

Aus der Klinik für Innere Medizin II  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Kneba)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PROGNOSTISCH RELEVANTE FAKTOREN  
UND  
MÖGLICHKEITEN ZUR VERBESSERUNG DER BEHANDLUNG  
BEI  
PATIENTEN MIT WEICHTEILSARKOMEN**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**FILIZ SISI THIES**

aus Izmir/Türkei

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jörg Thomas Hartmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Leuschner

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2014 (*Datum*)

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 18.03.2014 (*Datum der mündl. Prüfung*)

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	3
2. METHODEN	5
3. ERGEBNISSE	7
3.1 Patientencharakteristika	7
3.2 Tumorcharakteristik	7
3.2.1 Tumorlokalisation, –ausdehnung und –lage	..7
3.2.2 Tumorhistologie	8
3.2.3 Grading	10
3.3 Erstbehandlung	10
3.3.1 Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor	10
3.3.1.1 Erstoperation, Resktionsgrad bei der Erstoperation, Nachresektion	10
3.3.1.2 Adjuvante Radiotherapie	11
3.3.1.3 Adjuvante Chemotherapie und neoadjuvante Chemotherapie	12
3.3.2 Patienten mit metastasiertem Tumor	12
3.3.2.1 Palliative Chemotherapie	12
3.3.2.2 Palliative Radiotherapie	12
3.3.2.3 Erstoperation, resektionsgrad bei der Erstoperation, Nachresektion	13
3.4 Rezidiv und Rezidivtherapie	15
3.5 Nachbeobachtung	15
3.6 Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – rezidivfreies Überleben	16
3.7 Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – Gesamtüberleben	25
3.8 Untergruppe der Patienten mit metastasiertem Tumor – rezidivfreies Überleben	30
3.9 Untergruppe der Patienten mit metastasiertem Tumor – Gesamtüberleben	30
3.10 Untergruppe der Patienten mit Metastasenresektion	31
3.10.1 Beschreibung der Subgruppe	31

3.10.2	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit Metastasenresektion	32
3.10.3	Gesamtüberleben der Patienten mit Metastasenresektion	32
4.	DISKUSSION	34
4.1	Häufigkeit der Behandlung von malignen Weichteiltumoren an den verschiedenen Institutionen	34
4.2	Vergleich von Patienten- und Tumorcharakteristika	34
4.3	Behandlungsstrategien	35
4.3.1	Therapie von Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor	35
4.3.2	Therapie von Patienten mit metastasiertem Tumor	36
4.4	Prognostische Faktoren bei Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor	37
4.5	Prognostische Faktoren bei Patienten mit metastasiertem Tumor	39
4.6	Möglichkeiten der Verbesserung der Behandlung von Weichteiltumoren	39
5.	ZUSAMMENFASSUNG	42
6.	LITERATURVERZEICHNIS	44
7.	ANHANG	46
	DANKSAGUNG	52
	LEBENS LAUF	53

## 1. EINLEITUNG

Maligne Weichteiltumoren des Erwachsenen gehören zu den seltenen malignen Erkrankungen; die Histologie ist sehr heterogen. In Europa liegt die jährliche Inzidenz bei etwa 2-3 Fällen pro 100.000 Einwohner. Damit machen Weichteilsarkome etwa 1% von allen neu diagnostizierten malignen Erkrankungen aus. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Weichteilsarkom des Erwachsenen lag im Zeitraum der hier vorgelegten Datenerhebung bei etwa 50% (Storm 1998) und hat sich in den letzten Jahren kaum verändert (Judson 2008).

Therapeutischer Standard bei Patienten mit lokal begrenzten Weichteilsarkomen ist heute die multimodale Therapie, bestehend aus der Resektion plus, gegebenenfalls, einer Strahlentherapie, eventuell flankiert von einer prä- und/oder postoperativen adjuvanten Chemotherapie (Bauer und Hartmann 2006). Bei metastasierten Weichteilsarkomen ist nach wie vor die systemische Chemotherapie mit Anthrazyklinen und/oder Ifosfamid üblich (Kopp et al. 2008). Durch die Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien dürften in Zukunft für verschiedene histologische Subtypen aber wirksamere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, die, in Kombination mit einer multimodalen Therapie, eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeiten versprechen (Chao et al. 2010).

In Deutschland werden Patienten mit malignen Weichteiltumoren des Erwachsenen von verschiedenen Fachdisziplinen und nach wie vor wenig interdisziplinär behandelt. Das Ziel der hier vorgelegten Arbeit bestand darin, in einem adulten Register zu klären, wie die histologische Verteilung bei diesen Tumoren ist, welche Erkrankungsstadien vorliegen, welche Behandlungsstrategien angewandt werden, welche Überlebenszeiten resultieren und welche prognostischen Faktoren sich gegebenenfalls eruieren lassen. Die Ergebnisse sollen einerseits einen Eindruck von den im Untersuchungszeitraum in der klinischen Routine tatsächlich zu beobachtenden Gegebenheiten vermitteln, andererseits mit dem aktuellen Wissensstand verglichen werden, um potenzielle Ansatzpunkte für eine Verbesserung der Behandlungsqualität aufzuzeigen.

Darüber hinaus war/ist geplant, eine entsprechende Datenerhebung in regelmäßigen Abständen erneut durchzuführen, um durch den Vergleich der Datensätze

Veränderungen der Therapiemodalitäten und damit gegebenenfalls auch der Überlebensraten erfassen zu können. Die vorliegende Auswertung sollte auf diese Weise Teil eines wichtigen Instruments der langfristigen Qualitätssicherung/-kontrolle werden, mit dem Ziel, das klinische Ergebnis bei Erfassung in einer Nicht-Zentren Struktur als Vergleichsbasis zu dem klinischen Ergebnis bei Erfassung in einer geordneten Struktur präsentieren zu können.

## 2. METHODEN

Für die hier vorliegende Untersuchung wurden die Daten der Patienten mit malignen Weichteiltumoren des Erwachsenen, die in der Zeit vom 1. Januar 1996 bis zum 31. Januar 2002 in einem klinischen Register erfasst wurden, ausgewertet.

Es wurde ein fünfseitiger Datenerhebungsbogen erstellt, der im Anhang (Seiten 45 bis 50) wiedergegeben ist. In diesen Datenerhebungsbogen wurden für jeden Patienten das Datum der Erstdiagnose, die Tumorlokalisation, -klassifikation, -ausdehnung und -histologie eingetragen. Des Weiteren wurden die Tumorgröße, das Grading, der histologische Resektionsstatus, die Art der Erstbehandlung (Operation mit/ohne adjuvante(r) Bestrahlung, Chemotherapie, neoadjuvante Hochdosis-Chemotherapie, palliative Chemotherapie, Metastasenresektion nach palliativer Chemotherapie), die Rezidivbehandlung und der weitere Krankheitsverlauf erfasst.

Die erhobenen Daten wurden in eine Datenbank, die mit der Software *Microsoft® Access 2002* erstellt worden war, eingegeben. Die Tabellierung der Daten erfolgte mit dem Auswertungsprogramm *SAS 8.0 für Windows*, die weitere Auswertung in Form von Kaplan-Meier-Schätzungen und Log-Rank-Tests (für die univariaten Analysen) bzw. Cox-Regressions-Analysen (für die multivariaten Analysen) mit dem Statistikprogramm *SAS 9.1.2*.

Im Gegensatz zum Log-Rank-Test, bei welchem immer nur ein Einflussfaktor untersucht werden kann (univariate Analyse) ist mittels Cox-Regression die Analyse mehrerer Einflussfaktoren gleichzeitig möglich (multivariate Analyse).

Zu den im Ergebnisteil angegebenen p-Werten ist grundsätzlich folgendes zu bemerken:

Wird eine Nullhypothese auf dem 5%-Niveau verworfen, so ist die Wahrscheinlichkeit, diese fälschlich zu verwerfen (d.h. in Wirklichkeit gilt die Nullhypothese)  $\leq 5\%$ . Werden jedoch innerhalb derselben Patientengruppe mehrere Tests durchgeführt und bei jedem Test wird ein p-Wert von 0,05 als Grenze für das Verwerfen der Nullhypothese angenommen, so berechnet sich die Wahrscheinlichkeit dafür, ein oder mehrere (falsch) signifikante Ergebnisse zu

erhalten, wenn in Wirklichkeit alle Nullhypothesen gelten, gemäß folgender Formel:  
 $p=1-(1-\alpha)^k$ .

Das heißt, wenn in Wirklichkeit nie ein Unterschied besteht, werden bei 2 Tests mit Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  mit 10%-iger Wahrscheinlichkeit einer oder beide falsch signifikant sein (**s. Tab. 1 für weitere**). Konkret bedeutet dies für die vorliegenden Auswertungen, dass die p-Werte rein beschreibenden Charakter haben und lediglich als auffällig im Sinne von Hypothesen-generierend gewertet werden dürfen. Keinesfalls dürfen sie als signifikant bzw. beweisend im statistischen Sinn betrachtet werden, auch wenn im Ergebnisteil der Begriff „signifikant“ verwendet wird.

Anzahl der Tests	2	3	5	10	20
<b>P</b>	10%	14%	23%	40%	64%

**Tab. 1: Wahrscheinlichkeit p für einen oder mehrere p-Werte <0,05 bei n Tests innerhalb derselben Stichprobe, wenn in Wirklichkeit die Nullhypothese „es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen“ gilt**

Weitere Korrelationen (z.B. der Unterschied in der Tumorbreite zwischen adjuvant bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten) wurden berechnet mit Hilfe des Wilcoxon-Tests (= U-Test, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test), der angewendet werden kann, wenn ein Vergleich von kontinuierlich kodierten Faktoren zwischen zwei Gruppen durchgeführt werden soll.

Bei Variablen mit mehreren diskreten Ausprägungen (z.B. Tumorlokalisierung) erfolgte eine Berechnung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests oder des Fisher-Exact-Tests.



### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1 Patientencharakteristika**

Insgesamt konnten die Daten von 245 Patienten erhoben werden, davon 49% Männer, 51% Frauen. Die Patienten waren bei der Erstdiagnose im Median 55 Jahre alt (Minimum: 13 Jahre, Maximum: 89 Jahre).

#### **3.2 Tumorcharakteristik**

##### **3.2.1 Tumorlokalisation, –ausdehnung und –lage**

Insgesamt fanden sich 36% (88/245) T1-Tumoren und 62% (153/245) T2-Tumoren.

Bei 201 (82%) Patienten lag ein lokoregionaler Tumor vor. Am häufigsten fand sich hier ein Stadium T2bN0M0 (39%, 78/201), gefolgt von dem Stadium T1aN0M0 (31%, 62/201) und dem Stadium T2aN0M0 (19%, 39/201).

Bei 44 (18%) Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen vorhanden. In allen Fällen handelte es sich um das Stadium M1, am häufigsten in Form der TNM-Klassifikation T2bN0M1 (36%, 16/44) bzw. T2aN0M1 (11%, 5/44) und T2bN1M1 (11%, 5/44)

Mehr als ein Drittel aller Tumoren (36%, 87/245) befand sich im Rumpfbereich, ein weiteres Drittel (33%, 82/245) war in den Weichteilen der Extremitäten lokalisiert, und 14% (34/245) im Kopf/Hals-Bereich. Die übrigen Tumoren verteilten sich auf Schulter, Retroperitoneum und Gesäß.

Auffällig war, dass 37% (75/201) der lokoregionalen Tumoren, aber nur 16% (7/44) der metastasierten Tumoren in den Extremitäten lagen. Bei den bereits metastasierten Tumoren fand sich der Primärtumor meist am Rumpf (55%, 24/44), während sich nur 31% (63/201) der lokoregionalen Tumoren am Rumpf befanden (**Tab. 2**).

Von den lokoregionalen Tumoren lag die Hälfte oberflächlich, die andere Hälfte tief. Die Tumoren waren im Median 5 x 4 cm groß (Höhe x Breite). Von den bereits metastasierten Tumoren lagen nur 27% oberflächlich (12/44) und 73% (32/44) tief. Diese Tumoren waren im Median 8 x 6 cm groß.

59% (26/44) der Patienten wiesen Metastasen an nur einer Lokalisation auf. Bei 41% der Patienten (18/44) fanden sich Metastasen an mehreren Orten. Die Metastasen waren vor allem in der Lunge (bei 48% der Patienten, 21/44), in den Knochen (25%, 11/44) und im Abdomen (bei 20%, 9/44).

	Tumorausdehnung				gesamt	
	lokoregional		metastasiert			
	n	%	n	%	n	%
<b>Tumorlokalisation</b>						
<b>Extremität</b>	75	37,3	7	15,9	82	33,5
<b>Rumpf</b>	63	31,3	24	54,6	87	35,5
<b>retroperitoneal</b>	10	5,0	3	6,8	13	5,3
<b>Gesäß</b>	7	3,5	1	2,3	8	3,3
<b>Schulter</b>	13	6,5	1	2,3	14	5,7
<b>Kopf/Hals</b>	29	14,4	5	11,4	34	13,9
<b>fehlende Angabe</b>	4	2,0	3	6,8	7	2,7
<b>gesamt</b>	201	100,0	44	100,0	245	100,0

**Tab. 2: Tumorlokalisation und –ausdehnung**

### 3.2.2 Tumorhistologie

Histologisch wurden mehr als 30 verschiedene Tumortypen beobachtet.

