

Autologe Stammzelltransplantation bei Weichteilsarkomen

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag N05-03D
Version 0.1
Stand: 16.02.2009

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. 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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation, Weichteilsarkome, Rhabdomyosarkom

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
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
4 Methoden	12
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	12
4.1.1 Population.....	12
4.1.2 Prüflntervention und Vergleichsbehandlung	12
4.1.3 Zielgrößen.....	13
4.1.4 Studientypen	13
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	13
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien.....	14
4.2 Informationsbeschaffung	14
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	15
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	15
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	16
4.2.3.1 Titel- und Abstractscreening	16
4.2.3.2 Überprüfung potenziell relevanter Vollpublikationen	16
4.2.3.3 Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen	16
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	16
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	16
4.3 Informationsbewertung	17

4.3.1	Datenextraktion	17
4.3.2	Bewertung der Studien- und Publikationsqualität	17
4.4	Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1	Charakterisierung der Studien	17
4.4.2	Meta-Analyse	18
4.4.2.1	Studien mit Vergleichsgruppe	18
4.4.2.2	Studien ohne Vergleichsgruppe	18
4.4.3	Sensitivitätsanalyse.....	19
4.4.4	Subgruppenanalyse.....	19
4.4.4.1	Studien mit Vergleichsgruppe.....	19
4.4.4.2	Studien ohne Vergleichsgruppe	19
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	20
5	Ergebnisse	21
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	21
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	21
5.1.2	Studienregister	23
5.1.3	Anfrage an Institutionen	23
5.1.4	Anfrage an Autoren	24
5.1.5	Resultierender Studienpool	24
5.2	Überblick über die eingeschlossenen Studien.....	28
5.3	Rhabdomyosarkom	38
5.3.1	Studiencharakteristika	38
5.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	38
5.3.1.1.1	Studien mit Vergleichsgruppe	38
5.3.1.1.2	Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)	39
5.3.1.1.3	Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten).....	39
5.3.1.2	Studien- und Publikationsqualität	39
5.3.2	Ergebnisse nach Zielgrößen	41
5.3.2.1	Studien mit Vergleichsgruppe.....	41
5.3.2.1.1	Gesamtüberleben	41
5.3.2.1.2	Ereignisfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen.....	41
5.3.2.1.3	Therapieassoziierte Todesfälle	41
5.3.2.1.4	Sekundäre Neoplasien	41
5.3.2.1.5	Toxizität Grad 3 bis 4.....	41
5.3.2.2	Studien ohne Vergleichsgruppe	42

5.3.2.2.1	Gesamtüberleben.....	42
5.3.2.2.2	Ereignisfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen.....	42
5.3.2.2.3	Therapieassoziierte Todesfälle.....	42
5.3.2.2.4	Sekundäre Neoplasien.....	42
5.3.2.2.5	Toxizität Grad 3 bis 4.....	43
5.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	43
5.3.3	Zusammenfassung zum Rhabdomyosarkom.....	50
5.4	Sonstige Weichteilsarkome.....	51
5.4.1	Studiencharakteristika.....	51
5.4.1.1	Studiendesign und Studienpopulation.....	51
5.4.1.1.1	Studien mit Vergleichsgruppe.....	51
5.4.1.1.2	Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten).....	51
5.4.1.1.3	Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten).....	51
5.4.1.2	Studien- und Publikationsqualität.....	51
5.4.2	Ergebnisse nach Zielgrößen.....	53
5.4.2.1	Studien mit Vergleichsgruppe.....	53
5.4.2.1.1	Gesamtüberleben.....	53
5.4.2.1.2	Ereignisfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen.....	53
5.4.2.1.3	Therapieassoziierte Todesfälle.....	53
5.4.2.1.4	Sekundäre Neoplasien.....	53
5.4.2.1.5	Toxizität Grad 3 bis 4.....	53
5.4.2.2	Studien ohne Vergleichsgruppe.....	53
5.4.2.2.1	Gesamtüberleben.....	53
5.4.2.2.2	Progressionsfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen.....	54
5.4.2.2.3	Therapieassoziierte Todesfälle.....	54
5.4.2.2.4	Sekundäre Neoplasien.....	54
5.4.2.2.5	Toxizität Grad 3 bis 4.....	54
5.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	54
5.4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zu sonstigen Weichteilsarkomen.....	59
5.5	Prognostische Faktoren.....	60
5.6	Zusammenfassung.....	61
6	Diskussion.....	63
6.1	Übersicht.....	63
6.2	Evidenzlage.....	63
6.3	Limitationen.....	64

6.4	Ergebnisse aus Übersichtsarbeiten zur Chemotherapie.....	65
6.5	Potenzielle dramatische Effekte.....	65
6.6	Unerwünschte Ereignisse	66
6.7	Prognostische Faktoren	67
6.8	Schlussfolgerungen aktueller Übersichtsarbeiten.....	67
7	Fazit	69
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	70
9	Literatur	78
	Anhang A: Suchstrategien.....	93
	Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien.....	99
	Anhang C: Liste der gescreenten Übersichtsarbeiten	113
	Anhang D: Einschluss / Ausschluss von Diagnosen	118
	Anhang E: Autorenkontakte	123
	Anhang F: Sprachübersetzungen für 21 Publikationen	129

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.....	13
Tabelle 7: Einschlusskriterien	14
Tabelle 8: Ausschlusskriterien	14
Tabelle 9: Quellen für die Informationsbeschaffung	15
Tabelle 10: In die Bewertung eingeschlossene Studien.....	25
Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften.....	30
Tabelle 12: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit <i>Rhabdomyosarkom</i>	44
Tabelle 13: Therapieassoziierte Todesfälle in Publikationen mit Rhabdomyosarkom (sofern berichtet)	47
Tabelle 14: Sekundäre Neoplasien in Publikationen mit <i>Rhabdomyosarkom</i> (sofern berichtet).....	48
Tabelle 15: Toxizität bei Transplantierten in Studien zum <i>Rhabdomyosarkom</i> (sofern berichtet).....	49
Tabelle 16: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit <i>sonstigen</i> <i>Weichteilsarkomen</i>	55
Tabelle 17: Therapieassoziierte Todesfälle in Studien mit <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> (sofern berichtet)	57
Tabelle 18: Sekundäre Neoplasien in Studien mit <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> (sofern berichtet).....	57
Tabelle 19: Toxizität bei Transplantierten in Studien mit <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> (sofern berichtet)	58
Tabelle 20: Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach 5 Jahren	60
Tabelle 21: Schlussfolgerungen zur Transplantation aus aktuellen Übersichtsarbeiten	67
Tabelle 22: Schlussfolgerungen aus 3 systematischen Übersichtsarbeiten.....	68

Tabelle 23: Eingeschlossene Diagnosen	118
Tabelle 24: Ausgeschlossene Diagnosen	121
Tabelle 25: Rundschreiben an Institutionen.....	123
Tabelle 26: Autorenanfragen.....	125
Tabelle 27: Sprachübersetzung relevanter eingeschlossener Publikationen	129
Tabelle 28: Sprachübersetzung nichtrelevanter ausgeschlossener Publikationen.....	130

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Bewertung.....	22
Abbildung 2: Übersicht über die einbezogenen Patienten und Studien.....	37
Abbildung 3: Gesamtüberleben der Patienten mit <i>Rhabdomyosarkom</i> auf Basis der extrahierten Individualdaten	46
Abbildung 4: Gesamtüberleben der Patienten mit <i>sonstigen Weichteilsarkomen</i> auf Basis der extrahierten Individualdaten	56

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
DFS	disease-free survival
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
FFS	failure-free survival
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
HTA	health technology assessment
IRSG	International Rhabdomyosarcoma Study Group
LMS	leiomyosarcoma
LPS	liposarcoma
MES	mesenchymal sarcoma
MFH	malignant fibrous histiocytoma
MHP	malignant haemangiopericytoma
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

Abkürzung	Bedeutung
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
PFS	progression-free survival
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
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
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)
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 Tumorgröße 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]
- Tumorgröße (die Häufigkeit von Fernmetastasen korreliert mit der Tumorgröße 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].

In den Studien 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 [46] 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 nach der Behandlung 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.

Das Ziel der Therapie ist die Verkleinerung der Tumormasse und schließlich die vollständige Entfernung des malignen Tumorgewebes aus dem Körper. Prinzipielle Therapieoptionen sind

die chirurgische Operation, die Radiotherapie und die Chemotherapie, die gemeinsam auch als multimodale Therapie bezeichnet werden, wenn sie kombiniert angewendet werden.

Für Patienten mit *Rhabdomyosarkom* ohne Fernmetastasierung wurde nach multimodaler Therapie mit Standardchemotherapie ohne Transplantation ein Gesamtüberleben nach 3 bis 5 Jahren von 70 % bis 80 % angegeben [47,48]. 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 % [49,50]. 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* [51] 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 [52,53] und die Kriterien der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* [54] 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 [55]. 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 [52,53]		
b: Referenz für die RECIST-Kriterien [54]		
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 [56]. 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 [57]. 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 [58]. 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 [59].

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) im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Transplantation.

3 Projektablauf

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG. Im Anschluss an die Veröffentlichung dieses Vorberichts erfolgt eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen. Relevante Informationen aus dieser Anhörung, die sich auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können, werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Im Anschluss daran wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

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 vorliegenden Bericht verwendet.

Die *Weichteilsarkome* werden durch eine große Anzahl verschiedenartiger histologischer Diagnosen repräsentiert, die zudem nicht einheitlich bezeichnet sind. Für mehr Klarheit sorgen in Anhang D Tabelle 23 für die in diesem Bericht eingeschlossenen Diagnosen und Tabelle 24 für die 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 und Anhang D, Tabelle 24).

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 chemotherapeutische Behandlungsformen ohne Stammzelltransplantation (Tabelle 6). Einschränkungen auf bestimmte Vergleichsinterventionen bestanden allerdings nicht. Die Prüfintervention muss in den Studien von anderen, nicht eingeschlossenen Behandlungsarten klar abgrenzbar dargestellt sein.

Tabelle 6: Vergleich der Prüfindervention mit der potenziellen Vergleichsbehandlung

Studien- gruppen	Kurzbezeichnung	Erklärung
Prüf- intervention	Transplantation	autologe Stammzelltransplantation im Anschluss an eine Hochdosischemotherapie
Vergleichs- behandlung	Chemotherapie	intensivierte oder nicht intensivierter 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 und – unter bestimmten Bedingungen – die Erfassung unerwarteter dramatischer Effekte ermöglichen.

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 Bewertung sollten zusammengefasst Studien einbezogen werden, die

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

Tabelle 7: Einschlusskriterien

Code	Beschreibung
E1	Patienten mit <i>Weichteilsarkomen</i> gemäß Abschnitt 4.1.1
E2	Prüfintervention: autologe Stammzelltransplantation gemäß Abschnitt 4.1.2
E3	Zielgrößen gemäß Abschnitt 4.1.3
E4	Studien wie in Abschnitt 4.1.4 und 4.1.5 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- [60,61], TREND- [62] oder STROBE-Statements [63] 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 EMBASE über Ovid The Cochrane Library über Wiley InterScience
Online zugängliche 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
Kontaktaufnahmen	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, EMBASE und The Cochrane Library)
- Nachrecherche am 09.03.2008 für den Zeitraum 01/2007 bis 03/2008 (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library)
- Nachrecherche am 10.11.2008 für das Publikationsjahr 2008 (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematischen Übersichten, HTA-Berichten, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE 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 bibliographischen 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 ein 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 26 in Anhang D dokumentiert.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich unter anderem auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Diese werden hinsichtlich ihrer Relevanz für den Bericht bewertet.

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. 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 [64]. In diesem HTA-Bericht wurde wenig Evidenz gefunden, die die Anwendung von Qualitätskriterien als Hilfsmittel für die Evaluierung der Qualität von Fallserien unterstützt.

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 Standardchemotherapie, 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* konnte nicht durchgeführt werden, da in einer der beiden in die Bewertung eingeschlossenen Studien kein Präzisionsmaß angegeben wurde und auch nicht berechenbar war. 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) 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.

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

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich 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 und der Subgruppenanalyse erweitert. Im Ergebnisteil wurde der Abschnitt *Prognostische Faktoren* neu eingefügt, um die Beschreibung der Analyseergebnisse von Untergruppen in nicht vergleichenden Studien klarer zu betiteln und um hervorzuheben, dass es sich nicht um Subgruppenanalysen zur Unterscheidung von Wechselwirkungen handelt. Weiter sollte eine Verwechslung mit möglichen kausalen Faktoren vermieden werden.

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 und am 10.11.2008 unter Verwendung der gleichen Suchstrategie vorgenommen. Dargestellt wurden lediglich die zusätzlich gefundenen Artikel.

Die beiden Gutachter stimmten nach Abschluss des Abstractscreenings überein, dass 4330 von 4683 Artikeln thematisch nicht relevant sind. Die hohe Anzahl kann mit dem breiten Suchspektrum erklärt werden. Somit wurden 7,5 % (353 von 4683) für die Volltextesichtung potenziell relevante Artikel identifiziert. Im nächsten Schritt wurde für jeden der 353 Artikel dokumentiert, welche Ein- oder Ausschlusskriterien gemäß Abschnitt 4.1.6 zutreffen. Beide Gutachter legten sich im Konsens darauf fest, dass 26,5 % (93 von 353) der Artikel thematisch relevant sind.

Übersichtsarbeiten wurden nach Hinweisen auf relevante Studien durchsucht (Ausschlusskriterium „Nicht E4“). Unter den 98 identifizierten Artikeln waren 95 narrative und 3 systematische Übersichtsarbeiten [65-67] (Anhang C).

Insgesamt wurden 21 Artikel identifiziert, die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfasst waren. Davon waren 6 relevant (Tabelle 27) und 15 nicht relevant (Tabelle 28). Die Inhalte von 16 Artikeln konnten unter Mitwirkung von Personen mit medizinischer und entsprechender sprachlicher Kompetenz intern geklärt werden. Die Volltexte der restlichen 5 Artikel (4-mal relevant und 1-mal nicht relevant) wurden mithilfe einer Agentur übersetzt (1-mal chinesisch, 1-mal japanisch, 1-mal russisch, 1-mal tschechisch, 1-mal polnisch).

