

Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
(Direktoren: Prof. Dr. med. Andreas Seekamp, Prof. Dr. med. Babak Moradi)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchungen zum klinischen Verlauf und zur postoperativen Lebensqualität von
adulten Patienten mit Weichteil- und Knochensarkomen**

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

vorgelegt von
Katharina Zimmer
aus Ludwigshafen am Rhein

Kiel 2023

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Drücke, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Christiane Pott, Klinik für Innere Medizin II mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Hämatologie Labor Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2025

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 05.06.2025

gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Maciej Jakub Kai Simon
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
GENDER ERKLÄRUNG	V
1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Pathogenese und Risikofaktoren	1
1.2 Inzidenz und Altersverteilung	2
1.3 Subtypen	2
1.4 Lokalisation.....	3
1.5 Klinik	3
1.6 Grading	4
1.7 Klassifizierungssysteme	4
1.8 Prognose	5
1.9 Diagnostik	6
1.9.1 Bildgebung	6
1.9.2 Biopsie	7
1.10 Therapie.....	7
1.10.1 Operative Therapie	7
1.10.1.1 Klassifizierung von Resektionsrändern und Resektionsarten	8
1.10.1.2 Resektion und plastische Rekonstruktion	9
1.10.1.3 Adäquate Resektionsabstände für Weichteilsarkome	10
1.10.1.4 Ungeplante, nicht onkologische Resektionen	10
1.10.2 Multimodale Therapie bei Weichteilsarkomen	11
1.10.3 Multimodale Therapie bei Knochensarkomen.....	11
1.11 Nachsorge	12
1.12 Psychische Belastung und Lebensqualität von Sarkompatienten	12
1.13 Extremitätenfunktion	13
1.14 Fragestellung	14
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenkohorte und mediane Beobachtungszeit	16
2.2 Untersuchungsmethoden und Untersuchungsgang	17
2.3 Auswertung.....	19
2.3.1 Überlebenszeitanalysen	19
2.3.2 Gruppenvergleiche	20
2.3.3 Fragebögen.....	21

2.3.3.1 Toronto Extremity Salvage Score (TESS).....	21
2.3.3.1.1 Statistische Auswertung TESS.....	21
2.3.3.2 EORTC QLQ-c30 (Version 3).....	22
2.3.3.2.1 Statistische Auswertung EORTC QLQ-C30.....	23
3. ERGEBNISSE	24
3.1 Versterben, Metastasierung und Lokalrezidive	24
3.1.1 Deskriptive Statistik Weichteil- und Knochensarkome.....	24
3.1.2 Krankheitsspezifisches Überleben bei Weichteil- und Knochensarkomen ..	26
3.1.3 Rezidivfreies Überleben bei Weichteil- und Knochensarkomen.....	30
3.2 Patienten- und tumorspezifische Faktoren	34
3.2.1 Deskriptive Statistik Weichteil- und Knochensarkome.....	34
3.2.2 Krankheitsspezifisches Überleben bei Weichteilsarkomen	38
3.2.3 Rezidivfreies Überleben bei Weichteilsarkomen.....	41
3.2.4 Cox-Regression krankheitsspezifisches Überleben	46
3.2.5 Cox-Regression metastasenfreies Überleben	46
3.3 Behandlungsspezifische Faktoren.....	48
3.3.1 Deskriptive Statistik bei Weichteil- und Knochensarkomen.....	48
3.3.2 Krankheitsspezifisches Überleben bei Weichteilsarkomen	52
3.3.3 Rezidivfreies Überleben bei Weichteilsarkomen.....	55
3.3.4 Gruppenvergleiche	59
3.3.4.1 Ungeplante vs. geplante erste Operation.....	59
3.3.4.2 Resektionsabstände ≤1mm vs. >1mm	60
3.4 Funktionelle Einschränkungen.....	61
3.4.1 Patientenkollektiv TESS	61
3.4.2 Weichteil- und Knochensarkome.....	62
3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	63
3.5.1 Patientenkollektiv EORTC QLQ-C30	63
3.5.2 Weichteil- und Knochensarkome.....	63
4. DISKUSSION	69
4.1 Studienpopulation Weichteil- und Knochensarkome	69
4.2 Krankheitsverläufe	69
4.2.1 Versterben, Metastasierung, Lokalrezidiv bei Weichteilsarkomen	69
4.2.2 Versterben, Metastasierung, Lokalrezidiv bei Knochensarkomen	70
4.3 Krankheitsspezifisches und rezidivfreies Überleben	70
4.3.1 Weichteilsarkompatienten	70
4.3.2 Knochensarkompatienten.....	71

4.4 Patienten- und tumorspezifische Prognosefaktoren bei Weichteilsarkomen.....	72
4.4.1 Metastasierung und Lokalrezidiv	72
4.4.2 Grading, Tumorgroße und Tumorage	72
4.4.3 Alter	74
4.4.4 Geschlecht, Lokalisation und Subtypen	75
4.5 Einfluss behandlungsspezifischer Faktoren bei Weichteilsarkomen.....	76
4.5.1 Ungeplante vs. geplante erste Operation.....	76
4.5.1.1 Onkologischer Einfluss	77
4.5.1.2 Funktionelle Einschränkungen und Lebensqualität	80
4.5.2 Resektionsabstände	81
4.5.2.1 Funktionelle Einschränkungen	81
4.5.2.2 Onkologischer Einfluss	82
4.5.3 Resektionsstatus und multimodale Therapie	85
4.6 Funktionelle Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität	86
4.7 Limitationen	89
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	92
6. LITERATURVERZEICHNIS	94
7. ANHANG.....	107
8. VERÖFFENTLICHUNG.....	112
9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	114
10. DANKSAGUNG	115

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Computertomografie
CI	Konfidenzintervall
ED	Erstdiagnose
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life core questionnaire
ESMO	European society for medical oncology
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
G	Grading
Gy	Gray
IQR	Interquartilsabstand
KS	Knochensarkome
LQ	Lebensqualität
M	Metastasierung
<i>M</i>	Mittelwert
MPNST	maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomografie
Mdn	Median
N	Lymphknotenbefall
NOS	undifferenzierte, pleomorphe Sarkome
PET	Positronenemissionstomographie
R	Resektionsstatus
<i>r</i>	Effektstärke nach Cohen
SE	Standardfehler
SD	Standardabweichung
T	Tumorgröße
TESS	Toronto Extremity Salvage Score
UICC	Union internationale contre le cancer
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
ÜL-Rate	Überlebensrate
ÜL	Überleben
WHO	World Health Organisation
WS	Weichteilsarkome
χ^2	Pearson Chi-Quadrat-Test

GENDER ERKLÄRUNG

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wird aufgrund der besseren Lesbarkeit bewusst auf eine geschlechtsneutrale Formulierung verzichtet. Sämtliche männliche Schreibweisen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

1. EINLEITUNG

1. 1 Pathogenese und Risikofaktoren

Sarkome sind bösartige solide Tumore mesenchymalen Ursprungs und gliedern sich in Weichteilsarkome, Gastrointestinale Stromatumoren und Knochensarkome (Abbildung 1). Weichteilsarkome können aus Ursprungsgeweben wie Muskulatur, Fettgewebe, Bindegewebe, Synovialgewebe von Gelenkkapseln, Gefäßmuskulatur und Nerven entstehen. Im Falle der Knochensarkome gehen Osteosarkomen von pluripotenten mesenchymalen Vorläuferzellen aus, welche Tumorosteoid bilden können [1]. Chondrosarkome sind beispielsweise durch die Produktion von Knorpelmatrix gekennzeichnet [2]. Die Untergruppe der Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) werden in dieser Arbeit nicht behandelt.

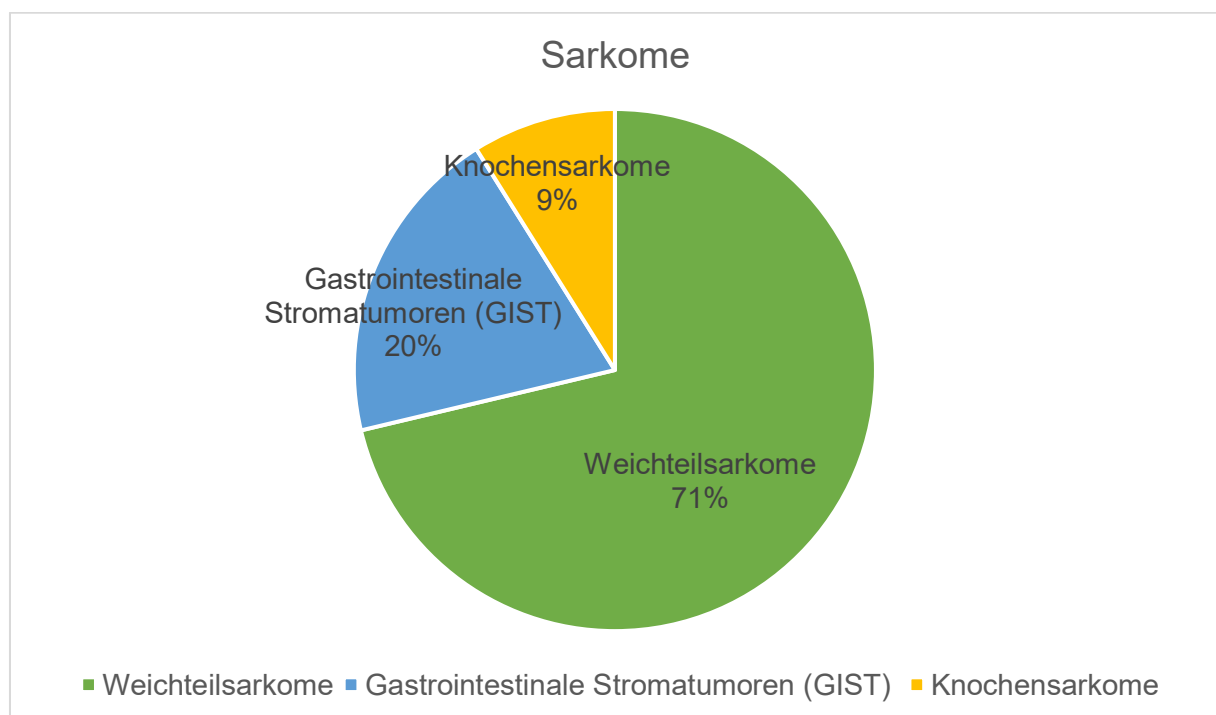


Abbildung 1: Häufigkeiten der Sarkomtypen in Prozent [3].

Die meisten Sarkome entstehen sporadisch, aber auch zahlreiche genetische Mutationen und Krebsprädispositionssyndrome gelten als Risikofaktoren. Das Li-Fraumeni-Syndrom geht beispielsweise mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Osteo- oder Rhabdomyosarkomen einher. Bei der Neurofibromatose Typ 1 kann ein vermehrtes Auftreten von malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) beobachtet werden [4]. Außerdem ist nach einer durchgemachten Bestrahlungstherapie die Entwicklung von undifferenzierten pleomorphen Sarkomen, Angiosarkomen, Leiomyosarkomen und Osteosarkomen beschrieben [5]. Die Exposition gegenüber Chemikalien, wie Herbiziden und Chlorphenolen, stellt ebenfalls ein Risiko für eine Sarkomentwicklung dar [6].

1.2 Inzidenz und Altersverteilung

Sarkome im Erwachsenenalter stellen verglichen zu anderen Tumorarten eine sehr seltene Entität dar und machen nur ca. 1% aller malignen Tumore aus. Im Kindesalter beläuft sich deren Anteil auf ca. 20% [6], was relativ zu sehen ist, da die Gesamtzahl maligner Tumore im Kindesalter wesentlich geringer ist, der Anteil sarkomatöser Tumore jedoch höher liegt. Sarkome stellen somit eher eine Problematik des höheren Erwachsenenalters dar. Weichteilsarkome treten mit 4,8/ 5,1 (Frauen/Männer) Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern und Jahr auf, wobei das mediane Erkrankungsalter bei 66/65 Jahren (Frauen/Männer) liegt [3].

Bei den Knochensarkomen kommt es zu 0,7/ 1,0 (Frauen/Männer) Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr [3, 7]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 54/ 50 Jahren (Frauen/Männer), wobei Osteosarkome vor allem in der Adoleszenz und im Alter ab 75 Jahren, Chondrosarkome ab dem 60. Lebensjahr und Ewing-Sarkome vor allem in der Kindheit, mit Häufung bis zum 15. Lebensjahr, auftreten [3, 7]. Die Seltenheit der Erkrankung führt zu Fehldiagnosen. Eine Zentrumsbildung ist nötig, um Expertisen zu bündeln und Behandlungen zu optimieren.

1.3 Subtypen

In dieser Arbeit wird die WHO-Klassifikation von Weichteil- und Knochentumoren von 2013 verwendet [8].

Weichteilsarkome sind eine sehr heterogene Gruppe an Tumoren, welche sich in über 100 histologisch unterschiedliche Entitäten gliedern [9]. Sie werden nach der Ähnlichkeit des Tumorgewebes zum Normalgewebe eingeteilt [8]. Die häufigsten Weichteilsarkomsubtypen des Erwachsenen sind undifferenzierte, pleomorphe Sarkome (NOS) (16.2-19%), Liposarkome (11.5-13.8%), Fibrosarkome (5.7-14%), Leiomyosarkome (8%-20%), Angiosarkome (6.8%), Rhabdomyosarkome (2.3%), maligne periphere Nervenscheidentumore (1.9%) und Synovialsarkome (0.9-2%). Die häufigsten Subtypen im Kindes- und Jugendalter stellen Synovialsarkome und Rhabdomyosarkome dar [1, 3]. Eine tabellarische Auflistung (Tabelle 1) im Anhang (Seite 102) gibt einen Überblick über Charakteristika häufiger Weichteilsarkom Subtypen [8].

Das Osteosarkom macht ca. 20-40% aller Knochenkrebserkrankungen aus, das Chondrosarkom ca. 34-45% und das Ewing-Sarkom ca. 16-20% [3, 7]. Ca. 90% aller Osteosarkome sind ‚konventionelle‘ hochmaligne Osteosarkome [10]. Eine tabellarische Auflistung (Tabelle 2) der Subtypen an Osteosarkomen ist im Anhang (Seite 104) aufgeführt. Die meisten Chondrosarkome sind in ca. 84% niedriggradig, lokal aggressiv, metastasieren sehr selten und werden als atypischer knorpeliger Tumor (Grad 1) bezeichnet. In ca. 10% kann es zu einer Tumorprogression kommen. Hochgradige Chondrosarkome (Grad 2-3) kommen

selten vor. Der Subtyp des dedifferenzierten Chondrosarkoms ist sehr selten, sehr aggressiv und metastasiert häufig [2, 11, 12]. Eine tabellarische Auflistung (Tabelle 3) der Klassifikation von Chondrosarkomen [8] befindet sich im Anhang (Seite 104). Ewing-Sarkome sind per Definition hochgradige, aggressive Tumore, die als primäre Knochensarkome vorkommen, aber auch im Weichgewebe auftreten können und gehören zusammen mit primitiven neuroektodermalen Tumoren zur Ewing-Familie [13].

1.4 Lokalisation

Weichteilsarkome treten am Häufigsten im Bereich der Extremitäten und des Körperstammes (55%), gefolgt vom viszeralem und retroperitonealen Raum (35%) und seltener im Kopf-Hals-Bereich (10%), auf [14]. Der Oberschenkel ist mit 60% die häufigste Manifestationsstelle der Extremitätensarkome [15].

Osteosarkome treten meist in langen Röhrenknochen der Extremitäten und bevorzugt der unteren Extremität (ca. 58%) auf, wobei sie vor allem metaphysär im Bereich des Kniegelenks zu finden sind [10, 11]. Auch das Chondrosarkom ist am Häufigsten (ca. 31%) in der Metaphyse der langen Röhrenknochen der unteren Extremität zu finden, gefolgt von Beckenknochen (18%). Die Prädilektionsstellen des Ewing-Sarkoms sind, neben dem Metaphysen- und Diaphysenbereich langer Röhrenknochen der unteren Extremität (ca. 28%), ebenfalls die Beckenknochen (25%) [10].

1.5 Klinik

Die klinische Abgrenzung eines benignen Weichteiltumors (wie Lipom, Hämatom oder Abszess) von einem Weichteilsarkom ist oft schwierig. Die klinische Präsentation, mit schmerzloser Schwellung im Extremitätenbereich, ist meist unspezifisch, wobei eine B-Symptomatik oder eine funktionelle Einschränkung der betroffenen Extremität häufig fehlt. Schmerzen sind ein spätes Symptom und Ausdruck einer Affektion von Nerven. Bei schlecht differenzierten Sarkomen kann es zu einer derben Konsistenz mit schlechter Verschieblichkeit gegenüber dem darunter liegenden Gewebe kommen. Eine tiefe, subfasziale Lage, eine Größe von >5 cm, Größenzunahme und Schmerz sind Parameter, welche einen Hinweis auf einen malignen Befund geben können [16].

Ein anhaltender nächtlich dominierender Schmerz im Bereich des betroffenen Knochens, welcher auch als belastungsabhängig empfunden werden kann, ist das führende klinische Symptom von Knochensarkomen. Späte Zeichen sind Schwellung und Funktionseinschränkungen, wenn der Tumor durch die Kortikalis bricht und das Periost aufbläht. Auch eine pathologische Fraktur kann das erste Symptom eines Knochensarkoms darstellen. Allgemeinsymptome fehlen meist und deuten, falls vorhanden, auf eine fortgeschrittene Metastasierung hin. Als Differentialdiagnose eines Knochensarkoms kommen

eine Osteomyelitis, gutartige Knochentumore und Knochenmetastasen in Betracht, welche alle wesentlich häufiger auftreten als primäre Knochensarkome [11, 17].

1.6 Grading

Das Grading der Malignität von Sarkomen beschreibt deren biologischen Aggressivitätsgrad, erlaubt die Prognoseeinschätzung sowie Risikoabschätzung einer Metastasierung und hat Einfluss auf die gewählte Therapiestrategie [18]. Als ‚niedrigmaligne‘ Sarkome gelten Grad-1-Sarkome, während Grad-2- und Grad-3-Sarkome als ‚hochmaligne‘ Sarkome bezeichnet werden. Das Grading der Weichteilsarkome muss aufgrund von chemotherapiebedingten Veränderungen im Tumorgewebe vor Beginn der Chemotherapie festgelegt werden. Das Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) ist ein dreistufiges Grading-System für Weichteilsarkome, welches sich anhand der Differenzierung der Nekrosen- und Mitoserate zusammensetzt (Darstellung in Abbildung 2 im Anhang, Seite 105) [19].

Es gibt kein generell akzeptiertes System zum Grading von Knochensarkomen. Das FNCLCC-System wurde nie für diese Tumorklasse validiert [18]. Für das Grading ausschlaggebend sind hier vor allem der histologische Subtyp. Das Ewing-Sarkom und das mesenchymale Chondrosarkom sind immer als ‚hochgradig‘ einzustufen, wohingegen das parossale Osteosarkom meist einen ‚niedriggradigen‘ Tumor darstellt. Im Falle des konventionellen Chondrosarkoms bestimmen die Zellularität, zytologische Atypien und Mitosen das Grading [18].

1.7 Klassifizierungssysteme

Von der Union internationale contre le cancer (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) wurde 2010 die 7. Version des TNM-Systems publiziert, welches für die Klassifizierung der Weichteilsarkome und der Knochensarkome in vorliegender Arbeit verwendet wurde (siehe Abbildung 3 und Abbildung 4) [20].

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Hinweis auf Primärtumor
T1a	Tumor ≤ 5cm, oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration
T1b	Tumor ≤ 5cm, tief unterhalb der Fascia superficialis und/oder deren Infiltration sowie retroperitoneale, mediastinale bzw. Beckentumoren
T2a	Tumor > 5cm, oberflächlich
T2b	Tumor > 5cm, tief
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
MX	Vorhandensein von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Abbildung 3: TNM-Klassifikation für Weichteilsarkome des UICC Version 7

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Tumor ≤ 8cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 8cm in größter Ausdehnung
T3	diskontinuierliche Ausbreitung im primär befallenen Knochen
NX	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	regionale Lymphknotenmetastasen
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Lungenmetastasen
M1b	andere Fernmetastasen

Abbildung 4: TNM-Klassifikation für Knochensarkome des UICC Version 7

Weichteil- und Knochensarkome werden auf Grundlage des TNM-Systems in die klinischen Stadien I-IV eingeteilt, welche das Stagingssystem des American Joint Committee on Cancer (AJCC) bilden (siehe Abbildung 5 im Anhang, Seite 105).

1.8 Prognose

In der verfügbaren Literatur finden sich, verglichen zu anderen Krebserkrankungen, relativ wenige Daten zur Prognose der Sarkom Erkrankung. Die 5-Jahres-Überlebensraten (ÜL-Raten) für Weichteilsarkome in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad werden für G1 bei ca. 80-90%, für G2 bei ca. 65-77% und für G3 bei ca. 42-50% angegeben [21]. Die Entwicklung einer Metastasierung wird vom Grading abhängig beschrieben und kann bei ‚niedrigmalignen‘ Sarkomen in ca. 10-20% und bei ‚hochmalignen‘ Sarkomen in ca. 40-50% auftreten [22]. Das Fernmetastasierungsmuster von Weichteilsarkomen betrifft vor allem die Lunge (56-80%), das

Weichgewebe (35%), die Leber (10%) und die Knochen (9%) [22, 23]. Lymphknotenmetastasen sind mit ca. 3-4 % sehr selten und kommen vor allem bei Rhabdomyosarkomen, Klarzellsarkomen, epitheloidzelligen Sarkomen, Angiosarkomen und Synovialsarkomen vor [24-26]. Lokalrezidive treten bei Weichteilsarkomen in ca. 10-20% auf [27, 28].

Für hochgradige Osteosarkome und Ewing-Sarkome sind bei multimodaler Therapie 5-Jahres-Überlebensraten von 50-75% beschrieben [11, 29]. Bei Chondrosarkomen reichen die 10-Jahres-Überlebensraten je nach Differenzierung von 20%-77% [29]. Die Lunge ist bei den hochgradigen Osteosarkomen und bei Chondrosarkomen das häufigste Zielorgan einer Metastasierung [17, 29, 30], bei Ewingsarkomen sind Lunge und Knochen mit jeweils gleicher Häufigkeit betroffen [11]. Das histologische Tumoransprechen auf die Chemotherapie ist eines der wegweisendsten prognostischen Faktoren bei Osteo- und Ewingsarkomen [31, 32] und kann z.B. durch die Regressionsgraduierung nach Salzer-Kuntschik ausgedrückt werden. Grad 1-3 haben als responder einen prognostisch günstigeren Verlauf als Grad 4-6, welche als non-responder bezeichnet werden [1] (Regressionsgraduierung [33], siehe Abbildung 6, im Anhang, Seite 106).

1.9 Diagnostik

1.9.1 Bildgebung

Eine Sonografie mit farbkodierter Duplexsonografie kann bei flächenhafter Verfügbarkeit eine schnelle Tumoreingrenzung des Weichteilsarkoms liefern und Lagebeziehungen darstellen, ist jedoch hinsichtlich einer geringeren Übersichtlichkeit bei großen Tumoren sowie der Reproduzierbarkeit den Befunden der Schnittbilddiagnostik unterlegen [34]. Die konventionelle Röntgenaufnahme ist meist die erste Bildgebung bei Knochensarkomen und kann unterbrochene Periostreaktionen, wie z.B. das Codman-Dreieck oder spikulierende Periostreaktionen darstellen, welche auf eine aggressive Tumorbilogie schließen lassen [35]. Außerdem ist die radiologische Diagnostik neben der pathologischen Begutachtung wesentlich an der korrekten Klassifikation und Graduierung von Knochentumoren beteiligt [18]. Der kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomografie (MRT) kommt der höchste Stellenwert in der Diagnostik von Weichteilsarkomen zu und auch für Knochensarkome liefert sie wichtige präoperative Informationen. Aufgrund des hohen Weichgewebekontrasts können Tumorausdehnung, Faszienbeteiligung und Lagebeziehung umliegender Strukturen beurteilt werden [36, 37]. In einer Computertomografie (CT) zeigt sich eine periostale Knochenbildung und kortikale Zerstörung. Sie dient der Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie einer Myositis ossificans und ist im Staging zur Detektion pulmonaler und hepatischer Metastasen ein wesentlicher Bestandteil [11]. Lymphknotenmetastasen lassen sich im MRT oder CT sowie einer Positronenemissionstomographie (PET) nachweisen. Die Skelettszintigraphie kann zur

Detektion einer knöchernen Metastasierung zum Einsatz kommen [11, 12, 38]. Eine Angiografie findet selten ergänzend bei Verdacht auf eine Gefäßbeteiligung Anwendung.

1.9.2 Biopsie

Die Biopsie ist zum Dignitätsnachweis, zur Festlegung des histopathologischen Subtyps und Gradings vor Therapiebeginn zwingend notwendig. Es gilt die Gewebeprobe aus der Region mit dem höchsten Malignitätsgrad zu entnehmen, um eine Unterschätzung der Malignität zu vermeiden. Dies kann anhand des Grades der Kontrastmittelanreicherung im MRT, der Darstellung der Stoffwechselaktivität in der PET oder mittels hochauflösender Sonografie erfolgen [24, 34]. Die Entnahme multipler Gewebeproben per Stanzbiopsie mittels Hohlnadel in repräsentativen Tumorbereichen unter bildgebender Kontrolle, stellt eine komplikationsarme Alternative zur offenen Inzisionsbiopsie dar. Die Biopsie sollte in Anwesenheit des Operateurs im Zentrum der definitiven Operation durchgeführt werden [11, 24, 39]. Im Falle einer offenen Inzisionsbiopsie, mit einer Gewebeprobe von ca. 2cm³, erfolgt die Schnittführung in Längsrichtung, um größere Weichteildefekte zu vermeiden. Um eine Tumorzellkontamination zu verhindern, sollten benachbarte Faszien intakt bleiben und einer Hämatom Entstehung durch die Einlage einer Drainage sowie die Ruhigstellung von benachbarten Gelenken entgegengewirkt werden. Der Zugangsweg, Biopsietrakt und der Drainagekanal müssen bei der definitiven Operation mit reseziert werden. Gefäße, die lokale oder axial gestielte Lappen versorgen, sollten geschont werden [15, 34]. Eine Exzisionsbiopsie ist oberflächlichen und <3cm messenden Weichteiltumoren vorbehalten, da sie im Falle eines benignen Tumors als definitive Therapie anzusehen ist [24, 39].

1.10 Therapie

1.10.1 Operative Therapie

Die operative Therapie der Weichteil- und Knochensarkome hat heute den Extremitäten- und Funktionserhalt zum Ziel. In den letzten Jahrzehnten konnte durch eine Amputation kein Überlebensvorteil mehr für Weichteil- und Knochensarkompatienten erkannt werden [40, 41]. Die chirurgische Resektion im Gesunden (R0) stellt den wichtigsten onkologischen Therapieschritt bei Weichteil- und Knochensarkomen dar und ist durch keine neoadjuvante oder adjuvante Therapiemöglichkeit zu ersetzen [11, 12, 15, 42]. Hierbei gilt es ausreichende Sicherheitsabstände zum Tumor sowie den Erhalt der Extremitätenfunktion zu wahren. Bei oftmals nur geringer Weichteildeckung im Extremitätenbereich, kann das Einhalten beider Ziele zur chirurgischen Herausforderung werden. Bei fortgeschrittenem Befund mit Gelenkeinbruch, neurovaskulärer Infiltration, pathologischer Fraktur oder einer Kontamination mehrerer Gewebekompartimente, kann auch heute noch eine Amputation nötig werden [11, 34].

1.10.1.1 Klassifizierung von Resektionsrändern und Resektionsarten

Die gebräuchlichsten Klassifizierungssysteme für Resektionsarten und Resektionsränder von bösartigen Extremitätentumoren sind das 1980 veröffentlichte Klassifizierungssystem nach Enneking [43] und die R-Klassifikation des AJCC von 1977 [44].

Die intraläsionale Resektion nach Enneking entspricht der Dissektion durch den Tumor oder dessen Pseudokapsel mit makroskopisch oder mikroskopischem Tumorrest im Resektionsrand (z.B. bei subtotalem Tumordebulking oder Inzisionsbiopsie). Eine marginale Resektion beschreibt die En-bloc-Resektion des nicht eröffneten Tumors mit Resektionslinie durch die Pseudokapsel bzw. durch die den Tumor umgebende reaktive Zone, sodass es zu einem mikroskopisch verbleibenden Resttumor kommen kann (z.B. bei Enukleation oder Exzisionsbiopsie). Im Falle der weiten Resektion werden Tumor und Pseudokapsel unter Belassen eines allseitig gesunden Gewebemantels, unter Mitnahme von Biopsienarbe, Biopsiekanal und Drainagekanälen, en bloc entfernt. Die Resektionsgrenze führt vollständig durch gesundes Gewebe und liegt innerhalb des betroffenen Kompartiments, wobei das tumortragende Kompartiment dabei nicht vollständig entfernt wird. Die weite Resektion gilt als Standardverfahren in der Chirurgie der Weichteil- und Knochensarkome der Extremitäten [11, 15, 24, 45]. Bei der radikalen bzw. Kompartimentresektion wird der Tumor mit dem gesamten tumortragenden Kompartiment und der darüberliegenden Hautspindel en bloc reseziert. Bei einem Knochensarkom wird der gesamte betroffene Knochen und ggf. das angrenzende Gelenk mit entfernt. Ziel der Kompartimentresektion ist es, diskontinuierliche Tumorabsiedelungen (Skip-Metastasen) im Tumor-Kompartiment zu entfernen [43], welche jedoch bei Weichteilsarkomen eine Rarität darstellen. Die Kompartimentresektion zählt heute aufgrund des fehlenden onkologischen Vorteils gegenüber der weiten Resektion sowie häufiger auftretenden Funktionsstörungen und plastisch chirurgischen Defektdeckungen nicht mehr zur chirurgischen Standardtherapie bei Weichteil- und Knochensarkomen [1, 34].

Die R-Klassifikation betrachtet den Resektionsrand des Tumorpräparates, wobei eine R2-Resektion durch den Nachweis von makroskopischen und eine R1-Resektion von mikroskopischen Tumoranteilen im Resektionsrand definiert ist. Sind mikroskopisch keine Tumorzellen nachweisbar, liegt eine R0-Resektion vor [44]. In der chirurgischen Praxis gilt, nur wenn der Tumor während der Präparation und Dissektion unsichtbar bleibt, sind die R0 Resektionsbedingungen erfüllt. Eine intraoperative Eröffnung der Tumorkapsel gilt postoperativ als R1-Resektion [15].

1.10.1.2 Resektion und plastische Rekonstruktion

Die weite Resektion muss individuell an die anatomischen Gegebenheiten angepasst werden. Die Resektion benachbarter kritischer Strukturen führt nicht zu einer signifikanten Verbesserung des lokalrezidivfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens, sodass diese im Sinne des Funktionserhaltes möglichst geschont werden sollten [46]. Eine Gefäß- oder Nervenresektion erfolgt deswegen nur bei Infiltration oder Ummauerung. Bei Verdrängung oder nahem Tumorverlauf wird das Hüllgewebe sowie das Perineurium entfernt [15, 47]. Das Periost fungiert bei Weichteilsarkomen als wirksame onkologische Grenzschiicht, wodurch es nur selten zu einer knöchernen Infiltration kommt [48]. Der Tumor kann mit einem Raspatorium vom Knochen abgeschoben werden, wobei das Periost am Tumorpräparat verbleibt [34]. Bei einer Kortikalisarrosion wird diese durch eine Decortication mit entfernt, wobei das Risiko einer Spontanfraktur nach adjuvanter Bestrahlung steigt [15]. Liegt eine Infiltration des Markraumes vor, muss das Knochensegment reseziert werden und im Falle einer Gelenkinfiltration bei Knochensarkomen muss eine extraartikuläre geschlossene Gelenkresektion erfolgen. Es kommen dann Tumorendoprothesen und bei Kindern Wachstumsprothesen zum Einsatz [1, 34]. Eine Lymphadenektomie erfolgt aufgrund der seltenen lymphogenen Metastasierung von Sarkomen nur bei klinischem Verdacht.

Plastische Rekonstruktionen ermöglichen oft auch bei ausgedehnten Tumoren einen Extremitätenerhalt oder können bei einer Amputation durch freie Lappenplastiken den Stumpf verlängern, eine Prothesenversorgung verbessern und so zu einer verbesserten Lebensqualität führen [34]. Aufgrund der geringen Weichteildeckung an den distalen Extremitäten kommen hier häufiger plastisch chirurgische Rekonstruktionen zum Einsatz, falls ein spannungsfreier primärer Wundverschluss nicht möglich ist. Anwendung finden Spalthauttransplantationen, lokale Haut-, Muskel- und Faszienlappen wie auch gestielte axiale Lappen und mikrochirurgisch freie Transplantate [15]. Die Wahl der geeigneten rekonstruktiven Methode ist ein Abwägen vom Anspruch an die Widerstandsfähigkeit und die Verfügbarkeit geeigneten Deckmaterials, der Größe des zu deckenden Defekts, der Inkaufnahme von Hebedefekten sowie Morbiditätsfaktoren des Patienten. Funktionsstörungen durch Entfernung neuromuskulärer Einheiten können durch Sehnenersatzplastiken und Muskelverlagerungen verhindert werden [15]. Im Falle einer Resektion von Röhrenknochen kann eine Endoprothetik, bis hin zur Verwendung von mikrochirurgischer Knochentransplantation oder eine Kallusdistraction, bei welcher neuer Knochen im Defekt vor Ort „gezüchtet“ wird, erfolgen [1].

1.10.1.3 Adäquate Resektionsabstände für Weichteilsarkome

Aktuell bestehen keine konstanten Empfehlungen über angemessene Resektionsabstände bei einer R0-Resektion in der Literatur sowie in den Leitlinien [24, 39]. Lediglich die Durchführung einer weiten Resektion mit Erreichen einer R0-Situation erhält als evidenzbasierte Empfehlung den Empfehlungsgrad A in der deutschen S3-Leitlinie [24]. In den vergangenen Jahrzehnten wurden zunächst Abstände von 2-5cm [15, 34], dann bis 1 cm als angemessen propagiert [49, 50]. In der klinischen Praxis sind selbst Resektionsränder von 1cm bei tief gelegenen großen Sarkomen an den distalen Extremitäten oft nicht realisierbar, ohne kritische Strukturen zu gefährden. Deswegen betragen die Resektionsabstände oft nur wenige Millimeter. Neuere Untersuchungen erkennen geringere Abstände als ausreichend an. Cates und Cates beschreiben beispielsweise einen Mindestabstand von 5 mm als ausreichend, welcher in Kombination mit einer adjuvanten Strahlentherapie auf 1 mm reduziert werden kann [51]. Klare Richtwerte fehlen jedoch noch immer.

1.10.1.4 Ungeplante, nicht onkologische Resektionen

Aufgrund der Seltenheit der Sarkomkrankung und der damit verbundenen geringen Erfahrung außerhalb eines Sarkomzentrums, kommt es nach Resektion einer vermeintlich benignen Raumforderung (Hämatom, Lipom, Abszess) oftmals zu dem Zufallsbefund eines Weichteilsarkoms. Der ungeplante nicht onkologische Eingriff führt zur Tumorzell-Kontamination von Resektionshöhle und gesundem umgebendem Gewebe. In Nachresektaten finden sich zu 39-77% zurückgebliebene Tumoranteile [52-55]. Als Folge ungeplanter Resektionen könnte sich das Outcome der so behandelten Patienten verschlechtern. Nach einer ungeplanten Operation ist zum sicheren Erzielen einer R0-Resektion eine Nachresektion entsprechend den Prinzipien einer weiten Resektion indiziert. Hierbei sollte das ehemalige Operationsgebiet nicht eröffnet werden. Die bestehende Resektionshöhle wird unter Einschluss potentiell kontaminierten Gewebes, wie dem ehemaligen transcutanen Zugang, dem Drainagekanal und dem Bereich eines ehemaligen Hämatoms, mit einem Sicherheitsabstand entfernt [15]. Dies wiederum kann durch das Schaffen größerer Defekte die Notwendigkeit plastisch chirurgischer Rekonstruktionen erhöhen, Bestrahlungsfelder vergrößern und zu funktionellen Einschränkungen führen. Die Studienlage bezüglich der onkologischen Auswirkungen von ungeplanten Resektionen ist uneinheitlich. Studienergebnisse reichen von signifikant höheren Lokalrezidivraten nach primär ungeplanter Operation [52], bis hin zur signifikanten Verbesserung des metastasenfreien- und des Gesamtüberlebens nach Nachresektion bei initial ungeplanter Operation [53].

1.10.2 Multimodale Therapie bei Weichteilsarkomen

Neben einer obligaten chirurgischen R0-Resektion schließt sich beispielsweise bei Tumorgröße > 5 cm oder bei tiefer Tumorage eine adjuvante Radiotherapie oder in ausgewählten Fällen eine isolierte Extremitätenperfusion an [24, 39]. Durch eine Radiotherapie kann das Auftreten von Lokalrezidiven signifikant reduziert werden [56-59]. Eine adjuvante Chemotherapie gehört aufgrund der bisher widersprüchlichen Studienergebnisse nicht zur Standardtherapie. Vor allem Patienten mit einem „hochrisiko“ Sarkom (>5cm Größe, tiefe Lage, G2/G3) scheinen jedoch von einer perioperativen Chemotherapie mit signifikanter Verbesserung des metastasenfreien Überlebens und Gesamtüberlebens zu profitieren [60-62]. Bei diesen stellt eine neo- oder adjuvante Chemotherapie mit Anthracyclinen und Ifosfamid über drei Zyklen eine Therapieoption dar [24, 39, 60]. Ist das Weichteilsarkom primär nicht resektabel, kann durch eine neoadjuvante Radio- oder Chemotherapie, eine Radiochemotherapie, eine isolierte Extremitätenperfusion mit Tumornekrosefaktor α und Melphalan sowie eine regionale Hyperthermie, eine verbesserte Resektabilität erreicht werden [39]. Bei pulmonaler Metastasierung geht eine pulmonale Metastasenresektion, verglichen zur alleinigen Chemotherapie, mit einer signifikanten Verlängerung des Überlebens einher [63, 64]. Die Erstlinienchemotherapie für metastasierte Befunde besteht aktuell für fast alle Subentitäten entweder aus einer Monotherapie mit Doxorubicin oder bei rascher Tumorprogression aus einer Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid oder Dacarbazin [24, 39].

1.10.3 Multimodale Therapie bei Knochensarkomen

Beim hochgradigen Osteosarkom ist die Chemotherapie ein integraler Therapiebestandteil, da bei Diagnose meist eine mikrometastatische Erkrankung vorliegt. Zusätzlich ist die operative Entfernung des Primärtumors und der Primärmetastasen für ein kuratives Therapieziel zwingend notwendig [32, 65]. Für Patienten unter 40 Jahren wird eine Therapie entsprechend des Protokolls der Therapieoptimierungsstudie EURAMOS 1 (European American Osteosarcoma Study) mit Anwendung eines Drei-Medikamente-Regimes (Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin [MAP]) über insgesamt sechs Zyklen empfohlen [66]. Patienten über 40 Jahre werden nach dem Protokoll der „EURO-B.O.S.S-Studie“ therapiert [67]. Bei metachroner Metastasierung oder Lokalrezidiv eines Osteosarkoms, ist die vollständige chirurgische Entfernung der gesamten Tumormasse die entscheidende prognoseverbessernde Therapie [30, 65, 68]. Bei nicht resektabler Metastasierung kann eine Zweitlinienchemotherapie, mit nur begrenzter Verlängerung des Überlebens, erfolgen [30, 68]. Beim Ewing-Sarkom besteht die Therapie der lokalisierten und auch primär metastasierten Erkrankung aus einer Kombinationschemotherapie mit einer operativen Tumorentfernung [69]. Aufgrund der hohen Strahlenempfindlichkeit des Ewingsarkoms, kann die Radiotherapie als

Adjuvant die lokale Kontrolle verbessern [70]. Bei isolierter Lungenmetastasierung ist beim Ewing-Sarkom die Ganzlungenbestrahlung im Anschluss an die Kombinationschemotherapie die Therapie der Wahl [71].