Am häufigsten unter den lokoregionalen Tumoren war das Fibrosarkom (20%, 40/201), gefolgt vom malignen fibrösen Histiocyten (MFH) (18%, 37/201), dem Leiomyosarkom (14%, 29/201) und dem Liposarkom (10%, 21/201). Des weiteren

wurden maligne periphere Nervenscheidentumoren (NST) / Schwanome / neurogene Sarkome (8%, 16/201) relativ häufig diagnostiziert sowie Angiosarkome / Hämangiosarkome / Endotheliome / Perizytome (5%, 10/201) und sonstige Weichteilsarkome (WTS) (16%, 32/201).

Patienten mit metastasiertem Tumor wiesen am häufigsten ein „sonstiges Weichteilsarkom“ auf (34%, 15/44). Auch ein Leiomyosarkom (18%, 8/44), ein malignes fibröses Histiozytom (14%, 6/44) und ein Liposarkom (11%, 5/44) wurde in dieser Patientengruppe relativ häufig beobachtet. Das Fibrosarkom war dagegen eher selten (5%, 2/44), so dass sich die histologische Charakterisierung der lokoregionalen Tumoren doch deutlich von der der metastasierten Tumoren unterscheidet (**Tab. 3**).

	<b>Tumorausdehnung</b>				<b>gesamt</b>	
	<b>lokoregional</b>		<b>metastasiert</b>			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Histologie</b>						
<b>Fibrosarkom</b>	40	19,9	2	4,6	42	17,1
<b>MFH</b>	37	18,4	6	13,6	43	17,6
<b>Liposarkom</b>	21	10,5	5	11,4	26	10,6
<b>Rhabdomyosarkom</b>	5	2,5	1	2,3	6	2,5
<b>Synovialsarkom</b>	5	2,5	-	-	5	2,0
<b>Leiomyosarkom</b>	29	14,4	8	18,2	37	15,1
<b>MPNST/neurog. Sarkome</b>	16	8,0	1	2,3	17	6,9
<b>Vaskuläre Sarkome*</b>	10	5,0	1	2,3	11	4,5
<b>Epitheloidzell-sarkom</b>	3	1,5	-	-	3	1,2
<b>sonstige WTS</b>	32	15,9	15	34,1	42	19,2
<b>unklassif. Sarkome</b>	1	0,5	4	9,1	5	2,0
<b>fehlende Angabe</b>	2	1,0	1	2,3	3	1,2
<b>Gesamt</b>	201	100,0	44	100,0	245	100,0

\* Angiosarkome, Hämangiosarkom, Hämangioendotheliom, Hämangioperizytom

MFH = malignes fibröses Histiozytom; MPNST = maligner peripherer Nervenscheidentumor; WTS = Weichteilsarkom

**Tab. 3: Tumorhistologie**

### 3.2.3 Grading

Im Gesamtkollektiv traten die Differenzierungsgrade 2 und 3/4 gleich häufig auf (je 22%, 55 bzw. 54 von 245), gefolgt von G1 (16%, 38/245). Auffällig ist, dass bei 39% der Patienten (95/245) der Differenzierungsgrad nicht aus den vorliegenden Unterlagen erfasst werden konnte.

Bei lokoregionalen Tumoren wurde der Differenzierungsgrad G1 häufiger beobachtet als bei metastasierten Tumoren (17% vs. 7%), während die Verteilung der G2- und G3/4-Tumoren ähnlich war.

## 3.3 Erstbehandlung

Insgesamt 236 der 245 Patienten wurden primär operiert (96%), davon etwa ein Drittel (35%, 82/236) in Zentren und zwei Drittel (64%, 150/236) außerhalb. Im Durchschnitt vergingen knapp 6 Tage zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem operativen Eingriff (Median: 0 Tage). Es konnten insgesamt 56% (133/236) histologisch komplette (R0) Resektionen erzielt werden.

Von den in Zentren durchgeführten operativen Eingriffen waren 61% (50/82) R0-Resektionen, 23% (19/82) R1-Resektionen und 13% (11/82) R2-Resektionen. Bei den übrigen Patienten war der Resektionsstatus nicht bekannt. Außerhalb durchgeführte operative Eingriffe führten in 54% der Fälle (81/150) zu einer R0-Resektion, in 25% (38/150) zu einer R1-Resektion und in 17% (26/150) zu einer R2-Resektion (**Tab. 4**).

Bei insgesamt 47% der Patienten (116/245) erfolgte eine Nachresektion, im Median 41 Tage nach der Erstoperation.

### 3.3.1 Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor

#### 3.3.1.1 Erstoperation, Resektionsgrad bei der Erstoperation, Nachresektion

Patienten mit einem lokoregional begrenzten Tumor wurden zu 97% (194/201) erstoperiert, davon etwa ein Drittel (35%, 68/194) im Zentrum und knapp zwei Drittel (63%, 123/194) außerhalb. Im Durchschnitt vergingen knapp 7 Tage (Maximum: 298 Tage) zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem operativen Eingriff. Es konnten in dieser Subgruppe insgesamt 64% (124/194) komplette (R0)-Resektionen erzielt werden.

In 69% der Fälle (47/68) gelang bei den im Zentrum operierten Patienten die R0-Resektion. Weitere 18% (12/68) der intern operierten Patienten wiesen einen R1-Status auf, 12% (8/68) einen R2-Status.

Bei den außerhalb operierten Patienten gelang in 61% (75/123) der Fälle die R0-Resektion. Weitere 26% (32/123) der außerhalb operierten Patienten wiesen einen R1-Status auf, 10% (12/123) einen R2-Status (**Tab. 5**).

Bei insgesamt 47% der Patienten (94/201) erfolgte eine Nachresektion, im Median 39 Tage nach der Erstoperation. In Einzelfällen wurden sogar zwei oder drei Nachresektionen durchgeführt.

### **3.3.1.2 Adjuvante Radiotherapie**

Eine adjuvante Bestrahlung erfolgte bei 37% (75/201) der Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor, im Median wurde damit 83 Tage nach der Erstoperation begonnen. Patienten mit adjuvanter Bestrahlung wiesen tendenziell eine größere Tumorphöhe, eine größere Tumorbreite und insgesamt einen größeren Tumor auf als Patienten, die nicht adjuvant bestrahlt wurden. Die p- Werte waren mit  $p=0,0866$  bzw.  $0,0880$  und  $0,0467$  aber nicht bzw. nur grenzwertig signifikant.

Auffällig war die unterschiedliche Tumorlokalisation bei adjuvant bestrahlten versus nicht bestrahlten Patienten ( $p=0.0015$ ). So wurden Patienten mit einem Tumor in den Exträmitäten oder in der Schulter deutlich häufiger bestrahlt als Patienten mit einem retroperitonealem Tumor oder einem Tumor im Rumpfbereich.

Patienten mit einem G3/4-Tumor wurden häufiger bestrahlt als Patienten mit einem G1/2-Tumor. Trotz statistischer Signifikanz ist diese Auswertung aber nicht sinnvoll, da bei 40% der Patienten keine Angabe zum Grading vorlag.

### **3.3.1.3 Adjuvante Chemotherapie und neoadjuvante Chemotherapie**

Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 5% (11/201) der Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor, im Median wurde sie 32 Tage nach der Erstoperation eingeleitet. Allerdings liegen von 179 Patienten keine Angaben zur adjuvanten Chemotherapie vor, so dass die nachfolgend genannten Ergebnisse vermutlich stark verzerrt sind und die Realität nur sehr begrenzt wiedergeben.

Tumorhöhe, -breite, und –gesamtgröße waren bei Patienten mit und ohne adjuvante Chemotherapie nicht verschieden.

Meist wurde eine Kombinations-Chemotherapie eingesetzt, in der Regel Adriamycin plus Ifosfamid, aber auch Epirubicin plus Ifosfamid. Im Median wurden 3 Zyklen (Maximum: 9 Zyklen) Chemotherapie verabreicht. Unter dieser Therapie wurde bei fast 50% der Patienten (5/11) ein Ansprechen verzeichnet.

In Einzelfällen (2%, 5/201) erhielten die Patienten eine neoadjuvante Chemotherapie. Diese neoadjuvante Chemotherapie bewirkte bei allen Patienten eine partielle Tumorregression.

### **3.3.2 Patienten mit bereits metastasiertem Tumor**

#### **3.3.2.1 Palliative Chemotherapie**

71% (31/44) der Patienten mit bereits metastasiertem Tumor bei Erstdiagnose erhielten eine systemische palliative Chemotherapie.

Es wurde meist Adriamycin plus Ifosfamid eingesetzt. Im Median wurden 4 Zyklen verabreicht. Unter dieser Therapie konnte bei 16 Patienten (16/31, 52%) ein Teilansprechen erreicht werden. Bei 14 Patienten fand nach der palliativen Chemotherapie eine Metastasenresektion statt.

#### **3.3.2.2 Palliative Radiotherapie**

Ein kleiner Teil (13%, 6/44) wurde palliativ bestrahlt. Der Großteil dieser Patienten (67%, 4/6) hatten Knochenmetastasen, einer eine Lungenmetastase und ein Patient hatte eine Hirnmetastase.

### **3.3.2.3 Erstoperation, Resektionsgrad bei der Erstoperation, Nachresektion**

Auch die Patienten mit bereits metastasiertem Tumor wurden fast sämtlich operiert (95%, 42/44) – ein Drittel im Klinikum, zwei Drittel extern. Im Durchschnitt vergingen knapp 2 Tage zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem operativen Eingriff (Maximum: 31 Tage). In dieser Subgruppe konnten insgesamt 21% (9/42) komplette (R0)-Resektionen erzielt werden.

Von den im Zentrum durchgeführten operativen Eingriffen waren 21% (3/14) R0-Resektionen, 50% (7/14) R1-Resektionen. Außerhalb durchgeführte operative Eingriffe führten in 22% der Fälle (6/27) zu einer R0-Resektion, in weiteren 22% (6/27) zu einer R1-Resektion.

Bei der Hälfte der Patienten (22/44) erfolgte eine Nachresektion, im Median 21 Tage nach der Erstoperation. Bei zwei Drittel dieser Patienten (14/22) wurden im Rahmen der Nachresektion (auch) Metastasen reseziert.

	Resektionsstatus												gesamt				
	R0			R1			R2			Rx					fehlende Angabe		
	n	%		n	%		n	%		n	%				n	%	
<b>Erstoperation</b>																	
intern	50	37,6	19	33,3	11	29,0	2	33,3							82		34,8
extern	81	60,9	38	66,7	26	68,4	3	50,0							150		63,6
unbekannt	-	-	-	-	-	-	1	16,7							1		0,4
<b>fehlende Angabe</b>	2	1,5	-	-	1	2,6	-	-							3		1,3
<b>gesamt</b>	133	100,0	57	100,0	38	100,0	6	100,0	2	100,0	236	100,0	2	100,0	236	100,0	100,0

Tab. 4: Erstoperation und Resektionsgrad – alle Patienten

	Resektionsstatus												gesamt				
	R0			R1			R2			Rx					fehlende Angabe		
	n	%		n	%		n	%		n	%				n	%	
<b>Erstoperation</b>																	
intern	47	37,9	12	27,3	8	40,0	1	20,0							68		35,1
extern	75	60,5	32	72,7	12	60,0	3	60,0							123		63,4
unbekannt	-	-	-	-	-	-	1	20,0							1		0,5
<b>fehlende Angabe</b>	2	1,6	-	-	-	-	-	-							2		1,0
<b>gesamt</b>	124	100,0	44	100,0	20	100,0	5	100,0	1	100,0	194	100,0	1	100,0	194	100,0	100,0

Tab. 5: Erstoperation und Resektionsgrad – Subgruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor



### **3.4 Rezidiv und Rezidivtherapie**

Im Dokumentationszeitraum wurde bei insgesamt 32% der Patienten (78/245) ein Rezidiv verzeichnet.

Bei Patienten mit lokoregionalem Tumor kam es in 35% der Fälle zum Rezidiv (70/201), bei Patienten mit metastasiertem Tumor wurde in 18% der Fälle (8/44) ein Rezidiv dokumentiert. Das Rezidiv trat – in beiden Patienten-Subgruppen – zu 25% am Ort des Primärtumors auf, in den übrigen Fällen handelte es sich um Metastasen. Diese fanden sich am häufigsten in der Lunge (56%, 32/57), dem Abdomen (19%, 11/57), der Leber (14%, 8/57) und den Knochen (14%, 8/57).