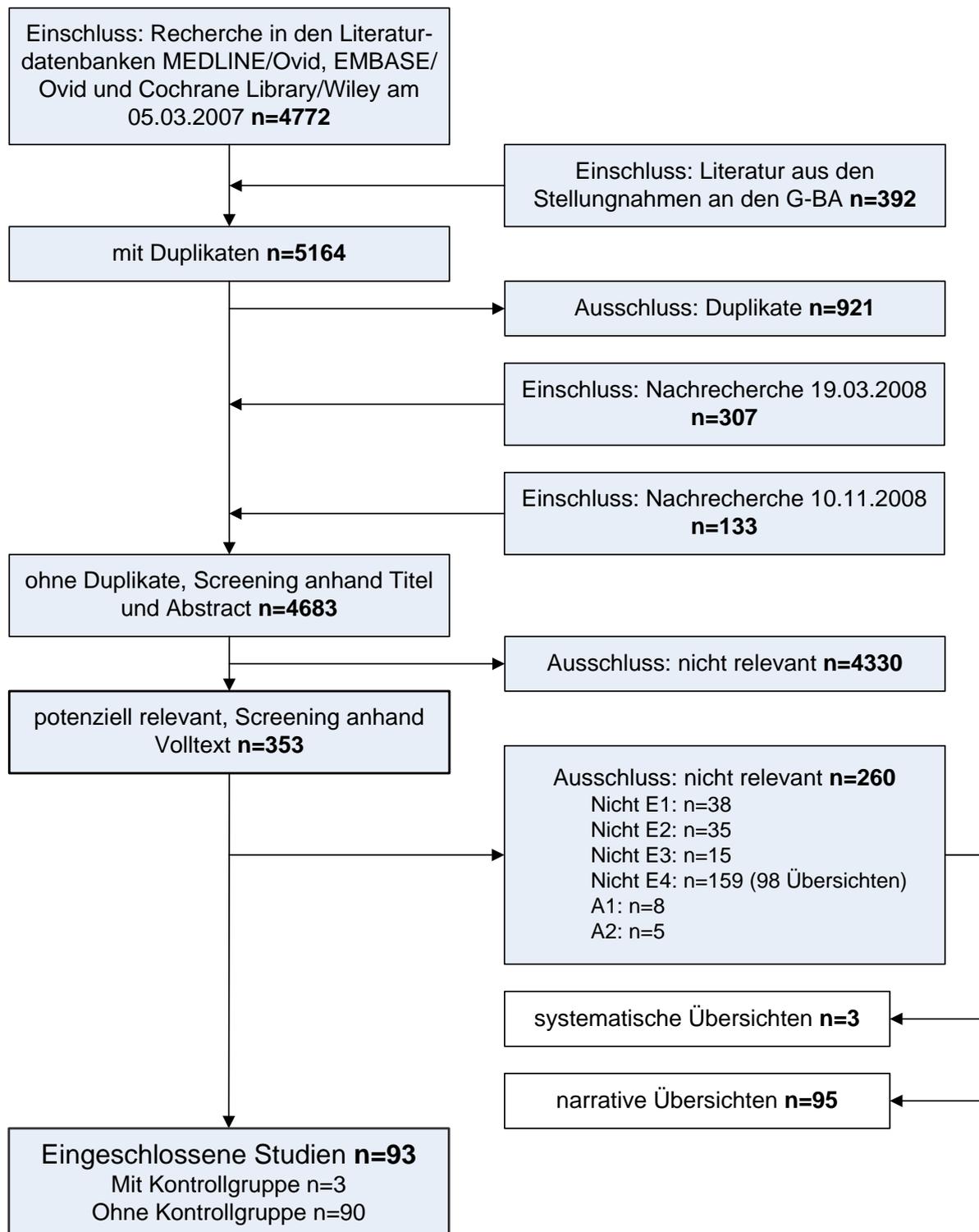


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Bewertung

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/wp parties-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, United States
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- National Cancer Center Hospital, Tokio, Japan
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York City, New York, United States
- 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, United States
- Italian Sarcoma Group (ISG), Bologna, Italien

Die Anfragen und gegebenenfalls Antworten sind in Tabelle 25 in Anhang E dokumentiert. Das Institut hat von 6 dieser Institutionen ein Antwortschreiben erhalten, ohne zusätzliche abgeschlossene und publizierte Studien identifizieren zu können. Aus dem *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 26 in Anhang D dokumentiert.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Insgesamt wurden 93 Studien identifiziert, die den Ein- und Ausschlusskriterien des vorliegenden Berichts genügten (Tabelle 10). In diesen Studien wurden insgesamt 765 Patienten untersucht. Diese Anzahl schließt 180 Patienten der Vergleichsgruppen aus 3 vergleichenden Studien ein (Carli 1999; Ivanova 2007; Suita 2005). Aggregierte Daten, also Überlebenszeitschätzwerte auf Basis aller Patienten einer Studie oder Subgruppe (siehe auch Abschnitt 4.4.1), wurden in 13 Studien (286 transplantierte Patienten) berichtet. Aus den restlichen 80 Studien (299 transplantierte Patienten) konnten lediglich Individualdaten, also die Verläufe einzelner Patienten, extrahiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4.1). Randomisierte Studien wurden nicht identifiziert.

Tabelle 10: In die Bewertung eingeschlossene Studien

Nr.	Studie	Publikation (Erstautor; Journal, Jahr; Band; Seitenzahlen)	Referenz
1	Aleinikova 2002	Aleinikova OV. Vopr Onkol 2002; 48: 327-330.	[68]
2	Avramova 2006	Avramova B. J Balk Union Oncol 2006; 11: 433-438.	[69]
3	Bader 1989	Bader JL. Radiother Oncol 1989; 16: 189-201.	[70]
4	Bagnulo 1985	Bagnulo S. Eur Paediatr Haematol Oncol 1985; 2: 129-133.	[71]
5	Bernbeck 2007	Bernbeck B. Klin Padiatr 2007; 318-322.	[72]
6	Bertuzzi 2003	Bertuzzi A. Br J Cancer 2003; 89: 1159-1161.	[73]
7	Bien 2007	Bien E. Child Nervous Sys 2007; 1147-1153.	[74]
8	Blay 2000	Blay JY. J Clin Oncol 2000; 18: 3643-3650.	[75]
9	Bölke 2005	Bolke E. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 833-836.	[76]
10	Carli 1999	Carli M. J Clin Oncol 1999; 17: 2796-2803. Carli M. J Clin Oncol 2004; 22: 4787-4794.	[77] [49]
11	Chan 1991	Chan KW. Bone Marrow Transplant 1991; 7: 171-172.	[78]
12	Doros 2008	Doros L. Pediatr Blood Cancer 2008; 388-390.	[79]
13	Drabko 2006	Drabko K. Med Wieku Rozwoj 2006; 10: 785-792.	[80]
14	Dumontet 1992	Dumontet C. Bone Marrow Transplant 1992; 10: 405-408.	[81]
15	Ekert 1984	Ekert H. Aust Paediatr J 1984; 20: 195-201.	[82]
16	Emminger 1991	Emminger W. Bone Marrow Transplant 1991; 8: 119-123.	[83]
17	Endo 1996	Endo M. Oncol Rep 1996; 3: 519-525.	[84]
18	Engelhardt 2007	Engelhardt M. J Cancer Res Clin Oncol 2007; 133: 1-11.	[42]
19	Fang 2008	Fang X. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2008; 94-99.	[85]
20	Farruggia 2008	Farruggia P. Pediatr Hematol Oncol 2008; 25: 431-437.	[86]
21	Fekrat 1993	Fekrat S. Arch Ophthalmol 1993; 111: 1662-1664.	[87]
22	Fetscher 1997	Fetscher S. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 787-788.	[88]
23	Frapier 1998	Frapier JM. Int J Pediatr Hematol Oncol 1998; 5: 367-372.	[89]
24	Fraser 2006	Fraser CJ. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 175-181.	[90]
25	Garrido 1998	Garrido SM. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 427-428.	[91]
26	Graham 1992	Graham ML. J Clin Oncol 1997; 15: 1814-1823.	[92]
27	Graham 1997	Graham ML. J Clin Oncol 1992; 10: 1857-1864.	[93]
28	Hara 1998	Hara J. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 7-12.	[94]
29	Hartmann 1986	Hartmann O. J Clin Oncol 1986; 4: 1804-1810.	[95]
30	Hawkins 2002	Hawkins DS. Cancer 2002; 95: 1354-1365.	[96]
31	Hoogerbrugge 1997	Hoogerbrugge PM. Bone Marrow Transplant 1997; 20: 613-614.	[97]
32	ICR 1994	Institute of Cancer Research. Lancet 1994; 344: 725-729.	[98]
33	Ivanova 2007	Ivanova NM. Vestn Ross Akad Med Nauk 2007; 26-32.	[99]
34	Kaizer 1979	Kaizer H. Exp Hematol 1979; 7 Suppl 5: 309-320.	[100]
35	Kalwak 2002	Kalwak K. Br J Haematol 2002; 118: 74-89.	[101]
36	Kaminski 2000	Kaminski JM. Pediatr Neurosurg 2000; 33: 257-260.	[102]
37	Kanabar 1995	Kanabar DJ. Pediatr Hematol Oncol 1995; 12: 29-36.	[103]
38	Kasper 2007	Kasper B. Oncology 2008; 73: 58-64.	[104]
39	Kavan 1997	Kavan P. Klinicka Onkol 1997; 10: 148-151.	[105]
40	Korfel 2001	Korfel A. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 787-789.	[106]

(Fortsetzung)

Tabelle 10: In die Bewertung eingeschlossene Studien (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Publikation (Erstautor; Journal, Jahr; Band; Seitenzahlen)	Referenz
41	Koscielniak 1997	Koscielniak E. Bone Marrow Transplant 1997; 19: 227-231.	[107]
42	Kozuka 2002	Kozuka T. Anticancer Res 2002; 22: 2939-2944.	[108]
43	Kretschmar 1996	Kretschmar CS. J Pediatr Hematol Oncol 1996; 18: 293-298.	[109]
44	Krskova 2007	Krskova L. Diagn Mol Pathol 2007; 16: 179-183.	[110]
45	Kühne 2000	Kühne T. Schweiz Med Wochenschr 2000; 130: 419-425.	[111]
46	Kurre 2000	Kurre P. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22: 446-450.	[112]
47	Kushner 1996	Kushner BH. J Clin Oncol 1996; 14: 1526-1531.	[113]
48	Kushner 2001	Kushner BH. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 551-556.	[114]
49	Kwan 1996	Kwan WH. Pediatr Hematol Oncol 1996; 13: 277-285.	[115]
50	Lafay-Cousin 2000	Lafay-Cousin L. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 627-632.	[116]
51	Larsen 2000	Larsen E. N Engl J Med 2000; 343: 1249-1257.	[117]
52	Livaditi 2006	Livaditi E. Eur J Pediatr Surg 2006; 16: 423-427.	[118]
53	Lucidarme 1998	Lucidarme N. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 535-540.	[119]
54	Madigan 2007	Madigan CE. Cancer 2007; 2061-2066.	[120]
55	Matsubara 2003	Matsubara H. Pediatr Hematol Oncol 2003; 20: 201-210.	[121]
56	Matsuzaki 2002	Matsuzaki A. J Pediatr Hematol Oncol 2002; 24: 220-223.	[122]
57	Mazuryk 1998	Mazuryk M. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 961-963.	[123]
58	Mesia 1994	Mesia R. Rev Clin Esp 1994; 194: 960-965.	[124]
59	Mitchell 1994	Mitchell PL. Arch Dis Child 1994; 70: 237-240.	[125]
60	Miyagi 2003	Miyagi T. Med Pediatr Oncol 2003; 41: 471-472.	[126]
61	Munoz 1983	Munoz LL. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1951-1954.	[127]
62	Nag 1995	Nag S. Med Pediatr Oncol 1995; 25: 463-469.	[128]
63	Nath 2005	Nath SV. Int Sem Surg Oncol 2005;	[129]
64	Navid 2006	Navid F. Cancer 2006; 106: 1846-1856.	[130]
65	Ohta 2001	Ohta S. Int J Pediatr Hematol Oncol 2001; 7: 305-309.	[131]
66	Osugi 2000	Osugi Y. Int J Pediatr Hematol Oncol 2000; 7: 109-116.	[132]
67	Oue 2003	Oue T. J Pediatr Surg 2003; 38: 130-133.	[133]
68	Ozkaynak 1998	Ozkaynak MF. J Clin Oncol 1998; 16: 937-944.	[134]
69	Patel 2004	Patel SR. Cancer 2004; 101: 156-163.	[135]
70	Perentesis 1999	Perentesis J. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 609-615.	[136]
71	Pession 1999	Pession A. Med Pediatr Oncol 1999; 33: 450-454.	[137]
72	Peters 1986	Peters WP. J Clin Oncol 1986; 4: 646-654.	[138]
73	Peters 1989	Peters WP. Cancer Chemother Pharmacol 1989; 23: 377-383.	[139]
74	Recchia 2006	Recchia F. Tumori 2006; 92: 76-78.	[140]
75	Ritchie 2004	Ritchie DS. Intern Med J 2004; 34: 431-434.	[141]
76	Ronghe 2004	Ronghe MD. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 254-260.	[142]
77	Rosbach 1999	Rosbach HC. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21: 528-530.	[143]
78	Saab 2007	Saab R. Pediatr Blood Cancer 2007; 274-279.	[144]
79	Saikawa 2006	Saikawa Y. J Clin Oncol 2006; 5783-5784.	[145]
80	Sakayama 2008	Sakayama K. Anticancer Res 2008; 28: 2361-2367.	[146]

(Fortsetzung)

Tabelle 10: In die Bewertung eingeschlossene Studien (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Publikation (Erstautor; Journal, Jahr; Band; Seitenzahlen)	Referenz
81	Sanz 1997	Sanz N. <i>Pediatr Surg Int</i> 1997; 12: 200-201.	[147]
82	Sato 1998	Sato A. <i>Tohoku J Exp Med</i> 1998; 186: 255-265.	[148]
83	Schlemmer 2006	Schlemmer M. <i>Oncology</i> 2006; 71: 32-39.	[149]
84	Shaw 1996	Shaw PJ. <i>Bone Marrow Transplant</i> 1996; 18: 1043-1047.	[150]
85	Slease 1988	Slease RB. <i>J Clin Oncol</i> 1988; 6: 1314-1320.	[151]
86	Suita 2005	Suita S. <i>Eur J Pediatr Surg</i> 2005; 15: 409-413.	[152]
87	Sung 2003	Sung KW. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2003; 31: 447-452.	[153]
88	Walterhouse 1999	Walterhouse DO. <i>Med Pediatr Oncol</i> 1999; 32: 88-92.	[154]
89	Williams 2004	Williams BA. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2004; 26: 243-247.	[155]
90	Yamada 2007	Yamada K. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2007; 39: 471-476.	[156]
91	Yamamura 2003	Yamamura R. <i>Acta Haematol</i> 2003; 109: 141-144.	[157]
92	Yonemoto 1999	Yonemoto T. <i>Gan To Kagaku Ryoho</i> 1999; 26: 1431-1435.	[158]
93	Zoubek 1994	Zoubek A. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> 1994; 11: 613-623.	[159]

5.2 Überblick über die eingeschlossenen Studien

Die wesentlichen Studien- und Patienteneigenschaften der 93 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 93 Studien beträgt 585. Werden zusätzlich die 180 Patienten in den Vergleichsgruppen (ohne Transplantation) gezählt, dann wurden insgesamt 765 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 13 Studien (Bader 1989; Bertuzzi 2003; Blay 2000; Carli 1999; Drabko 2006; Dumontet 1992; Ivanova 2007; Kavan 1997; Koscielniak 1997; Matsubara 2003; Schlemmer 2006; Suita 2005; Yamada 2007) wurden die aggregierten Daten von 286 Patienten dargestellt, das heißt Überlebenszeitschätzwerte auf Basis der Patienten einer Studie oder einer Subgruppe (Abbildung 2). Darunter befinden sich 3 vergleichende Studien (Carli 1999; Ivanova 2007; Suita 2005), in denen zusätzlich insgesamt 180 Patienten den Vergleichsgruppen (ohne Transplantation) zugeordnet wurden. Diese Daten gingen in die Bewertung ein.