Das Chondrosarkom gilt als weitestgehend chemo- und strahlenresistent, weswegen der Therapieschwerpunkt auf der chirurgischen Resektion liegt [11, 12]. Eine Chemotherapie kommt bei den seltener vorkommenden ‚hochmalignen‘ Chondrosarkomen zum Einsatz [11]. Neben dem Chondrosarkom gilt auch das Osteosarkom als strahlenresistenter Tumor, sodass die Radiotherapie bei beiden Sarkomen in der kurativen Therapie keinen festen Stellenwert hat, jedoch in der Palliativsituation eingesetzt werden kann [2, 11, 72].

1.11 Nachsorge

Die Nachsorge soll Rezidive und Therapiefolgen, z.B. durch kardiotoxische Anthracycline, erkennen sowie die Extremitätenfunktion beurteilen. Da es auch noch über zehn Jahre nach Therapieende zu Spätmetastasen, Lokalrezidiven und Behandlungsfolgen kommen kann, gibt es keinen allgemein gültigen Endpunkt der Nachsorge. Lokalrezidive zeigen sich vor allem durch lokale klinische Symptome, weswegen die Selbstuntersuchung durch die Patienten bei Weichteil- und Knochensarkomen besonders wichtig ist. Die lokale Bildgebung durch eine MRT ist üblich, wobei es in der Literatur keinen Nachweis der Überlegenheit der MRT gegenüber der Selbstuntersuchung gibt [39]. Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme oder eine Spiral-CT erfolgt zum Nachweis von Lungenmetastasen. Zur Detektion von Knochenmetastasen bei Knochensarkomen werden neben der Szintigrafie zunehmend auch PET oder Ganzkörper-MRT eingesetzt [11].

1.12 Psychische Belastung und Lebensqualität von Sarkompatienten

Unter gesundheitsbezogener Lebensqualität ist ein psychologisches Konstrukt zu verstehen, das die körperlichen, mentalen, sozialen, psychischen und funktionellen Aspekte des Befindens und der Funktionsfähigkeit der Patienten aus ihrer eigenen Sicht beschreibt (Konsensuskonferenz Lebensqualität in der Onkologie 1990).

Studien zur Untersuchung der Bedürfnisse und Wünsche von ernsthaft erkrankten Patienten zeigten, dass die meisten Menschen sich für eine Verbesserung der Lebensqualität in der ihnen verbleibenden Zeit aussprachen, wohingegen die alleinige Verlängerung des Lebens von einer Minderheit priorisiert wurde [73, 74]. Bisher ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Sarkompatienten weltweit ein selten untersuchtes Thema [75]. Es gibt jedoch viele Hinweise darauf, dass eine Sarkomerkrankung zu einer reduzierten Lebensqualität führen kann. Aufgrund der Seltenheit der Sarkomerkrankung finden sich vergleichsweise wenig Informationsmöglichkeiten für Patienten, was Unsicherheiten und dadurch die psychische Belastung erhöht. Die Diagnose einer Krebserkrankung kann zu einer

depressiven Störung (Prävalenz: 0-58%), Anpassungsstörung (Prävalenz: 2-52%), Angststörung (Prävalenz: 1-49%) oder posttraumatischen Belastungsstörung (Prävalenz: 0-35%) führen [76]. Als ursächlich sind ein durch Krankheit und Behandlung ausgelöster Kontrollverlust und das Bewusstwerden der eigenen Sterblichkeit zu diskutieren. Insbesondere Knochensarkompatienten befinden sich häufig in der Phase der Adoleszenz, welche normalerweise von zunehmender Autonomie geprägt ist. Durch von extern auferlegte, langandauernde Behandlungskonzepte, kommt es zu einer vermehrten Abhängigkeit und einem zunehmenden Unterstützungsbedarf. Bei Berufstätigen besteht zudem Angst vor einem Arbeitsplatzverlust und den damit einhergehenden finanziellen Problemen [77]. Während einer Chemotherapie ist eine Zunahme von psychischer Belastung und ein Anstieg an Depressivität möglich [78]. Eine Therapie mit Ifosfamid kann eine Chemotherapie-induzierte Psychose auslösen, wobei sich reversible Zustände mit Schläfrigkeit bis hin zum Koma, Schwäche, Vergesslichkeit, Desorientiertheit, Unruhe und Halluzinationen zeigen können [79]. Im Zusammenhang mit dem Einsatz von Strahlen- und Chemotherapie ist das verstärkte Auftreten von Fatigue beschrieben, welches sich als Erschöpfungssyndrom mit Müdigkeit, Schwäche, Abgeschlagenheit und Überforderung darstellt, was wiederum zu einer Aktivitätsabnahme und Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann [80]. Aufgrund dieser zur Reduktion der Lebensqualität prädisponierenden Umstände, muss zur Beurteilung der onkologischen Ergebnisse eines Sarkomzentrums auch die Untersuchung der Lebensqualität der behandelten Patienten mit einbezogen werden.

1.13 Extremitätenfunktion

Die Extremitätenfunktion nach einer Sarkomoperation wird bisher nur selten untersucht. Eine Amputation, bei der die funktionellen Ergebnisse meist schlechter als nach extremitätenerhaltender Operation sind [81, 82], ist heutzutage nur noch selten nötig (ca. 4-11%) [15, 83, 84]. Funktionseinschränkungen sind im Falle proximalerer Amputationslevel größer als bei distaleren Leveln [85]. Im Falle des Extremitätenerhaltes können große, hochgradige Tumore sowie die Resektion motorischer Nerven mit einer funktionellen Einschränkung einhergehen [86]. Außerdem kann eine adjuvante Bestrahlung zu Fibrose, Ödemen sowie Gelenksteife und damit zu einer Einschränkung der Funktion führen [87, 88]. In den wenigen verfügbaren Studien wird bei einer verminderten Extremitätenfunktion eine Abnahme der Lebensqualität beobachtet [85, 89]. Dies unterstreicht die Bedeutung des Funktionserhalts in der Behandlung von Sarkompatienten.

1.14 Fragestellungen

Aufgrund der Seltenheit von Weichteil- und Knochensarkomen sind vergleichsweise wenige Daten über Prognosefaktoren, Krankheitsverläufe und die Lebensqualität dieser Patienten in der Literatur verfügbar. Die Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie und die darin enthaltene Abteilung für Plastische und Rekonstruktive Chirurgie des UKSH, Campus Kiel behandeln seit dem 01.07.2010 chirurgisch Weichteil- und Knochensarkome im interdisziplinären Verbund des Krebszentrums Nord. Durch Bündelung der chirurgischen Kompetenz entstand seitdem eine größere Fallzahl der sonst seltenen Tumorerkrankung, insbesondere im Extremitätenbereich. Zur Einordnung der Ergebnisqualität der eingeschlagenen Behandlungspfade fehlte bisher eine genaue Betrachtung der Krankheitsverläufe.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen, deren Beantwortung Ziel der vorliegenden Arbeit sind:

- Wie sind die Krankheitsverläufe sowie das krankheitsspezifische und rezidivfreie (metastasenfreie und lokalrezidivfreie) Überleben von Weichteil- und Knochensarkompatienten nach operativer Therapie im UKSH Kiel?
- Welche patientenspezifischen, tumorspezifischen oder behandlungsspezifischen Faktoren verschlechtert die Prognose der Weichteilsarkompatienten?

Aufgrund der unspezifischen Klinik und der vergleichsweise hohen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer benignen Läsion im Extremitätenbereich, kommt es vor allem bei Weichteilsarkomen zu einer hohen Rate an präoperativen Fehleinschätzungen. Unter Annahme eines benignen Befundes kommt es zu ungeplanten, nicht onkologiegerechten Operationen außerhalb spezialisierter Zentren. Die Datenlage bezüglich eines onkologischen Einflusses einer primär ungeplanten Resektion ist dünn und uneinheitlich, weswegen folgende Fragestellung beantwortet werden soll:

- Haben Weichteilsarkompatienten nach ungeplanter erster Operation ein geringeres krankheitsspezifisches oder rezidivfreies Überleben, verglichen zu Patienten, die eine geplante erste Operation erhalten haben?

Die operative Therapie stellt in der Behandlung der Weichteilsarkome bislang den größten Stellenwert dar. Es besteht aktuell noch Unklarheit über adäquate Sicherheitsabstände des Tumors zum Resektionsrand im Falle einer R0-Resektion. Der Nachweis einer fehlenden prognostischen Relevanz minimaler Sicherheitsabstände, könnte, aufgrund eines geringer notwendigen Resektionsausmaßes, für die postoperative Extremitätenfunktion von Vorteil sein. Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

- Geht ein tumorfreier Resektionsrand von $\leq 1\text{mm}$ bei R0-Resektion mit einem geringeren krankheitsspezifischen oder rezidivfreien Überleben einher, verglichen zu einem Abstand von $>1\text{mm}$?

Eine Operation von Extremitätentumoren geht mit dem Risiko einer möglichen postoperativen Funktionsstörung einher. Obwohl der Erhalt der Extremitätenfunktion in den letzten Jahrzehnten zu einem wichtigen Therapieziel geworden ist, gibt es bisher nur wenige Untersuchungen zur Extremitätenfunktion nach chirurgischer Therapie. Es gilt folgende Fragestellungen zu beantworten:

- Wie ist die postoperative Extremitätenfunktion von im UKSH Kiel behandelten Weichteil- und Knochensarkompatienten?
- Haben Weichteilsarkompatienten nach einer initial ungeplanten Operation höhere funktionelle Einschränkungen als Patienten nach geplanter erster Operation?
- Haben Weichteilsarkompatienten, die mit einem Sicherheitsabstand von $>1\text{mm}$ vom Tumor zum Resektionsrand operiert wurden höhere funktionelle Einschränkungen als Patienten, bei denen ein Abstand von $\leq 1\text{mm}$ zum Resektionsrand bestand?

Die moderne onkologische Therapie hat nicht mehr einzig die lokale Kontrolle und die Verlängerung der Überlebenszeiten, sondern zunehmend auch den Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität zum Ziel. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Sarkompatienten wird bisher nur in wenigen Studien untersucht. Insbesondere gibt es noch keine uns bekannten Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten nach ungeplanter erster Operation. Das Wissen über die Lebensqualität und Symptombelastung der im UKSH Kiel behandelten Patienten ist Voraussetzung für eine ganzheitliche Therapie in einem zertifizierten Sarkomzentrum. Folgende Fragestellungen gilt es deswegen zu beantworten:

- Ist die postoperative Lebensqualität der im UKSH Kiel behandelten Sarkompatienten geringer als die der deutschen Allgemeinbevölkerung?
- Zeigen Patienten, die eine ungeplante erste Operation erhalten haben, eine geringere Lebensqualität als Patienten nach geplanter erster Operation?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenkohorte und mediane Beobachtungszeit

Aus 258 Weichteil- und Knochensarkompatienten, die im Zeitraum vom 01.07.2010 bis 01.04.2016 im UKSH Kiel erfasst wurden, erfolgte in 143 Fällen der Ausschluss aufgrund einer fehlenden chirurgischen Therapie durch die Sektion für Plastische Chirurgie oder Unfallchirurgie des UKSH Kiel. Im Falle eines Ausschlusses erfolgte die chirurgische Therapie entweder durch eine andere Fachabteilungen des UKSH Kiel ($n=86$), der Kontakt mit der Sektion für Plastische Chirurgie oder Unfallchirurgie kam nur für eine Therapieempfehlung zustande ($n=40$) oder es lag ein inoperabler Befund vor ($n=17$). Zwei Patienten wurden aufgrund eines zum Erhebungszeitpunkt behandlungsbedürftigen oder metastasierten Zweittumor ausgeschlossen. Weitere zwei Patienten konnten bei fehlenden Informationen zu wichtigen Eckdaten (ED-Datum, Therapiebeginn oder Art der Therapie) nicht berücksichtigt werden. Die Patientenkohorte bestand abschließend aus 111 Patienten (95 Weichteilsarkompatienten und 16 Knochensarkompatienten).

Bei einer Mindestbeobachtungszeit von sechs Monaten nach Therapiebeginn, betrug die mediane Beobachtungszeit für die Patientengruppe mit Weichteilsarkomen 39 Monate (95% CI [29.0, 48.9]; $SE=5.1$) und für die Patientengruppe mit Knochensarkomen 53 Monate (95% CI [34.7, 71.3]; $SE=9.4$) ab Therapiebeginn.

An 95 Weichteilsarkompatienten und 16 Knochensarkompatienten wurde schließlich das krankheitsspezifische Überleben geschätzt. Für die Schätzung des lokalrezidivfreien Überlebens wurden von 95 Weichteilsarkompatienten neun Patienten ausgeschlossen. Dies erfolgte aufgrund eines Versterbens vor Ende der Mindestbeobachtungszeit von sechs Monaten nach Therapiebeginn ($n=2$) oder bei einer mehr als zwölf Monate zurückliegenden letzten Nachsorge ($n=7$). Die Schätzung des lokalrezidivfreien Überlebens erfolgte dementsprechend an 86 Weichteilsarkompatienten. Für die Schätzung des metastasenfreien Überlebens wurden 19 Weichteilsarkompatienten, aufgrund einer primären Metastasierung ohne Metastasenentfernung ($n=7$) oder bei mehr als zwölf Monate zurückliegender letzter Nachsorge ($n=12$), ausgeschlossen. Die Schätzung des metastasenfreien Überlebens erfolgte somit an 76 Weichteilsarkompatienten. Von 16 Knochensarkompatienten wurde bei Schätzung des lokalrezidiv- und metastasenfreien Überlebens ein Patient, aufgrund eines Versterbens vor Ende der Mindestnachbeobachtungszeit, ausgeschlossen, sodass die Schätzung des lokalrezidiv- und metastasenfreien Überlebens an jeweils 15 Knochensarkompatienten erfolgte.

Es wurden zudem 49 TESS-Fragebögen (Toronto Extremity Salvage Score) zur Erfassung der Funktionseinschränkungen der Extremitäten im Alltag ($n=40$ Weichteilsarkome und $n=9$ Knochensarkome) und 58 EORTC QLQ-C30-Fragebögen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life core questionnaire) zur Erfassung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($n=49$ Weichteilsarkome und $n=9$ Knochensarkome) ausgewertet. Bei neun Patienten wurde kein TESS-Fragebogen erhoben, da sich die Lokalisation der Sarkome nicht an den Extremitäten, sondern an Rumpf oder Kopf befand. Weitere Gründe für einen Ausschluss von Fragebögen waren Sprachbarrieren oder unvollständig ausgefüllte Fragebögen.

2.2 Untersuchungsmethoden und Untersuchungsgang

Die eingeschlossenen Sarkompatienten wurden in einer Excel-Datei (Microsoft® Excel für Mac, Version 16.48), unter Verschlüsselung personenbezogener Daten, durch Patientenidentifikationsnummern erfasst. Klinische Daten wurden über Arztbriefe, Pathologieberichte, OP-Berichte und Radiologiebefunde aus dem Klinikinformationssystem Orbis Nice (Agfa HealthCare) erhoben.

Erhobene Merkmale:

- Geschlecht
- Alter bei ED
- ED-Datum
- Tumorlokalisierung
- Histologische Diagnose (Sarkomsubtyp)
- T-Stadium, N-Stadium, Metastasierung und Metastasierungs-Typ
- Zeitpunkt erster Metastasierung (erster radiologischer Nachweis einer später histologisch gesicherten Metastase)
- Grading
- Erkrankungsstatus bei Vorstellung im UKSH (Primärtumor/ Rezidiv)
- R-Status bei Vorstellung im UKSH (keiner/ R1/ R2)
- R-Status nach eigener OP (R0/ R1/ R2)
- Resektionsabstände bei R0 (minimaler Abstand vom Tumor zum Resektionsrand in Millimeter)
- Anzahl insgesamt notwendiger Operationen, um R0 zu erreichen (mit auswärtigen Operationen, Exzisionsbiopsien wurden mitberechnet)
- Chirurgische Therapie
- Art der ersten Resektion: geplante, onkologiegerechte Operation oder ungeplante, nicht onkologiegerechte Operation (unter Annahme eines benignen Tumors)
- Anzahl der Lokalrezidive insgesamt und seit Behandlungsbeginn im UKSH
- Zeitpunkt des ersten Lokalrezidivs (erstmalig in radiologischer Untersuchung nachgewiesen, mit späterer histologischer Sicherung)

- Versterben mit Todeszeitpunkt und Todesart (sarkombedingt vs. nicht sarkombedingtes Versterben)
- Neoadjuvante und adjuvante Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Radiochemotherapie)
- Palliative Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Radiochemotherapie, Metastasen Chirurgie)
- Vorliegen eines Zweittumors
- Zeitpunkt des onkologiegerechten Therapiebeginns
- Zeitpunkt und Status der letzten Nachsorgeuntersuchung

Zur Messung der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life core questionnaire) und zur Messung funktioneller Einschränkungen im Extremitäten Bereich der TESS-Fragebogen (Toronto Extremity Salvage Score) verwendet.

Vor der Kontaktaufnahme mit Patienten, Angehörigen oder Hausärzten, lag ein positives Ethikvotum für die Studiendurchführung durch die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor. Die Befragung der Patienten fand zu einem Zeitpunkt statt. Jeder Patient wurde zunächst postalisch kontaktiert. Das Anschreiben enthielt Studieninformationen, einen zweiseitigen Fragebogen zum Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand sowie die beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und TESS. Zudem wurde eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme, zur telefonischen Kontaktaufnahme und zur Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Hausarzt eingeholt. Ein Teil des Anschreibens richtete sich an Angehörige, um bei bereits verstorbenen Patienten eine Studienteilnahme im mutmaßlichen Patientenwillen zu entscheiden und Lücken in den Krankheitsverläufen zu schließen. Nach Einwilligung und Schweigepflichtentbindung seitens der Patienten bzw. Angehörigen, erfolgte die postalische Kontaktaufnahme mit Hausärzten (Fragebogen zum Krankheitsverlauf und aktuellen Gesundheitszustand). Bei ausbleibender Rückantwort erfolgte nach zwei Monaten eine erneute schriftliche Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Patienten oder Hausärzten. Bei Patienten ohne Rückmeldung auf die postalische Kontaktaufnahme und einer mehr als sechs Monate zurückliegenden letzten Nachsorgeuntersuchung, wurde das Einwohnermeldeamt kontaktiert, um Aufschluss über deren Verzug oder Versterben zu erhalten. Auf diese Weise konnte für alle der eingeschlossenen Patienten der Status „lebendig“ oder „verstorben“ geklärt werden.

2.3 Auswertung

Die vorliegende Studie ist eine einarmige Beobachtungsstudie, welche in die Kategorie einer Prognosestudie fällt. Sie wurde als historische Kohortenstudie durchgeführt, mit einem zurückliegenden Anfangszeitpunkt und retrospektiver Datenerhebung, in prospektiver Blickrichtung.

Ab April 2016 erfolgte die Datenerhebung und nach Erhalt des positiven Ethikvotums, ab dem 22.04.2016 die Kontaktaufnahme mit Patienten und Angehörigen. Der letzte Beobachtungszeitpunkt war der 01.03.2017. Es erfolgte eine Stratifizierung durch eine getrennte Beobachtung und Auswertung der Krankheitsverläufe von Weichteilsarkompatienten ($n=95$) und Knochensarkompatienten ($n=16$). Die deskriptive Datenauswertung erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel für Mac, Version 16.48, die Überlebenszeitanalysen und Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics, Version 26. Für das Signifikanzniveau wurde $\alpha=5\%$ gewählt.

2.3.1 Überlebenszeitanalysen

Zur Klärung von Krankheitsverläufen erfolgten Überlebenszeitanalysen mittels Kaplan-Meier-Schätzer, wobei das krankheitsspezifische und das rezidivfreie Überleben (metastasenfreie und lokalrezidivfreie Überleben) der Weichteil- und Knochensarkompatienten separat geschätzt wurde.

Der Kaplan-Meier-Schätzer beachtet die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (Tod, Lokalrezidiv, Metastasierung) sowie auch die Zensierungen [90, 91]. Zensiert werden alle Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum kein Ereignis eingetreten ist bzw. welche nicht bis zum Eintreten eines Ereignisses beobachtet werden konnten. Es werden die Wahrscheinlichkeiten berechnet, mit der ein Patient bis zu einem bestimmten Zeitpunkt überlebt hat und die Überlebensraten graphisch in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, wobei auf der x-Achse die Überlebenszeit und auf der y-Achse die berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit aufgetragen wird [92]. Die Überlebensraten geben die Prozentzahl an Patienten an, bei denen bis zu einem bestimmten Zeitpunkt bisher kein Ereignis eingetreten war, wobei eine 1-Jahres-Überlebensrate von 30% bedeutet, dass ein Jahr nach Beobachtungsbeginn noch 30% der Patienten am Leben waren [92]. Die mediane Überlebenszeit gibt den Zeitpunkt an, zu dem bei der Hälfte der Patienten ein Ereignis eingetreten war und die Hälfte der Patienten noch ereignisfrei waren [90, 91].

Zur Schätzung des krankheitsspezifischen Überlebens wurden in unserer Studie nur die krankheitsspezifischen Todesfälle als Ereignis gewertet, wobei die nicht krankheitsspezifisch verstorbenen Patienten ($n=3$) als zensiert zum letzten Beobachtungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Beobachtungsbeginn für das krankheitsspezifische Überleben war das Erstdiagnosedatum. Für das metastasenfreie und lokalrezidivfreie Überleben galt das Datum

des Therapiebeginns als Beobachtungsbeginn. Für das Beobachtungsende wurde im Falle des krankheitsspezifischen Überlebens das Todesdatum (Ereignis) bzw. das Datum der letzten Beobachtung noch lebender Patienten (Zensur), wie z.B. das Ausfülldatum des Fragebogens, das Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung oder ein Telefongespräch verwendet. Im Falle der Schätzung des metastasenfreien und lokalrezidivfreien Überlebens, stellte das jeweilige Erstdiagnose Datum (Bildgebung) einer später histologisch gesicherten Metastase oder eines Lokalrezidivs das Beobachtungsende dar.

Zum Vergleich von Überlebenszeiten wurde der als Standardverfahren hierfür geltende und auf der Chi-Quadrat-Verteilung basierende Logrank-Test verwendet. Mit diesem können zwei oder mehrere Gruppen, die sich in einer Einflussgröße (z.B. der Therapieform) unterscheiden, verglichen werden und Unterschiede zwischen den Überlebenskurven erkannt werden. Ein signifikanter Unterschied weist darauf hin, dass die Gruppierungsvariable prognostisch relevant sein könnte [91]. Bei einem paarweisen Vergleich erfolgte die Adjustierung nach Bonferroni-Holm-Korrektur.

Für die Durchführung von multivariablen Analysen wurde die Cox-Regression verwendet, wobei hierdurch der gleichzeitige Einfluss mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit untersucht werden kann [92]. In unserer Studie wurden hierzu nur Variablen mit Signifikanz ($p < .05$) im Logrank-Test betrachtet. Das Hazard Ratio der Cox-Regression ist ein Schätzer für die Größe des Einflusses und kann als relatives Risiko interpretiert werden. Beträgt es beispielsweise 2.3 für Patienten mit Metastasen im Vergleich zu Patienten ohne Metastasen, ist das Sterberisiko der Patienten mit Metastasen 2.3-fach so hoch wie das der Patienten ohne Metastasen [92].

Bei zu geringer Anzahl an Knochensarkompatienten im ausgewerteten Datensatz, wurde auf einen statistischen Vergleich von Überlebenszeiten dieser Patientengruppe verzichtet.

2.3.2 Gruppenvergleiche

Für die Art der ersten Operation (ungeplant vs. geplant) und die Resektionsabstände ($\leq 1\text{mm}$ und $> 1\text{mm}$) erfolgten Gruppenvergleiche, wobei die Verteilung von Variablen wie Alter bei ED, Tumoreigenschaften und Therapiemodalitäten in den jeweiligen Gruppen durch den Pearson Chi-Quadrat-Test untersucht wurde. Der Chi-Quadrat-Test ist ein Vierfelder-Test, der zur Analyse von Häufigkeitsunterschieden bestimmter Merkmale in zwei unabhängigen Stichproben verwendet werden kann [91].

2.3.3 Fragebögen

2.3.3.1 Toronto Extremity Salvage Score (TESS)

Dieser Fragebogen wurde von Davis et al. 1996 entwickelt, um die körperliche Funktionseinschränkung von Patienten zu messen, die an einem muskuloskelettalen Tumor extremitätenerhaltend operiert wurden. Durch die Berücksichtigung von Patientenangaben bei der Entwicklung des Fragebogens, besteht dieser aus Items, die für Weichteil- oder Knochensarkompatienten der Extremitäten von Bedeutung sind. Der TESS ist der am häufigsten verwendete Fragebogen zur Erfassung der Extremitätenfunktion [93]. Der Fragebogen wird durch die Patienten selbstständig ausgefüllt, mit einem Arbeitsaufwand von ca. 10 Minuten. Er besteht aus zwei Teilen und erhebt mit insgesamt 31 Items die Funktionseinschränkung der oberen Extremität und mit 32 Items die der unteren Extremität, wobei die körperlichen Einschränkungen aus der Sicht der Patienten dargestellt werden [94]. Jedes Item misst, wie schwer es für die Patienten ist, eine Alltagstätigkeit auszuführen, wobei der Zustand der letzten Woche erfasst wird. Auf einer fünfpunkte Likert-Skala wird die Antwort angekreuzt, die am genauesten dem eigenen Schwierigkeitsgrad der jeweiligen Tätigkeit entspricht. Die ordinale Antwortskala reicht von „überhaupt nicht schwierig“, was mit fünf Punkten gewertet wird, über „äußerst schwierig“, „mittelschwer“, „ein wenig schwierig“ und „unmöglich“. Letztere wird mit einem Punkt gewertet. Falls nach etwas gefragt wird, was der Patient im Alltag nicht durchführt, sollte er die Antwort „diese Tätigkeit trifft auf mich nicht zu“ wählen, welche mit 888 gewertet wird. Schließlich ergibt sich eine Gesamtpunktzahl von 0-100%, die wie folgt berechnet wird:

Gesamtpunktzahl der Antworten - Punktzahl der Antworten **ohne** „888“ Antworten

$$\frac{\text{-----}}{\text{(5x Punktzahl der Antworten **ohne** „888“ Antworten) – (1x Punktzahl der Antworten **ohne** „888“ Antworten)}} \times 100\%$$

Das Ergebnis wird prozentual angegeben. Je höher die Prozentzahl, desto geringer die funktionellen Einschränkungen im Alltag der Patienten. Ein TESS-Ergebnis von 0% stellt die größtmöglichen funktionellen Einschränkungen im Alltag, ein TESS-Ergebnis von 100% stellt keinerlei funktionelle Einschränkungen, dar.

2.3.3.1.1 Statistische Auswertung TESS

Zum deskriptiven Vergleich der TESS-Ergebnisse erfolgte die Angabe des jeweiligen Medians mit Interquartilsabstand als robustes Lage- und Streuungsmaß gegenüber Ausreißern bei nicht normalverteilten Daten (geprüft durch den Shapiro Wilk Test). Gruppenvergleiche erfolgten, bei fehlender Erfüllung einer Normalverteilung, durch nicht-parametrische Tests.

Zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben fand der Mann-Whitney-U-Test und zum Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben der Kruskal-Wallis-Test Anwendung. Beim Mann-Whitney-U-Test wird getestet, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind, wobei Ränge der abhängigen Variablen gebildet und diese auf signifikante Unterschiede verglichen werden [91].

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein Rangsummentest, der mehrere unabhängige Stichproben auf unterschiedliche zentrale Tendenzen vergleicht. Dabei werden den abhängigen Variablen Ränge zugeordnet und diese auf signifikante Unterschiede verglichen [91].

Um die postoperativen funktionellen Einschränkungen im Extremitätenbereich der Sarkompatienten zu bewerten und den Einfluss von Behandlungsfaktoren auf funktionelle Einschränkungen zu untersuchen, wurden TESS-Ergebnisse zwischen behandlungsspezifischen Faktoren durch o.g. nicht parametrische Tests auf signifikante Unterschiede hin verglichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Gruppen gibt einen Hinweis auf einen möglichen Einfluss einer Gruppierungsvariable auf die funktionellen Einschränkungen der Sarkompatienten. Bei signifikanten Unterschieden erfolgte die Berechnung der Effektstärke nach Cohen [95].

2.3.3.2 EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Der EORTC QLQ-C30 ist ein selbst auszufüllender krebsspezifischer Fragebogen, der valide und reliabel die gesundheitsbezogene Lebensqualität misst. Bestehend aus dreißig Items, die sich in neun Skalen gliedern, bildet er in fünf funktionellen Skalen die Bereiche emotionale Belastbarkeit, soziale Belastbarkeit (Belastbarkeit gegenüber Familie und Freunden), kognitive Funktion/ Belastbarkeit, physische Belastbarkeit und Rollenfunktion (Belastbarkeit in Beruf und Freizeit) ab. Drei Symptomskalen erfassen die Bereiche Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen und sechs single-Items fragen nach Symptomen wie Atemnot, Schlafstörungen, Appetitverlust, Verstopfungen, Diarrhöe und finanziellen Auswirkungen. Zudem wird die globale Gesundheit und Lebensqualität erfasst. Für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 werden aus den zugehörigen Items einer Skala die jeweiligen Mittelwerte für die verschiedenen Skalen gebildet und diese in einer linearen Transformation normiert, sodass die Werte von 0 bis 100 reichen [96, 97]. Für die funktionellen Skalen sowie die Gesundheits- und Lebensqualitätsskala gilt, je höher die Punktzahl desto höher ist die Funktionalität, Gesundheit bzw. Lebensqualität. Für die Symptomskalen gilt, je höher die Punktzahl, desto stärker ist die Symptombelastung der Patienten. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die letzte Woche und die Bearbeitungszeit für die Patienten beträgt ca. elf Minuten [98]. Die Referenzwerte der deutschen Bevölkerung aus der Untersuchung von Hinz et al., wurden zum Vergleich mit den Werten der Sarkompatienten in dieser Arbeit verwendet [99].

2.3.3.2.1 Statistische Auswertung EORTC QLQ-C30

Da die verwendeten Referenzwerte nur als Mittelwerte verfügbar sind, wurden die Skalenergebnisse der Weichteil- und Knochensarkompatienten, zum deskriptiven Vergleich mit den Referenzwerten der deutschen Allgemeinbevölkerung [99], ebenfalls durch Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben, obwohl keine Normalverteilung der eigenen Daten vorlag. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung erfolgten Gruppenvergleiche der eigenen EORTC QLQ-C30-Ergebnisse durch den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test, wobei die Skalenwerte dann als Mediane mit Interquartilsabstand dargestellt wurden. Hierbei galt ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Gruppen als Hinweis auf einen möglichen Einfluss einer Gruppierungsvariablen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Sarkompatienten. Bei signifikanten Unterschieden erfolgte die Berechnung der Effektstärke nach Cohen [95].

3. ERGEBNISSE

3.1 Versterben, Metastasierung und Lokalrezidive

3.1.1 Deskriptive Statistik Weichteil- und Knochensarkome

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 26.3% ($n=25$) der 95 Weichteilsarkompatienten, wovon 23.2% ($n=22$) sarkombedingte Todesfälle darstellten. Todesursachen der nicht krankheitsspezifischen Todesfälle ($n=3$) waren Herzinsuffizienz, Sepsis bei ischämischer Duodenitis und gastrointestinale Blutung mit Aspirationspneumonie. Im Falle eines krankheitsspezifischen Versterbens betrug die mediane Zeit von der ED bis zum Tod der betroffenen Weichteilsarkompatienten 18.5 Monate (0-68 Monate). 73.7% ($n=70$) der Weichteilsarkompatienten überlebten bis zum Ende der Beobachtung.

Demgegenüber verstarben 25% ($n=4$) der 16 Knochensarkompatienten in der Beobachtungszeit, wobei alle Todesfälle krankheitsspezifisch waren. Bei den schließlich verstorbenen Knochensarkompatienten betrug die mediane Zeit von der ED bis zum Tod 67.5 Monate (6-213 Monate), wobei 75% ($n=12$) die jeweilige Beobachtungszeit überlebten.

Insgesamt zeigten 29.5% ($n=28$) der untersuchten Weichteilsarkompatienten eine Metastasierung, wobei diese am Häufigsten (22.1%; $n=21$) metachron nach einer medianen Zeit von elf Monaten (3-91 Monaten) nach Therapiebeginn auftrat (siehe Abbildung 7). In 7.4% ($n=7$) lag bereits bei Diagnosestellung eine Metastasierung vor (synchrone Metastasierung). Die Lunge war das am häufigsten betroffene Organ (92.9%; $n=26$), wobei in 71.4% ($n=20$) zusätzlich Leber oder Knochen Zielorgane darstellten (diffuse Metastasierung). Eine ausschließlich pulmonale Metastasierung lag bei 25% ($n=7$) der Weichteilsarkompatienten vor.

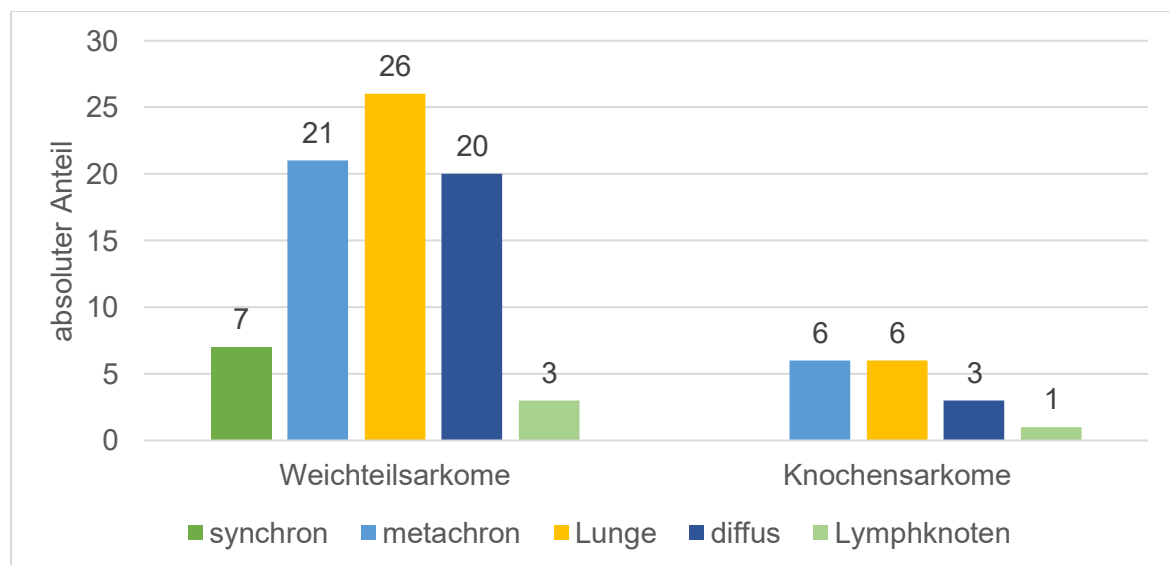


Abbildung 7: Metastasierungsverhalten von Weichteil- und Knochensarkomen. Darstellung des absoluten Anteils an synchroner und metachroner Metastasierung sowie der Manifestationsform in der Gruppe der Weichteilsarkome ($n=95$) gegenüber der Gruppe der Knochensarkome ($n=16$).

7.1% ($n=2$) der Patienten, die eine Fernmetastasierung erlitten, wiesen ein G1-Grading, 17.9% ($n=5$) ein G2- und 75% ($n=21$) ein G3-Grading auf.

In 3.2% ($n=3$) konnte eine lymphatische Metastasierung bei Weichteilsarkomen nachgewiesen werden, wobei alle drei Patienten im Beobachtungszeitraum sarkomspezifisch verstarben und zwei Patienten ein Lokalrezidiv entwickelten.

57.9% ($n=55$) der Weichteilsarkompatienten entwickelten keine Metastasierung im Beobachtungszeitraum, wobei der Metastasierungsstatus in zwölf Fällen (12.6%) unklar blieb und in dreißig Fällen (31.6%) der regionale Lymphknotenstatus retrospektiv nicht beurteilt werden konnte.

In der Gruppe der Knochensarkome trat bei 37.5% ($n=6$) der Patienten eine metachrone Metastasierung auf, wobei sich diese dann nach einer medianen Zeit von 38 Monaten (3-108 Monaten) ab Therapiebeginn manifestierte (siehe Abbildung 7). Die Lunge stellte auch im Falle der Knochensarkome das häufigste Zielorgan dar (100%; $n=6$), wobei zu 50% ($n=3$) ausschließlich eine pulmonale und zu 50% ($n=3$) eine diffuse Metastasierung (neben Lunge auch Leber oder Knochen) vorlag. Bei Knochensarkomen konnte bei einem Patienten (6.3%) eine lymphatische Metastasierung nachgewiesen werden.

56.3% ($n=9$) der Knochensarkompatienten blieben bis zum Ende der jeweiligen Beobachtung frei von einer Metastasierung, wobei in einem Fall der Metastasierungsstatus und in sieben Fällen der regionale Lymphknotenstatus retrospektiv nicht beurteilt werden konnte.

In 10.5% ($n=10$) lag bei Erstvorstellung im UKSH Kiel eine Rezidivsituation und in 89.5% ($n=85$) eine Primärmanifestation eines Weichteilsarkoms vor. Eingeschlossen der Zeit vor Behandlungsbeginn im UKSH Kiel, traten bei 29.5% ($n=28$) der Weichteilsarkompatienten Lokalrezidive auf (2-6 Lokalrezidive), wobei es nach Behandlungsbeginn im UKSH Kiel in 23.2% ($n=22$) zum Auftreten von Lokalrezidiven kam (1-2 Lokalrezidive) (siehe Abbildung 8). Die mediane Zeit bis zu deren Manifestation betrug 13 Monate ab Therapiebeginn (1-205 Monate), wobei 62.1% ($n=59$) der Weichteilsarkompatienten bis zum Beobachtungsende lokalrezidivfrei blieben.

Im Kollektiv der Knochensarkome stellten sich alle 16 Patienten aufgrund einer primären Sarkommanifestation im UKSH Kiel vor. Es kam in 12.5% ($n=2$) zu Lokalrezidiven (2-12 Lokalrezidive), wobei diese nach einer medianen Zeit von 17 Monaten (10-24 Monaten) ab Therapiebeginn auftraten (siehe Abbildung 8). Bis zum Beobachtungsende blieben 81.3% ($n=13$) der Knochensarkompatienten lokalrezidivfrei.

Bei acht Weichteilsarkompatienten und einem Knochensarkompatient blieb der Lokalrezidivstatus unklar.