In den meisten Fällen (92%, 72/78) wurde das Rezidiv behandelt. Häufig wurde operiert (60%, 47/78 Patienten), oder es erfolgte eine palliative Chemotherapie (23%, 18/78) oder eine palliative Radiotherapie (6%, 5/78).

### **3.5 Nachbeobachtung**

Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle 245 Patienten betrug 20 Monate, berechnet ab dem Zeitpunkt der Erstoperation – 26 Monate für die Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor und 10 Monate für die Untergruppe der Patienten mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiertem Tumor.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der noch lebenden Patienten betrug 22,3 Monate.

Nach 3 Jahren, berechnet ab dem Zeitpunkt der Operation lebten nach Angaben des Kaplan-Meier-Schätzers noch ca. 85% der insgesamt 245 Patienten, nach mehr als 5 Jahren (64 Monaten) etwa 83%. Ein Median war nicht berechenbar.

Am Ende des Nachbeobachtungszeitraums waren 48% der Patienten (118/245) rezidivfrei – 57% (114/201) der Patienten mit lokoregionalem Tumor und 9% (4/44) der Patienten mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiertem Tumor.

Insgesamt 35% der Patienten (86/245) lebten mit ihrem Tumor – 31% (63/201) der Patienten mit lokoregionalem Tumor und 52% (23/44) der Patienten mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiertem Tumor.

An der Tumorerkrankung verstorben waren insgesamt 14% der Patienten (34/245) – 8% der Patienten (17/201) mit lokoregionalem Tumor und 39% (17/44) der Patienten mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiertem Tumor.

Weitere 2% der Patienten (5/245) waren aus anderen Gründen verstorben.

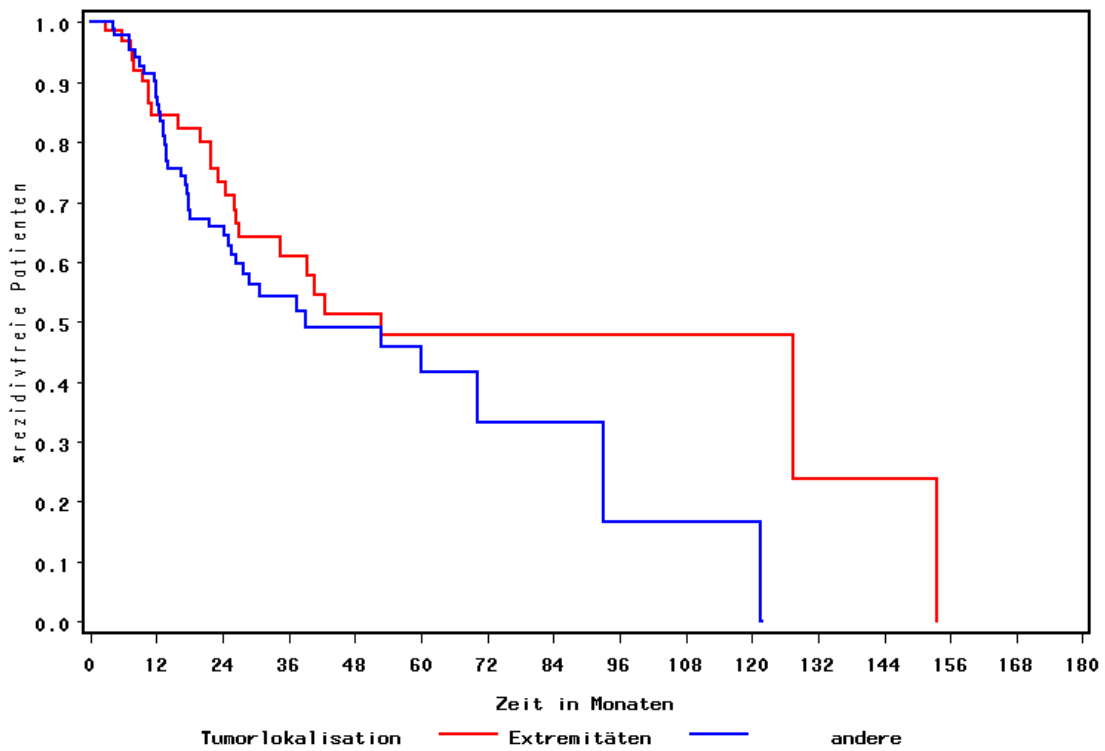
### 3.6 Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben der Patienten mit lokoregionalem Tumor (n=201) betrug im Median 42,6 Monate (95%-Konfidenzintervall: 28,7 - 93,1 Monate), berechnet ab dem Zeitpunkt der Operation (Kaplan-Meier-Schätzer).

Patienten mit einem Tumor in den Weichteilen der Extremitäten überlebten im Median 52,6 Monate rezidivfrei (95%-Konfidenzintervall: 34,3 – 153,4 Monate) und damit tendenziell länger als Patienten mit anderer Tumorlokalisation (Median: 39,1 Monate rezidivfrei; 95%-Konfidenzintervall: 26,3 – 93,1 Monate). Der Unterschied war statistisch aber nicht signifikant (Log-Rank-Test:  $p=0,2325$ ) (**Abb. 1**).

[Zur grundsätzlichen Bedeutung der p-Werte und des Begriffs „signifikant“ in der hier vorliegenden Auswertung sei auf die Anmerkungen im Teil „2. METHODEN“ verwiesen.]

**Abb. 1: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Extremitäten vs. andere). Log-Rank-Test:  $p=0,2325$**



Auch das T-Stadium (1a/1b versus 2a/2b) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (medianes rezidivfreies Überleben 52,6 Monate vs. 34,3 Monate;  $p=0,5254$ ).

Oberflächlich gelegene Tumoren gingen tendenziell mit einem längeren medianen rezidivfreien Überleben einher als tief gelegene Tumoren (121,6 Monate vs. 30,7 Monate). Der Unterschied war aber auch hier nicht signifikant ( $p=0,1100$ ) (**Abb. 2**).

Patienten, bei denen eine R0- oder R1-Resektion durchgeführt werden konnte, wiesen tendenziell ein längeres medianes rezidivfreies Überleben auf als Patienten, die nur R2-reseziert wurden (52,6 Monate vs. 39,3 Monate). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,3251$ ).

Patienten mit histologisch kompletter (R0) Resektion lebten im Median signifikant länger rezidivfrei als Patienten mit inkompletter (R1 oder R2) Resektion. Der Unterschied betrug hier mehr als 8,5 Jahre (127,3 Monate (95%-Konfidenzintervall: 40,8 – 127,3 Monate) vs. 25,0 Monate (95%-Konfidenzintervall: 17,8 – 52,6 Monate)) und war signifikant im Log-Rank-Test mit  $p=0,0006$  (**Abb. 3**).

Eine Nachresektion hatte dagegen keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben (medianes rezidivfreies Überleben 42,6 Monate bei den nachresezierten vs. 39,1 Monate bei den nicht nachresezierten Patienten;  $p=0,2728$ ).

Die Tumorphistologie spielte tendenziell eine Rolle für das rezidivfreie Überleben, wenngleich der Unterschied nicht statistisch signifikant war ( $p=0,4313$ ) (**Abb. 4**). Patienten mit einem Liposarkom oder mit einem Fibrosarkom lebten tendenziell länger rezidivfrei als Patienten mit anderen Weichteilsarkomen. Am kürzesten war das mediane rezidivfreie Überleben bei Patienten mit einem Rhabdomyosarkom.

Nachfolgend (**Tab. 6**) sind die medianen rezidivfreien Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorphistologie wiedergegeben.

<b>Tumorphistologie</b>	<b>mediane rezidivfreie Überlebenszeit</b>
Vaskuläre Sarkome*	

	39,1 Monate
Epitheloidzellsarkom	nicht berechenbar
Fibrosarkom	121,6 Monate
Leiomyosarkom	nicht berechenbar
Liposarkom	127,3 Monate
MFH	42,6 Monate
Rhabdomyosarkom	28,7 Monate
Synovialsarkom	34,3 Monate
Neurog. Sarkome	24,3 Monate
Sonstige WTS	93,1 Monate
Unklass. Sarkom	nicht berechenbar

MFH=malignes fibröses Histiozytom; WTS= Weichteilsarkom

\* Angiosarkom, Hämangiosarkom, Hämangioendotheliom, Hämangioperizytom

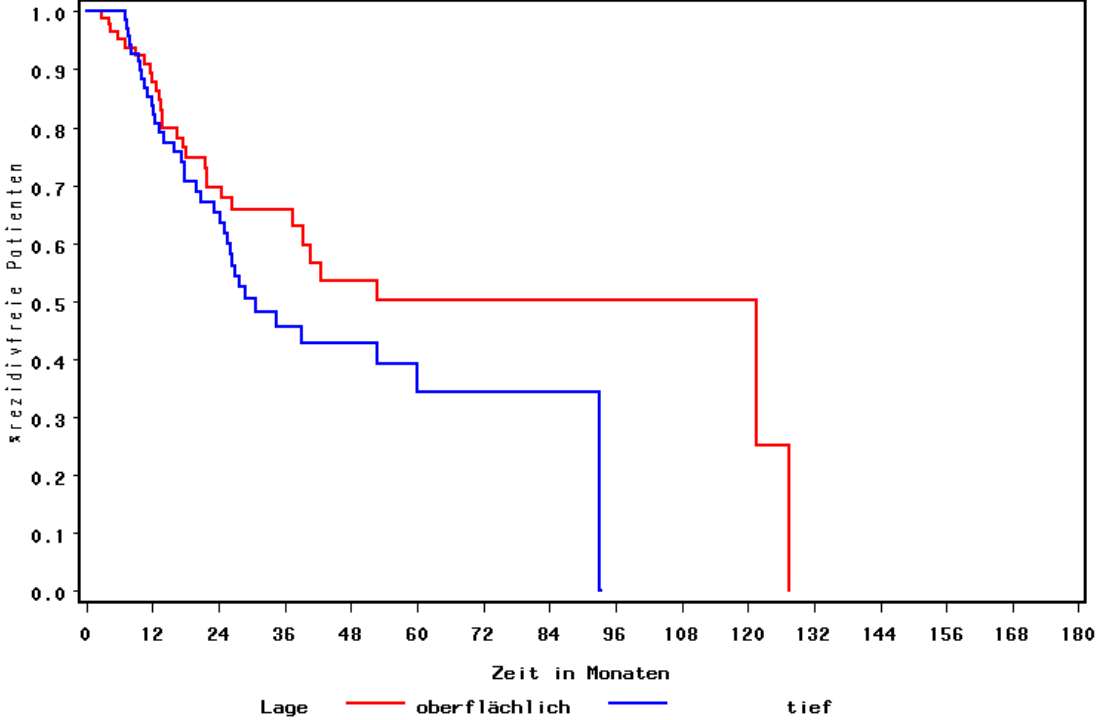
**Tab. 6: Mediane rezidivfreie Überlebenszeiten der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorhistologie**

Der Einfluss des Grading auf das rezidivfreie Überleben konnte nicht ausgewertet werden, da von fast 40% der Patienten keine Angaben zum Grading vorlagen.

Von großer Bedeutung für das rezidivfreie Überleben war der Ort der Erstversorgung. Patienten, die primär in Zentren behandelt/operiert wurden, lebten im Median signifikant länger rezidivfrei als Patienten, die primär außerhalb behandelt/operiert worden waren. Der Unterschied betrug hier mehr als 8 Jahre (127,3 Monate (95%-Konfidenzintervall: 52,6 – 127,3 Monate) vs. 28,7 Monate (95%-Konfidenzintervall: 23,2 – 42,6 Monate)) und war signifikant im Log-Rank-Test mit  $p=0,0006$  (**Abb. 5**).

