Monaten an.</p> <p>b: Prüfgruppe: Hochdosischemotherapie kombiniert mit autologer Stammzelltransplantation. Vergleichsgruppe: vergleichende Ergebnisse zur Standarddosischemotherapie wurden übernommen, auch wenn die Gruppeneigenschaften unklar blieben (siehe Abschnitt 4.4.1 <i>Charakterisierung der Studien</i>).</p> <p>c: Der Gruppe verabreichte Medikamente der Hochdosischemotherapie werden mittels 4-Buchstaben-Code (siehe unten) angegeben; einzelne Patienten haben nicht alle angegebenen Medikamente erhalten.</p> <p>d: Überlebensschätzwerte aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen</p> <p>e: In der Studie Blay 2000 waren 27 von 30 Patienten an <i>Weichteilsarkomen</i> erkrankt, davon 5 Patienten mit <i>Rhabdomyosarkom</i>, die hier aufgrund fehlender Abgrenzungsmöglichkeit zu den <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> gerechnet werden. Die Studie Blay 2000 taucht daher nicht im Abschnitt 5.3 <i>Rhabdomyosarkom</i> auf.</p> <p>f: inkonsistente Angaben in der Publikation Schlemmer 2006: 4-Jahre- (im Abstract) versus 5-Jahre-Gesamtüberleben (im Text)</p> <p>g: eigene Berechnung, siehe Abbildung 4 und Tabelle 19: Patienten unter Risiko zur Abbildung 4</p> <p>Abkürzungen: J: Jahre; PFS (progression-free survival): progressionsfreies Überleben; vs: versus.</p> <p>4-Buchstaben-Code zur Chemotherapie: Carb: Carboplatin; Cisp: Cisplatin; Cycl: Cyclophosphamid; Etop: Etoposid (Vepesid; VP 16); Ifos: Ifosfamid; Melp: Melphalan; Mito: Mitoxantrone; Thio: Thiotepa.</p>								

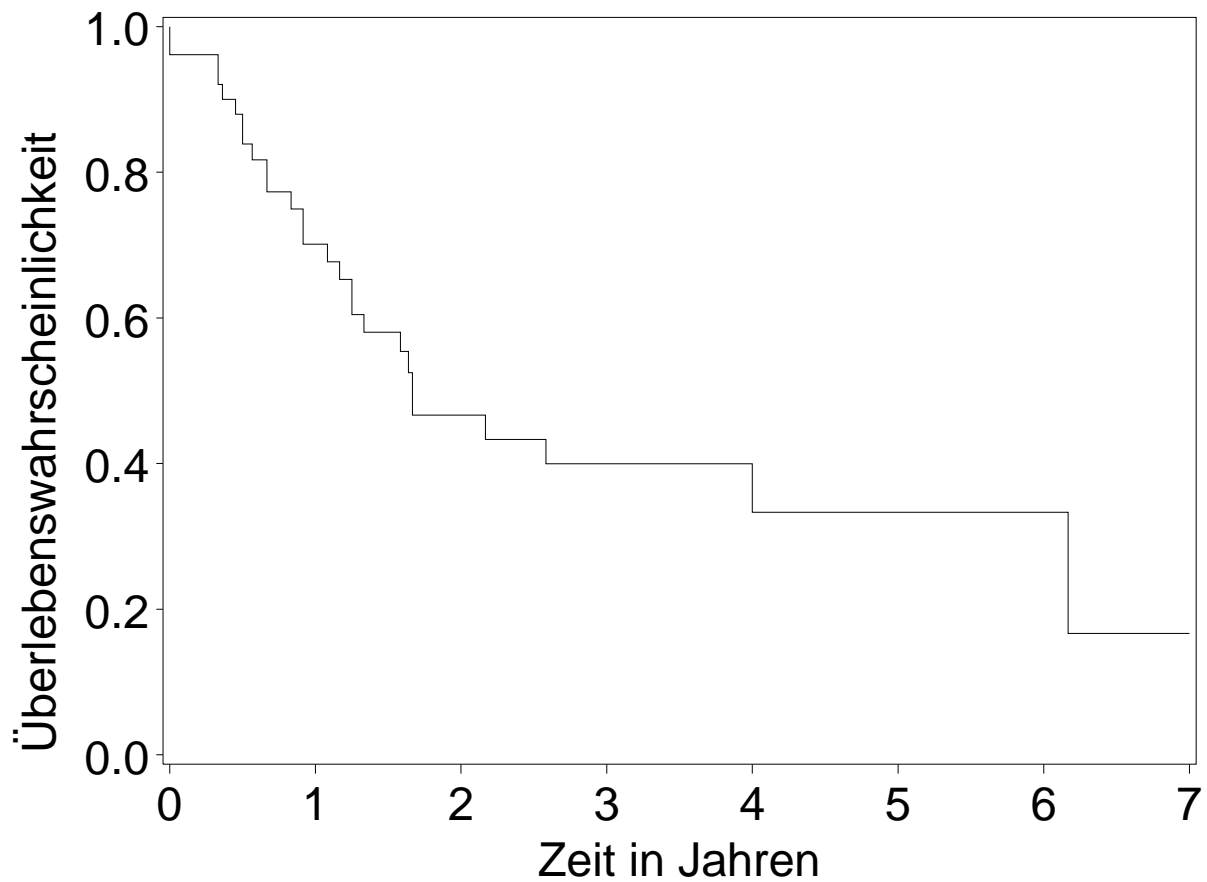


Abbildung 4: Gesamtüberleben der Patienten mit *sonstigen Weichteilsarkomen* auf Basis der extrahierten Individualdaten

Tabelle 19: Patienten unter Risiko zur Abbildung 4

Ereigniszeitpunkt (Jahre)	Patienten unter Risiko (Anzahl)	Gesamtüberleben (%) [95 %-Konfidenzintervall]
0.000	52	100
0.333	45	92.1 [80.2, 96.9]
0.361	44	90.0 [77.6, 95.7]
0.453	43	88.0 [75.1, 94.4]
0.500	41	83.9 [70.3, 91.6]
0.567	38	81.7 [67.8, 90.1]
0.667	35	77.3 [62.7, 86.8]
0.833	32	75.0 [60.0, 85.0]
0.917	29	70.1 [54.7, 81.2]
1.083	28	67.7 [52.1, 79.2]
1.167	27	65.3 [49.5, 77.2]
1.250	25	60.5 [44.6, 73.1]
1.333	24	58.0 [42.2, 71.0]
1.583	21	55.4 [39.5, 68.7]
1.639	18	52.5 [36.5, 66.2]
1.667	16	46.7 [30.8, 61.0]
2.167	13	43.3 [27.6, 58.1]
2.583	12	40.0 [24.4, 55.1]
4.000	5	33.3 [16.8, 50.8]
6.167	1	16.7 [01.7, 45.7]

Tabelle 20: Therapieassoziierte Todesfälle in Studien mit *sonstigen Weichteilsarkomen* (sofern berichtet)

Studie	Anzahl Patienten betroffen / relevant	Todesursache
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>		
Doros 2008	1 / 1	–
Engelhardt 2007	3 / 26	(1) Sepsis; (2) Sepsis; (3) Pneumonie bei pulmonalen Metastasen
Kasper 2007	1 / 16	Herzstillstand unbekannter Ursache
Navid 2006	1 / 5	Leber- und Nierenversagen
Saab 2007	2 / 4	(1) akuter Myokardinfarkt; (2) Lebervenenverschlusskrankheit
Shaw 1996	1 / 11	Lebervenenverschlusskrankheit und nekrotisierende interstitielle Pneumonitis
Slease 1988	2 / 3	(1) progressive Enzephalopathie; (2) Sepsis mit Nachweis von Staphylokokken
Yamamura 2003	0 / 1	chronisch myeloische Leukämie

Tabelle 21: Sekundäre Neoplasien in Studien mit *sonstigen Weichteilsarkomen* (sofern berichtet)

Studie	Anzahl Patienten betroffen / relevant	Bezeichnung der sekundären Neoplasie
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>		
Yamamura 2003	1 / 1	chronisch myeloische Leukämie

Tabelle 22: Toxizität bei Transplantierten in Studien mit *sonstigen Weichteilsarkomen* (sofern berichtet)

Studie	Hämatologische Toxizität NCI CTCAE Grad 3–4 ^(a)			Nicht hämatologische Toxizität NCI CTCAE Grad 3–4 ^(a)				
	(Anzahl Patienten betroffen / gesamt)			(Anzahl Patienten betroffen / gesamt)				
	Leuko- zytopenie	Neutro- penie	Thrombo- zytopenie	Übelkeit	Nieren	Leber	Nerven	Herz
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)</i>								
Blay 2000 ^(b)	30 / 30	30 / 30	30 / 30	8 / 30	5 / 30	–	1 / 30	0 / 30
Schlemmer 2006	18 / 18	18 / 18	18 / 18	5 / 18	0 / 18	1 / 18	0 / 18	0 / 18
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten)</i>								
Kasper 2007	14 / 14	14 / 14	14 / 14	–	–	–	–	–
Kozuka 2002	–	1 / 1	1 / 1	1 / 1	–	–	–	–
Kushner 2001	–	–	–	–	–	–	1 / 1	–
Patel 2004	–	–	–	–	1 / 1	1 / 1	–	–
Yonemoto 1999	–	–	–	–	–	1 / 4	–	–
–: nicht berichtet oder nicht den einzelnen Patienten oder Gruppen zugeordnet								
a: Toxizitätsgradeinteilung gemäß den <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)</i> [176], die für die ausgewählten Symptome und Organfunktionen mit den <i>WHO Toxicity Criteria</i> [176] deckungsgleich sind								
b: 5 Patienten mit <i>Rhabdomyosarkom</i> sind eingeschlossen								

5.4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu sonstigen Weichteilsarkomen

Ausgewertet wurden Daten von insgesamt 54 Studien (288 Patienten), darunter 4 Studien (164 Patienten, davon 95 Transplantierte) mit aggregierten Daten und 50 Studien (124 transplantierte Patienten) mit Individualdaten. Lediglich 1 Studie verglich die Ergebnisse mit denen einer Vergleichsgruppe (34 Transplantierte; 69 Patienten in der Vergleichsgruppe).

In der 1 Studie mit Vergleichsgruppe zeigten die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach 2 Jahren einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Transplantierten (62 %) und den Nichttransplantierten (23 %). Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren wurde nicht dargestellt. Die Angaben der Publikation lassen offen, zu welchem Irrtumsniveau und mit welcher Präzision der als signifikant bezeichnete Effekt geschätzt wurde. Das progressionsfreie Überleben und vergleichbare Zielgrößen wurden ebenfalls nicht angegeben. Offenbar handelt es sich weniger um eine Studie als vielmehr um eine kursorische Darstellung einiger Patienten mit und ohne Transplantation, die keine Interpretation zulässt.

In 2 von 3 Studien ohne Vergleichsgruppe mit aggregierten Daten wurde das Gesamtüberleben nach 5 Jahren mit 23 % und 27 % geschätzt und das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 21 % und 14 %. Die entsprechenden Werte für 2 Jahre waren in allen 3 Studien angegeben und betrugen 20 % (Bertuzzi 2003), 64 % (Blay 2000) und 52 % (Schlemmer 2006). Die eigene Überlebenszeitanalyse anhand der Individualdaten von 52 Patienten (28 Studien) ergab einen Schätzwert für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 33 % (95 %-Konfidenzintervall 17 bis 51) und nach 2 Jahren von 47 % (95 %-Konfidenzintervall 31 bis 61). Vergleicht man das Gesamtüberleben nach 2 Jahren ohne die Ergebnisse von Bertuzzi 2003 (Spannbreite 52 % bis 62 %) mit dem Ergebnis aus der eigenen Überlebenszeitanalyse (47 %), zeigt dieses eine ähnliche Größenordnung. Die Studie Bertuzzi 2003 steht in einem gewissen Kontrast zu den anderen beiden Studien, weil die Überlebensschätzwerte deutlich geringer sind und weil ausschließlich Patienten mit der histologischen Diagnose eines *desmoplastischen kleinen Rundzelltumors* untersucht wurden.

Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 11 transplantierte Patienten in 8 Studien (67 Patienten mit relevanter Diagnose) und 1 sekundäre Neoplasie für 1 transplantierten Patienten in 1 Studie angegeben.

Angaben zur Toxizität fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. Die hämatologische Toxizität wurde lediglich in 4 Studien und die nicht hämatologische Toxizität in 6 Studien berichtet. Die Angaben waren insgesamt spärlich und häufig nicht den entsprechenden Fallbeschreibungen, Diagnosen oder Behandlungsgruppen zuzuordnen. Sofern angegeben, betraf die schwerwiegende hämatologische Toxizität alle Transplantierten und wurde tendenziell als vorübergehendes Ereignis bewertet, Transplantatversagen wurde nicht berichtet. Die schwerwiegende nicht hämatologische Toxizität betraf Einzelfälle; Angaben zu den Langzeitfolgen dieser Ereignisse wurden nicht identifiziert.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für oder Hinweis auf einen (Zusatz-) Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei der Behandlung von *sonstigen Weichteilsarkomen*.

5.5 Subgruppenanalysen

Auswertbare Subgruppenanalysen, die einen Vergleich zweier Behandlungsformen ermöglichen und über die bereits in Abschnitt 5.3 *Rhabdomyosarkom* dargestellten Ergebnisse hinausgehen, wurden nicht identifiziert.

5.6 Zusammenfassung

Rechercheergebnis und Studiendesign

Insgesamt wurden 105 Studien in die Bewertung einbezogen. Lediglich 5 Studien hatten ein nicht randomisiertes vergleichendes Studiendesign. Die übrigen 100 Studien waren Fallserien beziehungsweise Einzelfallbeschreibungen.

Rhabdomyosarkom

Die Ergebnisse zur Diagnose *Rhabdomyosarkom* basierten auf 63 Studien mit 652 Patienten (465 Transplantierte), darunter 4 vergleichende Studien. Die übrigen 59 Studien bestanden aus Fallserien beziehungsweise Fallbeschreibungen. In den Studien zum *Rhabdomyosarkom* wurden mehrheitlich Kinder und junge Erwachsene untersucht.

In 2 vergleichenden Studien wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen berichtet. In beiden Studien wurden Hochrisikopatienten in einem vergleichbaren Alter untersucht. Für den Zeitraum von 3 Jahren wurde in der Studie Klingebiel 2008 für die Transplantierten (gegenüber den Nichttransplantierten) ein ungünstigeres Gesamtüberleben von 22 % vs. 55 % geschätzt, wohingegen in der Studie Hosoi 2007 für die Transplantierten ein günstigeres Überleben von 53 % vs. 18 % geschätzt wurde. In der Studie Klingebiel 2008 waren auch Schätzwerte für den Zeitraum von 5 Jahren extrahierbar (15 % vs. 52 %), die sich nur wenig von den Schätzwerten nach 3 Jahren unterschieden. Für Patienten mit mittlerem Risiko bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials sind die Ergebnisse beider Studien kaum belastbar. In 2 weiteren vergleichenden Studien mit ebenfalls hohem Verzerrungspotenzial waren die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

In den Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten) variierten die entsprechenden Schätzwerte zum Gesamtüberleben nach 3 Jahren zwischen 20 % und 45 % in 4 von 7 Studien und nach 5 Jahren zwischen 28 % und 45 % in 2 von 7 Studien. Die eigene Berechnung anhand der Individualdaten ergab 35 % nach 3 Jahren und 27 % nach 5 Jahren, wobei lediglich 42 % der in den Bericht einbezogenen Patienten für die Schätzung berücksichtigt werden konnten. Die Schätzwerte der Studien ohne Vergleichsgruppe sind mit den Schätzwerten der vergleichenden Studien vergleichbar, wobei die jeweils große Spannbreite der Werte zu berücksichtigen ist.

Angaben zur Toxizität fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 15 transplantierte Patienten in 16 Studien, sekundäre Neoplasien für 3 transplantierte Patienten in 4 Studien angegeben. Die hämatologische Toxizität wurde ebenfalls lediglich in 8 Studien und die nicht hämatologische Toxizität in 5 Studien berichtet.

Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nicht identifiziert werden.

Sonstige Weichteilsarkome

Die Ergebnisse zur Diagnosegruppe der *sonstigen Weichteilsarkome* basieren auf 54 Studien mit 288 Patienten (219 Transplantierte), darunter 1 vergleichende Studie. Die übrigen 53 Studien bestanden aus Fallserien beziehungsweise Fallbeschreibungen. In den Studien zu *sonstigen Weichteilsarkomen* wurden mehrheitlich Erwachsene untersucht.

In der vergleichenden Studie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen dargestellt. Es wurden Hochrisikopatienten untersucht. Für den Zeitraum von 2 Jahren wurde ein Gesamtüberleben für die Transplantierten (gegenüber den Nichttransplantierten) von 62 % vs. 23 % geschätzt. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses müssen der geringe Informationsgehalt der Publikation und das daraus folgende hohe Verzerrungspotenzial berücksichtigt werden.

In den Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten) betragen die entsprechenden Schätzwerte zum Gesamtüberleben nach 2 Jahren 20 %, 52 % und 64 %. Die eigene Berechnung anhand der Individualdaten ergab nach 2 Jahren 47 %, wobei lediglich 42 % der in den Bericht einbezogenen Patienten für die Schätzung berücksichtigt werden konnten. Um einen Vergleich der Schätzwerte zu ermöglichen, wurden an dieser Stelle lediglich die Schätzwerte nach 2 Jahren genannt. Die 2-Jahres-Werte lagen für alle Studien vor, dies galt jedoch nicht für die 3- und 5-Jahres-Werte. Die Ergebnisse sind vergleichbar, wenn man von den auffällig niedrigen Schätzwerten der Studie Bertuzzi 2003 absieht. In der Studie Bertuzzi 2003 wurden im Unterschied zu den anderen Studien ausschließlich Patienten mit der histologischen Diagnose eines *desmoplastischen kleinen Rundzelltumors* untersucht.

Auch für die *sonstigen Weichteilsarkome* fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien Angaben zur Toxizität. Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 11 Patienten in 8 Studien, sekundäre Neoplasien für 1 Patienten in 1 Studie angegeben. Die hämatologische Toxizität wurde lediglich in 4 Studien und die nicht hämatologische Toxizität in 6 Studien angegeben.

Auswertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nicht identifiziert werden.

Subgruppenanalysen

Auswertbare Subgruppenanalysen, die einen Vergleich zweier Behandlungsformen ermöglichen, wurden somit nicht identifiziert.

Gesamtbewertung

Das Verzerrungspotential aller Studien ist als hoch einzustufen und es ließen sich keine interpretierbaren Schlussfolgerungen ableiten. Somit liegt kein Beleg für oder Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* vor.

6 Diskussion

6.1 Hauptergebnisse

Die Daten der in den Bericht eingeschlossenen Studien zur Hochdosischemotherapie kombiniert mit anschließender autologer Stammzelltransplantation reichen nicht aus, um einen möglichen zusätzlichen Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* bewerten zu können. Eine prospektiv vergleichende Studie, eine Studie mit einer historischen Vergleichsgruppe und – nach einer Protokolländerung – prospektiv geplanten zusätzlichen Transplantationsgruppe sowie 3 weitere, retrospektive Studien mit Vergleichsdaten bei unklarem Studiendesign und ungenügender Beschreibung der Vergleichsgruppe haben ein hohes Verzerrungspotenzial und sind nicht geeignet, diese Frage zu beantworten. Die Überlebensschätzwerte nach der Transplantation aus dem vorliegenden Bericht liegen höher als Vergleichswerte, die in Übersichtsarbeiten für die Chemotherapie genannt wurden.

In 2 der 4 vergleichenden, jedoch nicht randomisierten Studien zum *Rhabdomyosarkom* wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden. Die 2 anderen Studien, Hosoi 2007 (Hochrisikogruppe) und Klingebiel 2008, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Beide untersuchten Hochrisikopatienten mit metastasierendem *Rhabdomyosarkom* in einem Alter von unter 21 beziehungsweise unter 23 Jahren. Bei Hosoi 2007 beziehungsweise Klingebiel 2008 hatten Transplantierte vs. Nichttransplantierte nach 3 Jahren ein Gesamtüberleben von 53 % vs. 18 % beziehungsweise 22 % vs. 55 %. Diese Ergebnisse kehrten das Ergebnis der jeweils anderen Studie um, obwohl wesentliche Patienteneigenschaften wie der Schweregrad der Tumorkrankheit beider Studien eigentlich vergleichbar erschienen. In der Studie Hosoi 2007 wurde auch eine Patientengruppe mit mittlerem Risiko untersucht, in die Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Tumorkrankheit eingeschlossen wurden. Hier zeigte sich im Vergleich zur Hochrisikogruppe (nur metastasierende Tumoren) kein Vorteil für die Transplantationsgruppe.

6.2 Mögliche Verzerrung der Studienergebnisse zum Rhabdomyosarkom

Es stellte sich die Frage, wie der Widerspruch zwischen den Ergebnissen der beiden Studien Hosoi 2007 und Klingebiel 2008 zu der Gruppe der Hochrisikopatienten anhand der Studiendaten erklärt werden kann. Eine mögliche Ursache könnte die teilweise nicht ganz balancierte Verteilung prognostischer Faktoren auf die Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien sein. Einzelne Patientencharakteristika wurden daher gegenübergestellt, um dieser Frage nachzugehen (Tabelle 23).

Bei der Betrachtung der Verteilung der möglichen prognostischen Faktoren auf die beiden Behandlungsgruppen beider Studien fällt auf, dass die Unterschiede geringfügig und statistisch nicht signifikant waren. Es sollte auch auf geringe Patientenzahlen in den

entsprechenden Behandlungsgruppen hingewiesen werden, da diese der Ausgangspunkt für Unterschiede mit zweistelligen Prozentpunkten waren.

Auf Basis dieser Daten lassen sich somit die unterschiedlichen Behandlungsergebnisse in den Studien Hosoi 2007 und Klingebiel 2008 nicht erklären. Zu beachten sind jedoch die unterschiedlichen Therapieregime der beiden Studien und das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien. Das hohe Verzerrungspotenzial beruht im Wesentlichen auf der nicht zufälligen Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, und es stellt die Ergebnissicherheit beider Studien generell infrage.

Tabelle 23: Verteilung ausgewählter möglicher Einflussfaktoren in den Studien Hosoi 2007 und Klingebiel 2008

Einflussfaktoren gemäß Hosoi 2007 und Klingebiel 2008	Hosoi 2007: Hochrisikogruppe ^(a) Anzahl Patienten betroffen / ausgewertet (%)		Klingebiel 2008: Hochrisikogruppe ^(a; b) Anzahl Patienten betroffen / ausgewertet (%)	
	Transplantation	Keine Transplantation	Transplantation	Keine Transplantation
undifferenzierter oder undeterminierter histologischer Subtyp	0 / 22 (0,0)	2 / 20 (10,0)	–	–
alveolarer histologischer Subtyp	14 / 22 (63,6)	11 / 20 (55,0)	23 / 45 (51,1)	22 / 51 (43,1)
embryonaler histologischer Subtyp	7 / 22 (31,8)	7 / 20 (35,0)	11 / 45 (24,4)	18 / 51 (35,3)
Alter von 10 Jahren und darüber	15 / 22 (68,2)	18 / 20 (90,0)	27 / 45 (60,0)	27 / 51 (52,9)
Knochenmetastasen	–	–	24 / 45 (53,3)	19 / 51 (37,3)
parameningeale Lokalisation	–	–	3 / 45 (6,7)	11 / 51 (21,6)
Tumordurchmesser von über 5 cm	–	–	26 / 45 (57,8)	38 / 51 (74,5)
Lymphknotenbeteiligung N1	–	–	23 / 45 (51,1)	26 / 51 (51,0)
–: keine Angabe				
a: weitere Details siehe Tabelle 12				
b: Klingebiel 2008: Die Patientencharakteristika sind für die Subgruppe der 74 Patienten mit Rhabdomyosarkom nicht separat dargestellt, wenn von den beiden histologischen Subtypen embryonales und alveolares Rhabdomyosarkom abgesehen wird. Daher wurden in der Tabelle die Patientencharakteristika der gesamten Anzahl von 96 Patienten dargestellt, die auch die Diagnosen <i>nicht Rhabdomyosarkom</i> und <i>Rhabdomyosarkom ähnlich</i> umfassen.				
N1: siehe Tabelle 1				

6.3 Evidenzlage

In den Jahren 1986 bis 2007 wurde in mindestens 20 Publikationen festgestellt, dass keine ausreichende Evidenz für die Hochdosischemotherapie kombiniert mit der autologen Stammzelltransplantation zur Behandlung der Hochrisikopatienten mit *Weichteilsarkomen* vorliege und deshalb die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien

(randomised controlled trials, RCTs) erforderlich sei, um den Stellenwert dieser Therapie zu klären [59,70,80,88,112,113,161,177-189].

Aus diesem Grund sollte ursprünglich primär nach RCTs zum Thema gesucht werden. Das Design der RCTs ermöglicht im Idealfall, dass alle bekannten und unbekanntem Eigenschaften der Patienten und der Untersuchungsbedingungen gleichmäßig auf die beiden Untersuchungsgruppen verteilt sind. Als einziger Unterschied verbleiben die Prüfintervention in der einen und die Vergleichsbehandlung in der anderen Gruppe. Anders ausgedrückt liefern RCTs prinzipiell für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind [190].

Nicht randomisierte kontrollierte Studien haben gegenüber den RCTs den Nachteil, dass die Auswahl der Patienten und die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen leichter zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Insbesondere prognostisch relevante Einflussfaktoren können bei der Gruppenzuteilung an die jeweilige Behandlung gebunden sein. Da jedoch in der Vorabrecherche keine RCTs auffindbar waren, wurden von Beginn an auch nicht randomisierte Studien eingeschlossen.

Studien ohne Vergleichsgruppe (Fallbeschreibungen in Fallserien oder Fallberichten, „anekdotische Evidenz“) sind kritisch zu interpretieren, weil bevorzugt positive Ergebnisse veröffentlicht werden [191]. Demgegenüber können sie der Erkennung von unerwünschten Ereignissen dienlich sein [192].

Der Mangel an Studien höherer Evidenz war – neben der Seltenheit der Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* – einer der Gründe für die Entscheidung, die gesamte Evidenz aus allen verfügbaren klinischen Beschreibungen auch unter Berücksichtigung von Einzelfallberichten zu evaluieren.

6.4 Stärken

Der vorliegende Bericht beinhaltet eine umfassende Beschreibung der verfügbaren Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen*. Die Recherche und Auswahl der Studien erfolgte anhand nachvollziehbarer Kriterien, die im Bericht offen dargestellt wurden. Die Ergebnisse aus Vergleichsstudien wurden durch die Ergebnisse aus Fallserien und aus gepoolten Einzelfallbeschreibungen ergänzt. Der Bericht versucht unter den im Methodenteil festgelegten Prämissen, ein Bild der erreichbaren Evidenz zu erstellen, das möglichst vollständig ist.

6.5 Limitationen

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren war in 8 von 15 Studien mit aggregierten Daten angegeben. Darüber hinaus wurden Individualdaten von 311 Patienten der restlichen 90 Fallserien beziehungsweise Einzelfallbeschreibungen extrahiert. Eine eigene Überlebenszeitanalyse der Individualdaten wurde durchgeführt, um das Gesamtüberleben dieser Patienten grob beschreiben zu können. Dabei sollte die problematische Daten- und Studienqualität berücksichtigt werden. Nicht alle Individualdaten waren für diese gepoolte Meta-Analyse geeignet, weil die benötigten Follow-up-Informationen nicht oder selektiv angegeben waren und weil der Beginn des Follow-up nicht einheitlich war. Der Zeitunterschied zwischen dem Tag der Diagnosestellung und dem Tag des Beginns der Behandlung (Hochdosischemotherapie oder Transplantation) kann erheblich sein. Dumontet 1992 [88] gab beispielsweise eine Spannweite von 4 bis 39 Monaten mit einem Median von 19 Monaten an. Dieser Zeitunterschied kann sich folglich erheblich auf das Ergebnis der Überlebenszeitanalyse auswirken. Koscielniak 1997 [115] berichtete beispielsweise, dass das ereignisfreie Überleben zum Zeitpunkt 2 Jahre nach der Hochdosischemotherapie $36 \% \pm 7 \%$ und nach der Diagnosestellung $55 \% \pm 8 \%$ betrug. Waren Follow-up-Angaben lediglich für einen Teil der extrahierten Datensätze einer Studie mit mehreren Studienteilnehmern verfügbar, dann wurde diese Studie von der zusammenfassenden Überlebenszeitanalyse ausgeschlossen, um ein Selektionsbias zu vermeiden. Weiter konnten Individualdaten nicht berücksichtigt werden, wenn der Beginn des Follow-up zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war oder unklar blieb, weil für jede vergleichende Betrachtung der Ergebnisse die Vergleichbarkeit der Startpunkte für die Messung der Überlebenszeit eine wesentliche Voraussetzung ist. Insgesamt konnten somit 58 % der gepoolten Individualdaten für die eigene Überlebenszeitanalyse nicht berücksichtigt werden. Auf weitergehende Auswertungen wie Subgruppenanalysen zur Untersuchung von potenziellen Risikofaktoren wurde unter Berücksichtigung der geringen Datenqualität verzichtet.