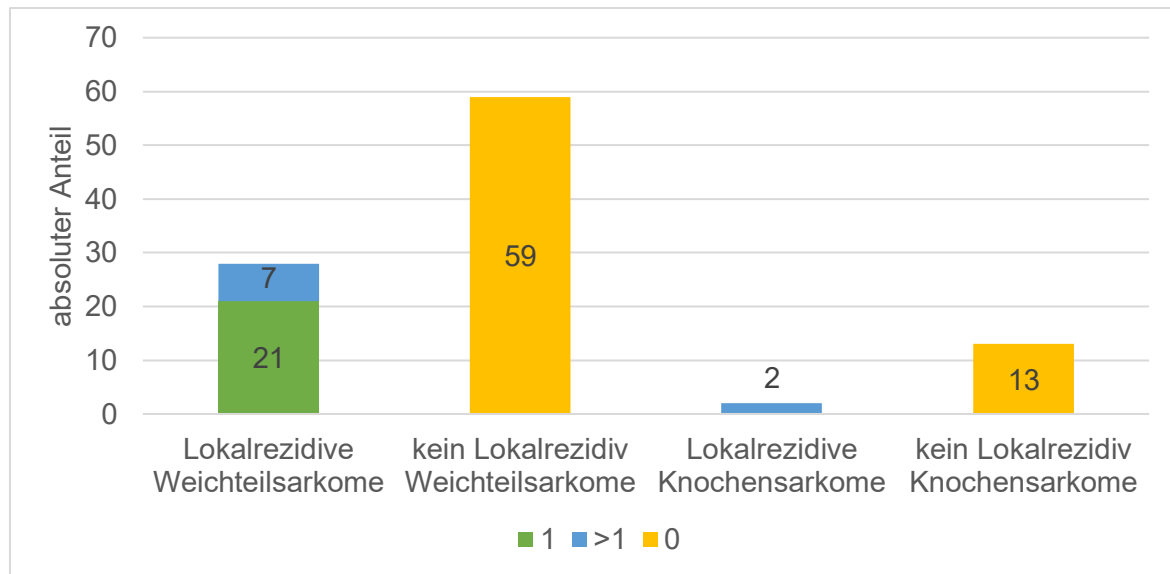


Abbildung 8: Lokalrezidive bei Weichteil- und Knochensarkomen. Dargestellt ist der absolute Anteil an der jeweiligen Lokalrezidiv-Anzahl in der Gruppe der Weichteilsarkome ($n=95$) gegenüber der Gruppe der Knochensarkome ($n=16$).

14.7% ($n=14$) der Weichteilsarkompatienten und 12.5% ($n=2$) der Knochensarkompatienten wiesen sowohl eine Metastasierung als auch ein Lokalrezidiv auf und 15.8 % ($n=15$) der Weichteilsarkompatienten sowie 6.3% ($n=1$) der Knochensarkompatienten waren während ihres Lebens zusätzlich an einer weiteren Tumorerkrankung erkrankt.

3.1.2 Krankheitsspezifisches Überleben bei Weichteil- und Knochensarkomen

Die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3- Jahres- krankheitsspezifischen Überlebensraten der Weichteilsarkompatienten betrugen nach Kaplan-Meier 89%, 85% und 80% (siehe Abbildung 9).

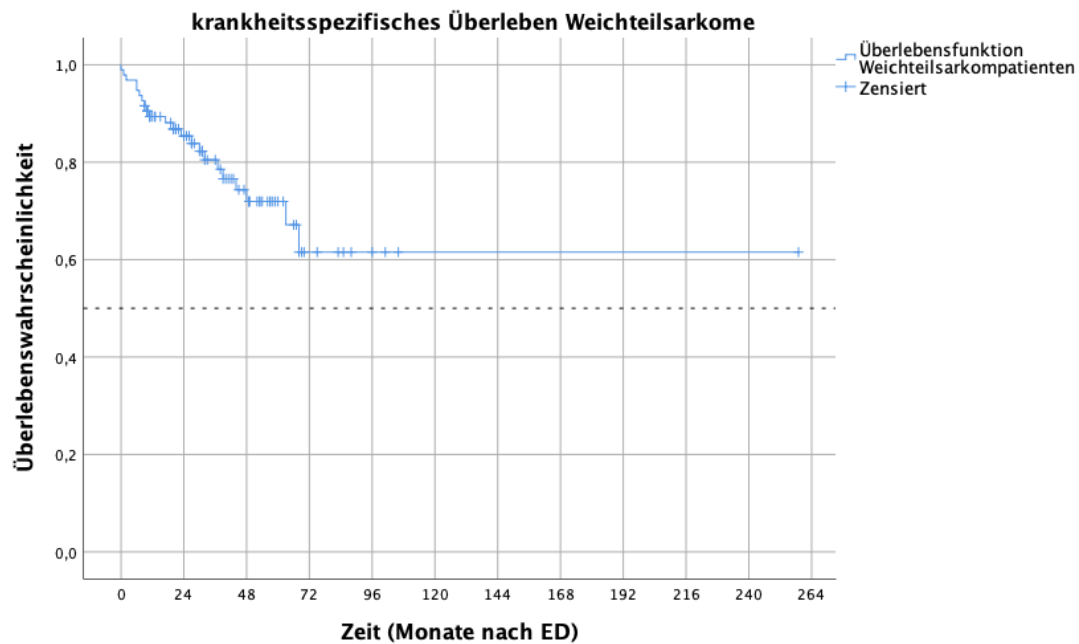


Abbildung 9: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit bei Weichteilsarkomen. Geschätzte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=259$ Monate maximaler Beobachtungzeit nach ED für $n=95$ Weichteilsarkompatienten.

In der Gruppe der Knochensarkome lagen die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensraten bei jeweils 87% (siehe Abbildung 10).

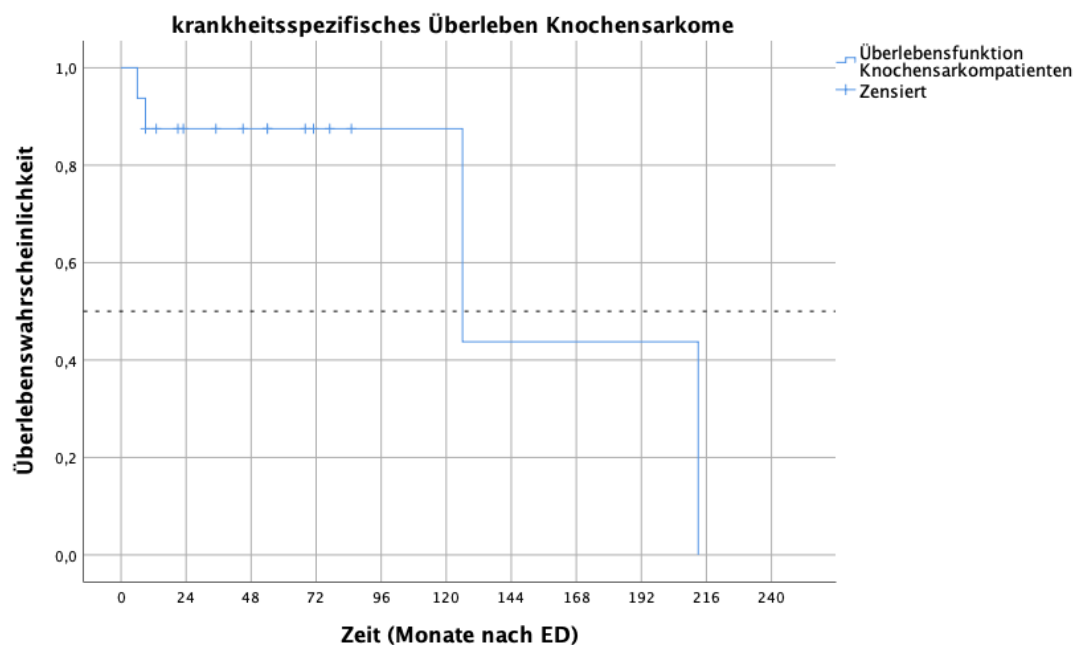


Abbildung 10: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit bei Knochensarkomen. Geschätzte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=213$ Monate maximaler Beobachtungzeit nach ED für $n=16$ Knochensarkompatienten.

Im statistischen Vergleich der krankheitsspezifischen Überlebenswahrscheinlichkeiten von Weichteilsarkompatienten als univariate Analyse, stellten sich eine Fernmetastasierung und auch das Auftreten eines Lokalrezidivs als signifikante prognoseverschlechternde Faktoren heraus (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Krankheitsspezifische Überlebensraten von Weichteilsarkompatienten, abhängig vom Metastasierungs- und Lokalrezidiv-Status. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile der Gruppengrößen (*n*) und des krankheitsspezifischen Versterbens (Tod) sowie die krankheitsspezifischen Überlebensraten (ÜL-Rate) nach Kaplan-Meier. Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Metastasierungs- und Lokalrezidiv-Status durch den Logrank-Test.

Lokalrezidiv-Status durch den Logrank-Test.

	Weichteilsarkome					
	<i>n</i> (%)	Tod (%)	1-Jahres ÜL-Rate (%)	2-Jahres ÜL-Rate (%)	3-Jahres ÜL-Rate (%)	Logrank (<i>p</i>)
Fernmetastasierung						
nein	55 (66.3)	1 (1.8)	98	98	98	<.001*
Ja	28 (33.7)	20 (71.4)	68	56	42	
Lokalrezidiv						
nein	59 (67.8)	7 (11.9)	95	90	83	.022*
ja	28 (32.2)	12 (42.9)	82	79	75	

*signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten bei $p < .05$

Patienten, die eine Fernmetastasierung erlitten, wiesen eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit auf als Patienten, bei denen keine Metastasierung auftrat (2-Jahres-Überlebensrate 56% vs. 98%; $p < .001$). Das mediane Überleben nach ED lag im Falle einer Metastasierung bei 30 Monaten (95% CI [17.9, 42.1]; $SE=6.2$) (siehe Tabelle 4 und Abbildung 11).

Betrachtet man den Zeitpunkt der Metastasierung, betrug das mediane Überleben ab dem Metastasierungszeitpunkt 18 Monate (95% CI [2.9, 33.0]; $SE=7.7$), mit Überlebensraten von 58%, 36% und 9% nach ein, zwei und drei Jahren ab Metastasierung. Lag bei ED bereits eine synchrone Metastasierung vor, betrug das mediane Überleben ab ED sechs Monate (95% CI [1.3, 10.7]; $SE=2.4$) und die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach ein und zwei Jahren jeweils bei 29%.

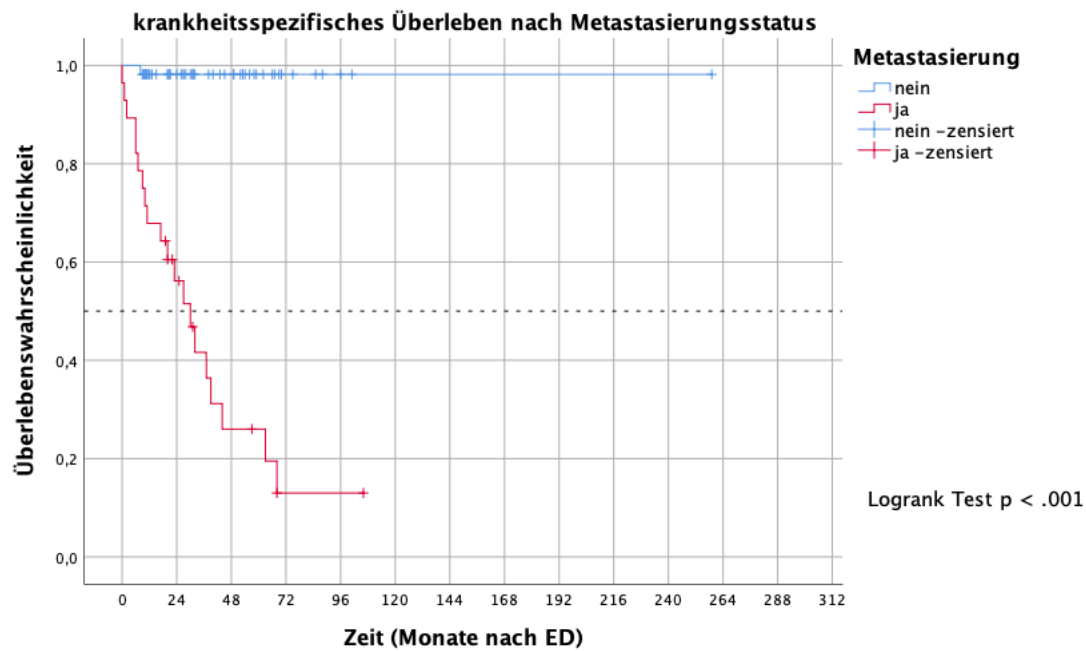


Abbildung 11: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Metastasierungsstatus bei Weichteilsarkomen. Geschätzte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=259$ Monate maximaler Beobachtungzeit nach ED für $n=55$ Patienten ohne Metastasierung und bis $t=106$ Monate für $n=28$ Patienten mit Metastasierung.

Die Weichteilsarkompatienten, bei denen während der Beobachtung ein Lokalrezidiv aufgetreten war, zeigten signifikant geringere krankheitsspezifische Überlebensraten als Patienten, bei denen sich kein Lokalrezidiv entwickelte (2-Jahres ÜL-Rate 79% vs. 90%; $p=.022$) (siehe Tabelle 4 und Abbildung 12).

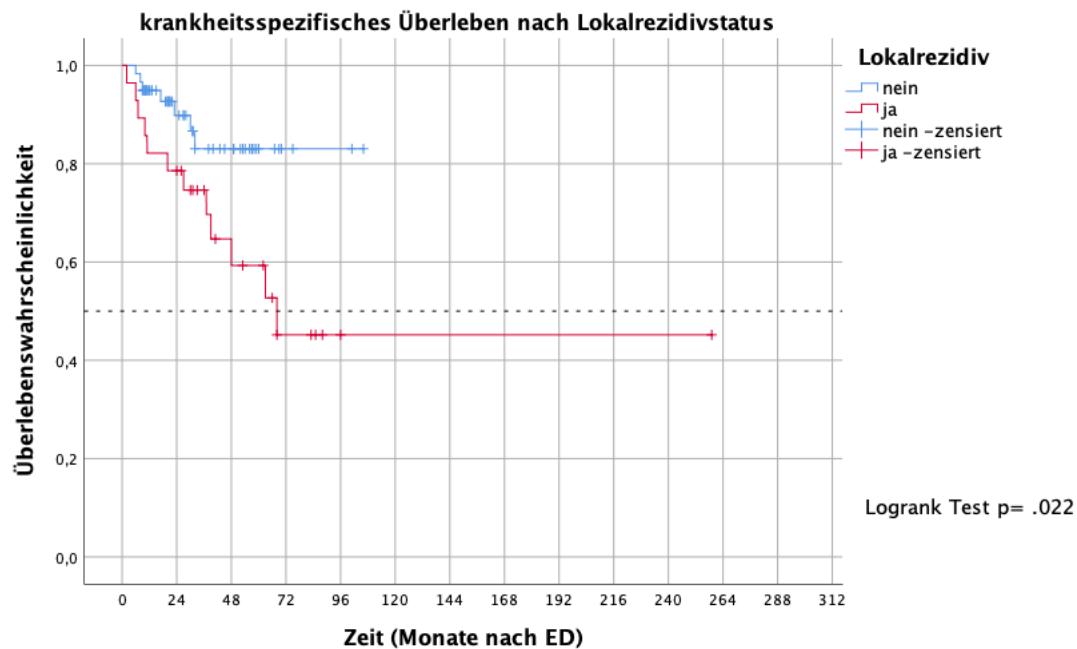


Abbildung 12: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lokalrezidivstatus bei Weichteilsarkomen. Geschätzte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=106$ Monate maximaler Beobachtungzeit nach ED für $n=59$ Patienten ohne Lokalrezidiv und bis $t=259$ Monate für $n=28$ Patienten mit Lokalrezidiv.

Bezugnehmend auf die Studie von Peduzzi et al. erfolgte für die Variablen „Fernmetastasierung“ und „Lokalrezidiv“, bei kleiner Fallzahl und zu geringer Ereigniszahl, keine Cox-Regression, da keine validen Ergebnisse zu erwarten sind [100].

3.1.3 Rezidivfreies Überleben bei Weichteil- und Knochensarkomen

Die 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres- metastasenfreien Überlebensraten, betrugen für Weichteilsarkompatienten 84%, 77% und 72% und für Knochensarkompatienten 93%, 86% und 76% (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14). Dies entspricht einer Metastasierungsrate von 23% im Falle der Weichteilsarkome und von 14% im Falle der Knochensarkome, jeweils zwei Jahre nach Therapiebeginn.

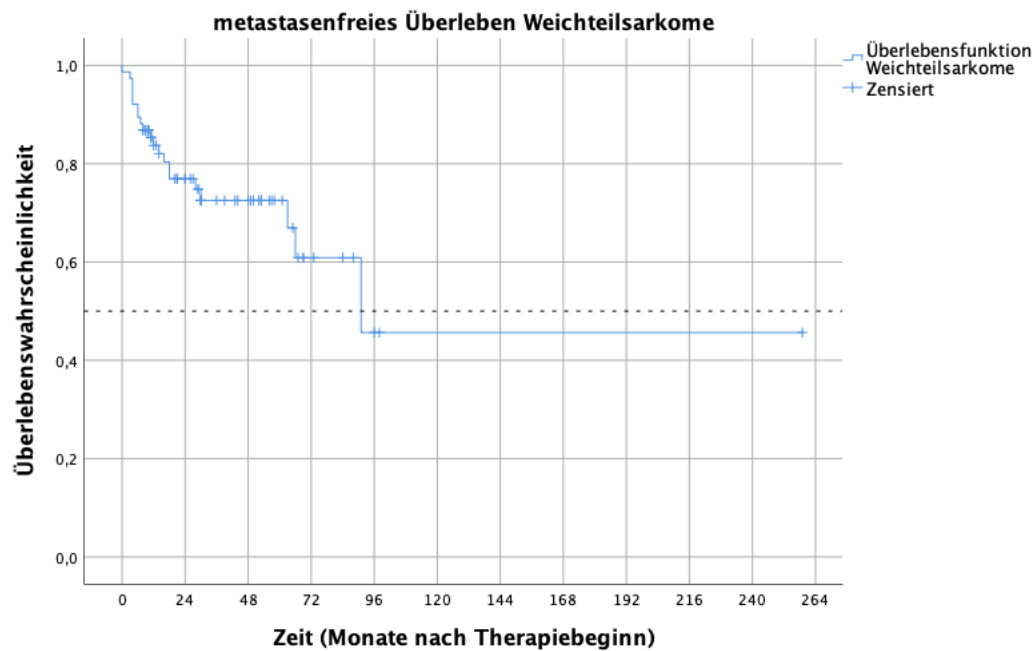


Abbildung 13: Metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei Weichteilsarkomen. Geschätzte metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=259$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach Therapiebeginn für $n=76$ Weichteilsarkompatienten.

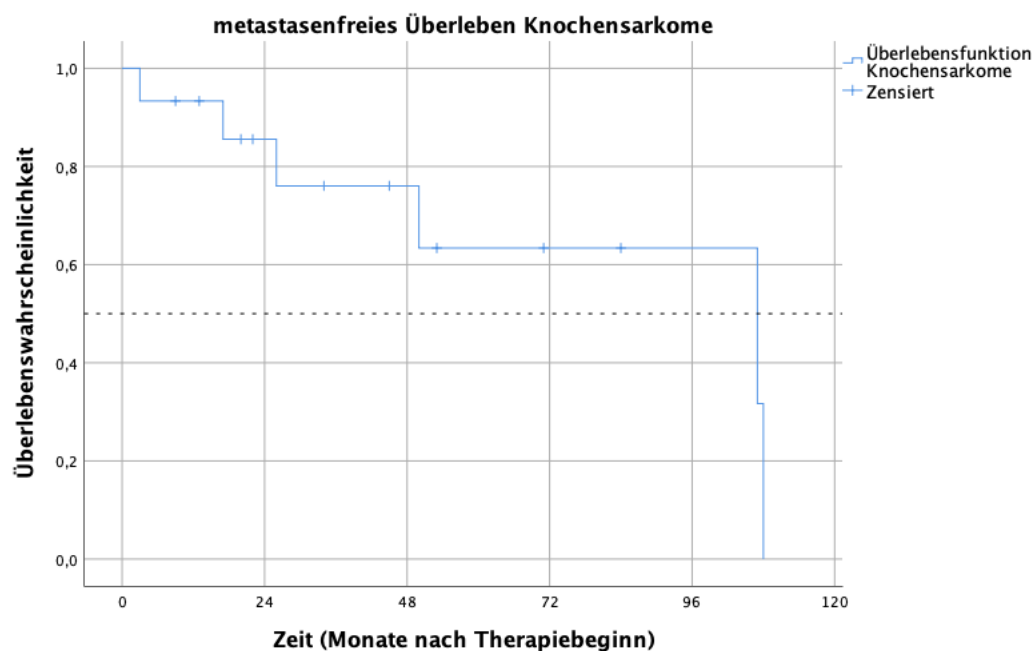


Abbildung 14: Metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei Knochensarkomen. Geschätzte metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=108$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach Therapiebeginn für $n=15$ Knochensarkompatienten.

In der Untersuchung eines Einflusses des Lokalrezidivstatus auf die metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Weichteilsarkompatienten bestanden nach Anwendung des Logrank-Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede in den metastasenfreien Überlebensraten der Patienten mit und ohne Lokalrezidiv (siehe Tabelle 5 und Abbildung 15). Dennoch zeigten Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv aufgetreten war, tendenziell auch

höhere Metastasierungsraten bzw. ein geringeres metastasenfreies Überleben, als Patienten, bei denen es nicht zum Auftreten eines Lokalrezidivs gekommen war (2-Jahres Metastasierungsrate 30% vs. 20%; 2-Jahres metastasenfreie Überlebensraten 70% vs. 80%; $p = .051$).

Tabelle 5: Metastasenfreie Überlebensraten von Weichteilsarkompatienten, abhängig vom Lokalrezidiv-Status. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile der Gruppengrößen (n) und der Metastasierungen sowie die metastasenfreien Überlebensraten (met.frei ÜL-Rate) nach Kaplan-Meier. Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Lokalrezidiv-Status durch den Logrank-Test.

	Weichteilsarkome					Logrank (p)
	n (%)	Metastasisierung (%)	1-Jahres met.frei ÜL-Rate (%)	2-Jahres met.frei ÜL-Rate (%)	3-Jahres met.frei ÜL-Rate (%)	
Lokalrezidiv						
nein	55 (73.3)	10 (18.2)	90	80	80	.051
ja	20 (26.7)	10 (50.0)	70	70	58	

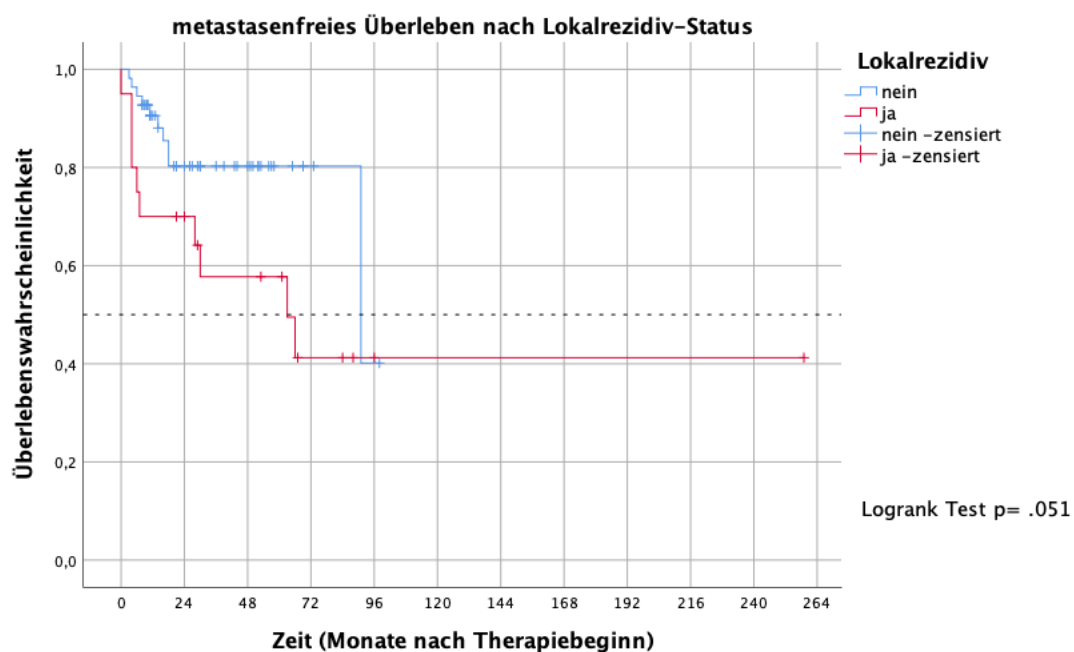


Abbildung 15: Metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lokalrezidivstatus für Weichteilsarkompatienten. Geschätzte metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=98$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach Therapiebeginn für $n=55$ Patienten ohne Lokalrezidiv und bis $t=259$ Monate für $n=20$ Patienten mit Lokalrezidiv.

Die lokalrezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten der Weichteilsarkompatienten lagen ein, zwei und drei Jahre nach Therapiebeginn bei 88%, 72% und 65%, was einer Lokalrezidivrate von 28% zwei Jahre nach Therapiebeginn entspricht (siehe Abbildung 16).

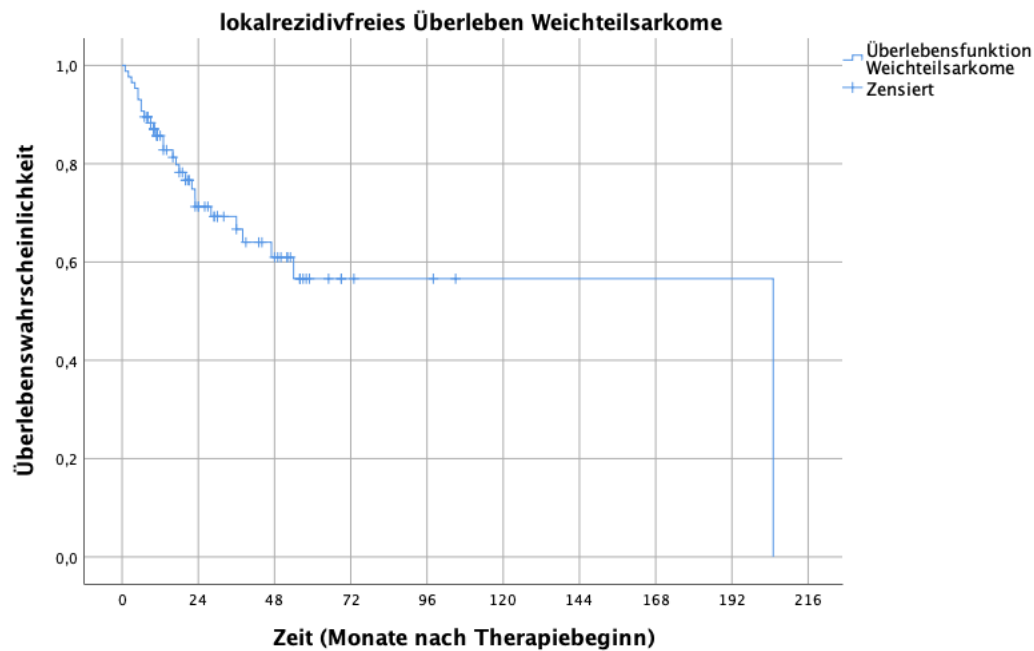


Abbildung 16: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei Weichteilsarkomen. Geschätzte lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=205$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach Therapiebeginn für $n=86$ Weichteilsarkompatienten.

In der Gruppe der Knochensarkome blieben ein Jahr nach Therapiebeginn 92% und jeweils zwei und drei Jahre nach Therapiebeginn 82% der Patienten lokalrezidivfrei. Die Lokalrezidivrate nach zwei Jahren lag dementsprechend für Knochensarkome bei 18% (siehe Abbildung 17).

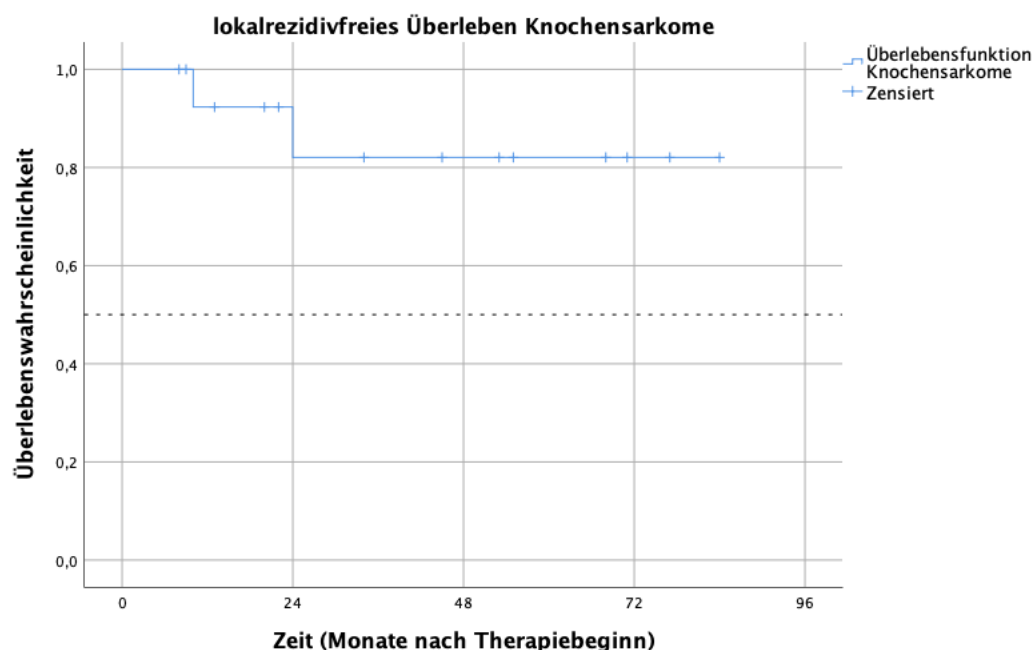


Abbildung 17: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei Knochensarkomen. Geschätzte lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=84$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach Therapiebeginn für $n=15$ Knochensarkompatienten.

3.2 Patienten- und tumorspezifische Faktoren

3.2.1 Deskriptive Statistik bei Weichteil- und Knochensarkomen

Das Patientenkollektiv der Weichteilsarkome bestand zu 42.1% ($n=40$) aus Frauen und zu 57.9% ($n=55$) aus Männern, mit einem medianen Alter von 68 Jahren (Range 16-89 Jahre) (siehe Abbildung 18).

Die Patientengruppe der Knochensarkome bestand zu 43.8% ($n=7$) aus Frauen und zu 56.3% ($n=9$) aus Männern, mit einem medianen Alter von 34 Jahren (Range 9-72 Jahre) (siehe Abbildung 18).

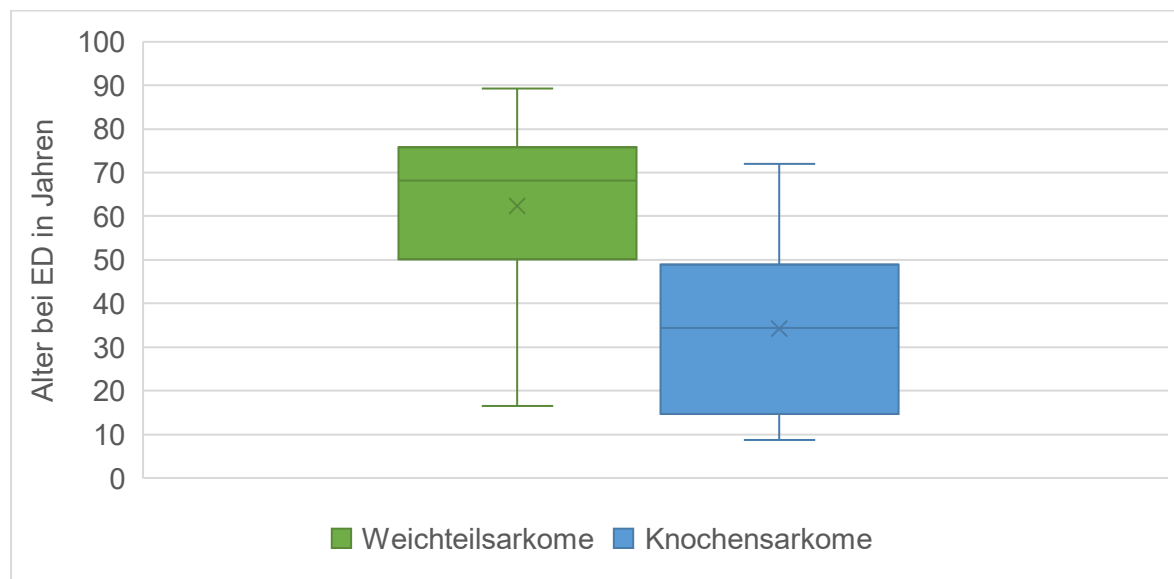


Abbildung 18: Altersverteilung von Knochen- und Weichteilsarkompatienten. Darstellung der Verteilung des Alters in Jahren bei ED von Weichteilsarkomen ($n=95$) gegenüber dem Alter von Knochensarkomen ($n=16$) als Mittelwerte, Mediane, 1. und 3. Quartil, Minimum und Maximum.

Der häufigste Weichteilsarkomsubtyp war mit 31.6% ($n=30$) das pleomorphe Sarkom, gefolgt vom Liposarkom (15.8%; $n=15$), dem malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) (13.7%; $n=13$), dem Myxofibrosarkom (9.5%; $n=9$) und dem Leiomyosarkom (8.4%; $n=8$) (siehe Abbildung 19). Das Rhabdomyosarkom und das myxoinflammatorische fibroblastische Sarkom waren mit jeweils 1% ($n=1$) am wenigsten häufig vertreten.

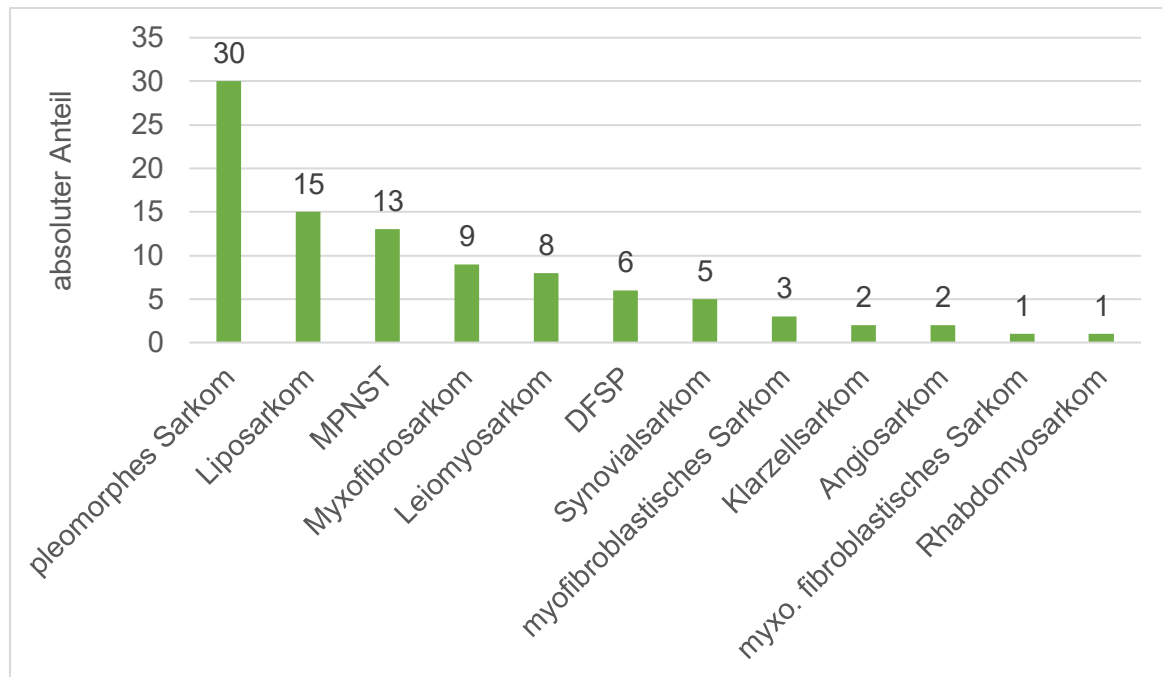


Abbildung 19: Verteilung der Weichteilsarkom-Subtypen. Darstellung des absoluten Anteils der jeweiligen Subtypen am Gesamtkollektiv der $n=95$ Weichteilsarkome. Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST), Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), myxoinflammatorisches fibroblastisches Sarkom (myxo. fibroblastisches Sarkom).

Die Gruppe der Knochensarkome setzte sich zu 43.8% ($n=7$) aus Chondrosarkomen, zu 37.5% ($n=6$) aus Osteosarkomen und zu 18.8% ($n=3$) aus Ewing Sarkomen zusammen (siehe Abbildung 20). Unter den Chondrosarkomen befanden sich zwei juxtakortikale (periostale) Chondrosarkome, ein dedifferenziertes Chondrosarkom und ein Klarzellchondrosarkom. Unter den Osteosarkomen befanden sich ein parossales Osteosarkom und drei zentrale Osteosarkome.

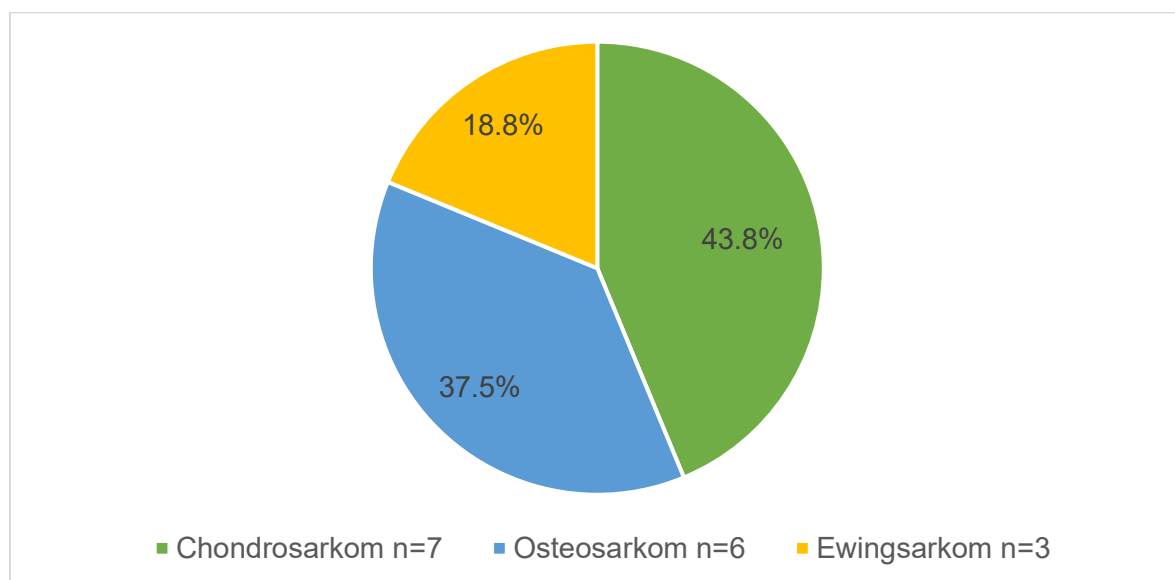


Abbildung 20: Verteilung der Knochensarkom-Subtypen. Dargestellt wird der prozentuale Anteil der jeweiligen Subtypen am Gesamtkollektiv der $n=16$ Knochensarkome.

Weichteilsarkome kamen mit 51.6% ($n=49$) vor allem an der unteren Extremität vor, wobei der Oberschenkel mit 35.8% ($n=34$) am Häufigsten betroffen war, gefolgt von Körperstamm (28.4%; $n=27$) und der oberen Extremität (17.9%; $n=17$). Der Kopf stellte mit 2.1% ($n=2$) die am Seltensten betroffene Region dar (siehe Abbildung 21).