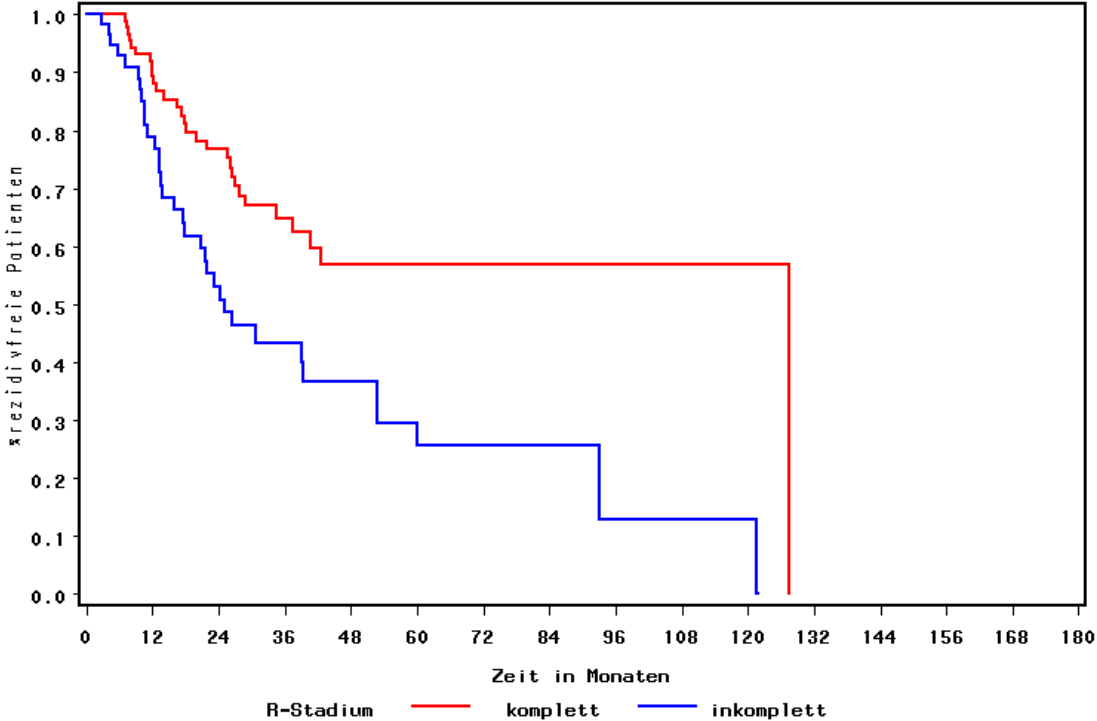


**Abb. 2: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorage (oberflächlich vs. tief). Log-Rank-Test:  $p=0,1100$**



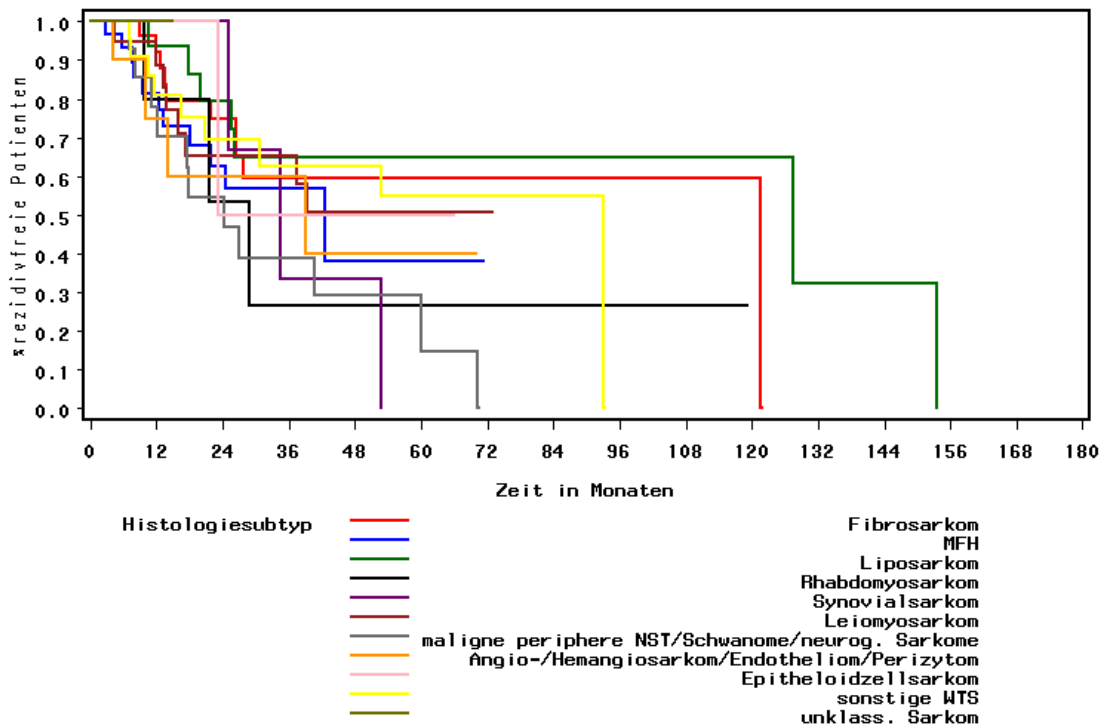


**Abb. 3: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (komplett (R0) vs. inkomplett (R1/R2)). Log-Rank-Test: p=0,0006**

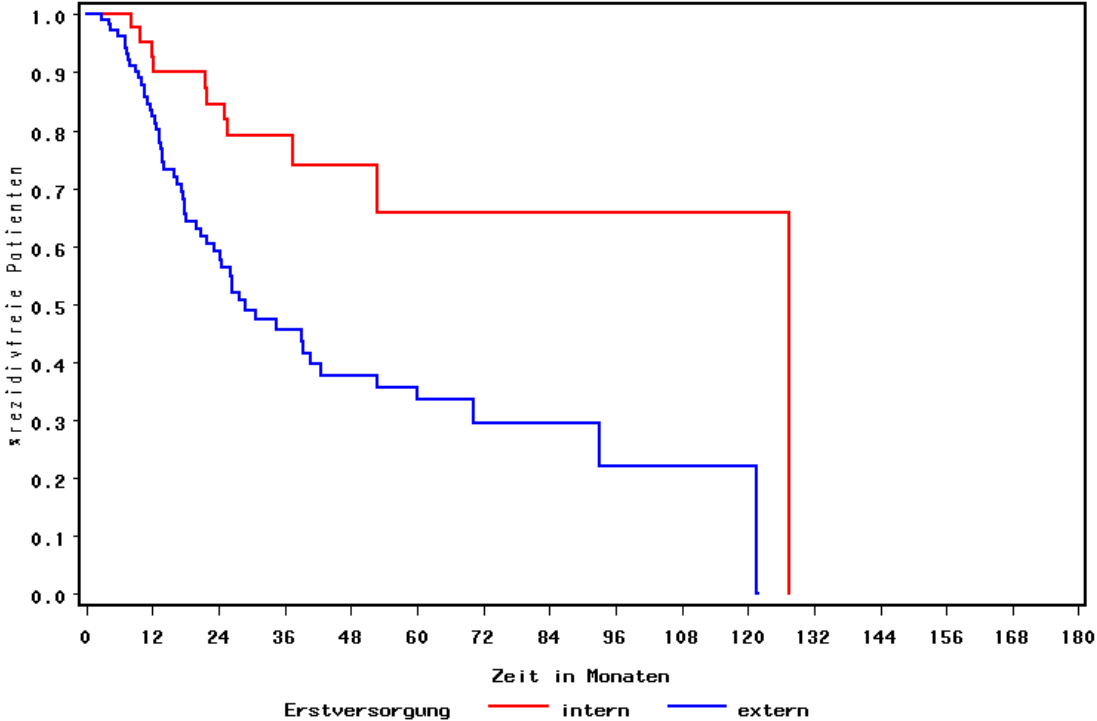


**Abb. 4: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie. Log-Rank-Test:  $p=0,4313$**

MFH = malignes fibröses Histiozytom; NST = Nervenscheidentumor; WTS = Weichteilsarkom



**Abb. 5: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Ort der Erstversorgung (intern vs. extern). Log-Rank-Test:  $p=0,0006$**



In der **Tabelle 7** sind die wichtigsten Ergebnisse der univariaten Analysen noch einmal zusammengefasst wiedergegeben.

Variable	Strata	Medianes rezidivfreies Überleben (Monate)	p-Wert (Log-Rank-Test)	Proportional Hazard
T-Stadium	1a/1b	52,6	0,5254	nein
	2a/2b	34,3		
Lage	oberflächlich	121,6	0,1100	nein
	tief	30,7		
Tumorlokalisation	Extremitäten	52,6	0,2325	nein
	andere	39,1		
Resektionsstatus	R0/R1	52,6	0,3251	nein
	R2	39,3		
Resektionsstatus	komplett (R0)	127,3	0,0006	ja
	inkomplett (R1/R2)	25,0		
Nachresektion	ja	42,6	0,2728	nein
	nein	39,1		
Erstversorgung	extern	28,7	0,0006	ja
	intern	127,3		

**Tab. 7: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor: rezidivfreies Überleben. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der univariaten Analysen**

Proportional Hazard bedeutet, dass das Risiko (hier: das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden) in der einen Gruppe (dem einen Stratum) tatsächlich über den gesamten Zeitraum immer um denselben Faktor größer ist als das Risiko in der andere Gruppe (dem anderen Stratum). Dies trifft zu für die Strata komplette vs. inkomplette Resektion und interne vs. externe Erstversorgung. Aus diesem Grund konnte für diese beiden Variablen eine Cox-Regression (multivariate Analyse) gerechnet werden.

Die multivariate Analyse bestätigte die große Bedeutung der kompletten (R0) Resektion und der Erstversorgung in Zentren für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit einem lokoregionalen Weichteilsarkom. Denn Patienten mit inkompletter Resektion hatten gegenüber den komplett resezierten Patienten ein 2-

fach erhöhtes Risiko, ein Rezidiv zu bekommen (Hazard Quotient (HR) = 2,0; 95%-Konfidenzintervall: 1,2 – 3,4). Patienten mit externer Erstversorgung/Erstoperation hatten, verglichen mit den in Zentren erstbehandelten Patienten, ein 2,7-fach erhöhtes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden (Hazard Quotient (HR) = 2,7; 95%-Konfidenzintervall: 1,3 – 5,3).

Auf Kolinearität und Wechselwirkungen wurde getestet und weder das eine noch das andere gefunden.

### **3.7 Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – Gesamtüberleben**

Nach 3 Jahren, berechnet ab dem Zeitpunkt der Operation, lebten nach Angaben des Kaplan-Meier-Schätzers noch ca. 89% der insgesamt 201 Patienten mit lokoregionalem Tumor, nach mehr als 5 Jahren (63,5 Monaten) etwa 82%. Ein Median war nicht berechenbar.

Eine stratifizierte Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von der Lokalisation der Tumoren war nicht berechenbar. Patienten mit einem Tumor in den Weichteilen der Extremitäten schienen tendenziell länger zu überleben als Patienten mit anderer Tumorlokalisierung.

Das T-Stadium (1a/1b versus 2a/2b) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p=0,2558$ ). Es lebten nach 3 Jahren noch etwa 90% der Stadium-1a/1b-Patienten und etwa 85% der Stadium-2a/2b-Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer).

Patienten mit oberflächlich gelegenen Tumoren lebten etwa genauso lang wie Patienten mit tief gelegenen Tumoren ( $p=0,9592$ ).

In Abhängigkeit vom Resektionsstatus zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Gesamtüberleben. Von den Patienten, bei denen eine R0- oder R1-Resektion durchgeführt werden konnte, lebten nach 3 Jahren noch mehr als 90%. Von den Patienten, die nur R2-reseziert werden konnten, lebten zu diesem Zeitpunkt nur noch knapp über 60%. Der Unterschied war signifikant ( $p=0,0141$ ) (**Abb. 6**).

Patienten mit histologisch kompletter (R0) Resektion lebten tendenziell länger als Patienten mit inkompletter (R1 oder R2) Resektion (nach 3 Jahren etwa 88% vs. 81% der Patienten). Der Unterschied war hier (im Gegensatz zu dem Ergebnis beim rezidivfreien Überleben) aber nicht signifikant ( $p=0,1744$ ).

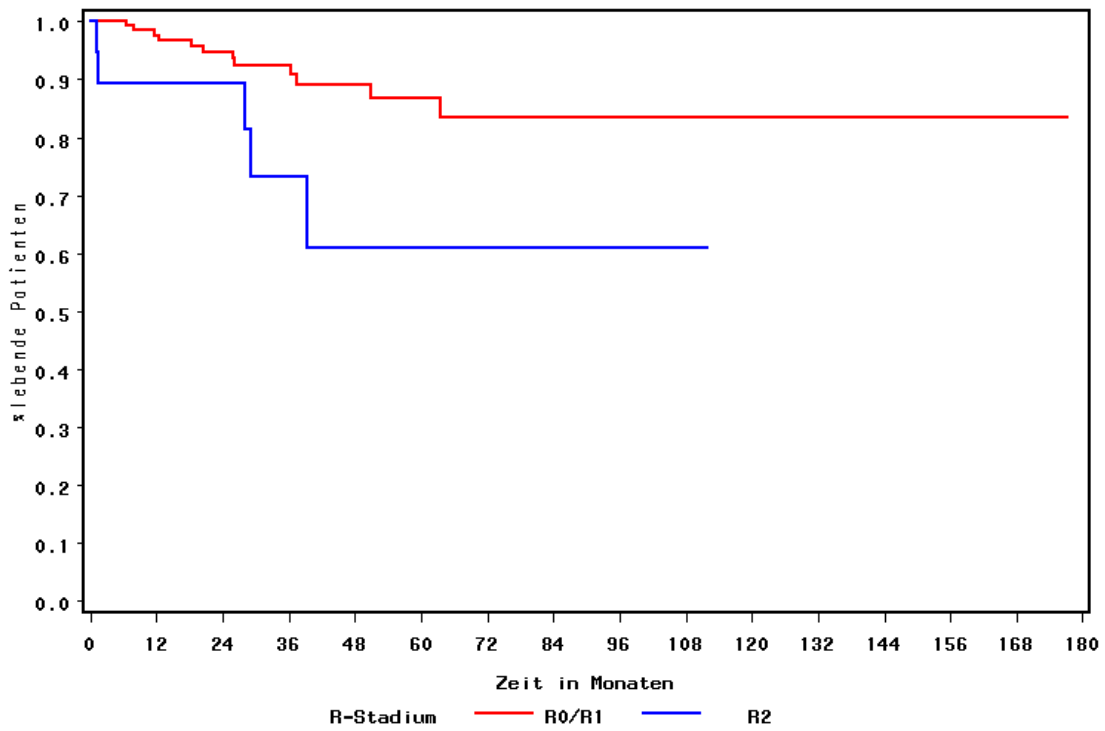
Eine Nachresektion war tendenziell von Vorteil ( $p=0,0782$ ). Nach 3 Jahren lebten noch 92% der nachresezierten Patienten gegenüber 83% der nicht nachresezierten Patienten.