Eine entsprechende Überlebenszeitanalyse auf der Basis gepoolter Daten zur Zielgröße *ereignisfreies Überleben* war aufgrund der Datenlage nicht sinnvoll möglich.

6.6 Ergebnisse aus Übersichtsarbeiten für Nichttransplantierte

Bereits die Vorabrecherche ließ keine ausreichende Datenlage, bestehend aus randomisierten und nicht randomisierten Studien, erwarten und letztendlich konnten nur 5 Studien mit Vergleichsgruppen identifiziert werden. Daher wurden die in dem vorliegenden Bericht dargestellten Ergebnisse nach Transplantation den in identifizierten Übersichtsarbeiten dargestellten Ergebnissen nach Chemotherapie gegenübergestellt. Diese Angaben flossen nicht in die eigentliche Studienbewertung des vorliegenden Berichts ein, sondern werden lediglich hier im Diskussionsteil zu Vergleichszwecken zitiert.

Ergebnisse aus Übersichtsarbeiten für Nichttransplantierte bei Rhabdomyosarkom

Die entsprechenden identifizierten Schätzwerte für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lagen für Nichttransplantierte bei 25 % (aus der Kurve übertragen) [52] und 30 % (aus der Kurve und der Tabelle übertragen) [193]. Das Ergebnis der Vergleichsgruppe der in dem vorliegenden Bericht evaluierten Studie Carli 1999 betrug 27 % und war mit den in anderen Reviews angegebenen Werten vereinbar. Das Ergebnis der Studie Suita 2005 lag mit 40 % etwas oberhalb des angegebenen Bereichs.

Ergebnisse aus Übersichtsarbeiten für Nichttransplantierte bei sonstigen Weichteilsarkomen

Entsprechende Schätzwerte für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren für die Vergleichsbehandlung lagen in einem Bereich unterhalb von 20 % und betrugen beispielsweise 6 % [194], weniger als 10 % [53,195], 14 % [196] und 10 % bis 20 % [34]. Das Ergebnis der Vergleichsgruppe der in dem vorliegenden Bericht evaluierten Studie Ivanova 2007 wurde für den Zeitraum von 2 Jahren geschätzt und beträgt 23 %. Geht man von einer niedrigeren Überlebensrate bei 5 Jahren aus, so liegt dieser Wert in dem Bereich der in den Übersichtsarbeiten angegebenen Schätzwerte.

Sowohl die Ergebnisse in anderen Übersichtsarbeiten als auch die Ergebnisse dieses Berichts basieren – von wenigen Ausnahmen abgesehen – auf Fallserien und Fallberichten. Darüber hinaus muss die Stammzelltransplantation immer auch im Zusammenhang mit den Vorbehandlungen gesehen werden, die in der Regel bei den Hochrisikopatienten aus einer Standarddosischemotherapie bestehen. Die Ergebnisse nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation könnten somit auch Folge dieser Vorbehandlung sein, ohne dass die nachfolgende Prüfintervention die Ergebnisse nennenswert beeinflusst haben muss. Welcher Stellenwert in dieser Behandlungsfolge der Transplantation selbst zukommt, kann auf Basis dieser Studienlage nicht abgeschätzt werden.

6.7 Unerwünschte Ereignisse

Die therapieassoziierten Todesfälle, die sekundären Neoplasien sowie die hämatologische und nicht hämatologische Toxizität Grad 3 bis 4 wurden evaluiert. Ein grundsätzliches Problem bei der Evaluierung der unerwünschten Ereignisse war, dass sie nur in einem kleinen Teil der eingeschlossenen Studien berichtet wurden. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass die angegebene Toxizität unterschätzt wurde. Darüber hinaus waren die Angaben in den Studien zu lückenhaft, um eine Bewertung vornehmen zu können. Die überlebenden Patienten wurden unterschiedlich lang nachbeobachtet und insbesondere spät auftretende sekundäre Neoplasien wurden vermutlich bei einer Reihe von Patienten nicht dokumentiert. Die sekundären Neoplasien können durch die Vortherapie – vielleicht sogar in einem entscheidenden Ausmaß – mitbedingt sein [103]. Die Bewertung der Häufigkeit dokumentierter sekundärer Neoplasien ist aus diesen Gründen eher nicht möglich.

Zur Häufigkeit therapieassoziierter Todesfälle in der Literatur

Die *European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* führte eine Registerevaluierung zur Schätzung therapieassoziierter Todesfälle bei Patienten durch, die wegen solider Tumoren mit Hochdosischemotherapie und kombinierter Stammzelltransplantation behandelt waren [187]. Die therapieassozierten Todesfälle hatten laut Angaben der Publikation einen Anteil von 2 % für alle untersuchten soliden Tumoren im Jahr 1998. Der Anteil für das *Rhabdomyosarkom* betrug 5 % ohne Angabe des Kalenderjahrs.

In dem vorliegenden Bericht wurden bei 3,5 % (15 von 434) der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* therapieassoziierte Todesfälle angegeben, bei den *sonstigen Weichteilsarkomen* lag dieser Anteil bei 5,0 % (11 von 219). Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Transplantierten der jeweiligen Diagnosegruppe und nicht nur auf die Transplantierten derjenigen Studien, in denen dieses Thema adressiert wurde. Somit wird der tatsächliche Anteil möglicherweise unterschätzt. Dennoch decken sich die Ergebnisse des vorliegenden Berichts mit den oben genannten publizierten Daten.

Zur Häufigkeit sekundärer Neoplasien in der Literatur

In einer Übersichtsarbeit [197] wurde ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko für sekundäre maligne Neoplasien bei Kindern mit malignen Erkrankungen in Japan angenommen. In einer Studie wurden sekundäre maligne Neoplasien bei malignen Erkrankungen im Kindesalter 7-mal häufiger beobachtet als erwartet, und zum Zeitpunkt von 20 Jahren nach der Diagnosestellung trat bei 4 % der über 1100 untersuchten Patienten die Diagnose eines *Weichteilsarkoms* auf [198]. Die Häufigkeit irgendeiner malignen Erkrankung zum Zeitpunkt von 20 Jahren nach einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation bei über 3300 Patienten betrug in einer anderen Studie 6,9 % (95 %-Konfidenzintervall 5,2 bis 8,6) [199].

Das deutsche Kinderkrebsregister in Mainz dokumentiert seit 1980 in Deutschland alle malignen Erkrankungen bei Kindern in einem Alter von unter 15 Jahren. Es wurde geschätzt, dass 95 % der neu aufgetretenen Erkrankungen an das Register gemeldet werden [200]. Aus den Daten dieses Registers wurde geschätzt, dass das Risiko eines Kindes mit *Weichteilsarkom*, bis zu einem Alter von unter 15 Jahren einen zweiten malignen Tumor zu bekommen, 20,0-fach (95 %-Konfidenzintervall 10,7 bis 34,3) höher war als bei einem Kind in der Allgemeinbevölkerung; für ein Kind mit *Rhabdomyosarkom* war das Risiko 24,4-fach (95 %-Konfidenzintervall: 11,7 bis 44,8) erhöht [201]. In der *Childhood Cancer Survivor Study* wurde ebenfalls das Risiko eines Kindes mit *Weichteilsarkom* geschätzt, eine zweite maligne Erkrankung zu bekommen. Das Risiko war 24,7-fach (95 %-Konfidenzintervall 16,9 bis 36,1) höher als in der Allgemeinbevölkerung [202]. Wurden alle Patienten dieser Studie mit Zweiterkrankung zusammen betrachtet, betrug das mediane Zeitintervall von der Diagnose des Ersttumors bis zur Diagnose des Zweittumors 11 Jahre (Spannbreite 5 bis 29 Jahre).

In dem vorliegenden Bericht wurden bei 0,7 % (3 von 434) der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* sekundäre Neoplasien angegeben, bei den *sonstigen Weichteilsarkomen* lag dieser Anteil bei 0,5 % (1 von 219). Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Transplantierten der jeweiligen Diagnosegruppe und nicht nur auf die Studien, in denen dieses Thema adressiert wurde. Somit und auch unter Berücksichtigung fehlender Langzeitbeobachtungen wird der tatsächliche Anteil wahrscheinlich deutlich unterschätzt. Die Annahme, dass die Ergebnisse des Berichts zu niedrig ausfallen, wird durch die publizierten Daten unterstützt.

6.8 Schlussfolgerungen aktueller Übersichtsarbeiten

Die Schlussfolgerung des vorliegenden Berichts wurde mit den Schlussfolgerungen in Übersichtsarbeiten der Jahre 2005 bis 2008 verglichen, die Teil des in dem vorliegenden Bericht identifizierten Recherche-pools waren (Tabelle 24).

Tabelle 24: Schlussfolgerungen zur Transplantation aus aktuellen Übersichtsarbeiten

Übersichtsarbeit	Schlussfolgerung
Banna 2007 [195]	Patienten: Erwachsene mit fortgeschrittenen <i>Weichteilsarkomen</i> Die Transplantation kann eine Tumorverkleinerung bewirken, ohne jedoch einen Vorteil für das Gesamtüberleben zu haben, sie hat derzeit experimentellen Charakter und sollte nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden.
Ek 2006 [178]	Patienten: Hochrisikopatienten mit <i>Rhabdomyosarkom</i> Die Untersuchung der Transplantation ist aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulation, der Variabilität der Behandlungsregimes und der Stammzellquellen extrem schwierig. Es gibt keine veröffentlichten RCTs, in denen diese Therapie mit der konventionellen Therapie verglichen wurde. Die Evidenz auf Basis weniger publizierter Studien ist nicht ausreichend, um diese Therapieform zu empfehlen, die als experimentell anzusehen ist. RCTs sind erforderlich, um den Nutzen zu untersuchen.
Pedrazzoli 2006 [58]	Patienten: mit fortgeschrittenen <i>Weichteilsarkomen</i> Die Dosisintensivierung hat keinen Wert bei chemosensitiven oder chemorefraktären Patienten. Die bislang publizierten Ergebnisse reichen nicht aus, um die klinische Anwendung abzulehnen oder zu empfehlen. Die Transplantation sollte nicht außerhalb von klinischen Studien vorgenommen werden.
Hale 2005 [180]	Patienten: mit <i>Rhabdomyosarkom</i> Die Transplantation scheint das Überleben nicht zu erhöhen. In den meisten Studien liegen die Ergebnisse auf gleicher Höhe mit denen der Chemotherapie.
Kasper 2005 [47]	Patienten: mit fortgeschrittenen <i>Sarkomen</i> und vollständigem Therapieansprechen auf die vorherige Chemotherapie Es bleibt unklar, ob das Überleben wirklich verbessert werden kann. Diese Frage kann mittels RCTs in der Zukunft besser beantwortet werden. Transplantationen sollten nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden.

Die Meinungen der Autoren lassen sich dahin gehend interpretieren, dass kein zusätzlicher Nutzen durch die Transplantation gegenüber der Chemotherapie nachgewiesen werden konnte. Dies gilt im Allgemeinen für Patienten mit fortgeschrittenen *Weichteilsarkomen* und

auch im Besonderen für die Betrachtung der Kinder mit *Rhabdomyosarkom*. Vielmehr wird empfohlen, die Transplantation nicht außerhalb von Studien durchzuführen.

Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts wurden auch mit den Ergebnissen der 3 systematischen Übersichtsarbeiten aus dem Recherchepool des vorliegenden Berichts verglichen (Tabelle 25).

Tabelle 25: Schlussfolgerungen aus 3 systematischen Übersichtsarbeiten

Übersichtsarbeit	Schlussfolgerung
Admiraal 2007 [68]	Die Wirksamkeit der Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation soll bei Kindern mit <i>Rhabdomyosarkom</i> im Stadium IV im Vergleich zur Standarddosismotherapie untersucht werden. Das Cochrane Review ist noch nicht abgeschlossen, publiziert ist lediglich das Protokoll.
Verma 2008 [69]	Die Wirksamkeit der Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden <i>Weichteilsarkomen</i> wurde im Vergleich zur Standarddosismotherapie untersucht. Im Ergebnis wurden lediglich 2 Fallserien berichtet, in denen die Stammzelltransplantation untersucht wurde. Die Autoren empfehlen, dass die Intervention nicht routinemäßig eingesetzt werden sollte.
Weigel 2001 [70]	Die Wirksamkeit der Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation wurde bei Patienten mit metastasierendem oder wieder auftretendem <i>Rhabdomyosarkom</i> untersucht. Als Ergebnis wurden ausschließlich Fallserien oder Registeranalysen identifiziert. Für einen zusätzlichen Nutzen durch die Intervention gab es keinen Anhalt und es wurde empfohlen, diese Behandlung nicht außerhalb von klinischen Studien anzuwenden.

Jeweils 1 Arbeit über *Weichteilsarkome* und über das *Rhabdomyosarkom* findet keinen Anhalt für einen zusätzlichen Nutzen und empfiehlt, die Intervention nicht außerhalb von klinischen Studien anzuwenden.

Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts stehen somit im Einklang mit den Bewertungen der anderen genannten Autoren.

7 Fazit

Die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des vorliegenden Berichts verfügbare Evidenz reicht nicht aus, um einen möglichen zusätzlichen Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen* ableiten zu können. Somit existiert gegenwärtig weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen*.

Außerhalb von *kontrollierten klinischen Studien* erscheint deshalb derzeit eine Anwendung der autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit *Weichteilsarkomen* nicht vertretbar. Unter *kontrollierten klinischen Studien* sind dabei auch nicht randomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich – zum Beispiel durch die Minimierung eines Selektionsbias – geschaffen werden. Im Sinne der Patienten ist dringend eine wesentliche Verbesserung der Datenlage einschließlich einer obligaten Publikation der Ergebnisse erforderlich. Falls die Transplantation zum Einsatz kommt, ist eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage erforderlich.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

1. Al Balushi Z, Bulduc S, Mulleur C, Lallier M. Desmoplastic small round cell tumor in children: a new therapeutic approach. *J Pediatr Surg* 2009; 44(5): 949-952.
2. Aleinikova OV, Strongin IuS, Pochetukhin KV. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with high-risk malignant neoformations [Russisch]. *Vopr Onkol* 2002; 48(3): 327-330.
3. Andres R, Mayordomo JI, Isla D, Ramon YC, Tejero E, Navarro A et al. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen. *Oncologia* 2006; 29(2): 73-75.
4. Avramova B, Jordanova M, Michailov G, Konstantinov D, Christosova I, Bobev D. Myeloablative chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with poor-prognosis solid tumors: Bulgarian experience. *J Balk Union Oncol* 2006; 11(4): 433-438.
5. Bader JL, Horowitz ME, Dewan R, Watkins E, Triche TJ, Tsokos M et al. Intensive combined modality therapy of small round cell and undifferentiated sarcomas in children and young adults: local control and patterns of failure. *Radiother Oncol* 1989; 16(3): 189-201.
6. Bagnulo S, Perez DJ, Barrett A. High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for solid tumours of childhood. *Eur Paediatr Haematol Oncol* 1985; 2(3): 129-133.
7. Bernbeck B, Bahci S, Meisel R, Troeger A, Schönberger S, Laws HJ et al. Serial intense chemotherapy combining topotecan, etoposide, carboplatin and cyclophosphamide (TECC) followed by autologous hematopoietic stem cell support in patients with high risk soft tissue sarcoma (STS). *Klin Padiatr* 2007; (6): 318-322.
8. Bertuzzi A, Castagna L, Quagliuolo V, Ginanni V, Compasso S, Magagnoli M et al. Prospective study of high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation in adult patients with advanced desmoplastic small round-cell tumour. *Br J Cancer* 2003; 89(7): 1159-1161.
9. Bien E, Stachowicz-Stencel T, Sierota D, Polczynska K, Szolkiewicz A, Stefanowicz J et al. Sarcomas in children with neurofibromatosis type 1: poor prognosis despite aggressive combined therapy in four patients treated in a single oncological institution. *Child Nervous Sys* 2007; 23(10): 1147-1153.
10. Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Philip T, Biron P. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. *J Clin Oncol* 2000; 18(21): 3643-3650.
11. Bley TA, Zeiser R, Juttner E, Windfuhr-Blum M, Ghanem N, Kotter E et al. Thrombectomy discloses intravascular growth of chondroid liposarcoma mimicking a long distance vena cava thrombosis. *In Vivo* 2004; 18(4): 463-464.

12. Bolke E, Ruf L, Budach W, Reinecke P, Rohrborn A, Pape H et al. Tandem high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral blood stem-cell transplantation and radiotherapy for recurrent malignant fibrous histiocytoma. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(23-24): 833-836.
13. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Stevens M, Masiero L, Frascella E et al. High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2796-2803. / Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Bisogno G, Treuner J, Koscielniak E et al. European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4787-4794.
14. Chan KW, Rogers PC, Fryer CJ. Breast metastases after bone marrow transplantation for rhabdomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(2): 171-172.
15. Cole P, Ladanyi M, Gerald WL, Cheung NK, Kramer K, LaQuaglia MP et al. Synovial sarcoma mimicking desmoplastic small round-cell tumor: critical role for molecular diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(2): 97-101.
16. Doros L, Kaste SC, Rodriguez-Galindo C. Sister Mary Joseph's nodule as presenting sign of a desmoplastic small round cell tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2008; (2): 388-390.
17. Drabko K, Choma M, Zaucha-Prazmo A, Wojcik B, Gorczynska E, Kalwak K et al. Megachemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumours excluding neuroblastoma--experience of Polish paediatric centres [Polnisch]. *Med Wieku Rozwoj* 2006; 10(3 Pt 1): 785-792.
18. Dumontet C, Biron P, Bouffet E, Blay JY, Meckenstock R, Chauvin F et al. High dose chemotherapy with ABMT in soft tissue sarcomas: a report of 22 cases. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10(5): 405-408.
19. Ekert H, Tiedemann K, Waters KD, Ellis WM. Experience with high dose multiagent chemotherapy and autologous bone marrow rescue in the treatment of twenty-two children with advanced tumours. *Aust Paediatr J* 1984; 20(3): 195-201.
20. Emminger W, Emminger-Schmidmeier W, Peters C, Hawliczek R, Hocker P, Gadner H. Is treatment intensification by adding etoposide and carboplatin to fractionated total body irradiation and melphalan acceptable in children with solid tumors with respect to toxicity? *Bone Marrow Transplant* 1991; 8(2): 119-123.
21. Endo M, Yokoyama J, Ikawa H, Watanabe K, Ueda M, Kitajima M et al. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with myeloablative chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a single institution experience. *Oncol Rep* 1996; 3(3): 519-525.
22. Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, Finke J, Müller CI. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(1): 1-11.

23. Fang X, Rodabaugh K, Penetrante R, Wong M, Wagner T, Sait S et al. Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) with ovarian involvement in 2 young women. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; (1): 94-99.
24. Farruggia P, D'Angelo P, Lo Cascio M, Solazzo L, Montemaggi P, Novara V et al. Synovial sarcoma of the neck in a child: a multidisciplinary approach. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25(5): 431-437.
25. Fekrat S, Miller NR, Loury MC. Alveolar rhabdomyosarcoma that metastasized to the orbit. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(12): 1662-1664.
26. Fetscher S, Brugger W, Bertz H, Krieger G, Kanz L, Mertelsmann R et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for metastatic gastric leiomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(9): 787-788.
27. Frapier JM, Marty-Ane CH, Marguerite G, Serre I, Taylor N. Primary sarcoma of the lung with left atrial involvement: a case of combined resection in a pediatric patient. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 5(5): 367-372.
28. Fraser CJ, Weigel BJ, Perentesis JP, Dusenbery KE, DeFor TE, Baker KS et al. Autologous stem cell transplantation for high-risk Ewing's sarcoma and other pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(2): 175-181.
29. Garrido SM, Chauncey TR. Neuroleptic malignant syndrome following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(4): 427-428.
30. Graham ML, Yeager AM, Leventhal BG, Wiley JM, Civin CI, Strauss LC et al. Treatment of recurrent and refractory pediatric solid tumors with high- dose busulfan and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow rescue. *J Clin Oncol* 1992; 10(12): 1857-1864.
31. Graham ML, Herndon JE, Casey JR, Chaffee S, Ciocci GH, Krischer JP et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1814-1823.
32. Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Nakanishi K, Takai K et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(1): 7-12.
33. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, Pico JL, Kalifa C, Patte C et al. High-dose busulfan and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation support in advanced malignancies in children: a phase II study. *J Clin Oncol* 1986; 4(12): 1804-1810.
34. Hawkins DS, Felgenhauer J, Park J, Kreissman S, Thomson B, Douglas J et al. Peripheral blood stem cell support reduces the toxicity of intensive chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Cancer* 2002; 95(6): 1354-1365.
35. Hoogerbrugge PM, Egeler RM. Autologous transplantation of G-CSF mobilized bone marrow cells in a child with disseminated fibrosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(7): 613-614.

36. Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara Ji et al. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol* 2007; 12(2): 137-145.
37. Institute of Cancer Research. Small-round-cell tumours of childhood. *Lancet* 1994; 344(8924): 725-729.
38. Ivanova NM, Aliev MD, Shvarova AV, Dzampaev AZ, Mentkevich GL. Innovation approaches to treatment of children with malignant tumors of the musculoskeletal system [Russisch]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2007; (10): 26-32.
39. Kaizer H, Wharam MD, Munoz LL, Johnson RJ, Elfenbein GJ, Tutschka PJ et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of selected human malignancies: the Johns Hopkins Oncology Center Program. *Exp Hematol* 1979; 7(Suppl 5): 309-320.
40. Kalwak K, Gorczyńska E, Toporski J, Turkiewicz D, Słociak M, Ussowicz M et al. Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol* 2002; 118(1): 74-89.
41. Kaminski JM, Yang CC, Yagmai F, Movsas B, Lee M, Barrett JT. Intracranial fibrosarcoma arising 5 years after chemotherapy alone for glioblastoma multiforme in a child. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33(5): 257-260.
42. Kanabar DJ, Attard-Montalto S, Saha V, Kingston JE, Malpas JE, Eden OB. Quality of life in survivors of childhood cancer after megatherapy with autologous bone marrow rescue. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12(1): 29-36.
43. Kasper B, Dietrich S, Mechttersheimer G, Ho AD, Egerer G. Large institutional experience with dose-intensive chemotherapy and stem cell support in the management of sarcoma patients. *Oncology* 2007; 73(1-2): 58-64.
44. Kavan P, Stankova J, Koutecky J, Gajdos P. High-dose chemotherapy with subsequent autologous stem cell transplantation in children and adolescents for high-risk rhabdomyosarcoma: a 3-year survival outcome [Tschechisch]. *Klin Onkol* 1997; 10(5): 148-151.
45. Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(4): 739-745.
46. Korfel A, Fischer L, Foss HD, Koch HC, Thiel E. Testicular germ cell tumor with rhabdomyosarcoma successfully treated by disease-adapted chemotherapy including high-dose chemotherapy: case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(8): 787-789.
47. Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C, Hermann J, Burdach ST, Bender-Götze C et al. Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German/Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(3): 227-231.

48. Kozuka T, Kiura K, Katayama H, Fujii N, Ishimaru F, Ikeda K et al. Tandem high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral blood stem cell transplantation for recurrent soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2002; 22(5): 2939-2944.
49. Kretschmar CS, Colbach C, Bhan I, Crombleholme TM. Desmoplastic small cell tumor: a report of three cases and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 293-298.
50. Krskova L, Sumerauer D, Stejskalova E, Kodet R. A novel variant of SYT-SSX1 fusion gene in a case of spindle cell synovial sarcoma. *Diagn Mol Pathol* 2007; 16(3): 179-183.
51. Kuhne T, Staehelin F, Avoledo P, Tichelli A, Passweg J, Imbach P et al. Einfache und doppelte Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Kindern mit fortgeschrittenen soliden Tumoren: erste Erfahrungen. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130(12): 419-425.
52. Kuroiwa M, Sakamoto J, Shimada A, Suzuki N, Hirato J, Park MJ et al. Manifestation of alveolar rhabdomyosarcoma as primary cutaneous lesions in a neonate with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Surg* 2009; 44(3): e31-e35.
53. Kurre P, Felgenhauer JL, Miser JS, Patterson K, Hawkins DS. Successful dose-intensive treatment of desmoplastic small round cell tumor in three children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(5): 446-450.
54. Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, Meyers PA, Lindsley KL, Ghavimi F et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1526-1531.
55. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, Dunkel IJ, Calleja E, Boulad F. Topotecan combined with myeloablative doses of thiopeta and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(6): 551-556.
56. Kushner BH, LaQuaglia MP, Gerald WL, Kramer K, Modak S, Cheung NKV. Solitary relapse of desmoplastic small round cell tumor detected by positron emission tomography/computed tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26(30): 4995-4996.
57. Kwan WH, Choi PH, Li CK, Shing MK, Chik KW, Yuen P et al. Breast metastasis in adolescents with alveolar rhabdomyosarcoma of the extremities: report of two cases. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13(3): 277-285.
58. Lafay-Cousin L, Hartmann, Plouvier P, Mechinaud F, Boutard P, Oberlin O. High-dose thiopeta and hematopoietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(6): 627-632.
59. Larsen E, Bramson RT, De Leval L, Ebb DH. Case 33-2000: seven-year-old girl with the superior vena cava syndrome after treatment for a peripheral rhabdomyosarcoma. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1249-1257.

60. Lippe P, Berardi R, Cappelletti C, Massacesi C, Mattioli R, Latini L et al. Desmoplastic small round cell tumour: a description of two cases and review of the literature. *Oncology* 2003; 64(1): 14-17.
61. Livaditi E, Mavridis G, Soutis M, Papandreou E, Moschovi M, Papadakis V et al. Diffuse intraabdominal desmoplastic small round cell tumor: a ten-year experience. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16(6): 423-427.
62. Lucidarme N, Valteau-Couanet D, Oberlin O, Couanet D, Kalifa C, Beaujean F et al. Phase II study of high-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(6): 535-540.
63. Madigan CE, Armenian SH, Malogolowkin MH, Mascarenhas L. Extracranial malignant rhabdoid tumors in childhood: the Childrens Hospital Los Angeles experience. *Cancer* 2007; (9): 2061-2066.
64. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, Kawamoto H, Takayama J, Ohira M et al. Possible benefits of high-dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20(3): 201-210.
65. Matsuzaki A, Suminoe A, Hattori H, Hoshina T, Hara T. Immunotherapy with autologous dendritic cells and tumor-specific synthetic peptides for synovial sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(3): 220-223.
66. Mazuryk M, Paterson AH, Temple W, Arthur K, Crabtree T, Stewart DA. Benefit of aggressive multimodality therapy with autologous stem cell support for intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9): 961-963.
67. Mesia R, Sola C, Lopez Pousa A, Mendoza L, Bellet M, Andres L et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in high-grade metastatic sarcomas [Spanisch]. *Rev Clin Esp* 1994; 194(11): 960-965.
68. Mitchell PL, Shepherd VB, Proctor HM, Dainton M, Cabral SD, Pinkerton CR. Peripheral blood stem cells used to augment autologous bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1994; 70(3): 237-240.
69. Miyagi T, Nagasaki A, Nakazato T, Hyakuna N, Takasu N, Masuda M. Emergence of secondary acute lymphoblastic leukemia of Burkitt type after treatment of rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41(5): 471-472.
70. Munoz LL, Wharam M, Kaiser H, Leventhal BG, Ruymann F. Magna-field irradiation and autologous marrow rescue in the treatment of pediatric solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9(12): 1951-1954.
71. Nag S, Olson T, Ruymann F, Teich S, Pieters R. High-dose-rate brachytherapy in childhood sarcomas: a local control strategy preserving bone growth and function. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25(6): 463-469.