Studien mit Individualdaten

In weiteren 80 Studien werden Individualdaten von 299 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). Die Ergebnisse wurden den Ergebnissen aus Studien mit aggregierten Daten gegenübergestellt. Letztlich konnten 41 % der potenziellen Patienten dieses Datentyps (123 von 299 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. Das *Rhabdomyosarkom* war mit einem Anteil von 64 % an der Gesamtzahl der Patienten (487 von 765) die dominierende Diagnose (Abbildung 2). Ohne Berücksichtigung der 111 Daten der Vergleichsgruppe betrug die Proportion 376 zu 585 Studienteilnehmer. 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)	Relevante Diagnose (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metasta- sierung (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^(a)	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	Ivanova 2007^(a)	STS	1 / Russland	1990–2006	34	34	–	–	–
8	Kavan 1997	RMS	1 / Tschechien	1992–1996	14	14	1–20	6 : 8	3
9	Koscielniak 1997	RMS	10 / Deutschland	1986–1994	31	36	0–22	–	27
10	Matsubara 2003	RMS	1 / Japan	1990–1999	22	22	2–22	14 : 8	2
11	Schlemmer 2006	STS	? / Deutschland	1997–2002	19	21	–	–	–
12	Suita 2005^(a)	RMS	? / Japan	1982–1996	12	12	–	–	–
13	Yamada 2007	RMS	1 / Japan	seit 1995	7	7	15–32	2 : 5	6
	<i>Summe</i>				275	286 ^(b)			

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevante Diagnose (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastasierung (Patienten)
<i>Studien mit Individualdaten</i>									
1	Aleinikova 2002	RMS	1 / Belarus	1998–2001	3	3	–	–	3
2	Avramova 2006	RMS	1 / Bulgarien	1997–2006	4	–	–	–	–
3	Bagnulo 1985	RMS	1 / United Kingdom	1977–1984	15	–	–	–	–
4	Bernbeck 2007	RMS; SYN	1 / Deutschland	2001–2005	8	–	1–21	3 : 5	5
5	Bien 2007	RMS	1 / Polen	1992–2004	1	1	4	0 : 1	1
6	Bölke 2005	MFH	1 / Deutschland	1997	1	1	33	0 : 1	1
7	Chan 1991	RMS	1 / Canada	1985	1	1	15	0 : 1	1
8	Doros 2008	DSR	1 / United States	–	1	1	14	1 : 0	1
9	Ekert 1984	RMS	1 / Australien	–	8	–	3–13	4 : 4	2
10	Emminger 1991	RMS	1 / Österreich	–	1	1	–	–	1
11	Endo 1996	RMS; UDS	1 / Japan	1987–1995	6	6	2–20	4 : 2	4
12	Engelhardt 2007	ANA; ANG; FIB; LMS; LPS; MFH; MHP; RMS; SYN	–	1992–2003	26	–	21–56	13 : 13	20
13	Fang 2008	DSR	1 / United States	2006	1	–	23	0 : 1	1
14	Farruggia 2008	SYN	1 / Italien	–	1	1	10	1 : 0	0
15	Fekrat 1993	RMS	1 / United States	1992	1	1	22	0 : 1	1
16	Fetscher 1997	LMS	1 / Deutschland	1994	1	1	23	0 : 1	1
17	Frapier 1998	UDS	1 / Frankreich	–	1	–	11	1 : 0	0
18	Fraser 2006	DSR; RHA; RMS	1 / United States	1995–2004	8	–	2–22	–	6
19	Garrido 1998	LPS	1 / United States	–	1	–	45	1 : 0	1
20	Graham 1992	RMS	1 / United States	1985–1988	4	4	2–19	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevante Diagnose (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastasierung (Patienten)
21	Graham 1997	FIB	1 / United States	1991–1995	1	1	–	–	–
22	Hara 1998	RMS	1 / Japan	1993–1997	7	7	1–18	–	3
23	Hartmann 1986	RMS	1 / Frankreich	–	1	1	14	1 : 0	0
24	Hawkins 2002	DSR; FMS; LMS; RMS; UDS	3 / United States	1996–1998	12	–	1–19	7 : 5	11
25	Hoogerbrugge 1997	FIB	1 / Niederlande	–	1	1	1	–	1
26	ICR 1994	RMS	1 / United Kingdom	–	1	–	1	1 : 0	0
27	Kaizer 1979	RMS	1 / United States	–	1	1	10	0 : 1	1
28	Kalwak 2002	RMS	1 / Polen	1996–2000	5	–	–	–	–
29	Kaminski 2000	FIB	1 / United States	1993	1	1	6	0 : 1	0
30	Kanabar 1995	RMS	1 / United Kingdom	1980–1993	21	–	–	–	–
31	Kasper 2007	LMS; LPS; MFH; RMS, STS; SYN	1 / Deutschland	1998–2007	16	16	23–65	–	14
32	Korfel 2001	RMS	1 / Deutschland	1997	1	1	51	1 : 0	1
33	Kozuka 2002	MFH; MHP	1 / Japan	1999–2000	2	–	21–37	2 : 0	2
34	Kretschmar 1996	DSR	1 / United States	–	1	–	13	1 : 0	1
35	Krskova 2007	SYN	1 / Tschechien	1998	1	1	9	1 : 0	1
36	Kühne 2000	RHA; RMS	1 / Schweiz	1997–1999	3	3	3–12	2 : 1	3
37	Kurre 2000	DSR	1 / United States	1994–1998	2	–	2–4	1 : 1	1
38	Kushner 1996	DSR	1 / United States	–	4	–	10–14	4 : 0	4
39	Kushner 2001	DSR	1 / United States	–	1	1	29	1 : 0	–
40	Kwan 1996	RMS	1 / China	1984–1995	1	1	14	0 : 1	1

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevante Diagnose (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastastierung (Patienten)
41	Lafay-Cousin 2000	DSR; RMS; UDS	4 / Frankreich	1986–1998	18	18	2–18	11 : 7	9
42	Larsen 2000	RMS	1 / United States	–	1	–	4	0 : 1	0
43	Livaditi 2006	DSR	1 / Griechenland	–	2	2	7–13	1 : 1	0
44	Lucidarme 1998	RMS	1 / Frankreich	1987–1995	8	8	–	–	5
45	Madigan 2007	RHA	1 / United States	1983–2003	2	–	0–2	1 : 1	0
46	Matsuzaki 2002	SYN	1 / Japan	1999	1	1	11	0 : 1	1
47	Mazuryk 1998	DSR	1 / Canada	1996	1	1	19	1 : 0	1
48	Mesia 1994	RMS; UDS	1 / Spanien	1989–1992	5	–	15–21	3 : 2	5
49	Mitchell 1994	ANG; RMS	1 / United Kingdom	–	4	–	14–16	3 : 1	3
50	Miyagi 2003	RMS	1 / Japan	1995	1	1	1	0 : 1	0
51	Munoz 1983	RMS	1 / United States	–	3	3	9–13	3 : 0	3
52	Nag 1995	RMS	1 / United States	1990–1993	1	1	1	0 : 1	–
53	Nath 2005	RMS	1 / Australien	–	2	–	21–34	1 : 1	–
54	Navid 2006	DSR; RMS	1 / United States	1996–2000	5	–	7–20	5 : 0	5
55	Ohta 2001	RMS	1 / Japan	–	1	1	3	1 : 0	0
56	Osugi 2000	RMS	1 / Japan	1996	1	1	11	0 : 1	0
57	Oue 2003	RMS	1 / Japan	1991–2001	1	–	4	0 : 1	1
58	Ozkaynak 1998	RMS	6 / United States	1992–1995	3	–	8–19	0 : 3	–
59	Patel 2004	MFH	1 / United States	1994–2001	6	–	–	–	–
60	Perentesis 1999	RMS	1 / United States	1989–1998	3	–	10–12	3 : 0	2

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

Nr.	Studie	Diagnosen	Zentren / Ort	Zeitraum der Transplantation (Kalenderjahr)	Relevante Diagnose (Anzahl Patienten)	Überlebenszeit-analyse (Anzahl Patienten)	Alter Spannweite (Jahre)	Geschlecht (männlich : weiblich)	Metastasierung (Patienten)
61	Pession 1999	RMS	1 / Italien	1992–1994	2	2	2–16	0 : 2	–
62	Peters 1986	FIB; LMS	1 / United States	–	2	2	24–38	0 : 2	2
63	Peters 1989	SYN	1 / United States	–	2	2	15–26	–	2
64	Recchia 2006	MFH	1 / Italien	–	1	1	40	1 : 0	1
65	Ritchie 2004	RMS	1 / Australien	–	4	4	16–33	3 : 1	–
66	Ronghe 2004	RHA	1 / United Kingdom	–	1	1	1	0 : 1	0
67	Rossbach 1999	RMS	1 / United States	–	1	–	4	1 : 0	1
68	Saab 2007	DSR	1 / United States	–	4	–	5–21	4 : 0	4
69	Saikawa 2006	RMS	1 / Japan	–	1	–	16	1 : 0	1
70	Sakayama 2008	RMS	1 / Japan	–	1	1	19	1 : 0	1
71	Sanz 1997	RMS	1 / Spanien	–	1	1	4	0 : 1	1
72	Sato 1998	RMS	1 / Japan	1993–1998	5	5	0–10	3 : 2	0
73	Shaw 1996	RHA; RMS; STS	3 / Australien	–	11	–	1–15	–	10
74	Slease 1988	LMS; MFH	1 / United States	–	3	–	41–47	3 : 0	3
75	Sung 2003	MFH; RHA	1 / Korea	1998–2001	2	2	1–3	1 : 1	0
76	Walterhouse 1999	RMS	1 / United States	1992–1994	4	4	3–14	1 : 3	4
77	Williams 2004	RMS	1 / Canada	1989–1999	4	–	< 10	1 : 3	4
78	Yamamura 2003	MFH	1 / Japan	1996	1	1	33	1 : 0	0
79	Yonemoto 1999	SYN	1 / Japan	seit 1995	3	3	17–40	3 : 0	3
80	Zoubek 1994	RMS	1 / Österreich	1990–1993	1	1	13	0 : 1	0
	<i>Summe</i>				299	123 ^(c)			

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Wesentliche Studien- und Patienteneigenschaften (Fortsetzung)

–: nicht berichtet

a: vergleichende Studien (Fettschrift); die Patienten der Vergleichsgruppen werden nicht genannt

b: 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.

c: Die Patientendaten wurden für die Überlebenszeitanalyse nur berücksichtigt, wenn sie geeignet (siehe Abschnitt 4.4.3) 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 487 Patienten in 59 Studien zur Gruppe der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* gezählt. Von diesen Patienten wurden 376 transplantiert und 111 dienten als Vergleichsgruppe (Abbildung 2). In 9 (Bader 1989; Carli 1999; Drabko 2006; Dumontet 1992; Kavan 1997; Koscielniak 1997; Matsubara 2003; Suita 2005; Yamada 2007) der 13 Studien wurden 302 Patienten mit aggregierten Daten dargestellt, davon wurden 191 transplantiert und 111 gehörten zu 2 Vergleichsgruppen. Unter den 191 Transplantierten befanden sich 6 Patienten mit anderen Diagnosen, 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 185 transplantierte Patienten wurden in 50 der 80 eingeschlossenen Studien als Einzelfallbeschreibungen dargestellt. Davon waren die Daten von 42 % (78 von 185 Patienten) für eine gepoolte Überlebenszeitanalyse geeignet.

Daten zu sonstigen Weichteilsarkomen

Insgesamt wurden 278 Patienten in 46 Studien zur Gruppe der Patienten mit *sonstigen Weichteilsarkomen* gezählt. Von diesen Patienten wurden 209 transplantiert und 69 dienten als Vergleichsgruppe (Abbildung 2). In 4 (Bertuzzi 2003; Blay 2000; Ivanova 2007; Schlemmer 2006) der 13 Studien wurden 164 Patienten mit aggregierten Daten dargestellt, davon wurden 95 transplantiert und 69 gehörten zu einer Vergleichsgruppe. Unter den 95 Transplantierten befanden sich auch 5 Patienten mit anderen Diagnosen, 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 %. Unter den 95 Transplantierten befanden sich zusätzlich 5 Patienten mit der Diagnose *Rhabdomyosarkom*, die gleichfalls nicht herausgerechnet werden konnten und der Gruppe der *sonstigen Weichteilsarkome* zugeordnet wurden. Weitere 114 transplantierte Patienten wurden in 42 der 80 eingeschlossenen Studien als Einzelfallbeschreibungen dargestellt. Davon waren die Daten von 39 % (45 von 114 Patienten) für eine gepoolte Überlebenszeitanalyse geeignet.