Die untere Extremität war auch bei den Knochensarkomen mit 81.3% ($n=13$) die häufigste Lokalisation, wobei mit 68.8% ($n=11$) vor allem der Oberschenkel betroffen war. Unterarm und Kopf kamen als Lokalisation von Knochensarkomen nicht vor. (siehe Abbildung 21).

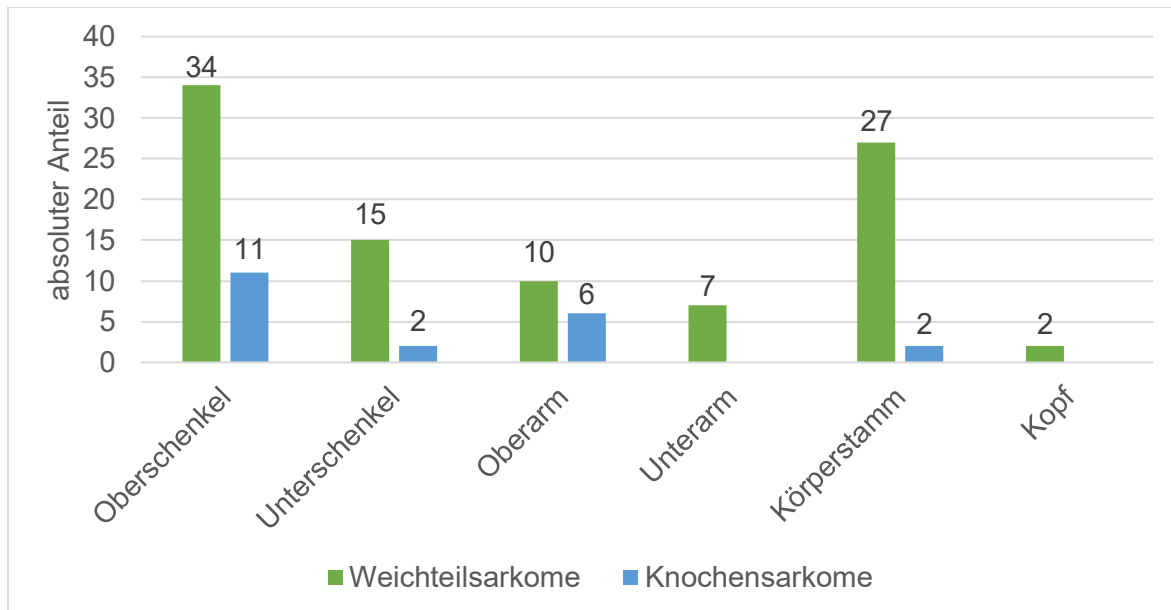


Abbildung 21: Verteilung der Tumorlokalisation bei Weichteil- und Knochensarkompatienten. Dargestellt wird der absolute Anteil der jeweiligen Tumorlokalisation am Gesamtkollektiv der $n=95$ Weichteilsarkome gegenüber dem der Knochensarkome ($n=16$).

Bei dem Großteil der Weichteilsarkome (72.6%; $n=69$) lag ein T2-Status ($>5\text{cm}$ Größe) vor. Ein T1-Status ($\leq 5\text{cm}$ Größe) bestand bei 26.3% ($n=25$). Häufiger war die tiefe, subfasziale Tumurlage (T1b/ T2b) mit 55.8% ($n=53$) gegenüber der oberflächlichen Lage (T1a/ T2a) mit 43.2% ($n=41$). Ein T2b-Status kam mit insgesamt 50.5% ($n=48$) am Häufigsten vor. In einem Fall ($n=1$; 1.1%) zeigte sich nach neoadjuvanter Chemotherapie eine vollständige Tumorrückbildung mit einem T0-Status (siehe Abbildung 22).

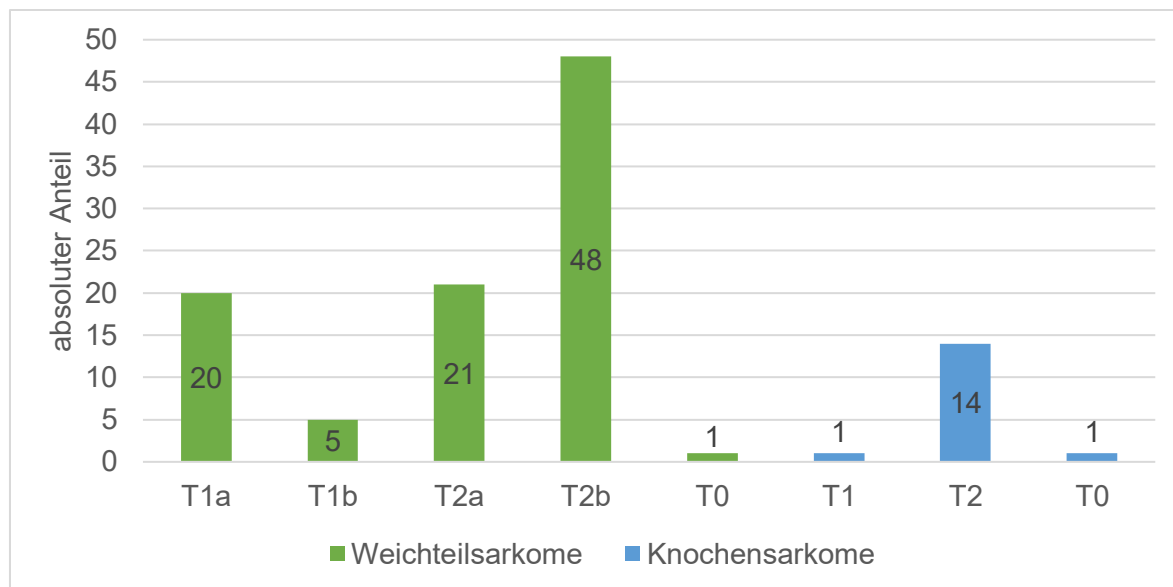


Abbildung 22: T-Status von Weichteil- und Knochensarkomen. Dargestellt wird der absolute Anteil des T-Status in der Gruppe der Weichteilsarkome ($n=95$) gegenüber der Gruppe der Knochensarkome ($n=16$).

In 87.5% ($n=14$) der Knochensarkome lag ein T2-Status vor und bei 6.3% ($n=1$) ein T1-Status. In einem Fall (6.3%) zeigte sich bei vollständiger Tumorrückbildung nach neoadjuvanter Chemotherapie ein T0-Status (siehe Abbildung 22).

Die meisten Weichteilsarkome waren G3 graduiert (45.3%; $n=43$), ein G2-Grading kam mit 25.3% ($n=24$) am seltensten vor (siehe Abbildung 23).

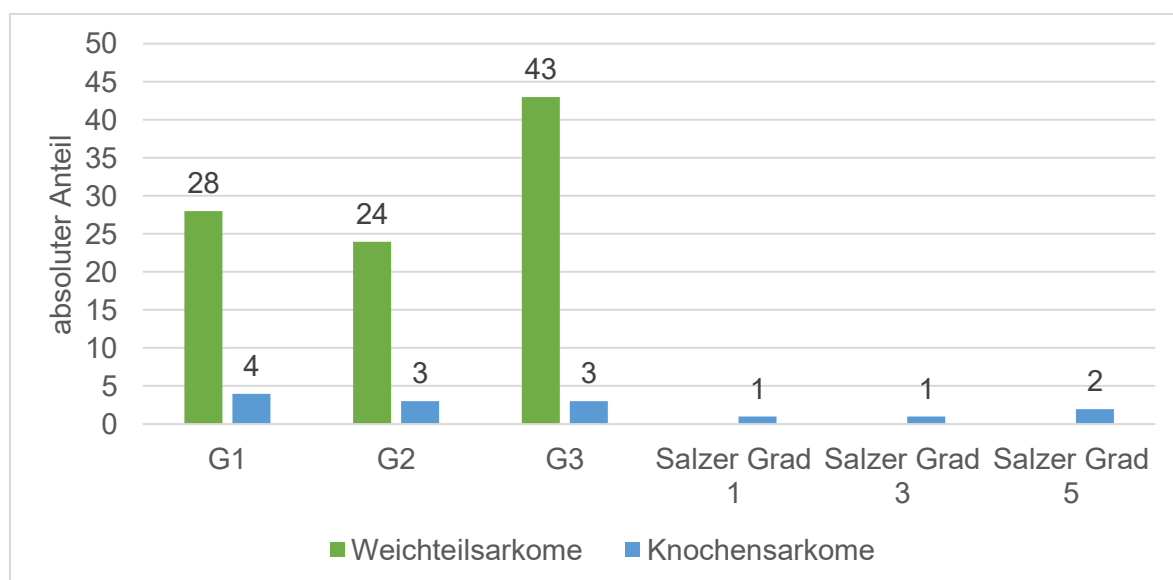


Abbildung 23: Grading von Weichteil- und Knochensarkomen. Dargestellt wird der absolute Anteil des Gradings in der Gruppe der Weichteilsarkome ($n=95$) gegenüber der Gruppe der Knochensarkome ($n=16$), sowie die Regressionsgraduierung der Knochensarkome nach Chemotherapie nach Salzer-Kuntschik.

Bei den Knochensarkomen lag am Häufigsten eine G1-Graduierung vor (25%; $n=4$), wobei G2 und G3 jeweils mit 18.8% ($n=3$) gleichhäufig vorlagen. In zwei Fällen konnte die Graduierung retrospektiv nicht eruiert werden.

In zwei Fällen bestand nach neoadjuvanter Chemotherapie ein Grad 5 nach Salzer-Kuntschik (mehr als 50% vitales Tumorgewebe) und in jeweils einem Fall lag ein Grad 1 (keine vitalen Tumorzellen) und Grad 3 (weniger als 10% vitales Tumorgewebe) nach Salzer-Kuntschik vor (siehe Abbildung 23).

3.2.2 Krankheitsspezifisches Überleben bei Weichteilsarkomen

Bei der Untersuchung eines Einflusses von patienten- und tumorspezifischen Faktoren auf das krankheitsspezifische Überleben von Weichteilsarkomen, stellten sich in der univariaten Analyse mittels Logrank-Test, die Variablen ‚Tumorgroße >5cm‘ und ‚G3-Grading‘ als signifikante negative Einflussfaktoren heraus (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Krankheitsspezifische Überlebensraten von Weichteilsarkompatienten, abhängig von patienten- und tumorspezifischen Faktoren. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile der Gruppengrößen (n) und des krankheitsspezifischen Versterbens (Tod) sowie die krankheitsspezifischen Überlebensraten (ÜL-Rate) nach Kaplan-Meier. Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von patienten- und tumorspezifischen Faktoren durch den Logrank-Test.

	Weichteilsarkome					Logrank (p)
	n (%)	Tod (%)	1-Jahres ÜL- Rate (%)	2-Jahres ÜL-Rate (%)	3-Jahres ÜL-Rate (%)	
Geschlecht						
m	55 (57.9)	16 (29.1)	87	80	74	.084
w	40 (42.1)	6 (15.0)	92	92	88	
Alter bei ED						
<70	53 (55.8)	16 (30.2)	88	83	75	.211
≥70	42 (44.2)	6 (14.3)	90	88	88	
Subtypen						
NOS ^a	30 (31.6)	10 (33.3)	83	80	80	.170
Fibroblastisch/ myofibroblastische Tumore ^b	19 (20)	1 (5.3)	100	94	94	
Liposarkom	15 (15.8)	2 (13.3)	93	93	93	
MPNST ^c	13 (13.7)	4 (30.8)	69	69	69	
Sonstige ^d	18 (19)	5 (27.8)	100	92	66	

Lokalisation						
Obere Extremität	17 (17.9)	2 (11.8)	94	50	50	
Untere Extremität	49 (51.6)	12 (24.5)	84	78	78	.458
Körperstamm	29 (30.5)	8 (27.6)	83	72	56	
Lage						
oberflächlich	41 (43.6)	6 (14.6)	92	90	90	
tief	53 (56.4)	16 (30.2)	87	82	73	.093
Tumorgröße						
≤5cm	25 (26.6)	1 (4.0)	100	95	95	
>5cm	69 (73.4)	21 (30.4)	85	82	74	.012*
Grading						
G1	28 (29.5)	2 (7.1)	96	96	96	
G2	24 (25.3)	5 (20.8)	96	91	78	.028*
G3	43 (45.3)	15 (34.9)	81	76	72	
G1 und G2						.153
G1 und G3						.010**
G2 und G3						.246

^a pleomorphes Sarkom; ^b myxoinflammatorisches fibroblastisches Sarkom, Myxofibrosarkom, Dermatofibrosarcoma protuberans, myofibroblastisches Sarkom; ^c maligne periphere Nervenscheidentumore; ^d Synovialsarkom, Klarzellsarkom, Leiomyosarkom, Angiosarkom, Rhabdomyosarkom

*signifikanter Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten bei $p < .05$

**signifikanter Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten bei $p < .017$ adjustiert nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Weichteilsarkompatienten mit einer Tumorgröße von >5cm zeigten signifikant geringere krankheitsspezifische Überlebensraten als Patienten mit einer Tumorgröße von ≤5cm (2-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate 82% vs. 95%; $p = .012$) (siehe Tabelle 6 und Abbildung 24).

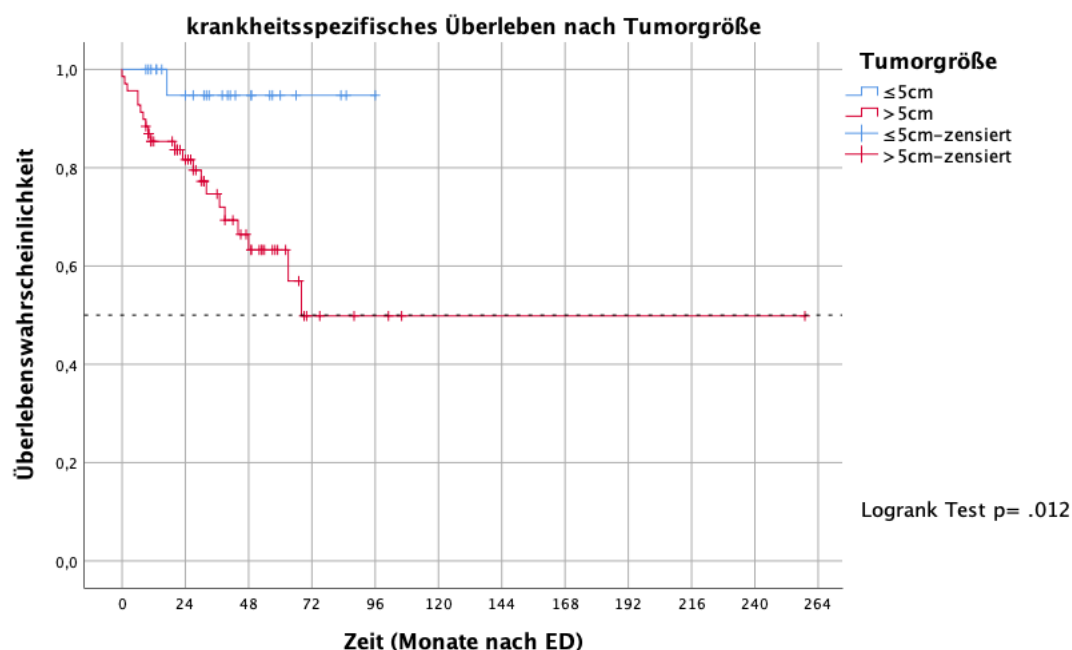


Abbildung 24: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Tumorgroße bei Weichteilsarkomen. Geschätzte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=96$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach ED für $n=25$ Patienten mit $\leq 5\text{cm}$ Tumorgroße und bis $t=259$ Monate für $n=69$ Patienten mit $>5\text{cm}$ Tumorgroße.

Je höher das Grading der Weichteilsarkome, desto geringer fielen die Überlebensraten in den entsprechenden Patientengruppen aus (2-Jahres krankheitsspezifische Überlebensraten G1 96%; G2 91%; G3 76%). Im paarweisen Vergleich wiesen Patienten mit G3-Grading signifikant geringere Überlebensraten als Patienten mit G1-Grading auf (2-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate G3 76% vs. G1 96%; $p= .010$). Die Überlebensraten zwischen den Patientengruppen mit G1- und G2-Grading sowie G2- und G3-Grading unterschieden sich nicht signifikant (2-Jahres krankheitsspezifische ÜL-Raten G1 96% vs. G2 91%; $p= .153$, G2 91% vs. G3 76%; $p= .246$) (siehe Tabelle 6 und Abbildung 25).

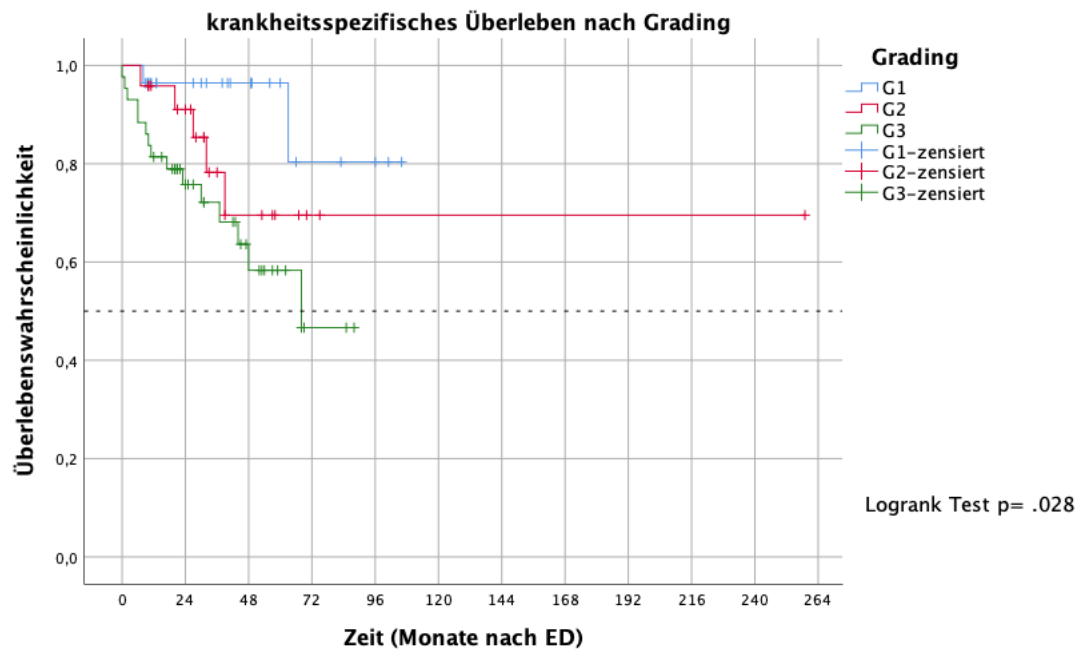


Abbildung 25: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Grading bei Weichteilsarkomen. Geschätzte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=106$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach ED für $n=28$ Patienten mit G1-Grading, bis $t=259$ Monate für $n=24$ Patienten mit G2-Grading und bis $t=88$ Monate für $n=43$ Patienten mit G3-Grading.

Für die patientenspezifischen Faktoren Geschlecht ($p= .084$) und Alter bei ED ($p= .211$) sowie für die tumorspezifischen Faktoren Subtypen ($p= .170$), Lokalisation bezogen auf die Körperstelle ($p= .458$) und Lage bezogen auf die Faszie ($p= .093$), konnten keine signifikanten Einflüsse auf das krankheitsspezifische Überleben beobachtet werden (siehe Tabelle 6).

3.2.3 Rezidivfreies Überleben bei Weichteilsarkomen

Bei Betrachtung der patienten- und tumorspezifischen Faktoren in der univariaten Analyse, zeigte das Alter bei ED und das Grading einen signifikanten Einfluss auf das metastasenfreie Überleben. Auf das lokalrezidivfreie Überleben konnte hingegen bei keinem der patienten- und tumorspezifischen Faktoren ein signifikanter Einfluss beobachtet werden (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8).

Tabelle 7: Metastasenfreie Überlebensraten von Weichteilsarkompatienten, abhängig von patienten- und tumorspezifischen Faktoren. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile der Gruppengrößen (*n*) und der Metastasierungen sowie die metastasenfreien Überlebensraten (met.frei ÜL-Rate) nach Kaplan-Meier. Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von patienten- und tumorspezifischen Faktoren durch den Logrank-Test.

	Weichteilsarkome					
	<i>n</i> (%)	<i>Metasta- sierung</i> (%)	<i>1-Jahres met.frei ÜL-Rate</i> (%)	<i>2-Jahres met.frei ÜL-Rate</i> (%)	<i>3-Jahres met.frei ÜL-Rate</i> (%)	<i>Logrank</i> (<i>p</i>)
Geschlecht						
m	44 (57.9)	13 (29.5)	79	75	71	.507
w	32 (42.1)	8 (25.0)	91	79	74	
Alter bei ED						
<70	44 (57.9)	17 (38.6)	78	66	63	.028*
≥70	32 (42.1)	4 (12.5)	91	91	84	
Subtypen						
NOS ^a	23 (30.3)	10 (43.5)	73	68	61	.105
Fibroblastisch/ myofibroblastische Tumore ^b	15 (19.7)	1 (6.7)	93	93	93	
Liposarkom	14 (18.4)	2 (14.3)	100	100	88	
MPNST ^c	10 (13.2)	3 (30.0)	80	69	69	
Sonstige ^d	14 (18.4)	5 (35.7)	77	58	58	
Lokalisation						
Obere Extremität	14 (18.4)	1 (7.1)	93	93	93	.171
Untere Extremität	42 (55.3)	15 (35.7)	82	74	65	
Körperstamm	20 (26.3)	5 (25.0)	80	73	73	
Lage						
oberflächlich	34 (45.3)	7 (20.6)	88	84	79	.188
tief	41 (54.7)	13 (31.7)	80	70	66	
Tumorgroße						
≤5cm	20 (26.7)	2 (10.0)	90	90	90	.075
>5cm	55 (73.3)	18 (32.7)	81	72	66	

Grading						
G1	24 (31.6)	2 (8.3)	100	100	92	
G2	19 (25.0)	4 (21.1)	89	83	73	.006*
G3	33 (43.4)	15 (45.5)	70	60	60	
G1 und G2						.210
G1 und G3						.002**
G2 und G3						.117

^a pleomorphes Sarkom; ^b myxoinflammatorisches fibroblastisches Sarkom, Myxofibrosarkom, Dermatofibrosarcoma protuberans, myofibroblastisches Sarkom; ^c maligne periphere Nervenscheidentumore; ^d Synovialsarkom, Klarzellsarkom, Leiomyosarkom, Angiosarkom, Rhabdomyosarkom

*signifikanter Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten bei $p < .05$

**signifikanter Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten bei $p < .017$ adjustiert nach Bonferroni-Holm-Korrektur

Bei Patienten, die bei ED des Weichteilsarkoms jünger als siebenzig Jahre alt waren, konnte eine signifikant höhere Metastasierungsrate beobachtet werden als bei Patienten, die zum Zeitpunkt der ED siebenzig Jahre oder älter waren (2-Jahres Metastasierungsrate 34% vs. 9%; 2-Jahres metastasenfreie ÜL-Rate 66% vs. 91%; $p = .028$) (siehe Tabelle 7 und Abbildung 26).

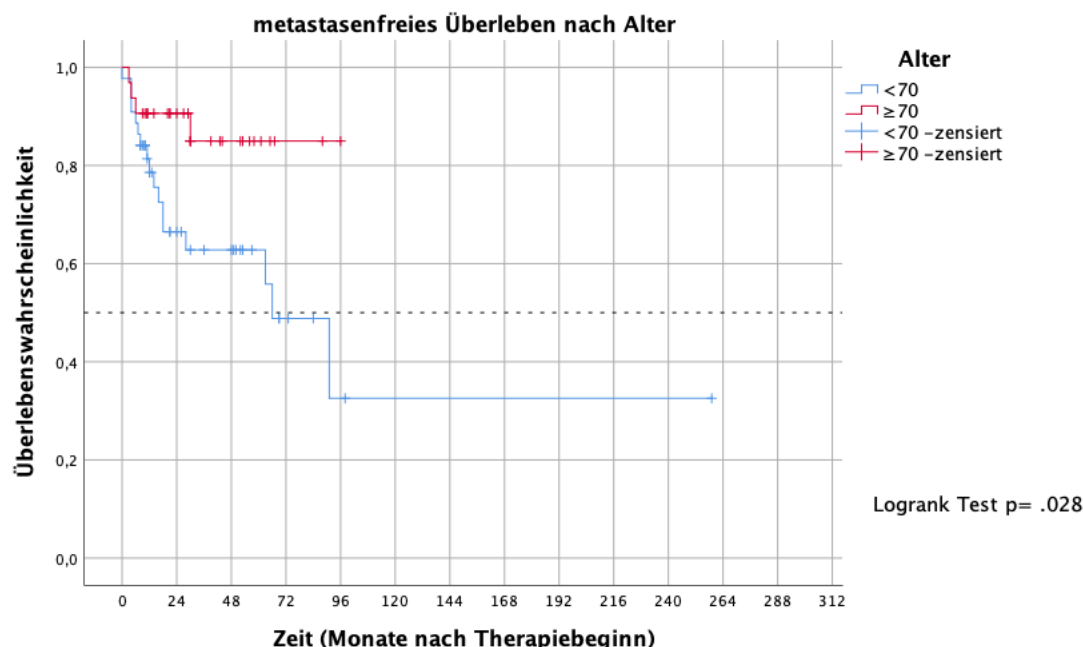


Abbildung 26: Metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Alter bei ED für Weichteilsarkompatienten. Geschätzte metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=259$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach Therapiebeginn für $n=44$ Patienten <70 Jahren und bis $t=96$ Monate für $n=32$ Patienten ≥ 70 Jahren.

Im paarweisen Vergleich waren die metastasenfreien Überlebensraten der Weichteilsarkompatienten mit G3-Grading signifikant geringer als die der Patienten mit G1-Grading (2-Jahres metastasenfreie ÜL-Rate 60% vs. 100%; $p = .002$) (siehe Tabelle 7 und Abbildung 27). Zwischen den Gruppen mit G1- und G2-Grading (2-Jahres metastasenfreie ÜL-Rate 100% vs. 83%; $p = .210$) und G2- und G3-Grading (2-Jahres metastasenfreie ÜL-Rate 83% vs. 60%; $p = .117$) konnte kein signifikanter Unterschied im metastasenfreien Überleben festgestellt werden.

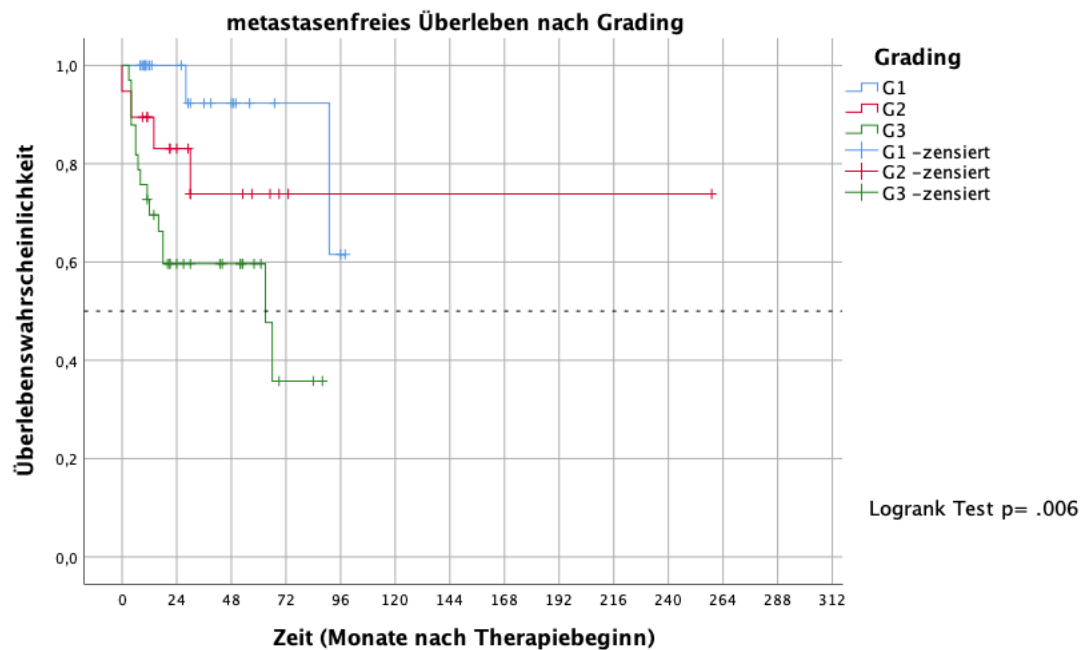


Abbildung 27: Metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Grading bei Weichteilsarkomen. Geschätzte metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=98$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach Therapiebeginn für $n=24$ Patienten mit G1-Grading, bis $t=259$ Monate für $n=19$ Patienten mit G2-Grading und bis $t=88$ Monate für $n=33$ Patienten mit G3-Grading.

Keine signifikanten Einflüsse auf das metastasenfreie und das lokalrezidivfreie Überleben zeigten sich für den patientenspezifischen Faktor Geschlecht ($p = .507$; $p = .236$) sowie für die tumorspezifischen Faktoren Subtypen ($p = .105$; $p = .199$), Lokalisation bezogen auf die Körperstelle ($p = .171$; $p = .426$), Lage bezogen auf die Faszie ($p = .188$; $p = .512$) und Tumorgroße ($p = .075$; $p = .328$) (siehe Tabelle 7 und Tabelle 8).

Das Alter bei ED ($p = .544$) und das Grading ($p = .410$) blieben, trotz signifikantem Einfluss auf das metastasenfreie Überleben, ohne signifikanten Einfluss auf die lokalrezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Lokalrezidivfreie Überlebensraten von Weichteilsarkompatienten, abhängig von patienten- und tumorspezifischen Faktoren. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile der Gruppengrößen (*n*) und der Lokalrezidive sowie die lokalrezidivfreien Überlebensraten (lokalrez.frei ÜL-Rate) nach Kaplan-Meier. Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von patienten- und tumorspezifischen Faktoren durch den Logrank-Test.

	Weichteilsarkome					
	<i>n</i> (%)	<i>Lokal- rezidiv</i> (%)	<i>1-Jahres lokalrez.frei ÜL-Rate</i> (%)	<i>2-Jahres lokalrez.frei ÜL-Rate</i> (%)	<i>3-Jahres lokalrez.frei ÜL-Rate</i> (%)	<i>Logrank (p)</i>
Geschlecht						
m	51 (59.3)	17 (33.3)	82	69	60	.236
w	35 (40.7)	10 (28.6)	91	74	74	
Alter bei ED						
<70	49 (57.0)	15 (30.6)	87	73	70	.544
≥70	37 (43.0)	12 (32.4)	84	67	60	
Subtypen						
NOS ^a	24 (27.9)	9 (37.5)	83	58	58	.199
Fibroblastische/ myofibroblastische Tumore ^b	18 (20.9)	4 (22.2)	94	80	71	
Liposarkom	14 (16.3)	3 (21.4)	93	93	93	
MPNST ^c	13 (15.1)	6 (46.2)	61	61	61	
Sonstige ^d	17 (19.8)	5 (29.4)	94	69	59	
Lokalisation						
Obere Extremität	17 (19.8)	6 (35.3)	94	50	50	.426
Untere Extremität	45 (52.3)	11 (24.4)	84	78	78	
Körperstamm	24 (27.9)	10 (41.7)	83	72	56	
Lage						
oberflächlich	37 (43.5)	10 (27.0)	92	73	67	.512
tief	48 (56.5)	16 (33.3)	80	69	65	
Tumorgroße						
≤5cm	23 (27.1)	5 (21.7)	96	78	78	.328
>5cm	62 (72.9)	21 (33.9)	82	68	61	

Grading						
G1	26 (30.2)	5 (19.2)	96	84	84	
G2	23 (26.7)	10 (43.5)	82	61	52	.410
G3	37 (43.0)	12 (32.4)	81	71	65	

^a pleomorphes Sarkom; ^b myxoinflammatorisches fibroblastisches Sarkom, Myxofibrosarkom, Dermatofibrosarcoma protuberans, myofibroblastisches Sarkom; ^c maligne periphere Nervenscheidentumore; ^d Synovialsarkom, Klarzellsarkom, Leiomyosarkom, Angiosarkom, Rhabdomyosarkom

3.2.4 Cox-Regression krankheitsspezifisches Überleben

Es erfolgte eine multivariable Analyse mittels Cox-Regression für die Faktoren ‚Tumorgroße‘ und ‚Grading‘, die im Logrank-Test einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben gezeigt hatten. Das Grading zeigte sich auch nach der multivariablen Analyse als signifikanter Einflussfaktor auf das krankheitsspezifische Überleben ($p = .045$), wobei das Hazard Ratio mit der Erhöhung des Gratings um eine Stufe um das 1.99-fache anstieg (95% CI [1.02, 3.88]; $SE = 0.34$) (siehe Tabelle 9). Ein Hazard Ratio von 5.68 (95% CI [0.75, 43.06]; $SE = 1.03$) deutet daraufhin, dass auch die Tumorgroße von >5cm einen klinisch relevanten Risikofaktor darstellen könnte, auch wenn nur eine Tendenz und kein signifikanter Einfluss der Tumorgroße auf das krankheitsspezifische Überleben beobachtet werden konnte ($p = .093$) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der Cox-Regression für das krankheitsspezifische Überleben von Weichteilsarkompatienten. Angegeben ist das Hazard Ratio, dessen 95%-Konfidenzintervall und der p -Wert des Wald-Tests, für die Einflussfaktoren Tumorgroße und Grading.

Einflussfaktoren	krankheitsspezifisches Überleben		
	<i>Hazard Ratio</i>	<i>95%-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio</i>	<i>p-Wert</i>
Tumorgroße (>5cm)	5.68	0.75-43.06	.093
Grading (G1/ G2/ G3)	1.99	1.02-3.88	.045*

*signifikanter Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben bei $p < .05$

3.2.5 Cox-Regression metastasenfreies Überleben

Die Variablen ‚Alter bei ED‘ und ‚Grading‘, die im Logrank-Test einen signifikanten Einfluss auf das metastasenfreie Überleben gezeigt hatten, wurden im Folgenden in der Cox-Regression betrachtet. Sowohl das Alter als auch das Grading stellten sich als signifikante Einflussfaktoren auf das metastasenfreie Überleben dar (siehe Tabelle 10). Patienten, die bei ED jünger als 70 Jahre alt waren, hatten in unserer Untersuchung ein 3.09-fach erhöhtes Risiko eine Metastasierung zu entwickeln (95% CI [1.03, 9.26]; $SE = 0.56$; $p = .044$). Außerdem

stieg mit jeder Erhöhung des Gratings um eine Stufe, das Risiko einer Metastasierung um das 2.65-fache an (95% CI [1.33, 5.27]; $SE= 0.35$; $p= .006$).

Tabelle 10: Ergebnisse der Cox-Regression für das metastasenfreie Überleben von Weichteilsarkompatienten. Angegeben ist das Hazard Ratio, dessen 95%-Konfidenzintervall und der p -Wert des Wald-Tests, für die Einflussfaktoren Alter bei ED und Grading.

Einflussfaktoren	metastasenfreies Überleben		
	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio	p -Wert
Alter (<70)	3.09	1.03-9.26	.044*
Grading (G1/ G2/ G3)	2.65	1.33-5.27	.006*

*signifikanter Einfluss auf das metastasenfreie Überleben bei $p < .05$

3.3 Behandlungsspezifische Faktoren

3.3.1 Deskriptive Statistik bei Weichteil- und Knochensarkomen

Eine extremitätenerhaltende Operation konnte bei Weichteilsarkompatienten zu 96.8% ($n=92$) durchgeführt werden und zu 3.2% ($n=3$) musste, in einer Rezidiv- oder Palliativsituation, eine Amputation erfolgen, wobei dann in allen Fällen die untere Extremität betroffen war (Abbildung 28). Bei Extremitätenerhalt wurde in 45.3% ($n=43$) ein primärer Wundverschluss nach weiter Resektion durchgeführt und in 43.2% ($n=41$) war eine Defektdeckung durch eine Lappenplastik oder Spalthauttransplantation notwendig. Funktionelle Strukturen, wie Nerven oder ein gesamter Muskel von Ansatz bis Ursprung, mussten nur selten reseziert werden (7.4%; $n=7$), wobei motorische Ersatzplastiken zur Verbesserung funktioneller Ergebnisse eingesetzt wurden (2.2%; $n=2$). Bei einem Synovialsarkom wurde eine Tumorprothese nach Knochenresektion eingesetzt.

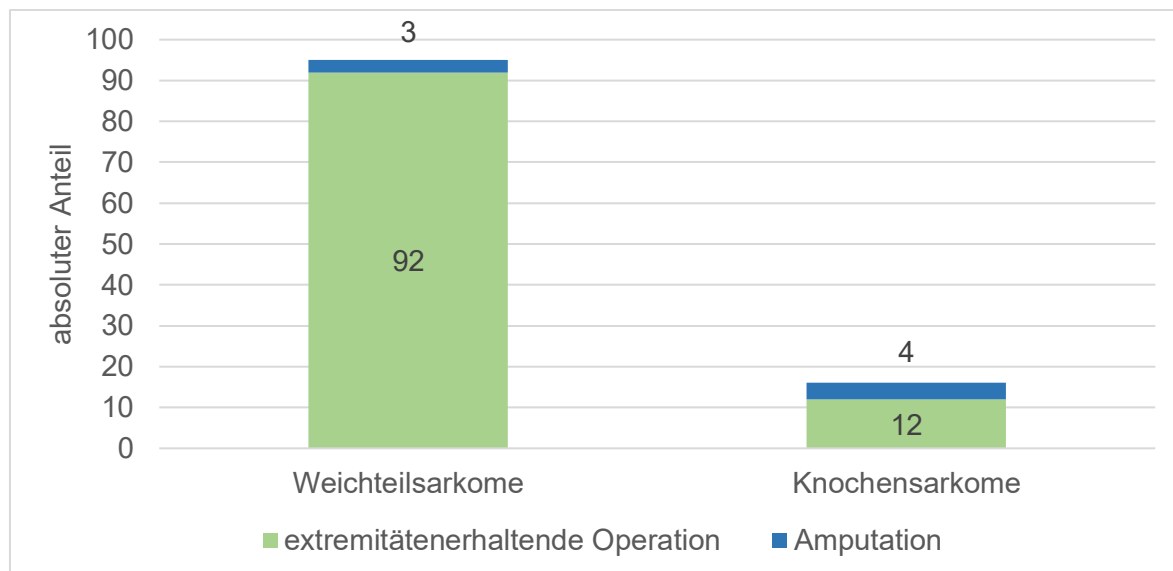


Abbildung 28: Chirurgische Therapie von Weichteil- und Knochensarkomen. Dargestellt wird der absolute Anteil an extremitätenerhaltenden Operationen und Amputationen in der Gruppe der Weichteilsarkome ($n=95$) gegenüber der Gruppe der Knochensarkome ($n=16$).

Bei Knochensarkompatienten konnte in 75% ($n=12$) eine extremitätenerhaltende Operation durchgeführt werden, in 25% ($n=4$) erfolgte eine Amputation, wobei alle den Oberschenkelbereich betrafen (siehe Abbildung 28). Zum Extremitätenerhalt erfolgte in 50% ($n=8$) der Knochenersatz durch eine Tumorprothese und in 18.8% ($n=3$) kam eine Osteosynthese zur Anwendung. In einem Fall (6.3%; $n=1$) erfolgte eine Teilresektion des Os iliums.