72. Nakamura K, Kaga H, Ogita K, Shiga K, Hikita T, Wakita S et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in five advanced pediatric cancer patients [Japanisch]. *Teikyo Medical Journal* 2008; 31(6): 319-330.
73. Nath SV, Prince HM, Choong PFM, Toner GC. Durable remissions are rare following high dose therapy with autologous stem cell transplantation for adults with 'paediatric' bone and soft tissue sarcomas. *Int Sem Surg Oncol* 2005; 2(1): 12.
74. Navid F, Santana VM, Billups CA, Merchant TE, Furman WL, Spunt SL et al. Concomitant administration of vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for high-risk sarcomas. *Cancer* 2006; 106(8): 1846-1856.
75. Ohta S, Suzuki A, Yagi K, Taga T, Higashino K, Narita T et al. Three-year-old boy with primary rhabdomyosarcoma of the diaphragm presenting with a hemothorax. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 7(5-6): 305-309.
76. Osugi Y, Tokimasa S, Fujisaki H, Takai K, Nakanishi K, Matsuda Y et al. Intra-arterial high-dose chemotherapy consisting of melphalan and thio-TEPA with stem cell rescue for advanced maxillary tumors. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 7(2): 109-116.
77. Oue T, Kubota A, Okuyama H, Kawahara H, Inoue M, Yagi K et al. Megatherapy with hematopoietic stem cell rescue as a preoperative treatment in unresectable pediatric malignancies. *J Pediatr Surg* 2003; 38(1): 130-133.
78. Ozkaynak MF, Matthay K, Cairo M, Harris RE, Feig S, Reynolds CP et al. Double-alkylator non-total-body irradiation regimen with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 937-944.
79. Patel SR, Papadopolous N, Raymond AK, Donato M, Seong CM, Yasko AW et al. A phase II study of cisplatin, doxorubicin, and ifosfamide with peripheral blood stem cell support in patients with skeletal osteosarcoma and variant bone tumors with a poor prognosis. *Cancer* 2004; 101(1): 156-163.
80. Perentesis J, Katsanis E, DeFor T, Neglia J, Ramsay N. Autologous stem cell transplantation for high-risk pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(6): 609-615.
81. Pession A, Prete A, Locatelli F, Bella S, Melchionda F, Garaventa A et al. Phase I study of high-dose thiotepa with busulfan, etoposide, and autologous stem cell support in children with disseminated solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33(5): 450-454.
82. Peters WP, Eder JP, Henner WD, Schryber S, Wilmore D, Finberg R et al. High-dose combination alkylating agents with autologous bone marrow support: a Phase I trial. *J Clin Oncol* 1986; 4(5): 646-654.
83. Peters WP, Stuart A, Klotman M, Gilbert C, Jones RB, Shpall EJ et al. High-dose combination cyclophosphamide, cisplatin, and melphalan with autologous bone marrow support. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23(6): 377-383.

84. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G et al. Cardiac metastases in malignant fibrous histiocytoma. *Tumori* 2006; 92(1): 76-78.
85. Ritchie DS, Grigg AP, Roberts AW, Rosenthal MA, Fox RM, Szer J. Staged autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma. *Intern Med J* 2004; 34(7): 431-434.
86. Ronghe MD, Moss TH, Lowis SP. Treatment of CNS malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(3): 254-260.
87. Rossbach HC, Lacson A, Grana NH, Barbosa JL. Duchenne muscular dystrophy and concomitant metastatic alveolar rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(6): 528-530.
88. Saab R, Khoury JD, Krasin M, Davidoff AM, Navid F. Desmoplastic small round cell tumor in childhood: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Pediatr Blood Cancer* 2007; (3): 274-279.
89. Saikawa Y, Tone Y, Ikawa Y, Maeba H, Koizumi S, Minato H. Hemophagocytic alveolar rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2006; (36): 5783-5784.
90. Sakayama K, Tauchi H, Sugawara Y, Kidani T, Tokuda K, Miyazaki T et al. A complete remission of sclerosing rhabdomyosarcoma with multiple lung and bone metastases treated with multi-agent chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): a case report. *Anticancer Res* 2008; 28(4C): 2361-2367.
91. Sanz N, De Mingo L, Florez F, Rollan V. Rhabdomyosarcoma of the biliary tree. *Pediatr Surg Int* 1997; 12(2-3): 200-201.
92. Sato A, Imaizumi M, Saisho T, Saito T, Yoshinari M, Cui Y et al. Improved survival of children with advanced tumors by myeloablative chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in complete remission. *Tohoku J Exp Med* 1998; 186(4): 255-265.
93. Schlemmer M, Wendtner CM, Falk M, Abdel-Rahman S, Licht T, Baumert J et al. Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Oncology* 2006; 71(1-2): 32-39.
94. Segura Huerta A, Lopez Tendero P, Yuste Izquierdo A, Girones Sarrio R, Perez Fidalgo J, Aparicio Urtasun J. Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate [Spanish]. *Actas Urol Esp* 2001; 25(2): 144-149.
95. Shaw PJ, Pinkerton CR, Yaniv I. Melphalan combined with a carboplatin dose based on glomerular filtration rate followed by autologous stem cell rescue for children with solid tumours. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(6): 1043-1047.
96. Slease RB, Benear JB, Selby GB, Reitz CL, Hughes WL, Watkins CL et al. High-dose combination alkylating agent therapy with autologous bone marrow rescue for refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6(8): 1314-1320.

97. Suita S, Noguchi S, Takamatsu H, Mizote H, Nagasaki A, Inomata Y et al. Clinical characteristics and the prognosis of rhabdomyosarcoma: a report from the Study Group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15(6): 409-413.
98. Sung KW, Yoo KH, Chung EH, Jung HL, Koo HH, Shin HJ et al. Successive double high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell rescue collected during a single leukapheresis round in patients with high-risk pediatric solid tumors: a pilot study in a single center. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6): 447-452.
99. Walterhouse DO, Hoover ML, Marymont MA, Kletzel M. High-dose chemotherapy followed by peripheral blood stem cell rescue for metastatic rhabdomyosarcoma: the experience at Chicago Children's Memorial Hospital. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(2): 88-92.
100. Watanabe H, Watanabe T, Kaneko M, Suzuya H, Onishi T, Okamoto Y et al. Treatment of unresectable malignant rhabdoid tumor of the orbit with tandem high-dose chemotherapy and gamma-knife radiosurgery. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(6): 846-850.
101. Williams BA, Williams KM, Doyle J, Stephens D, Greenberg M, Malkin D et al. Metastatic rhabdomyosarcoma: a retrospective review of patients treated at the hospital for sick children between 1989 and 1999. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(4): 243-247.
102. Yamada K, Takahashi M, Ogura M, Kagami Y, Taji H, Kamiya Y et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transfusion for adult and adolescent patients with small round cell sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(8): 471-476.
103. Yamamura R, Yamane T, Aoyama Y, Nakamae H, Makita K, Shima E et al. Development of chronic myelocytic leukemia after chemotherapy for malignant fibrous histiocytoma. *Acta Haematol* 2003; 109(3): 141-144.
104. Yonemoto T, Tatzaki S, Ishii T, Satoh T. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for refractory bone and soft tissue sarcomas [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26(10): 1431-1435.
105. Zoubek A, Holzinger B, Mann G, Peters C, Emminger W, Perneczky-Hintringer E et al. High-dose cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine (HD-CAV) in children with recurrent solid tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11(6): 613-623.

9 Literatur

1. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. St Louis: Mosby; 2001.
2. Rath FW, Holzhausen HJ, Kügler D. Allgemeine und klinische Pathologie. In: Rath FW, Schönfelder M (Ed). Weichteilsarkome des Erwachsenen: Standards, Molekularbiologie, Perspektiven. Basel: Karger; 2002. S. 1-18. (Beiträge zur Onkologie; Band 56).
3. Atra A, Pinkerton R. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcoma in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 191-196.
4. Dileo P, Demetri GD. Update on new diagnostic and therapeutic approaches for sarcomas. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(10): 781-791.
5. Fletcher CDM, Rydholm A, Singer S, Sundaram M, Coindre JM. Soft tissue tumours: epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Ed). Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002. S. 12-18. (World Health Organization classification of tumours; Band 5).
6. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2): ii89-ii93.
7. Saeter G. Ewing's sarcoma of bone: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 2): ii79-ii80.
8. Schütte J, Issels RD, Reichardt P, Hartmann JT. Maligne Knochentumoren [Online]. 06.07.2006 [Zugriff am 29.12.2008]. URL: http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_163.pdf.
9. Paulussen M, Fröhlich B, Jürgens H. Ewing tumour: incidence, prognosis and treatment options. *Paediatr Drugs* 2001; 3(12): 899-913.
10. Burchill SA. Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities. *J Clin Pathol* 2003; 56(2): 96-102.
11. National Cancer Institute. SEER Cancer statistics review, 1975-2005: table I-1; estimated new cancer cases and deaths for 2008 [Online]. 2008 [Zugriff am 25.06.2008]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/sect_01_overview.pdf.
12. National Cancer Institute. SEER Cancer statistics review, 1975-2005: table I-4; age-adjusted SEER incidence and U.S. death rates and 5-year relative survival rates, 2001-2005 [Online]. 2008 [Zugriff am 25.06.2008]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_single/sect_01_table.04_2pgs.pdf.
13. National Cancer Institute. SEER Cancer statistics review, 1975-2005: table I-11; median age of cancer patients at diagnosis, 2001-2005 [Online]. 2008 [Zugriff am 25.06.2008]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/topic_med_age.pdf.

14. National Cancer Institute. SEER Cancer statistics review, 1975-2005; table I-10; age distribution (%) of incidence cases by site, 2001-2005 [Online]. 2008 [Zugriff am 25.06.2008]. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/results_merged/topic_age_dist.pdf.
15. National Cancer Institute. A snapshot of sarcoma [Online]. 09.2008 [Zugriff am 21.11.2008]. URL: <http://planning.cancer.gov/disease/Sarcoma-Snapshot.pdf>.
16. Jahresbericht 2005 (1980-2004): Ergebnisse der Routine-Auswertungen; gemeldete Erkrankungsfälle, Diagnosespektrum, zeitliche Trendanalysen und regionalbezogene Auswertungen, Überlebenswahrscheinlichkeiten und Mortalität [Online]. 2006 [Zugriff am 29.01.2009]. URL: http://www.kinderkrebsregister.de/texte05pdf/8_22.pdf.
17. Gurney JG, Young JL, Roffers SD, Smith MA, Bunin GR. Soft tissue sarcomas. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL et al. (Ed). Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995; NIH Pub. no. 99-4649. [Online] Bethesda: National Cancer Institute; 1999. S. 111-124. URL: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/softtissue.pdf>.
18. Schneider G, Wirbel RJ, Feifel G, Mutschler WE, Altmeyer K, Uder M et al. Weichteiltumoren Teil I: Klassifikation und Stadieneinteilung. Radiologe 1999; 39(3): 245-253.
19. Sondak VK, Chang AE. Clinical evaluation and treatment of soft tissue tumors. In: Weiss SW, Goldblum JR (Ed). Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. St Louis: Mosby; 2001. S. 21-44.
20. General considerations. Weiss SW, Goldblum JR (Ed). Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. St Louis: Mosby; 2001. S. 1-19.
21. Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. J Am Acad Dermatol 2000; 42(6): 939-969.
22. Herzog CE. Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27(4): 215-218.
23. Randall RL, Albritton KH, Ferney BJ, Layfield L. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue: an abandoned diagnosis. Am J Orthop 2004; 33(12): 602-608.
24. Issels R, Lindner LH, Licht T, Röper B, Nathrath M, Sauer H. Weichteilsarkome. In: Issels R (Ed). Knochentumoren und Weichteilsarkome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2004. S. 92-107.
25. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol 1996; 14(5): 1679-1689.
26. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le D, V, Collin F, Ranchere D et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer 2001; 91(10): 1914-1926.

27. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer* 2003; 97(10): 2530-2543.
28. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15(1): 350-362.
29. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, Brennan MF, Colecchia M, Fiore M et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 2005; 103(2): 402-408.
30. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, Umeda T, Matsuno Y, Hirohashi S. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer* 2002; 95(4): 843-851.
31. Hoos A, Stojadinovic A, Mastorides S, Urist MJ, Polsky D, Di Como CJ et al. High Ki-67 proliferative index predicts disease specific survival in patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001; 92(4): 869-874.
32. Antonescu CR, Leung DH, Dudas M, Ladanyi M, Brennan M, Woodruff JM et al. Alterations of cell cycle regulators in localized synovial sarcoma: a multifactorial study with prognostic implications. *Am J Pathol* 2000; 156(3): 977-983.
33. Taubert H, Meye A, Wurl P. Prognosis is correlated with p53 mutation type for soft tissue sarcoma patients. *Cancer Res* 1996; 56(18): 4134-4136.
34. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(7): 701-711.
35. Kawai A, Woodruff J, Healey JH, Brennan MF, Antonescu CR, Ladanyi M. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 1998; 338(3): 153-160.
36. Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJ, Pollock RE. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(5): 282-291.
37. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin: Springer; 2002.
38. AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer; 2003.
39. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, De Mascarel A et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33(1): 37-42.
40. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002; 20(21): 4344-4352.

41. Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, Andrassy R, Donaldson SS, Qualman SJ et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): major lessons from the IRS-I through IRS-IV studies as background for the current IRS-V treatment protocols. *Sarcoma* 2001; 5(1): 9-15.
42. Engelhardt M, Zeiser R, Ihorst G, Finke J, Muller CI. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with high-risk or advanced Ewing and soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(1): 1-11.
43. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Miceli R, Fiore M, Lo VS et al. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 96-104.
44. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(10): 1448-1453.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes for people with sarcoma: list of all recommendations [Online]. 03.2006 [Zugriff am 14.11.2006]. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSG_sarcoma_recommendations.pdf.
46. Kasper B. Standards and novel therapeutic options in the treatment of patients with soft tissue sarcoma. *Rev Recent Clin Trials* 2007; 2(3): 206-211.
47. Kasper B, Ho AD, Egerer G. Is there an indication for high-dose chemotherapy in the treatment of bone and soft-tissue sarcoma? *Oncology* 2005; 68(2-3): 115-121.
48. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53(282): 457-481.
49. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19(12): 3091-3102.
50. Koscielniak E, Jürgens H, Winkler K, Burger D, Herbst M, Keim M et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. *Cancer* 1992; 70(10): 2557-2567.
51. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Bisogno G, Treuner J, Koscielniak E et al. European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4787-4794.
52. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 78-84.
53. Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens; a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 150-157.

54. World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Genf: WHO; 1979. (WHO Offset Publication; Band 48). URL: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf>.
55. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47(1): 207-214.
56. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205-216.
57. Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33(10): 533-537.
58. Pedrazzoli P, Ledermann JA, Lotz JP, Leyvraz S, Aglietta M, Rosti G et al. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1479-1488.
59. Ladenstein R, Philip T, Gardner H. Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9(1): 55-69.
60. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(2): 71-87.
61. Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 653-660.
62. Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(4): 739-745.
63. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285(15): 1987-1991.
64. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaut P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008; 148(4): 295-309.
65. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
66. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

67. Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? *Health Technol Assess* 2005; 9(2): iii-146.
68. Admiraal R, Van der Paardt M, Kobes J, Kremer LCM, Bisogno G, Merks JHM. High dose chemotherapy for children with stage IV rhabdomyosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD006669.
69. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow/stem cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a systematic review. *Cancer* 2008; 112(6): 1197-1205.
70. Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D, Crist WM, Baker KS. Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 272-276.
71. Al Balushi Z, Bulduc S, Mulleur C, Lallier M. Desmoplastic small round cell tumor in children: a new therapeutic approach. *J Pediatr Surg* 2009; 44(5): 949-952.
72. Aleinikova OV, Strongin IuS, Pochetukhin KV. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with high-risk malignant neoplasms [Russisch]. *Vopr Onkol* 2002; 48(3): 327-330.
73. Andres R, Mayordomo JI, Isla D, Ramon YC, Tejero E, Navarro A et al. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen. *Oncologia* 2006; 29(2): 73-75.
74. Avramova B, Jordanova M, Michailov G, Konstantinov D, Christosova I, Bobev D. Myeloablative chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with poor-prognosis solid tumors: Bulgarian experience. *J BUON* 2006; 11(4): 433-438.
75. Bader JL, Horowitz ME, Dewan R, Watkins E, Triche TJ, Tsokos M et al. Intensive combined modality therapy of small round cell and undifferentiated sarcomas in children and young adults: local control and patterns of failure. *Radiother Oncol* 1989; 16(3): 189-201.
76. Bagnulo S, Perez DJ, Barrett A. High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for solid tumours of childhood. *Eur Paediatr Haematol Oncol* 1985; 2(3): 129-133.
77. Bernbeck B, Bahci S, Meisel R, Troeger A, Schonberger S, Laws H-J et al. Serial intense chemotherapy combining topotecan, etoposide, carboplatin and cyclophosphamide (TECC) followed by autologous hematopoietic stem cell support in patients with high risk soft tissue sarcoma (STS). *Klin Padiatr* 2007; 219(6): 318-322.
78. Bertuzzi A, Castagna L, Quagliuolo V, Ginanni V, Compasso S, Magagnoli M et al. Prospective study of high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation in adult patients with advanced desmoplastic small round-cell tumour. *Br J Cancer* 2003; 89(7): 1159-1161.

79. Bien E, Stachowicz-Stencel T, Sierota D, Polczynska K, Szolkiewicz A, Stefanowicz J et al. Sarcomas in children with neurofibromatosis type 1: poor prognosis despite aggressive combined therapy in four patients treated in a single oncological institution. *Child Nervous Sys* 2007; 23(10): 1147-1153.
80. Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Philip T, Biron P. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. *J Clin Oncol* 2000; 18(21): 3643-3650.
81. Bley TA, Zeiser R, Juttner E, Windfuhr-Blum M, Ghanem N, Kotter E et al. Thrombectomy discloses intravascular growth of chondroid liposarcoma mimicking a long distance vena cava thrombosis. *In Vivo* 2004; 18(4): 463-464.
82. Bolke E, Ruf L, Budach W, Reinecke P, Rohrborn A, Pape H et al. Tandem high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral blood stem-cell transplantation and radiotherapy for recurrent malignant fibrous histiocytoma. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(23-24): 833-836.
83. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Stevens M, Masiero L, Frascella E et al. High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2796-2803.
84. Chan KW, Rogers PC, Fryer CJ. Breast metastases after bone marrow transplantation for rhabdomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(2): 171-172.
85. Cole P, Ladanyi M, Gerald WL, Cheung NK, Kramer K, LaQuaglia MP et al. Synovial sarcoma mimicking desmoplastic small round-cell tumor: critical role for molecular diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(2): 97-101.
86. Doros L, Kaste SC, Rodriguez-Galindo C. Sister Mary Joseph's nodule as presenting sign of a desmoplastic small round cell tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2008; (2): 388-390.
87. Drabko K, Choma M, Zaucha-Prazmo A, Wojcik B, Gorczynska E, Kalwak K et al. Megachemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumours excluding neuroblastoma: experience of Polish paediatric centres [Polnisch]. *Med Wieku Rozwoj* 2006; 10(3 Pt 1): 785-792.
88. Dumontet C, Biron P, Bouffet E, Blay JY, Meckenstock R, Chauvin F et al. High dose chemotherapy with ABMT in soft tissue sarcomas: a report of 22 cases. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10(5): 405-408.
89. Ekert H, Tiedemann K, Waters KD, Ellis WM. Experience with high dose multiagent chemotherapy and autologous bone marrow rescue in the treatment of twenty-two children with advanced tumours. *Aust Paediatr J* 1984; 20(3): 195-201.
90. Emminger W, Emminger-Schmidmeier W, Peters C, Hawliczek R, Hocker P, Gadner H. Is treatment intensification by adding etoposide and carboplatin to fractionated total body irradiation and melphalan acceptable in children with solid tumors with respect to toxicity? *Bone Marrow Transplant* 1991; 8(2): 119-123.

91. Endo M, Yokoyama J, Ikawa H, Watanabe K, Ueda M, Kitajima M et al. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with myeloablative chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a single institution experience. *Oncol Rep* 1996; 3(3): 519-525.
92. Fang X, Rodabaugh K, Penetrante R, Wong M, Wagner T, Sait S et al. Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) with ovarian involvement in 2 young women. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; 16(1): 94-99.
93. Farruggia P, D'Angelo P, Lo Cascio M, Solazzo L, Montemaggi P, Novara V et al. Synovial sarcoma of the neck in a child: a multidisciplinary approach. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25(5): 431-437.
94. Fekrat S, Miller NR, Loury MC. Alveolar rhabdomyosarcoma that metastasized to the orbit. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(12): 1662-1664.
95. Fetscher S, Brugger W, Bertz H, Krieger G, Kanz L, Mertelsmann R et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for metastatic gastric leiomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(9): 787-788.
96. Frapier JM, Marty-Ane CH, Marguerite G, Serre I, Taylor N. Primary sarcoma of the lung with left atrial involvement: a case of combined resection in a pediatric patient. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 5(5): 367-372.
97. Fraser CJ, Weigel BJ, Perentesis JP, Dusenbery KE, DeFor TE, Baker KS et al. Autologous stem cell transplantation for high-risk Ewing's sarcoma and other pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(2): 175-181.
98. Garrido SM, Chauncey TR. Neuroleptic malignant syndrome following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(4): 427-428.
99. Graham ML, Yeager AM, Leventhal BG, Wiley JM, Civin CI, Strauss LC et al. Treatment of recurrent and refractory pediatric solid tumors with high-dose busulfan and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow rescue. *J Clin Oncol* 1992; 10(12): 1857-1864.
100. Graham ML, Herndon JE, Casey JR, Chaffee S, Ciocci GH, Krischer JP et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1814-1823.
101. Hara J, Osugi Y, Ohta H, Matsuda Y, Nakanishi K, Takai K et al. Double-conditioning regimens consisting of thiotepa, melphalan and busulfan with stem cell rescue for the treatment of pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(1): 7-12.
102. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, Pico JL, Kalifa C, Patte C et al. High-dose busulfan and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation support in advanced malignancies in children: a phase II study. *J Clin Oncol* 1986; 4(12): 1804-1810.
103. Hawkins DS, Felgenhauer J, Park J, Kreissman S, Thomson B, Douglas J et al. Peripheral blood stem cell support reduces the toxicity of intensive chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Cancer* 2002; 95(6): 1354-1365.

104. Hoogerbrugge PM, Egeler RM. Autologous transplantation of G-CSF mobilized bone marrow cells in a child with disseminated fibrosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(7): 613-614.
105. Hosoi H, Teramukai S, Matsumoto Y, Tsuchiya K, Iehara T, Hara Ji et al. A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *Int J Clin Oncol* 2007; 12(2): 137-145.
106. Institute of Cancer Research. Small-round-cell tumours of childhood. *Lancet* 1994; 344(8924): 725-729.
107. Ivanova NM, Aliev MD, Shvarova AV, Dzampaev AZ, Mentkevich GL. Innovation approaches to treatment of children with malignant tumors of the musculoskeletal system [Russisch]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2007; (10): 26-32.
108. Kaizer H, Wharam MD, Munoz LL, Johnson RJ, Elfenbein GJ, Tutschka PJ et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of selected human malignancies: the Johns Hopkins Oncology Center Program. *Exp Hematol* 1979; 7(Suppl 5): 309-320.
109. Kalwak K, Gorczynska E, Toporski J, Turkiewicz D, Slociak M, Ussowicz M et al. Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. *Br J Haematol* 2002; 118(1): 74-89.
110. Kaminski JM, Yang CC, Yagmai F, Movsas B, Lee M, Barrett JT. Intracranial fibrosarcoma arising 5 years after chemotherapy alone for glioblastoma multiforme in a child. *Pediatr Neurosurg* 2000; 33(6): 257-260.
111. Kanabar DJ, Attard-Montalto S, Saha V, Kingston JE, Malpas JE, Eden OB. Quality of life in survivors of childhood cancer after megatherapy with autologous bone marrow rescue. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12(1): 29-36.
112. Kasper B, Dietrich S, Mechttersheimer G, Ho AD, Egerer G. Large institutional experience with dose-intensive chemotherapy and stem cell support in the management of sarcoma patients. *Oncology* 2007; 73(1-2): 58-64.
113. Kavan P, Stankova J, Koutecky J, Gajdos P. High-dose chemotherapy with subsequent autologous stem cell transplantation in children and adolescents for high-risk rhabdomyosarcoma: a 3-year survival outcome [Tschechisch]. *Klinicka Onkol* 1997; 10(5): 148-151.
114. Korfel A, Fischer L, Foss HD, Koch HC, Thiel E. Testicular germ cell tumor with rhabdomyosarcoma successfully treated by disease-adapted chemotherapy including high-dose chemotherapy: case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(8): 787-789.
115. Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C, Hermann J, Burdach ST, Bender-Götze C et al. Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German/Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(3): 227-231.

116. Kozuka T, Kiura K, Katayama H, Fujii N, Ishimaru F, Ikeda K et al. Tandem high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral blood stem cell transplantation for recurrent soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2002; 22(5): 2939-2944.
117. Kretschmar CS, Colbach C, Bhan I, Crombleholme TM. Desmoplastic small cell tumor: a report of three cases and a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18(3): 293-298.
118. Krskova L, Sumerauer D, Stejskalova E, Kodet R. A novel variant of SYT-SSX1 fusion gene in a case of spindle cell synovial sarcoma. *Diagn Mol Pathol* 2007; 16(3): 179-183.
119. Kuhne T, Staehelin F, Avoledo P, Tichelli A, Passweg J, Imbach P et al. Einfache und doppelte Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Kindern mit fortgeschrittenen soliden Tumoren: erste Erfahrungen. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130(12): 419-425.
120. Kuroiwa M, Sakamoto J, Shimada A, Suzuki N, Hirato J, Park MJ et al. Manifestation of alveolar rhabdomyosarcoma as primary cutaneous lesions in a neonate with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Surg* 2009; 44(3): e31-e35.
121. Kurre P, Felgenhauer JL, Miser JS, Patterson K, Hawkins DS. Successful dose-intensive treatment of desmoplastic small round cell tumor in three children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(5): 446-450.
122. Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, Meyers PA, Lindsley KL, Ghavimi F et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1526-1531.
123. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, Dunkel IJ, Calleja E, Boulad F. Topotecan combined with myeloablative doses of thiopeta and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(6): 551-556.
124. Kushner BH, LaQuaglia MP, Gerald WL, Kramer K, Modak S, Cheung NKV. Solitary relapse of desmoplastic small round cell tumor detected by positron emission tomography/computed tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26(30): 4995-4996.
125. Kwan WH, Choi PH, Li CK, Shing MK, Chik KW, Yuen P et al. Breast metastasis in adolescents with alveolar rhabdomyosarcoma of the extremities: report of two cases. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13(3): 277-285.
126. Lafay-Cousin L, Hartmann O, Plouvier P, Mechinaud F, Boutard P, Oberlin O. High-dose thiopeta and hematopoietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(6): 627-632.
127. Larsen E, Bramson RT, De Leval L, Ebb DH. Presentation of case. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1249-1257.

128. Lippe P, Berardi R, Cappelletti C, Massacesi C, Mattioli R, Latini L et al. Desmoplastic small round cell tumour: a description of two cases and review of the literature. *Oncology* 2003; 64(1): 14-17.
129. Livaditi E, Mavridis G, Soutis M, Papandreou E, Moschovi M, Papadakis V et al. Diffuse intraabdominal desmoplastic small round cell tumor: a ten-year experience. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16(6): 423-427.
130. Lucidarme N, Valteau-Couanet D, Oberlin O, Couanet D, Kalifa C, Beaujean F et al. Phase II study of high-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(6): 535-540.
131. Madigan CE, Armenian SH, Malogolowkin MH, Mascarenhas L. Extracranial malignant rhabdoid tumors in childhood: the Childrens Hospital Los Angeles experience. *Cancer* 2007; 110(9): 2061-2066.
132. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, Kawamoto H, Takayama J, Ohira M et al. Possible benefits of high-dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20(3): 201-210.
133. Matsuzaki A, Suminoe A, Hattori H, Hoshina T, Hara T. Immunotherapy with autologous dendritic cells and tumor-specific synthetic peptides for synovial sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(3): 220-223.
134. Mazuryk M, Paterson AH, Temple W, Arthur K, Crabtree T, Stewart DA. Benefit of aggressive multimodality therapy with autologous stem cell support for intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9): 961-963.
135. Mesia R, Sola C, Lopez Pousa A, Mendoza L, Bellet M, Andres L et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in high-grade metastatic sarcomas [Spanisch]. *Rev Clin Esp* 1994; 194(11): 960-965.
136. Mitchell PL, Shepherd VB, Proctor HM, Dainton M, Cabral SD, Pinkerton CR. Peripheral blood stem cells used to augment autologous bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1994; 70(3): 237-240.
137. Miyagi T, Nagasaki A, Nakazato T, Hyakuna N, Takasu N, Masuda M. Emergence of secondary acute lymphoblastic leukemia of Burkitt type after treatment of rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41(5): 471-472.
138. Munoz LL, Wharam M, Kaiser H, Leventhal BG, Ruymann F. Magna-field irradiation and autologous marrow rescue in the treatment of pediatric solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9(12): 1951-1954.
139. Nag S, Olson T, Ruymann F, Teich S, Pieters R. High-dose-rate brachytherapy in childhood sarcomas: a local control strategy preserving bone growth and function. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25(6): 463-469.