Die Tumorhistologie spielte tendenziell eine Rolle für das Gesamtüberleben, mediane Gesamtüberlebenszeiten und ein p-Wert waren aber nicht berechenbar. Patienten mit einem Liposarkom oder mit einem Fibrosarkom lebten tendenziell länger als Patienten mit anderen Weichteilsarkomen (Liposarkom: nach 5 Jahren ca. 86% Gesamtüberleben; Fibrosarkom: nach 3 Jahren ca. 90% Gesamtüberleben). Am kürzesten war das Überleben von Patienten mit einem Rhabdomyosarkom (nach 1 Jahr noch 75% Gesamtüberleben), gefolgt von Patienten mit MFH (nach 2,5 Jahren noch 75% Gesamtüberleben) und Leiomyosarkom (nach 3 Jahren 77% Gesamtüberleben).

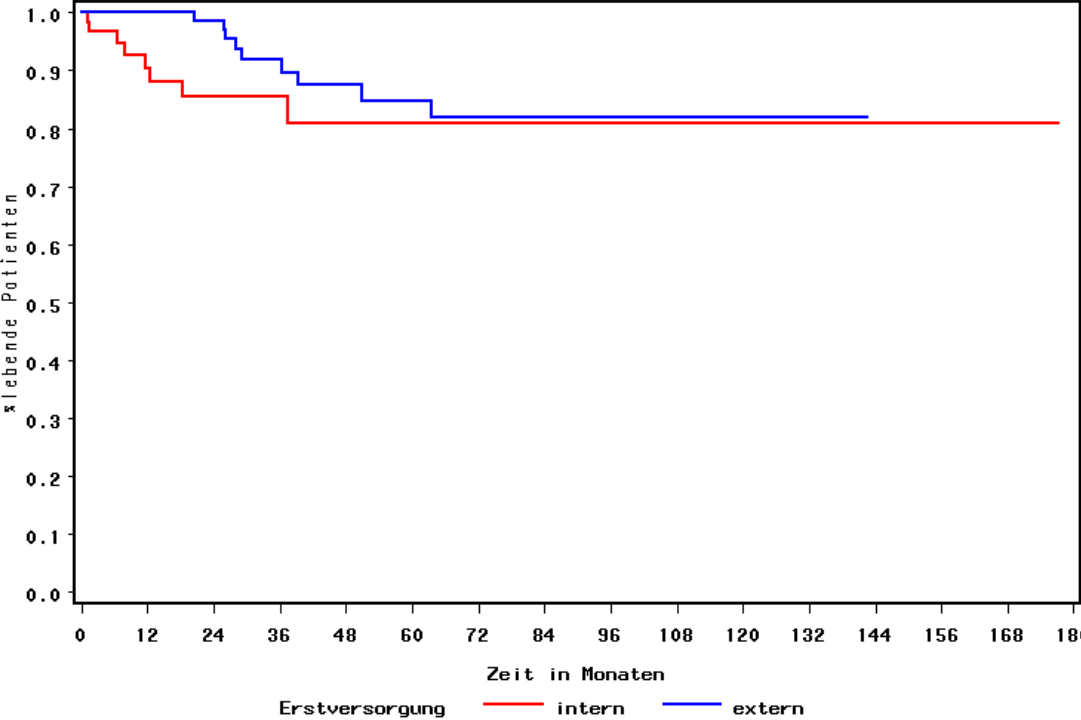
Der Einfluss des Gradings auf das Gesamtüberleben konnte nicht ausgewertet werden, da von fast 40% der Patienten keine Angaben zum Grading vorlagen.

Ganz im Gegensatz zu seiner Bedeutung für das rezidivfreie Überleben war der Ort der Erstversorgung für das Gesamtüberleben nicht von Belang ( $p=0,1757$ ). Patienten, die primär in Zentren behandelt/operiert wurden, wiesen tendenziell sogar eher kürzere Gesamtüberlebenszeiten auf als Patienten, die primär außerhalb behandelt/operiert worden waren. So lebten nach 3 Jahren noch etwa 90% der primär extern vs. 81% der primär in Zentren Behandelten. Die wesentlich längeren rezidivfreien Überlebenszeiten bei Erstversorgung in Zentren übersetzten sich demnach nicht in ein längeres Gesamtüberleben (**Abb. 7**).

**Abb. 6: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (R0/R1) vs. R2). Log-Rank-Test:  $p=0,0141$**



**Abb. 7: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor – Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Ort der Erstversorgung (intern vs. extern). Log-Rank-Test:  $p=0,1757$**





In der **Tabelle 8** sind die wichtigsten Ergebnisse der univariaten Analysen noch einmal zusammengefasst wiedergegeben.

Variable	Strata	Patientenzahl	p-Wert (Log-Rank-Test)	Proportional Hazard
T-Stadium	1a/1b	79	0,2558	nein
	2a/2b	118		
Lage	oberflächlich	102	0,9592	nein
	tief	96		
Resektionsstatus	R0/R1	168	0,0141	ja
	R2	22		
Resektionsstatus	komplett	124	0,1744	ja
	inkomplett	66		
Nachresektion	ja	94	0,0782	ja
	nein	97		
Erstversorgung	extern	123	0,1757	ja
	intern	68		

**Tab. 8: Untergruppe der Patienten mit lokoregionalem Tumor: Gesamtüberleben. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse der univariaten Analysen**

Multivariate Analyse:

Da für die Variablen Resektionsstatus, Nachresektion und interne vs. externe Erstversorgung Proportional Hazard gilt, konnte für diese Variablen eine Cox-Regression (multivariate Analyse) gerechnet werden.

Aufgrund der Tatsache, dass die Variable Resektionsstatus in der Kodierung R0/R1 versus R2 und in der Kodierung komplett versus inkomplett zusammenhängt, wurde für die multivariate Analyse nur der Resektionsstatus in der Kodierung R0/R1 versus R2 verwendet, da diese Kodierung in der univariaten Analyse die größere Trennschärfe zeigte.

Patienten mit Resektionsstatus R2 haben in dieser Population ein 1,7-fach erhöhtes Risiko zu versterben, verglichen mit Patienten mit Resektionsstatus R0/R1 (Hazard Quotient (HR) = 1,7). Das 95%-Konfidenzintervall liegt aber bei 1,0-2,9, was bedeutet, dass es die Möglichkeit mit einschließt, dass in Wirklichkeit keinerlei Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht.

Die Nachresektion erscheint in dieser Population als ein deutlicher Vorteil (Hazard Quotient (HR) = 0,5). Das heißt, für Patienten mit Nachresektion halbiert sich das Risiko zu versterben, wobei das 95%-Konfidenzintervall (0,15-1,5) jedoch auch eine Erhöhung des Sterberisikos zulässt.

Die Variable Erstversorgung ergab kein sinnvolles Ergebnis und wurde daher von der Analyse wieder ausgeschlossen.

Auf Kolinearität und Wechselwirkungen wurde getestet und weder noch gefunden.

### **3.8 Untergruppe der Patienten mit metastasiertem Tumor – rezidivfreies Überleben**

Das rezidivfreie Überleben der Patienten mit metastasiertem Tumor (n=44) betrug im Median ca. 15 Monate, berechnet ab dem Zeitpunkt der Operation (Kaplan-Meier-Schätzer).

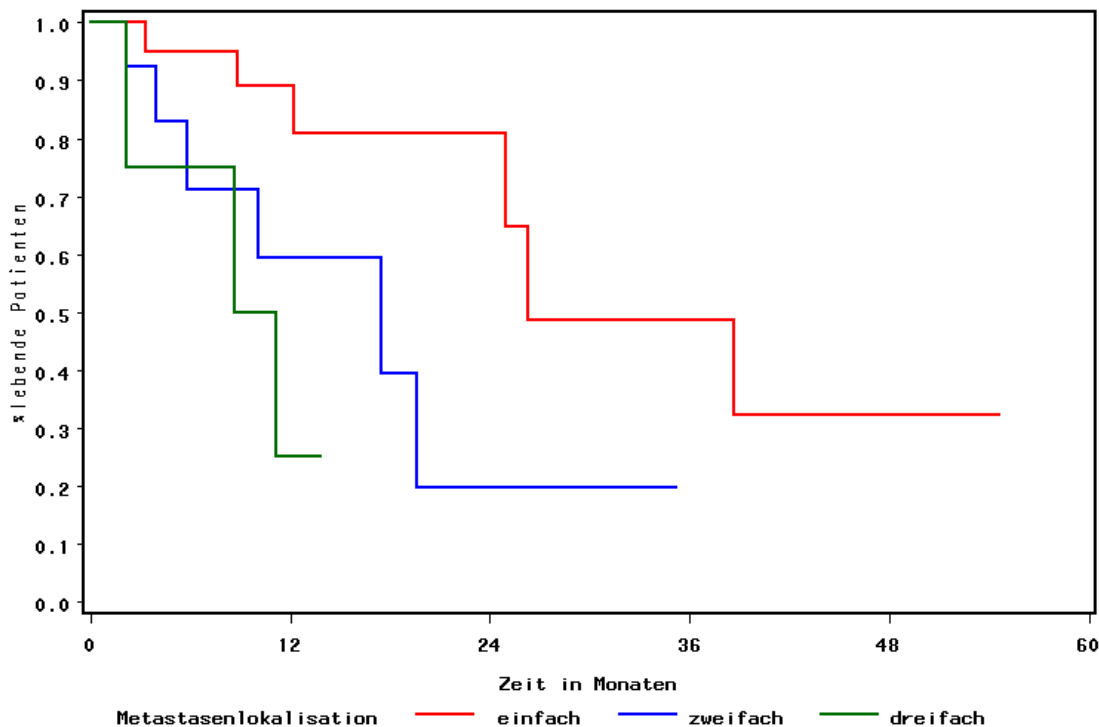
Patienten mit nur einer Metastasenlokalisierung lebten tendenziell länger rezidivfrei als Patienten mit Metastasen an mehreren Orten ( $p=0,2147$ ).

### **3.9 Untergruppe der Patienten mit metastasiertem Tumor – Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben der Patienten mit metastasiertem Tumor (n=44) betrug im Median 25 Monate, berechnet ab dem Zeitpunkt der Operation (Kaplan-Meier-Schätzer).

Patienten mit nur einer Metastasenlokalisierung lebten signifikant länger als Patienten mit Metastasen an mehreren Orten (Gesamtüberleben im Median 26 Monate bei nur einer Metastasenlokalisierung vs. 17 Monate bei zwei und 10 Monate bei drei Metastasenlokalisationen). Dieser Unterschied war signifikant mit  $p=0,0163$  (**Abb. 8**).

**Abb. 8: Untergruppe der Patienten mit metastasiertem Tumor – Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasenlokalisationen. Log-Rank-Test:  $p=0,0163$**



### 3.10 Untergruppe der Patienten mit Metastasenresektion

#### 3.10.1 Beschreibung der Subgruppe

Unter 3.4.3 ist erwähnt, dass bei 14 der 44 Patienten mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiertem Tumor auch Metastasen reseziert wurden. Nachfolgend sollen diese 14 Patienten näher beschrieben werden.

Die Patienten waren im Median 42 Jahre alt (der jüngste Patient war 29, der älteste 68 Jahre alt). Die meisten Patienten (71%, 10/14) waren weiblich. Bei der Hälfte der Patienten war der Primärtumor am Rumpf lokalisiert. In den meisten Fällen (64%, 9/14) lag ein Tumorstadium 2b vor.

Der Tumor lag in der Regel (71%, 10/14) tief. Von Metastasen befallen waren hauptsächlich die Lunge (12/14, 86%) und das Abdomen (2/14, 14%). Nur 2 der 14 Sarkome wiesen dieselbe Histologie auf, d.h. die Histologie war sehr heterogen.