Eine externe Voroperation bestand bei 45.3% ($n=43$) der ins UKSH Kiel zugewiesenen Weichteilsarkompatienten und es erfolgte im UKSH Kiel eine onkologiegerechte Nachresektion, aufgrund eines ‚knappen‘ R0-Status, eines R1-/ R2-Status oder nach

ungeplanter, nicht onkologiegerecht durchgeführter erster Operation. Letztere kam bei 31.6% ($n=30$) der Weichteilsarkompatienten vor und erfolgte unter Annahme eines benignen Geschehens, wobei die Verdachtsdiagnosen von Lipom, Atherom, Hämatom, Bursitis, Basaliom, Schwannom, Gangliom und Keloidwucherung bis hin zur Skrotalhernie reichten (siehe Abbildung 29). Bei 13 Patienten (10.5%) konnte retrospektiv nicht geklärt werden, ob die erste Operation onkologiegerecht durchgeführt wurde.

Wenn die erste Operation bei Weichteilsarkomen geplant und onkologiegerecht durchgeführt wurde, waren durchschnittlich 1.4 Operationen (1-4 Operationen) nötig, wohingegen 2.3 Operationen (1-5 Operationen) nötig wurden, wenn die erste Operation ungeplant und nicht onkologiegerecht durchgeführt wurde. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Test signifikant ($z=-5.414$; $p < .001$).

Ein Patient (6.3%; $n=1$) der zugewiesenen Knochensarkompatienten war bereits extern voroperiert und stellte sich mit einem R1-Status zur Nachresektion im UKSH Kiel vor, wobei die Operation unter Annahme eines benignen Geschehens (Hämatom) erfolgte (siehe Abbildung 29).

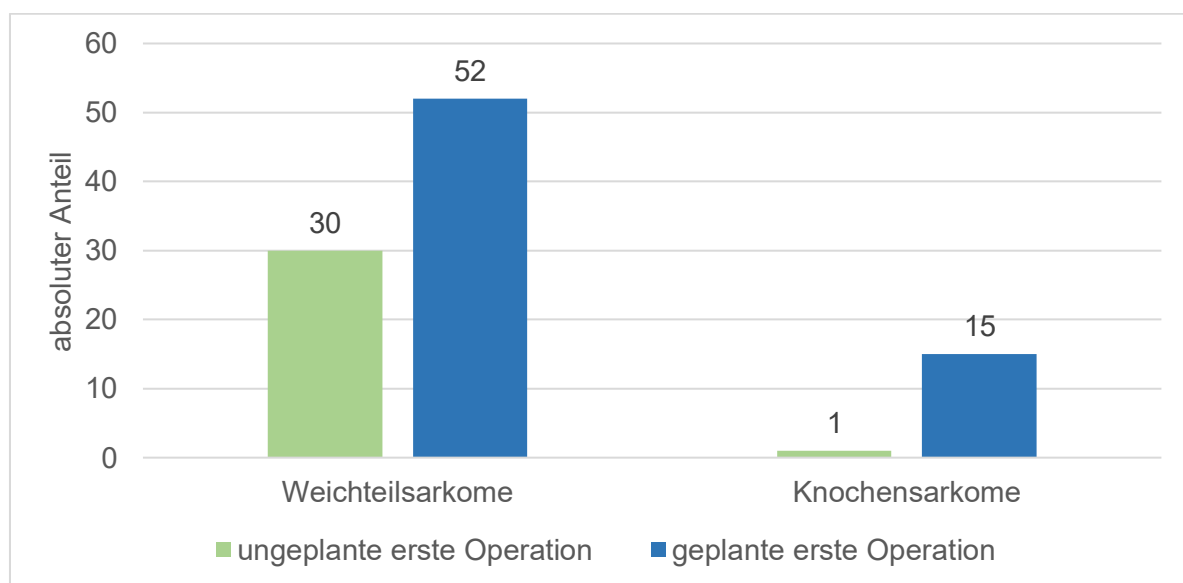


Abbildung 29: Art der ersten Operation von Weichteil- und Knochensarkomen. Dargestellt wird der absolute Anteil von ungeplanter und geplanter erster Operation, in der Gruppe der Weichteilsarkome ($n=95$) gegenüber der Gruppe der Knochensarkome ($n=16$).

In 90.5% ($n=86$) konnte nach Operation im UKSH Kiel ein R0-Status bei Weichteilsarkompatienten erreicht werden. In den sieben Fällen (7.4%) einer endgültigen R1- und den zwei Fällen (2.1%) einer endgültigen R2-Situation, wurde eine erneute Operation entweder abgelehnt, bestand eine palliative Situation oder konnte aufgrund der anatomischen Verhältnisse (Becken) keine Nachresektion mehr erfolgen (siehe Abbildung 30).

Bei 87.5% ($n=14$) der im UKSH Kiel operierten Knochensarkompatienten konnte eine R0-Resektion erfolgen (siehe Abbildung 30). Zwei endgültige R1-Situationen (12.5%) bestanden nach Hemipelvektomie bei Infiltration des Os iliums durch ein Chondrosarkom.

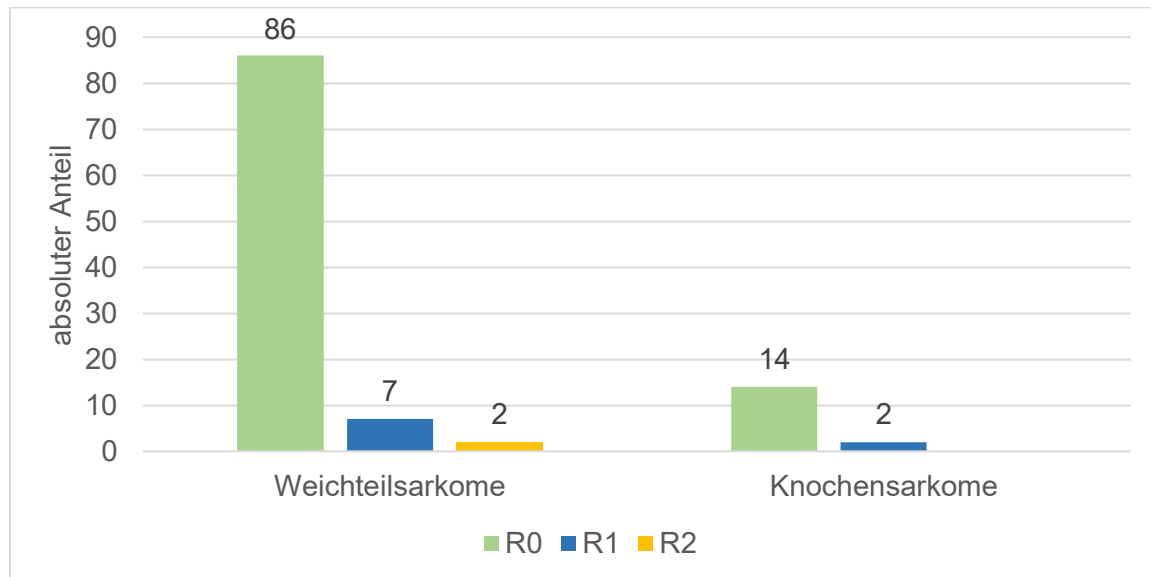


Abbildung 30: R-Status von Weichteil- und Knochensarkomen. Dargestellt wird der absolute Anteil des jeweiligen endgültigen R-Status nach Operation im UKSH Kiel, in der Gruppe der Weichteilsarkome ($n=95$) gegenüber der Gruppe der Knochensarkome ($n=16$).

Im Falle einer R0-Resektion bei Weichteilsarkomen betrugen die minimalen Resektionsabstände des Tumors zum Resektionsrand in 32.6% ($n=28$) ≤ 1 mm und in 24.4% ($n=21$) > 1 mm, wobei die Abstände von < 1 mm bis 25mm reichten (siehe Abbildung 31). In 37.2% ($n=32$) zeigte sich, aufgrund einer Nachresektion eines ‚knappen‘ R0-Status oder nach neoadjuvanter Chemotherapie, ein tumorfreies Resektat und in 5.8% ($n=5$) konnte der Sicherheitsabstand nicht eruiert werden.

Bei einer R0-Resektion von Knochensarkomen wurden minimale Resektionsabstände von 1mm bis 100mm erreicht, wobei sie in 42.9% ($n=6$) > 1 mm und in 7.1% ($n=1$) ≤ 1 mm betrugen (siehe Abbildung 31). Bei 28.6% ($n=4$) war es zu einem tumorfreien Resektat bei Nachresektion einer ‚knappen‘ R0-Situation oder nach neoadjuvanter Chemotherapie gekommen und in 21.4% ($n=3$) konnte der Sicherheitsabstand nicht eruiert werden.

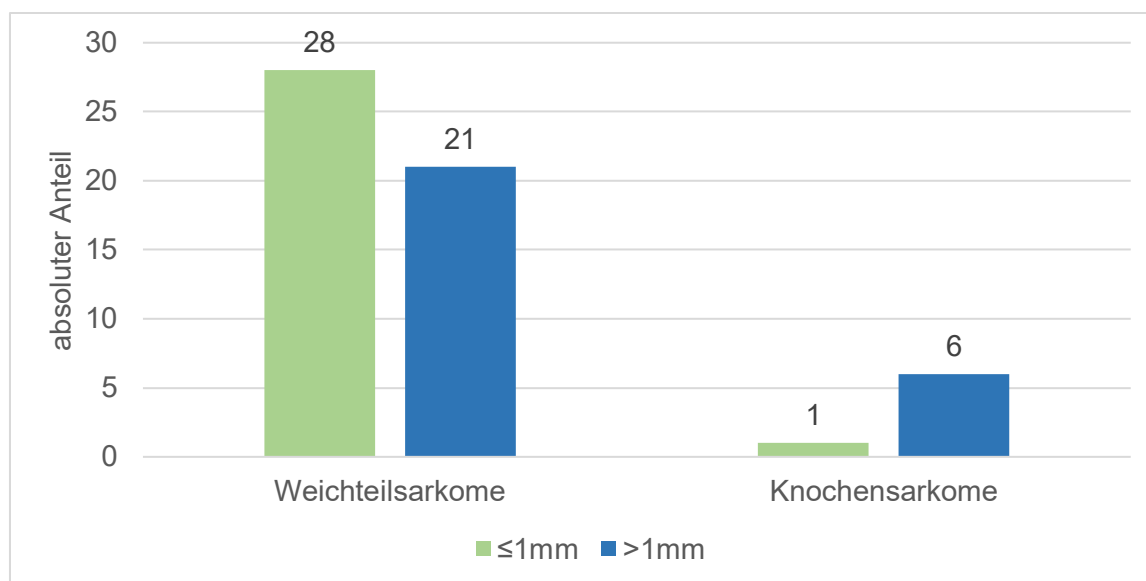


Abbildung 31: Abstände Tumor zum Resektionsrand bei R0-Resektion von Weichteil- und Knochensarkomen. Dargestellt wird die Verteilung der Resektionsabstände bei R0-Resektion, vom Tumor zum Resektionsrand in Millimetern, als absoluter Anteil in der Gruppe der Weichteilsarkome ($n=95$) gegenüber der Gruppe der Knochensarkome ($n=16$).

Neben der chirurgischen Resektion erhielten 12.6% ($n=12$) der Weichteilsarkompatienten eine neoadjuvante und 48.4% ($n=46$) eine adjuvante Therapie (siehe Tabelle 11). Die Radiochemotherapie stellte mit 9.5% ($n=9$) die häufigste neoadjuvante Therapie dar. Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgte in zwei Fällen bei primärer Metastasierung. Alle neoadjuvant behandelten Weichteilsarkome waren G3-graduiert und in 91.6% ($n=11$) lag ein T2b Stadium vor. Es konnte bei allen neoadjuvant behandelten Patienten eine R0 Resektion erfolgen. Als häufigste adjuvante Therapie erfolgte in 45.3% ($n=43$) eine Radiotherapie (siehe Tabelle 11). Eine Radiochemotherapie wurde im adjuvanten Setting in 2.1% ($n=2$) bei Patienten mit Risikokonstellation (G3-Graduierung, Z.n. mehreren Rezidiven, nuchale Tumorlokalisation) durchgeführt. In einem Fall erfolgte eine adjuvante Chemotherapie, bei Z.n. nicht onkologiegerechter externer Voroperation und G3-Grading.

Im Falle der Knochensarkome wurden 62.5% ($n=10$) der Patienten mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vorbehandelt ($n=6$ Osteosarkome, $n=3$ Ewing-Sarkome und $n=1$ Chondrosarkom) (siehe Tabelle 11). Bei den sechs Patienten (37.5%) ohne eine neoadjuvante Chemotherapie handelte es sich um niedrigmaligne Chondrosarkome. Eine adjuvante Therapie erhielten 75% ($n=12$) der Knochensarkompatienten, wobei diese am Häufigsten als adjuvante Chemotherapie erfolgte (43.8%; $n=7$).

Tabelle 11: Multimodale Therapie bei Weichteil- und Knochensarkomen.

Angegeben werden die tatsächlichen und prozentualen Anteile an Therapien im adjuvanten und neoadjuvanten Setting von Weichteil- gegenüber Knochensarkomen.

		Weichteilsarkome (n=95)	Knochensarkome (n=16)
Neoadjuvante Therapie	Radiotherapie	1 (1.0)	0 (0)
	Chemotherapie	2 (2.1)	10 (62.5)
	Radiochemotherapie	9 (9.5)	0 (0)
	keine	83 (87.4)	6 (37.5)
Adjuvante Therapie	Radiotherapie	43 (45.3)	4 (25.0)
	Chemotherapie	1 (1.0)	7 (43.8)
	Radiochemotherapie	2 (2.1)	1 (6.3)
	keine	49 (51.6)	4 (25.0)

3.3.2 Krankheitsspezifisches Überleben bei Weichteilsarkomen

Es konnten keine behandlungsspezifischen Faktoren identifiziert werden, die einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben hatten (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Krankheitsspezifische Überlebensraten von Weichteilsarkompatienten, abhängig von behandlungsspezifischen Faktoren. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile der Gruppengrößen (*n*) und des krankheitsspezifischen Versterbens (Tod) sowie die krankheitsspezifischen Überlebensraten (ÜL-Rate) nach Kaplan-Meier. Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von behandlungsspezifischen Faktoren durch den Logrank-Test.

	Weichteilsarkome					
	<i>n (%)</i>	<i>Tod (%)</i>	<i>1-Jahres ÜL- Rate (%)</i>	<i>2-Jahres ÜL-Rate (%)</i>	<i>3-Jahres ÜL-Rate (%)</i>	<i>Logrank (p)</i>
Art 1. OP						
geplant	52 (63.4)	11 (21.2)	88	86	76	.869
ungeplant	30 (36.6)	7 (23.3)	90	82	82	
R-Status						
R0	86 (90.5)	18 (20.9)	93	89	83	.070
R1/R2	9 (9.5)	4 (44.4)	55	55	55	
Abstände						
≤1mm	28 (57.1)	7 (25.0)	93	93	79	.112
>1mm	21 (42.9)	2 (9.5)	100	100	93	
Neoadjuvante Therapie						
nein	83 (87.4)	16 (19.3)	90	86	86	.084
ja	12 (12.6)	6 (50.0)	83	83	54	

Adjuvante Therapie

nein	49 (51.6)	12 (24.5)	87	83	74	.727
ja	46 (48.4)	10 (21.7)	91	89	89	

Im Falle einer ungeplanten, nicht onkologiegerechten ersten Operation, ließ sich keine signifikante Verschlechterung des Überlebens beobachten. So zeigten Patienten mit einer ungeplanten, nicht onkologiegerechten ersten Operation und Patienten mit einer geplanten, onkologiegerechten ersten Operation keinen signifikanten Unterschied in den Überlebenswahrscheinlichkeiten (2-Jahres ÜL-Rate 82% vs. 86%; $p = .869$) (siehe Tabelle 12 und Abbildung 32).

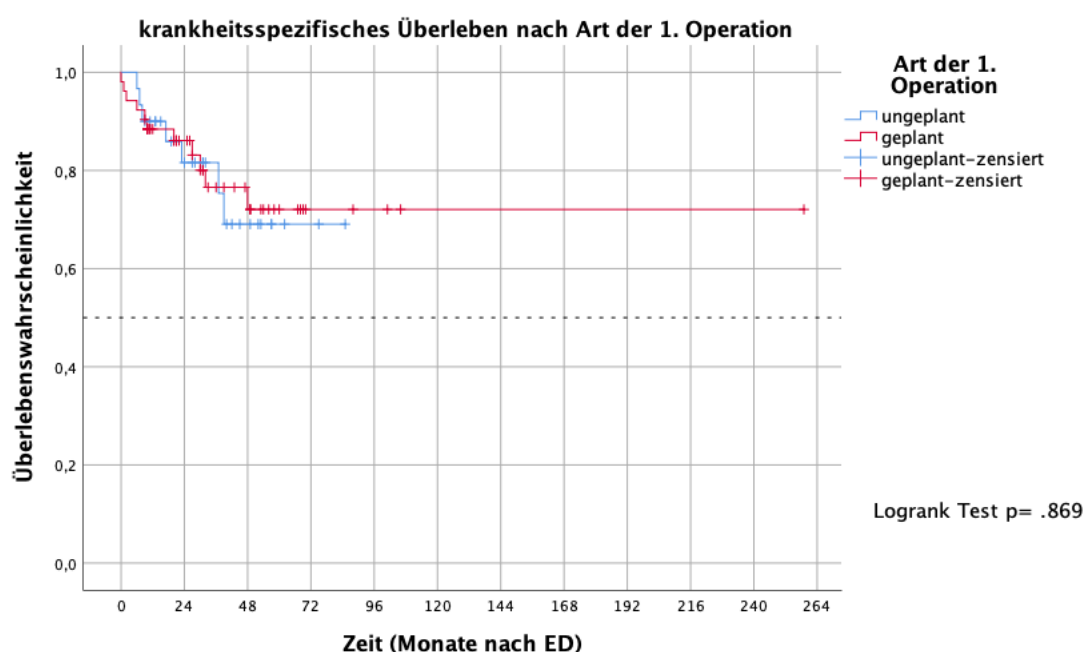


Abbildung 32: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Art der 1. Operation bei Weichteilsarkomen. Geschätzte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=85$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach ED für $n=30$ Patienten nach ungeplanter und bis $t=259$ Monate für $n=52$ Patienten nach geplanter Operation.

Ein endgültiger R1/ R2-Status und ein Sicherheitsabstand von $\leq 1\text{mm}$ vom Tumor zum Resektionsrand im Falle einer R0-Resektion blieb ebenfalls ohne signifikante Prognoseverschlechterung, bezogen auf das krankheitsspezifische Überleben (siehe Tabelle 12).

Obwohl keine statistische Signifikanz erreicht wurde, konnte dennoch eine tendenziell geringere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patientengruppe, die eine R1/ R2-Resektion erhalten hatten, verglichen zur Patientengruppe bei der eine R0-Resektion erfolgt war, beobachtet werden (2-Jahres ÜL-Rate 55% vs. 89%; $p = .070$) (siehe Tabelle 12).

Auch Patienten bei denen die Abstände von Tumor zum Resektionsrand $\leq 1\text{mm}$ betrugen, wiesen tendenziell geringere Überlebensraten als diejenigen mit Resektionsabständen von $>1\text{mm}$ auf, ohne jedoch einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische Überleben zu zeigen (2-Jahres ÜL-Rate 93% vs. 100%; $p = .112$) (siehe Tabelle 12 und Abbildung 33). Eine neoadjuvante Therapie und eine adjuvante Therapie beeinflussten das krankheitsspezifische Überleben ebenfalls nicht signifikant (siehe Tabelle 12).

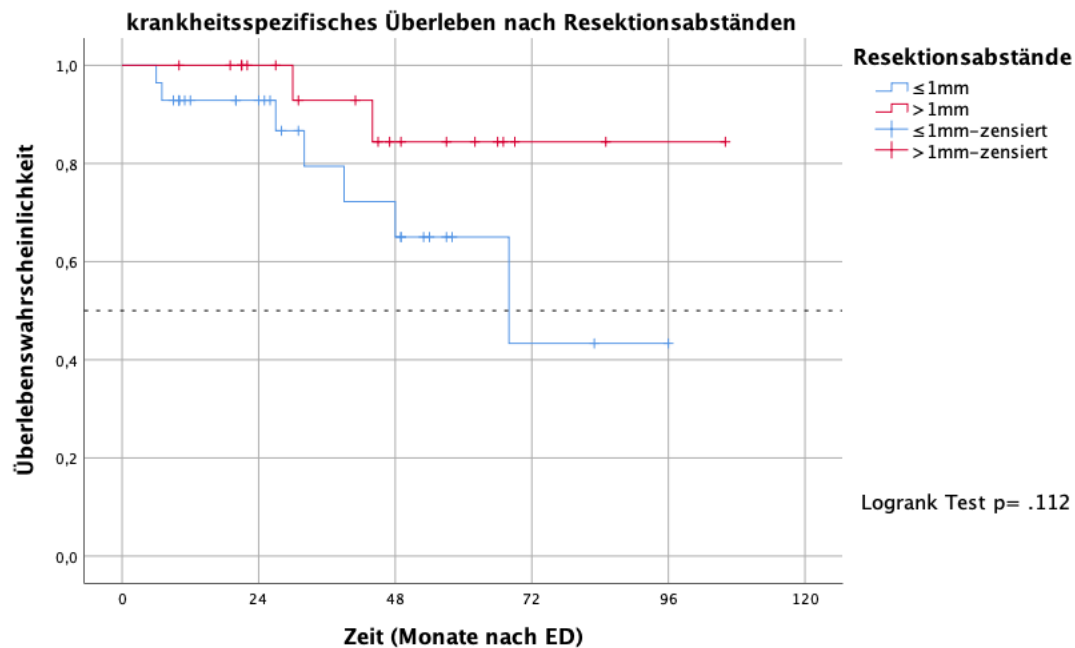


Abbildung 33: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Resektionsabständen bei Weichteilsarkomen. Geschätzte krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=96$ Monate maximaler Beobachtungzeit nach ED für $n=28$ Patienten mit $\leq 1\text{mm}$ Resektionsabstand bei R0-Resektion und bis $t=106$ Monate für $n=21$ Patienten mit $>1\text{mm}$.

3.3.3 Rezidivfreies Überleben bei Weichteilsarkomen

Alle untersuchten behandlungsspezifischen Faktoren waren ohne signifikanten Einfluss auf das metastasenfreie und das lokalrezidivfreie Überleben (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14).

Tabelle 13: Metastasenfreie Überlebensraten von Weichteilsarkompatienten, abhängig von behandlungsspezifischen Faktoren. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile der Gruppengrößen (*n*) und der Metastasierungen sowie die metastasenfreien Überlebensraten (met.frei ÜL-Rate) nach Kaplan-Meier. Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von behandlungsspezifischen Faktoren durch den Logrank-Test.

	Weichteilsarkome					
	<i>n</i> (%)	Metasta- sierung (%)	1-Jahres met.frei ÜL-Rate (%)	2-Jahres met.frei ÜL-Rate (%)	3-Jahres met.frei ÜL-Rate (%)	Logrank (<i>p</i>)
Art 1. OP						
geplant	39 (59.1)	9 (23.1)	87	80	80	.587
ungeplant	27 (40.9)	7 (25.9)	85	75	68	
R-Status						
R0	70 (92.1)	20 (28.6)	84	76	71	.440
R1/R2	6 (7.9)	1 (16.7)	83	83	83	
Abstände						
≤1mm	21 (53.8)	7 (33.3)	86	71	61	.418
>1mm	18 (46.2)	5 (27.8)	83	77	77	
Neoadjuvante Therapie						
nein	67 (88.2)	17 (25.4)	85	79	73	.384
ja	9 (11.8)	4 (44.4)	78	67	67	
Adjuvante Therapie						
nein	37 (48.7)	8 (21.6)	89	82	77	.191
ja	39 (51.3)	13 (33.3)	79	71	67	

Patienten, die eine ungeplante erste Operation erhalten hatten, wiesen gegenüber den Patienten, deren erste Operation geplant und onkologiegerecht durchgeführt wurde, keine signifikanten Unterschiede im metastasenfreien und lokalrezidivfreien Überleben auf (2-Jahres metastasenfreie ÜL-Rate 75% vs. 80%; *p* = .587 und 2-Jahres lokalrezidivfreie ÜL-Rate 77% vs. 71%; *p* = .777) (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14, sowie Abbildung 34 und Abbildung 35).

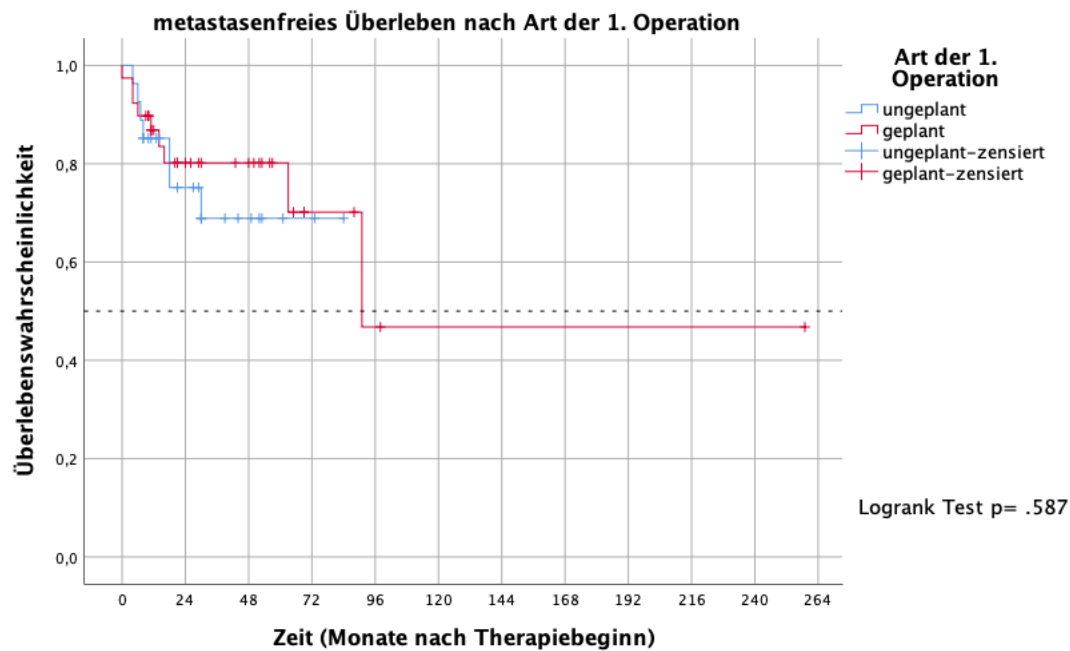


Abbildung 34: Metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Art der 1. Operation für Weichteilsarkompatienten. Geschätzte metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=84$ Monate maximaler Beobachtungzeit nach Therapiebeginn für $n=27$ Patienten nach ungeplanter und bis $t=259$ Monate für $n=39$ Patienten nach geplanter Operation.

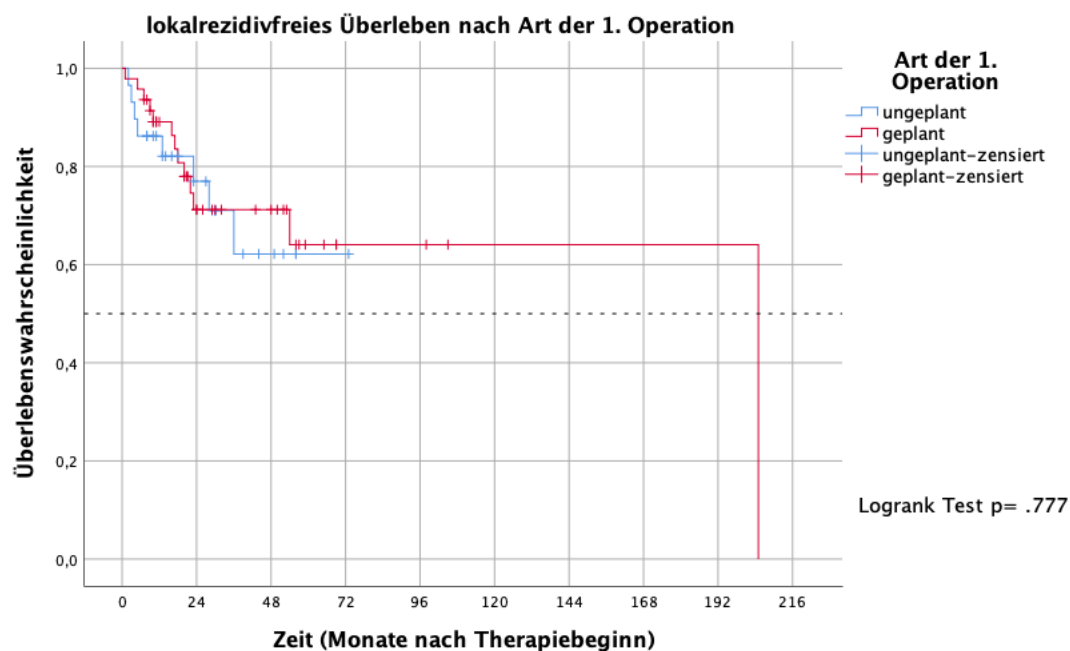


Abbildung 35: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Art der 1. Operation für Weichteilsarkompatienten. Geschätzte lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=73$ Monate maximaler Beobachtungzeit nach Therapiebeginn für $n=29$ Patienten nach ungeplanter und bis $t=205$ Monate für $n=47$ Patienten nach geplanter Operation.

Auch der Resektionsstatus (R0 vs. R1/ R2) und die Resektionsabstände vom Tumor zum Resektionsrand bei R0-Resektion ($\leq 1\text{mm}$ vs. $>1\text{mm}$) beeinflussten das metastasenfreie und

lokalrezidivfreie Überleben nicht signifikant (siehe Tabelle 13, Tabelle 14, Abbildung 36 und Abbildung 37). Trotz fehlender statistischer Signifikanz, konnte eine Tendenz hin zu einem geringeren lokalrezidivfreien Überleben der Patientengruppe mit Sicherheitsabstand von $\leq 1\text{mm}$, verglichen zur Patientengruppe, bei denen der Abstand $>1\text{mm}$ betrug, beobachtet werden (2-Jahres lokalrezidivfreie ÜL-Rate 54% vs. 83%; $p = .066$) (siehe Abbildung 37). Diese Tendenz konnte bei Betrachtung des Resektionsstatus nicht beobachtet werden (2-Jahres lokalrezidivfreie ÜL-Rate R1/R2 86% vs. R0 70%; $p = .387$) (siehe Tabelle 14).

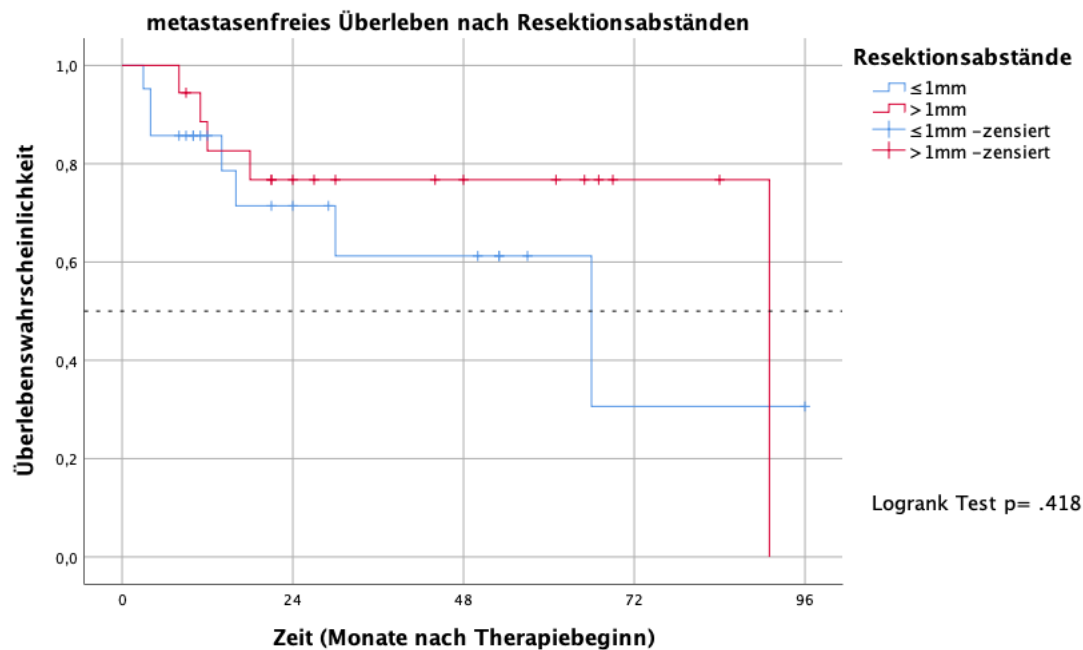


Abbildung 36: Metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Resektionsabständen für Weichteilsarkompatienten. Geschätzte metastasenfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=96$ Monate maximaler Beobachtungzeit nach Therapiebeginn für $n=21$ Patienten mit $\leq 1\text{mm}$ Resektionssabstand bei R0-Resektion und bis $t=91$ Monate für $n=18$ Patienten mit $>1\text{mm}$.

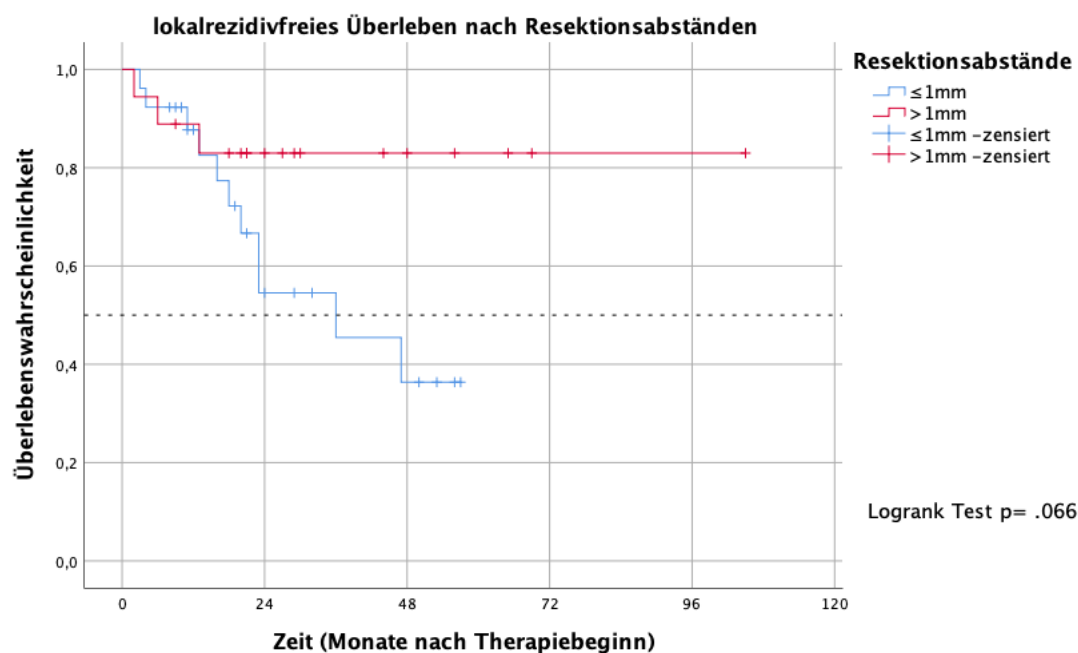


Abbildung 37: Lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Resektionsabständen für Weichteilsarkompatienten. Geschätzte lokalrezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bis $t=57$ Monate maximaler Beobachtungszeit nach Therapiebeginn für $n=26$ Patienten mit $\leq 1\text{mm}$ Resektionssabstand bei R0-Resektion und bis $t=105$ Monate für $n=18$ Patienten mit $>1\text{mm}$.

Eine neoadjuvante Therapie und eine adjuvante Therapie hatten keinen signifikanten Einfluss auf das metastasenfreie und lokalrezidivfreie Überleben (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14).

Tabelle 14: Lokalrezidivfreie Überlebensraten von Weichteilsarkompatienten, abhängig von behandlungsspezifischen Faktoren. Angegeben sind tatsächliche und prozentuale Anteile der Gruppengrößen (n) und der Lokalrezidive sowie die lokalrezidivfreien Überlebensraten (lokalrez.frei ÜL-Rate) nach Kaplan-Meier. Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von behandlungsspezifischen Faktoren durch den Logrank-Test.

Weichteilsarkome					
	n (%)	Lokal- rezidiv (%)	1-Jahres lokalrez.frei ÜL-Rate (%)	2-Jahres lokalrez.frei ÜL-Rate (%)	3-Jahres lokalrez.frei ÜL-Rate (%)
Art 1. OP					
geplant	47 (61.8)	13 (27.7)	89	71	71
ungeplant	29 (38.2)	8 (27.6)	86	77	62
R-Status					
R0	79 (91.9)	25 (31.6)	86	70	65
R1/R2	7 (8.1)	2 (28.6)	86	86	86

Abstände						
≤1mm	26 (59.1)	11 (42.3)	88	54	45	.066
>1mm	18 (40.9)	3 (16.7)	89	83	83	
Neoadjuvante Therapie						
nein	74 (86.0)	21 (28.4)	86	74	68	.246
ja	12 (14.0)	6 (50.0)	83	58	58	
Adjuvante Therapie						
nein	44 (51.2)	18 (40.9)	82	65	61	.207
ja	42 (48.8)	9 (21.4)	90	80	74	

3.3.4 Gruppenvergleiche

3.3.4.1 Ungeplante vs. geplante erste Operation

Zwischen der Tumorgroße und der Art der 1. Operation (ungeplant vs. geplant) konnte ein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden (Chi-Quadrat (1)= 8.713, $p = .003$, $n=81$) (siehe Tabelle 15). So fanden sich in der Gruppe der ungeplanten, nicht onkologiegerecht durchgeführten ersten Operationen häufiger Weichteilsarkome mit einer Tumorgroße von ≤5cm, verglichen zur Gruppe der geplanten, onkologiegerechten ersten Operationen (40.0% vs. 11.5%; $p = .003$). Außerdem war der Anteil an Weichteilsarkome mit einer Größe von >5cm höher in der Gruppe der geplanten, onkologiegerechten ersten Operationen als in der Gruppe der ungeplanten, nicht onkologiegerecht durchgeführten ersten Operationen (86.5% vs. 60.0%) (siehe Tabelle 15). Betrachtet man nur die Gruppe der ungeplanten, nicht onkologiegerecht durchgeführten ersten Operationen, fällt auf, dass der Anteil an >5cm messenden Tumoren in dieser Gruppe höher lag als der Anteil an ≤5cm messenden Tumoren (60% vs. 40%). Oberflächlich gelegene Sarkome fanden sich häufiger in der Gruppe der ungeplanten als in der Gruppe der geplanten ersten Operation, auch wenn der Unterschied in der Verteilung statistisch nicht signifikant war (53.3% vs. 34.6%; $p = .112$) (siehe Tabelle 15). Die Verteilung der übrigen untersuchten potentiellen Einflussgrößen unterschieden sich nicht signifikant in beiden Gruppen. So zeigten sich in der Verteilung des Alters bei ED (<70 vs. ≥70; $p = .398$), dem Grading (G1 vs. G2/3; $p = .868$), der durchgeführten multimodalen Therapien (neo-/ adjuvante Therapie: ja vs. nein; $p = .543$), der chirurgischen Therapie (Primärer Wundverschluss vs. Rekonstruktion/ Amputation; $p = .427$) oder der gewählten Resektionsabstände (≤1mm vs. >1mm; $p = .746$) kein signifikanter Zusammenhang zur Art der ersten Operation (ungeplant vs. geplant) (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Alter, Tumoreigenschaften und Therapie bezogen auf die Art der 1. Operation. Angegeben werden die prozentualen und tatsächlichen Anteile des Alters bei ED, der Tumoreigenschaften (Tumorgröße, Lage, Grading) und Therapiemodalitäten (neo-/adjuvant, chirurgisch, Resektionsabstände) für die Gruppen von Weichteilsarkompatienten mit ungeplanter und geplanter erster Operation. Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen den Gruppen durch Pearson Chi-Quadrat-Test (χ^2).