140. Nakamura K, Kaga H, Ogita K, Shiga K, Hikita T, Wakita S et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in five advanced pediatric cancer patients [Japanisch]. *Teikyo Medical Journal* 2008; 31(6): 319-330.
141. Nath SV, Prince HM, Choong PFM, Toner GC. Durable remissions are rare following high dose therapy with autologous stem cell transplantation for adults with 'paediatric' bone and soft tissue sarcomas. *Int Semin Surg Oncol* 2005; 2(1): 12.
142. Navid F, Santana VM, Billups CA, Merchant TE, Furman WL, Spunt SL et al. Concomitant administration of vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for high-risk sarcomas. *Cancer* 2006; 106(8): 1846-1856.
143. Ohta S, Suzuki A, Yagi K, Taga T, Higashino K, Narita T et al. Three-year-old boy with primary rhabdomyosarcoma of the diaphragm presenting with a hemothorax. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 7(5-6): 305-309.
144. Osugi Y, Tokimasa S, Fujisaki H, Takai K, Nakanishi K, Matsuda Y et al. Intra-arterial high-dose chemotherapy consisting of melphalan and thio-TEPA with stem cell rescue for advanced maxillary tumors. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 7(2): 109-116.
145. Oue T, Kubota A, Okuyama H, Kawahara H, Inoue M, Yagi K et al. Megatherapy with hematopoietic stem cell rescue as a preoperative treatment in unresectable pediatric malignancies. *J Pediatr Surg* 2003; 38(1): 130-133.
146. Ozkaynak MF, Matthay K, Cairo M, Harris RE, Feig S, Reynolds CP et al. Double-alkylator non-total-body irradiation regimen with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 937-944.
147. Patel SR, Papadopolous N, Raymond AK, Donato M, Seong CM, Yasko AW et al. A phase II study of cisplatin, doxorubicin, and ifosfamide with peripheral blood stem cell support in patients with skeletal osteosarcoma and variant bone tumors with a poor prognosis. *Cancer* 2004; 101(1): 156-163.
148. Perentesis J, Katsanis E, DeFor T, Neglia J, Ramsay N. Autologous stem cell transplantation for high-risk pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(6): 609-615.
149. Pession A, Prete A, Locatelli F, Bella S, Melchionda F, Garaventa A et al. Phase I study of high-dose thiotepa with busulfan, etoposide, and autologous stem cell support in children with disseminated solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33(5): 450-454.
150. Peters WP, Eder JP, Henner WD, Schryber S, Wilmore D, Finberg R et al. High-dose combination alkylating agents with autologous bone marrow support: a phase I trial. *J Clin Oncol* 1986; 4(5): 646-654.
151. Peters WP, Stuart A, Klotman M, Gilbert C, Jones RB, Shpall EJ et al. High-dose combination cyclophosphamide, cisplatin, and melphalan with autologous bone marrow support. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23(6): 377-383.

152. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G et al. Cardiac metastases in malignant fibrous histiocytoma. *Tumori* 2006; 92(1): 76-78.
153. Ritchie DS, Grigg AP, Roberts AW, Rosenthal MA, Fox RM, Szer J. Staged autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma. *Intern Med J* 2004; 34(7): 431-434.
154. Ronghe MD, Moss TH, Lowis SP. Treatment of CNS malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(3): 254-260.
155. Rossbach HC, Lacson A, Grana NH, Barbosa JL. Duchenne muscular dystrophy and concomitant metastatic alveolar rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(6): 528-530.
156. Saab R, Khoury JD, Krasin M, Davidoff AM, Navid F. Desmoplastic small round cell tumor in childhood: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Pediatr Blood Cancer* 2007; (3): 274-279.
157. Saikawa Y, Tone Y, Ikawa Y, Maeba H, Koizumi S, Minato H. Hemophagocytic alveolar rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5783-5784.
158. Sakayama K, Tauchi H, Sugawara Y, Kidani T, Tokuda K, Miyazaki T et al. A complete remission of sclerosing rhabdomyosarcoma with multiple lung and bone metastases treated with multi-agent chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): a case report. *Anticancer Res* 2008; 28(4C): 2361-2367.
159. Sanz N, De Mingo L, Florez F, Rollan V. Rhabdomyosarcoma of the biliary tree. *Pediatr Surg Int* 1997; 12(2-3): 200-201.
160. Sato A, Imaizumi M, Saisho T, Saito T, Yoshinari M, Cui Y et al. Improved survival of children with advanced tumors by myeloablative chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in complete remission. *Tohoku J Exp Med* 1998; 186(4): 255-265.
161. Schlemmer M, Wendtner CM, Falk M, Abdel-Rahman S, Licht T, Baumert J et al. Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Oncology* 2006; 71(1-2): 32-39.
162. Segura Huerta A, Lopez Tendero P, Yuste Izquierdo A, Girones Sarrio R, Perez Fidalgo J, Aparicio Urtasun J. Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate [Spanisch]. *Actas Urol Esp* 2001; 25(2): 144-149.
163. Shaw PJ, Pinkerton CR, Yaniv I. Melphalan combined with a carboplatin dose based on glomerular filtration rate followed by autologous stem cell rescue for children with solid tumours. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(6): 1043-1047.
164. Slease RB, Benear JB, Selby GB, Reitz CL, Hughes WL, Watkins CL et al. High-dose combination alkylating agent therapy with autologous bone marrow rescue for refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6(8): 1314-1320.

165. Suita S, Noguchi S, Takamatsu H, Mizote H, Nagasaki A, Inomata Y et al. Clinical characteristics and the prognosis of rhabdomyosarcoma: a report from the Study Group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan. *Eur Journal Pediatr Surg* 2005; 15(6): 409-413.
166. Sung KW, Yoo KH, Chung EH, Jung HL, Koo HH, Shin HJ et al. Successive double high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell rescue collected during a single leukapheresis round in patients with high-risk pediatric solid tumors: a pilot study in a single center. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(6): 447-452.
167. Walterhouse DO, Hoover ML, Marymont MA, Kletzel M. High-dose chemotherapy followed by peripheral blood stem cell rescue for metastatic rhabdomyosarcoma: the experience at Chicago Children's Memorial Hospital. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32(2): 88-92.
168. Watanabe H, Watanabe T, Kaneko M, Suzuya H, Onishi T, Okamoto Y et al. Treatment of unresectable malignant rhabdoid tumor of the orbit with tandem high-dose chemotherapy and gamma-knife radiosurgery. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(6): 846-850.
169. Williams BA, Williams K.M., Doyle J, Stephens D, Greenberg M, Malkin D et al. Metastatic rhabdomyosarcoma: a retrospective review of patients treated at the hospital for sick children between 1989 and 1999. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(4): 243-247.
170. Yamada K, Takahashi M, Ogura M, Kagami Y, Taji H, Kamiya Y et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transfusion for adult and adolescent patients with small round cell sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(8): 471-476.
171. Yamamura R, Yamane T, Aoyama Y, Nakamae H, Makita K, Shima E et al. Development of chronic myelocytic leukemia after chemotherapy for malignant fibrous histiocytoma. *Acta Haematol* 2003; 109(3): 141-144.
172. Yonemoto T, Tatezaki S, Ishii T, Satoh T. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for refractory bone and soft tissue sarcomas [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26(10): 1431-1435.
173. Zoubek A, Holzinger B, Mann G, Peters C, Emminger W, Perneczky-Hintringer E et al. High-dose cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine (HD-CAV) in children with recurrent solid tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11(6): 613-623.
174. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, Leuschner I, Schmidt BF, Herbst M et al. Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Clin Oncol* 2009; 27(9): 1446-1455.
175. Feeny D, Furlong W, Barr RD, Torrance GW, Rosenbaum P, Weitzman S. A comprehensive multiattribute system for classifying the health status of survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10(6): 923-928.
176. Center for Drug Evaluation and Research. WHO (World Health Organization) toxicity criteria [Online]. 2008 [Zugriff am 07.12.2008]. URL: <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>.

177. Carvajal R, Meyers P. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3): 501-525.
178. Ek ETH, Choong PFM. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for pediatric bone and soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(2): 225-237.
179. Elias AD. High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: dose response and survival. *Semin Oncol* 1998; 25(2 Suppl 4): 19-23.
180. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(5): 835-846.
181. Kasper B, Lehnert T, Bernd L, Mechttersheimer G, Goldschmidt H, Ho AD et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for bone and soft-tissue sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(1): 37-41.
182. Mackall CL, Helman LJ. High-dose chemotherapy for rhabdomyosarcoma: where do we go from here. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 266-267.
183. Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2): 120-125.
184. Michon J, Schleiermacher G. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. *Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(1-2): 247-259.
185. Pinkerton R, Philip T, Bouffet E, Lashford L, Kemshead J. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Clin Haematol* 1986; 15(1): 187-203.
186. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 157-167.
187. Rosti G, Ferrante P, Ledermann J, Leyvraz S, Ladenstein R, Koscielniak E et al. High-dose chemotherapy for solid tumors: results of the EBMT. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 129-140.
188. Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38(2): 393-424.
189. Woods WG. Myeloablative therapy followed by stem cell rescue for pediatric solid tumors: a non-transplanter's perspective. *Cancer Research Therapy and Control* 1999; 9(1-2): 95-99.
190. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): MR000012.
191. Albrecht J, Meves A, Bigby M. Case reports and case series from Lancet had significant impact on medical literature. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(12): 1227-1232.

192. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001; 134(4): 330-334.
193. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C et al. The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995; 13(3): 610-630.
194. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(1): 57-69.
195. Banna GL, Simonelli M, Santoro A. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of solid tumors in adults: a critical review. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007; 2(1): 65-82.
196. Überlebenszeitanalysen für Weichteilsarkome klassifiziert nach der Histologie [Online]. In: Tumorregister München. 01.11.2007. [Zugriff am 16.09.2009] URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_hST_G.pdf.
197. Maeda M. Late effects of childhood cancer: life-threatening issues. *J Nippon Med Sch* 2008; 75(6): 320-324.
198. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(8): 618-629.
199. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1352-1358.
200. Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J. Childhood malignancies in Germany: methods and results of a nationwide registry. *Eur J Cancer* 1995; 31A(6): 993-999.
201. Westermeier T, Kaatsch P, Schoetzau A, Michaelis J. Multiple primary neoplasms in childhood: data from the German Children's Cancer Registry. *Eur J Cancer* 1998; 34(5): 687-693.
202. Henderson TO, Whitton J, Stovall M, Mertens AC, Mitby P, Friedman D et al. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 300-308.

Anhang A: Suchstrategien**1) The Cochrane Library/Wiley**

Cochrane Datenbank	Import
Cochrane Reviews	Ja
Other Reviews	Ja
Clinical Trials	Ja
Methods Reviews	Nein
Methods Studies	Nein
Technology Assessments	Ja
Economic Evaluations	Ja
Cochrane Groups	Nein

a) Erstrecherche

Datum der Recherche: 05.03.2007, 19.03.2008 und 10.11.2008

Nr	Suchformulierung
#1	MeSH descriptor SARCOMA explode all trees
#2	(sarcom* or sarkom*)
#3	MeSH descriptor LIPOSARCOMA explode all trees
#4	(liposar?om*)
#5	MeSH descriptor FIBROSARCOMA explode all trees
#6	(fibrosar?om*)
#7	MeSH descriptor HISTIOCYTOMA, MALIGNANT FIBROUS explode all trees
#8	(malign* fibrous histio?ytom*)
#9	MeSH descriptor LEIOMYOSARCOMA explode all trees
#10	(leiomyosar?om*)
#11	MeSH descriptor RHABDOMYOSARCOMA explode all trees
#12	(rhabdomyosar?om*)
#13	MeSH descriptor HEMANGIOENDOTHELIOMA, EPITHELIOID explode all trees
#14	(hemangioendotheliom* or haemangioendotheliom*)
#15	MeSH descriptor HEMANGIOSARCOMA explode all trees
#16	angiosar?om*
#17	hemangiosar?om* or haemangiosar?om*
#18	malign* glom* tumo*
#19	MeSH descriptor CHONDROSARCOMA, MESENCHYMAL explode all trees
#20	(mesenchym* or extras?elet*) and chondrosar?om*
#21	extras?elet* and osteosar?om*
#22	MeSH descriptor SARCOMA, SYNOVIAL explode all trees
#23	synovia* sar?om*
#24	epithelioid sar?om*
#25	MeSH descriptor SARCOMA, ALVEOLAR SOFT PART explode all trees
#26	alveolar soft part sar?om* or alveolar soft tissue sar?om*
#27	MeSH descriptor SARCOMA, CLEAR CELL explode all trees
#28	clear cell sar?om*
#29	extras?elet* myxoid* and chondrosar?om*
#30	MeSH descriptor NEUROECTODERMAL TUMORS, PRIMITIVE, PERIPHERAL explode all trees

#31	primitive peripher* neuroe?toderm* tumo*
#32	extras?elet* and ewing*
#33	MeSH descriptor SARCOMA, SMALL CELL explode all trees
#34	desmoplastic and (small round cell tumo* or small cell tumo*)
#35	MeSH descriptor RHABDOID TUMOR explode all trees
#36	(extrarenal or extra-renal or extra renal) and rhabdoid tumo*
#37	malignan* and mesenchymom*
#38	clear cell myomelano?yt* tumo*
#39	intima* sar?om*
#40	MeSH descriptor STEM CELL TRANSPLANTATION explode all trees
#41	MeSH descriptor BONE MARROW TRANSPLANTATION explode all trees
#42	(transplant* or graft*)
#43	allogen* hemato* or allogen* haemato* or allogen* stem cell or allogen* bone marrow or allogen* cord or allogen* umbilical or allogen* periph* or allogen* transplant* or allogen* graft* or allotransplant* or allo-transplant* or allograft* or allo-graft*
#44	autolog* hemato* or autolog haemato* or autolog* stem cell or autolog* bone marrow or autolog* periph* or autolog* transplant* or autolog* graft* or autotransplant* or auto-transplant* or autograft* or auto-graft*
#45	homolog* hemato* or homolog* haemato* or homolog* stem cell or homolog* bone marrow or homolog* cord or homolog* umbilical or homolog* peripheral or homolog* transplant* or homolog* graft* or homolog* transplant*
#46	stem cell transplant* or bone marrow transplant* or periph* blood stem cell or periph* stem cell or cord blood transplant*
#47	reduced intens* or myeloablat* or nonmyeloablat* or non-myeloablat*
#48	MeSH descriptor TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS explode all trees
#49	MeSH descriptor TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS explode all trees
#50	MeSH descriptor TRANSPLANTATION CONDITIONING explode all trees
#51	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39)
#52	(#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50)
#53	(#51 AND #52)

b) Nachrecherche mit modifizierten Suchtermen

Datum der Recherche: 29.05.2009

Nr	Suchformulierung
#1	MeSH descriptor SARCOMA explode all trees
#2	sarcom* or sarkom*
#3	MeSH descriptor LIPOSARCOMA explode all trees
#4	liposar?om*
#5	MeSH descriptor FIBROSARCOMA explode all trees
#6	fibrosar?om*
#7	MeSH descriptor HISTIOCYTOMA, MALIGNANT FIBROUS explode all trees
#8	malign* fibrous histio?ytom*
#9	MeSH descriptor LEIOMYOSARCOMA explode all trees
#10	leiomyosar?om*

- #11 MeSH descriptor RHABDOMYOSARCOMA explode all trees
- #12 rhabdomyosar?om*
- #13 MeSH descriptor HEMANGIOENDOTHELIOMA, EPITHELIOID explode all trees
- #14 hemangioendotheliom* or haemangioendotheliom*
- #15 MeSH descriptor HEMANGIOSARCOMA explode all trees
- #16 angiosar?om*
- #17 hemangiosar?om* or haemangiosar?om*
- #18 malign* glom* tumo*
- #19 MeSH descriptor SARCOMA, SYNOVIAL explode all trees
- #20 synovia* sar?om*
- #21 epithelioid sar?om*
- #22 MeSH descriptor SARCOMA, ALVEOLAR SOFT PART explode all trees
- #23 alveolar soft part sar?om* or alveolar soft tissue sar?om*
- #24 MeSH descriptor SARCOMA, CLEAR CELL explode all trees
- #25 clear cell sar?om*
- #26 MeSH descriptor SARCOMA, SMALL CELL explode all trees
- #27 desmoplastic and (small round cell tumo* or small cell tumo*)
- #28 MeSH descriptor RHABDOID TUMOR explode all trees
- #29 (extrarenal or extra-renal or extra renal) and rhabdoid tumo*
- #30 malignan* and mesenchymom*
- #31 clear cell myomelano?yt* tumo*
- #32 intima* sar?om*
- #33 MeSH descriptor STEM CELL TRANSPLANTATION explode all trees
- #34 MeSH descriptor BONE MARROW TRANSPLANTATION explode all trees
- #35 transplant* or graft*
- #36 autolog* hemato* or autolog haemato* or autolog* stem cell or autolog* bone marrow or autolog* periph* or autolog* transplant* or autolog* graft* or autotransplant* or auto-transplant* or autograft* or auto-graft*
- #37 homolog* hemato* or homolog* haemato* or homolog* stem cell or homolog* bone marrow or homolog* cord or homolog* umbilical or homolog* peripheral or homolog* transplant* or homolog* graft*
- #38 stem cell transplant* or bone marrow transplant* or periph* blood stem cell or periph* stem cell or cord blood transplant*
- #39 reduced intens* or myeloablat* or nonmyeloablat* or non-myeloablat*
- #40 MeSH descriptor TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS explode all trees
- #41 MeSH descriptor TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS explode all trees
- #42 MeSH descriptor TRANSPLANTATION CONDITIONING explode all trees
- #43 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32)
- #44 (#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42)
- #45 (#43 AND #44)
- #46 (#45), from 2008 to 2009
- #47 high dose chemotherapy
- #48 (#43 AND #47)
- #49 (#46 OR #48)

2) MEDLINE**a) Erstrecherche**

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present; Datum der Recherche: 05.03.2007, 19.03.2008 und 10.11.2008

Nr	Suchformulierung
1	exp SARCOMA/
2	(sarcom\$ or sarkom\$).tw,kf,ot.
3	exp LIPOSARCOMA/
4	liposar#om\$.tw,kf,ot.
5	exp FIBROSARCOMA/
6	fibrosar#om\$.tw,kf,ot.
7	exp HISTIOCYTOMA, MALIGNANT FIBROUS/
8	malign\$ fibrous histio#ytom\$.tw,kf,ot.
9	exp LEIOMYOSARCOMA/
10	leiomyosar#om\$.tw,kf,ot.
11	malign\$ glom\$ tumo\$.tw,kf,ot.
12	exp RHABDOMYOSARCOMA/
13	rhabdomyosar#om\$.tw,kf,ot.
14	exp HEMANGIOENDOTHELIOMA/
15	(hemangioendothelium\$ or haemangioendothelium\$).tw,kf,ot.
16	exp HEMANGIOSARCOMA/
17	(angiosar#om\$ or hemangiosar#om\$ or haemangiosar#om\$).tw,kf,ot.
18	exp CHONDROSARCOMA, MESENCHYMAL/
19	((mesenchym\$ or extras#elet\$) and chondrosar#om\$).tw,kf,ot.
20	(extras#elet\$ and osteosar#om\$).tw,kf,ot.
21	exp SARCOMA, SYNOVIAL/
22	synovia\$ sar#om\$.tw,kf,ot.
23	epithelioid sar#om\$.tw,kf,ot.
24	exp SARCOMA, ALVEOLAR SOFT PART/
25	(alveolar soft part sar#om\$ or alveolar soft tissue sar#om\$).tw,kf,ot.
26	exp SARCOMA, CLEAR CELL/
27	clear cell sar#om\$.tw,kf,ot.
28	(extras#elet\$ myxoid\$ and chondrosar#om\$).tw,kf,ot.
29	exp NEUROECTODERMAL TUMORS, PRIMITIVE, PERIPHERAL/
30	primitive peripher\$ neuroe#toderm\$ tumo\$.tw,kf,ot.
31	(extras#elet\$ and ewing\$).tw,kf,ot.
32	exp SARCOMA, SMALL CELL/
33	(desmoplastic and small round cell tumo\$ or small cell tumo\$).tw,kf,ot.
34	exp RHABDOID TUMOR/
35	((extrarenal or extra-renal) and rhabdoid tumo\$).tw,kf,ot.
36	(malignan\$ and mesenchymom\$).tw,kf,ot.
37	clear cell myomelano#ytic tumo\$.tw,kf,ot.
38	intima\$ sar#om\$.tw,kf,ot.
39	exp STEM CELL TRANSPLANTATION/
40	exp BONE MARROW TRANSPLANTATION/
41	exp TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS/

- | | |
|----|---|
| 42 | exp TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS/ |
| 43 | exp TRANSPLANTATION, CONDITIONING/ |
| 44 | (autolog\$ hemato\$ or autolog\$ haemato\$ or autolog\$ stem cell or autolog\$ bone marrow or autolog\$ periph\$ or autolog\$ transplant\$ or autolog\$ graft\$ or autotransplant\$ or auto-transplant\$ or autograft\$ or auto-graft\$).tw,kf,ot. |
| 45 | (allogen\$ hemato\$ or allogen\$ haemato\$ or allogen\$ stem cell or allogen\$ bone marrow or allogen\$ cord or allogen\$ umbilical or allogen\$ periph\$ or allogen\$ transplant\$ or allogen\$ graft\$ or allotransplant\$ or allo-transplant\$ or allograft\$ or allo-graft\$).tw,kf,ot. |
| 46 | (homolog\$ hemato\$ or homolog\$ haemato\$ or homolog\$ stem cell or homolog\$ bone marrow or homolog\$ cord or homolog\$ umbilical or homolog\$ peripheral or homolog\$ transplant\$ or homolog\$ graft\$ or homolog\$ transplant\$).tw,kf,ot. |
| 47 | (stem cell transplant\$ or bone marrow transplant\$ or periph\$ blood stem cell or periph\$ stem cell or cord blood transplant\$).tw,kf,ot. |
| 48 | (reduced intens\$ or myeloablat\$ or nonmyeloablat\$ or non-myeloablat\$).tw,kf,ot. |
| 49 | or/1-38 |
| 50 | or/39-48 |
| 51 | and/49-50 |
| 52 | (ANIMALS not HUMANS).sh. |
| 53 | 51 not 52 |

b) Nachrecherche mit modifizierten Suchtermen

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present; Datum der Recherche: 29.05.2009

Nr.	Suchformulierung
1	exp SARCOMA/
2	(sarcom\$ or sarkom\$).mp.
3	exp LIPOSARCOMA/
4	liposar#om\$.mp.
5	exp FIBROSARCOMA/
6	fibrosar#om\$.mp.
7	exp HISTIOCYTOMA, MALIGNANT FIBROUS/
8	malign\$ fibrous histio#ytom\$.mp.
9	exp LEIOMYOSARCOMA/
10	leiomyosar#om\$.mp.
11	malign\$ glom\$ tumor\$.mp.
12	exp RHABDOMYOSARCOMA/
13	rhabdomyosar#om\$.mp.
14	exp HEMANGIOENDOTHELIOMA/
15	(hemangioendotheliom\$ or haemangioendotheliom\$).mp.
16	exp HEMANGIOSARCOMA/
17	(angiosar#om\$ or hemangiosar#om\$ or haemangiosar#om\$).mp.
18	exp SARCOMA, SYNOVIAL/
19	synovia\$ sar#om\$.mp.
20	epithelioid sar#om\$.mp.
21	exp SARCOMA, ALVEOLAR SOFT PART/
22	(alveolar soft part sar#om\$ or alveolar soft tissue sar#om\$).mp.
23	exp SARCOMA, CLEAR CELL/

24	clear cell sar#om\$.mp.
25	exp SARCOMA, SMALL CELL/
26	(desmoplastic and (small round cell tumo\$ or small cell tumo\$)).mp.
27	exp RHABDOID TUMOR/
28	((extrarenal or extra-renal) and rhabdoid tumo\$).mp.
29	(malignan\$ and mesenchymom\$).mp.
30	clear cell myomelano#ytic tumo\$.mp.
31	intima\$ sar#om\$.mp.
32	or/1-31
33	exp STEM CELL TRANSPLANTATION/
34	exp BONE MARROW TRANSPLANTATION/
35	exp TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS/
36	exp TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS/
37	exp TRANSPLANTATION, CONDITIONING/
38	(autolog\$ hemato\$ or autolog haemato\$ or autolog\$ stem cell or autolog\$ bone marrow or autolog\$ periph\$ or autolog\$ transplant\$ or autolog\$ graft\$ or autotransplant\$ or auto-transplant\$ or autograft\$ or auto-graft\$).mp.
39	(homolog\$ hemato\$ or homolog\$ haemato\$ or homolog\$ stem cell or homolog\$ bone marrow or homolog\$ cord or homolog\$ umbilical or homolog\$ peripheral or homolog\$ transplant\$ or homolog\$ graft\$).mp.
40	(stem cell transplant\$ or bone marrow transplant\$ or periph\$ blood stem cell or periph\$ stem cell or cord blood transplant\$).mp.
41	(reduced intens\$ or myeloablat\$ or nonmyeloablat\$ or non-myeloablat\$).mp.
42	or/33-41
43	32 and 42
44	((200811\$ or 200812\$ or 2009\$).ed. or "2008".yr. or "2009".yr.) and 43
45	high dose chemotherapy.mp.
46	32 and 45
47	44 or 46
48	(animals not (humans and animals)).sh.
49	47 not 48

c) Ergänzung zur Nachrecherche

— PubMed

Datum der Recherche: 29.05.2009

Nr	Suchformulierung
#66	Search #63 AND (#64 or #65)
#65	Search in process [sb]
#64	Search publisher [sb]
#63	Search #60 or #62
#62	Search #32 AND #61
#61	Search high dose chemotherapy[tiab]
#60	Search #32 AND #59
#59	Search #33 or #34 or #35 or #36 or #39 or #40 or #58 or #57 or #43
#43	Search reduced intens*[tiab] or myeloablat*[tiab] or nonmyeloablat*[tiab] or non-myeloablat*[tiab]
#57	Search (stem cell[tiab] AND transplant*[tiab]) or (bone marrow[tiab] AND transplant*[tiab]) or

	(periph*[tiab] AND blood stem[tiab]) or (periph*[tiab] AND stem cell[tiab]) or (cord blood[tiab] AND transplant*[tiab])
#58	Search (homolog*[tiab] AND hemato*[tiab]) or (homolog*[tiab] AND haemato*[tiab]) or (homolog*[tiab] AND stem cell[tiab]) or (homolog*[tiab] AND bone marrow[tiab]) or (homolog*[tiab] AND cord[tiab]) or (homolog*[tiab] AND umbilical[tiab]) or (homolog*[tiab] AND peripheral[tiab]) or (homolog*[tiab] AND transplant*[tiab]) or (homolog*[tiab] AND graft*[tiab])
#40	Search autolog* hemato*[tiab] or autolog haemato*[tiab] or autolog* stem cell[tiab] or autolog* bone marrow[tiab] or autolog* periph*[tiab] or autolog* transplant*[tiab] or autolog* graft*[tiab] or autotransplant*[tiab] or auto-transplant*[tiab] or autograft*[tiab] or auto-graft*[tiab]
#39	Search TRANSPLANTATION CONDITIONING[MeSH Terms]
#36	Search TRANSPLANTATION, HOMOLOGOUS[MeSH Terms]
#35	Search TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS[MeSH Terms]
#34	Search BONE MARROW TRANSPLANTATION[MeSH Terms]
#33	Search STEM CELL TRANSPLANTATION[MeSH Terms]
#32	Search #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31
#31	Search intima* sarcom*[tiab]
#30	Search clear cell myomelanocytic tumo*[tiab]
#29	Search malignan*[tiab] and mesenchymom*[tiab]
#28	Search ((extrarenal[tiab] or extra-renal[tiab]) and rhabdoid tumo*[tiab])
#27	Search RHABDOID TUMOR[MeSH Terms]
#26	Search (desmoplastic[tiab] and (small round cell tumo*[tiab] or small cell tumo*[tiab]))
#25	Search SARCOMA, SMALL CELL[MeSH Terms]
#24	Search clear cell sarcom*[tiab]
#23	Search SARCOMA, CLEAR CELL[MeSH Terms]
#22	Search alveolar soft part sarcom*[tiab] or alveolar soft tissue sarcom*[tiab]
#21	Search SARCOMA, ALVEOLAR SOFT PART[MeSH Terms]
#20	Search epithelioid sarcom*[tiab]
#19	Search synovia* sarcom*[tiab]
#18	Search SARCOMA, SYNOVIAL[MeSH Terms]
#17	Search angiosarcom*[tiab] or hemangiosarcom*[tiab] or haemangiosarcom*[tiab]
#16	Search HEMANGIOSARCOMA[MeSH Terms]
#15	Search hemangioendotheliom*[tiab] or haemangioendotheliom*[tiab]
#14	Search HEMANGIOENDOTHELIOMA[MeSH Terms]
#13	Search rhabdomyosarcom*[tiab]
#12	Search RHABDOMYOSARCOMA[MeSH Terms]
#11	Search malign* glom* tumo*[tiab]
#10	Search leiomyosarcom*[tiab]
#9	Search LEIOMYOSARCOMA[MeSH Terms]
#8	Search malign* fibrous histiocytom*[tiab]
#7	Search HISTIOCYTOMA, MALIGNANT FIBROUS[MeSH Terms]
#6	Search fibrosarcom*[tiab]
#5	Search FIBROSARCOMA[MeSH Terms]
#4	Search liposarcom*[tiab]
#3	Search LIPOSARCOMA[MeSH Terms]
#2	Search sarcom*[tiab]
#1	Search SARCOMA[MeSH Terms]

3) EMBASE

a) Erstrecherche

— Ovid EMBASE 1980 to Present; Datum der Recherche: 05.03.2007, 19.03.2008 und 10.11.2008

Nr	Suchformulierung
1	exp SARCOMA/
2	(sarcom\$ or sarkom\$).tw,hw,ot.
3	exp LIPOSARCOMA/
4	liposar#om\$.tw,hw,ot.
5	exp FIBROSARCOMA/
6	fibrosar#om\$.tw,hw,ot.
7	exp MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA/
8	malign\$ fibrous histio#ytom\$.tw,hw,ot.
9	exp LEIOMYOSARCOMA/
10	leiomyosar#om\$.tw,hw,ot.
11	malign\$ glom\$ tumo\$.tw,hw,ot.
12	exp RHABDOMYOSARCOMA/
13	rhabdomyosar#om\$.tw,hw,ot.
14	exp HEMANGIOENDOTHELIOMA/
15	(hemangioendotheliom\$ or haemangioendotheliom\$).tw,hw,ot.
16	exp HEMANGIOENDOTHELIOSARCOMA/
17	(hemangioendotheliosar#om\$ or haemangioendotheliosar#om\$).tw,hw,ot.
18	exp ANGIOSARCOMA/
19	angiosar#om\$.tw,hw,ot.
20	exp CHONDROSARCOMA/
21	((mesenchym\$ or extras#elet\$) and chondrosar#om\$).tw,hw,ot.
22	(extras#elet\$ and osteosar#om\$).tw,hw,ot.
23	exp SYNOVIAL SARCOMA/
24	synovia\$ sar#om\$.tw,hw,ot.
25	exp EPITHELIOID SARCOMA/
26	epithelioid\$ sar#om\$.tw,hw,ot.
27	exp ALVEOLAR SOFT PART SARCOMA/
28	(alveolar soft part sar#om\$ or alveolar soft tissue sar#om\$).tw,hw,ot.
29	exp CLEAR CELL SARCOMA/
30	clear cell sar#om\$.tw,hw,ot.
31	(extras#elet\$ myxoid\$ and chondrosar#om\$).tw,hw,ot.
32	exp NEUROECTODERM TUMOR/
33	primitive peripher\$ neuroe#toderm\$ tumo\$.tw,hw,ot.
34	(extras#elet\$ and ewing\$).tw,hw,ot.
35	exp DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR/
36	exp SMALL CELL SARCOMA/
37	(desmoplastic and small round cell tumo\$ or small cell tumo\$).tw,hw,ot.
38	((extrarenal\$ or extra-renal\$) and rhabdoid\$ tumo\$).tw,hw,ot.
39	(malign\$ and mesenchymom\$).tw,hw,ot.
40	clear cell myomelano#yt\$ tumo\$.tw,hw,ot.
41	intima\$ sar#om\$.tw,hw,ot.