Gesamteinschluss	Patienten (Studien)
<u>Gesamt</u>	<u>765 (93)</u>
Transplantationsgruppe	585 (93)
Vergleichsgruppe	180 (03)
<u>Aggregierte Daten</u>	<u>466 (13)</u>
<i>Transplantationsgruppe</i>	<i>286 (13)</i>
Andere Diagnose eingeschlossen	011 (04)
<i>Vergleichsgruppe</i>	<i>180 (03)</i>
Überlebenszeitanalyse	286 (13)
<u>Individualdaten (nur Transplantierte)</u>	<u>299 (80)</u>
Eigene Überlebenszeitanalyse	123 (47)

Rhabdomyosarkom	Patienten (Studien)
<u>Gesamt</u>	<u>487 (59)</u>
Transplantiert	376 (59)
<u>Aggregierte Daten</u>	<u>302 (09)</u>
<i>Transplantationsgruppe</i>	<i>191 (09)</i>
Andere Diagnose (Anteil unter 20 %)	006 (02)
<i>Vergleichsgruppe</i>	<i>111 (02)</i>
Überlebenszeitanalyse	191 (09)
<u>Individualdaten (nur Transplantierte)</u>	<u>185 (50)</u>
Eigene Überlebenszeitanalyse	078 (28)

Sonstige Weichteilsarkome	Patienten (Studien)
<u>Gesamt</u>	<u>278 (46)</u>
Transplantiert	209 (46)
<u>Aggregierte Daten</u>	<u>164 (04)</u>
<i>Transplantationsgruppe</i>	<i>095 (04)</i>
Andere Diagnose (Anteil unter 20 %)	005 (02)
Rhabdomyosarkom hier zugeordnet	005 (01)
<i>Vergleichsgruppe</i>	<i>069 (01)</i>
Überlebenszeitanalyse	095 (04)
<u>Individualdaten (nur Transplantierte)</u>	<u>114 (42)</u>
Eigene Überlebenszeitanalyse	045 (23)

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 59 verschiedene Studien mit 487 Patienten einbezogen. Aggregierte Daten wurden in 9 Studien mit 302 Patienten (Bader 1989; Carli 1999; Drabko 2006; Dumontet 1992; Kavan 1997; Koscielniak 1997; Matsubara 2003; Suita 2005; Yamada 2007) angegeben, 191 Patienten waren der Transplantationsgruppe zugeordnet. In lediglich 2 dieser 9 Studien (Carli 1999; Suita 2005) wurden die Ergebnisse mit denen einer Vergleichsgruppe verglichen. Die restlichen 57 Studien hatten keine Vergleichsgruppe. Individualdaten wurden in 50 Studien für 185 Patienten angegeben. Die Studieneigenschaften finden sich in Tabelle 11. Die Art der Behandlung ist in Tabelle 12 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

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. 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 nicht transplantierten Gruppe (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 von größer als 5 cm. Die weiteren Charakteristika waren in den beiden Gruppen weitestgehend vergleichbar.

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

Carli 1999

Ein nennenswerter 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. 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.

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. 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.

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

5.3.2 Ergebnisse nach Zielgrößen

5.3.2.1 Studien mit Vergleichsgruppe

Der Beginn des Follow-up war in beiden Studien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

5.3.2.1.1 Gesamtüberleben

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde weder bei Carli 1999 noch bei Suita 2005 gefunden. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag für die Transplantationsgruppe zwischen 40 % (Carli 1999) und 50 % (Suita 2005) und für die Chemotherapiegruppe zwischen 28 % (Carli 1999) und 40 % (Suita 2005) (Tabelle 12). Das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien unter der Berücksichtigung des Zeitintervalls zwischen der Diagnosestellung und dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung oder des Todes berechnet. Eine Meta-Analyse zu dieser Zielgröße konnte nicht durchgeführt werden, da in der Studie Suita 2005 kein Präzisionsmaß angegeben wurde und auch auf Basis der verfügbaren Information nicht berechenbar war.

5.3.2.1.2 Ereignisfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen

Auch für das ereignisfreie Überleben wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren betrug in der Studie Carli 1999 für die Transplantationsgruppe 15 % und für die Chemotherapiegruppe 19 % (Tabelle 12). Das ereignisfreie Überleben wurde berechnet unter der Berücksichtigung des Zeitintervalls zwischen der Diagnosestellung und dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, eines Rückfalls oder des Todes unabhängig von der Ursache. In der Studie Suita 2005 wurden keine Angaben zu weiteren Zielgrößen gefunden.

5.3.2.1.3 Therapieassoziierte Todesfälle

In der Studie Carli 1999 wurde sowohl für die Transplantationsgruppe (52 Patienten) als auch für die Chemotherapiegruppe (44 Patienten) jeweils 1 therapieassoziiierter Todesfall angegeben. In der Studie Suita 2005 fehlten Angaben zu dieser Zielgröße.

5.3.2.1.4 Sekundäre Neoplasien

In den beiden Studien Carli 1999 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 15). Weitere Angaben zur Häufigkeit

schwerwiegender hämatologischer oder nicht hämatologischer unerwünschter Ereignisse lagen nicht vor. In der Studie Suita 2005 wurden keine Ergebnisse zur Toxizität berichtet.

5.3.2.2 Studien ohne Vergleichsgruppe

5.3.2.2.1 Gesamtüberleben

In 5 Studien mit aggregierten Daten wurde das Gesamtüberleben für 2, 3 und 5 Jahre nach Beginn des Follow-up angegeben oder ließ sich aus der Kaplan-Meier-Kurve der jeweiligen Publikation ablesen (Tabelle 12). Der Beginn des Follow-up war bei 1 Studie zum Zeitpunkt der Transplantation, bei 2 Studien zum Zeitpunkt der Hochdosischemotherapie, bei 1 Studie zum Zeitpunkt der Studienregistrierung und bei 3 Studien nicht angegeben. Die Überlebensschätzwerte für den Zeitpunkt 5 Jahre nach Transplantation lagen zwischen 30 % und 45 %. Das mittels der gepoolten Individualdaten von 78 Patienten (28 Studien) geschätzte Überleben zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Transplantation betrug 28 % [95 %-Konfidenzintervall 16–42] (Tabelle 12). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 3 dargestellt.

5.3.2.2.2 Ereignisfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen

In 3 Studien (Bader 1989; Kavan 1997; Koscielniak 1997) mit aggregierten Daten wurde das ereignisfreie Überleben für 2, 3, 4 und 5 Jahre nach Beginn des Follow-up (siehe Abschnitt 5.3.2.2.1) angegeben oder ließ sich aus der Kaplan-Meier-Kurve der jeweiligen Publikation ablesen. Das ereignisfreie Überleben wurde in der Studie Bader 1989 berechnet unter der 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. Der Überlebensschätzwerte für den Zeitpunkt 5 Jahre (Tabelle 12) betragen 18 % für das ereignisfreie Überleben (Bader 1989), 0 % für das Überleben ohne Therapieversagen (Yamada 2007) und 36 % für das krankheitsfreie Überleben (Matsubara 2003).

5.3.2.2.3 Therapieassoziierte Todesfälle

In 15 der 57 Studien ohne Vergleichsgruppe zum *Rhabdomyosarkom* wurden Angaben zu therapieassoziierten Todesfällen für 122 transplantierte Patienten mit relevanter Diagnose (Tabelle 11) gefunden. Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 14 Patienten beschrieben, von denen 5 schwerwiegende Infektionen hatten (Tabelle 13).

5.3.2.2.4 Sekundäre Neoplasien

In 4 der 57 Studien ohne Vergleichsgruppe zum *Rhabdomyosarkom* wurden Angaben zu sekundären Neoplasien für 21 transplantierte Patienten mit relevanter Diagnose (Tabelle 11) gefunden. Sekundäre Neoplasien wurden für 3 Patienten beschrieben (Tabelle 14).

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 15). 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 [160] 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 nach der Behandlung 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.

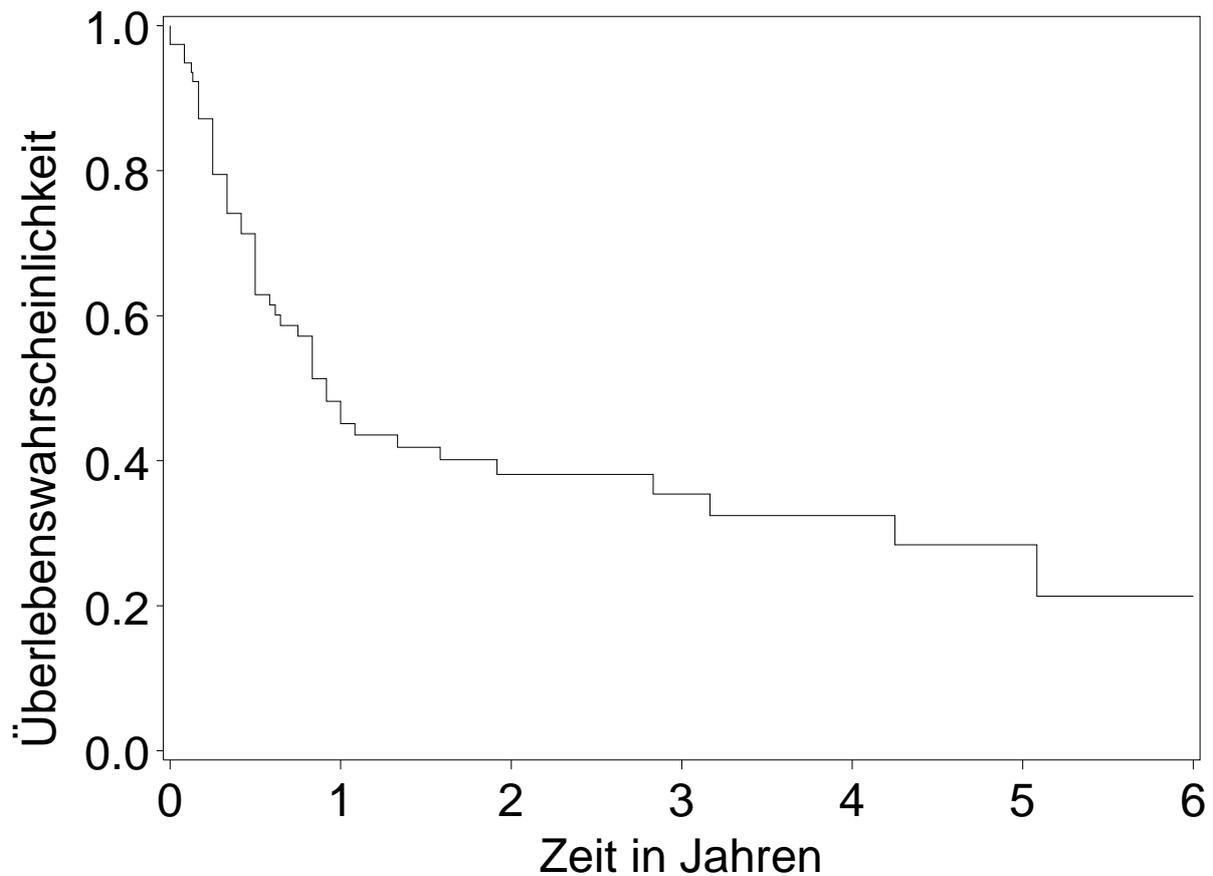
Tabelle 12: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit *Rhabdomyosarkom*

Studie	Behandlung	Beginn Follow-up ^(a)	Gesamtüberleben [95 %-Konfidenzintervall]			Ereignisfreies Überleben				FFS	DFS
			2 J	3 J	5 J	2 J	3 J	4 J	5 J	5 J	5 J
<i>Studien mit Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)</i>											
Carli 1999 ^(b)	Prüfgruppe (1991–1995): 52 Patienten Hochdosis- (Melp ^(c)) nach 3 Zyklen ^(d) Standarddosischemotherapie	Diagnose- stellung		40 % [26–55]	40 % ^(e)		30 % [16–44]		15 % ^(e)		
	Vergleichsgruppe (1989–1991): 44 Patienten 4 Zyklen ^(d) Standarddosischemotherapie		–	28 % [13–42]	28 % ^(e)	–	19 % [7–32]	–	19 % ^(e)	–	–
				p=0,20		p=0,30					
Suita 2005 ^(b)	Prüfgruppe (1982–1996): 12 Patienten Vergleichsgruppe (1982–1996): 67 Patienten	Diagnose- stellung	–	–	50 % vs. 40 % „nicht signifi- kant“	–	–	–	–	–	–
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>											
Bader 1989	Cycl / Doxo / Vinc ^(c)	Studien- registrierung	–	–	–	33 % ^(e)	33 % ^(e)	29 %	18 % ^(e)	–	–
Drabko 2006	–	–	28 % ^(e)	20 %	–	–	–	–	–	–	–
Dumontet 1992	Busu / Carb / Cisp / Cycl / Etop / Ifos / Melp / Vinc ^(c)	–	40 %	–	–	–	–	–	–	–	–
Kavan 1997	Carb / Etop / Melp ^(c)	–	–	36 %	–	43 % ^(e)	36 %	–	–	–	–
Koscielniak 1997	Busu / Carb / Carm / Cycl / Etop / Melp ^(c)	Hochdosis- chemotherapie	–	–	–	36 % [29–43]	–	–	–	–	–
Matsubara 2003	Carb / Cisp / Epir / Etop / Ifos / Mel / Pira / Thio ^(c)	Transplantation	58 % ^(e)	45 % ^(e)	45 %	–	–	–	–	–	36 %
Yamada 2007	Carb / Cycl / Dexa / Etop / Melp ^(c)	Hochdosis- chemotherapie	–	–	30 % ^(e)	–	–	–	–	0 % ^(e)	–
<i>Studien ohne Vergleichsgruppe (Individualdaten): Die folgenden Zahlenangaben beziehen sich ausschließlich auf transplantierte Patienten</i>											
78 Daten aus 28 Studien			38 % ^(f) [27–50]	35 % ^(f) [24–47]	28 % ^(f) [16–42]	–	–	–	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit *Rhabdomyosarkom* (Fortsetzung)

<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: Ergebnisse zur Standardchemotherapie wurden übernommen, auch wenn die Gruppeneigenschaften unklar blieben (siehe Abschnitt 4.4.1).</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: 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).</p> <p>e: Überlebensschätzwerte aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>Abkürzungen:</p> <p>DFS (disease-free survival): krankheitsfreies Überleben; FFS (failure-free survival): Überleben ohne Therapieversagen; J: Jahre; vs: versus.</p> <p>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); Ifos: Ifosfamid; Melp: Melphalan; Mito: Mitoxantrone; Pira: Pirarubicin; Thio: Thiotepa; Topo: Topotecan; Vinc: Vincristin.</p>



Zeitpunkt (Jahre)	Patienten unter Risiko (Anzahl)	Gesamtüberleben (%) [95 %-Konfidenzintervall]
0	78	
1	29	45 [33–56]
2	18	38 [27–50]
3	13	35 [24–47]
4	9	32 [21–45]
5	4	28 [16–42]
6	1	21 [8–38]

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

Tabelle 13: Therapieassoziierte Todesfälle in Publikationen mit Rhabdomyosarkom (sofern berichtet)

Studie	Anzahl Patienten betroffen / relevant	Todesursache
<i>Studien mit Vergleichsgruppe (aggregierte Daten)</i>		
Carli 1999 (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 14: 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 15: 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> [161], die für die ausgewählten Symptome und Organfunktionen mit den <i>WHO Toxicity Criteria</i> [161] deckungsgleich sind								

5.3.3 Zusammenfassung zum Rhabdomyosarkom

Ausgewertet wurden Daten von insgesamt 59 Studien (487 Patienten), darunter 9 Studien (302 Patienten, davon 191 Transplantierte) mit aggregierten Daten und 50 Studien (185 Patienten) mit Individualdaten. Lediglich 2 Studien verglichen die Ergebnisse mit denen einer Vergleichsgruppe anhand aggregierter Daten (64 Patienten in der Transplantationsgruppe und 111 Patienten in der Vergleichsgruppe).