		Art 1. OP		χ^2 (p)
		ungeplant (n=30)	geplant (n=52)	
Alter bei ED	<70	50.0% (n=15)	59.6% (n=31)	.398
	≥70	50.0% (n=15)	40.4% (n=21)	
Tumorgröße	≤5cm	40.0% (n=12)	11.5% (n=6)	.003*
	>5cm	60.0% (n=18)	86.5% (n=45)	
Tumورlage	Oberflächlich	53.3% (n=16)	34.6 % (n=18)	.112
	Tief	46.7% (n=14)	63.5 % (n=33)	
Grading	G1	26.7% (n=8)	25.0 % (n=13)	.868
	G2/ G3	73.3% (n=22)	75.0 % (n=39)	
Neo- oder adjuvante Therapie	nein	43.3% (n=13)	36.5 % (n=19)	.543
	Ja	56.7% (n=17)	63.5 % (n=33)	
Chirurgische Therapie	Primärer Wundverschluss	53.3% (n=16)	44.2% (n=23)	.427
	Rekonstruktion oder Amputation	46.7% (n=14)	55.8% (n=29)	
Abstände	≤1mm	53.8% (n=7)	59.3% (n=16)	.746
	>1mm	46.2% (n=6)	40.7% (n=11)	

*signifikanter Zusammenhang bei $p < .05$

3.3.4.2 Resektionsabstände ≤1mm vs. >1mm

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Abständen vom Tumor zum Resektionsrand (≤1mm vs. >1mm) und dem Alter, den getesteten Tumoreigenschaften sowie den Therapiemodalitäten beobachtet werden (siehe Tabelle 16). Die Verteilung des Alters bei ED ($p = .560$), der Tumorgröße ($p = .609$), der Tumورlage ($p = .441$), dem Grading ($p = .709$), der neo-/adjuvanten Therapie ($p = .436$) und der chirurgischen Therapie ($p = .934$) zeigten sich in den Gruppen ≤1mm und >1mm Resektionsabstand ohne signifikante Unterschiede. Dies spricht für eine homogene Verteilung von potentiellen Einflussgrößen in beiden Gruppen.

Tabelle 16: Alter, Tumoreigenschaften und Therapie bezogen auf die Resektionsabstände $\leq 1\text{mm}$ vs. $>1\text{mm}$ bei R0-Resektion. Angegeben werden die prozentualen und tatsächlichen Anteile des Alters bei ED, der Tumoreigenschaften (Tumorgröße, Lage, Grading) und Therapie (neo-/ adjuvant, chirurgisch) für die Gruppen von Weichteilsarkompatienten mit Resektionsabständen von $\leq 1\text{mm}$ und $>1\text{mm}$ bei R0-Resektion. Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen den Gruppen durch Pearson Chi-Quadrat-Test (χ^2).

		Abstände		χ^2 (p)
		$\leq 1\text{mm}$ (n=28)	$>1\text{mm}$ (n=21)	
Alter bei ED	<70	60.7% (n=17)	52.4% (n=11)	.560
	≥ 70	39.3% (n=11)	47.6% (n=10)	
Tumorgröße	$\leq 5\text{cm}$	17.9% (n=5)	23.8% (n=5)	.609
	$>5\text{cm}$	82.1% (n=23)	76.2% (n=16)	
Tumoralage	Oberflächlich	32.1% (n=9)	42.9 % (n=9)	.441
	Tief	67.9% (n=19)	57.1 % (n=12)	
Grading	G1	28.6% (n=8)	23.8 % (n=5)	.709
	G2/ G3	71.4% (n=20)	76.2 % (n=16)	
Neo- oder adjuvante Therapie	nein	39.3% (n=11)	28.6 % (n=6)	.436
	Ja	60.7% (n=17)	71.4 % (n=15)	
Chirurgische Therapie	Primärer Wundverschluss	46.4% (n=13)	47.6% (n=10)	.934
	Rekonstruktion oder Amputation	53.6% (n=15)	52.4% (n=11)	

3.4 Funktionelle Einschränkungen

3.4.1 Patientenkollektiv TESS

Der TESS wurde postoperativ für vierzig Weichteilsarkompatienten und für neun Knochensarkompatienten ausgewertet, wobei die mediane Zeit zwischen Operation und Erhebungszeitpunkt des TESS 29.3 Monate (2-102 Monate) für Weichteilsarkompatienten und 42 Monaten (5-66 Monate) für Knochensarkompatienten betrug. Das mediane Alter der Weichteilsarkompatienten lag bei 70 Jahren (26-92 Jahre), wobei es sich in 62.5% (n=25) um Männer und in 37.5% (n=15) um Frauen handelte. Das mediane Alter der Knochensarkompatienten lag bei 35 Jahren (16-59 Jahren) und bestand zu 55.6% (n=5) aus Frauen und zu 44.4% (n=4) aus Männern. Bei 62.5% (n=25) der Weichteilsarkompatienten befand sich das Sarkom an der unteren Extremität, wobei der Oberschenkel mit 45.0% (n=18) insgesamt die häufigste Lokalisation darstellte. Bei den Knochensarkompatienten war die

untere Extremität in 100% ($n=9$) und davon der Oberschenkel mit 88.9% ($n=8$) ebenfalls die häufigste Lokalisation.

3.4.2 Weichteil- und Knochensarkome

In der Bewertung der TESS-Ergebnisse entspricht ein Ergebnis von 0% den größtmöglichen funktionellen Einschränkungen im Alltag und ein Ergebnis von 100% stellt keinerlei funktionelle Einschränkungen dar.

Weichteilsarkompatienten zeigten postoperativ mediane TESS-Ergebnisse von 90.5% (Werte von 27-100%). Bei Knochensarkomen lagen die postoperativen medianen TESS-Ergebnisse bei 56.0% (Werte von 32-95%).

Bei Betrachtung der postoperativen TESS-Ergebnisse der Weichteilsarkompatienten in Abhängigkeit von der Art der 1. Operation (geplant vs. ungeplant), zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Patientengruppe, die eine geplante, onkologiegerechte erste Operation und der Gruppe, die eine ungeplante, nicht onkologiegerechte erste Operation erhalten hatte ($Mdn=90.0\%$ vs. $Mdn=91.0\%$; $z=-1.042$, $p=.298$) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Postoperative TESS-Ergebnisse von Weichteilsarkompatienten, abhängig von der Art der 1. Operation und von Resektionsabständen bei R0-Resektion. Angegeben sind die postoperativen TESS-Ergebnisse in Prozent als Median mit Interquartilsabstand (IQR) sowie das minimale und maximale Ergebnis (Min.-Max). Vergleich der Daten nach Rangbildung auf signifikante Unterschiede durch den Mann-Whitney-U-Test (U-Test).

		TESS		U-Test (p)
		Median (IQR)	Min.-Max.	
Art 1. OP	geplant ($n=23$)	90.0% (37.5)	27-100%	.298
	ungeplant ($n=13$)	91.0% (14)	66-100%	
Abstände	$\leq 1\text{mm}$ ($n=13$)	94.0% (20)	43-100%	.738
	$> 1\text{mm}$ ($n=10$)	87.0% (23)	27-100%	

Die medianen TESS-Ergebnisse der Patientengruppe, deren Weichteilsarkom mit einem Abstand von $>1\text{mm}$ zum Resektionsrand operiert wurde, waren zwar um 7.0% geringer als die Ergebnisse der Patientengruppe, deren Abstand $\leq 1\text{mm}$ betrug, jedoch war der Unterschied zwischen den TESS-Werten beider Gruppen statistisch nicht signifikant ($Mdn=87.0\%$ vs. $Mdn=94.0\%$; $U=59.000$, $p=.738$) (siehe Tabelle 17).

Bei der Betrachtung der jeweiligen postoperativen Zeitpunkte, zu denen die TESS-Ergebnisse der Weichteilsarkompatienten gemessen wurden, zeigten sich mit fortschreitender postoperativer Zeit, tendentiell höhere mediane TESS-Ergebnisse (siehe Tabelle 18). Weichteilsarkompatienten, die sich mehr als 36 Monate nach Operation befanden, zeigten

signifikant und median um 30.5% höhere TESS-Werte als Patienten die sich unter einem Jahr (bis zu 11 Monate) nach Operation befanden ($Mdn=98.0\%$ vs. $Mdn=67.5\%$; $z=-3.325$, $p=.005$), wobei die Effektstärke nach Cohen ($r=.62$) einem starken Effekt entsprach (siehe Tabelle 18). Im paarweisen Vergleich durch die Bonferroni-Korrektur konnten zwischen den übrigen Gruppen keine weiteren signifikanten Unterschiede beobachtet werden (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Postoperative TESS-Ergebnisse von Weichteilsarkompatienten, abhängig von der postoperativen Zeit (Monate). Angegeben sind die postoperativen TESS-Ergebnisse in Prozent als Median mit Interquartilsabstand (IQR) sowie das minimale und maximale Ergebnis (Min.-Max) für den postoperativen Zeitverlauf. Vergleich der Daten nach Rangbildung auf signifikante Unterschiede in den zentralen Tendenzen durch den Kruskal-Wallis-Test. Paarweise Vergleich der einzelnen Gruppen nach Bonferroni-Korrektur. Darstellung der Effektstärke der signifikanten Unterschiede nach Cohen (r).

	TESS		Kruskal-Wallis (p)	Bonferroni- Korrektur (p)	r^a
	Median (IQR)	Min.-Max.			
Zeit	bis 11($n=12$)	67.5% (30.8)	30-98%	**	
	12-24 ($n=6$)	91.0% (22.3)	27-100%		
	25-36 ($n=5$)	91.0% (18.0)	66-100%	.011*	.62
	>36 ($n=17$)	98.0% (11)	66-100%	.005**	

^a Effektstärke r nach Cohen [95]: $r=.10$ schwach, $r=.30$ mittel, $r=.50$ stark

* signifikanter Unterschied der TESS-Werte zwischen den Gruppen bei $p<.05$

** signifikanter Unterschied der TESS-Werte zwischen den Gruppen im Post-hoc-Test (Bonferroni-Korrektur)

3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

3.5.1 Patientenkollektiv EORTC QLQ-C30

Es wurden 49 EORTC QLQ-C30 Fragebögen von Weichteilsarkompatienten und neun von Knochensarkompatienten ausgewertet, wobei die mediane Zeit zwischen Operation und Erhebungszeitpunkt des EORTC QLQ-C30 für Weichteilsarkompatienten dreißig Monate (2-259 Monate) und für Knochensarkompatienten 42 Monate (5-66 Monate) betrug.

Die Gruppe der Weichteilsarkompatienten war median 72 Jahre alt (26-92 Jahre; durchschnittlich 66.9 Jahre) und bestand zu 38.8% ($n=19$) aus Frauen und zu 61.2% ($n=30$) aus Männern, wohingegen die Gruppe der Knochensarkompatienten median 35 Jahre alt war (16-59 Jahr; durchschnittlich 35.7 Jahre) und zu 55.6% ($n=5$) aus Frauen und zu 44.4% ($n=4$) aus Männern bestand.

3.5.2 Weichteil- und Knochensarkome

Im Vergleich mit der Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung fiel auf, dass die Menschen der Stichprobe aus der deutschen Allgemeinbevölkerung im Durchschnitt 16.7

Jahre jünger als die Weichteilsarkompatienten und 14.5 Jahre älter als die Knochensarkompatienten waren (siehe Tabelle 19).

Der Mittelwert der Skala, die im EORTC QLQ-C30 Fragebogen die „globale Gesundheit und Lebensqualität“ misst, fiel bei Weichteilsarkompatienten um 6.3 Punkte niedriger und bei Knochensarkomen um 16.7 Punkte niedriger als in den Stichprobenergebnissen der deutschen Allgemeinbevölkerung aus (Allgemein) [99] (WS: $M=68.7$; $SD=24.9$ und KS: $M=58.3$; $SD=23.9$ vs. Allgemein: $M=75.0$; $SD=19.6$) (siehe Tabelle 19 und Abbildung 38).

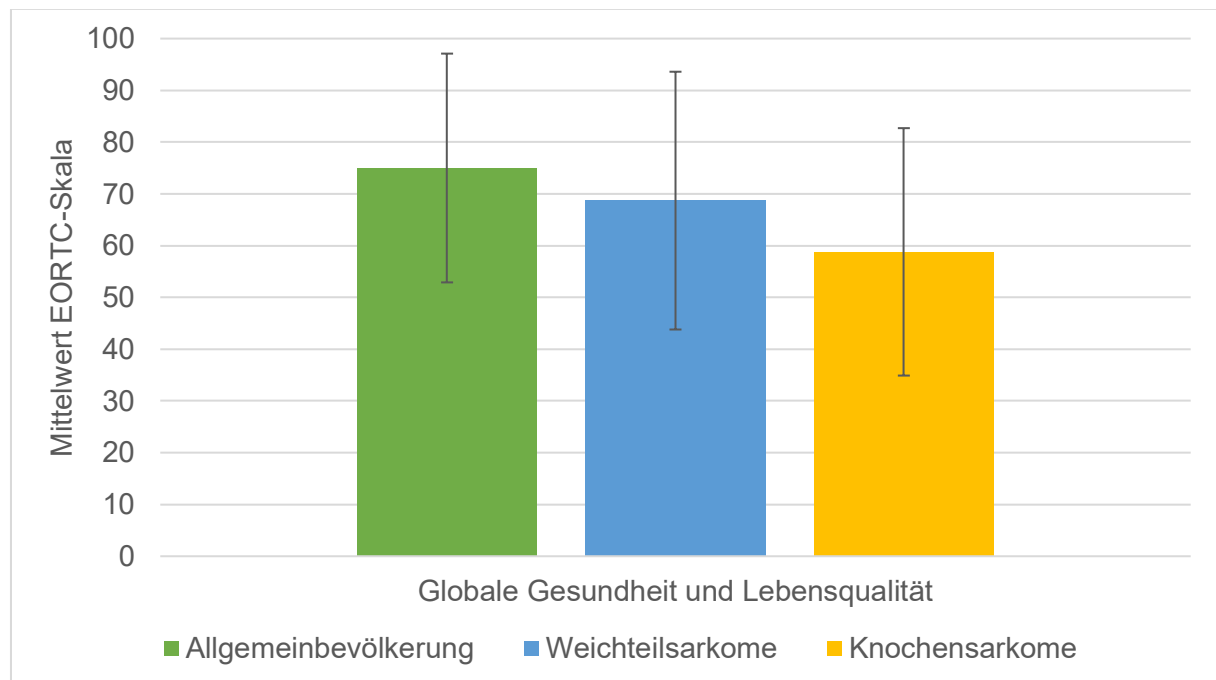


Abbildung 38: Lebensqualität der deutschen Allgemeinbevölkerung sowie von Weichteil- und Knochensarkompatienten. Dargestellt werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Skala „globale Gesundheit und Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 für eine Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung ($n=2448$) sowie für 49 Weichteil- und neun Knochensarkompatienten.

Insgesamt zeigten Weichteil- und Knochensarkompatienten auch niedrigere Mittelwerte in den „funktionellen Skalen“, verglichen zu den Menschen aus der Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung, wobei sich die durchschnittlich größten Unterschiede in den Subskalen „Rollenfunktion“ (Allgemein: $M=90.4$ vs. WS: $M=66.3$ und KS: $M=39.1$), „soziale Belastbarkeit“ (Allgemein: $M=93.4$ vs. WS: $M=73.9$ und KS: $M=44.4$) und „körperliche Belastbarkeit“ (Allgemein: $M=92.2$ vs. WS: $M=77.7$ und KS: $M=56.8$) zeigten (siehe Tabelle 19).

Im Bereich der Symptomskalen ließen sich bei Sarkompatienten höhere Werte, verglichen zur Stichprobe der Allgemeinbevölkerung, erkennen, wobei sich die durchschnittlich größten Unterschiede in den Subskalen „Abgeschlagenheit“ (Allgemein: $M=15.5$ vs. WS: $M=32.7$ und KS: $M=46.3$), „Schmerz“ (Allgemein: $M=16.7$ vs. WS: $M=29.0$ und KS: $M=44.6$) und bei den Knochensarkompatienten auch in der Subskala „finanzielle Probleme“ zeigten (Allgemein:

$M=4.8$ vs. WS: $M=11.8$ und KS: $M=40.7$) (siehe Tabelle 19). Eine Ausnahme im Bereich der Symptomskalen ließ sich in etwas niedrigeren Werten bei Weichteilsarkompatienten in der Subskala „Übelkeit und Erbrechen“, verglichen zu Menschen aus der Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung, erkennen (siehe Tabelle 19).

Bei Betrachtung der zugehörigen Standardabweichungen relativieren sich die Unterschiede zwischen den Gruppen jedoch (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Gesundheitsbezogene Lebensqualität der deutschen Allgemeinbevölkerung sowie von Weichteil- und Knochensarkompatienten. Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen der EORTC QLQ-C30 Skalen und des Alters der deutschen Allgemeinbevölkerung (Allgemein) [99] als Referenzwerte sowie der Weichteilsarkompatienten (WS) und Knochensarkompatienten (KS).

	Allgemein (n=2448)	WS (n=49)	KS (n=9)
Alter	50.2 \pm 17.4	66.9 \pm 15.7	35.7 \pm 17.2
Globale Gesundheit und LQ ^{a, b}	75.0 \pm 19.6	68.7 \pm 24.9	58.3 \pm 23.9
Funktionelle Skalen ^b			
Körperliche Belastbarkeit	92.2 \pm 15.1	77.7 \pm 24.4	56.8 \pm 25.1
Rollenfunktion	90.4 \pm 20.2	66.3 \pm 35.5	39.1 \pm 26.4
Emotionale Belastbarkeit	83.5 \pm 19.7	72.6 \pm 28.8	63.8 \pm 15.7
kognitive Funktion	93.5 \pm 14.5	82.6 \pm 26.6	77.8 \pm 34.3
Soziale Belastbarkeit	93.4 \pm 17.2	73.9 \pm 35.2	44.4 \pm 26.4
Symptomskalen ^c			
Abgeschlagenheit	15.5 \pm 21.6	32.7 \pm 30.5	46.3 \pm 31.5
Übelkeit und Erbrechen	2.2 \pm 8.9	1.4 \pm 4.8	11.1 \pm 22.0
Schmerz	16.7 \pm 24.2	29.0 \pm 31.7	44.6 \pm 28.8
Atemnot	7.5 \pm 19.3	19.8 \pm 30.0	16.6 \pm 35.6
Schlafstörung	12.4 \pm 23.3	18.7 \pm 29.1	29.4 \pm 30.9
Appetitverlust	3.8 \pm 13.3	5.5 \pm 17.3	8.4 \pm 23.7
Verstopfungen	2.2 \pm 10.3	9.5 \pm 20.4	14.8 \pm 24.2
Diarrhöe	2.5 \pm 11.6	6.8 \pm 15.1	18.6 \pm 29.5
Finanzielle Probleme	4.8 \pm 16.6	11.8 \pm 26.2	40.7 \pm 46.5

^a Lebensqualität

^b je höher die Werte, desto höher die globale Gesundheit/ Lebensqualität und die Funktionalität

^c je höher die Werte, desto stärker die Symptome

Quelle: in Anlehnung an Hinz et al., 2014, Tab.1 und Tab.2 [99]

In der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Gruppen mit ungeplanter, nicht onkologiegerechter und geplanter, onkologiegerechter erster Operation, zeigten sich in der Skala „globale Gesundheit und Lebensqualität“ sowie in den funktionellen Skalen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Weichteilsarkomen, abhängig von der Art der ersten Operation. Dargestellt sind Mediane mit Interquartilsabständen (IQR) der EORTC QLQ-C30 Skalen für Weichteilsarkompatienten mit ungeplanter und geplanter erster Operation. Vergleich der Daten auf signifikante Unterschiede durch Mann-Whitney-U-Test (U-Test) und Darstellung der Effektstärke der signifikanten Unterschiede nach Cohen (r).

	Art der ersten Operation		U-Test (p)	r^d
	ungeplant ($n=16$)	geplant ($n=26$)		
Globale Gesundheit und LQ^{a, b}	83.0 (18.3)	83.0 (41.0)	.199	
Funktionelle Skalen^b				
Körperliche Belastbarkeit	87.0 (13.0)	85.0 (47.0)	.490	
Rollenfunktion	83.0 (33.0)	67.0 (67.0)	.250	
Emotionale Belastbarkeit	90.0 (27.0)	83.0 (33.0)	.243	
kognitive Funktion	91.5 (21.0)	100.0 (29.0)	.831	
Soziale Belastbarkeit	100.0 (17.0)	83.0 (50.0)	.083	
Symptomskalen^c				
Abgeschlagenheit	23.0 (45.0)	33.0 (48.0)	.555	
Übelkeit und Erbrechen	0 (0)	0 (0)	.690	
Schmerz	17.0 (33.0)	17.0 (67.0)	.308	
Atemnot	0 (33.0)	0 (33.0)	.700	
Schlafstörung	0 (33.0)	0 (33.0)	.594	
Appetitverlust	0 (0)	0 (0)	.562	
Verstopfungen	0 (0)	0 (33.0)	.015*	.38
Diarrhöe	0 (0)	0 (33.0)	.437	
Finanzielle Probleme	0 (0)	0 (0)	.131	

^a Lebensqualität

^b je höher die Werte, desto höher die globale Gesundheit/ Lebensqualität und die Funktionalität

^c je höher die Werte, desto stärker die Symptome

^d Effektstärke r nach Cohen [95]: $r = .10$ schwach, $r = .30$ mittel, $r = .50$ stark

*signifikanter Unterschied der Ergebnisse zwischen den Gruppen bei $p < .05$ (asymptotische Signifikanz)

Auch in den Symptomskalen unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant, mit Ausnahme der Subskala „Verstopfung“, in der die Weichteilsarkompatienten der Gruppe nach geplanter, onkologiegerechter erster Operationen signifikant höhere Werte angegeben haben als die Patienten der Gruppe, deren Operation initial ungeplant durchgeführt worden war ($z=-2.431$; $p=.015$; $r=.38$) (siehe Tabelle 20).

Bei der Untersuchung der globalen Gesundheit und Lebensqualität von Sarkompatienten, in Abhängigkeit der gemessenen funktionellen Einschränkungen im TESS-Fragebogen, zeigten sich in der Gruppe der Sarkompatienten, die im TESS-Fragebogen Werte von $<80\%$ aufwiesen, auch signifikant niedrigere Werte in der EORTC QLQ-C30 Skala „globale Gesundheit und Lebensqualität“, verglichen zur Patientengruppe deren TESS-Ergebnis $\geq 80\%$ betrugen. Die Effektstärke nach Cohen entsprach einem starken Effekt ($z=-4.248$, $p<.001$; $r=.61$) (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Globale Gesundheit und Lebensqualität von Sarkompatienten, abhängig von funktionellen Einschränkungen. Dargestellt sind die Ergebnisse der EORTC QLQ-C30 -Skalenwerte für globale Gesundheit und Lebensqualität für Sarkompatienten als Median mit Interquartilsabstand (IQR) sowie das minimale und maximale Ergebnis (Min.-Max) in den Gruppen mit TESS-Werten $<80\%$ und $\geq 80\%$. Vergleich der Daten nach Rangbildung und Prüfung der Verschiedenheit zentraler Tendenzen durch Mann-Whitney-U-Test (U-Test)

		EORTC QLQ-C30-Skala „globale Gesundheit und Lebensqualität“			
		Median ^a (IQR)	Min.-Max.	U-Test (p)	r ^b
TESS	$<80\%$ (n=20)	50.0 (27.3)	17-92	$<.001^*$.61
	$\geq 80\%$ (n=28)	83.0 (19.0)	25-100		

^a je höher die Werte, desto höher die globale Gesundheit/ Lebensqualität

^b Effektstärke r nach Cohen [95]: $r=.10$ schwach, $r=.30$ mittel, $r=.50$ stark

* signifikanter Unterschied der EORTC QLQ-C30 -Werte zwischen den Gruppen bei $p<.05$

Nach retrospektiver Gruppierung in postoperative Zeitspannen, zu denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Weichteilsarkompatienten durch den EORTC QLQ-C30 gemessen wurde, zeigten sich mit fortschreitender postoperativer Zeit tendentiell höhere mediane Skalenwerte für „globale Gesundheit und Lebensqualität“, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppierungen zeigte ($p = .083$) (siehe Tabelle 22)

Tabelle 22: Globale Gesundheit und Lebensqualität von Weichteilsarkompatienten, abhängig von der postoperativen Zeit (Monate). Angegeben sind Ergebnisse der EORTC QLQ-C30 -Skalenwerte für globale Gesundheit und Lebensqualität als Median mit Interquartilsabstand (IQR) sowie das minimale und maximale Ergebnis (Min.-Max) für den postoperativen Zeitverlauf. Vergleich der Daten nach Rangbildung auf signifikante Unterschiede in den zentralen Tendenzen durch den Kruskal-Wallis-Test.

		EORTC QLQ-C30-Skala „globale Gesundheit und Lebensqualität“		
		<i>Median^a (IQR)</i>	<i>Min.-Max.</i>	<i>Kruskal-Wallis (p)</i>
Zeit	bis 11 ($n=13$)	50.0 (34.0)	17-92	.083
	12-24 ($n=6$)	75.0 (28.5)	33-100	
	25-36 ($n=7$)	83.0 (33.5)	50-100	
	>36 ($n=22$)	83.0 (41.5)	25-100	

^a je höher die Werte, desto höher die globale Gesundheit/ Lebensqualität

4 DISKUSSION

4.1 Studienpopulation Weichteil- und Knochensarkome

Unser Patientenkollektiv, was sich zu 85.6% ($n=95$) aus Weichteilsarkomen und 14.4% ($n=16$) aus Knochensarkomen zusammensetzt, entspricht der Häufigkeitsverteilung der Sarkomarten in Deutschland [3]. Auch die Subtypen Verteilung der untersuchten Weichteilsarkom- und Knochensarkome findet sich in der Literatur wieder [3, 7, 101, 102]. Die Geschlechterverteilung beider Sarkomarten sowie das mediane Alter der Weichteilsarkome bei ED (median 68 Jahre), kann ebenfalls gut in die Angaben der Literatur eingeordnet werden [3]. Im Falle der Knochensarkompatienten liegt das mediane Alter mit 34 Jahren jedoch unter dem in der Literatur beschriebenen Alter von 50-54 Jahren [3]. Die Verteilung der Tumorlokalisation beider Sarkomarten, die vor allem die untere Extremität betrifft (zu 51.6% bei Weichteilsarkomen, zu 81.3% bei Knochensarkomen), findet sich in den entsprechenden Angaben der Literatur wieder [14, 15, 25, 32, 101]. Zum Vorstellungszeitpunkt im UKSH Kiel lag bei Weichteilsarkomen zu 89.5% ein Primärtumor und zu 10.5% ein Rezidiv vor, wobei sich diese Merkmalsverteilung auch in großen Prognosestudien wiederfindet [25, 101, 102]. Insgesamt kann, trotz des vergleichsweise geringen Stichprobenumfangs, auf ein repräsentatives Patientenkollektiv geschlossen werden.

4.2 Krankheitsverläufe

4.2.1 Versterben, Metastasierung, Lokalrezidiv bei Weichteilsarkomen

Der Anteil sarkombedingter Todesfällen im UKSH Kiel, liegt mit 23.2% etwas niedriger als der in Vergleichsstudien (25-30%) [25, 103, 104]. Das Auftreten einer Fernmetastasierung (29.5%) und eines Lokalrezidivs (23.2%) decken sich mit den Angaben anderer Prognosestudien (Fernmetastasierung 30%; Lokalrezidiv 17-25%) [25, 104]. Wie auch in der Literatur beschrieben, stellt die Lunge in unserer Untersuchung das häufigste Zielorgan einer Metastasierung dar (92.9%), wobei das Auftreten zum Großteil bei „hochmaligen“ Sarkomen beobachtet wird (75% G3-Grading) [105]. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Metastasierung beträgt in unserer Untersuchung elf Monate nach Therapiebeginn, welche vergleichbar mit der vom London Sarcoma Service beobachteten medianen Zeit von fünf bis elf Monaten nach Therapieende ist [103]. Das Auftreten von Lokalrezidiven wird meist innerhalb der ersten zwei Jahre mit einer medianen Zeitspanne von neun bis 16 Monaten beschrieben [27, 103]. Die von uns beobachtete Zeit bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs, welche median 13 Monate ab Therapiebeginn beträgt, lässt sich gut in die genannte Beobachtung einordnen.

Die gewonnenen Daten lassen sich mit denen internationaler Behandlungszentren vergleichen. Dies deutet auf eine hohe Repräsentativität des untersuchten Patientenkollektivs hin und gibt

einen Hinweis auf vergleichbare Krankheitsverläufe von im UKSH Kiel und in internationalen Sarkomzentren behandelten Patienten.

4.2.2 Versterben, Metastasierung, Lokalrezidiv bei Knochensarkomen

Der Anteil sarkombedingter Todesfälle bei Knochensarkomen beträgt in unserer Untersuchung 25%. Bielack et al. beobachten in ihrer wesentlich größer angelegten Prognosestudie an high-grade Osteosarkomen beispielsweise zu 31.8% sarkombedingte Todesfälle, bei einer wesentlich längeren medianen Beobachtungszeit von 3.8 Jahren (eigene mediane Beobachtungszeit 53 Monate) [32]. Ein Anteil von 37.8% sarkombedingter Todesfälle wird in einer Prognosestudie an 359 Ewingsarkompatienten von Bacci et al. beschrieben, wobei die mediane Beobachtungszeit mit 10.5 Jahren hier ebenfalls wesentlich länger ist und einen höheren Anteil an verstorbenen Patienten erklärt [31]. Bei Osteo- und Ewingsarkomen ist das Auftreten einer Metastasierung zwischen 10-25% beschrieben, wobei diese im Falle von G2-3 differenzierten Chondrosarkomen auf 25-80% ansteigen kann [11, 106]. Wir konnten für die Gruppe der Knochensarkome das Auftreten einer Metastasierung in 37.5% beobachten. Die Lunge gilt als das am häufigsten betroffene Zielorgan [11, 12]. Dies zeigt sich auch in unserer Untersuchung, in der die Lunge in jedem Fall einer Metastasierung betroffen war. Das Auftreten von Lokalrezidiven ist für Knochensarkome zwischen 4-26% beschrieben, wobei wir dieses in 12.5% beobachten konnten [107, 108]. Die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe von Knochensarkompatienten mit der Literatur gestaltet sich schwierig und ist unter Vorbehalt zu sehen, da unsere Studie im Gegensatz zu den Vergleichsstudien nicht zwischen den verschiedenen Klassen der Knochensarkome unterscheidet.

4.3 Krankheitsspezifisches und rezidivfreies Überleben

Aufgrund einer vergleichsweise kurzen medianen Beobachtungszeit von 39 Monaten ab Therapiebeginn für Weichteilsarkompatienten und 53 Monaten für Knochensarkompatienten, resultiert die Betrachtung von vergleichsweise kurzen Überlebensraten in den eigenen Ergebnissen (1-, 2- und 3-Jahres ÜL-Raten). Dies erschwert den Vergleich mit der Literatur, da der Großteil der verfügbaren Studien ihre Ergebnisse in 5- und 10-Jahres-Überlebensraten darstellen. Zudem werden insbesondere im Falle von Knochensarkomen oft nur ereignisfreie- oder Gesamtüberlebensraten angegeben, welche in unserer Studie nicht betrachtet wurden.

4.3.1 Weichteilsarkompatienten

Die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit liegt in unserer Untersuchung bei 85%. Eine der wenigen publizierten 2-Jahres-Überlebensraten von Goertz et al. liegt bei 87% [109]. Diese beschreibt jedoch eine Gesamtüberlebensrate mit Einschluss auch nicht sarkomspezifischer Todesfälle. Dies und auch die Tatsache, dass die retrospektive Studie

ausschließlich an 192 Patienten mit undifferenzierten pleomorphen Sarkomen durchgeführt wurde, schränkt die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ein.

Blay et al. beobachten eine 2-Jahres metastasenfreie Überlebensrate von 52% [110]. Unsere Untersuchung hingegen zeigt mit 77% ein höheres metastasenfreies Überleben, obwohl der Anteil an hochmalignen Sarkomen (G3-Grading), einem wesentlichen Risikofaktor für eine Metastasierung, in der eigenen Untersuchung höher liegt als in der Vergleichsstudie (45% vs. 28%). Die Vergleichsstudie schloss jedoch, neben Extremitätensarkomen, zu 15% auch viszerale Sarkome ein, was in der Bewertung des geringeren metastasenfreien Überlebens der Vergleichsstudie beachtet werden muss. Die 2-Jahres lokalrezidivfreien Überlebensraten der im UKSH Kiel behandelten Patienten liegen mit 72% ähnlich zu denen anderer Sarkomzentren (74-76.9%) [103, 109, 110]. Bei der etwas höheren lokalrezidivfreien Überlebensrate von 76.9% muss eine kürzere mediane Beobachtungszeit von 26 Monaten, verglichen zu einer längeren mediane Beobachtungszeit von 39 Monaten in der eigenen Untersuchung, berücksichtigt werden. Eine kürzere Beobachtungszeit in der Vergleichsstudie könnte fälschlich zu überschätzten lokalrezidivfreien Überlebensraten geführt haben und so den Unterschied relativieren [110].

4.3.2 Knochensarkompatienten

Die randomisierte Euro-EWING99-R1 Studie an 856 Ewing-Sarkom Patienten beobachtet eine 3-Jahres Gesamtüberlebensrate von 86%, bei einer mediane Beobachtungszeit von 5.9 Jahren [111]. In der randomisierten EURAMOS-1 Studie an 2186 Osteosarkompatienten wird, bei einer medianen Beobachtungszeit von 54 Monaten, eine 3-Jahres Gesamtüberlebensrate von 84% beschrieben [112]. Die eigene Untersuchung ergibt eine 3-Jahres krankheitsspezifische Überlebensrate der Knochensarkompatienten von 87%. Das mediane Alter liegt in unserer Knochensarkom Studienpopulation bei 34 Jahren, die EURAMOS-1 Studie bezieht sich auf Osteosarkompatienten ≤ 40 Jahre. Im Gegensatz zur homogenen Studienpopulation der EURAMOS-1 Studie, die nur Osteosarkome einschließt, und der Euro-EWING99-R1 Studie, welche ausschließlich Ewing-Sarkom Patienten betrachtet, erfolgte die eigene Datenerhebung zu 43.8% an Chondrosarkomen, zu 37.5% an Osteosarkomen und zu 18.8% an Ewing Sarkomen, was die Vergleichbarkeit deutlich einschränkt. Außerdem untersucht unsere Studie das krankheitsspezifische Überleben und nicht, wie die beiden Vergleichsstudien, das Gesamtüberleben. Die 2-Jahres metastasenfreien und lokalrezidivfreien Überlebensraten der im UKSH Kiel behandelten Knochensarkompatienten von 86% und 82%, finden aufgrund der dünnen Studienlage bezüglich dieser Endpunkte keinen entsprechenden Vergleich in der Literatur. Dies betont die Notwendigkeit von Studien, die neben dem Gesamtüberleben und dem ereignisfreien Überleben, auch das metastasenfreie und lokalrezidivfreie Überleben von Knochensarkompatienten untersuchen.

4.4 Patienten- und tumorspezifische Prognosefaktoren bei Weichteilsarkomen

4.4.1 Metastasierung und Lokalrezidiv

Mehrere Studien bringen das Auftreten eines Lokalrezidivs mit einem erhöhten Risiko zu versterben in Verbindung [28, 101, 113], auch wenn die Kausalität dieses Zusammenhangs ungeklärt bleibt. In den eigenen Ergebnissen geht das Auftreten eines Lokalrezidivs mit einem signifikant geringeren krankheitsspezifischen Überleben einher ($p = .022$) und stellt sich so in der univariaten Analyse als signifikant prognoseverschlechternder Faktor heraus. Dass das Auftreten einer Metastasierung mit einem verringerten Gesamtüberleben, bzw. einem signifikant erhöhten Risiko zu versterben einhergeht erscheint naheliegend und wurde z.B. von Novais et al. beschrieben [113]. Auch in unserer Untersuchung geht das Auftreten einer Metastasierung bei Weichteilsarkompatienten mit einer signifikant geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einher ($p < .001$). Dies macht eine Metastasierung zu einem signifikant prognoseverschlechternden Faktor in der univariaten Analyse. Aufgrund einer zu geringen Fall- und Ereigniszahl wurde in unserer Untersuchung auf die Durchführung einer multivariaten Analyse zur Einschätzung des Risikos zu versterben und zur Entwicklung eines Lokalrezidivs verzichtet, da keine validen Ergebnisse zu erwarten gewesen wären [100]. Das mediane Überleben von Weichteilsarkompatienten ab dem Zeitpunkt der Metastasierung liegt im UKSH Kiel bei 18 Monaten und wird in der Literatur mit 11-16 Monaten beschrieben [39, 105, 114]. Patienten mit synchroner Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt haben in unserer Untersuchung eine schlechtere Prognose mit kürzerer medianer Überlebenszeit von nur sechs Monaten nach Erstdiagnose. Bei bereits vor Diagnosestellung ungewiss lange vorliegender Metastasierung, werden diese Patienten entsprechend später einer Therapie zugeführt.

Gronchi et al. beschreibt bei Auftreten eines Lokalrezidivs ein steigendes Risiko für eine Metastasierung [28]. Auch wir können bei Patienten, bei denen ein Lokalrezidiv aufgetreten ist, tendenziell höhere Metastasierungsraten erkennen als bei Patienten ohne Lokalrezidiv, dies jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = .051$).