- | | |
|----|---|
| 42 | exp STEM CELL TRANSPLANTATION/ |
| 43 | exp BONE MARROW TRANSPLANTATION/ |
| 44 | exp NONMYELOABLATIVE STEM CELL TRANSPLANTATION/ |
| 45 | exp NONMYELOABLATIVE CONDITIONING/ |
| 46 | exp REDUCED INTENSITY CONDITIONING/ |
| 47 | exp MYELOABLATIVE CONDITIONING/ |
| 48 | (autolog\$ hemato\$ or autolog haemato\$ or autolog\$ stem cell or autolog\$ bone marrow or autolog\$ periph\$ or autolog\$ transplant\$ or autolog\$ graft\$ or autotransplant\$ or auto-transplant\$ or autograft\$ or auto-graft\$).tw,hw,ot. |
| 49 | (allogen\$ hemato\$ or allogen\$ haemato\$ or allogen\$ stem cell or allogen\$ bone marrow or allogen\$ cord or allogen\$ umbilical or allogen\$ periph\$ or allogen\$ transplant\$ or allogen\$ graft\$ or allotransplant\$ or allo-transplant\$ or allograft\$ or allo-graft\$).tw,hw,ot. |
| 50 | (homolog\$ hemato\$ or homolog\$ haemato\$ or homolog\$ stem cell or homolog\$ bone marrow or homolog\$ cord or homolog\$ umbilical or homolog\$ peripheral or homolog\$ transplant\$ or homolog\$ graft\$ or homolog\$ transplant\$).tw,hw,ot. |
| 51 | (stem cell transplant\$ or bone marrow transplant\$ or periph\$ blood stem cell or periph\$ stem cell or cord blood transplant\$).tw,hw,ot. |
| 52 | (reduced intens\$ or myeloablat\$ or nonmyeloablat\$ or non-myeloablat\$).tw,hw,ot. |
| 53 | or/1-41 |
| 54 | or/42-52 |
| 55 | and/53-54 |
| 56 | (ANIMAL not HUMAN).sh. |
| 57 | 55 not 56 |

b) Nachrecherche mit modifizierten Suchtermen

— Ovid EMBASE 1980 to Present; Datum der Recherche: 29.05.2009

Nr	Suchformulierung
1	exp SARCOMA/
2	(sarcom\$ or sarkom\$).mp.
3	exp LIPOSARCOMA/
4	liposar#om\$.mp.
5	exp FIBROSARCOMA/
6	fibrosar#om\$.mp.
7	exp MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA/
8	malign\$ fibrous histio#ytom\$.mp.
9	exp LEIOMYOSARCOMA/
10	leiomyosar#om\$.mp.
11	malign\$ glom\$ tumo\$.mp.
12	exp RHABDOMYOSARCOMA/
13	rhabdomyosar#om\$.mp.
14	exp HEMANGIOENDOTHELIOMA/
15	(hemangioendothelium\$ or haemangioendothelium\$).mp.
16	exp HEMANGIOENDOTHELIOUSARCOMA/
17	(hemangioendotheliosar#om\$ or haemangioendotheliosar#om\$).mp.
18	exp ANGIOSARCOMA/
19	angiosar#om\$.mp.
20	exp SYNOVIAL SARCOMA/

21 synovia\$ sar#om\$.mp.
 22 exp EPITHELIOID SARCOMA/
 23 epithelioid\$ sar#om\$.mp.
 24 exp ALVEOLAR SOFT PART SARCOMA/
 25 (alveolar soft part sar#om\$ or alveolar soft tissue sar#om\$).mp.
 26 exp CLEAR CELL SARCOMA/
 27 clear cell sar#om\$.mp.
 28 exp DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR/
 29 exp SMALL CELL SARCOMA/
 30 (desmoplastic and (small round cell tumo\$ or small cell tumo\$)).mp.
 31 ((extrarenal\$ or extra-renal\$) and rhabdoid\$ tumo\$).mp.
 32 (malign\$ and mesenchymom\$).mp.
 33 clear cell myomelano#yt\$ tumo\$.mp.
 34 intima\$ sar#om\$.mp.
 35 or/1-34
 36 exp STEM CELL TRANSPLANTATION/
 37 exp BONE MARROW TRANSPLANTATION/
 38 exp NONMYELOABLATIVE STEM CELL TRANSPLANTATION/
 39 exp NONMYELOABLATIVE CONDITIONING/
 40 exp REDUCED INTENSITY CONDITIONING/
 41 exp MYELOABLATIVE CONDITIONING/
 42 (autolog\$ hemato\$ or autolog haemato\$ or autolog\$ stem cell or autolog\$ bone marrow or autolog\$ periph\$ or autolog\$ transplant\$ or autolog\$ graft\$ or autotransplant\$ or auto-transplant\$ or autograft\$ or auto-graft\$).mp.
 43 (homolog\$ hemato\$ or homolog\$ haemato\$ or homolog\$ stem cell or homolog\$ bone marrow or homolog\$ cord or homolog\$ umbilical or homolog\$ peripheral or homolog\$ transplant\$ or homolog\$ graft\$).mp.
 44 (stem cell transplant\$ or bone marrow transplant\$ or periph\$ blood stem cell or periph\$ stem cell or cord blood transplant\$).mp.
 45 (reduced intens\$ or myeloablat\$ or nonmyeloablat\$ or non-myeloablat\$).mp.
 46 or/36-45
 47 35 and 46
 48 ("200845" or "200846" or "200847" or "200848" or "200849" or 20085\$ or 2009\$).em. and 47
 49 high dose chemotherapy.mp.
 50 35 and 49
 51 48 or 50
 52 (animal not (human and animal)).sh.
 53 51 not 52

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien**Ausschlussgrund nicht E1**

1. Salvage high-dose chemotherapy with allogeneic stem-cell support for relapse following high dose chemotherapy with autologous stem-cell support for solid tumors. *Tecnologica MAP Suppl* 1999; 16-17.
2. Abidi MH, Tove I, Ibrahim RB, Maria D, Peres E. Thalidomide for the treatment of histiocytic sarcoma after hematopoietic stem cell transplant. *Am J Hematol* 2007; 82(10): 932-933.
3. Advisory Committee of the International Autologous Bone Marrow Transplant Registry. Autologous bone marrow transplants: different indications in Europe and North America. *Lancet* 1989; 2(8658): 317-318.
4. Bambakidis NC, Robinson S, Cohen M, Cohen AR. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system: clinical, radiographic and pathologic features. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37(2): 64-70.
5. Barfield RC, Kasow KA, Hale GA. Advances in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(10): 1533-1539.
6. Beschorner R, Mittelbronn M, Koerbel A, Ernemann U, Thal DR, Scheel-Walter HG et al. Atypical teratoid-rhabdoid tumor spreading along the trigeminal nerve. *Pediatr Neurosurg* 2006; 42(4): 258-263.
7. Bezwoda WR, Dansey R, Seymour L, Glencross D. Non-cryopreserved, limited number (1 or 2) peripheral blood progenitor cell (PBPC) collections following G-CSF administration provide adequate hematologic support for high dose chemotherapy. *Hematol Oncol* 1994; 12: 101-110.
8. Bini-Antunes M, Roncon S, Campilho F, Barbosa I, Leal H, Avila A et al. Peripheral blood progenitor cells collection in paediatric patients [Portugiesisch]. *Arquivos de Medicina* 2006; 20(1-2): 25-29.
9. Bojko P, Pawloski D, Stellberg W, Schröder JK, Seeber S. Flt3 ligand and thrombopoietin serum levels during peripheral blood stem cell mobilization with chemotherapy and recombinant human glycosylated granulocyte colony-stimulating factor (rhu-G-CSF, lenograstim) and after high-dose chemotherapy. *Ann Hematol* 2002; 81(9): 522-528.
10. Caglar K, Kinalp C, Arpacı F, Turan M, Saglam K, Ozturk B et al. Cumulative prior dose of cisplatin as a cause of the nephrotoxicity of high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 1931-1935.
11. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC. A prospective randomized trial of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients receiving high dose methotrexate (MTX). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1979; 20: No-C-357.

12. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate: a prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med* 1979; 91(6): 819-824.
13. De Kraker J, Voute PA, Behrendt H. Intensive chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation in solid tumors in childhood [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128(49): 2302-2305.
14. De Vries EG, De Graaf H, Boonstra A, Van der Graaf WT, Mulder NH. High-dose chemotherapy with stem cell reinfusion and growth factor support for solid tumors. *Stem Cells* 1995; 13(6): 597-606.
15. Demirci H, Shields JA, Shields CL, Maguire AM. Atypical presentation of bone marrow transplant retinopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40(6): 361-363.
16. Ederhy S. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition [Französisch]. *Medecine Therapeutique Cardio* 2007; 3(1): 45-47.
17. Espinosa Arranz E, Gonzalez Baron M. High-dose chemotherapy in nonhematologic tumors [Spanisch]. *Rev Clin Esp* 2001; 201(2): 93-94.
18. Fazekas T, Wiesbauer P, Kronberger M, Wank H, Gadner H, Dworzak M. Nodular pulmonary lesions in children after autologous stem cell transplantation: a source of misinterpretation. *Br J Haematol* 2008; 140(4): 429-432.
19. Fujita M, Sato M, Nakamura M, Kudo K, Nagasaka T, Mizuno M et al. Multicentric atypical teratoid/rhabdoid tumors occurring in the eye and fourth ventricle of an infant: case report. *J Neurosurg* 2005; 102(3 Suppl): 299-302.
20. Gardner SL, Asgharzadeh S, Green A, Horn B, McCowage G, Finlay J. Intensive induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue in young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(2): 235-240.
21. Geisler CH, Daugaard KG, Dickmeiss E, Ifversen M, Knudsen LM. Treatment of cancer with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Ugeskr Laeger* 2003; 165(50): 4846-4849.
22. Ghalie R, Reynolds J, Valentino LA, Manson S, Korenblit AD, Feingold JM et al. Busulfan-containing pre-transplant regimens for the treatment of solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(3): 437-442.
23. Haas R, Ho AD, Bredthauer U, Cayeux S, Egerer G, Knauf W et al. Successful autologous transplantation of blood stem cells mobilized with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Exp Hematol* 1990; 18(2): 94-98.
24. Hartmann JT, Von Vangerow A, Fels LM, Knop S, Stolte H, Kanz L et al. A randomized trial of amifostine in patients with high-dose VIC chemotherapy plus autologous blood stem cell transplantation. *Br J Cancer* 2001; 84(3): 313-320.

25. Hartmann O. High dose chemotherapy for childhood solid tumours: lessons to learn and future developments. *European Journal of Cancer Supplements* 2005; 3(3): 438-440.
26. Hensel M, Egerer G, Schneeweiss A, Goldschmidt H, Ho AD. Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 209-217.
27. Hilden JM, Watterson J, Longee DC, Moertel CL, Dunn ME, Kurtzberg J et al. Central nervous system atypical teratoid tumor/rhabdoid tumor: response to intensive therapy and review of the literature. *J Neurooncol* 1998; 40(3): 265-275.
28. Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, Finlay J, Janss A, Scheithauer BW et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2877-2884.
29. Hiraiwa A, Akao Y, Sao H. Autologous bone marrow transplantation after high-dose combination chemotherapy in the treatment of selective malignancies [Japanisch]. *Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi* 1983; 18(5): 1167-1174.
30. Hoy SM, Lyseng-Williamson KA. Intravenous busulfan: in the conditioning treatment of pediatric patients prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Drugs* 2007; 9(4): 271-278.
31. Huttmann A, Schirsafi K, Seeber S, Bojko P. Comparison of lenograstim and filgrastim: effects on blood cell recovery after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131(3): 152-156.
32. Imbach P, Odavic R, Bleher EA, Bucher U, Deubelbeiss KA, Wagner HP. Autologe Knochenmark-Reimplantation bei Kindern mit fortgeschrittenem Tumor. *Schweiz Med Wochenschr* 1979; 109(8): 283-287.
33. Klaritsch P, Reich O, Regauer S, Bauernhofer T. Recurrent endometrial stromal sarcoma after treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27(3): 297-298.
34. Kook H, Kim KM, Choi SH, Choi BS, Kim HJ, Chung SY et al. Life-threatening carboplatin hypersensitivity during conditioning for autologous PBSC transplantation: successful rechallenge after desensitization. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(7): 727-729.
35. Lehrnbecher T, Becker M, Schwabe D, Kohl U, Kriener S, Hunfeld K-P et al. Primary intestinal aspergillosis after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(5): 465-466.
36. Machado M, Moreb JS, Khan SA. Six cases of permanent alopecia after various conditioning regimens commonly used in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(10): 979-982.
37. Matthews RH, Emami M, Connaghan DG, Holland HK, Morris LE. Home administration of high-dose oral busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(7): 397-400.

38. Nachbaur D, Schwaighofer H, Thaler J, Weyrer W, Fink M, Nussbaumer W et al. Innsbrucker Ergebnisse mit der Knochenmarktransplantation in der Behandlung hämatologischer Neoplasien und solider Tumoren. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106(7): 201-207.
39. Oppenheim D, Valteau-Couanet D, Vasselon S, Hartmann O. How do parents perceive high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for their children. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(1): 35-39.
40. Recchia F, Ginaldi L, Discepoli S, De Martinis M, Coloni F, Quaglino D. Autologous bone marrow transplantation for uterine sarcoma. *Eur J Cancer* 1996; 32A(3): 553-554.
41. Recchia F, De Fillipis S, Piccinini M, Rea S. High-dose carboplatin, cyclophosphamide, etoposide with hematological growth factors, without stem cell support in patients with advanced cancer. *Anticancer Res* 2003; 23(5 B): 4141-4147.
42. Rill DR, Santana VM, Roberts WM, Nilson T, Bowman LC, Krance RA et al. Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood* 1994; 84(2): 380-383.
43. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas A, Meza-Coria C, Cardenas-Cardos R, Leal-Leal C, Amador-Zarco J. Is autologous bone marrow transplant (ABMT) and high-dose chemotherapy an approach that can rescue some children with advanced cancer disease? *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18(7): 443-451.
44. Roh MS, Huh GY, Jeong JS, Lee GD, Hong SH. Left atrial myxosarcoma with systemic metastasis: a case report. *J Korean Med Sci* 2001; 16(1): 111-114.
45. Rousselet MC, Francois S, Croue A, Maigre M, Saint-Andre JP, Ifrah N. A lymph node interdigitating reticulum cell sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118(2): 183-188.
46. Rubie H, Doz F, Vassal G, Chastagner P, Gentet JC, Urien S et al. Individual dosing of carboplatin based on drug monitoring in children receiving high-dose chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003; 39(10): 1433-1438.
47. Sanchez de Toledo Codina J, Gallego Melcon S, Perez Payarols J, Prats Vinas J, Javier G, Massuet L et al. High-dosage melphalan followed by bone marrow autotransplant in solid tumors of childhood: our experience [Spanisch]. *Med Clin* 1986; 86(15): 621-623.
48. Shea T, Graham M, Bernard S, Steagall A, Wiley J, Serody J et al. A clinical and pharmacokinetic study of high-dose carboplatin, paclitaxel, granulocyte colony-stimulating factor, and peripheral blood stem cells in patients with unresectable or metastatic cancer. *Semin Oncol* 1995; 22(5 Suppl 12): 80-85.
49. Sola C, Maroto P, Salazar R, Mesia R, Mendoza L, Brunet J et al. Prognostic factors of peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide and Filgrastim (r-metHuG-CSF): the CD34+ cell dose positively affects the time to hematopoietic recovery and supportive requirements after high-dose chemotherapy. *Hematology* 1999; 4(3): 195-209.

50. Spitzer G, Dicke K, Zander AR, Jagannath S, Vellekoop L, Freireich EJ. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 1984; 54(6): 1216-1225.
51. Spitzer G, Dicke KA, Litam J. High-dose combination chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in adult solid tumors. *Cancer* 1980; 45(12): 3075-3085.
52. Spitzer TR, Cirenza E, McAfee S, Foelber R, Zarzin J, Cahill R et al. Phase I-II trial of high-dose cyclophosphamide, carboplatin and autologous bone marrow or peripheral blood stem cell rescue. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(4): 537-542.
53. Valteau-Couanet D, Minard V. Poor prognosis childhood cancers [Französisch]. *Rev Prat* 2007; 57(10): 1087-1091.
54. Wasserman E, Hidalgo M, Hornedo J, Cortes-Funes H. Octreotide (SMS 201-995) for hematopoietic support-dependent high-dose chemotherapy (HSD-HDC)-related diarrhoea: dose finding study and evaluation of efficacy. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(9): 711-714.
55. Werchniak AE, Chaffee S, Dinulos JGH. Methotrexate-induced bullous acral erythema in a child. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(5 Suppl 1): S93-S95.

Ausschlussgrund nicht E2

1. GM-CSF after high-dose chemotherapy yields improved bone marrow protection. *Hosp Formul* 1991; 26(8): 628.
2. Abdel-Dayem HM, Rosen G, El-Zeftawy H, Naddaf S, Kumar M, Atay S et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose splenic uptake from extramedullary hematopoiesis after granulocyte colony-stimulating factor stimulation. *Clin Nucl Med* 1999; 24(5): 319-322.
3. Alpers CE, Biava CG, Salvatierra O Jr. Angiosarcoma following renal transplantation. *Transplant Proc* 1982; 14(2): 448-451.
4. Antman KH, Elias A. Dana-Farber Cancer Institute studies in advanced sarcoma. *Semin Oncol* 1990; 17(1 Suppl 2): 7-15.
5. Bode-Lesniewska B, Hodler J, Von Hochstetter A, Guillou L, Exner U, Caduff R. Late solitary bone metastasis of a primary pulmonary synovial sarcoma with SYT-SSX1 translocation type: case report with a long follow-up. *Virchows Arch* 2005; 446(3): 310-315.
6. Bodey GP, Rodriguez V, Murphy WK, Burgess A, Benjamin RS. Protected environment: prophylactic antibiotic program for malignant sarcomas; randomized trial during remission induction chemotherapy. *Cancer* 1981; 47(10): 2422-2429.
7. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, Enterline HT, Shiraki MJ, Creech RH et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1987; 5(6): 840-850.
8. Bramwell V, Anderson D, Charette M. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD003293.
9. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, Blackledge G, Somers R, Thomas D et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: preliminary report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18(Suppl 2): S13-S16.
10. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, Blackledge G, Somers R, Verwey J et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23(3): 311-321.
11. Breitfeld PP, Lyden E, Raney RB, Teot LA, Wharam M, Lobe T et al. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(4): 225-233.
12. Brun del Re G, Baumgartner C, Bleher EA, Bucher U, Greiner R, Hirt A et al. Autologe Knochenmarktransplantation in der Behandlung von fortgeschrittenen bösartigen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1984; 111(2): 243-248.

13. Bylund KC, Giampoli E, Singh D, Doerr T, Sahasrabudhe D, Liesveld J et al. Soft tissue sarcoma in the setting of chronic cutaneous graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer Invest* 2008; 26(6): 638-641.
14. Carli M, Pastore G, Perilongo G, Grotto P, De Bernardi B, Ceci A et al. Tumor response and toxicity after single high-dose versus standard five-day divided-dose dactinomycin in childhood rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1988; 6(4): 654-658.
15. Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI, Magill GB, Tan C, Friedrich C et al. A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer* 1991; 68(6): 1221-1229.
16. Chan LL, Lin HP, Ariffin WA, Ariffin H, Saw MH. Treating high risk childhood solid tumours with autologous peripheral blood stem cell transplantation: early experience in University Hospital, Kuala Lumpur. *Med J Malaysia* 1999; 54(2): 175-179.
17. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I et al. A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 1981; 47(7): 1746-1751.
18. Chang AE, Kinsella T, Glatstein E, Baker AR, Sindelar WF, Lotze MT et al. Adjuvant chemotherapy for patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1988; 6(9): 1491-1500.
19. Chen IL, Yang SN, Hsiao CC, Wu KS, Sheen JM. Treatment with high-dose methylprednisolone for hepatic veno-occlusive disease in a child with rhabdomyosarcoma. *Pediatr neonatol* 2008; 49(4): 141-144.
20. Coulibalya B, Liprandia A, Le Hemon A, Fernandez C, Hardwigsen J, Berthet B et al. Desmoplastic small round-cell tumor: two cases of diffuse abdominopelvic infiltration [Französisch]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32(3): 278-281.
21. Dagher R, Robertson KA, Lucas KG, Emanuel D, Smith FO. Outpatient total body irradiation for pediatric patients undergoing stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(11): 1065-1067.
22. Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P, Leuschner I, Schuck A, Schmidt BF et al. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 406-413.
23. De Sio L, Milano GM, Castellano A, Jenkner A, Fidani P, Dominici C et al. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(1): 30-36.
24. Demirer T, Barkholt L, Blaise D, Pedrazzoli P, Aglietta M, Carella AM et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; (5): 256-267.

25. Dincol D, Samur M, Pamir A, Sencan O, Akbulut H, Yalcin B et al. Prospective randomized comparison of morning versus night daily single subcutaneous administration of granulocyte-macrophage-colony stimulating factor in patients with soft tissue or bone sarcoma. *Cancer* 2000; 88(9): 2033-2036.
26. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, Crist WM, Laurie F, Qualman SJ et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma: a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(3): 718-728.
27. Donker AE, Hoogerbrugge PM, Mavinkurve-Groothuis AMC, Van de Kar NCAJ, Boetes C, Hulsbergen-van de Kaa CA et al. Metastatic rhabdomyosarcoma cured after chemotherapy and allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(2): 179-180.
28. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Klausner JM, Lienard D, Kroon BB, Schlag PM et al. Isolation limb perfusion with tumor necrosis factor alpha and chemotherapy for advanced extremity soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1997; 24(5): 547-555.
29. Erkisi M, Erkurt E, Ozbarlas S, Burgut R, Doran F, Seyrek E. The use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with single or fractionated doses of ifosfamide and doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma. *J Chemother* 1996; 8(3): 224-228.
30. Fizazi K, Cojean I, Le Cesne A, Kayitalire L, Le Chevalier T, Tursz T et al. Soft tissue sarcomas: general review [Französisch]. *Bull Cancer* 1994; 81(10): 835-852.
31. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1238-1247.
32. Gebhardt MC, Parekh SG, Rosenberg AE, Rosenthal DI. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma of the knee. *Skeletal Radiol* 1999; 28(6): 354-358.
33. Geissler K, Lenzhofer R, Schneeweiss B, Moser K. Klinische Erfahrungen mit hochdosiertem Methotrexat. *Wien Klin Wochenschr* 1984; 96(10): 381-389.
34. Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, Glatstein E, Tepper J, Costa J et al. Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery* 1985; 97(3): 316-325.
35. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, Van Coevorden F, Van Geel AN et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37(9): 1096-1103.
36. Grundy R, Anderson J, Gaze M, Gerrard M, Glaser A, Gordon A et al. Congenital alveolar rhabdomyosarcoma: clinical and molecular distinction from alveolar rhabdomyosarcoma in older children. *Cancer* 2001; 91(3): 606-612.
37. Harmon DC. Advances in chemotherapeutic treatments for bone and soft tissue sarcomas. *Curr Opin Orthop* 2001; 12(6): 499-504.

38. Issels RD, Schlemmer M. Current trials and new aspects in soft tissue sarcoma of adults. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(Suppl 1): S4-S8.
39. Jelic S, Vuletic L, Kovcin V, Kreacic M, Milanovic N, Radosavlevic D et al. High-dose epirubicin vs. high-dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma: an interim report. *Ann Oncol* 1994; 5(Suppl 8): 176.
40. Jelic S, Kovcin V, Milanovic N, Babovic N, Kreacic M, Ristic Z et al. Randomised study of high-dose epirubicin versus high-dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1997; 33(2): 220-225.
41. Lang P, Pfeiffer M, Müller I, Schumm M, Ebinger M, Koscielniak E et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors: preliminary results of a pilot study and analysis of graft versus tumor effects. *Klin Padiatr* 2006; 218(6): 321-326.
42. Lange T, Niederwieser D. Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung. *Onkologisch* 2004; (3): 6-7.
43. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, Rodenhuis S, Keizer HJ, Van Hoesel Q et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2000; 18(14): 2676-2684.
44. Locatelli F, Giorgiani G, Di-Cesare-Merlone A, Merli P, Sparta V, Moretta F. The changing role of stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 2): S3-S7.
45. Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3144-3150.
46. Mace JR, Keohan ML, Bernardy H, Junge K, Niebch G, Romeis P et al. Crossover randomized comparison of intravenous versus intravenous/oral mesna in soft tissue sarcoma treated with high-dose ifosfamide. *Clin Cancer Res* 2003; 9(16 Pt 1): 5829-5834.
47. Mankin HJ, Hornicek FJ, Temple HT, Gebhardt MC. Malignant tumors of the pelvis: an outcome study. *Clin Orthop* 2004; (425): 212-217.
48. Medioni J, Fernandez-Bruno P, Meignin V, Bourrier P, Laurence V, Ramdani M et al. Testicular metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma: clinical case of a 19-year-old man [Französisch]. *Prog Urol* 2003; 13(4): 700-702.
49. Miliauskas JR, Abbott RL, Sarre R. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumour. *Aust N Z J Surg* 1993; 63(2): 157-159.