In den 2 Studien mit Vergleichsgruppe zeigten die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach 5 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Transplantationsgruppe (40 % bis 50 %) und der Chemotherapiegruppe (28 % bis 40 %). Ähnliches galt auch für das ereignisfreie Überleben, das nach 5 Jahren in einer Studie auf 15 % für die Transplantationsgruppe und auf 19 % für die Chemotherapiegruppe geschätzt wurde. Eine Meta-Analyse war aufgrund unzureichender Angaben nicht durchführbar. Für beide Studien muss ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen werden. Dieses gründet sich im Wesentlichen auf die Verwendung historischer oder ungenügend beschriebener Vergleichsgruppen.

In den 7 Studien ohne Vergleichsgruppe mit aggregierten Daten zu transplantierten Patienten variierte das Gesamtüberleben nach 5 Jahren zwischen 30 % und 45 %. Diese Ergebnisse sind mit denen der Vergleichsstudien gut vereinbar. Das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren wurde auf 18 % geschätzt. Die eigene Überlebenszeitanalyse anhand der Individualdaten von 78 transplantierten Patienten (28 Studien) ergab einen Schätzwert für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 28 % [95 %-Konfidenzintervall 16–42].

In den meisten Studien wurden therapieassoziierte Todesfälle oder sekundäre Neoplasien nicht thematisiert. Therapieassoziierte Todesfälle wurden für 16 transplantierte Patienten in 16 Studien (174 Patienten mit relevanter Diagnose) und sekundäre Neoplasien für 3 transplantierte Patienten in 4 Studien (21 Patienten mit relevanter Diagnose) angegeben.

Die hämatologische Toxizität wurde ebenfalls lediglich in 8 Studien und die nicht hämatologische Toxizität in 5 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.

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

5.4 Sonstige Weichteilsarkome

5.4.1 Studiencharakteristika

5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

In die Gruppe der *sonstigen Weichteilsarkome* wurden insgesamt 46 verschiedene Studien mit 278 Patienten einbezogen, darunter 209 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 45 Studien hatten keine Vergleichsgruppe. Individualdaten wurden in 42 Studien für 114 Patienten angegeben. Die Studieneigenschaften finden sich in Tabelle 11. Die Art der Behandlung ist in Tabelle 16 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) – 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 % vs. Vergleichsgruppe 23 %. Der Unterschied war laut Studie „statistisch signifikant“, ohne dass ein p-Wert oder ein Konfidenzintervall angegeben war. Der Beginn des Follow-up war in der einen vergleichenden Studie 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

5.4.2.2.1 Gesamtüberleben

In den 3 Studien mit aggregierten Daten ohne Vergleichsgruppe wurde das Gesamtüberleben für 2, 3 und 5 Jahre nach Beginn des Follow-up angegeben oder es ließ sich aus der Kaplan-Meier-Kurve der jeweiligen Publikation ablesen (Tabelle 16). 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 variierten zwischen 23 % und 27 %. Das mittels der gepoolten Individualdaten von 45 Patienten (23 Studien) geschätzte Überleben betrug nach 5 Jahren etwa 29 % [95 %-Konfidenzintervall 13–48] (Tabelle 16). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4 dargestellt. Diese Angaben sind

untereinander vergleichbar, stehen aber in gewissem Kontrast zu der Schätzung von Ivanova 2007.

5.4.2.2 Progressionsfreies Überleben und vergleichbare Zielgrößen

In den 3 Studien mit aggregierten Daten ohne Vergleichsgruppe wurde das progressionsfreie Überleben für 2, 3 und 5 Jahre nach der Transplantation angegeben oder ließ sich aus der Kaplan-Meier-Kurve der jeweiligen Publikation ablesen (Tabelle 16). Das Follow-up war wie für die Zielgröße *Gesamtüberleben* definiert. Die Überlebensschätzwerte nach 5 Jahren variierten zwischen 14 % und 21 %.

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 17).

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 18).

5.4.2.5 Toxizität Grad 3 bis 4

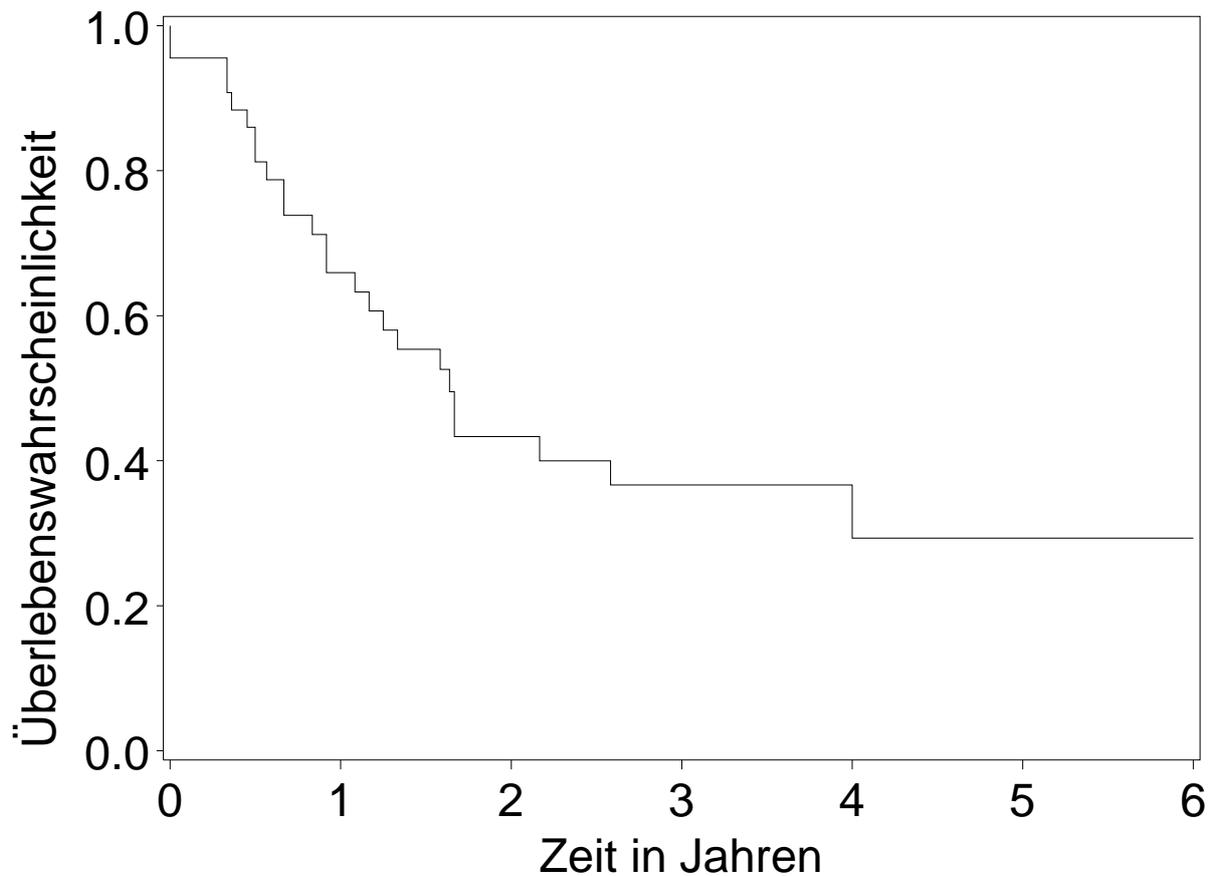
Angaben zur Toxizität der Hochdosischemotherapie in Kombination mit der autologen Stammzelltransplantation wurden in 7 der 45 Studien ohne Vergleichsgruppe zu den *sonstigen Weichteilsarkomen* gefunden (Tabelle 19). Die Häufigkeit der hämatologischen Toxizität wurde in 4 Studien und die Häufigkeit der 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 16: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit *sonstigen Weichteilsarkomen*

Studie	Behandlung	Beginn Follow-up ^(a)	Gesamtüberleben [95 %-Konfidenzintervall]			PFS		
			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) Vergleichsgruppe (1990–2006): 69 Patienten Standardchemotherapie (nicht näher spezifiziert)	–	62 % [53–72] vs. 23 % [18–28] „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	53 % ^(d)	35 % ^(d)	23 %	–	–	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>								
45 Daten aus 23 Studien		–	43 % ^(g) [27–58]	37 % ^(g) [21–52]	29 % ^(g) [13–48]	–	–	–
–: 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 gibt beispielsweise eine Spannweite von 4 bis 39 Monaten mit einem Median von 19 Monaten an.								
b: Prüfgruppe: Hochdosischemotherapie kombiniert mit autologer Stammzelltransplantation. Vergleichsgruppe: vergleichende Ergebnisse zur Standardchemotherapie wurden übernommen, auch wenn die Gruppeneigenschaften unklar blieben (siehe Abschnitt 4.4.1).								
c: Der Gruppe verabreichte Medikamente der Hochdosischemotherapie werden mittels 4-Buchstaben-Code (siehe unten) angegeben; einzelne Patienten haben nicht alle angegebenen Medikamente erhalten.								
d: Überlebensschätzwerte aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen								
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 <i>Rhabdomyosarkom</i> auf.								
f: inkonsistente Angaben in der Publikation Schlemmer 2006: 4-Jahre- (im Abstract) versus 5-Jahre-Gesamtüberleben (im Text)								
g: eigene Berechnung								
Abkürzungen: J: Jahre; PFS (progression-free survival): progressionsfreies Überleben; vs: versus.								
4-Buchstaben-Code zur Chemotherapie: Carb: Carboplatin; Cisp: Cisplatin; Cycl: Cyclophosphamid; Etop: Etoposid (Vepesid; VP 16); Ifos: Ifosfamid; Melp: Melphalan; Mito: Mitoxantrone; Thio: Thiotepa.								



Zeitpunkt (Jahre)	Patienten unter Risiko (Anzahl)	Gesamtüberleben (%) [95 %-Konfidenzintervall]
0	45	
1	25	66 [49–78]
2	13	43 [27–58]
3	8	37 [21–52]
4	4	29 [13–48]
5	3	29 [13–48]
6	3	29 [13–48]

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

Tabelle 17: 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 18: 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 19: Toxizität bei Transplantierten in Studien mit *sonstigen Weichteilsarkomen* (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 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> [161], die für die ausgewählten Symptome und Organfunktionen mit den <i>WHO Toxicity Criteria</i> [161] 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 46 Studien (278 Patienten), darunter 4 Studien (164 Patienten, davon 95 Transplantierte) mit aggregierten Daten und 42 Studien (114 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 der Transplantationsgruppe (62 %) und der Chemotherapiegruppe (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 den 3 Studien ohne Vergleichsgruppe mit aggregierten Daten variierte das Gesamtüberleben nach 5 Jahren zwischen 23 % und 27 % und das progressionsfreie Überleben zwischen 14 % und 21 %. Die eigene Überlebenszeitanalyse anhand der Individualdaten von 45 Patienten (23 Studien) ergab einen Schätzwert für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 29 % [95 %-Konfidenzintervall 13–48]. Vergleicht man das Gesamtüberleben nach 2 Jahren (Spannbreite 20 % bis 53 %) mit dem Ergebnis aus der eigenen Überlebenszeitanalyse (43 %), zeigen diese eine ähnliche Größenordnung, stehen aber in gewissem Kontrast zu den Ergebnissen von Ivanova 2007 (62 % Überlebende nach 2 Jahren).

Angaben zur Toxizität fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. Therapie-assoziierte Todesfälle wurden für 11 transplantierte Patienten in 8 Studien (67 Patienten mit relevanter Diagnose) und eine sekundäre Neoplasie für 1 transplantierten Patient in 1 Studie angegeben.

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.

5.5 Prognostische Faktoren

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

In 2 der 13 Studien mit aggregierten Daten wurden auswertbare Angaben zu prognostischen Faktoren gefunden (Tabelle 20). Das vollständige Ansprechen (CR = complete response) auf die der Transplantation vorangegangene (induktive) Chemotherapie erwies sich in den Studien von Matsubara 2003 und Blay 2000 als positiver Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Bei Blay 2000 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe der Patienten in kompletter Remission. Matsubara 2003 beschreibt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Subtyps des embryonalen *Rhabdomyosarkoms* im Vergleich zum alveolären. Weitere positive von den Autoren diskutierte Einflussfaktoren sind die Diagnose *Rhabdomyosarkom* im Vergleich zu den *sonstigen Weichteilsarkomen* und das Alter unter 8 Jahren.