4.4.2 Grading, Tumorgroße und Tumorage

Die allgemeine Anerkennung der prognostischen Bedeutung der tumorspezifischen Faktoren Grading, Tumorgroße und Tumorage werden durch deren wesentliche Einflussnahme auf die Wahl der Therapieregime der aktuellen Leitlinien unterstrichen [24, 39]. Die meisten im UKSH Kiel behandelten Weichteilsarkome sind G3 graduiert (45.3%). Auch in der Literatur machen ‚hochgradige‘ Sarkome den größten Anteil der untersuchten Patientenkollektive aus [25, 101-103]. Ein G3-Grading ist in unserer Studie ein negativer prognostischer Faktor, gegenüber einem G1-Grading, in Bezug auf das krankheitsspezifische und das metastasenfreie Überleben. Dies zeigt sich zum einen in jeweils signifikant geringeren krankheitsspezifischen ($p = .010$) und metastasenfreien ($p = .002$) Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit

G3 graduiertem Weichteilsarkom, verglichen zum G1-Grading. Zudem steigt mit jeder Erhöhung des Gradings um eine Stufe, das Risiko einer Metastasierung um das 2.65-fache ($p = .006$) und das Risiko zu Versterben um das 1.99-fache ($p = .045$) an. Wir können jedoch keinen signifikanten Einfluss des Gradings auf das lokalrezidivfreie Überleben in unserer Studie erkennen ($p = .399$). Das Grading gilt als der größte prognostische Faktor bei Weichteilsarkomen [115] und der negative Einfluss eines hohen Gradings auf das Überleben [25, 104, 109, 116, 117] und die Entwicklung einer Metastasierung [25, 104, 105, 118] ist in der Literatur unbestritten. Wie auch in unserer Studie, erkennen einige Autoren ein hohes Grading zwar als wichtigen prognostischen Faktor bezüglich des Überlebens und der Entwicklung einer Metastasierung [55, 104], jedoch nicht in Bezug auf das Auftreten eines Lokalrezidivs, an [104, 116]. Demgegenüber stehen jedoch auch Untersuchungen, die ein hohes Grading, neben einem erhöhten Risiko zu Versterben, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs in Verbindung bringen [55, 101, 102]. Unabhängig von dem noch umstrittenen Einfluss eines hohen Gradings auf die Entwicklung eines Lokalrezidivs, erlaubt das Grading eine Prognoseeinschätzung bezüglich eines Versterbens und der Entwicklung einer Metastasierung und bestimmt als ein wesentlicher Faktor Therapieentscheidungen, die letztlich auch das Auftreten von Lokalrezidiven vermindern können. So gliedern sich die empfohlenen Therapieregime der ESMO Leitlinien nach dem Grading der Weichteilsarkome, wobei im Falle eines ‚hochmalignen‘ Sarkoms (G2/3) zusätzlich die Hinzunahme einer neoadjuvanten Chemotherapie zur Radiotherapie und chirurgischen Therapie erfolgen kann [39]. In den im September 2021 erstmalig erschienenen S3-Leitlinien für adulte Weichgewebesarkome spielt das Grading vor allem in der Entscheidung des Einsatzes einer neo- oder adjuvanten Strahlentherapie eine Rolle, welche erst ab einem G2/3-Grading mit dem Evidenzgrad A empfohlen wird [24].

Weichteilsarkome mit einer Tumorgöße von $>5\text{cm}$ kamen mit 72.6% in unserer Untersuchung am häufigsten vor. Dies entspricht der Verteilung in anderen Studien, in denen die Sarkome ebenfalls zum Großteil $>5\text{cm}$ messen [27, 101, 102, 109, 119].

In den eigenen Ergebnissen zeigt sich die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit von Weichteilsarkompatienten mit einer Tumorgöße von $>5\text{cm}$ im Logrank-Test signifikant geringer ($p = .012$) als bei einer Tumorgöße von $\leq 5\text{cm}$. Auch wenn in der Cox-Regression schließlich kein signifikanter Einfluss mehr auf das krankheitsspezifische Überleben beobachtet werden kann ($p = .093$), deutet das Hazard Ratio von 5.68 daraufhin, dass die Tumorgöße einen klinisch relevanten Risikofaktor bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens darstellt. Dies wird durch zahlreiche größer angelegte Studien mit längerer medianer Beobachtungszeit unterstützt. Sie erkennen in der Tumorgöße von $>5\text{cm}$ ein Risikofaktor für ein verringertes Überleben [25, 101, 104]. Zwei groß angelegte

Prognosestudien identifizieren die Tumorgröße als signifikanten Risikofaktor für eine Metastasierung [25, 104]. Dass eine Tumorgröße >5cm mit einer erhöhten Metastasierungsrate oder Lokalrezidivrate einhergeht, lässt sich in unserer Untersuchung nicht abbilden ($p = .075$; $p = .328$). Eine Studie an 192 Patienten mit undifferenziertem pleomorphem Sarkom konnte im Logrank-Test ebenfalls keine erhöhte Lokalrezidivrate im Falle einer Tumorgröße von >5cm feststellen [109]. Die wesentlich größer angelegte Studie von Zagars et al. an 1225 Weichteilsarkompatienten erkannte in der univariaten Analyse der Tumorgröße bei einer Gruppierung von „ ≤ 5 cm“ und „ > 5 cm“ ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = .121$) in der lokalen Kontrolle, bei einer Gruppierung von „ ≤ 10 cm“ und „ > 10 cm“ jedoch schon ($p = .019$) [25]. Dies verdeutlicht die Problematik dichotomer Gruppierungen stetiger Variablen. So könnten möglicherweise auch in der eigenen Untersuchung deutlichere Unterschiede in den rezidivfreien Überlebensraten zu erkennen sein, wenn sich die Gruppierung der Tumorgrößen ändert.

Eine tiefe Tumorage wurde in zahlreichen Studien als negativer Prognosefaktor identifiziert [104, 109, 120], wohingegen diese sich in vorliegender Arbeit nicht als prognosebeeinflussend erweist. Weder zwischen den krankheitsspezifischen noch den rezidivfreien Überlebensraten der Weichteilsarkompatienten kann in unserer Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen den Tumoralagen erkannt werden. Es besteht jedoch eine Tendenz zu geringeren krankheitsspezifischen ($p = .093$) Überlebensraten bei Patienten mit tiefer subfasziärer Tumorage. In unserer Untersuchung kam die tiefe subfasziäre Tumorage mit 55.8% gegenüber der oberflächlichen Lage zwar häufiger vor, wobei der Anteil einer tiefen Tumorage in den gewählten Vergleichsstudien mit 65-79% höher als in unserer Studie liegt [104, 109, 120]. Es bleibt offen, ob ein ähnlich hoher Anteil an tief gelegenen Tumoren in unserer Studie die beobachtete Tendenz schlechterer onkologischer Ergebnisse von tief gelegenen Tumoren in einen statistisch signifikanten Unterschied wandeln würde.

4.4.3 Alter

Die Literatur ist sich nicht einig über die prognostische Relevanz des Alters. Studien, deren Ergebnisse keinen Effekt des Alters auf die Endpunkte Metastasierung, Lokalrezidiv und Tod zeigen [104], stehen solchen gegenüber, die ein höheres Alter mit einem signifikant reduzierten Überleben in Verbindung bringen [25, 84, 101, 113, 121]. Gegensätzliche Ergebnisse zur westlichen Literatur liefert eine indische Studie an 112 Weichteilsarkompatienten des Rumpfes und der Extremitäten. In dieser konnte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bei jüngeren Patienten (<50 Jahren) ein signifikant geringeres Gesamtüberleben gegenüber älteren Patienten (>50 Jahren) beobachtet werden. Im metastasenfreien Überleben zeigte sich jedoch kein signifikanter

Unterschied [122]. In den eigenen Ergebnissen ergibt sich in der jüngeren Patientengruppe (<70 Jahre bei ED) mit Weichteilsarkomen ein signifikant geringeres metastasenfreies Überleben ($p = .028$) gegenüber der älteren Gruppe (≥ 70 Jahre bei ED). Patienten mit einem Alter unter 70 Jahren bei ED weisen in unserer Untersuchung ein 3.09-fach erhöhtes Risiko für eine Metastasierung auf ($p = .044$). In der krankheitsspezifischen ($p = .211$) und der lokalrezidivfreien ($p = .544$) Überlebenswahrscheinlichkeit ergeben sich keine signifikanten altersspezifischen Unterschiede. Zwischen den Altersgruppen (<70 vs. ≥ 70) ist die Verteilung der Einflussfaktoren ‚G3-Grading‘ (45% vs. 45%) und ‚Tumorgroße >5cm‘ (73% vs. 74%) nahezu identisch, weswegen sie als Confounder ausgeschlossen werden können. So stellt das Alter unter 70 Jahren bei ED in unserer Untersuchung einen unabhängigen Risikofaktor für eine Metastasierung dar. Dies wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben und bedarf weiterer Untersuchungen in größer angelegten Studien. Dieses Ergebnis muss vor dem Hintergrund der dichotomen Altersgruppierung ‚<70 vs. ≥ 70 ‘ kritisch betrachtet werden und ist nur für diese beiden Altersklassen, von im UKSH Kiel behandelten Patienten, gültig. Keineswegs kann hieraus auf ein erhöhtes Metastasierungsrisiko für jüngere Weichteilsarkompatienten geschlossen werden. Ein grundsätzliches Problem bei der Untersuchung des Alterseinflusses in den verfügbaren Studien ist die Kategorisierung der stetigen Variable ‚Alter‘ in zwei zu vergleichende Gruppen mit jeweils unterschiedlich gewählten Altersklassen. So werden z.B. Alterseinteilungen von <50 vs. >50 Jahre, ≤ 64 vs. >64 Jahre, 35 vs. 62 Jahre verwendet [25, 101, 104, 122]. Dies macht den Vergleich zu anderen Studien schwierig. Zudem kann die Kategorisierung stetiger Variablen zu einem Informationsverlust und einer Verzerrung der Ergebnisse führen, wobei durch eine andere Altersgruppierung ein Signifikanzverlust möglich ist.

4.4.4 Geschlecht, Lokalisation und Subtypen

Keine signifikanten Einflüsse auf das krankheitsspezifische, metastasenfreie und das lokalrezidivfreie Überleben zeigen sich in unsere Untersuchung für den patientenspezifischen Faktor Geschlecht ($p = .084$; $p = .507$; $p = .236$) sowie für die tumorspezifischen Faktoren Lokalisation bezogen auf die Körperstelle ($p = .458$; $p = .171$; $p = .426$) und Subtypen ($p = .170$; $p = .105$; $p = .199$). Der Einfluss dieser Faktoren wird auch in der Literatur uneinheitlich bewertet. So bringen einige Studien das männliche Geschlecht mit einer schlechteren Prognose in Verbindung [101, 113, 121], wohingegen eine große Untersuchung an 1225 und eine kleinere Studie an 192 Weichteilsarkompatienten keinen Einfluss des Geschlechts auf die Prognose der Weichteilsarkompatienten feststellen konnten [25, 109]. Ebenso widersprüchlich verhält sich die Literatur gegenüber dem onkologischen Einfluss unterschiedlicher Tumorlokalisationen bezogen auf die Körperstelle. Untersuchungen, die einen Einfluss auf das Überleben von Weichteilsarkompatienten erkennen [25, 123], stehen

Untersuchungen gegenüber, die die Tumorlokalisationen nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Versterben, ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung in Verbindung bringen können [104]. Einige Prognosestudien bringen beispielsweise das Leiomyosarkom, das Rhabdomyosarkom, das Synovialsarkom und das Klarzellsarkom mit einem schlechteren Überleben in Verbindung [25, 27, 124]. In der eigenen Untersuchung wurden diese Subtypen für Überlebenszeitanalysen aufgrund deren geringen Anzahl unter der Gruppe ‚sonstige‘ zusammengefasst. Auch wenn diese Gruppe in unserer Untersuchung die geringsten 3-Jahres-Überlebensraten aufweist, ist unsere Studie aufgrund der gemeinsamen Betrachtung mehrerer Subtypen in den Überlebenszeitanalysen kleiner Gruppengrößen und einer fehlenden Signifikanz, nicht geeignet, um eine Aussage über den prognostischen Einfluss von Weichteilsarkomsubtypen zu treffen.

4.5 Einfluss behandlungsspezifischer Faktoren bei Weichteilsarkomen

4.5.1 Ungeplante vs. geplante erste Operation

Der Anteil von 31.6% an ungeplanten ersten Operationen bei Weichteilsarkompatienten in unserer Studie fügt sich gut in die Angaben der Literatur ein, in der eine primär ungeplante Operation vor der Behandlung in einem Sarkomzentrum mit 19%-53% beschrieben wird [54, 117]. Weichteilsarkome, die unter Verdacht eines benignen Geschehens initial ungeplant operiert wurden, sind in unserer Untersuchung signifikant häufiger kleiner ($\leq 5\text{cm}$) (40.0% vs. 11.5%; $p = .003$) und häufiger oberflächlich gelegen (53.3% vs. 34.6%; $p = .112$), verglichen zu Weichteilsarkomen, deren erste Operation geplant durchgeführt wurde. Diese Beobachtung wird auch von anderen Autoren beschrieben [53, 55, 117, 125]. Jedoch fällt bei alleiniger Betrachtung der Gruppe ‚ungeplante Operationen‘ unserer Untersuchung auf, dass der Großteil der Sarkome (60.0%) größer 5cm misst. Dies kann als Hinweis auf die zu wenig präsente Differentialdiagnose eines Sarkoms, im Falle einer über 5cm messenden Raumforderung an Rumpf oder Extremitäten, gedeutet werden. Bei einer unklaren Raumforderung im Extremitätenbereich gilt eine Tumorgöße von über 5cm als größter Prädiktor für einen malignen Befund [126]. Außerdem wird die Tumorgöße als ein signifikant negativer Einflussfaktor auf das Überleben beschrieben [104, 123]. Vor allem Sarkome mit Risikofaktoren für ein geringeres Überleben sollten von Beginn an eine interdisziplinäre onkologische Therapie durch erfahrene Behandler erhalten, weswegen das Bewusstsein der Erstbehandler für die seltene Differenzialdiagnose Sarkom weiter geschärft werden muss. Hierzu könnten Richtlinien wie das „two-week wait system“ helfen, das durch das Gesundheitsministerium in England eingeführt und dort etabliert wurde. Hier werden die ‚Erstbehandler‘ zur zeitnahen Überweisung der Patienten in ein Sarkomzentrum angehalten, sobald bei einer unklaren Weichteilschwellung Parameter wie ‚Tumorgöße $>5\text{cm}$ ‘, ‚Größenzunahme‘ und ‚tiefe Lage‘ vorliegen, welche Zeichen einer potenziellen Malignität

darstellen. Unter Inkaufnahme einer vermehrten Zuweisung gutartiger Tumore, könnten inadäquate Resektionen verhindert werden [126]. So empfehlen auch die ESMO Leitlinien von 2018 zur Vermeidung von ungeplanten nicht onkologiegerechten Resektionen bei Weichteiltumoren, welche tief gelegen sind sowie >5cm bei oberflächlicher Lage messen, eine primäre Behandlung in einem Sarkomzentrum [39].

4.5.1.1 Onkologischer Einfluss

Bezüglich der onkologischen Bedeutung einer ungeplanten, nicht onkologiegerechten ersten Operation außerhalb eines Sarkomzentrums, konnten wir zeigen, dass diese keinen signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische ($p = .869$), metastasenfreie ($p = .587$) oder lokalrezidivfreie Überleben ($p = .777$) hat, wenn eine onkologiegerechte Nachresektion und letztlich multidisziplinäre Therapie in einem Sarkomzentrum erfolgt. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen zahlreicher anderer Studien, die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den onkologischen Ergebnissen von Weichteilsarkompatienten nach ungeplanter Operation mit Nachresektion in einem Zentrum verglichen zu denen nach primär geplanter Operation feststellen konnten [54, 117, 125, 127].

Potentielle Einflussgrößen (Alter bei ED, Tumorage, Grading, adjuvante, neoadjuvante, chirurgische Therapie, Resektionsabstände) sind in der eigenen Untersuchung annähernd homogen verteilt, was durch fehlende Signifikanzen in der Prüfung auf Verteilungsunterschiede der Merkmale in beiden Gruppen durch den Chi-Quadrat Test gefolgert wird. Eine Ausnahme bildet die signifikant unterschiedliche Verteilung der Tumorgöße in beiden Gruppen ($p = .003$), wobei der Anteil an kleineren Tumoren ($\leq 5\text{cm}$) in der Gruppe der ungeplanten Operationen höher als in der Gruppe der geplanten Operationen ist. Dies muss in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden und kann zu einem Selektionsbias führen. In den eigenen Ergebnissen geht eine kleine Tumorgöße in der univariaten Analyse mit einem signifikant erhöhten Überleben einher ($p = .012$) und es wird ein tendenziell erhöhtes metastasenfreies und lokalrezidivfreies Überleben beobachtet. Deshalb könnte sich nach gleicher Gewichtung potentieller Einflussfaktoren, wie der Tumorgöße, in beiden Gruppen sowie einer verlängerten Nachbeobachtungszeit möglicherweise doch ein negativer prognostischer Einfluss der Gruppe nach ungeplanter Operation demaskieren. Traub et al. betrachteten in ihrer Untersuchung nur Weichteilsarkome des Stadiums III nach AJCC (‘hochmaligne’ Sarkome, Größe > 5cm, tiefe Lage). Wie auch wir konnten die Autoren, auch in diesem ausgewählten Kollektiv, keinen signifikanten Unterschied in den onkologischen Ergebnissen nach ungeplanter erster Operation mit Nachresektion in einem Sarkomzentrum und einer geplanten ersten Operation feststellen [54]. Anzumerken ist, dass auch hier die Verteilung der Tumorgöße einen möglichen Confounder darstellt, da sich ebenfalls signifikant mehr ‘kleinere Sarkome’ (durchschnittlich 10.3 cm) bei den ungeplanten und ‘größere

Sarkome' (durchschnittlich 12.5 cm) bei den geplanten Operationen befinden. Im Unterschied zu unserer Studie, konnten Fiore et al. und Smolle et al. in der univariaten Analyse zunächst sogar verbesserte onkologische Ergebnisse in der Patientengruppe mit Nachresektion nach ungeplanter Operation feststellen, welche in der multivariaten Analyse, unter Beachtung von Einflussfaktoren (Grading, Tumorgröße, Tumorage), jedoch nicht mehr signifikant waren [117, 127]. Lewis et al. berichteten in einer kontrovers diskutierten Veröffentlichung, sogar nach Adjustierung der Risikofaktoren (Größe, Tumorage, Grading, Resektionsstatus), von einem signifikant verbesserten onkologischen Ergebnis bezüglich des krankheitsspezifischen und metastasenfreen Überleben von Patienten mit Nachresektion nach ungeplanter Operation gegenüber Patienten mit primärer Operation [53]. Es bleibt unklar, ob hier trotz der Adjustierung nach Risikofaktoren, ebenfalls ein Selektionsbias Auswirkungen auf die Ergebnisse gehabt haben kann, da auch hier häufiger kleinere, oberflächlich gelegene Tumore in der Gruppe der ungeplanten Operationen vorkommen. Zudem wird die Verteilung einer adjuvanten Therapie nicht beschrieben, was ein weiterer nicht beachteter Faktor mit Einflussnahme auf die Ergebnisse sein könnte. Bianchi et al. beobachteten ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion bezüglich eines Versterbens nach ungeplanter Operation mit Nachresektion. Gleiches gilt für das Auftreten von Lokalrezidiven, jedoch nicht gegenüber einer Metastasierung [128]. In die Untersuchung wurden zwar nur ‚hochmaligne' (G2/3) Weichteilsarkome der Extremitäten eingeschlossen, jedoch besteht die Gruppe der ungeplanten Operationen erneut aus signifikant mehr kleinen, oberflächlich gelegenen Sarkomen. Außerdem unterscheidet sich die Verteilung einer Chemo- und Radiotherapie in beiden Gruppen signifikant, wobei nach jeder ungeplanten Resektion eine Nachresektion und Radiotherapie erfolgte. Die Verbesserung der lokalen Kontrolle durch eine Radiotherapie ist allgemein anerkannt [56, 129] und könnte eine mögliche Erklärung für das höhere lokalrezidivfreie Überleben nach ungeplanter Resektion in dieser Studie sein [128]. Demgegenüber beschreiben Qureshi et al. eine signifikant höhere Lokalrezidivrate nach ungeplanter Operation und Nachresektion in einem Zentrum verglichen zur primär geplanten Operation ($p = .0016$). Jedoch erfolgte in dieser Studie bei einem Teil der Patienten (9.7%) nach ungeplanter Operation keine Nachresektion und der Einsatz einer adjuvanten Therapie wurde nicht dargelegt. Die ungeplante Resektion erfolgt häufig marginal oder intraläsional mit Verbleib von makro- oder mikroskopischen Tumorresten im Operationsgebiet, was zu einem erhöhten Lokalrezidivrisiko führen kann. So könnte eine inkonsequent durchgeführte Nachresektion in der Studie von Qureshi et al. ein Einflussfaktor für die erhöhte Lokalrezidivrate nach ungeplanter Operation sein. Zudem erfolgte auch keine multivariate Analyse mit Adjustierung von Risiko- und Behandlungsfaktoren, jedoch ein nach AJCC Stadien stratifizierter Vergleich der Gruppen [52]. Außerdem ist das Patientenkollektiv von beispielsweise Fiore et al., Smolle et al. und Traub et al., die keine Prognoseverschlechterung

bzw. keine erhöhte Lokalrezidivrate nach ungeplanter Operation feststellen konnten, größer und die Beobachtungszeit länger als in der Studie von Qureshi et al. [54, 117, 127].

Bei Vergleich der ungeplanten Operationen mit Nachresektion und der geplanten Operationen, bleibt letztlich ungeklärt, wie die Krankheitsverläufe nach alleiniger ungeplanter Operation ohne Nachresektion in einem Sarkomzentrum aussehen würden. Möglicherweise würde die Prognose so therapierter Patienten schlechter ausfallen als nach geplanter Operation. Dies kann aufgrund eines hohen Anteils von verbleibendem Resttumor (39%-77%) nach einer ungeplanten Operation vermutet werden [52-55], dessen mikroskopisches Vorhandensein von mehreren Autoren mit einem signifikant erhöhten Metastasierungsrisiko in Verbindung gebracht werden konnte [55, 127, 128]. Aufgrund des allgemein anerkannten erhöhten Lokalrezidivrisikos bei mikroskopisch oder makroskopisch positiven Resektionsrändern [128], ist die Durchführen einer prospektiven Studie zur Untersuchung der Verläufe nach alleiniger ungeplanter Operation ohne Nachresektion ethisch nicht vertretbar. Eine abschließende Beantwortung der Frage des prognostischen Einflusses einer ungeplanten Operation bleibt also ungeklärt.

Trotz zahlreicher Kontroversen kann nach aktueller Studienlage und auch nach unseren Ergebnissen davon ausgegangen werden, dass eine ungeplante erste Operation mit konsequent nachfolgender onkologiegerechter Nachresektion in einem Sarkomzentrum keinen negativen Einfluss auf die onkologischen Ergebnisse von Weichteilsarkompatienten hat. Es gilt jedoch weiter, die Langzeitprognose einer ungeplanten, nicht onkologiegerechten Operation unter Adjustierung der Risikofaktoren zukünftig zu bewerten.

Trotz fehlenden onkologischen Nachteiles ist die entstehende erhöhte Operationsanzahl nach ungeplanter Operation ein nicht zu unterschätzender Effekt. Wir konnten zeigen, dass im Falle einer ungeplanten, nicht onkologiegerechten ersten Operation signifikant mehr Operationen notwendig sind, um einen R0-Status zu erreichen, als wenn initial eine geplante, onkologiegerechte Operation erfolgt ($M=2.3$ vs. $M=1.4$; $p < .001$). Entsprechend sollte die ungeplante erste Operation unbedingt vermieden werden, da jede Operation ein perioperatives Risiko und eine potentielle Morbiditäts- und auch Mortalitätserhöhung birgt. Außerdem muss die Durchführung vermeidbarer Operationen auch aus gesundheitsökonomischer Sicht kritisch gesehen werden. So konnte Alamanda et al. zeigen, dass eine Nachresektion bei unvollständig entferntem Tumor eine signifikante Kostensteigerung bedeutet und sich die finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem, nach Berücksichtigung einer primär ungeplanten Operation, fast verdoppelt [130]. Zudem kommt es durch eine erhöhte Operationsanzahl zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer sowie einem potenziell längeren krankheitsbedingten Ausfall der

häufig noch berufstätigen Patienten. Dies kann wiederum zu einer Beeinträchtigung des privaten und beruflichen Umfeldes führen. Blay et al. konnten in zwei Studien an 12 528 und 35 784 Sarkompatienten zeigen, dass sich die Zahl an Reoperationen signifikant vermindert und das lokalrezidivfreie Überleben signifikant verbessert, wenn eine prätherapeutische Vorstellung in einer interdisziplinären Sarkomkonferenz erfolgt, verglichen zur Vorstellung im Anschluss an die initiale Therapie. Außerdem beobachteten die Autoren, dass sich die onkologische Prognose nach Behandlung in einem Sarkomzentrum signifikant verbessert [110, 120]. Letztlich wird erneut die Bedeutung einer Bewusstseinsförderung der Sarkomdiagnose und einer frühzeitigen Überweisung zur spezifischen Therapie in ein Sarkomzentrum unterstrichen.

4.5.1.2 Funktionelle Einschränkungen und Lebensqualität

Die Entwicklung einer möglichen funktionellen Einschränkung nach ungeplanter Operation wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Ein potentiell erhöhtes Risiko einer Funktionseinschränkung kann aufgrund einer erhöhten Operationsanzahl durch die üblicherweise durchgeführten Nachresektionen nach ungeplanter Operation vermutet werden. Unsere Studie zeigt, dass eine ungeplante, nicht onkologiegerechte erste Operation mit anschließender onkologiegerechter Nachresektion in einem Sarkomzentrum nicht zu einer erhöhten funktionellen Einschränkung der Patienten führt, verglichen zu den Ergebnissen nach geplanter Operation. Eine mögliche Ursache hierfür könnte der signifikant erhöhte Anteil an kleineren ($\leq 5\text{cm}$) Sarkomen (40% vs. 11.5%; $p = .003$) sowie ein häufigeres Vorkommen von oberflächlich gelegenen Tumoren (53.3% vs. 34.6%; $p = .112$) in der Gruppe der ungeplanten Operationen sein. Bei deren chirurgischer Resektion werden geringere Gewebedefekte als bei größeren ($> 5\text{cm}$), tief gelegenen Tumoren geschaffen, was das Risiko einer Funktionseinschränkung reduzieren könnte. Dies hat möglicherweise zu einer Verzerrung der funktionellen Ergebnisse in der eigenen Studie geführt. Die wenigen verfügbaren Studien zu dieser Thematik unterstützen unsere Ergebnisse. So konnten Arai et al. nach Auswertung von sieben TESS Fragebögen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den funktionellen Einschränkungen nach ungeplanter und geplanter Operation beobachten [125], wobei auch die Vergleichsgruppen dieser Studie inhomogen bezüglich der Merkmalsverteilung ‚Tumorgröße‘ und ‚Lage‘ waren. Auch Traub et al. konnten keinen signifikanten Unterschied in den funktionellen Ergebnissen nach Anwendung des TESS bei Patienten nach ungeplanter erster Operation mit Nachresektion sowie geplanter erster Operation feststellen [54]. Es wurden insgesamt 500 Patienten untersucht, die alle Sarkome größer als 5cm und tiefer Lage aufwiesen. Die durchschnittliche Tumorgröße unterschied sich jedoch in beiden Gruppen trotzdem signifikant, mit kleineren Sarkomen (durchschnittlich 10.3 cm) in der Gruppe der ungeplanten Operationen und größeren Sarkomen (durchschnittlich

12.5 cm) in der Gruppe der geplanten Operationen. Zur abschließenden Beantwortung der Frage einer funktionellen Einschränkung nach ungeplanter Operation, müssen weitere Studien mit homogener Verteilung möglicher Einflussgrößen in den Vergleichsgruppen durchgeführt werden.

Unsere Studie zeigt erstmalig, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach ungeplanter erster Operation nicht signifikant reduziert ist ($p = .199$), verglichen zu Patienten nach geplanter erster Operation. Obgleich eine Verschlechterung der Lebensqualität von Sarkompatienten bei erhöhter Operationsanzahl, wie sie nach ungeplanten Operationen vorkommt, durchaus denkbar wäre, scheinen potentielle Auswirkungen einer ungeplanten Operation auf die Lebensqualität der Sarkompatienten bislang von untergeordnetem wissenschaftlichem Interesse zu sein. In der Literatur finden sich keine vergleichbaren Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen. Dies ist in Anbetracht der zunehmenden Gewichtung der Lebensqualität in Therapieentscheidungen bei Krebserkrankungen und der Bewertungen onkologischer Ergebnisse erstaunlich und betont die noch immer vorliegende lückenhafte Datenlage im Bereich seltener Tumorerkrankungen. Unsere Studie liefert, mit Zuwendung einer bisher unbeachteten Fragestellung, einen wichtigen Beitrag zur ganzheitlichen Betrachtung von Therapiefolgen bei Weichteilsarkompatienten.

4.5.2 Resektionsabstände

Bei den von uns untersuchten Weichteilsarkomen reichen die tumorfreien Resektionsränder von <1mm bis zu 25mm, wobei schmalere Ränder häufiger vorkommen ($\leq 1\text{mm}$ in 57.1% und $> 1\text{mm}$ in 42.9%). Diese Verteilung der Resektionsabstände entspricht der Verteilung, die sich in der Literatur findet, wie die Untersuchung von Ahmad et al. spiegelt ($\leq 1\text{mm}$ in 54.5% und $> 1\text{mm}$ in 45.5%) [131].

4.5.2.1 Funktionelle Einschränkungen

Aufgrund fehlender einheitlicher Leitlinienempfehlungen wird die Breite der Resektionsränder noch immer individuell durch den behandelnden Sarkomchirurgen festgelegt. Dabei gilt es neben dem onkologischen Ergebnis auch den Erhalt der postoperativen Funktion sicherzustellen. Unsere Arbeit untersucht erstmalig postoperative funktionelle Einschränkungen der Extremitätenfunktion bei jeweils unterschiedlichen Resektionsabständen ($\leq 1\text{mm}$ und $> 1\text{mm}$). Wir konnten zwischen den Resektionsabständen ‚ $\leq 1\text{mm}$ ‘ und ‚ $> 1\text{mm}$ ‘ keine signifikanten Unterschiede in den funktionellen Einschränkungen feststellen ($p = .738$). Jedoch sind die TESS-Ergebnisse der Weichteilsarkompatienten, die mit mehr als 1mm Abstand vom Tumor zum Resektionsrand operiert wurden, geringfügig niedriger

und damit die funktionelle Einschränkung entsprechend geringfügig höher als im Falle eines tumorfreien Resektionsrandes, der kleiner gleich 1mm misst. Es ist erstaunlich, dass es in der Literatur bisher keine vergleichbaren Untersuchungen zur Extremitätenfunktion bezogen auf unterschiedliche Resektionsabstände gibt, obgleich der Funktionserhalt neben dem onkologischen Ergebnis das wichtigste Ziel in der Sarkomtherapie ist. In den letzten Jahren konnte ein wachsendes wissenschaftliches Interesse an der Frage des geeigneten Resektionsabstandes beobachtet werden, wobei nahezu alle sich damit beschäftigenden Studien die Gefahr einer Funktionseinschränkung thematisieren, ohne diese jedoch in Bezug auf die Resektionsabstände zu untersuchen und objektiv in deren Bewertung zu berücksichtigen. Zukünftige Untersuchungen zur Bewertung und Festlegung adäquater Resektionsabstände sollten neben den onkologischen Endpunkten zwingend auch die Extremitätenfunktion objektiv bewerten.

4.5.2.2 Onkologischer Einfluss

Unsere Untersuchung zeigt, dass die Resektionsabstände vom Tumor zum Resektionsrand bei R0-Resektion ($\leq 1\text{mm}$ vs. $>1\text{mm}$) das krankheitsspezifische ($p = .112$), metastasenfreie ($p = .418$) und lokalrezidivfreie ($p = .066$) Überleben von Weichteilsarkompatienten nicht signifikant beeinflussen. Potentielle Einflussgrößen (Alter bei ED, Tumorage, Tumormgröße, Grading, neoadjuvante/ adjuvante Therapie, chirurgische Therapie) waren in vorliegender Arbeit in den Gruppen ‚ $\leq 1\text{mm}$ ‘ und ‚ $>1\text{mm}$ ‘ Resektionsabstand homogen verteilt. Bisher gibt es nur wenige vergleichbare Untersuchungen. Zudem kommt es durch Umwandlung einzelner Resektionsabstände in kategoriale Variablen zu unterschiedlichen Gruppierungsgrenzen, was zu einer sehr heterogenen und uneinheitlichen Beschreibung der Resektionsabstände in der Literatur führt. Die Vergleichbarkeit mit vorhandenen Studien ist dadurch erheblich eingeschränkt. Unsere Ergebnisse decken sich jedoch weitestgehend mit den Erkenntnissen der aktuellen Studienlage, in welcher größtenteils das Lokalrezidiv bzw. das lokalrezidivfreie Überleben als Endpunkt betrachtet wird. Eine große Studie an 2 217 Weichteilsarkomen der Extremitäten und des Rumpfes kommt zu dem Schluss, dass Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand von kleiner 1mm, kein erhöhtes Risiko haben ein Lokalrezidiv zu entwickeln. Sogar eine geplante R1-Resektion an kritischen Strukturen geht nicht mit einer signifikant erhöhten Lokalrezidivrate nach 10 Jahren einher, verglichen zu einer R0-Resektion. Hingegen werden bei versehentlich positiven Resektionsrändern deutlich erhöhte Lokalrezidivraten beobachtet [132]. Eine Studie, die nur undifferenzierte pleomorphe Sarkome untersucht ($n=192$), kam ebenfalls zu dem Schluss, dass die tumorfreie Randbreite ($\leq 1\text{ mm}$; $>1\text{mm}$ - $\leq 5\text{mm}$; $> 5\text{ mm}$) keinen prognostischen Einfluss auf das lokalrezidivfreie Überleben ($p = .272$) und das Gesamtüberleben ($p = .070$) hat. Bei letzterem wurde jedoch mit zunehmender Breite des tumorfreien Resektionsrandes ein höheres Gesamtüberleben beobachtet [109]. Auch die

Studie von Harati et al. an 643 Weichteilsarkompatienten zeigt keine signifikanten Unterschiede im lokalrezidivfreien ($p = .950$), metastasenfreien ($p = .607$) und krankheitsspezifischen Überleben ($p = .570$) zwischen den jeweiligen Resektionsabständen (≤ 1 mm; 1-5mm; > 5 mm) [133]. Ebenfalls ohne signifikante Unterschiede zwischen den tumorfreien Resektionsabständen (≤ 1 mm, > 1 mm - ≤ 5 mm, > 5 mm) nach extremitätenerhaltender Operation und Radiotherapie, blieb eine Untersuchung des lokalrezidivfreien ($p = .325$), krankheitsfreien ($p = .866$) und Gesamtüberlebens ($p = .064$) an 382 Weichteilsarkompatienten [131]. Bis auf die Tumorgöße, die bei schmalen, ≤ 1 mm messenden Resektionsrändern signifikant größer war als bei breiteren, > 5 mm Rändern ($p = .004$), waren Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristika homogen verteilt und scheiden als Confounder aus.

Es gibt bisher nur wenige Daten über verbesserte onkologische Ergebnisse bei der Wahl breiterer Resektionsränder. Insbesondere gibt es bisher keine eindeutigen Hinweise in der Literatur, dass die Breite der Resektionsränder einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Einen prognostischen Unterschied zwischen den Resektionsabständen erkennt eine retrospektive Analyse an 279 Weichteilsarkompatienten. Eine Verbesserung der lokalen Kontrolle ist bei einem Abstand von über 1mm sowie ein verbessertes Gesamtüberleben schon bei einem Abstand von unter 1mm zu erkennen. Die Todesrate sinkt außerdem mit zunehmender Weite der Sicherheitsabstände, woraufhin die Autoren zur Senkung der Lokalrezidiv- und Sterblichkeitsrate die Einhaltung eines Resektionsabstandes von über 1mm empfehlen [134]. Zudem schließen Kainhofer et al. aus ihrer Untersuchung an 265 Weichteilsarkompatienten, dass der minimale Resektionsabstand für ein verringertes Lokalrezidivrisiko bei ≥ 1 mm liegen sollte [135]. Dieser Empfehlung schließen sich Bonvalot et al. an, die ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko ($HR=4$; $p = .004$) in deren multivariaten Analyse bei einem tumorfreien Resektionsrand von unter 1mm erkennen [124]. Bonvalot et al. können in deren Untersuchung an 531 Weichteilsarkompatienten der Extremitäten jedoch in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben keinen Unterschied zwischen den Resektionsbreiten beobachten. In unseren Ergebnissen kann trotz fehlender statistischer Signifikanz eine Tendenz hin zu einem geringeren lokalrezidivfreien Überleben bei einer Resektion von ≤ 1 mm Randbreite, verglichen zu > 1 mm, erkannt werden (2-Jahres lokalrezidivfreie ÜL-Rate: 54% vs. 83%; $p = .066$). In unserer Untersuchung liegen wesentlich geringere Gruppengrößen (≤ 1 mm $n=26$; > 1 mm $n=18$) als in der Vergleichsstudie (< 1 mm $n=124$; ≥ 1 mm $n=279$) [124] vor. Große Unterschiede in der Stichprobengröße der eigenen und der Vergleichsstudien erschweren prinzipiell die Einordnung der Studienergebnisse. Es bleibt offen, ob sich in den eigenen Ergebnissen, im Falle einer größeren Untersuchungskohorte, aus der beschriebenen Tendenz ebenfalls ein signifikanter Unterschied im lokalrezidivfreien Überleben gezeigt hätte.

Kritisch an der Beurteilung von Resektionsabständen muss deren retrospektive Betrachtung angemerkt werden. Die Erhebung der Resektionsabstände wurde in vorliegender Studie anhand deren Beschreibung in pathologischen Berichten gewonnen. Die getroffenen Aussagen zu Resektionsabständen beziehen sich folglich nur auf die ex vivo Abstände, gemessen am formalinfixierten Gewebe. Die das Sarkom umgebenden Gewebestrukturen ziehen sich aufgrund deren Eigenelastizität nach Resektion zusammen. Dieser Effekt verstärkt sich durch die Formalinfixierung des Gewebes, sodass sich für die pathologische Beurteilung ein dünnerer Gewebesaum tumorfreien Gewebes findet, als dieser in vivo vorgelegen hatte [34]. Diese Diskrepanz wird in vorliegender Arbeit und auch in oben genannten Studien nicht beachtet, was die Beurteilung über adäquat intraoperativ gewählte Sicherheitsabstände erschwert. Dieses Vorgehen ist einer vereinfachten Erhebung sowie dem retrospektiven Charakter bisher publizierter Studien geschuldet. Für zukünftige Arbeiten sollten intraoperativ gewählte Sicherheitsabstände dokumentiert und prospektiv ausgewertet werden. Hierbei müssten die Resektionsabstände durch den Chirurgen vor Formalinfixierung erhoben und dann nach histologischer Aufarbeitung durch den Pathologen reevaluiert werden. Hierdurch könnten nach gemeinsamer Bewertung der gewählten Resektionsbreiten durch Chirurgen und Pathologen die intraoperative Gewissheit über eine adäquate R0-Resektion erhöht werden, was dem Chirurgen die Durchführung des chirurgischen Eingriffes erleichtern könnte.

In die Wahl adäquater Resektionsränder sollten neben der Quantität jedoch auch die Qualität des jeweiligen begrenzenden Gewebes beachtet werden. Im Ansatz von Enneking geht es nicht um einen definierten Sicherheitsabstand, vielmehr ist die Art des den Tumor begrenzenden Gewebes von Bedeutung. Muskelfaszien, Periost, Gelenkkapsel, Perineurium und Adventitia gelten als sichere Grenzschichten und verbleiben am Tumorpräparat [34, 136]. Auch die Autoren der ESMO Leitlinie empfehlen die R0-Resektion ohne Angaben einer Randbreite. In deren Wertung einer adäquaten Resektion fließen der histologische Subtyp, eine präoperative Therapie und das Vorhandensein resistenter anatomischer Barrieren, wie Muskelfaszien, Periost und Epineurium mit ein [39]. Auch die S3-Leitlinien weisen bei der Frage nach einem sicheren Resektionsrand auf die Beachtung des histologischen Subtyps und des Gradings hin [24]. Liposarkome beachten in der Regel die o.g. Grenzschichten ohne diese zu infiltrieren. Synovialsarkome und Leiomyosarkome hingegen infiltrieren umgebende Strukturen, was die genannten anatomischen Barrieren unzureichend werden lässt [24].