Bei allen 14 Patienten mit späterer Metastasenresektion erfolgte zunächst die Operation des Primärtumors. Hierbei gelang in 2 Fällen eine R0-Resektion und in je 6 Fällen eine R1- bzw. R2-Resektion. Der Ersteingriff wurde meist (71%, 10/14) extern durchgeführt. Bei allen 14 Patienten erfolgte nur eine Nachresektion, in deren Rahmen die Metastasenresektion vorgenommen wurde.

### **3.10.2 Rezidivfreies Überleben der Patienten mit Metastasenresektion**

Von den Patienten mit Metastasenresektion (n=14) lebten nach 9 Monaten, berechnet ab dem Zeitpunkt der Erstoperation, noch etwa die Hälfte rezidivfrei (Kaplan-Meier-Schätzer).

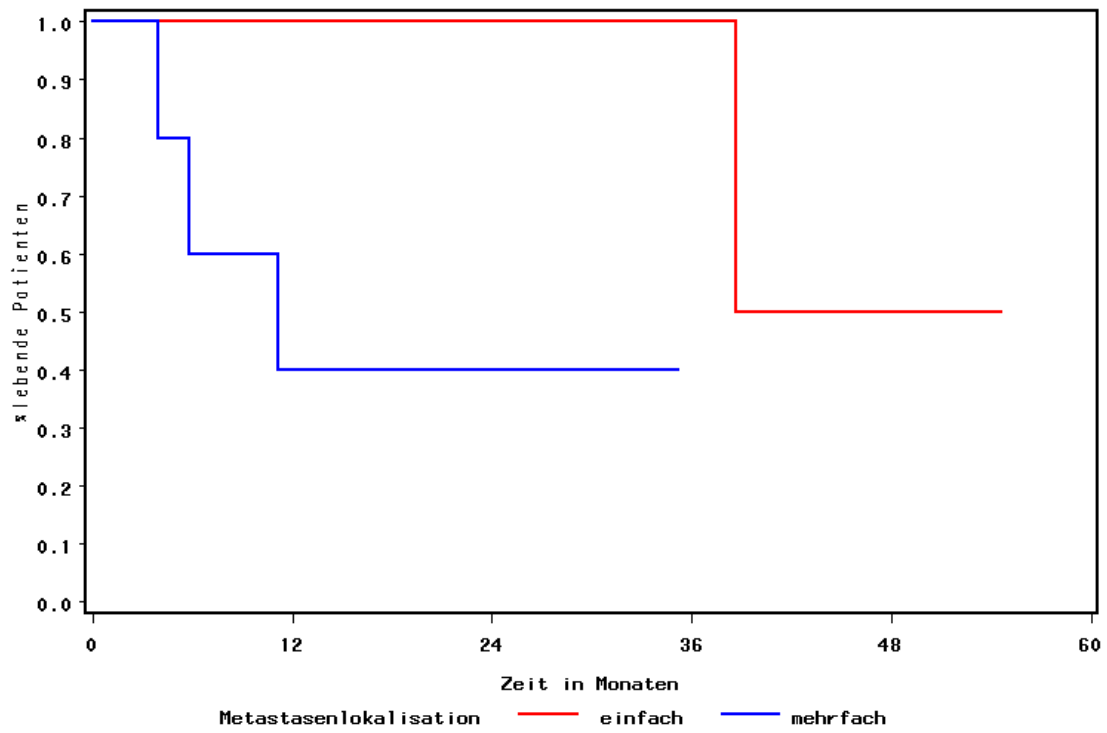
Eine Auswertung weiterer Subsubgruppen war aufgrund der geringen Patientenzahl und fehlender Angaben statistisch nicht sinnvoll.

### **3.10.3 Gesamtüberleben der Patienten mit Metastasenresektion**

Nach 11 Monaten lebten noch 71% der Patienten, nach 3 Jahren noch 36% (Kaplan-Meier-Schätzer). Ein 95%-Konfidenz-Intervall war nicht berechenbar.

Patienten mit nur einer Metastasenlokalisation lebten deutlich länger als Patienten mit Metastasen an mehreren Orten. So lebte nach ca. 3 Jahren noch die Hälfte der Patienten mit nur einer Metastasenlokalisation. Die Patienten mit zwei oder mehr Metastasenlokalisationen überlebten im Median 11 Monate, berechnet ab dem Zeitpunkt der Erstoperation. Dieser Unterschied war signifikant mit  $p=0,0347$  (**Abb. 9**).

**Abb. 9: Untergruppe der Patienten mit Metastasenresektion – Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Metastasenlokalisationen. Log-Rank-Test:  $p=0,0347$**



## **4. DISKUSSION**

### **4.1 Häufigkeit der Behandlung von malignen Weichteiltumoren an den verschiedenen Institutionen**

Die hier vorgelegte retrospektive Auswertung umfasste insgesamt 245 Patienten, die über einen Zeitraum von 6 Jahren (1996-2001) behandelt wurden. Geht man von einer Inzidenz von 2-3 malignen Weichteiltumoren pro 100.000 Einwohner pro Jahr aus, wären bei 82 Millionen Einwohnern jährlich etwa 2.000 bis 2.200 Weichteilsarkome zu erwarten, außerdem etwa 1.000 bis 1.250 gastrointestinale Stromatumoren (GIST). In dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Register wurden demnach nur etwa 2% der in Deutschland aufgetretenen Weichteilsarkome erfasst.. Dies bedeutet, dass zumindest zum Zeitpunkt der Datenerhebung Patienten mit Weichteilsarkomen häufig nicht an den dafür spezialisierten Einrichtungen behandelt wurden, sondern an auswärtigen Kliniken mit zum Teil sehr geringen Fallzahlen. Vergleichbares wird berichtet von der Weichteiltumor-Registerstudie der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO) (Junginger et al. 2001), die in einem ähnlichen Zeitraum (1997-1999) 292 Patienten mit malignen Weichteiltumoren erfasste. An der CAO-Studie beteiligten sich 99 Kliniken, die im Median während des 19-monatigen Beobachtungszeitraums nur 2 Patienten mit Weichteilsarkom behandelten.

### **4.2 Vergleich von Patienten- und Tumorcharakteristika**

Die Patienten in der hier vorgelegten Auswertung waren etwas jünger als die in der CAO-Studie genannten (im Median 55 Jahre alt, die Patienten der CAO-Studie 60 Jahre alt). Männer und Frauen waren in beiden Studien jeweils zu etwa 50% betroffen. Die Tumorphistologie war in beiden Studien sehr heterogen. In der hier vorgelegten Arbeit fanden sich 62% T2-Tumoren und 36% T1-Tumoren, während in der CAO-Studie 78% T2-Tumoren und nur 21% T1-Tumoren dokumentiert wurden. Diese Unterschiede könnten darauf hinweisen, dass die Tumoren der Patienten in

Zentren möglicherweise zu einem früheren Zeitpunkt und somit in einem früheren Tumorstadium entdeckt wurden.

Auffällig ist, dass bei 39% der Patienten (95/245) der Differenzierungsgrad nicht aus den Akten hervorging. Dies ist ein weiteres Argument für die Erfassung der Patienten in einer geordneten Struktur, um die Dokumentation wesentlicher Tumorcharakteristika zu gewährleisten.

### **4.3 Behandlungsstrategien**

#### **4.3.1 Therapie von Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor**

Fast alle Patienten wurden primär operiert. Histologisch komplette Resektionen (R0-Resektionen) gelangen in Zentren tendenziell häufiger als außerhalb. Auch dieses Ergebnis stimmt mit dem der CAO-Studie überein, denn dort wurde festgestellt, dass das Ausmaß der Radikalität (der R-Status) an Krankenhäusern der Grundversorgung häufig gar nicht definitiv bestimmbar war.

Eine multimodale Therapie erfolgte am häufigsten in Form einer adjuvanten Radiatio (bei 37% der Patienten). Eine adjuvante Chemotherapie erhielten nur 16% der Patienten. Dies stimmt sehr gut mit den Ergebnissen der CAO-Studie überein, die eine adjuvante Radiatio bei 39% der Patienten und eine systemische Chemotherapie bei 14% der Patienten dokumentierte und feststellte, dass die multimodale Therapie an den Universitätskliniken häufiger zur Anwendung kommt als an den kleineren Häusern.

Patienten mit größeren Tumoren und mit Tumoren, die gut zugänglich waren (Extremitäten, Schulter) wurden in der hier vorliegenden Studie häufiger bestrahlt als Patienten mit kleinerem Tumor oder mit einem Tumor im Stammbereich. Die Daten zum Grading legen nahe, dass auch Patienten mit G3/4-Tumoren häufiger bestrahlt wurden als Patienten mit G1/2-Tumoren – ein Ergebnis, das ebenfalls mit dem der CAO-Studie übereinstimmt und auch dem in den aktuellen Leitlinien genannten Vorgehen etwa entspricht.

Denn die europäischen Leitlinien empfehlen die Bestrahlung bei knappen Resektionsgrenzen und/oder tiefen Tumoren mit einem Durchmesser  $\geq 5$  cm. Hoch

differenzierte (G1-) Tumoren sollten nicht adjuvant bestrahlt werden (Casali et al. 2008).

Die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie gilt bislang als nicht überzeugend belegt. Eine Metaanalyse, in die mehrere randomisierte Studien mit insgesamt 2170 Patienten eingingen, bestätigte, dass die Chemotherapie-bedingte Verlängerung des rezidivfreien Überlebens nach längerer Nachbeobachtungszeit nur marginale und statistisch nicht signifikante Verbesserungen im 10-Jahres-Überleben hervorbringt (O'Connor et al. 2008). Deshalb ist laut aktuellen Leitlinien eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Weichteilsarkom des Erwachsenen in der Regel nicht indiziert (Casali et al. 2008, Pisters et al. 2007). In Fällen von Hochrisiko-Weichteilsarkomen (Grading 2-3, tief gelegen, > 5 cm Durchmesser) kann im Einzelfall eine adjuvante Chemotherapie erfolgen (Casali et al. 2008).

#### **4.3.2 Therapie von Patienten mit metastasiertem Tumor**

In der hier vorliegenden Studie wurden auch die Patienten mit bereits metastasiertem Tumor intensiv chirurgisch therapiert wurden. Sie wurden fast sämtlich (95%) am Primärtumor operiert und zur Hälfte (50%) nachreseziert, wobei in diesem Zuge zum Teil auch Metastasen entfernt wurden.

Inwieweit dieses Vorgehen und insbesondere die Resektion von Metastasen das Gesamtüberleben verlängerte, lässt sich anhand der hier vorgelegten Daten nicht abschätzen, da die Kollektive zu klein sind, um sinnvolle Aussagen zu ermöglichen.

Erwähnenswert erscheint, dass auch bei Patienten mit metastasiertem Tumor in 9 Fällen (20%, 9/44) eine R-Resektion erreicht werden konnte.

71% der Patienten mit metastasiertem Tumor erhielten eine palliative Chemotherapie (31/44).

Nach aktuellen Leitlinien sind synchrone Lungenmetastasen (das Weichteilsarkom metastasiert am häufigsten in die Lunge) in der Regel zunächst chemotherapeutisch zu behandeln. Resektable Lungenmetastasen können dann im Verlauf reseziert werden. Das Ziel muss immer die komplette R0-Resektion aller sichtbaren Herde



sein. Patienten, deren Metastasen vollständig entfernt werden können, haben eine Chance, langfristig rezidivfrei zu bleiben (Pastorino 2002). Wichtigster prognostischer Faktor ist das histologische Ansprechen auf die systemische Therapie (Wiklund et al. 1997).

Metachrone resektable Lungenmetastasen sollten chirurgisch entfernt werden (Casali et al. 2008). Ergänzend kann eine Chemotherapie erfolgen.

Extrapulmonale Metastasen werden mit systemischer Chemotherapie behandelt. Die Behandlungsintention ist in der Regel palliativ. In ausgewählten Einzelfällen können extrapulmonale Metastasen reseziert werden, wenn sie auf die systemische Therapie ansprechen (Bauer und Hartmann 2006). Das Erreichen einer kompletten Remission unter einer Erstlinien-Chemotherapie auf Adriamycin-Basis ist der stärkste Prädiktor für ein langes Überleben (Blay et al. 2003).

Der Standard in der systemischen Chemotherapie ist weiterhin die Gabe von Anthrazyklinen. Ein Beweis für die Überlegenheit von Chemotherapie-Kombinationen im Vergleich zur Doxorubicin (Adriamycin)-Monotherapie steht bislang aus (Bramwell et al. 2003). Die dreiwöchige Doxorubicin-Monotherapie gilt deshalb nach wie vor als akzeptierter Standard (Bauer und Hartmann 2006). Bei manchen histologischen Subtypen und wenn ein rasches Tumoransprechen erforderlich ist, kann die Kombination Adriamycin/Ifosfamid von Vorteil sein (Schütte und Hartmann 2009), die auch in der hier vorgelegten Studie am häufigsten zum Einsatz kam.