Tabelle 20: Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben nach 5 Jahren

Studie	Diagnose (Anzahl Patienten)	Einflussfaktoren (Anzahl Patienten)	Gesamt- überleben (%)	p-Wert
<i>Ansprechen auf die vorangegangene Chemotherapie</i>				
Matsubara 2003 ^(a)	RMS (22)	CR (14) vs. PR, PD (8)	70 vs. 0	–
Blay 2000 ^(a; b)	STS (30)	CR (8) vs. PR (22)	75 vs. 5	0,001
<i>histologische Diagnose</i>				
Matsubara 2003 ^(a)	RMS (22)	RMS-emb vs. RMS-alv ^(c)	75 vs. 0	0,015
Blay 2000 ^(a; b)	STS (30)	RMS ^(b) (6) vs. andere STS (24)	50 vs. 17	–
<i>Alter</i>				
Matsubara 2003 ^(a)	RMS (30)	< 8 Jahre (8) vs. ≥ 8 Jahre (11)	75 vs. 18	–
–: nicht berichtet				
a: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen (Matsubara 2003, Blay 2000)				
b: 5 Patienten mit <i>Rhabdomyosarkom</i> und 1 Patient mit extraskeletalem primitivem neuroektodermalem Tumor (Blay 2000)				
c: Anzahl der Patienten nicht angegeben				
Abkürzungen:				
CR (complete response): vollständiges Ansprechen auf vorherige Therapie; DSR (desmoplastic small round cell tumour): desmoplastischer kleiner Rundzelltumor; PD (progressive disease): Fortschreiten der Tumorkrankheit nach vorheriger Therapie; PR (partial response): teilweises Ansprechen auf vorherige Therapie; RMS-alv: alveolärer Subtyp des <i>Rhabdomyosarkoms</i> ; RMS-emb: embryonaler Subtyp des <i>Rhabdomyosarkoms</i> ; STS (soft tissue sarcomas): <i>Weichteilsarkome</i> ; vs: versus				

5.6 Zusammenfassung

Rechercheergebnis und Studiendesign

Insgesamt wurden 93 Studien in die Bewertung einbezogen. Lediglich 3 Studien hatten ein nicht randomisiertes vergleichendes Studiendesign. Die übrigen 90 Studien waren Fallserien beziehungsweise Einzelfallbeschreibungen.

Rhabdomyosarkom

Die Ergebnisse zur Diagnose *Rhabdomyosarkom* basierten auf 59 Studien mit 487 Patienten (376 Transplantierte), darunter 2 vergleichende Studien, die übrigen 57 Studien bestanden aus Fallserien beziehungsweise Fallbeschreibungen. In den Studien zum *Rhabdomyosarkom* wurden tendenziell Kinder und junge Erwachsene untersucht. In beiden vergleichenden Studien waren die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. In der Studie Carli 1999 beziehungsweise in der Studie Suita 2005 betrug das Gesamtüberleben nach 5 Jahren in der Transplantationsgruppe 40 % beziehungsweise 50 % und in der Standardchemotherapiegruppe 28 % beziehungsweise 40 %. In den Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten) variierten die entsprechenden Schätzwerte zum Gesamtüberleben nach 5 Jahren zwischen 30 % und 45 %, die eigene Berechnung anhand der Individualdaten ergab 28 %. Der Ausschluss eines großen Anteils der in den Bericht einbezogenen Patientendaten (etwa 60 %) aufgrund fehlender Angaben könnte diesen Unterschied erklären. 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 46 Studien mit 278 Patienten (209 Transplantierte), die übrigen 45 Studien bestanden aus Fallbeschreibungen. In den Studien zu *sonstigen Weichteilsarkomen* wurden tendenziell Erwachsene untersucht. In der vergleichenden Studie Ivanova 2007 wurde für das Gesamtüberleben nach 2 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Transplantationsgruppe (62 %) und der Standardchemotherapiegruppe (23 %) beschrieben. Der Schätzwert für den Unterschied zwischen der Transplantationsgruppe und der Standardchemotherapiegruppe war statistisch signifikant zugunsten der transplantierten Patienten. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses müssen der geringe Informationsgehalt der Publikation und das daraus folgende hohe Biaspotenzial berücksichtigt werden. In den Studien ohne Vergleichsgruppe (aggregierte Daten) variierten die entsprechenden Schätzwerte zum Gesamtüberleben nach 5 Jahren zwischen 23 % und 27 % und nach 2 Jahren

zwischen 20 % und 53 %, die eigene Berechnung anhand der Individualdaten ergab nach 5 Jahren 29 % und nach 2 Jahren 43 %. Die 2-Jahres-Ergebnisse – und nur für diesen Zeitraum liegen Ergebnisse aus der vergleichenden Studie vor – lagen für die Transplantationsgruppe deutlich unterhalb derjenigen von Ivanova 2007. Auch für die *sonstigen Weichteilsarkome* fehlten in einem Großteil der eingeschlossenen Studien Angaben zur Toxizität. Therapie-assoziierte 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.

Prognostische Faktoren

In 2 Studien mit aggregierten Daten wurde das vollständige Therapieansprechen auf die vorausgehende Chemotherapie als ein positiver Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben beschrieben. Weitere positive von den Autoren diskutierte Einflussfaktoren waren das *Rhabdomyosarkom* im Vergleich zu den *sonstigen Weichteilsarkomen* und das Alter unter 8 Jahren. Da es sich um Fallserien handelt, kann die Relevanz für den Therapieeffekt nicht abgeleitet werden.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist das Verzerrungspotential aller Studien durch das Design bedingt als hoch einzustufen. Es gab keinen Anhalt für einen dramatischen Effekt und es ließen sich keine interpretierbaren Schlussfolgerungen ableiten.

6 Diskussion

6.1 Übersicht

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 Studie mit einer historischen Vergleichsgruppe und – nach einer Protokolländerung – prospektiv geplanten zusätzlichen Transplantationsgruppe sowie 2 weitere retrospektive Studien mit Vergleichsdaten bei unklarem Studiendesign und ungenügender Beschreibung der Vergleichsgruppe haben ein hohes potenzielles 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. Für einen dramatischen Effekt gab es keinen Anhalt, wie dies beispielsweise bei der Umkehrung eines schicksalhaften Verlaufs der Fall wäre; die beschriebenen Unterschiede waren zu geringfügig.

6.2 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 [57,67,75,81,104,105,149,162-174].

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 [175].

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 [176]. Demgegenüber können sie der Erkennung von unerwünschten Ereignissen dienlich sein [177] und – unter bestimmten Bedingungen – die Erfassung unerwarteter dramatischer Effekte ermöglichen [178].

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.

6.3 Limitationen

Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren war in 6 von 13 Studien mit aggregierten Daten angegeben. Darüber hinaus wurden 299 Einzelfallbeschreibungen aus den restlichen 80 Studien extrahiert. Aufgrund dessen wurde eine eigene Überlebenszeitanalyse durchgeführt, um eine grob beschreibende Zusammenfassung der Individualdaten und eine Bewertung der verfügbaren Daten hinsichtlich eines potenziellen dramatischen Effekts zu ermöglichen, wobei die problematische Daten- und Studienqualität berücksichtigt werden sollte. Für eine Überlebenszeitanalyse waren nicht alle Individualdaten 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 (Hochdosismotherapie oder Transplantation) kann erheblich sein. Dumontet 1992 [81] 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 [107] berichtete, dass das ereignisfreie Überleben zum Zeitpunkt 2 Jahre nach der Hochdosismotherapie 36 % [95 %-Konfidenzintervall 29–43] und nach der Diagnosestellung 55 % [95 %-Konfidenzintervall 47–63] 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 etwa 60 % 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.

6.4 Ergebnisse aus Übersichtsarbeiten zur Chemotherapie

Bereits die Vorabrecherche ließ keine ausreichende Datenlage, bestehend aus randomisierten und nicht randomisierten Studien, erwarten und letztendlich konnten nur 3 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 zur Chemotherapie bei Rhabdomyosarkom

Die entsprechenden identifizierten Schätzwerte für die Chemotherapie lagen in einem Bereich unterhalb von 30 % und betragen beispielsweise 25 % [50], 20 % bis 30 % [67] und 30 % [179]. Das Ergebnis der Vergleichsgruppe der in dem vorliegenden Bericht evaluierten Studie Carli 1999 betrug 28 % 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 zur Chemotherapie bei sonstigen Weichteilsarkomen

Entsprechende Schätzwerte für die Vergleichsbehandlung lagen in einem Bereich unterhalb von 20 % und betragen beispielsweise 6 % [180], weniger als 10 % [51,181], 14 % [182] und 10 % bis 20 % [34]. Das Ergebnis der Vergleichsgruppe der in dem vorliegenden Bericht evaluierten Studie Ivanova 2007 betrug 23 % und war mit den in anderen Reviews angegebenen Werten vereinbar.

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 Standardchemotherapie 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, sofern die Ergebnisse nicht auf einen dramatischen Effekt hindeuten.

6.5 Potenzielle dramatische Effekte

Die Einbeziehung von Fallserien und Einzelfallberichten in diesen Bericht sollte auch die Abschätzung eines potenziellen dramatischen Effekts ermöglichen. Das Institut definiert dramatische Effekte in den *Allgemeinen Methoden Version 3.0* wie folgt [183]: „Ist der Verlauf einer Erkrankung sicher oder nahezu sicher vorhersagbar und bestehen keine

Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs, so kann der Nutzen einer medizinischen Intervention auch durch die Beobachtung einer Umkehr des (quasi)deterministischen Verlaufs bei einer gut dokumentierten Serie von Patienten belegt werden. Wenn zum Beispiel von einer Erkrankung bekannt ist, dass sie nach Diagnosestellung innerhalb kurzer Zeit in sehr vielen Fällen zum Tode führt, und in Fallserien beschrieben wird, dass nach Anwendung einer bestimmten Maßnahme die meisten Betroffenen eine längere Zeitspanne überlebt haben, so wird ein solcher dramatischer Effekt ausreichend für einen Nutzenbeleg sein können.“

Glasziou 2007 [178] schlug eine mögliche Operationalisierung vor und setzte 3 Bedingungen voraus:

- 1) Der Spontanverlauf der Erkrankung beziehungsweise der Krankheitsverlauf unter der Vergleichstherapie sollte bekannt sein: Die Angaben in den Publikationen zum Spontanverlauf waren ungenau.
- 2) Der Effekt soll im Sinne einer Robustheit für systematische Fehler groß sein (relatives Risiko ≥ 10).
- 3) Die Wahrscheinlichkeit für ein zufälliges Auftreten sollte – im Fall eines ausreichend großen relativen Risikos – gering sein (Irrtumswahrscheinlichkeit $< 1\%$).

Die Angaben in den Publikationen zum Spontanverlauf der *Weichteilsarkome* waren ungenau, der Verlauf unter der Vergleichstherapie wurde anhand der Daten aus Übersichtsarbeiten näherungsweise geschätzt. Das relative Risiko lag unterhalb von 10. Werden die Ergebnisse zur Transplantation (eingeschlossene Studien) mit denen ohne Transplantation (Übersichtsarbeiten) verglichen, ergibt sich somit kein Anhalt für einen dramatischen Effekt durch die autologe Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen*. Dies ist auch ein Argument dafür, prospektiv geplante Vergleichsstudien durchzuführen.

6.6 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. Vergleichsdaten wurden in der Literatur nicht gefunden. 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. In dem vorliegenden Bericht gibt es keinen Anhalt für

dramatische Effekte zum Schaden der autologen Stammzelltransplantation bei *Weichteilsarkomen*.

6.7 Prognostische Faktoren

In 2 Studien wurde untersucht, ob das vollständige Ansprechen auf die vorherige Standarddosischemotherapie, die Histologie des Tumors und das Alter der Kinder mit *Rhabdomyosarkom* ein signifikanter Einflussfaktor für das Gesamtüberleben ist. Da es keine Vergleichsgruppe gibt, kann die Relevanz für den Therapieeffekt nicht abgeleitet werden.

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 21).

Tabelle 21: Schlussfolgerungen zur Transplantation aus aktuellen Übersichtsarbeiten

Übersichtsarbeit	Schlussfolgerung
Banna 2007 [181]	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 [163]	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 [56]	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 [165]	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 [184]	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 22).

Tabelle 22: Schlussfolgerungen aus 3 systematischen Übersichtsarbeiten

Übersichtsarbeit	Schlussfolgerung
Admiraal 2007 [65]	Die Wirksamkeit der Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation soll bei Kindern mit <i>Rhabdomyosarkom</i> im Stadium IV im Vergleich zur Standardchemotherapie untersucht werden. Das Cochrane Review ist noch nicht abgeschlossen, publiziert ist lediglich das Protokoll.
Verma 2008 [66]	Die Wirksamkeit der Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden <i>Weichteilsarkomen</i> wurde im Vergleich zur Standardchemotherapie 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 [67]	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 eine 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 Nutzen 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Chan KW, Rogers PC, Fryer CJ. Breast metastases after bone marrow transplantation for rhabdomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(2): 171-172.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Fekrat S, Miller NR, Loury MC. Alveolar rhabdomyosarcoma that metastasized to the orbit. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(12): 1662-1664.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. Garrido SM, Chauncey TR. Neuroleptic malignant syndrome following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(4): 427-428.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Institute of Cancer Research. Small-round-cell tumours of childhood. *Lancet* 1994; 344(8924): 725-729.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C, Hermann J, Burdach ST, der-Gotze 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

48. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, Dunkel IJ, Calleja E, Boulad F. Topotecan combined with myeloablative doses of thiotepa 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.
49. 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.
50. Lafay-Cousin L, Hartmann O, Plouvier P, Mechinaud F, Boutard P, Oberlin O. High-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(6): 627-632.
51. Larsen E, Bramson RT, De Leval L, Ebb DH. Presentation of case. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1249-1257.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.

60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.

72. 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 1 trial. *J Clin Oncol* 1986; 4(5): 646-654.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Ronghe MD, Moss TH, Lowis SP. Treatment of CNS malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(3): 254-260.
77. 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.
78. 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.
79. Saikawa Y, Tone Y, Ikawa Y, Maeba H, Koizumi S, Minato H. Hemophagocytic alveolar rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5783-5784.
80. 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: 2361-2367.
81. Sanz N, De Mingo L, Florez F, Rollan V. Rhabdomyosarcoma of the biliary tree. *Pediatr Surg Int* 1997; 12(2-3): 200-201.
82. 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.
83. 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.
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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 Knochtumoren [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>. 1999.
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. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53(457): 481.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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>.

53. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47(1): 207-214.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Ladenstein R, Philip T, Gardner H. Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9(1): 55-69.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Boutron I, Moher D, Altman DG, Schulz KF, Ravaud P. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008; 148(4): 295-309.
62. 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.
63. 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.
64. Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnuovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? *Health Technol Assess* 2005; 9(2): iii-146.
65. 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: CD006669.