50. Minard-Colin V, Kalifa C, Guinebretiere JM, Brugieres L, Dubousset J, Habrand JL et al. Outcome of flat bone sarcomas (other than Ewing's) in children and adolescents: a study of 25 cases. *Br J Cancer* 2004; 90(3): 613-619.
51. Mingo L, Seguel F, Rollan V. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumour. *Pediatr Surg Int* 2005; 21(4): 279-281.
52. Morikawa Y. Childhood rhabdomyosarcoma [Japanisch]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2005; 106(7): 431-436.
53. Müller HL, Marx A, Trusen M, Schneider P, Kühl J. Disseminated malignant ectomesenchymoma (MEM): case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19(1): 9-17.
54. Nobile MT, Rosso R, Brema F, Cinquegrana A, Santi L. Phase II study of ifosfamide combined with Mesna uroprotection in advanced non-small-cell lung carcinoma and other solid tumors. *Tumori* 1984; 70(5): 433-437.
55. Ortega JA, Wharam M, Gehan EA, Ragab AH, Crist W, Webber B et al. Clinical features and results of therapy for children with paraspinal soft tissue sarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1991; 9(5): 796-801.
56. Ozkaynak MF, Nolta J, Parkman R. In vitro purging of human rhabdomyosarcoma cells using 4-hydroperoxycyclophosphamide. *Cancer Res* 1990; 50(5): 1455-1458.
57. Patzer L, Ringelmann F, Kentouche K, Zintl F, Misselwitz J. Ungewöhnlicher Verlauf eines deToni-Debré-Fanconi-Syndroms nach Ifosfamidtherapie. *Padiatr Grenzgeb* 1999; 38(1-2): 173-183.
58. Paulides M, Stöhr W, Langer T, Kremer LCM, Van Dalen EC. Cyclophosphamide versus ifosfamide for paediatric and young adult sarcoma patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006300.
59. Pinedo HM, Mouridsen HT, Somers R, Santor A, Mulder YH, Blanwell V et al. A randomized trial comparing the effect of epirubicin and doxorubicin in soft tissue sarcoma. *Clin Trials J* 1987; 24(Suppl 1): 231-241.
60. Raben D, Williams J, Abrams RA. The clinical use of multimodality therapy in the management of cancer. *In Vivo* 1994; 8(5): 635-642.
61. Raja V, Lin JT, Xiao SY. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21(5): 951-953.
62. Raney RB, Asmar L, Newton WAJ, Bagwell C, Breneman JC, Crist W et al. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 574-582.
63. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Young R, Baker A et al. Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 1983; 52(3): 424-434.

64. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196(3): 305-315.
65. Rosenberg SA. Treatment of soft tissue and bone sarcomas: review of studies at the National Cancer Institute. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981; (56): 241-244.
66. Sajedi M, Wolff JEA, Egeler RM, Pinto A, Hughes R, Anderson RA et al. Congenital extrarenal non-central nervous system malignant rhabdoid tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(4): 316-320.
67. Schmidt D, Koster E, Harms D. Intraabdominal desmoplastic small-cell tumor with divergent differentiation: clinicopathological findings and DNA ploidy. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22(2): 97-102.
68. Secondino S, Carrabba MG, Pedrazzoli P, Castagna L, Spina F, Grosso F et al. Reduced intensity stem cell transplantation for advanced soft tissue sarcomas in adults: a retrospective analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2007; 92(3): 418-420.
69. Seregard S. Management of alveolar rhabdomyosarcoma of the orbit. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(6): 660-664.
70. Shen BJ, Hou HS, Zhang HQ, Sui XW. Unrelated, HLA-mismatched multiple human umbilical cord blood transfusion in four cases with advanced solid tumors: initial studies. *Blood Cells* 1994; 20(2-3): 285-292.
71. Shimizu S, Yasui C, Minauchi K, Tsuchiya K. Metastatic rhabdomyosarcoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5 Suppl 1): S118-S120.
72. Shinkoda Y, Nagatoshi Y, Fukano R, Nishiyama K, Okamura J. Rhabdomyosarcoma masquerading as acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(2): 286-287.
73. Skinner DG. Management of extensive, localized neoplasms of lower abdominal wall. *Urology* 1974; 3(1): 34-37.
74. Somlo G, Doroshov JH, Lev Ran A, Ahn DC, Hwang L, Raschko JW et al. Effect of low-dose prophylactic dopamine on high-dose cisplatin-induced electrolyte wasting, ototoxicity, and epidermal growth factor excretion: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol* 1995; 13(5): 1231-1237.
75. Stöhr W, Paulides M, Brecht I, Kremers A, Treuner J, Langer T et al. Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity in children and adolescents treated within the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study (CWS). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(1): 35-40.

76. Takata M, Hatta N, Takehara K, Fujiwara H. Absence of human herpesvirus-8 DNA in angiosarcomas and other skin tumours in immunocompetent patients, and in graft-versus-host disease in the immunosuppressed recipients of bone marrow transplants. *Br J Dermatol* 1997; 137(1): 156-157.
77. Takenaka M, Okamoto Y, Ikeda K, Hashimoto R, Ueda T, Kurokawa N et al. Comparison of antiemetic efficacy of 5-HT3 receptor antagonists in orthopedics cancer patients receiving high-dose chemotherapy [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34(3): 403-407.
78. Thomson B, Hawkins D, Felgenhauer J, Radich J. RT-PCR evaluation of peripheral blood, bone marrow and peripheral blood stem cells in children and adolescents undergoing VACIME chemotherapy for Ewing's sarcoma and alveolar rhabdomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(5): 527-533.
79. Toma S, Palumbo R, Sogno G, Venturino A, Santi L. Doxorubicin (or epidoxorubicin) combined with ifosfamide in the treatment of adult advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 2): S119-S123.
80. Valkova J, Sramkova L, Smelhaus V, Cerny M, Kodet R, Svabova V et al. Neonatal neoplasms [Tschechisch]. *Cesk Pediatr* 2003; 58(8): 478-483.
81. Van Dalen EC, Raphael MF, Caron HN, Kremer LCM. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006647.
82. Van den Berg H, Van Rijn RR, Merks JH. Management of tumors of the chest wall in childhood: a review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(3): 214-221.
83. Van Glabbeke M, Van Oosterom AT, Steward W, Verweij J, Mouridsen H. Selection of large and objectively measurable target lesions in EORTC phase II trials: impact on recruitment and response rate. *Eur J Cancer* 1993; 29A(14): 1943-1947.
84. Varterasian M, Zalupski M, Karanes C. The heterogeneity of leukemia occurring after treatment for sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(6): 585-586.
85. Weh HJ, De Wit M, Zornig C, Hossfeld DK. Treatment of adult metastatic soft-tissue sarcoma with doxorubicin/ifosfamide: better hematologic tolerance by G-CSF? *Onkologie* 1996; 19(2): 159-162.
86. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver McClure L, Chen CC et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 362-372.
87. Worden FP, Taylor JM, Biermann JS, Sondak VK, Leu KM, Chugh R et al. Randomized phase II evaluation of 6 g/m² of ifosfamide plus doxorubicin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with 12 g/m² of ifosfamide plus doxorubicin and G-CSF in the treatment of poor-prognosis soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 105-112.

88. Yin X, Zhang H, Wu T, Yan Y, Bu H. Treatment for leiomyosarcoma and leiomyoma in children with HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD007665.

Ausschlussgrund nicht E3

1. Brugger W, Heimfeld S, Berenson RJ, Mertelsmann R, Kanz L. Reconstitution of hematopoiesis after high-dose chemotherapy by autologous progenitor cells generated ex vivo. *N Engl J Med* 1995; 333(5): 283-287.
2. Dallorso S, Dini G, Miano M, Rivabella L, Scarso L, Martinengo M et al. G-CSF primed peripheral blood progenitor cells (PBPC) autotransplantation in stage IV Neuroblastoma and poor risk solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18(Suppl 2): 182-184.
3. De Pasquale MD, Cacchione A, Foco M, Gozzer M, Libera F, Soscia F et al. Peripheral blood stem cell collection in pediatric malignancies: comparison between three mobilizing regimens [Italienisch]. *Clin Ter* 2003; 154(5): 305-309.
4. Ferrari A, Casanova M, Collini P, Meazza C, Luksch R, Massimino M et al. Adult-type soft tissue sarcomas in pediatric-age patients: experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4021-4030.
5. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(12): 1069-1085.
6. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Urbano-Ispizua A. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(12): 813-831.
7. Gratwohl A. Overview of transplant activity in Europe. *Hematol J* 2004; 5(Suppl 3): S29-S33.
8. Huang HQ, Cai QC, Shi YX, Lin XB, Wei J, Guo Y et al. Preliminary assessment of immune reconstitution after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) [Chinesisch]. *Ai Zheng* 2006; 25(8): 1023-1028.
9. Iankelevich M Ia, Dolgoplov IS, Andreeva L Iu, Ravshanova RS, Izhigin DG, Mkhaidze DM et al. Use of subgrafting doses of peripheral stem cells is a new approach to overcoming hematological toxicity of multiple intensive courses of chemotherapy in children [Russisch]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2000; (6): 21-24.
10. Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, Kaste S, Meacham LR, Mahajan A et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3038-3045.
11. Mikhailova NB, Darskaia EI, Morozova EV, Shavva SA, Soldatenkov VE, Katyshev AV et al. The transplantation of hemopoietic cells in patients with solid tumors [Russisch]. *Ter Arkh* 1998; 70(7): 63-67.
12. Nivison-Smith I, Bradstock KF, Dodds AJ, Hawkins PA, Szer J. Haemopoietic stem cell transplantation in Australia and New Zealand, 1992-2001: progress report from the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Intern Med J* 2005; 35(1): 18-27.

13. Nivison-Smith I, Bradstock KF, Dodds AJ, Hawkins PA, Ma DDF, Moore JJ et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Australia and New Zealand, 1992-2004. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(8): 905-912.
14. Urban C, Schwinger W, Benesch M, Lackner H, Kerbl R, Gilli R et al. Feasibility of peripheral blood stem cell (PBSC) and peripheral blood mononuclear cell (PBMNC) separation in children with a body weight below 20 KG. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29(2): 115-120.
15. Urbano-Ispizua A, Schmitz N, De Witte T, Frassoni F, Rosti G, Schrezenmeier H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(8): 639-646.
16. Wachowiak J, Labopin M, Miano M, Chybicka A, Stary J, Sterba J et al. Haematopoietic stem cell transplantation in children in eastern European countries 1985-2004: development, recent activity and role of the EBMT/ESH Outreach Programme. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(Suppl 2): S112-S117.

Ausschlussgrund nicht E4 (einschließlich der Reviews)

1. Bone-marrow autotransplantation in man: report of an international cooperative study. *Lancet* 1986; 2(8513): 960-962.
2. Abrahamsen JF, Kristoffersen EK, Hervig T, Ekanger R, Nesthus I, Ulvestad E. High dose chemotherapy with autologous stem cell support in cancer patients [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120(13): 1523-1528.
3. Admiraal R, Van der Paardt M, Kobes J, Kremer LCM, Bisogno G, Merks JHM. High dose chemotherapy for children with stage IV rhabdomyosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD006669.
4. Anderson BD, Schoenfeldt M. Clinical trials referral resource: current phase III clinical trials investigating pediatric cancers. *Oncology* 2005; 19(1): 69-78.
5. Antman K, Eder JP, Frei E. High-dose chemotherapy with bone marrow support for solid tumors. *Important Adv Oncol* 1987: 221-235.
6. Antman KH. New biology and therapies in soft tissue sarcomas. *Biomed Pharmacother* 2001; 55(9-10): 553-557.
7. Ashihara E, Shimazaki C, Okano A, Hatsuse M, Okamoto A, Shimura K et al. Infusion of a high number of CD34+ cells provides a rapid hematopoietic recovery and cost savings in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32(4): 135-139.
8. Atra A, Pinkerton R. Autologous stem cell transplantation in solid tumours of childhood. *Ann Med* 1996; 28(2): 159-164.
9. Atra A, Pinkerton R. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcoma in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 191-196.
10. Banna GL, Simonelli M, Santoro A. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of solid tumors in adults: a critical review. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007; 2(1): 65-82.
11. Beaujean F, Hartmann O, Benhamou E, Lemerle J, Duedari N. Hemopoietic reconstitution after repeated autologous transplantation with mafosfamide-purged marrow. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(5): 537-541.
12. Bellmunt J, Eres N, Ribas A, Casado S, Albanell J, Baselga J. Feasibility trial of high-dose 7-day continuous-infusion ifosfamide given on an outpatient basis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40(3): 273-276.
13. Bertuzzi A, Castagna L, Nozza A, Quagliuolo V, Siracusano L, Balzarotti M et al. High-dose chemotherapy in poor-prognosis adult small round-cell tumors: clinical and molecular results from a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20(8): 2181-2188.
14. Bickert BM. Treatment of common childhood malignancies. *J Pharm Pract* 2002; 15(1): 42-51.

15. Bokemeyer C, Franzke A, Hartmann JT, Schober C, Arseniev L, Metzner B et al. A phase I/II study of sequential, dose-escalated, high dose ifosfamide plus doxorubicin with peripheral blood stem cell support for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 1997; 80(7): 1221-1227.
16. Boulad F, Kernan NA, LaQuaglia MP, Heller G, Lindsley KL, Rosenfield NS et al. High-dose induction chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in rhabdomyosarcoma, extraosseous Ewing's sarcoma, and undifferentiated sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1697-1706.
17. Brugieres L, Hartmann O, Benhamou E, Patte C, Kalifa C, Lemerle J. Hepatic complications after high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for solid tumors in children [Französisch]. *Presse Med* 1988; 17(25): 1305-1308.
18. Cacchione A, LeMaitre A, Valteau Couanet D, Benhamou E, Amoroso L, Simonnard N et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease: a retrospective unicentric study in 116 children autografted after a high-dose BU-thiotepa regimen. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(7): 449-454.
19. Casado Herraes A, Moreno Anton F. Chemotherapy of soft tissue sarcomas. *Rev Cancer* 2004; 18(6): 316-329.
20. Ceschel S, Casotto V, Valsecchi MG, Tamaro P, Jankovic M, Hanau G et al. Survival after relapse in children with solid tumors: a follow-up study from the Italian off-therapy registry. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(5): 560-566.
21. Chen AR. High-dose therapy with stem cell rescue for pediatric solid tumors: rationale and results. *Pediatr Transplant* 1999; 3(Suppl 1): 78-86.
22. Childs RW. Evolving trends in hematopoietic cell transplantation for solid tumors: tempering enthusiasm with clinical reality. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 543-544.
23. Cho HJ, Jung HK, Sung KW, Ku HH, Lee SH, Kim DW. Autologous peripheral blood stem cell collections in children weighing less than 10 Kg with solid tumors: experience of a single center. *J Clin Apheresis* 2005; 20(2): 65-71.
24. Chuman H. Evidence-based chemotherapy for patients with bone and soft part sarcoma [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27(2): 192-202.
25. Clausen N, Schroder H. Autologous bone marrow transplantation in children [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(20): 1531-1535.
26. Corbett RP. Childhood solid tumours occurring in adolescents and young adults. *Cancer Forum* 2009; 33(1): 13-17.
27. Couzin J. In their prime, and dying of cancer. *Science* 2007; 317(5842): 1160-1162.
28. Czyzewski EA, Goldman S, Mundt AJ, Nachman J, Rubin C, Hallahan DE. Radiation therapy for consolidation of metastatic or recurrent sarcomas in children treated with intensive chemotherapy and stem cell rescue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(3): 569-577.

29. Dallorso S, Manzitti C, Morreale G, Faraci M. High dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in poor risk solid tumors of childhood. *Haematologica* 2000; 85(11 Suppl): 66-70.
30. De Terlizzi M, Philip T, Toma MG, Colella R, Ceci A. Massive therapy and transplant of autologous bone marrow in childhood lymphomas and solid tumors: state of art and future perspectives [Italienisch]. *Pediatr Med Chir* 1988; 10(4): 359-364.
31. Devalck C, Ferster A, De Laet MH, Nafa S, Bujan W, Azzi N et al. Autologous bone marrow graft in solid tumors in childhood [Französisch]. *Rev Med Brux* 1992; 13(6): 201-206.
32. Diaz MA, Vicent MG, Madero L. High-dose busulfan/melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(11): 1157-1159.
33. Dicke KA, Spitzer G. Evaluation of the use of high-dose cytoreduction with autologous marrow rescue in various malignancies. *Transplantation* 1986; 41(1): 4-20.
34. Dicke KA, Jagannath S, Spitzer G, Poynton C, Zander A, Vellekoop L et al. The role of autologous bone marrow transplantation in various malignancies. *Semin Hematol* 1984; 21(2): 109-122.
35. Dileo P, Demetri GD. Update on new diagnostic and therapeutic approaches for sarcomas. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(10): 781-791.
36. Dillman RO, Barth NM, Mahdavi K, VanderMolen LA, Nayak SK, O'Connor A. The integration of high-dose chemotherapy and biotherapy: initial 5-year experience with autologous bone marrow transplantation in a comprehensive community cancer center. *Cancer Biother* 1995; 10(1): 25-36.
37. Ek ETH, Choong PFM. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for pediatric bone and soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(2): 225-237.
38. Elias AD. High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: dose response and survival. *Semin Oncol* 1998; 25(2 Suppl 4): 19-23.
39. Endo M, Tanosaki R. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation in children with high-risk solid tumor [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(12): 1762-1770.
40. Figuerres E, Haut PR, Olzewski M, Kletzel M. Analysis of parameters affecting engraftment in children undergoing autologous peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(6): 583-588.
41. Flamant F, Rodary C, Rey A, Praquin MT, Sommelet D, Quintana E et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence: results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology; MMT84. *Eur J Cancer* 1998; 34(7): 1050-1062.

42. Foncillas MA, Diaz MA, Sevilla J, Gonzalez Vicent M, Fernandez-Plaza S, Perez A et al. Engraftment syndrome emerges as the main cause of transplant-related mortality in pediatric patients receiving autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(8): 492-496.
43. Gadner H. Is there evidence-based benefit of autologous stem cell transplantation in children with solid tumors? *Onkologie* 2002; 25(3): 278-281.
44. Garaventa A, Lanino E, Dini G, Dallorso S, Viscoli C, Loy A et al. Autologous bone marrow transplantation in children [Italienisch]. *Pediatr Med Chir* 1987; 9(3): 259-262.
45. Garaventa A, Lanino E, Dallorso S, Dini G, Buffa P, Baldelli I et al. Total parenteral nutrition in children with cancer under aggressive chemotherapy with or without autologous bone marrow transplantation [Italienisch]. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale Ed Enterale* 1986; 4(3): 159-164.
46. Gentet JC, Plouvier E, Coze C. Bone marrow autograft and cancer in children [Französisch]. *Rev Prat* 1993; 43(17): 2213-2217.
47. Ghavamzadeh A, Alimogaddam K, Jahani M, Mousavi SA, Irvani M, Bahar B et al. Stem cell transplantation: Iranian experience. *Arch Iran Med* 2009; 12(1): 69-72.
48. Gonzalez Rivero MA, Mulet JF, Martin JC, Illa J, Melo M, Pardo N et al. Genitourinary rhabdomyosarcoma in childhood [Spanisch]. *Cir Pediatr* 1989; 2(4): 186-190.
49. Goto T, Kosaku H, Kobayashi H, Hozumi T, Kondo T. Soft tissue sarcoma: postoperative chemotherapy [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31(9): 1324-1330.
50. Gratwohl A. Activity survey and historical perspective of autologous stem cell transplantation in Europe. *Semin Hematol* 2007; 44(4): 220-226.
51. Gratwohl A, Schmid O, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(10): 855-875.
52. Gratwohl A, Baldomero H, Demirel T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 653-660.
53. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(2): 71-87.
54. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(5): 835-846.
55. Hartmann O, Le Carroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs; a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126(8): 600-607.

56. Herzog CE. Sarcomas in adolescents and young adults: a summary of a recent symposium. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4): 177-178.
57. Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Oldhoff J. Soft tissue sarcoma of the extremity. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(1): 3-6.
58. Holtta P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Hovi L. Agenesis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer* 2005; 103(1): 181-190.
59. Horn B, Reiss U, Matthay K, McMillan A, Cowan M. Veno-occlusive disease of the liver in children with solid tumors undergoing autologous hematopoietic progenitor cell transplantation: a high incidence in patients with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(5): 409-415.
60. Horowitz ME, Kinsella TJ, Wexler LH, Belasco J, Triche T, Tsokos M et al. Total-body irradiation and autologous bone marrow transplant in the treatment of high-risk Ewing's sarcoma and rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(10): 1911-1918.
61. Hotte SJ, Smith AM, Bramwell VHC, Howson-Jan K. High-dose chemotherapy followed by peripheral and/or bone marrow stem cell transplant in patients with advanced sarcoma: experience of a Canadian centre. *Sarcoma* 2004; 8(2-3): 63-69.
62. Höffken K, Kath R, Fricke HJ, Blumenstengel K, Vogel W, Sayer HG. Hochdosischemotherapie bei soliden Tumoren. *Med Klin* 1997; 92(7): 410-414.
63. Hölttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Peltola J, Alaluusua S. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation: dental root development after SCT. *Cancer* 2005; 103(7): 1484-1493.
64. Irle C. Massive chemotherapy of solid tumors with bone marrow transplantation [Französisch]. *Med Hyg* 1989; 47(1816): 3377-3382.
65. Issels R. Knochentumoren und Weichteilsarkome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2004. URL: http://tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/855_Manual_Knochentumoren.pdf.
66. Issels RD. Soft tissue sarcomas: what is currently being done. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 471-474.
67. Jamil A, Bayoumy M, Termuhlen AM, Wrona S. Pediatric autologous stem cell transplantation: a comparison between peripheral blood stem cell and bone marrow. *Int Pediatr* 2004; 19(1): 28-33.
68. Kabickova E. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors [Tschechisch]. *Klin Onkol* 2003; 16(Suppl 1): 119-121.
69. Kaizer H, Chow HS. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) in the treatment of cancer. *Cancer Invest* 1984; 2(3): 203-213.

70. Kasper B, Ho AD, Egerer G. Is there an indication for high-dose chemotherapy in the treatment of bone and soft-tissue sarcoma? *Oncology* 2005; 68(2-3): 115-121.
71. Kavan P, Koutecky J. Current results with myeloablative therapy followed by hematopoietic stem cell rescue in pediatric solid tumors [Tschechisch]. *Klin Onkol* 1997; 10(4): 106-109.
72. Kinsella TJ, Sindelar WF, Lack E, Glatstein E, Rosenberg SA. Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1988; 6(1): 18-25.
73. Kinsella TJ, Miser JS, Triche TJ, Horvath K, Glatstein E. Treatment of high-risk sarcomas in children and young adults: analysis of local control using intensive combined modality therapy. *NCI Monogr* 1988; (6): 291-296.
74. Kletzel M, Kim AR. Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors. *Cancer Treat Res* 1997; 77: 333-356.
75. Kletzel M, Longino R, Rademaker AW, Danner-Koptik KE, Olszewski M, Morgan ER. Peripheral blood stem cell transplantation in young children: experience with harvesting, mobilization and engraftment. *Pediatr Transplant* 1998; 2(3): 191-196.
76. Kletzel M, Hewlett B. Pediatric transplantation: results in solid tumors. *Curr Hematol Rep* 2005; 4(4): 260-269.
77. Klingebiel T, Handgretinger R, Niethammer D. Autologe Knochenmarktransplantation. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21(Suppl 3): 42-45.
78. Klingebiel T, Dopfer R, Handgretinger R, Niethammer D. Indikation zur autologen Knochenmarktransplantation in der Pädiatrischen Onkologie: Ergebnisse der 5. Expertentagung der Kind-Philipp-Stiftung, Reisenburg, November 1988. *Klin Padiatr* 1989; 201(4): 304-310.
79. Koscielniak E, Rodary C, Flamant F, Carli M, Treuner J, Pinkerton CR et al. Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20(3): 209-214.
80. Koscielniak E. Soft tissue sarcoma in children. Diagnosis and therapeutic modalities. *Adv Clin Exp Med* 2001; 10(1): 3-8.
81. Koscielniak E. The role of high dose therapy (HDC) with stem cell rescue in the treatment of high-risk rhabdomyosarcoma. *Riv Ital Pediatr* 1999; 25(3 Suppl): 106-108.
82. Koscielniak E. Therapie der Weichteilsarkome: mehr Fragen offen als beantwortet? *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(5-6): 176-179.
83. Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. *Paediatr Drugs* 2002; 4(1): 21-28.

84. Kushner BH, Kramer K, Meyers PA, Wollner N, Cheung NK. Pilot study of topotecan and high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35(5): 468-474.
85. Ladenstein R, Philip T, Gardner H. Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9(1): 55-69.
86. Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton CR. The role of megatherapy with autologous bone marrow rescue in solid tumours of childhood. *Ann Oncol* 1993; 4(Suppl 1): S45-S58.
87. Lal DR, Su WT, Wolden SL, Loh KC, Modak S, La Quaglia MP. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg* 2005; 40(1): 251-255.
88. Le Corroller AG, Faucher C, Auperin A, Blaise D, Fortanier C, Benhamou E et al. Autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation for adults and children with non-leukaemic malignant disease. *Pharmacoeconomics* 1997; 11(5): 454-463.
89. Liseth K, Abrahamsen JF, Ekanger R, Nesthus I, Sjo MS. Survival after high-dose therapy with autologous stem cell support [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004; 124(10): 1374-1375.
90. Lorenz F, Skotnicki AB. Autotransplantation for solid tumors [Polnisch]. *Przegl Lek* 1999; 56(Suppl 1): 101-107.
91. Mack TM. Sarcomas and other malignancies of soft tissue, retroperitoneum, peritoneum, pleura, heart, mediastinum, and spleen. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 211-244.
92. Mackall CL, Helman LJ. High-dose chemotherapy for rhabdomyosarcoma: where do we go from here. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 266-267.
93. Madero L, Muonz A, Diaz de Heredia A, Martinez A, Badell I, Esquembre C et al. G-CSF after autologous bone marrow transplantation for malignant diseases in children. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(3): 349-351.
94. Maeda M. Late effects of childhood cancer: life-threatening issues. *J Nippon Med Sch* 2008; 75(6): 320-324.
95. Marina NM. Biology and treatment of pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1997; 17: 642-671.
96. Matsuyama T. Autologous bone marrow transplantation for pediatric malignancies [Japanisch]. *Biotherapy* 2000; 14(3): 207-242.
97. Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2): 120-125.
98. Michon J, Schleiermacher G. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. *Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(1-2): 247-259.

99. Mimeault M, Batra SK. Targeting of cancer stem/progenitor cells plus stem cell-based therapies: the ultimate hope for treating and curing aggressive and recurrent cancers. *Panminerva Med* 2008; 50(1): 3-18.
100. Moore AS, Shaw PJ, Hallahan AR, Carter TL, Kilo T, Nivison-Smith I et al. Haemopoietic stem cell transplantation for children in Australia and New Zealand, 1998-2006: a report on behalf of the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry and the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group. *Med J Aust* 2009; 190(3): 121-125.
101. Nenadov Beck M, Meresse V, Hartmann O, Gaultier C. Long-term pulmonary sequelae after autologous bone marrow transplantation in children without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16(6): 771-775.
102. Nieboer P, De Vries EGE, Mulder NH, Van der Graaf WTA. Relevance of high-dose chemotherapy in solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 210-225.
103. Nieto Y, Shpall EJ. Autologous stem-cell transplantation for solid tumors in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(5): 939-968.
104. Nieto Y, Aldaz A, Rifon J, Perez-Calvo J, Zafra A, Zufia L et al. Phase I and pharmacokinetic study of gemcitabine administered at fixed-dose rate, combined with docetaxel/melphalan/carboplatin, with autologous hematopoietic progenitor-cell support, in patients with advanced refractory tumors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13(11): 1324-1337.
105. Nieto Y, Jones RB, Shpall EJ. Stem-cell transplantation for the treatment of advanced solid tumors. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26(1-2): 31-56.
106. Notteghem P, Soler C, Dellatolas G, Kieffer-Renaux V, Valteau-Couanet D, Raimondo G et al. Neuropsychological outcome in long-term survivors of a childhood extracranial solid tumor who have undergone autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(7): 599-606.
107. Oeffinger KC, Nathan PC, Kremer LCM. Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow up of survivors. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(1): 251-273.
108. Ohira M. Autologous bone marrow transplantation in pediatric cancer [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990; 17(12): 2299-2306.
109. Ozkaynak MF, Sahdev I, Gross TG, Levine JE, Cheerva AC, Richards MK et al. A pilot study of addition of amifostine to melphalan, carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cell transplantation in pediatric solid tumors-A pediatric blood and marrow transplant consortium study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(3): 204-209.
110. Pasetto LM, Basso U, Brandes AA. Improved tolerability of chemotherapy in soft tissue sarcomas: old and new strategies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3(2): 167-178.