#### **4.4 Prognostische Faktoren bei Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor**

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union Internationale Contre le Cancer (UICC)-Tumorklassifikationssystem betont die prognostische Bedeutung des Malignitätsgrades (Grading). Zusätzlich sind die Tumorgröße und die Tumorlage (tief vs. oberflächlich) prognostische Faktoren (AJCC 2002). Eine aktuellere prospektive Analyse der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) nennt neben dem histologischen Grading und der Tumorgröße den Resektionsstatus (komplett vs. inkomplett) als unabhängigen Prognosefaktor für das Überleben (Le Cesne et al. 2008). In der derzeit gültigen 7. Ausgabe des AJCC Cancer Staging

Manuals (2010) wurde die Grading-Einteilung der Weichteilsarkome von einem 4-stufigen zu einem 3-stufigen System abgeändert, die Betonung der prognostischen Bedeutung des Gradings blieb jedoch erhalten.

In der CAO-Studie wurden prognostische Faktoren nicht erfasst, sie konnten in der hier vorliegenden Arbeit aber, zumindest im Sinne einer Hypothesengenerierung, berechnet werden. So zeigten die Tumorgröße (T-Stadium) und die Tumorumlage zwar keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben, tendenziell konnten die Daten des AJCC und der EORTC aber nachvollzogen werden. Auf das Gesamtüberleben hatten das Tumorstadium und die Tumorumlage dagegen keinen erkennbaren Einfluss. Der Einfluss des Gradings konnte wegen des großen Anteils fehlender Angaben nicht berechnet werden. Hier bleibt nur festzuhalten, dass diesem wichtigen Prognosefaktor offenbar im Untersuchungszeitraum nicht die nötige Aufmerksamkeit zuteil wurde.

Anders beim Resektionsstatus. Hier zeigte sich in den univariaten Analysen, dass für Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor sowohl der Resektionsstatus (komplette versus unkomplette Resektion) als auch der Ort der Erstversorgung (Zentrum versus externes Krankenhaus) wichtige prognostische Faktoren für ein langes rezidivfreies Überleben waren. Die multivariate Analyse bestätigte die große Bedeutung der kompletten (R0) Resektion und der Erstversorgung in Zentren für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit einem lokoregionalen Weichteilsarkom.

Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit der Qualitätskontrolle und die Dringlichkeit der Einrichtung von spezialisierten Tumorzentren mit dem Ziel, bundesweit einheitliche, hohe Standards zu schaffen und zu sichern.

Unklar ist, weshalb sich die wesentlich längeren rezidivfreien Überlebenszeiten bei Erstversorgung in Zentren nicht in ein längeres Gesamtüberleben übersetzten. Möglicherweise trugen die in Tumorzentren durchgeführten Folgetherapien dazu bei, das Gesamtüberleben der auswärts behandelten und früh rezidivierten Patienten dem der intern behandelten, spät rezidivierten anzugleichen. Für diese Hypothese spricht das Ergebnis der multivariaten Analyse, wonach die Nachresektion das Sterberisiko halbierte (HR=0,5).

Dieses Ergebnis stimmt gut mit der aktuellen Literatur überein, in der bei unkompletter, intraläsionaler oder marginaler Resektion die radikale Nachresektion als verpflichtend bezeichnet wird (Wendtner 2010).

Die prognostische Bedeutung des Resektionsstatus konnte in der hier vorliegenden Arbeit auch für das Gesamtüberleben bestätigt werden, sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse. Dies unterstreicht umso mehr die Rolle einer strengen Qualitätskontrolle in der chirurgischen Erstversorgung.

#### **4.5 Prognostische Faktoren bei Patienten mit metastasiertem Tumor**

Die vorliegende Untersuchung bestätigt die allgemeine Erkenntnis, wonach Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen vorliegen, ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit regional begrenztem Tumor. Je mehr Metastasenorte, desto kürzer das Gesamtüberleben.

#### **4.6 Möglichkeiten der Verbesserung der Behandlung von Weichteiltumoren**

Aus den hier vorgelegten Daten und der zitierten Literatur lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

*1. Zur Verbesserung der Behandlungsqualität bei malignen Weichteiltumoren des Erwachsenen muss eine inadäquate Vorbehandlung vermieden werden. Das heißt, die Patienten sollten nur in hierfür spezialisierten Zentren behandelt werden.*

Dieses Ergebnis / diese Schlussfolgerung steht in Einklang mit der aktuellen Literatur, in der unisono der Stellenwert multidisziplinärer Teams in spezialisierten Zentren betont wird (Clark et al. 2005, Rydholm et al. 1998). Auch die europäischen Leitlinien für die Therapie des Weichteilsarkoms heben die multidisziplinäre Behandlungsplanung und Behandlung als obligat hervor (Casali et al. 2008).

*2. Die Regeln der onkologischen Chirurgie (ausreichender Sicherheitsabstand) sollen eingehalten werden.*

Aufgrund der geringen Chemo- und Strahlensensibilität der Weichteilsarkome kommt der chirurgischen Resektion eine besondere Bedeutung zu. Sie ist derzeit die einzige zur Kuration führende Behandlungsmodalität beim Weichteilsarkom. Zu fordern sind deshalb tumorfreie Resektionsgrenzen mit einem Sicherheitssaum gesunden Gewebes. Häufig ist dieses Ziel nicht optimal erreichbar, weshalb in vielen Fällen die chirurgische Resektion mit einer adjuvanten Strahlentherapie kombiniert wird (Bauer und Hartmann 2006, Wendtner et al. 2010, Casali et al. 2008).

Die postoperative adjuvante Strahlentherapie führt zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle auch nach erfolgreicher R0-Resektion (Yang et al. 1998, Pisters et al. 1994). Die präoperative Radiatio kommt bei primär nicht resektablen Tumoren zum Einsatz und dient der Devitalisierung des Tumors bei gleichzeitiger Tumorverkleinerung.

*3. Die pathohistologische Aufarbeitung und die Dokumentation derselben müssen verbessert werden, denn die Bestimmung des Gratings und der R-Klassifikation sind für die Prognose und für die Planung weiterer Therapiemaßnahmen wesentlich.*

*4. Eine Zusammenarbeit in interdisziplinären Teams und eine engmaschige Qualitätskontrolle erscheinen erforderlich.*

*5. Die multimodale Therapie, darunter die systemische Chemotherapie, sollte bei zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasierten Patienten häufiger zum Einsatz kommen.*

Diese Forderung wird gestützt durch die aktuellen Leitlinien und basiert auf der Erkenntnis, dass multimodale Therapiekonzepte auch im Stadium der Metastasierung zu einer lang anhaltenden Tumorstabilisierung führen können. Insbesondere die systemische Chemotherapie wird, in Abhängigkeit vom histopathologischen Subtyp, aktuell zunehmend differenzierter. Zu den bedeutendsten Fortschritten zählt die Einführung von Tyrosinkinase-Inhibitoren in die

Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren und Dermatofibrosarcoma protuberans. Auch vorläufige Ergebnisse zum Einsatz von VEGFR-Inhibitoren sind vielversprechend. Weitere Schritte mit klinischer Relevanz waren die kürzlich erfolgte Zulassung von Trabectedin für die Behandlung von Lipo- und Leiomyosarkomen, die Identifizierung von Gemcitabin als effektive Therapie sowohl für das uterine Leiomyosarkom als auch für andere Sarkomtypen sowie die Bewertung von Taxanen in der Therapie von Angiosarkomen.

Selektiv eingesetzte ergänzende lokale Therapiemaßnahmen (Metastasektomien, Strahlentherapie) können, zusammen mit der verbesserten Chemotherapie, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bewirken (Schütte und Hartmann 2009).

*6. Aufgrund des seltenen Auftretens von Weichteilsarkomen und der nicht zuletzt dadurch bedingten vielen, noch offenen therapeutischen Fragestellungen ist eine Einbringung der Patienten in laufende klinische Studien empfehlenswert.*

Trotz der genannten Fortschritte und der kontinuierlichen Weiterentwicklung der multimodalen Therapie ist die Prognose für Patienten mit Weichteilsarkomen insgesamt nach wie vor unbefriedigend. Wenn immer möglich, sollten die Patienten deshalb im Rahmen klinischer Studien behandelt werden (Bauer und Hartmann 2006, Hofmann et al. 2009).

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

**Fragestellung:** Das Ziel der hier vorgelegten retrospektiven Auswertung bestand darin zu klären, wie die histologische Verteilung bei malignen Weichteiltumoren ist, welche Erkrankungsstadien vorliegen, welche Behandlungsstrategien angewandt werden, welche Überlebenszeiten resultieren und welche prognostischen Faktoren sich gegebenenfalls eruieren lassen. Die Ergebnisse sollten einerseits einen Eindruck von den im Untersuchungszeitraum in der klinischen Routine tatsächlich zu beobachtenden Gegebenheiten vermitteln, andererseits mit dem aktuellen Wissensstand verglichen werden, um potenzielle Ansatzpunkte für eine Verbesserung der Behandlungsqualität aufzuzeigen.

**Methodik:** Es wurden die Daten der Patienten mit malignen Weichteiltumoren des Erwachsenen statistisch ausgewertet, die in der Zeit vom 1.1.1996 bis zum 31.1.2002 in einem klinischen Register erfasst worden waren, insgesamt 245 Patienten.

**Ergebnisse:** In dem Register wurden etwa 2% der in Deutschland in diesem Zeitraum aufgetretenen Weichteilsarkome dokumentiert. Zwei Drittel der 245 Patienten wurden an auswärtigen Kliniken erstbehandelt. Die Histologie der Tumoren war sehr heterogen. Am häufigsten (62%) fanden sich T2-Tumoren. Fast alle Patienten wurden primär operiert. Histologisch komplette Resektionen (R0-Resektionen) gelangen in Zentren tendenziell häufiger als außerhalb. Für Patienten mit lokoregional begrenztem Tumor waren sowohl der Resektionsstatus (komplette versus unkomplette Resektion) als auch der Ort der Erstversorgung (Zentrum versus extern) wichtige prognostische Faktoren für ein langes rezidivfreies Überleben. Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte festgestellt werden, dass eine Nachresektion das Sterberisiko halbierte (HR=0,5). Die prognostische Bedeutung des Resektionsstatus konnte auch für das Gesamtüberleben bestätigt werden.

**Schlussfolgerungen:** 1. Zur Verbesserung der Behandlungsqualität bei malignen Weichteiltumoren des Erwachsenen sollte eine inadäquate Vorbehandlung vermieden werden. Das heißt, die Patienten sollten nur in hierfür spezialisierten Zentren behandelt werden. 2. Die onkologische Expertise (Erreichen eines ausreichenden Sicherheitsabstand) sind von Bedeutung. 3. Die pathohistologische Aufarbeitung und die Dokumentation derselben sollten verbessert werden, denn die

Bestimmung des Gratings und der R-Klassifikation sind für die Prognose und für die Planung weiterer Therapiemaßnahmen wesentlich. 4. Eine Zusammenarbeit in interdisziplinären Teams und eine engmaschige Qualitätskontrolle sind zu fordern. 5. Eine multimodale Therapie, an die Prognose adaptierte Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose scheint einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben zu haben. 6. Aufgrund des seltenen Auftretens von Weichteilsarkomen und der nicht zuletzt dadurch bedingten geringen wissenschaftlichen Evidenz bezüglich vieler therapeutischer Fragestellungen ist eine Einbringung der Patienten in laufende klinische Studien/Register empfehlenswert. Grundsätzlich erscheint eine Weiterentwicklung der multimodalen Therapie sinnvoll, um im Dreiklang von Chirurgie, Radiatio und Chemotherapie, ergänzt durch moderne, zielgerichtete Biologika, eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeiten zu erreichen.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Handbook. 6<sup>th</sup> edition. Springer, New York, 2002

AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> edition. Springer, New York, 2010

Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, van Oosterom AT, Le Cesne A, Oosterhuis JW, Judson I, Nielsen OS. Advanced soft tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003; 39: 64-69

Bramwell VH, Anderson D, Charette ML; Sarcoma Disease Site Group. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003293.

Casali PG, Jost L, Sleijfer S, Verweij J, Blay JY; ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 132-6.

Chao J, Chow WA, Somlo G. Novel targeted therapies in the treatment of soft-tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10(8): 1303-1311

Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(7): 701-711

Hofmann G, Ploner F, Liegl-Atzwanger B, Langsenlehner T. Current nonsurgical treatment options and concepts for soft tissue sarcoma in adults. *Eur Surg* 2009; 41/4: 170-175

Judson I. State-of-the-art approach in selective curable tumors: soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2008 (Suppl 7): 166-169

Junginger T, Kettelhack C, Schönfelder M, Saeger HD, Rieske H, Krummenauer F, Hermanek P. Therapeutische Strategien bei malignen Weichteiltumoren. Ergebnisse der Weichteiltumor-Registerstudie der CAO. *Chirurg* 2001; 72: 138-148

Kopp HG, Patel S, Brücher B, Hartmann JT. Potential combination chemotherapy approaches for advanced adult-type soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(4): 207-217

Le Cesne A, van Glabbeke M, Woll PJ, Bramwell VH, Casali PG, Hoekstra HJ, Reichardt P, Hogendoorn PC, Hohenberger P, Blay JY. The end of adjuvant chemotherapy era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma: Pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): Abstract 10525

Bauer S, Hartmann JT. Locally advanced and metastatic sarcoma (adult type) including gastrointestinal stromal tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Nov; 60(2): 112-30.