66. 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.
67. 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.
68. Aleinikova OV, Strongin IuS, Pochetukhin KV. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with high-risk malignant neoforations [Russisch]. *Vopr Onkol* 2002; 48(3): 327-330.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.

77. 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.
78. Chan KW, Rogers PC, Fryer CJ. Breast metastases after bone marrow transplantation for rhabdomyosarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(2): 171-172.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Fekrat S, Miller NR, Loury MC. Alveolar rhabdomyosarcoma that metastasized to the orbit. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(12): 1662-1664.
88. 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.
89. 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.

90. 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.
91. Garrido SM, Chauncey TR. Neuroleptic malignant syndrome following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(4): 427-428.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Institute of Cancer Research. Small-round-cell tumours of childhood. *Lancet* 1994; 344(8924): 725-729.
99. 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.
100. 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.
101. 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.

102. 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.
103. 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.
104. 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(1-2): 58-64.
105. 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.
106. 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.
107. Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C, Hermann J, Burdach ST, der-Gotze 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.

114. Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, Dunkel IJ, Calleja E, Boulad F. Topotecan combined with myeloablative doses of thiotepa 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.
115. 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.
116. Lafay-Cousin L, Hartmann O, Plouvier P, Mechinaud F, Boutard P, Oberlin O. High-dose thiotepa and hematopoietic stem cell transplantation in pediatric malignant mesenchymal tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(6): 627-632.
117. Larsen E, Bramson RT, De Leval L, Ebb DH. Presentation of case. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1249-1257.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.

126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.

138. 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 1 trial. *J Clin Oncol* 1986; 4(5): 646-654.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Ronghe MD, Moss TH, Lewis SP. Treatment of CNS malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(3): 254-260.
143. 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.
144. 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.
145. Saikawa Y, Tone Y, Ikawa Y, Maeba H, Koizumi S, Minato H. Hemophagocytic alveolar rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5783-5784.
146. 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: 2361-2367.
147. Sanz N, De Mingo L, Florez F, Rollan V. Rhabdomyosarcoma of the biliary tree. *Pediatr Surg Int* 1997; 12(2-3): 200-201.
148. 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.
149. 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.
150. 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.

151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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>.
162. Carvajal R, Meyers P. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(3): 501-525.

163. 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.
164. Elias AD. High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: dose response and survival. *Semin Oncol* 1998; 25(2 Suppl 4): 19-23.
165. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(5): 835-846.
166. 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.
167. Mackall CL, Helman LJ. High-dose chemotherapy for rhabdomyosarcoma: where do we go from here. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 266-267.
168. Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2): 120-125.
169. Michon J, Schleiermacher G. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. *Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(1-2): 247-259.
170. 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.
171. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 157-167.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Kunz R, Vist G, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): MR000012.
176. 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.
177. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 2001; 134(4): 330-334.

178. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. Überlebenszeitanalysen für Weichteilsarkome klassifiziert nach der Histologie [Online]. In: Tumorregister München. 01.11.2007. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_hST__G.pdf.
183. Allgemeine Methoden Version 3.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2008. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
184. 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.

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

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

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 allogene* hemato* or allogene* haemato* or allogene* stem cell or allogene* bone marrow or allogene* cord or allogene* umbilical or allogene* periph* or allogene* transplant* or allogene* 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)

2. MEDLINE (Ovid)

— MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Recherchezeitraum: unbegrenzt

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

2. EMBASE (Ovid)

— EMBASE 1980 to Present

Recherchezeitraum: unbegrenzt

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	(hemangioendothelium\$ or haemangioendothelium\$).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 NONMYELOBLATIVE 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

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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Demirci H, Shields JA, Shields CL, Maguire AM. Atypical presentation of bone marrow transplant retinopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003; 40(6): 361-363.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. Hiraiwa A, Akao Y, Sao H. Autologous bone marrow transplantation after high-dose combination chemotherapy in the treatment of selective malignancies [Japanisch]. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1983; 18(5): 1167-1174.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. Valteau-Couanet D, Minard V. Poor prognosis childhood cancers [Französisch]. *Rev Prat* 2007; 57(10): 1087-1091.

Ausschlussgrund nicht E2

1. Alpers CE, Biava CG, Salvatierra O Jr. Angiosarcoma following renal transplantation. *Transplant Proc* 1982; 14(2): 448-451.
2. Antman KH, Elias A. Dana-Farber Cancer Institute studies in advanced sarcoma. *Semin Oncol* 1990; 17(1 Suppl 2): 7-15.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Gebhardt MC, Parekh SG, Rosenberg AE, Rosenthal DI. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma of the knee. *Skeletal Radiol* 1999; 28(6): 354-358.
12. 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.
13. 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.
14. Lange T, Niederwieser D. Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung. *Onkologisch* 2004; (3): 6-7.
15. 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.

16. Mankin HJ, Hornicek FJ, Temple HT, Gebhardt MC. Malignant tumors of the pelvis: an outcome study. *Clin Orthop* 2004; (425): 212-217.
17. Miliauskas JR, Abbott RL, Sarre R. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumour. *Aust N Z J Surg* 1993; 63(2): 157-159.
18. 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.
19. Mingo L, Seguel F, Rollan V. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumour. *Pediatr Surg Int* 2005; 21(4): 279-281.
20. 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.
21. Ozkaynak MF, Nolta J, Parkman R. In vitro purging of human rhabdomyosarcoma cells using 4-hydroperoxycyclophosphamide. *Cancer Res* 1990; 50(5): 1455-1458.
22. Raben D, Williams J, Abrams RA. The clinical use of multimodality therapy in the management of cancer. *In Vivo* 1994; 8(5): 635-642.
23. Raja V, Lin JT, Xiao SY. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21(5): 951-953.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Seregard S. Management of alveolar rhabdomyosarcoma of the orbit. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(6): 660-664.
29. Shimizu S, Yasui C, Minauchi K, Tsuchiya K. Metastatic rhabdomyosarcoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5 Suppl 1): S118-S120.
30. Skinner DG. Management of extensive, localized neoplasms of lower abdominal wall. *Urology* 1974; 3(1): 34-37.
31. 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.
32. 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.
33. Valkova J, Sramkova L, Smelhaus V, Cerny M, Kodet R, Svabova V et al. Neonatal neoplasms [Tschechisch]. *Cesk Pediatr* 2003; 58(8): 478-483.
34. 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.
35. 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.

Ausschlussgrund nicht E3

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Gratwohl A. Overview of transplant activity in Europe. *Hematol J* 2004; 5(Suppl 3): S29-S33.
7. 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 Zhong* 2006; 25(8): 1023-1028.
8. Iankelevich MIa, Dolgopopolov IS, Andreeva LIu, Ravshanova RS, Izhogin 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; (6): 21-24.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Wachowiak J, Labopin M, Miano M, Chybicka A, Sary 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. Bickert BM. Treatment of common childhood malignancies. *J Pharm Pract* 2002; 15(1): 42-51.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Casado Herraiz A, Moreno Anton F. Chemotherapy of soft tissue sarcomas. *Rev Cancer* 2004; 18(6): 316-329.
17. 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.
18. Chen AR. High-dose therapy with stem cell rescue for pediatric solid tumors: rationale and results. *Pediatr Transplant* 1999; 3(Suppl 1): 78-86.
19. Childs RW. Evolving trends in hematopoietic cell transplantation for solid tumors: tempering enthusiasm with clinical reality. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 543-544.

20. 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.
21. Chuman H. Evidence-based chemotherapy for patients with bone and soft part sarcoma [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27(2): 192-202.
22. Clausen N, Schroder H. Autologous bone marrow transplantation in children [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(20): 1531-1535.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Dileo P, Demetri GD. Update on new diagnostic and therapeutic approaches for sarcomas. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(10): 781-791.
31. 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.
32. 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.
33. Elias AD. High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: dose response and survival. *Semin Oncol* 1998; 25(2 Suppl 4): 19-23.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Gardner H. Is there evidence-based benefit of autologous stem cell transplantation in children with solid tumors? *Onkologie* 2002; 25(3): 278-281.
38. 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.
39. 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.

40. Gentet JC, Plouvier E, Coze C. Bone marrow autograft and cancer in children [Französisch]. *Rev Prat* 1993; 43(17): 2213-2217.
41. 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.
42. 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.
43. Gratwohl A. Activity survey and historical perspective of autologous stem cell transplantation in Europe. *Semin Hematol* 2007; 44(4): 220-226.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(5): 835-846.
48. 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.
49. Herzog CE. Sarcomas in adolescents and young adults: a summary of a recent symposium. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4): 177-178.
50. Hoekstra HJ, Schraffordt KH, Oldhoff J. Soft tissue sarcoma of the extremity. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(1): 3-6.
51. Holttä 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.
52. Horn B, Reiss U, Matthay K, McMillan A, Cowan M. Venous-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.
53. 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.
54. 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.
55. Höffken K, Kath R, Fricke HJ, Blumenstengel K, Vogel W, Sayer HG. Hochdosischemotherapie bei soliden Tumoren. *Med Klin* 1997; 92(7): 410-414.
56. 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.
57. Irle C. Massive chemotherapy of solid tumors with bone marrow transplantation [Französisch]. *Med Hyg* 1989; 47(1816): 3377-3382.
58. 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.
59. Issels RD. Soft tissue sarcomas: what is currently being done. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 471-474.

60. 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.
61. Kabickova E. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors [Tschechisch]. *Klin Onkol* 2003; 16(Suppl 1): 119-121.
62. Kaizer H, Chow HS. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) in the treatment of cancer. *Cancer Invest* 1984; 2(3): 203-213.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Kletzel M, Kim AR. Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors. *Cancer Treat Res* 1997; 77: 333-356.
67. 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.
68. Kletzel M, Hewlett B. Pediatric transplantation: results in solid tumors. *Curr Hematol Rep* 2005; 4(4): 260-269.
69. Klingebiel T, Handgretinger R, Niethammer D. Autologe Knochenmarktransplantation. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21(Suppl 3): 42-45.
70. 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.
71. 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.
72. Koscielniak E. Soft tissue sarcoma in children. Diagnosis and therapeutic modalities. *Adv Clin Exp Med* 2001; 10(1): 3-8.
73. 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.
74. Koscielniak E. Therapie der Weichteilsarkome: mehr Fragen offen als beantwortet? *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(5-6): 176-179.
75. 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.
76. Ladenstein R, Philip T, Gardner H. Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9(1): 55-69.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.

81. Lorenz F, Skotnicki AB. Autotransplantation for solid tumors [Polnisch]. *Przegl Lek* 1999; 56(Suppl 1): 101-107.
82. Mack TM. Sarcomas and other malignancies of soft tissue, retroperitoneum, peritoneum, pleura, heart, mediastinum, and spleen. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 211-244.
83. Mackall CL, Helman LJ. High-dose chemotherapy for rhabdomyosarcoma: where do we go from here. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 266-267.
84. Madero L, Muoz 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.
85. Marina NM. Biology and treatment of pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1997; 17: 642-671.
86. Matsuyama T. Autologous bone marrow transplantation for pediatric malignancies [Japanisch]. *Biotherapy* 2000; 14(3): 207-242.
87. Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2): 120-125.
88. Michon J, Schleiermacher G. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. *Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(1-2): 247-259.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Nieto Y, Shpall EJ. Autologous stem-cell transplantation for solid tumors in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(5): 939-968.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Ohira M. Autologous bone marrow transplantation in pediatric cancer [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1990; 17(12): 2299-2306.
98. 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.
99. 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.
100. Patel S, Benjamin RS. Standard and high dose chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 2): S81-S83.

101. 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.
102. Pick TE. Autologous bone marrow transplantation in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8(4): 311-337.
103. 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.
104. Pinkerton CR. Intensive chemotherapy with stem cell support-experience in pediatric solid tumours. *Bull Cancer* 1995; 82(Suppl 1): 61S-65S.
105. Pinkerton CR. Megatherapy for soft tissue sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7(Suppl 3): 120-122.
106. 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.
107. 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.
108. Pinkerton R, Philip T. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Haematol Blood Transfus* 1987; 31: 92-96.
109. Pohar-Marinek Z, Anzic J, Jereb B. Evolving strategies in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma: Slovenian experience. *Radiology and Oncology* 2001; 35(4): 259-266.
110. 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.
111. Rajic L. Hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors [Kroatisch]. *Paediatrica Croatica Supplement* 2003; 47(3): 103-106.
112. 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.
113. Ray-Coquard I, Biron P, Blay JY. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcomas of adults [Französisch]. *Bull Cancer* 2001; 88(9): 858-862.
114. 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.
115. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 157-167.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.

121. Salutati 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 hemato oncological patients. *Leuk Lymphoma* 1998; 30(1-2): 193-197.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Savasan S, Abella EM. Current issues in pediatric stem cell transplantation. *Clin Lab Med* 2005; 25(3): 519-540.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Schuster MW, Shore TB, Harpel JG, Greenberg J, Jalilizeinali B, Possley S et al. Safety and tolerability of velfermin (CG53135-05) in patients receiving high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant. *Support Care Cancer* 2008; 16(5): 477-483.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. Spruce WE. Bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5(3): 287-294.
136. 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.
137. 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.
138. Sussman N. Maintaining quality of life for seriously III children and young adults. *Prim psychiatry* 2008; 15(7): 21-22.
139. Takaue Y. Mini-transplantation strategy for solid tumors. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 2): 13-14.
140. Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation: 50 years of progress. *Pediatr Transplant* 2002; 6(6): 465-474.

141. 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.
142. 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.
143. Van den Berg H. Biology and therapy of solid tumors in childhood. *Update Cancer Ther* 2006; 1(3): 367-383.
144. Van den Berg H. Biology and treatment of malignant solid tumors in childhood. *Update Cancer Ther* 2007; 2(4): 177-191.
145. Vassal G. Has chemotherapy reached its limits in pediatric cancers? *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 564-575.
146. Verma S, Bramwell V. Dose-intensive chemotherapy in advanced adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2(2): 201-215.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. Weh HJ, Hossfeld DK. Systemic therapy of disseminated soft tissue sarcomas. *Recent Results Cancer Res* 1995; 138: 147-159.
151. 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.
152. 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.
153. Womer RB. Problems and controversies in the management of childhood sarcomas. *Br Med Bull* 1996; 52(4): 826-843.
154. Womer RB, Pressey JG. Rhabdomyosarcoma and soft tissue sarcoma in childhood. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4): 337-344.
155. 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.
156. 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.
157. Yaniv I. Lymphokines post autologous peripheral blood stem cell transplantation in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17(1): 9-13.
158. Yaqoob N, Hasan SH. Desmoplastic small round cell tumor. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16(9): 614-616.
159. 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, Mechtersheimer 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]. *Pediatrics* 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-Marinek 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.