111. Patel S, Benjamin RS. Standard and high dose chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 2): S81-S83.
112. Patel SR, Benjamin RS. The role of chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 1994; 1(6): 599-605.
113. Pedrazzoli P, Ledermann JA, Lotz JP, Leyvraz S, Aglietta M, Rosti G et al. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1479-1488.
114. Philip T, Bouffet E, Biron P. High-dose chemotherapy and bone marrow autograft in solid tumors and non-leukemic lymphomas in pediatrics. *Ann Pediatr (Paris)* 1984; 31(9): 745-752.
115. Pick TE. Autologous bone marrow transplantation in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8(4): 311-337.
116. Pico JL, Ibrahim A, Castagna L, Bourhis JH, Chazard M, Maraninchi D et al. Escalating high-dose carboplatin and autologous bone marrow transplantation in solid tumors. *Oncology* 1993; 50(Suppl 2): 47-52.
117. Pinkerton CR. Intensive chemotherapy with stem cell support-experience in pediatric solid tumours. *Bull Cancer* 1995; 82(Suppl 1): 61S-65S.
118. Pinkerton CR. Megatherapy for soft tissue sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 3): 120-122.
119. Pinkerton CR, Groot-Loonen J, Barrett A, Meller ST, Tait D, Ashley S et al. Rapid VAC high dose melphalan regimen, a novel chemotherapy approach in childhood soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 1991; 64(2): 381-385.
120. Pinkerton R, Philip T, Bouffet E, Lashford L, Kemshead J. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Clin Haematol* 1986; 15(1): 187-203.
121. Pinkerton R, Philip T. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Haematol Blood Transfus* 1987; 31: 92-96.
122. Pohar-Marinsek Z, Anzic J, Jereb B. Evolving strategies in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma: Slovenian experience. *Radiology and Oncology* 2001; 35(4): 259-266.
123. Radeva JI, VanScoyoc E, Smith FO, Curtis LH, Breitfeld PP. National estimates of the use of hematopoietic stem-cell transplantation in children with cancer in the United States. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(5): 397-404.
124. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(4): 215-220.

125. Rapidis AD. Sarcomas of the head and neck in adult patients: current concepts and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8(8): 1271-1297.
126. Ray-Coquard I, Biron P, Blay JY. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcomas of adults [Französisch]. *Bull Cancer* 2001; 88(9): 858-862.
127. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, Dorken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27(5): 525-529.
128. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 157-167.
129. Reichardt P, Verweij J, Crowther D. Should high-dose chemotherapy be used in the treatment of soft tissue sarcoma? *Eur J Cancer* 1997; 33(9): 1351-1360.
130. Rodenhuis S, De Vries EG. High-dose chemotherapy with stem cell support for solid tumors in adults [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(14): 731-738.
131. Roman-Unfer S, Bitran JD. High-dose chemotherapy for malignancies: a review. *Compr Ther* 1996; 22: 107-120.
132. Rosman IS, Lloyd BM, Hayashi RJ, Bayliss SJ. Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(4): 575-578.
133. Rosti G, Ferrante P, Ledermann J, Leyvraz S, Ladenstein R, Koscileniak E et al. High-dose chemotherapy for solid tumors: results of the EBMT. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 129-140.
134. Rzepecki P, Sarosiek T, Szczylik C. Autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with germ cell tumors and soft tissue sarcomas [Polnisch]. *Wspolczesna Onkol* 2006; 10(1): 7-12.
135. Rzepecki P, Sarosiek T, Deptala A, Szczylik C. Autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with certain solid tumors [Polnisch]. *Acta Haematol Pol* 2006; 37(2): 159-166.
136. Salutari P, Sica S, Laurenti L, Leone F, Chiusolo P, Piccirillo N et al. Incidence of sepsis after peripheral blood progenitor cells transplantation: analysis of 86 consecutive hematological patients. *Leuk Lymphoma* 1998; 30(1-2): 193-197.
137. Sanchez-Garcia I, Vicente-Duenas C, Cobaleda C. The theoretical basis of cancer-stem-cell-based therapeutics of cancer: can it be put into practice? *Bioessays* 2007; 29(12): 1269-1280.
138. Santana VM, Schell MJ, Williams R, Bowman LC, Thompson EI, Brenner MK et al. Escalating sequential high-dose carboplatin and etoposide with autologous marrow support in children with relapsed solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10(5): 457-462.

139. Sauer H. Adjuvante Chemotherapie bei lokoregional begrenzten Weichteilsarkomen und palliative Chemotherapie bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 87(34): 1066-1071.
140. Sauer M, Gruhn B, Fuchs D, Altermann W, Zintl F. Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschliessender Stammzellrescue. *Klin Padiatr* 1998; 210(3): 102-105.
141. Savasan S, Abella EM. Current issues in pediatric stem cell transplantation. *Clin Lab Med* 2005; 25(3): 519-540.
142. Savolainen H, Lautenschlager I, Piiparinen H, Saarinen-Pihkala U, Hovi L, Vettenranta K. Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(6): 820-825.
143. Sawyer M, Bramwell V. The treatment of distant metastases in soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9(4): 389-400.
144. Schimmer AD, Dranitsaris G, Ali V, Falconer M, Keating A. The autologous blood and marrow transplant long-term follow-up clinic: a model of care for following and treating survivors of autotransplant. *Support Care Cancer* 2002; 10(3): 247-252.
145. Schulz G, Frisch J, Greifenberg B, Nicolay U, Oster W. New therapeutic modalities for the clinical use of rhGM-CSF in patients with malignancies. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(Suppl 1): S19-S26.
146. Schuster MW, Shore TB, Harpel JG, Greenberg J, Jalilizeinali B, Possley S et al. Safety and tolerability of velaferrin (CG53135-05) in patients receiving high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant. *Support Care Cancer* 2008; 16(5): 477-483.
147. Schwella N, Rick O, Meyer O, Löffel J, Schleicher J, Serke S et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by disease-specific chemotherapy in patients with soft tissue sarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9): 863-868.
148. Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38(2): 393-424.
149. Seynaeve C, Verweij J. High-dose chemotherapy in adult sarcomas: no standard yet. *Semin Oncol* 1999; 26(1): 119-133.
150. Simon A, Besuden M, Vezmar S, Hasan C, Lampe D, Kreutzberg S et al. Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional chemotherapy or autologous stem cell transplants. *Support Care Cancer* 2007; 15(2): 213-220.
151. Spitzer G, Dunphy FR, Bowers CE, Adkins DR. High-dose therapy with stem cell support in solid tumors. *Med Oncol* 1994; 11(2): 53-62.

152. Spruce WE. Bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5(3): 287-294.
153. Stea B, Kinsella TJ, Triche TJ, Horvath K, Glatstein E, Miser JS. Treatment of pelvic sarcomas in adolescents and young adults with intensive combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13(12): 1797-1805.
154. Steinbrenner M, Häfer R, Gruhn B, Müller A, Fuchs D, Hermann J et al. T-cell independent production of salivary secretory IgA after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20(5): 282-288.
155. Sussman N. Maintaining quality of life for seriously III children and young adults. *Prim psychiatry* 2008; 15(7): 21-22.
156. Takaue Y. Mini-transplantation strategy for solid tumors. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 2): 13-14.
157. Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation: 50 years of progress. *Pediatr Transplant* 2002; 6(6): 465-474.
158. Unal E, Yen C, Saiman L, George D, Della-Latta P, Van de Ven C et al. A low incidence of nontuberculous mycobacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(11): 1188-1197.
159. Valteau-Couanet D, Dufour C, Hartmann O. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in treating paediatric malignancies [Französisch]. *Oncologie* 2007; 9(12): 827-831.
160. Van den Berg H. Biology and therapy of solid tumors in childhood. *Update Cancer Ther* 2006; 1(3): 367-383.
161. Van den Berg H. Biology and treatment of malignant solid tumors in childhood. *Update Cancer Ther* 2007; 2(4): 177-191.
162. Vassal G. Has chemotherapy reached its limits in pediatric cancers? *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 564-575.
163. Vaughan WP. Applications of high-dose chemotherapy with bone marrow/stem cell support in solid tumors. *Cancer Control* 2001; 8(6 Suppl 2): 50-52.
164. Verma S, Bramwell V. Dose-intensive chemotherapy in advanced adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2(2): 201-215.
165. Verma S, Younus J, Haynes AE, Stys-Norman D, Blackstein M. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow or stem-cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2008; 15(2): 31-35.

166. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow/stem cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a systematic review. *Cancer* 2008; 112(6): 1197-1205.
167. Watanabe H, Watanabe T, Suzuya H, Wakata Y, Kaneko M, Onishi T et al. Peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor alone and engraftment kinetics following autologous transplantation in children and adolescents with solid tumor. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(7): 661-668.
168. Weaver CH, Schwartzberg LS, Hainsworth J, Greco FA, Li W, Buckner CD et al. Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19(7): 671-678.
169. Weh HJ, Hossfeld DK. Systemic therapy of disseminated soft tissue sarcomas. *Recent Results Cancer Res* 1995; 138: 147-159.
170. Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D, Crist WM, Baker KS. Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 272-276.
171. Willenbacher W, Mumm A, Rütger A, Weis J, Bartsch HH. Somatic risk factors for intermediate and long-term sequelae after hematological stem cell therapy predictive for feasibility of a rehabilitation program. *Onkologie* 1998; 21(3): 217-223.
172. Womer RB. Problems and controversies in the management of childhood sarcomas. *Br Med Bull* 1996; 52(4): 826-843.
173. Womer RB, Pressey JG. Rhabdomyosarcoma and soft tissue sarcoma in childhood. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4): 337-344.
174. Woods WG. Myeloablative therapy followed by stem cell rescue for pediatric solid tumors: A non-transplanter's perspective. *Cancer Res Ther Control* 1999; 9(1-2): 95-99.
175. Yaniv I, Bouffet E, Irle C, Negrier S, Biron P, Favrot M et al. Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7: 35-46.
176. Yaniv I. Lymphokines post autologous peripheral blood stem cell transplantation in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17(1): 9-13.
177. Yaqoob N, Hasan SH. Desmoplastic small round cell tumor. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16(9): 614-616.
178. Young MM, Kinsella TJ, Miser JS, Triche TJ, Glaubiger DL, Steinberg SM et al. Treatment of sarcomas of the chest wall using intensive combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16(1): 49-57.

Ausschlussgrund A1

1. Ekert H, Ellis WM, Waters KD, Tauro GP. Autologous bone marrow rescue in the treatment of advanced tumors of childhood. *Cancer* 1982; 49(3): 603-609.
2. Kaizer H, Wharam MD, Johnson RJ, Economou JG, Shin HS, Santos GW et al. Requirements for the successful application of autologous bone marrow transplantation in the treatment of selected malignancies. *Haematol Blood Transfus* 1980; 25: 285-296.
3. Kasper B, Ho AD, Egerer G. Dose-intensive chemotherapy with stem cell support as a treatment strategy for bone and soft-tissue sarcomas. *Curr Stem Cell Res Ther* 2006; 1(1): 29-35.
4. Kasper B, Lehnert T, Bernd L, Mechttersheimer G, Goldschmidt H, Ho AD et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for bone and soft-tissue sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(1): 37-41.
5. Mesia R, Sola C, Mendoza L, Tabernero JM, Brunet J, Maroto P et al. High dose chemotherapy in autologous bone marrow transplantation in lymphomas and solid metastatic tumors [Spanisch]. *Neoplasia* 1995; 12(2): 43-50.
6. Michailov G, Avramova B. Autologous transplantation of hemopoietic cells by solid tumors: clinical experience of transplantation unit, hospital for treatment of children's oncohaematological diseases, Sofia 1997-2001 [Bulgarisch]. *Pediatriya* 2001; 41(3): 30-34.
7. Ohira M, Shibata T, Ise T. Autologous bone marrow transplantation in solid tumors in children [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1983; 10(6): 1428-1437.
8. Pohar-Marinsek Z, Anzic J, Jereb B. Twenty-three years of experience in the management of childhood rhabdomyosarcoma in Slovenia. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40(2): 118-119.
9. Shen BJ. Human umbilical cord blood transplantation in 4 cases with advanced solid tumors [Chinesisch]. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1993; 15(3): 152-154.

Ausschlussgrund A2

1. Blay JY, Bouhour D, Brunat-Mentigny M, Rivoire M, Philip I, Philip T et al. High-dose chemotherapy (VIC) and bone marrow support in advanced sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(Suppl 1): S55.
2. Chauvin F, Ladenstein R, Lasset C, Pinzani V, Abdelbost Z, Bartolomucci A et al. European Bone Marrow Registry in solid tumors: 7 years of experience. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 2): 157.
3. Fetscher S, Kiani A, Kanz L, Brugger W, Lange W, Mertelsmann R. Neo-adjuvant high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation for inoperable relapse of nuchal liposarcoma resistant to standard-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 1996; 7(8): 871.
4. Graham-Pole J. Pediatric malignancies workshop: section on sarcomas and PNETs. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(Suppl 1): S247-S252.
5. He FX, Fan SH, Ge LZ. Combination therapy in the prevention of postoperative recurrence of soft tissue sarcomas: field-in-field radiotherapy and high dose cisplatin-hydration chemotherapy [Chinesisch]. *Chinese Journal of Radiation Oncology* 1999; 8(4): 219-221.
6. Katzenstein HM, Kletzel M, Reynolds M, Superina R, Gonzalez-Crussi F. Metastatic malignant rhabdoid tumor of the liver treated with tandem high-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell rescue. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40(3): 199-201.
7. Vadhan Raj S, Patel S, Broxmeyer HF, Bueso Ramos C, Reddy SP, Papadopolous N et al. Phase I-II investigation of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) in patients with sarcoma receiving high dose chemotherapy (CT) with adriamycin (A) and ifosfamide (I). *Blood* 1996; 88(10 Suppl Pt 1): 448a.

Anhang C: Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten

1. Bone-marrow autotransplantation in man: report of an international cooperative study. *Lancet* 1986; 2(8513): 960-962.
2. Admiraal R, Van der Paardt M, Kobes J, Kremer LCM, Bisogno G, Merks JHM. High dose chemotherapy for children with stage IV rhabdomyosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD006669.
3. Antman K, Eder JP, Frei E. High-dose chemotherapy with bone marrow support for solid tumors. *Important Adv Oncol* 1987: 221-235.
4. Antman KH. New biology and therapies in soft tissue sarcomas. *Biomed Pharmacother* 2001; 55(9-10): 553-557.
5. Atra A, Pinkerton R. Autologous stem cell transplantation in solid tumours of childhood. *Ann Med* 1996; 28(2): 159-164.
6. Atra A, Pinkerton R. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcoma in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 191-196.
7. Banna GL, Simonelli M, Santoro A. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of solid tumors in adults: a critical review. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007; 2(1): 65-82.
8. Barfield RC, Kasow KA, Hale GA. Advances in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(10): 1533-1539.
9. Bickert BM. Treatment of common childhood malignancies. *J Pharm Pract* 2002; 15(1): 42-51.
10. Casado Herraiz A, Moreno Anton F. Chemotherapy of soft tissue sarcomas. *Rev Cancer* 2004; 18(6): 316-329.
11. Chen AR. High-dose therapy with stem cell rescue for pediatric solid tumors: rationale and results. *Pediatr Transplant* 1999; 3(Suppl 1): 78-86.
12. Childs RW. Evolving trends in hematopoietic cell transplantation for solid tumors: tempering enthusiasm with clinical reality. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 543-544.
13. Chuman H. Evidence-based chemotherapy for patients with bone and soft part sarcoma [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27(2): 192-202.
14. Corbett RP. Childhood solid tumours occurring in adolescents and young adults. *Cancer Forum* 2009; 33(1): 13-17.
15. Couzin J. In their prime, and dying of cancer. *Science* 2007; 317(5842): 1160-1162.

16. Dallorso S, Manzitti C, Morreale G, Faraci M. High dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in poor risk solid tumors of childhood. *Haematologica* 2000; 85(11 Suppl): 66-70.
17. De Terlizzi M, Philip T, Toma MG, Colella R, Ceci A. Massive therapy and transplant of autologous bone marrow in childhood lymphomas and solid tumors: state of art and future perspectives [Italienisch]. *Pediatr Med Chir* 1988; 10(4): 359-364.
18. De Vries EG, De Graaf H, Boonstra A, Van der Graaf WT, Mulder NH. High-dose chemotherapy with stem cell reinfusion and growth factor support for solid tumors. *Stem Cells* 1995; 13(6): 597-606.
19. Devalck C, Ferster A, De Laet MH, Nafa S, Bujan W, Azzi N et al. Autologous bone marrow graft in solid tumors in childhood [Französisch]. *Rev Med Brux* 1992; 13(6): 201-206.
20. Dicke KA, Jagannath S, Spitzer G, Poynton C, Zander A, Vellekoop L et al. The role of autologous bone marrow transplantation in various malignancies. *Semin Hematol* 1984; 21(2): 109-122.
21. Dicke KA, Spitzer G. Evaluation of the use of high-dose cytoreduction with autologous marrow rescue in various malignancies. *Transplantation* 1986; 41(1): 4-20.
22. Dileo P, Demetri GD. Update on new diagnostic and therapeutic approaches for sarcomas. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(10): 781-791.
23. Ek ETH, Choong PFM. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for pediatric bone and soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(2): 225-237.
24. Elias AD. High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: dose response and survival. *Semin Oncol* 1998; 25(2 Suppl 4): 19-23.
25. Endo M, Tanosaki R. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation in children with high-risk solid tumor [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(12): 1762-1770.
26. Fizazi K, Cojean I, Le Cesne A, Kayitalire L, Le Chevalier T, Tursz T et al. Soft tissue sarcomas: general review [Französisch]. *Bull Cancer* 1994; 81(10): 835-852.
27. Gadner H. Is there evidence-based benefit of autologous stem cell transplantation in children with solid tumors? *Onkologie* 2002; 25(3): 278-281.
28. Gentet JC, Plouvier E, Coze C. Bone marrow autograft and cancer in children [Französisch]. *Rev Prat* 1993; 43(17): 2213-2217.
29. Goto T, Kosaku H, Kobayashi H, Hozumi T, Kondo T. Soft tissue sarcoma: postoperative chemotherapy [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31(9): 1324-1330.

30. Gratwohl A, Schmid O, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(10): 855-875.
31. Gratwohl A. Overview of transplant activity in Europe. *Hematol J* 2004; 5(Suppl 3): S29-S33.
32. Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 653-660.
33. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39(2): 71-87.
34. Gratwohl A. Activity survey and historical perspective of autologous stem cell transplantation in Europe. *Semin Hematol* 2007; 44(4): 220-226.
35. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(5): 835-846.
36. Harmon DC. Advances in chemotherapeutic treatments for bone and soft tissue sarcomas. *Curr Opin Orthop* 2001; 12(6): 499-504.
37. Herzog CE. Sarcomas in adolescents and young adults: a summary of a recent symposium. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4): 177-178.
38. Hoekstra HJ, Schraffordt KH, Oldhoff J. Soft tissue sarcoma of the extremity. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(1): 3-6.
39. Höffken K, Kath R, Fricke HJ, Blumenstengel K, Vogel W, Sayer HG. Hochdosischemotherapie bei soliden Tumoren. *Med Klin* 1997; 92(7): 410-414.
40. Irle C. Massive chemotherapy of solid tumors with bone marrow transplantation [Französisch]. *Med Hyg* 1989; 47(1816): 3377-3382.
41. Issels R. Knochentumoren und Weichteilsarkome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2004. URL: http://tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/855_Manual_Knochentumoren.pdf.
42. Issels RD. Soft tissue sarcomas: what is currently being done. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 471-474.
43. Kaizer H, Chow HS. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) in the treatment of cancer. *Cancer Invest* 1984; 2(3): 203-213.
44. Kasper B, Ho AD, Egerer G. Is there an indication for high-dose chemotherapy in the treatment of bone and soft-tissue sarcoma? *Oncology* 2005; 68(2-3): 115-121.

45. Kavan P, Koutecky J. Current results with myeloablative therapy followed by hematopoietic stem cell rescue in pediatric solid tumors [Tschechisch]. *Klin Onkol* 1997; 10(4): 106-109.
46. Kletzel M, Kim AR. Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors. *Cancer Treat Res* 1997; 77: 333-356.
47. Kletzel M, Hewlett B. Pediatric transplantation: results in solid tumors. *Curr Hematol Rep* 2005; 4(4): 260-269.
48. Klingebiel T, Dopfer R, Handgretinger R, Niethammer D. Indikation zur autologen Knochenmarktransplantation in der Pädiatrischen Onkologie: Ergebnisse der 5. Expertentagung der Kind-Philipp-Stiftung, Reisenburg, November 1988. *Klin Padiatr* 1989; 201(4): 304-310.
49. Klingebiel T, Handgretinger R, Niethammer D. Autologe Knochenmarktransplantation. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21(Suppl 3): 42-45.
50. Koscielniak E. The role of high dose therapy (HDC) with stem cell rescue in the treatment of high-risk rhabdomyosarcoma. *Riv Ital Peditr* 1999; 25(3 Suppl): 106-108.
51. Koscielniak E. Soft tissue sarcoma in children. Diagnosis and therapeutic modalities. *Adv Clin Exp Med* 2001; 10(1): 3-8.
52. Koscielniak E. Therapie der Weichteilsarkome: mehr Fragen offen als beantwortet? *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(5-6): 176-179.
53. Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. *Paediatr Drugs* 2002; 4(1): 21-28.
54. Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton CR. The role of megatherapy with autologous bone marrow rescue in solid tumours of childhood. *Ann Oncol* 1993; 4(Suppl 1): S45-S58.
55. Ladenstein R, Philip T, Gardner H. Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children. *Curr Opin Peditr* 1997; 9(1): 55-69.
56. Lorenz F, Skotnicki AB. Autotransplantation for solid tumors [Polnisch]. *Przegl Lek* 1999; 56(Suppl 1): 101-107.
57. Mack TM. Sarcomas and other malignancies of soft tissue, retroperitoneum, peritoneum, pleura, heart, mediastinum, and spleen. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 211-244.
58. Mackall CL, Helman LJ. High-dose chemotherapy for rhabdomyosarcoma: where do we go from here. *J Peditr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 266-267.
59. Maeda M. Late effects of childhood cancer: life-threatening issues. *J Nippon Med Sch* 2008; 75(6): 320-324.
60. Marina NM. Biology and treatment of pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1997; 17: 642-671.

61. Matsuyama T. Autologous bone marrow transplantation for pediatric malignancies [Japanisch]. *Biotherapy* 2000; 14(3): 207-242.
62. Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2): 120-125.
63. Michon J, Schleiermacher G. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. *Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(1-2): 247-259.
64. Mimeault M, Batra SK. Targeting of cancer stem/progenitor cells plus stem cell-based therapies: the ultimate hope for treating and curing aggressive and recurrent cancers. *Panminerva Med* 2008; 50(1): 3-18.
65. Nieboer P, De Vries EGE, Mulder NH, Van der Graaf WTA. Relevance of high-dose chemotherapy in solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(3): 210-225.
66. Nieto Y, Shpall EJ. Autologous stem-cell transplantation for solid tumors in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(5): 939-968.
67. Nieto Y, Jones RB, Shpall EJ. Stem-cell transplantation for the treatment of advanced solid tumors. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 26(1-2): 31-56.
68. Oeffinger KC, Nathan PC, Kremer LCM. Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow up of survivors. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(1): 251-273.
69. Pasetto LM, Basso U, Brandes AA. Improved tolerability of chemotherapy in soft tissue sarcomas: old and new strategies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3(2): 167-178.
70. Patel S, Benjamin RS. Standard and high dose chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 2): S81-S83.
71. Patel SR, Benjamin RS. The role of chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 1994; 1(6): 599-605.
72. Pedrazzoli P, Ledermann JA, Lotz JP, Leyvraz S, Aglietta M, Rosti G et al. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1479-1488.
73. Philip T, Bouffet E, Biron P. High-dose chemotherapy and bone marrow autograft in solid tumors and non-leukemic lymphomas in pediatrics. *Ann Pediatr (Paris)* 1984; 31(9): 745-752.
74. Pick TE. Autologous bone marrow transplantation in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8(4): 311-337.
75. Pinkerton CR. Intensive chemotherapy with stem cell support-experience in pediatric solid tumours. *Bull Cancer* 1995; 82(Suppl 1): 61S-65S.
76. Pinkerton R, Philip T, Bouffet E, Lashford L, Kemshead J. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Clin Haematol* 1986; 15(1): 187-203.

77. Pinkerton R, Philip T. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Haematol Blood Transfus* 1987; 31: 92-96.
78. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(4): 215-220.
79. Ray-Coquard I, Biron P, Blay JY. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcomas of adults [Französisch]. *Bull Cancer* 2001; 88(9): 858-862.
80. Reichardt P, Verweij J, Crowther D. Should high-dose chemotherapy be used in the treatment of soft tissue sarcoma? *Eur J Cancer* 1997; 33(9): 1351-1360.
81. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 157-167.
82. Rodenhuis S, De Vries EG. High-dose chemotherapy with stem cell support for solid tumors in adults [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(14): 731-738.
83. Roman-Unfer S, Bitran JD. High-dose chemotherapy for malignancies: a review. *Compr Ther* 1996; 22(2): 107-120.
84. Rosenberg SA. Treatment of soft tissue and bone sarcomas: review of studies at the National Cancer Institute. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981; (56): 241-244.
85. Rosti G, Ferrante P, Ledermann J, Leyvraz S, Ladenstein R, Koscileniak E et al. High-dose chemotherapy for solid tumors: results of the EBMT. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 129-140.
86. Rzepecki P, Sarosiek T, Deptala A, Szczylik C. Autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with certain solid tumors [Polnisch]. *Acta Haematol Pol* 2006; 37(2): 159-166.
87. Rzepecki P, Sarosiek T, Szczylik C. Autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with germ cell tumors and soft tissue sarcomas [Polnisch]. *Wspolczesna Onkol* 2006; 10(1): 7-12.
88. Sanchez-Garcia I, Vicente-Duenas C, Cobaleda C. The theoretical basis of cancer-stem-cell-based therapeutics of cancer: can it be put into practice? *Bioessays* 2007; 29(12): 1269-1280.
89. Sauer H. Adjuvante Chemotherapie bei lokoregional begrenzten Weichteilsarkomen und palliative Chemotherapie bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998; 87(34): 1066-1071.
90. Sauer M, Gruhn B, Fuchs D, Altermann W, Zintl F. Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschliessender Stammzellrescue. *Klin Padiatr* 1998; 210(3): 102-105.

91. Savasan S, Abella EM. Current issues in pediatric stem cell transplantation. *Clin Lab Med* 2005; 25(3): 519-540.
92. Sawyer M, Bramwell V. The treatment of distant metastases in soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9(4): 389-400.
93. Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38(2): 393-424.
94. Spitzer G, Dunphy FR, Bowers CE, Adkins DR. High-dose therapy with stem cell support in solid tumors. *Med Oncol* 1994; 11(2): 53-62.
95. Spruce WE. Bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5(3): 287-294.
96. Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation: 50 years of progress. *Pediatr Transplant* 2002; 6(6): 465-474.
97. Valteau-Couanet D, Dufour C, Hartmann O. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in treating paediatric malignancies [Französisch]. *Oncologie* 2007; 9(12): 827-831.
98. Van den Berg H. Biology and therapy of solid tumors in childhood. *Update Cancer Ther* 2006; 1(3): 367-383.
99. Van den Berg H. Biology and treatment of malignant solid tumors in childhood. *Update Cancer Ther* 2007; 2(4): 177-191.
100. Vassal G. Has chemotherapy reached its limits in pediatric cancers? *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 564-575.
101. Vaughan WP. Applications of high-dose chemotherapy with bone marrow/stem cell support in solid tumors. *Cancer Control* 2001; 8(6 Suppl 2): 50-52.
102. Verma S, Bramwell V. Dose-intensive chemotherapy in advanced adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2(2): 201-215.
103. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow/stem cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a systematic review. *Cancer* 2008; 112(6): 1197-1205.
104. Verma S, Younus J, Haynes AE, Stys-Norman D, Blackstein M. Dose-intensive chemotherapy with growth factor or autologous bone marrow or stem-cell transplant support in first-line treatment of advanced or metastatic adult soft tissue sarcoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2008; 15(2): 31-35.
105. Weh HJ, Hossfeld DK. Systemic therapy of disseminated soft tissue sarcomas. *Recent Results Cancer Res* 1995; 138: 147-159.

106. Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D, Crist WM, Baker KS. Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 272-276.
107. Womer RB. Problems and controversies in the management of childhood sarcomas. *Br Med Bull* 1996; 52(4): 826-843.
108. Womer RB, Pressey JG. Rhabdomyosarcoma and soft tissue sarcoma in childhood. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4): 337-344.
109. Woods WG. Myeloablative therapy followed by stem cell rescue for pediatric solid tumors: A non-transplanter's perspective. *Cancer Res Ther Control* 1999; 9(1-2): 95-99.
110. Yaniv I, Bouffet E, Irle C, Negrier S, Biron P, Favrot M et al. Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7(1): 35-46.
111. Yaniv I. Lymphokines post autologous peripheral blood stem cell transplantation in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17(1): 9-13.
112. Yaqoob N, Hasan SH. Desmoplastic small round cell tumor. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16(9): 614-616.
113. Yin X, Zhang H, Wu T, Yan Y, Bu H. Treatment for leiomyosarcoma and leiomyoma in children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007665.

Anhang D: Einschluss / Ausschluss von Diagnosen

Eingeschlossene Diagnosen in Orientierung an die als maligne bezeichneten Weichgewebetumoren der *WHO classification of soft tissue tumours* [5].

Tabelle 26: Eingeschlossene Diagnosen

Diagnose	Kommentar
Alveolar soft part sarcoma	Nicht identifiziert
Anaplastic soft tissue sarcoma	
Angiosarcoma	
– Angiosarcoma of soft tissue	
– Haemangiosarcoma	
– Haemangiopericytoma	
– Lymphangiosarcoma	
Clear cell myomelanocytic tumour	Nicht identifiziert
Clear cell sarcoma of soft tissue	Nicht identifiziert
Desmoplastic small round cell tumour	
Epithelioid sarcoma	Nicht identifiziert
Fibrosarcoma	
– Adult fibrosarcoma	
– Myxofibrosarcoma	
– Low grade fibromyxoid sarcoma; hyalinizing spindle cell tumour	
– Sclerosing epithelioid fibrosarcoma	
Fibromyxoid sarcoma	
Epithelioid haemangioendothelioma	Nicht identifiziert
Intimal sarcoma	Nicht identifiziert
Leiomyosarcoma	
– Leiomyosarcoma (excluding skin)	

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Eingeschlossene Diagnosen (Fortsetzung)

Diagnose	Kommentar
Liposarcoma – Dedifferentiated liposarcoma – Myxoid liposarcoma – Round cell liposarcoma – Pleomorphic liposarcoma – Mixed-type liposarcoma – Liposarcoma, not otherwise specified	
Mesenchymal sarcoma	
Malignant glomus tumour	Nicht identifiziert
Malignant fibrous histiocytoma	Andere Bezeichnungen für die Diagnose, die nicht in der WHO-Klassifikation stehen:
– Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma; undifferentiated pleomorphic sarcoma	– Undifferentiated pleomorphic sarcoma
– Giant cell malignant fibrous histiocytoma; undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells	– Spindle cell sarcoma
– Inflammatory malignant fibrous histiocytoma; undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation	
– Undifferentiated pleomorphic sarcoma	
– Spindle cell sarcoma	
Malignant haemangiopericytoma	
Malignant mesenchymoma	
Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa)	Nicht identifiziert
Rhabdoid sarcoma	Renale und zerebrale Rhabdoid-Sarkome wurden ausgeschlossen.
– Extra-renal rhabdoid tumour	
Rhabdomyosarcoma	Die Subdiagnose Undifferentiated rhabdomyosarcoma wurde in den Studien identifiziert, steht jedoch nicht in der WHO-Klassifikation.
– Embryonal rhabdomyosarcoma (including spindle cell, botryoid, anaplastic)	
– Alveolar rhabdomyosarcoma (including solid, anaplastic)	
– Pleomorphic rhabdomyosarcoma	
– Undifferentiated rhabdomyosarcoma	

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Eingeschlossene Diagnosen (Fortsetzung)

Diagnose	Kommentar
Synovial sarcoma	
Unclassified Sarcoma	
Undifferentiated Sarcoma	

Tabelle 27: Ausgeschlossene Diagnosen

Diagnosen	Kommentar
Atypical teratoid / rhabdoid tumours	WHO-Klassifikation für Tumoren des Zentralen Nervensystems extraskellettale Formen sind schwer abzugrenzen
Chondrosarcoma	
– Mesenchymal chondrosarcoma – Extraskelletal myxoid chondrosarcoma (“chordoid type”)	
Clear cell sarcoma of the kidney	WHO-Klassifikation für Tumoren der Harnwege und männlichen Geschlechtsorgane
Dermatofibrosarcoma protuberance	WHO-Klassifikation für Tumoren der Haut
Endometrial stroma sarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren der Brust und weiblichen Geschlechtsorgane
Ewing family of tumours	extraskellettale Formen sind schwer abzugrenzen; Ewing-Sarkom-Gruppe ist eine Entität
– Ewing sarcoma	
– Skeletal Ewing's sarcoma	
– Extraskelletal Ewing sarcoma	
– Peripheral primitive neuroectodermal tumour (pPNET)	
– Extraskelletal peripheral primitive neuroectodermal tumour (pPNET) – Askin tumour	
Extragenital germ cell sarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren der Harnwege und männlichen Geschlechtsorgane; WHO-Klassifikation für Tumoren der Brust und weiblichen Geschlechtsorgane
Follicular dendritic cell sarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes
Ganglioneuroblastoma	WHO-Klassifikation für Tumoren des Nervensystems
Gastrointestinal stromal tumor	WHO-Klassifikation für Tumoren des Verdauungstraktes
Giant cell fibroblastoma	WHO-Klassifikation für Tumoren der Haut
Giant cell tumour of bone	WHO-Klassifikation für Knochentumoren
Histiocytic sarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes
Interdigitating dendritic cell sarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes
Interdigitating reticulum cell sarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes
Kaposi's sarcoma	intermediäre Malignität (selten metastasierend)
Lymphoblastic lymphosarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausgeschlossene Diagnosen (Fortsetzung)

Diagnosen	Kommentar
Medulloblastoma	WHO-Klassifikation für Tumoren des Zentralen Nervensystems
Myeloid sarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes
Myxosarcoma (cardiac tumour)	WHO-Klassifikation für Tumoren der Lunge, der Pleura, des Thymus und des Herzens
Neuroblastoma (Wilms tumour)	WHO-Klassifikation für Tumoren des Nervensystems
Nephroblastoma	WHO-Klassifikation für Tumoren der Harnwege und männlichen Geschlechtsorgane
Osteosarcoma	extraskellettale Formen sind schwer abzugrenzen
– Extraskelletal osteosarcoma	
Peripheral nerve sheath tumour, malignant (neurofibrosarcoma)	WHO-Klassifikation für Tumoren des Nervensystems
Rhabdoid tumour, renal	WHO-Klassifikation für Tumoren der Harnwege und männlichen Geschlechtsorgane
Rhabdoid tumour, cerebral	WHO-Klassifikation für Tumoren des Zentralen Nervensystems
Schwannoma, malignant	WHO-Klassifikation für Tumoren des Nervensystems
Uterine endometrial stromal sarcoma	WHO-Klassifikation für Tumoren der Brust und der weiblichen Genitalorgane

Anhang E: Autorenkontakte

Tabelle 28: Rundschreiben an Institutionen

Autor	Institution	Ort	Korrespondenz^(a)
Bregni, Marco	Scientific Institute San Raffaele	Milan, Italy	Bregni: "In our institution there are no studies on autologous transplant in STS."
Grosso, Federica	Istituto Nazionale dei Tumori	Milan, Italy	Grosso: "...All these protocols are conducted within the Italian sarcoma Group (ISG) and there is a panel within the group dedicated to this kind of approach. The responsible of the panel is dr Amelia Tienghi (email address: atienghi@libero.it). You'd better contact her to get all the required information..."
Ehninger, Gerhard	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	Berlin, Germany	Keine Antwort
Hale, Gregory	St. Jude Children's Research Hospital	Memphis, Tennessee, USA	Keine Antwort
Kröger, Nicolaus	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Hamburg, Germany	Keine Antwort
Matsubara, Hiroshi	National Cancer Center Hospital	Tokyo, Japan	Matsubara: "I am in agreement with your institutional aim to investigate the benefit of SCT for soft tissue sarcomas. Our Rhabdomyosarcoma's study was completed. If there are necessary data, I offer it."
Meyers, Paul A	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	New York City, New York, USA	Meyers: "I have no additional information to share with you beyond what is in the peer reviewed published medical literature."
Niederwieser, Dietger	EBMT European Group for Blood and Marrow Transplantation	Leipzig, Germany	Keine Antwort
Pedrazzoli, Paolo	Ospedale Niguarda Ca'Granda	Milano, Italy	Keine Antwort
Reichardt, Peter	Universitätsklinikum Charite	Berlin, Germany	Reichardt: „Wir haben eine der größten Studien zur Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation bei Patienten mit <i>Weichteilsarkomen</i> durchgeführt, diese aber nie voll publiziert.“

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Rundschreiben an Institutionen (Fortsetzung)

Autor	Institution	Ort	Korrespondenz^(a)
Schrezenmeier, Hubert	Medizinische Universitätsklinik	Ulm, Germany	Keine Antwort
Storb, Rainer F	Fred Hutchinson Cancer Research Center	Seattle, Washington, USA	Storb: "Other than in a few patients with Ewing sarcoma, we do not perform autologous stem cell transplantations for soft tissue sarcomas."
Tienghi, Amelia 2008-02-12	Italian sarcoma Group (ISG)	Bologna, Italy	Keine Antwort
a: Korrespondenz am 30.01.2008; Antworten darauf bis zum 16.02.2009 eingegangen			

Tabelle 29: Autorenanfragen

Autor	Institution	Ort	Korrespondenz
Blay, Yves	Centre Leon Berard (EBMT STWP European Group for Blood and Marrow Transplantation Solid Tumour Working Party)	Lyon, France	<p><u>Publikation:</u> Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Philip T, Biron P. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. J Clin Oncol 2000; 18: 3643-3650.</p> <p>IQWiG (06.12.2007): You have noticed in your article Blay 2000 that a randomised controlled trial has been initiated. Has this study been completed?</p> <p>Blay (10.01.2008): The study mentioned is almost completed with 220 patients included and over 250 patients scheduled. It will be completed within a year and I will keep you informed.</p>
Davydov, Mikhail Ivanovich	N. N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; Institute of Clinical Oncology	Moscow, Russia	<p><u>Publikation:</u> Ivanova NM, Aliev MD, Shvarova AV, Dzampaev AZ, Mentkevich GL. [Innovation approaches to treatment of children with malignant tumors of the musculoskeletal system]. Vestn Ross Akad Med Nauk 2007; 26-32.</p> <p>IQWiG (08.09.2008): It has been noticed in the article that the 2 year survival of patients soft tissue sarcomas in the test group (63%; 34 patients) treated with high-dose Cyclophosphan–Vepesid–Carboplatin che-motherapy with stem cell support was longer compared to a control group (23%; 69 patients) and that the difference was statistically significant. We translated from Russian to English, however, the characteristics of the patients in both groups and especially the treatment and period of the control group remained unclear. Was the data base a register?</p> <p>Davydov: Keine Antwort.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Autorenanfragen (Fortsetzung)

Autor	Institution	Ort	Korrespondenz
Durnov, Lev Abramovich	N. N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; Institute of Infant Oncology and Hematology	Moscow, Russia	<p><u>Publikation:</u> Ivanova NM, Aliev MD, Shvarova AV, Dzampaev AZ, Mentkevich GL. [Innovation approaches to treatment of children with malignant tumors of the musculoskeletal system]. Vestn Ross Akad Med Nauk 2007; 26-32.</p> <p>IQWiG (08.09.2008): It has been noticed in the article that the 2 year survival of patients soft tissue sarcomas in the test group (63%; 34 patients) treated with high-dose Cyclophosphan–Vepesid–Carboplatin che-motherapy with stem cell support was longer compared to a control group (23%; 69 patients) and that the difference was statistically significant. We translated from Russian to English, however, the characteristics of the patients in both groups and especially the treatment and period of the control group remained unclear. Was the data base a register?</p> <p>Durnov: Keine Antwort.</p>
Egerer, Gerlinde	Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg, Germany	<p><u>Publikation:</u> Kasper B, Dietrich S, Mechtersheimer G, Ho AD, Egerer G. Large Institutional Experience with Dose-Intensive Chemotherapy and Stem Cell Support in the Management of Sarcoma Patients. Oncology 2007; 73: 58-64.</p> <p>IQWiG (19.10.2007): Wenn wir Sie richtig wiedergeben, dann hatten zehn der zwölf Patienten in der Gruppe der Patienten mit dieser kompletten Remission Knochensarkome. Haben Sie für die Patienten mit <i>Weichteilsarkomen</i> eine getrennte Auswertung vorgenommen?</p> <p>Egerer (22.10.2007): Bei der Arbeit Kasper 2007 in press handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung in einem heterogenen Patientenkollektiv. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte eine separate Auswertung der Patienten mit <i>Weichteilsarkomen</i> nicht durchgeführt werden. Wir verweisen auf die Artikel von Schlemmer 2006 und Blay 2000.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Autorenanfragen (Fortsetzung)

Autor	Institution	Ort	Korrespondenz
Issels, Rolf-Dieter	Klinikum der Universität München-Großhadern	München, Germany	<p><u>Publikation:</u> Schlemmer M, Wendtner CM, Falk M, Abdel-Rahman S, Licht T, Baumert J, et al. Efficacy of consolidation high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (HD-ICE) followed by autologous peripheral blood stem cell rescue in chemosensitive patients with metastatic soft tissue sarcomas. <i>Oncology</i> 2006; 71: 32-39.</p> <p>IQWiG (05.12.2007): Für 16 der 55 Patienten Ihrer Arbeit Schlemmer 2006 wird leider keine Diagnose („other“) genannt. Wie waren die einzelnen Patientencharakteristika? Wie ist der Bearbeitungsstand Ihrer geplanten randomisierten Studie („high-dose ifosfamide vs. HD-ICE“)?</p> <p>Issels (14.01.2008): Nach dem 15.02.2008 soll eine Zusammenstellung zur Beantwortung der Fragen begonnen werden.</p> <p>Issels (14.04.2008): Aufgrund der außerordentlichen Arbeitsbelastung durch die Tätigkeit als Kongresspräsidenten des 10. ICHO in München (07.-12.04.08) in München und den sich über mehrere Monate hinziehenden Vorbereitungen war auch die Beantwortung Ihrer Anfrage vom 05.02.08 zur Hochdosis-Chemotherapie bei WTS sowie Ihrer Nachfrage vom 02.04.08 bisher nicht möglich. Von meiner Seite wurde Herr OA Dr. Schlemmer als First author und Herr PD Dr. Straka (Koautor) gemeinsam über Ihre Anfragen informiert. Meines Wissens ist die entsprechende Stellungnahme in Vorbereitung.</p>
Simon, Arne	Universitäts-Kinderklinik Bonn	Bonn, Germany	<p><u>Publikation:</u> Simon A, Besuden M, Vezmar S, Hasan C, Lampe D, Kreutzberg S, et al. Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional chemotherapy or autologous stem cell transplants. <i>Support Care Cancer</i> 2007; 15: 213-220.</p> <p>IQWiG (27.03.2008): Welche Diagnosen hatten die 13 Patienten mit soliden Tumoren? Erhielten alle 13 Patienten eine Hochdosischemotherapie anstelle oder nach einer Chemotherapie mit konventioneller Dosierung? Erhielten alle 13 Patienten eine autologe Stammzelltransplantation? Gibt es Ergebnisse zum Follow-up der patientenrelevanten Endpunkte, Beispiel: Gesamtüberleben? Keine Antwort bis zum 14.08.2008.</p> <p>Simon: Keine Antwort.</p> <p>IQWiG (06.05.2008): Gleiches Schreiben an Prof. Udo Bode, Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn, geschickt.</p> <p>Bode: Keine Antwort.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Autorenanfragen (Fortsetzung)

Autor	Institution	Ort	Korrespondenz
Suita, Sachiyo	Pediatric Surgery, Reproductive and Developmental Medicine Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University	Fukuoka, Japan	<p><u>Publikation:</u> Suita S, Noguchi S, Takamatsu H, Mizote H, Nagasaki A, Inomata Y, et al. Clinical characteristics and the prognosis of rhabdomyosarcoma - A report from the Study Group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu Area, Japan. Eur Journal Pediatr Surg 2005; 15: 409-413.</p> <p>IQWiG (08.09.2008): It has been noticed in your article that the 5 year survival of patients with soft tissue sarcomas in the test group (49.5%) treated with high-dose multi-drug chemotherapy with stem cell support was longer compared to a control group (39.8%) and that the difference was not statistically sig-nificant. Could you specify the characteristics of the patients and the treatment in both groups?</p> <p>Suita: Keine Antwort.</p>

Anhang F: Sprachübersetzungen für 21 Publikationen

Die Sprachübersetzungen für 31 nicht englische und nicht deutsche Artikel wurden intern mithilfe der Fremdsprachenkenntnisse der Mitarbeiter vorgenommen und gegebenenfalls intern durch Mitarbeiter bestätigt, die in der jeweiligen Sprache geübt sind. In 7 Fällen war eine eindeutige Klärung nicht möglich und ein Übersetzungsbüro wurde beauftragt, den Methodenteil, den Ergebnisteil und die Tabellen und Abbildungen zu übersetzen. In den folgenden 2 Tabellen werden diese Artikel vorgestellt, die nicht auf Englisch und nicht auf Deutsch geschrieben sind. Davon wurden 8 Artikel in die Evaluation eingeschlossen (Tabelle 30) und 23 Artikel wurden ausgeschlossen (Tabelle 31).

Tabelle 30: Sprachübersetzung relevanter eingeschlossener Publikationen

Artikel	Sprachen	Kommentare
Alenikova OV, Strongin IuS, Pochetukhin KV. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with high-risk malignant neoformations. [Russisch]. Vopr Onkol 2002; 48: 327-330.	Russisch	Berichtet wurden 3 Patienten mit Transplantation bei RMS, somit handelt es sich um eine relevante Studie.
Drabko K, Choma M, Zaucha-Prazmo A, Wojcik B, Gorczynska E, Kalwak K, et al. Megachemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumours excluding neuroblastoma--experience of Polish paediatric centres. [Polnisch]. Med Wieku Rozwoj 2006; 10: 785-792.	Polnisch	Berichtet wurden 13 Patienten mit Transplantation bei RMS, somit handelt es sich um eine relevante Studie.
Ivanova NM, Aliev MD, Shvarova AV, Dzampaev AZ, Mentkevich GL. Innovation approaches to treatment of children with malignant tumors of the musculoskeletal system. [Russisch]. Vestn Ross Akad Med Nauk 2007; 26-32.	Russisch	Von 34 Patienten mit STS (RMS oder SYN) und Transplantation haben nach 2 Jahren 62 % überlebt. Somit handelt es sich um eine relevante Studie.
Kavan P, Stankova J, Koutecky J, Gajdos P. High-dose chemotherapy with subsequent autologous stem cell transplantation in children and adolescents for high-risk rhabdomyosarcoma. A 3-year survival outcome. [Tschechisch]. Klin Onkol 1997; 10: 148-151.	Tschechisch	Berichtet wurden 14 Patienten mit Transplantation bei RMS, somit handelt es sich um eine relevante Studie.
Mesia R, Sola C, Lopez Pousa A, Mendoza L, Bellet M, Andres L, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in high-grade metastatic sarcomas. [Spanisch]. Rev Clin Esp 1994; 194: 960-965.	Spanisch	Berichtet wurden 4 Patienten mit Transplantation bei RMS, somit handelt es sich um eine relevante Studie.
Nakamura K, Kaga H, Ogita K, Shiga K, Hikita T, Wakita S, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in five advanced pediatric cancer patients. [Japanisch]. Teikyo Medical Journal 2008; 31: 319-330.	Japanisch	Berichtet wurde 1 Patient mit Transplantation bei UDS, somit handelt es sich um eine relevante Studie.
Segura Huerta A, Lopez Tendero P, Yuste Izquierdo A, Girones Sarrío R, Perez Fidalgo J, paricio Urtasun J. Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate. [Spanisch]. Actas Urol Esp 2001; 25: 144-149.	Spanisch	Berichtet wurde 1 Patient mit Transplantation bei RMS, somit handelt es sich um eine relevante Studie.
Yonemoto T, Tatzaki S, Ishii T, Satoh T. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for refractory bone and soft tissue sarcomas. [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 1999; 26: 1431-1435.	Japanisch	Berichtet wurden 3 Patienten mit Transplantation bei SYN, somit handelt es sich um eine relevante Studie.

Tabelle 31: Sprachübersetzung nichtrelevanter ausgeschlossener Publikationen

Artikel	Sprachen	Kommentare
Chuman H. Evidence-based chemotherapy for patients with bone and soft part sarcoma [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2000; 27: 192-202.	Japanisch	Review, daher Ausschluss mit nicht-E4.
Coulibaly B, Liprandia A, Le Hemon A, Fernandez C, Hardwigsen J, Berthet B, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: two cases of diffuse abdominopelvic infiltration. [Französisch]. Gastroenterol Clin Biol 2008; 32: 278-281.	Französisch	Keine Prüftherapie, daher Ausschluss mit nicht-E2.
Ederhy S. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. [Französisch]. Medecine Therapeutique - Cardio 2007; 3: 45-47.	Französisch	Keine Weichteilsarkome, daher Ausschluss mit nicht-E1.
Endo M, Tanosaki R. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation in children with high-risk solid tumor [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 1995; 22: 1762-1770.	Japanisch	Review, daher Ausschluss mit nicht-E4.
Espinosa Arranz E, Gonzalez Baron M. High-dose chemotherapy in nonhematologic tumors. [Spanisch]. Rev Clin Esp 2001; 201: 93-94.	Spanisch	Ewingsarkom, daher Ausschluss mit nicht-E1.
Fizazi K, Cojean I, Le Cesne A, Kayitalire L, Le Chevalier T, Tursz T, et al. Soft tissue sarcomas: general review. [Französisch]. Bulletin du Cancer 1994; 81: 835-852.	Französisch	Keine Prüftherapie, daher Ausschluss mit nicht-E2.
Gonzalez Rivero MA, Mulet JF, Martin JC, Illa J, Melo M, Pardo N, et al. Genitourinary rhabdomyosarcoma in childhood [Spanisch]. Cir Pediatr 1989; 2: 186-190.	Spanisch	Die extrahierten Angaben werden korrigiert: 8 statt 3 relevante Patienten. Weder Individualdaten noch aggregierte Daten zum Überleben angegeben. Daher Ausschluss mit nicht-E4.
Goto T, Kosaku H, Kobayashi H, Hozumi T, Kondo T. Soft tissue sarcoma: postoperative chemotherapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2004; 31: 1324-1330.	Japanisch	Review daher Ausschluss mit nicht-E4.
Huang HQ, Cai QC, Shi YX, Lin XB, Wei J, Guo Y, et al. Preliminary assessment of immune reconstitution after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) [Chinesisch]. Ai Zheng 2006; 25: 1023-1028.	Chinesisch	Keine relevanten Zielkriterien; Untersuchung der Immunrestitution ohne getrennte Darstellung der 2 Pat mit RMS und ohne Angabe zum Überleben. Daher Ausschluss mit nicht-E3.

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Sprachübersetzung nichtrelevanter ausgeschlossener Publikationen (Fortsetzung)

Artikel	Sprachen	Kommentare
Iankelevich M Ia, Dolgoplov IS, Andreeva Llu, Ravshanova RS, Izhagin DG, Mkheidze DM, et al. Use of subgrafting doses of peripheral stem cells is a new approach to overcoming hematological toxicity of multiple intensive courses of chemotherapy in children [Russisch]. Vestn Ross Akad Med Nauk 2000; 21-24.	Russisch	Keine patientenrelevanten Endpunkte, daher Ausschluss mit nicht-E3.
Kabickova E. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors [Tschechisch]. Klin Onkol 2003; 16: 119-121.	Tschechisch	Keine getrennte Darstellung, daher Ausschluss mit nicht-E4.
Matsuyama T. Autologous bone marrow transplantation for pediatric malignancies [Japanisch]. Biotherapy 2000; 14: 207-242.	Japanisch	Review, daher Ausschluss mit nicht-E4.
Medioni J, Fernandez-Bruno P, Meignin V, Bourrier P, Laurence V, Ramdani M, et al. Testicular metastasis of alveolar rhabdomyosarcoma: clinical case of a 19-year-old man. [Französisch]. Prog Urol 2003; 13: 700-702.	Französisch	Keine Prüftherapie, daher Ausschluss mit nicht-E2.
Michailov G, Avramova B. Autologous transplantation of hemopoietic cells by solid tumors: clinical experience of transplantation unit, hospital for treatment of children's oncohaematological diseases, Sofia 1997-2001 [Bulgarisch]. Pediatriya 2001; 41: 30-34.	Bulgarisch	Nachfolgepublikation: Avramova 2006 ist eingeschlossen. Daher Ausschluss A1.
Mikhailova NB, Darskaia EI, Morozova EV, Shavva SA, Soldatenkov VE, Katyshev AV, et al. The transplantation of hemopoietic cells in patients with solid tumors [Russisch]. Ter Arkh 1998; 70: 63-67.	Russisch	Keine patientenrelevanten Endpunkte. Daher Ausschluss mit nicht-E3.
Morikawa Y. Childhood rhabdomyosarcoma. [Japanisch]. Nippon Geka Gakkai Zasshi 2005; 106: 431-436.	Japanisch	Keine Prüftherapie, daher Ausschluss mit nicht-E2.
Ohira M, Shibata T, Ise T. Autologous bone marrow transplantation in solid tumors in children [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 1983; 10: 1428-1437.	Japanisch	Doppelpublikation zu Ohira 1990. Daher Ausschluss mit A1.
Ohira M. Autologous bone marrow transplantation in pediatric cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 1990; 17: 2299-2306.	Japanisch	Keine aggregierten Daten und keine Einzeldaten zum Überleben der 4 RMS-Pat in den Tabellen erkennbar. Daher Ausschluss nicht-E4.
Rzepecki P, Sarosiek T, Szczylik C. Autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with germ cell tumors and soft tissue sarcomas [Polnisch]. Wspolczesna Onkol 2006; 10: 7-12.	Polnisch	Einteilung als narratives Review wird bestätigt. Daher Ausschluss mit nicht-E4.

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Sprachübersetzung nichtrelevanter ausgeschlossener Publikationen (Fortsetzung)

Artikel	Sprachen	Kommentare
Rzepecki P, Sarosiek T, Deptala A, Szczylik C. Autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with certain solid tumors [Polnisch]. Acta Haematol Pol 2006; 37: 159-166.	Polnisch	Einteilung als narratives Review wird bestätigt. Daher Ausschluss mit nicht-E4.
Shen BJ. Human umbilical cord blood transplantation in 4 cases with advanced solid tumors. [Chinesisch]. Chung Hua Chung Liu Tsa Chih 1993; 15: 152-154.	Chinesisch	Doppelpublikation zu Shen 1994. Daher Ausschluss mit A1
Takenaka M, Okamoto Y, Ikeda K, Hashimoto R, Ueda T, Kurokawa N, et al. Comparison of antiemetic efficacy of 5-HT3 receptor antagonists in orthopedics cancer patients receiving high-dose chemotherapy. [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2007; 34: 403-407.	Japanisch	Keine Prüftherapie, daher Ausschluss mit nicht-E2.
Valteau-Couanet D, Dufour C, Hartmann O. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in treating paediatric malignancies [Französisch]. Oncologie 2007; 9: 827-831.	Französisch	Review, daher Ausschluss mit nicht-E4.

Anhang G: Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 10/2006) bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009). Das aktuelle Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesen Formblättern aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Von den externen Sachverständigen, die unmittelbar an der Berichterstellung beteiligt waren, wurde das „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ in der Version 12/2006 ausgefüllt.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Tatjana Burkhardt-Hammer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Weiterer Sachverständiger ^(a)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
a: keine Zustimmung zur Veröffentlichung des Namens								

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

Externer Reviewer

Von dem Reviewer wurde das „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ in der Version 03/2009 ausgefüllt.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PD Dr. Bernd Kasper	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter⁵ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution⁶, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

⁵ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁶ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?