O'Connor JM, Chacon M, Petracci FE, Chacon RD. Adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: A meta-analysis of published data. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): Abstract 10526

Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International registry. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 14: 18-28

Pisters PW, Harrison LB, Woodruff JM, Gaynor JJ, Brennan MF. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1150-1155

Pisters PW, O'Sullivan B, Maki RG. Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1003-1008



Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *Brit Med J* 1998; 317: 93-94

Schütte J, Hartmann JT. Chemotherapieoptionen bei fortgeschrittenen, irresektablen Weichteilsarkomen des Erwachsenen. *Onkologe* 2009; 15: 404-414

Storm HH. Survival of adult patients with cancer of soft tissues or bone in Europe. EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2212-2217

Wendtner C-M, Delank S, Eich H. Multimodale Therapiekonzepte bei Weichteilsarkomen. *Internist* 2010; 51: 1388-1396

Wiklund T, Saeter G, Strander H, Alvegård T, Blomqvist C. The outcome of advanced soft tissue sarcoma patients with complete tumour regression after either chemotherapy alone or chemotherapy plus surgery. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Eur J Cancer* 1997; 33: 357-361

Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 197-203

## **7. ANHANG**

Angehängt ist der für die hier vorliegende Untersuchung entwickelte Datenerhebungsbogen.

## Retrospektive Auswertung WEICHTEILSARKOME (1996 – 2001)

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ Nummer: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ (Format: dd.mm.yy) Geschlecht (m/w): \_\_\_\_\_

Adresse Hausarzt:  
(inkl. Tel.-Nr.) \_\_\_\_\_

Nachsorge-Stelle:  
(inkl. Tel.-Nr.) \_\_\_\_\_

Erstdiagnose: \_\_\_\_\_ (Format: dd.mm.yy)

Tumorlokalisation: \_\_\_\_\_

<input type="checkbox"/> Extremität	<input type="checkbox"/> Gesäß
<input type="checkbox"/> Rumpf	<input type="checkbox"/> Schulter
<input type="checkbox"/> retroperitoneal	<input type="checkbox"/> Kopf/Hals
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> sonstiges: _____

Klassifikation: Stadium TNM: T  /  N  M  TNM unbekannt

Lage:  oberflächlich  
 tief  
 unbekannt

Tumorausdehnung:  lokoregional  
 metastasiert, wenn ja:  
Metastasenlokalisation:  
 Lunge  Lymphknoten  
 Abdomen  Leber  
 Knochen  ZNS  
 andere: \_\_\_\_\_  
 unbekannt

unbekannt

Histologie:  Fibrosarkom  Synovialsarkom  
 MFH  Leiomyosarkom  
 Liposarkom  Sonstiges WTS: \_\_\_\_\_  
 Rhabdomyosarkom  Unklass. Sarkom

Grading: I  II  III  IV  unbekannt

Tumorgröße: Höhe [cm] \_\_\_\_\_  
Breite [cm] \_\_\_\_\_  
unbekannt

Resektionsstatus (histologisch):  R0  R1  R2  Rx

Pathologie: \_\_\_\_\_ E-Nr.: \_\_\_\_\_

3-D-Histologie: \_\_\_\_\_

**Retrospektive Auswertung  
WEICHTEILSARKOME (1996 – 2001)**

Patienten-Initialen (Name, Vorname): |\_\_| |\_\_| |\_\_|

Geburtsdatum: |\_\_| |\_\_| |\_\_|

**Erstbehandlung:**

- Operation:  unbekannt  
 nein  
 ja: Datum: |\_\_| |\_\_| |\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Erst-OP	Verfahren	Grad der Resektion
<input type="checkbox"/> intern	<input type="checkbox"/> Amputation	<input type="checkbox"/> intraläsional
<input type="checkbox"/> extern	<input type="checkbox"/> Kompartimentresektion	<input type="checkbox"/> marginal
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> Exzision	<input type="checkbox"/> weit
	<input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> radikal
	<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt
		Sicherheitsabstand: _____ [mm]
		Resektionstiefe: _____ [mm]

1. Nachresektion:  unbekannt  
 nein  
 ja: Datum: |\_\_| |\_\_| |\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Verfahren	Grad der Resektion
<input type="checkbox"/> Amputation	<input type="checkbox"/> intraläsional
<input type="checkbox"/> Kompartimentresektion	<input type="checkbox"/> marginal
<input type="checkbox"/> Exzision	<input type="checkbox"/> weit
<input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> radikal
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sicherheitsabstand: _____ [mm]	
Resektionstiefe: _____ [mm]	

- Metastasenresektion:  unbekannt  
 nein  
 ja: Datum: |\_\_| |\_\_| |\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Verfahren	Grad der Resektion	Histologie
<input type="checkbox"/> Resektion Lungenmetastasen	<input type="checkbox"/> komplett	<input type="checkbox"/> vitaler Tumor
<input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> inkomplett	<input type="checkbox"/> Nekrose
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt

Weitere Nachresektionen siehe Seite 5 \*

- Adjuvante  
Bestrahlung:  unbekannt  
 nein  
 ja: Beginn: |\_\_| |\_\_| |\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Einzeldosis: \_\_\_\_\_ [Gy] Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ [Gy]

**Retrospektive Auswertung  
WEICHTEILSARKOME (1996 – 2001)**

Patienten-Initialen (Name, Vorname): |\_\_|\_\_|\_\_|

Geburtsdatum: |\_\_|\_\_|\_\_|

**Chemotherapie:**

- unbekannt  
 nein  
 ja: Beginn: |\_\_|\_\_|\_\_| (Format: dd.mm.yy)

- Adjuvant  Neoadjuvant  Unbekannt

- Medikation:  Adriamycin  Adriamycin + Ifosfamid  
 Epirubicin  Epirubicin + Ifosfamid  
 Adriamycin + Ifosfamid + Etoposid  
 sonstige: \_\_\_\_\_  
 unbekannt

Zyklenzahl: \_\_\_\_\_

- Regressionsgrad des Tumors:  komplett  
 inkomplett  
 kein Ansprechen  
 unbekannt

**Neoadjuvante  
HD-Chemotherapie:**

- unbekannt  
 nein  
 ja: Beginn: |\_\_|\_\_|\_\_| (Format: dd.mm.yy)

- Medikation:  Adriamycin + Ifosfamid / HD-VIC  
 andere: \_\_\_\_\_

Zyklenzahl: \_\_\_\_\_

- Regressionsgrad des Tumors:  komplett  
 inkomplett  
 kein Ansprechen  
 unbekannt

**Palliative  
Chemotherapie:**

- unbekannt  
 nein  
 ja: Beginn: |\_\_|\_\_|\_\_| (Format: dd.mm.yy)

- Medikation:  Adriamycin  Adriamycin + Ifosfamid  
 Ifosfamid  Epirubicin + Ifosfamid  
 Epirubicin  andere: \_\_\_\_\_  
 unbekannt

Zyklenzahl: \_\_\_\_\_

- Chemotherapie Ergebnis:  CR  PR  
 NC  PD  
 DOD  unbekannt

**Metastasen-Resektion nach palliativer Chemotherapie**

- unbekannt  
 nein  
 ja: Datum: |\_\_|\_\_|\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Verfahren	Grad der Resektion	Histologie
<input type="checkbox"/> Resektion Lungenmetastasen	<input type="checkbox"/> komplett	<input type="checkbox"/> vitaler Tumor
<input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> inkomplett	<input type="checkbox"/> Nekrose
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt

**Retrospektive Auswertung  
WEICHTEILSARKOME (1996 – 2001)**

Patienten-Initialen (Name, Vorname): | | | |

Geburtsdatum: | | | |

**Rezidiv nach Erstbehandlung:**

- unbekannt
- nein
- ja: Diagnosedatum: | | | |
- lokalregional
- metastasiert, wenn ja:

- Metastasenlokalisierung:
- Lunge
  - Abdomen
  - Knochen
  - andere: \_\_\_\_\_
  - unbekannt
  - Lymphknoten
  - Leber
  - ZNS

unbekannt

- Behandlung nach Rezidiv:
- unbekannt
  - nein
  - ja: Datum: | | | | (Format: dd.mm.yy)

- Verfahren:
- OP
  - Radiotherapie adjuvante
  - Radiotherapie palliative
  - andere: \_\_\_\_\_
  - unbekannt
  - Chemotherapie adjuvante
  - Chemotherapie palliative

**Follow-up:**

Datum: | | | | (Format: dd.mm.yy)

- aktueller Status:
- NED (no evidence of disease)
  - AWD (alive with disease)
  - DOD (dead of disease) date: | | | |
  - DOC (dead other cause) date: | | | | cause: \_\_\_\_\_
  - lost to follow date: | | | | (Format: dd.mm.yy)

**Retrospektive Auswertung  
WEICHTEILSARKOME (1996 – 2001)**

Patienten-Initialen (Name, Vorname): |\_\_|\_\_|\_\_|

Geburtsdatum: |\_\_|\_\_|\_\_|

**\* Weitere Nachresektionen nach OP (Fortsetzung Seite 2):**

- 2. Nachresektion:**  unbekannt  
 nein  
 ja: Datum: |\_\_|\_\_|\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Verfahren	Grad der Resektion
<input type="checkbox"/> Amputation	<input type="checkbox"/> intraläsional
<input type="checkbox"/> Kompartimentresektion	<input type="checkbox"/> marginal
<input type="checkbox"/> Exzision	<input type="checkbox"/> weit
<input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> radikal
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sicherheitsabstand: ____ [mm]	
Resektionstiefe: ____ [mm]	

- Metastasenresektion:  unbekannt  
 nein  
 ja: Datum: |\_\_|\_\_|\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Verfahren	Grad der Resektion	Histologie
<input type="checkbox"/> Resektion Lungenmetastasen	<input type="checkbox"/> komplett	<input type="checkbox"/> vitaler Tumor
<input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> inkomplett	<input type="checkbox"/> Nekrose
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt

- 3. Nachresektion:**  unbekannt  
 nein  
 ja: Datum: |\_\_|\_\_|\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Verfahren	Grad der Resektion
<input type="checkbox"/> Amputation	<input type="checkbox"/> intraläsional
<input type="checkbox"/> Kompartimentresektion	<input type="checkbox"/> marginal
<input type="checkbox"/> Exzision	<input type="checkbox"/> weit
<input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> radikal
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt
Sicherheitsabstand: ____ [mm]	
Resektionstiefe: ____ [mm]	

- Metastasenresektion:  unbekannt  
 nein  
 ja: Datum: |\_\_|\_\_|\_\_| (Format: dd.mm.yy)

Verfahren	Grad der Resektion	Histologie
<input type="checkbox"/> Resektion Lungenmetastasen	<input type="checkbox"/> komplett	<input type="checkbox"/> vitaler Tumor
<input type="checkbox"/> andere: _____	<input type="checkbox"/> inkomplett	<input type="checkbox"/> Nekrose
<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt

## **DANKSAGUNG**

Bedanken möchte ich mich zuerst bei meinem Doktorvater, Prof. Jörg Thomas Hartmann, für seine fachlich und auch menschlich ausgezeichnete Betreuung, insbesondere auch für seine Geduld.

Daneben gilt mein Dank Frau Corinna Engel vom Institut für Biomathematik und Statistik, die bei der Datenerfassung und statistischen Aufarbeitung eine wichtige Mitstreiterin war.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Ehemann, die mich privat entlastet haben, damit ich die Arbeit letztlich fertig stellen konnte.

Des Weiteren gilt mein Dank meinen beiden Schwestern, Hacer Wanner und Memduha Greiner, für Anregung, Kritik und Anteilnahme.



## LEBENS LAUF

Geburtsname	Filiz Sisi Özenser
26. 3. 1971	geboren in Izmir / Türkei
Vater	Muammer Özenser, von Beruf Förster
Mutter	Habibe Özenser
1977 – 1980	Grundschule in Neuffen
1981 – 1990	Hölderlin-Gymnasium in Nürtingen
Mai 1990	Abitur
Nov. 1990 – Okt. 1992	Studium der Humanmedizin in Leipzig
Nov. 1992 – Okt. 2001	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
Herbst 2001	Approbation als Ärztin
Okt. 2001 – März 2004	Teilzeitarbeit in der internistischen Praxis Dr. Ehrmann in Kirchheim unter Teck
ab April 2004	Mutterschutz- und Elternzeit
Jan. 2005 – Mai 2008	Teilzeitarbeit in der internistischen Praxis Dr. Ehrmann in Kirchheim unter Teck
ab Sommer 2008	Mutterschutz- und Elternzeit