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. 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.

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. Bickert BM. Treatment of common childhood malignancies. *J Pharm Pract* 2002; 15(1): 42-51.
9. Casado Herraes A, Moreno Anton F. Chemotherapy of soft tissue sarcomas. *Rev Cancer* 2004; 18(6): 316-329.
10. Chen AR. High-dose therapy with stem cell rescue for pediatric solid tumors: rationale and results. *Pediatr Transplant* 1999; 3(Suppl 1): 78-86.
11. Childs RW. Evolving trends in hematopoietic cell transplantation for solid tumors: tempering enthusiasm with clinical reality. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 543-544.
12. Chuman H. Evidence-based chemotherapy for patients with bone and soft part sarcoma [Japanisch]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; 27(2): 192-202.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Dileo P, Demetri GD. Update on new diagnostic and therapeutic approaches for sarcomas. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(10): 781-791.
19. 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.
20. Elias AD. High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: dose response and survival. *Semin Oncol* 1998; 25(2 Suppl 4): 19-23.
21. 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.

22. Gadner H. Is there evidence-based benefit of autologous stem cell transplantation in children with solid tumors? *Onkologie* 2002; 25(3): 278-281.
23. Gentet JC, Plouvier E, Coze C. Bone marrow autograft and cancer in children [Französisch]. *Rev Prat* 1993; 43(17): 2213-2217.
24. 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.
25. Gratwohl A. Activity survey and historical perspective of autologous stem cell transplantation in Europe. *Semin Hematol* 2007; 44(4): 220-226.
26. 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.
27. 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.
28. Gratwohl A. Overview of transplant activity in Europe. *Hematol J* 2004; 5(Suppl 3): S29-S33.
29. 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.
30. Hale GA. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(5): 835-846.
31. Herzog CE. Sarcomas in adolescents and young adults: a summary of a recent symposium. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4): 177-178.
32. Hoekstra HJ, Schraffordt KH, Oldhoff J. Soft tissue sarcoma of the extremity. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(1): 3-6.
33. Höffken K, Kath R, Fricke HJ, Blumenstengel K, Vogel W, Sayer HG. Hochdosischemotherapie bei soliden Tumoren. *Med Klin* 1997; 92(7): 410-414.
34. Imanguli MM, Childs RW. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors. *Update Cancer Ther* 2006; 1(3): 343-352.
35. Irle C. Massive chemotherapy of solid tumors with bone marrow transplantation [Französisch]. *Med Hyg* 1989; 47(1816): 3377-3382.
36. 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.
37. Issels RD. Soft tissue sarcomas: what is currently being done. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5): 471-474.
38. Kaizer H, Chow HS. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) in the treatment of cancer. *Cancer Invest* 1984; 2(3): 203-213.
39. 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.
40. 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.
41. Kletzel M, Kim AR. Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors. *Cancer Treat Res* 1997; 77: 333-356.
42. Kletzel M, Hewlett B. Pediatric transplantation: results in solid tumors. *Curr Hematol Rep* 2005; 4(4): 260-269.
43. Klingebiel T, Handgretinger R, Niethammer D. Autologe Knochenmarktransplantation. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21(Suppl 3): 42-45.

44. 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.
45. Koscielniak E. Soft tissue sarcoma in children. Diagnosis and therapeutic modalities. *Adv Clin Exp Med* 2001; 10(1): 3-8.
46. Koscielniak E. The role of high dose therapy (HDC) with stem cell rescue in the treatment of high-risk rhabdomyosarcoma. *Riv Ital Padiatr* 1999; 25(3 Suppl): 106-108.
47. Koscielniak E. Therapie der Weichteilsarkome: mehr Fragen offen als beantwortet? *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(5-6): 176-179.
48. Ladenstein R, Philip T, Gardner H. Autologous stem cell transplantation for solid tumors in children. *Curr Opin Padiatr* 1997; 9(1): 55-69.
49. 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.
50. Lorenz F, Skotnicki AB. Autotransplantation for solid tumors [Polnisch]. *Przegl Lek* 1999; 56(Suppl 1): 101-107.
51. Mack TM. Sarcomas and other malignancies of soft tissue, retroperitoneum, peritoneum, pleura, heart, mediastinum, and spleen. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 211-244.
52. Mackall CL, Helman LJ. High-dose chemotherapy for rhabdomyosarcoma: where do we go from here. *J Padiatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 266-267.
53. Marina NM. Biology and treatment of pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1997; 17: 642-671.
54. Matsuyama T. Autologous bone marrow transplantation for pediatric malignancies [Japanisch]. *Biotherapy* 2000; 14(3): 207-242.
55. Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2): 120-125.
56. Michon J, Schleiermacher G. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for paediatric solid tumours. *Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12(1-2): 247-259.
57. 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.
58. 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.
59. Nieto Y, Shpall EJ. Autologous stem-cell transplantation for solid tumors in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(5): 939-968.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Patel S, Benjamin RS. Standard and high dose chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 2): S81-S83.
64. 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.
65. Pick TE. Autologous bone marrow transplantation in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 1988; 8(4): 311-337.

66. Pinkerton CR. Intensive chemotherapy with stem cell support-experience in pediatric solid tumours. *Bull Cancer* 1995; 82(Suppl 1): 61S-65S.
67. 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.
68. Pinkerton R, Philip T. Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours. *Haematol Blood Transfus* 1987; 31: 92-96.
69. Rajic L. Hematopoietic stem cell transplantation in children with solid tumors [Kroatisch]. *Paediatrica Croatica Supplement* 2003; 47(3): 103-106.
70. 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.
71. Ray-Coquard I, Biron P, Blay JY. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcomas of adults [Französisch]. *Bull Cancer* 2001; 88(9): 858-862.
72. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41(2): 157-167.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Savasan S, Abella EM. Current issues in pediatric stem cell transplantation. *Clin Lab Med* 2005; 25(3): 519-540.
81. 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.
82. 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.
83. Spruce WE. Bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983; 5(3): 287-294.
84. Trigg ME. Milestones in the development of pediatric hematopoietic stem cell transplantation: 50 years of progress. *Pediatr Transplant* 2002; 6(6): 465-474.
85. 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.
86. Van den Berg H. Biology and therapy of solid tumors in childhood. *Update Cancer Ther* 2006; 1(3): 367-383.
87. Van den Berg H. Biology and treatment of malignant solid tumors in childhood. *Update Cancer Ther* 2007; 2(4): 177-191.

88. Vassal G. Has chemotherapy reached its limits in pediatric cancers? *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 564-575.
89. Verma S, Bramwell V. Dose-intensive chemotherapy in advanced adult soft tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2(2): 201-215.
90. 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.
91. Weh HJ, Hossfeld DK. Systemic therapy of disseminated soft tissue sarcomas. *Recent Results Cancer Res* 1995; 138: 147-159.
92. 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.
93. Womer RB. Problems and controversies in the management of childhood sarcomas. *Br Med Bull* 1996; 52(4): 826-843.
94. Womer RB, Pressey JG. Rhabdomyosarcoma and soft tissue sarcoma in childhood. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4): 337-344.
95. 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.
96. 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.
97. Yaniv I. Lymphokines post autologous peripheral blood stem cell transplantation in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17(1): 9-13.
98. Yaqoob N, Hasan SH. Desmoplastic small round cell tumor. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16(9): 614-616.

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 23: 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 23: 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	Nicht identifiziert
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 23: Eingeschlossene Diagnosen (Fortsetzung)

Diagnose	Kommentar
Synovial sarcoma	
Unclassified Sarcoma	
Undifferentiated Sarcoma	

Tabelle 24: Ausgeschlossene Diagnosen

Diagnosen	Kommentar
Atypical teratoid / rhabdoid tumours Chondrosarcoma – Mesenchymal chondrosarcoma – Extraskelletal myxoid chondrosarcoma (“chordoid type”)	WHO-Klassifikation für Tumoren des Zentralen Nervensystems extraskelletale Formen sind schwer abzugrenzen
Dermatofibrosarcoma protuberance Endometrial stroma sarcoma Ewing family of tumours – Ewing sarcoma – Skeletal Ewing's sarcoma – Extraskelletal Ewing sarcoma – Peripheral primitive neuroectodermal tumour (pPNET) – Extraskelletal peripheral primitive neuroectodermal tumour (pPNET) – Askin tumour	WHO-Klassifikation für Tumoren der Haut WHO-Klassifikation für Tumoren der Brust und weiblichen Geschlechtsorgane extraskelletale Formen sind schwer abzugrenzen; Ewing-Sarkom-Gruppe ist eine Entität
Extragonadal 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 24: 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 — Extraskelletal osteosarcoma	extraskelletale Formen sind schwer abzugrenzen
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 25: 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 25: 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 26: 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 26: 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 26: 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 26: 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 significant. 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 21 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. Falls eine eindeutige Klärung nicht möglich war, wurde ein Übersetzungsbüro beauftragt, den Methodenteil, den Ergebnisteil und die Tabellen und Abbildungen zu übersetzen. In den folgenden 2 Tabellen werden 21 Artikel vorgestellt, die nicht in Englisch und nicht in Deutsch geschrieben sind. Davon wurden 6 Artikel in die Evaluation eingeschlossen (Tabelle 27) und 15 Artikel wurden ausgeschlossen (Tabelle 28).

Tabelle 27: Sprachübersetzung relevanter eingeschlossener Publikationen

Artikel	Sprachen	Übersetzungen	Kommentare
Aleinikova OV, Strongin IuS, Pochetukhin KV. [High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with high-risk malignant neoformations]. Vopr Onkol 2002; 48: 327-330.	Russisch	Experte	Die extrahierten Daten werden bestätigt und ergänzt.
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]. Med Wieku Rozwoj 2006; 10: 785-792.	Polnisch	Übersetzungsbüro	Die extrahierten Angaben werden bestätigt.
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.	Russisch	Übersetzungsbüro	Von 34 Patienten mit STS (RMS oder SYN) und Transplantation haben nach 2 Jahren 62 % überlebt. Somit relevante aggregierte Daten einer relevanten 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]. Klinicka Onkologie 1997; 10: 148-151.	Tschechisch	Übersetzungsbüro	Die extrahierten Angaben werden bestätigt.
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]. Rev Clin Esp 1994; 194: 960-965.	Spanisch	Experte	Die extrahierten Angaben werden bestätigt.
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]. Gan To Kagaku Ryoho 1999; 26: 1431-1435.	Japanisch	Übersetzungsbüro	3 Pat mit Transplantation bei SYN

Tabelle 28: Sprachübersetzung nichtrelevanter ausgeschlossener Publikationen

Artikel	Sprachen	Übersetzungen	Kommentare
Chuman H. [Evidence-based chemotherapy for patients with bone and soft part sarcoma]. Gan To Kagaku Ryoho 2000; 27: 192-202.	Japanisch	Experte	Review. Daher Ausschluss mit nicht-E4.
Endo M, Tanosaki R. [Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation in children with high-risk solid tumor]. Gan To Kagaku Ryoho 1995; 22: 1762-1770.	Japanisch	Experte	Review. Daher Ausschluss mit nicht-E4.
Gonzalez Rivero MA, Mulet JF, Martin JC, Illa J, Melo M, Pardo N, et al. [Genitourinary rhabdomyosarcoma in childhood]. Cir Pediatr 1989; 2: 186-190.	Spanisch	Experte	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]. Gan To Kagaku Ryoho 2004; 31: 1324-1330.	Japanisch	Experte	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)]. Ai Zheng 2006; 25: 1023-1028.	Chinesisch	Übersetzungsbüro	Keine relevanten Zielkriterien; Untersuchung der Immunrestitution ohne getrennte Darstellung der 2 Pat mit RMS und ohne Angabe zum Überleben. Daher Ausschluss mit nicht-E3.
Iankelevich MIu, Dolgopolov IS, Andreeva LI, Ravshanova RS, Izhogin 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]. Vestn Ross Akad Med Nauk 2000; 21-24.	Russisch	Experte	Keine patientenrelevanten Endpunkte. Daher Ausschluss mit nicht-E3.
Kabickova E. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric solid tumors. Klinicka Onkologie 2003; 16: 119-121.	Tschechisch	Experte	Keine getrennte Darstellung. Daher Ausschluss mit nicht-E4.

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Sprachübersetzung nichtrelevanter ausgeschlossener Publikationen (Fortsetzung)

Artikel	Sprachen	Übersetzungen	Kommentare
Matsuyama T. Autologous bone marrow transplantation for pediatric malignancies. <i>Biotherapy</i> (Tokyo) 2000; 14: 207-242.	Japanisch	Experte	Review. Daher Ausschluss mit nicht-E4.
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]. <i>Pediatrics</i> 2001; 41: 30-34.	Bulgarisch	Experte	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]. <i>Ter Arkh</i> 1998; 70: 63-67.	Russisch	Experte	Keine patientenrelevanten Endpunkte. Daher Ausschluss mit nicht-E3.
Ohira M, Shibata T, Ise T. [Autologous bone marrow transplantation in solid tumors in children]. <i>Gan To Kagaku Ryoho</i> 1983; 10: 1428-1437.	Japanisch	Experte	Doppelpublikation zu Ohira 1990. Daher Ausschluss mit A1.
Ohira M. [Autologous bone marrow transplantation in pediatric cancer]. <i>Gan To Kagaku Ryoho</i> 1990; 17: 2299-2306.	Japanisch	Experte	Keine aggregierte 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]. <i>Wspolczesna Onkologia</i> 2006; 10: 7-12.	Polnisch	Experte	Einteilung als narratives Review wird bestätigt. Daher Ausschluss mit nicht-E4.
Rzepecki P, Sarosiek T, Deptala A, Szczylik C. Autologous hematopoietic cell transplantation in adult patients with certain solid tumors. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2006; 37: 159-166.	Polnisch	Experte	Einteilung als narratives Review wird bestätigt. Daher Ausschluss mit nicht-E4.
Valteau-Couanet D, Minard V. [Poor prognosis childhood cancers]. <i>Rev Prat</i> 2007; 57: 1087-1091.	Französisch	Experte	Neuroblastom und Ewingsarkom im Abstract, daher Ausschluss mit nicht-E1