Eine evidenzbasierte Standardisierung der Resektionsabstände fehlt bisher. Die Wahl der Breite der Resektionsränder ist noch immer eine individuelle Entscheidung, die von zahlreichen Faktoren, wie der Tumorbiologie, des histologischen Grades, der Tumorlokalisation, den umgebenden anatomischen Verhältnissen und funktionellen

Strukturen, beeinflusst wird. Es bleibt also fraglich, ob eine allgemeingültige Empfehlung für einen absoluten Mindestabstand sinnvoll ist. Wir können aus der aktuellen Datenlage und den eigenen Ergebnissen schließen, dass falls nötig, schmale Resektionsabstände, die in der pathologischen Aufarbeitung $\leq 1\text{mm}$ betragen, ohne signifikanten Nachteil für das onkologische Ergebnis von Weichteilsarkompatienten im Rahmen einer multimodalen Therapie in einem Sarkomzentrum sind. Wenn ein breiterer Resektionsrand aufgrund der anatomischen Gegebenheiten möglich erscheint, sollte dieser angestrebt werden. Dies begründet sich darauf, dass unsere Ergebnisse auch gezeigt haben, dass eine Resektion mit tumorfreiem Rand von $>1\text{mm}$ nicht zu relevant erhöhten funktionellen Einschränkungen, jedoch tendenziell zu einem etwas erhöhten lokalrezidivfreien Überleben, führt.

4.5.3 Resektionsstatus und multimodale Therapie

In 90.5% der im UKSH Kiel operierten Weichteilsarkompatienten konnte eine R0-Resektion erfolgen, wobei sich in der Literatur ähnliche Angaben finden (91.8%) [133]. Über den Einfluss einer R0-Resektion auf das Überleben und das metastasenfreie Überleben besteht aktuell noch Uneinigkeit. Es gibt Studien, die wie wir ($p = .070$; $p = .440$) keinen signifikanten Unterschied im Überleben [101, 124] und metastasenfreie Überleben [25] zwischen positiven und negativen Resektionsrändern erkennen. Häufig wird hingegen im Falle mikroskopisch negativer Resektionsränder von einem signifikant verbesserten Überleben [25, 46, 109, 131, 133, 137] und metastasenfreien Überleben berichtet [133, 137]. Eine mögliche Erklärung für die uneinheitliche Studienlage könnte die inhomogene Zusammensetzung von Patienten-, Tumor- und Behandlungscharakteristika in den vorhandenen Studien sein.

Über ein erhöhtes Lokalrezidivrisiko bei positiven Resektionsrändern besteht in der Literatur jedoch Einigkeit [109, 131, 133, 137]. Ein geringeres lokalrezidivfreies Überleben bei R1/R2-Status ließ sich in unseren Ergebnissen jedoch nicht abbilden ($p = .387$). Man muss die kleine Gruppengröße der Patienten mit R1/R2-Status in unserer Untersuchung kritisch anmerken (R1/2 $n=7$ vs. R0 $n=79$). Bei zudem nur zwei aufgetretenen Ereignissen in dieser Gruppe wird das Ergebnis eines statistischen Vergleiches fehleranfällig, was die Aussagekraft unseres Ergebnisses deutlich limitiert und nicht repräsentativ erscheinen lässt.

Zusätzlich zur operativen Therapie wurde im UKSH Kiel bei 12.6% der behandelten Weichteilsarkome eine neoadjuvante und bei 48.5% eine adjuvante Therapie angewendet. Die adjuvante Radiotherapie stellt mit 45.3% den größten Anteil dar, der ähnlich dem in der Literatur beschriebenen Anteil von 42-53% ist [109, 133]. Der Einsatz einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie hatte in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische, metastasenfreie und lokalrezidivfreie Überleben. Die Literatur ist sich im Allgemeinen einig, dass durch eine additive Strahlentherapie das Auftreten von

Lokalrezidiven reduziert werden kann [56, 57]. Meist kann jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens festgestellt werden, wie z.B. eine prospektive randomisierte Studie sowie eine große Metaanalyse an 16 Studien zeigen [56, 138]. Demgegenüber steht eine große retrospektive Registeranalyse an 6 960 ‚hochmalignen‘ Weichteilsarkomen, die ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben nach einer additiven Radiotherapie ergab [139]. Bezüglich der Anwendung einer Chemotherapie gestaltet sich die Studienlage kontrovers. Studien, die keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine additive Chemotherapie feststellen [140, 141], stehen solchen gegenüber, die eine signifikante Verbesserung des metastasenfreien und Gesamtüberlebens von G3 graduierten Sarkom beobachten [62]. Vor allem bei Hochrisikopatienten gilt eine additive Chemotherapie als effektiv.

Unsere Untersuchung dient nicht der Klärung des onkologischen Einflusses einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Radio- oder Chemotherapie. Die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der eigenen Ergebnisse mit denen der Literatur ist aufgrund der dichotomen Gruppierung in ‚neoadjuvante Therapie‘ und ‚adjuvante Therapie‘, ohne Differenzierung der Art dieser Therapien, nicht möglich und nicht sinnvoll.

4.6 Funktionelle Einschränkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ein Anteil von nur 3.2% durchgeführten Amputationen der im UKSH Kiel behandelten Weichteilsarkompatienten liegt weit unter der erreichten Amputationsrate der letzten Jahrzehnte (<10-11%) [15, 83] und ist geringer als die von 4.1%, einer 2018 veröffentlichten Studie [84]. Ein Extremitätenerhalt in 75% im Falle der Knochensarkome ist geringer als die heute in der Literatur beschriebenen 80%-90% [1, 41]. Unser Ergebnis muss vor dem Hintergrund des sehr kleinen Stichprobenumfanges ($n=16$ Knochensarkompatienten) hinterfragt und an einem größeren Umfang reevaluiert werden.

Die moderne onkologische Therapie hat heute neben dem Extremitätenerhalt, den Erhalt der Extremitätenfunktion sowie eine möglichst hohe Lebensqualität zum Ziel. Die Messung der postoperativen Extremitätenfunktion von im UKSH Kiel behandelten Sarkompatienten ergab bei Weichteilsarkompatienten eine geringere funktionelle Einschränkung, verglichen zu Knochensarkompatienten (TESS: $Mdn= 90.5\%$ vs. 56.0%). Der funktionelle Unterschied zwischen den beiden Sarkomarten könnte in deren unterschiedlich hohen Amputationsraten begründet sein (Weichteilsarkompatienten: 3.2% vs. Knochensarkompatienten: 25%). Mehrere Studien zeigen eine Abnahme des funktionellen Outcomes nach Amputation [81, 82]. Davis et al. erkannte neben einer Knochenresektion, die Tumorgöße als signifikanten Einflussfaktor auf das funktionelle Ergebnis von Weichteilsarkompatienten. Patienten mit größeren Tumoren waren stärker eingeschränkt als diejenigen mit kleinerer Tumorgöße, was sich in niedrigeren TESS-Werten widerspiegelte [86]. Die in unserer Untersuchung stärker

funktionell eingeschränkte Gruppe der Knochensarkompatienten bestand zu 87.5% aus einem T2-Status (Tumor > 8 cm). Der Anteil größerer Sarkome ist in dieser Gruppe höher als in der Gruppe der funktionell weniger eingeschränkten Weichteilsarkompatienten, die zu 72.6% aus einem T2 Status (Tumor > 5cm) bestand. So könnte möglicherweise die Tumorgöße auch in unserer Untersuchung einen Einfluss auf die funktionellen Ergebnisse haben. Dies ist jedoch nur spekulativ und müsste zur Kausalitätsklärung gesondert untersucht werden.

Mehrere Studien beschreiben einen negativen Einfluss einer verminderten Extremitätenfunktion auf die Lebensqualität und dies sowohl nach Amputation als auch nach extremitätenerhaltender Operation [85, 89]. Auch in unserer Untersuchung zeigen Sarkompatienten mit höheren funktionellen Einschränkungen (TESS-Ergebnis <80%) signifikant niedrigere Werte in der Messung der globalen Gesundheit und Lebensqualität als Sarkompatienten mit geringeren funktionellen Einschränkungen (TESS-Ergebnis ≥80%) ($p < .001$). Dies betont die Bedeutung des Funktionserhalts. Außerdem können wir beobachten, dass sich die funktionellen Einschränkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Weichteilsarkompatienten mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur operativen Therapie verbessern. So zeigen Weichteilsarkompatienten mit mehr als 36 Monaten zurückliegender Operation signifikant geringere funktionelle Einschränkungen im Alltag als Patienten, deren Operation weniger als ein Jahr (bis zu elf Monate) zurückliegt ($p = .005$). Auch die medianen Werte im EORTC QLQ-C30 Fragebogen, welche die globale Gesundheit und Lebensqualität der Weichteilsarkompatienten messen, zeigen sich mit fortschreitender postoperativer Zeit tendentiell erhöht ($p = .083$), was für eine verbesserte Lebensqualität mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Operation spricht. Die wenigen bisher verfügbaren Untersuchungen zur Extremitätenfunktion und Lebensqualität nach Operation kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Eine prospektive Untersuchung nach extremitätenerhaltender Operation an Weichteilsarkomen stellt nach einer signifikant reduzierten Kraft der betroffenen Extremität, mit einer reduzierten Funktion und Lebensqualität in den ersten postoperativen Monaten, eine signifikante Verbesserung von Funktion und Lebensqualität im ersten postoperativen Jahr fest [142]. Auch Kask et al. kommen in einer literarischen Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass das funktionelle Ergebnis von Sarkompatienten der unteren Extremität in einer Langzeitverlaufsbeobachtung (>1 Jahr) gut ist und sich dem präoperativen Level anzunähern scheint [93].

Die Behandlung von Extremitätensarkomen kann im Gegensatz zu z.B. gastrointestinalen Tumoroperationen extern sichtbaren Stigmata mit Störung des Körperbildes sowie einer Mobilitätseinschränkung führen, was wiederum eine soziale Isolation begünstigen und so negative Einflüsse auf die Lebensqualität der Patienten haben kann [77, 143]. Auch unsere

Studie erkennt nach Auswertung des EORTC QLQ-C30, dass bei Weichteil- und Knochensarkompatienten die Skalenwerte zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Operation niedriger sind als die der deutschen Allgemeinbevölkerung [99]. Die Rollenfunktion und die soziale Belastbarkeit sind nach erfolgter Sarkomtherapie, verglichen zur Allgemeinbevölkerung, am stärksten eingeschränkt. Auch Eichler et al. stellen in ihrer Untersuchung unter Verwendung des EORTC QLQ-C30 eine starke Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Sarkompatienten verglichen zur Allgemeinbevölkerung fest, wobei sich die größten Einschränkungen ebenfalls in der Rollenfunktion und sozialen Belastbarkeit darstellen [144]. Dies könnte darin begründet sein, dass bei Vorliegen einer Störung der Körperfunktion nach Operation eines Extremitätensarkoms die persönliche Aktivität und Mobilität wie auch das Ausüben von Sportarten und Hobbys eingeschränkt sein können, was einen Einfluss auf die Partizipation in der Gesellschaft hat, die soziale Isolation erhöht und die Lebensqualität reduzieren kann [77]. Außerdem betreffen Knochensarkome vor allem Patienten mittleren Alters und auch Weichteilsarkome kommen zu 70% vor dem 60. Lebensjahr vor, weswegen häufig eine Verantwortung gegenüber einer Familie besteht. Dies könnte ebenfalls die am stärksten ausgeprägten Einschränkungen im Bereich der Rollenfunktion und der sozialen Belastbarkeit erklären.

Sowohl in unserer Untersuchung als auch in der Studie von Eichler et al. fällt auf, dass Knochensarkompatienten in nahezu allen EORTC QLQ-C30-Skalen schlechtere Ergebnisse aufweisen als Weichteilsarkompatienten, was auch die Skalenwerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrifft. Betrachtet man die Zusammensetzung der Gruppen an denen wir die Lebensqualität untersucht haben, fällt ein höherer Frauenanteil in der Gruppe der Knochensarkompatienten verglichen zu Weichteilsarkompatienten auf (55.6% vs. 38.8%). In mehreren Studien, in denen ebenfalls der EORTC QLQ-C30 Fragebogen angewendet wurde, ist das Geschlecht als unabhängige Variable mit Einfluss auf die Gesundheits- und Lebensqualitätsskala, die funktionellen Skalen sowie die Symptomskalen beschrieben. Hierbei weisen Frauen niedrigere Werte in der Lebensqualitäts-Skala sowie den funktionellen Skalen und höhere Werte in den Symptomskalen auf [99, 144, 145]. So könnte ein geschlechtsbedingter Einfluss auf die vergleichsweise höheren Lebensqualitätsergebnisse der untersuchten Weichteilsarkompatientengruppe, bei geringerem Frauenanteil, bestehen. In zukünftigen Studien sollte bei Untersuchungen zur Lebensqualität eine differenzierte Betrachtung nach Geschlecht erfolgen.

Im Fokus der Behandlung von Sarkompatienten standen in den letzten Jahrzehnten vor allem physische Komponenten. Die Erkenntnisse über eine geringere Lebensqualität, eine höhere

Symptombelastung und eine geringere Belastbarkeit der Sarkompatienten, welche sich vor allem in Bereichen wie der Rollenfunktion und der sozialen Belastbarkeit deutlich macht, unterstreicht die Notwendigkeit von psychoonkologischen Betreuungskonzepten als wichtigen Bestandteil der modernen Sarkomtherapie. In einer Studie an 202 Knochen- und Weichteilsarkompatienten, welche auf eine psychosoziale Belastung im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen gescreent wurden, ergab sich bei einem Drittel der Patienten, sogar mehr als 2 Jahre postoperativ, eine hohe psychosoziale Belastung [146]. In den ESMO-Leitlinien von 2018 für Weichteil- und Knochensarkome existierten noch keine Empfehlungen für eine psychosoziale Betreuung [11, 39]. Die im September 2021 erschienene S3-Leitlinien für adulte Weichgewebesarkome empfehlen erstmals das Screening auf psychosoziale Belastungen und die langfristige psychotherapeutische Unterstützung belasteter Patienten [24]. Dies verdeutlicht die zunehmende Bedeutung der Lebensqualitätserhaltung und psychosozialer Aspekte für die moderne onkologische Sarkomtherapie, wobei die Messung der Lebensqualität ein wichtiger Teil zur vollständigen Messung der onkologischen Ergebnisse von Sarkompatienten ist und ein fester Bestandteil des Behandlungskonzeptes in einem Sarkomzentrum sein sollte. Durch eine standardisierte Erhebung der Lebensqualität vor Behandlungsbeginn während der Behandlungsphase und im Nachsorge-Setting, können stark belastete Patienten identifiziert werden. Diesen Patienten kann dann eine längerfristige psychoonkologische Unterstützung angeboten werden, was das Outcome und die Krankheitsbewältigung der Patienten verbessern könnte.

4.7 Limitationen

Allgemein limitierende Faktoren sind die retrospektive Erhebung prospektiv gewonnener Daten mit einer vergleichsweise geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten aus dem Datenpool eines Monozentrums (UKSH Kiel), was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Aufgrund der Seltenheit der Sarkomerkrankung sind unsere Untersuchung sowie die meisten verfügbaren Studien sehr heterogen bezüglich der eingeschlossenen Sarkomsubtypen, der histologischen Grade und den Behandlungsmodalitäten. Unterschiedliche Weichteilsarkomsubtypen und die verschiedenen Knochensarkomklassen sowie ein unterschiedliches Grading, bedingen ein unterschiedliches biologisches Verhalten der gemeinsam betrachteten Sarkome. Dies verursacht ungenaue Ergebnisse und erschwert eine Generalisierbarkeit derselben. Aufgrund der sehr kleinen Studienpopulation der Knochensarkompatienten ($n=16$) sind sowohl die von uns erhobenen deskriptiven Daten als auch die Überlebenswahrscheinlichkeiten dieser Gruppe unter Vorbehalt zu sehen.

Bezüglich der Bewertung von Funktionseinschränkungen und onkologischen Ergebnissen der verschiedenen Sicherheitsabstände bei Weichteilsarkomen, sollten unsere Ergebnisse in einer größer angelegten Untersuchung reevaluiert werden, da deren Aussagekraft bei kleiner

Gruppengröße sowie Dichotomisierung der Resektionsabstände in die beiden Größen ‚ $\leq 1\text{mm}$ ‘ und ‚ $>1\text{mm}$ ‘ limitiert ist. Es sollten zukünftig prospektive Studien angestrebt werden, die nach Subtypen, histologischem Grad und Behandlungsmodalitäten stratifiziert sind. Aufgrund der Seltenheit der betrachteten Sarkome ist zum Erreichen höherer Patientenzahlen eine multizentrische Studienausrichtung notwendig.

Auch wenn es einige Studien gibt, deren mediane Beobachtungszeit (26-32 Monate) [103, 110] kürzer als unsere (Weichteilsarkomen 39 Monate; Knochensarkomen 53 Monate) ist, weist der Großteil der verfügbaren Studien längere mediane Beobachtungszeiten auf (98-114 Monate) [25, 101, 104]. Je kürzer die Beobachtungszeit, desto weniger Ereignisse treten auf, wodurch die Anzahl an zensierten Patienten steigt. Wenn die Überlebensraten zu lang für die entsprechende Beobachtungszeit gewählt werden, sinkt die Follow-up Rate, was eine Überlebenszeitschätzung mit zunehmender Zeit ungenauer macht. In dieser Arbeit wurde deswegen auf eine Schätzung von 5 Jahres-Überlebensraten verzichtet, jedoch könnten auch die Schätzungen der angegebenen 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten ungenau sein. Es kann zur Schätzung falscher, zu hoher Überlebensraten kommen, wenn bei Patienten mit geringer Beobachtungszeit erst nach Beobachtungsende ein Ereignis (Lokalrezidiv, Metastasierung, Tod) eintritt. Eine verlängerte Mindestbeobachtungszeit könnte die Anzahl zensierter Patienten reduzieren, die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse erhöhen und so eine validere Schätzung von z.B. 5-Jahres-Überlebensraten ermöglichen. Auch eine größere Gruppengröße würde eine exaktere Überlebenszeitanalyse erlauben.

Die Bestimmung des Rezidivzeitpunktes ist sehr viel schwieriger und ungenauer als des Todeszeitpunktes, sodass auch die Schätzung der rezidivfreien Überlebensraten ungenauer ist. Je nach Nachsorgefrequenz und Nachsorgequalität kann es zur systematischen Verzerrung der Ergebnisse kommen. Höhere Frequenzen und eine höhere Untersuchungsqualität kann durch ein frühzeitiges Entdecken von Rezidiven das rezidivfreie Überleben reduzieren. Gleichmaßen kann es zur Überschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeiten kommen, wenn Ereignisse aufgrund größerer Nachsorgeabstände oder minderwertigeren Untersuchungsmethoden später oder gar nicht erkannt werden. Dies verdeutlicht die Problematik vom Einschluss heterogen durchgeführter Nachsorgen und die Bedeutung von strukturierten und homogenen Nachsorgeschemata in festen Zeitintervallen mit lückenloser Dokumentation. Neben einer exakteren Überlebenszeitschätzung kann die frühzeitige Erkennung eines Rezidivs auch die Gesamtprognose der Patienten verbessern. In unserer Studie erfolgte bei mehr als zwölf Monate zum letzten Beobachtungszeitpunkt zurückliegender Nachsorge, der Ausschluss aus der Analyse des rezidivfreien Überlebens. In fünf Fällen war die Nachsorge von Weichteilsarkomen im niedergelassenen Sektor außerhalb des UKSH Kiel

erfolgt, wobei die Nachsorgeergebnisse durch den behandelnden Hausarzt mitgeteilt wurden. Dies und eine bis zu zwölf Monate zurückliegende letzte Nachsorge könnte zu einer systematischen Verzerrung und Überschätzung der rezidivfreien Überlebensraten geführt haben. Es muss jedoch auch darauf hingewiesen werden, dass bisher keine einheitlichen Richtlinien zur Durchführung einer Nachsorge bestehen und Untersuchungen gezeigt haben, dass bei Weichteilsarkomen die meisten Lokalrezidive in der körperlichen Untersuchung durch den Patienten selbst erkannt werden [103] und es keinen Nachweis gibt, dass eine MRT zur Lokalrezidivdetektion gegenüber der körperlichen Untersuchung vorteilhaft wäre [39]. Bei unzureichender Evidenz zur Durchführung der Nachsorge kommen auch die aktuellen S3-Leitlinien diesbezüglich nur zu einem Expertenkonsens [24]. Im Rahmen des Sarkomzentrums sollten alle behandelten Patienten, mit Hinblick auf zukünftige Überlebenszeitanalysen, prospektiv im Rahmen der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen im UKSH Kiel weiter beobachtet werden und so eine lückenlose Nachverfolgung des Krankheitsverlaufes sichergestellt werden.

Zudem ist kritisch anzumerken, dass in unserer Studie die Lebensqualität pro Patienten nur zu einem und zu jeweils unterschiedlichen postoperativen Zeitpunkten gemessen wurde. Der EORTC QLQ-C30 misst valide die Veränderung der Lebensqualität über die Zeit. Um eine Aussage über die tatsächliche Veränderung der Lebensqualität nach Operation zu machen, müsste diese vor und nach Operation sowie zu definierten postoperativen Zeitpunkten untersucht werden.

Im Vergleich der Lebensqualität zu den Referenzwerten der deutschen Allgemeinbevölkerung müssen die unterschiedlichen Standardabweichungen der Vergleichsgruppen, die deutlich unterschiedliche Gruppengröße sowie die fehlende Normalverteilung der eigenen Daten beachtet werden, weswegen die Aussagekraft des deskriptiven Vergleichs deutlich eingeschränkt ist. Bei einer Rücklaufquote von 70% im Falle der Weichteilsarkompatienten und 75% im Falle der Knochensarkompatienten bleibt unklar, ob die fehlenden Antworten zu einer Unter- oder Überschätzung der Lebensqualität geführt haben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Sarkome sind seltene Tumorerkrankungen mit einer Inzidenz von weniger als 1 % aller Malignome, weswegen es außerhalb spezialisierter Zentren zu einer erhöhten Rate an diagnostischen und therapeutischen Fehleinschätzungen kommt. Dies führt zu ungeplanten Resektionen. Die Datenlage zu deren onkologischem Einfluss ist dünn und uneinheitlich. In der chirurgischen Therapie besteht noch immer Uneinigkeit über die notwendige Breite von Sicherheitsabständen zur Erzielung akzeptabler onkologischer und funktioneller Ergebnisse. Die moderne onkologische Sarkomtherapie hat neben der unbestrittenen Forderung des Funktionserhalts zunehmend den Erhalt der Lebensqualität zum Ziel. Die Datenlage zur postoperativen Funktionseinschränkung und Lebensqualität ist noch unzureichend. Insbesondere zur Lebensqualität nach ungeplanter Operation und zur Extremitätenfunktion, bezogen auf unterschiedliche Resektionsabstände, gibt es noch keine uns bekannten wissenschaftlichen Studien.

Neben der Darstellung der Krankheitsverläufe von im UKSH Kiel behandelten Weichteil- und Knochensarkomen, sollten prognoseverschlechternde Faktoren für Weichteilsarkome identifiziert werden. Es galt zudem herauszufinden, ob es nach ungeplanter erster Operation oder bei Resektionsabstand von $\leq 1\text{mm}$ zu einem onkologischen Nachteil für Weichteilsarkompatienten kommt. Ob nach ungeplanter Operation eine geringere Lebensqualität oder höhere funktionelle Einschränkungen zu beobachten sind sowie letztere häufiger bei einem Sicherheitsabstand von $>1\text{mm}$ vorkommen, sollte ebenfalls geklärt werden. Eine retrospektive Datenerhebung mit prospektiver Blickrichtung wurde an 95 Weichteilsarkompatienten und 16 Knochensarkompatienten bei einer 6-monatigen Mindestbeobachtungszeit nach Therapiebeginn durchgeführt. Überlebenszeitanalysen erfolgten durch den Kaplan-Meier-Schätzer und den Logrank-Test. Eine Cox-Regression wurde für Variablen mit Signifikanz ($p < .05$) im Logrank-Test durchgeführt. Funktionelle Beeinträchtigungen der Extremitäten wurden mit 49 Toronto Extremity Salvage Score-Fragebögen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit 58 EORTC-QLQ-C30-Fragebögen erfasst. Sie wurden durch Gruppenvergleiche, unter Verwendung des Mann-Whitney-U und Kruskal-Wallis-Test, ausgewertet.

Bei medianer Beobachtungszeit von 39 Monaten für Weichteilsarkompatienten und von 53 Monaten für Knochensarkompatienten, betragen die krankheitsspezifischen, metastasenfreien und lokalrezidivfreien Überlebensraten nach zwei Jahren 85 %, 77 %, 72 % und 87 %, 86 %, 82 %. Faktoren mit signifikant negativer Auswirkung auf das krankheitsspezifische Überleben von Weichteilsarkompatienten sind in der univariaten Analyse Metastasierung, Lokalrezidiv, Tumorgroße $> 5\text{ cm}$ und G3-Grading. Mit Erhöhung des Gradings um eine Stufe zeigt sich ein 1.99-fach erhöhtes Risiko zu Versterben sowie ein 2.65-fach erhöhtes Metastasierungsrisiko. Bei Patienten mit einem Alter < 70 Jahren bei

Erstdiagnose besteht ein 3.09-fach erhöhtes Metastasierungsrisiko. Ungeplante Operationen zeichnen sich durch einen signifikant höheren Anteil an kleinen ($\leq 5\text{cm}$) Weichteilsarkomen und eine signifikant erhöhte Operationsanzahl aus. Nach ungeplanter Operation kommt es weder zu einer signifikanten Verschlechterung des krankheitsspezifischen, metastasenfreien oder lokalrezidivfreien Überlebens, noch zeigen sich erhöhte funktionelle Einschränkungen oder eine reduzierte Lebensqualität. Auch die Resektionsabstände bei R0-Resektion ($\leq 1\text{mm}$ vs. $> 1\text{mm}$) haben weder signifikanten Einfluss auf das krankheitsspezifische, metastasenfreie oder lokalrezidivfreie Überleben, noch unterscheidet sich die postoperative Extremitätenfunktion zwischen den Resektionsabständen ' $\leq 1\text{ mm}$ ' und ' $> 1\text{ mm}$ ' signifikant.

Wir können ein hohes Grading (G3) als negativen Prognosefaktor auf das krankheitsspezifische und metastasenfreie Überleben von Weichteilsarkompatienten bestätigen. Zudem ist das Alter unter 70 Jahren bei Erstdiagnose in unserer Untersuchung mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko verbunden und stellt damit ebenfalls einen negativen Prognosefaktor dar, was bisher noch nicht beschrieben wurde. Hingegen lassen sich keine behandlungsspezifischen Faktoren mit signifikantem onkologischem Einfluss identifizieren. Der Resektionsabstand ($\leq 1\text{mm}$ vs. $> 1\text{mm}$) bleibt ohne Einfluss auf das onkologische und funktionelle Ergebnis bei Weichteilsarkompatienten. Falls nötig sind schmale Resektionsränder von $\leq 1\text{mm}$ im Rahmen der multimodalen Therapie eines Sarkomzentrums vertretbar, ohne dass es zu einer signifikanten Verschlechterung des onkologischen Outcomes kommt. Eine ungeplante erste Operation führt bei Nachresektion und Anwendung multidisziplinärer Therapiekonzepte in einem Sarkomzentrum weder zu schlechteren onkologischen Ergebnissen noch zu höheren Funktionseinschränkungen oder reduzierter gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es gilt trotzdem ungeplante erste Operationen zu vermeiden, da diese eine signifikant erhöhte Operationsanzahl erfordern, welche zu einer erhöhten Morbidität und Belastung des Gesundheitssystems führen können. Hierzu muss die Sensibilisierung für die Sarkomdiagnose erhöht und eine frühzeitige Zuweisung in ein Sarkomzentrum angestrebt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Lindner, L. (2017): Knochentumoren und Weichteilsarkome MANUAL. Bd 6, W. Zuckschwerdt Verlag, München.
- [2] Gelderblom, H., Hogendoorn, P.C., Dijkstra, S.D., van Rijswijk, C.S., Krol, A.D., Taminiau, A.H., Bovée, J. V. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist*. 2008; 13(3): 320-329.
- [3] Ressing, M., Wardelmann, E., Hohenberger, P., Jakob, J., Kasper, B., Emrich, K., Eberle, A., Blettner, M., Zeissig, S. R. Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany. *BMC Public Health*. 2018; 18(1): 235.
- [4] Farid, M., Ngeow, J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist*. 2016; 21(8): 1002-1013.
- [5] Kirova, Y.M., Vilcoq, J. R., Asselain, B., Sastre-Garau, X., Fourquet, A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer*. 2005; 104(4): 856-863.
- [6] Burningham, Z., Hashibe, M., Spector, L., Schiffman, J. D. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2012; 2(1): 14.
- [7] Valery, P.C., Laversanne, M., Bray, F. Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(8): 1127-1139.
- [8] Fletcher, C.D.M., Bridge, J.A., Hogendoorn, P.C.W., Mertens, F. (2013): WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Bd 4, IARC Press, Lyon.
- [9] Bovée, J.V., Hogendoorn, P.C. Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. *Virchows Arch*. 2010; 456(2): 193-199.
- [10] Damron, T.A., Ward, W.G. , Stewart, A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res*. 2007; 459: 40-47.
- [11] Casali, P.G., Bielack, S., Abecassis, N., Aro, H. T., Bauer, S., Biagini, R., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J.V.M.G, Brennan, B., Brodowicz, T., Broto, J. M., Brugières, L., Buonadonna, A., De Álava, E., Dei Tos, A.P., Del Muro, X.G., Dileo, P., Dhooge, C., Eriksson, M., Fagioli, F., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Ferrari, S., Frezza, A.M., Gaspar, N., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Gil, T., Grignani, G., Gronchi, A., Haas, R.L., Hassan, B., Hecker-Nolting, S., Hohenberger, P., Issels, R., Joensuu, H., Jones, R.L., Judson, I., Jutte, P., Kaal, S., Kager, L., Kasper, B., Kopeckova, K., Krákorová, D.A., Ladenstein, R., Le Cesne, A., Lugowska, I., Merimsky, O., Montemurro, M., Morland, B., Pantaleo, M. A., Piana, R., Picci, P., Piperno-Neumann, S., Pousa, A.L., Reichardt, P., Robinson, M.H., Rutkowski, P., Safwat, A.A., Schöffski, P., Sleijfer, S., Stacchiotti, S., Strauss, S.J., Sundby Hall, K., Unk, M., Van Coevorden, F., van der Graaf, W.T.A., Whelan, J., Wardelmann, E., Zaikova, O., Blay, J. Y. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(4): 79-95.
- [12] Whelan, J.S., Davis, L.E. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(2): 188-193.
- [13] Balamuth, N.J., Womer, R.B. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010; 11(2): 184-192.

- [14] Lindner, L.H. Multimodale Therapien bei Sarkomen: Standards und Neues in der medikamentösen und radioonkologischen Behandlung. *Der Chirurg*. 2019; 90(6): 457-461.
- [15] Steinau, H.U., Homann, H.H., Drücke, D., Torres, A., Soimaru, D., Vogt, P. Resektionsmethodik und funktionelle Wiederherstellung bei Weichgewebesarkomen der Extremitäten. *Der Chirurg*. 2001; 72(5): 501-513.
- [16] Johnson, C.J., Pynsent, P.B., Grimer, R.J. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl*. 2001; 83(3): 203-205.
- [17] Hecker-Nolting, S., Baumhoer, D., Bielack, S., Dirksen, U., Drewes, S., Franzius, C., Harges, J., Heim, N., Hillmann, A., Hoffmann, J., Kager, L., Kalle, T., Langer, T., Nathrath, M., Reichardt, P., Schönnagel, B., Schwarz, R., Werner, M. S1 Leitlinie Osteosarkome. 06/21 [zitiert am 19.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-005l_S1_Osteosarkome_2021-11.pdf.
- [18] Petersen, I., Wardelmann, E. Grading von Weichgewebe- und Knochensarkomen. *Der Pathologe*. 2016; 37(4): 320-327.
- [19] Trojani, M., Contesso, G., Coindre, J.M., Rouesse, J., Bui, N.B., de Mascarel, A., Goussot, J.F., David, M., Bonichon, F., Lagarde, C. 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.
- [20] Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F., Trotti, A. (2010): *AJCC (American Joint Committee on Cancer) cancer staging manual*. Bd 7, Springer, New York.
- [21] Schütte, J., Bauer, S., Brodowicz, T., Grünwald, V., Hofer, S., Hohenberger, P., Jost, L., Kasper, B., Lindner, L.H., Pritzkeleit, R., Reichardt, P., Rensing, M., Rothermundt, C., Sinn, M., Tunn, P.U., Wardelmann, E., Wörmann, B. Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen. April 2019 [zitiert am 24.02.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>.
- [22] Cardona, K., Williams, R., Movva, S. Multimodality therapy for advanced or metastatic sarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2013; 37(2): 74-86.
- [23] Karavasilis, V., Seddon, B.M., Ashley, S., Al-Muderis, O., Fisher, C., Judson, I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008; 112(7): 1585-1591.
- [24] Hohenberger, P., Kasper, B., Grünwald, V., Kogosov, V., Dürr, R., Reichardt, P., Wardelmann, E., Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.0. September 2021 [zitiert am 15.01.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/>
- [25] Zagars, G.K., Ballo, M.T., Pisters, P.W., Pollock, R.E., Patel, S.R., Benjamin, R.S., Evans, H.L. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003; 97(10): 2530-2543.

- [26] Keung, E.Z., Chiang, Y.J., Voss, R.K., Cormier, J.N., Torres, K.E., Hunt, K.K., Feig, B.W., Roland, C.L. Defining the incidence and clinical significance of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(1): 170-177.
- [27] Eilber, F.C., Brennan, M.F., Riedel, E., Alektiar, K.M., Antonescu, C.R., Singer, S. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(3): 228-236.
- [28] Gronchi, A., Miceli, R., Fiore, M., Collini, P., Lozza, L., Grosso, F., Mariani, L., Casali, P.G. Extremity soft tissue sarcoma: adding to the prognostic meaning of local failure. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(5): 1583-1590.
- [29] Schütte, J., J. Hartmann, and Issels. Maligne Knochentumore des Erwachsenen. Mai 2011 [zitiert am 21.02.2021]. URL: <https://www.swiss-sarcoma.net/pdf/maligne-knochentumore-des-erwachsenen.pdf>
- [30] Kempf-Bielack, B., Bielack, S.S., Jürgens, H., Branscheid, D., Berdel, W.E., Exner, G.U., Göbel, U., Helmke, K., Jundt, G., Kabisch, H., Kevric, M., Klingebiel, T., Kotz, R., Maas, R., Schwarz, R., Semik, M., Treuner, J., Zoubek, A., Winkler, K. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol.* 2005; 23(3): 559-568.
- [31] Bacci, G., Ferrari, S., Bertoni, F., Rimondini, S., Longhi, A., Bacchini, P., Forni, C., Manfrini, M., Donati, D., Picci, P. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 4-11.
- [32] Bielack, S.S., Kempf-Bielack, B., Delling, G., Exner, G. U., Flege, S., Helmke, K., Kotz, R., Salzer-Kuntschik, M., Werner, M., Winkelmann, W., Zoubek, A., Jürgens, H., Winkler, K. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002; 20(3): 776-790.
- [33] Salzer-Kuntschik, M., Brand, G., Delling, G. Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors. *Der Pathologe.* 1983; 4(3): 135-141.
- [34] Schlag, P.M., Hartmann, J.T., Budach, V. (2011): Weichgewebetumoren interdisziplinäres Management. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [35] Krämer, J.A., Gübitz, R., Beck, L., Heindel, W., Vieth, V. Bildgebende Diagnostik der Knochensarkome. *Der Unfallchirurg.* 2014; 117(6): 491-500.
- [36] Exner, G.U., von Hochstetter, A.R., Augustiny, N., von Schulthess, G. Magnetic resonance imaging in malignant bone tumours. *Int Orthop.* 1990; 14(1): 49-55.
- [37] Chhabra, A., Ashikyan, O., Slepicka, C., Dettori, N., Hwang, H., Callan, A., Sharma, R.R., Xi, Y. Conventional MR and diffusion-weighted imaging of musculoskeletal soft tissue malignancy: correlation with histologic grading. *Eur Radiol.* 2019; 29(8): 4485-4494.
- [38] Buchbender, C., Heusner, T.A., Lauenstein, T.C., Bockisch, A., Antoch, G. Oncologic PET/MRI, part 2: bone tumors, soft-tissue tumors, melanoma, and lymphoma. *J Nucl Med.* 2012; 53(8): 1244-1252.

- [39] Casali, P.G., Abecassis, N., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J.V.M.G., Brodowicz, T., Broto, J.M., Buonadonna, A., De Álava, E., Dei Tos, A.P., Del Muro, X.G., Dileo, P., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Ferrari, S., Frezza, A. M., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Gil, T., Grignani, G., Gronchi, A., Haas, R. L., Hannu, A., Hassan, B., Hohenberger, P., Issels, R., Joensuu, H., Jones, R.L., Judson, I., Jutte, P., Kaal, S., Kasper, B., Kopeckova, K., Krákorová, D. A., Le Cesne, A., Lugowska, I., Merimsky, O., Montemurro, M., Pantaleo, M.A., Piana, R., Picci, P., Piperno-Neumann, S., Pousa, A.L., Reichardt, P., Robinson, M.H., Rutkowski, P., Safwat, A.A., Schöffski, P., Sleijfer, S., Stacchiotti, S., Sundby Hall, K., Unk, M. Van Coevorden, F., Van der Graaf, W., Whelan, J., Wardelmann, E., Zaikova, O., Blay, J. Y. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 (4): 51-67.
- [40] Rosenberg, S.A., Tepper, J., Glatstein, E., Costa, J., Baker, A., Brennan, M., DeMoss, E.V., Seipp, C., Sindelar, W.F., Sugarbaker, P., Wesley, R. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1982; 196(3): 305-15.
- [41] He, X., Gao, Z., Xu, H., Zhang, Z., Fu, P. A meta-analysis of randomized control trials of surgical methods with osteosarcoma outcomes. *J Orthop Surg Res.* 2017; 12(1): 5.
- [42] Bacci, G., Longhi, A., Versari, M., Mercuri, M., Briccoli, A., Picci, P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2006; 106(5): 1154-1161.
- [43] Enneking, W.F., Spanier, S.S., Goodman, M.A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1980; 153: 106-120.
- [44] Wittekind, C., Compton, C., Quirke, P., Nagtegaal, I., Merkel, S., Hermanek, P., Sobin, L.H. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer.* 2009; 115(15): 3483-3488.
- [45] Lee, F.Y., Mankin, H.J., Fondren, G., Gebhardt, M.C., Springfield, D.S., Rosenberg, A.E., Jennings, L.C. Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81(3): 326-338.
- [46] O'Donnell, P.W., Griffin, A.M., Eward, W.C., Sternheim, A., Catton, C.N., Chung, P.W., O'Sullivan, B., Ferguson, P.C., Wunder, J.S. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer.* 2014; 120(18): 2866-2875.
- [47] Lehnhardt, M., Harati K., Goertz O., Ring A., Daigeler A. Möglichkeiten der plastischen Chirurgie in der Behandlung von Weichteilsarkomen. *Der Onkologe.* 2014; 20 (11): 1103-1112.
- [48] Lin, P.P., Pino, E.D., Normand, A.N., Deavers, M.T., Cannon, C.P., Ballo, M.T., Pisters, P.W., Pollock, R.E., Lewis, V.O., Zagars, G.K., Yasko, A.W. Periosteal margin in soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2007; 109(3): 598-602.
- [49] Dangoor, A., Seddon, B., Gerrand, C., Grimer, R., Whelan, J., Judson, I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res.* 2016; 6: 20.
- [50] Tsagozis, P., Bauer, H.C., Styring, E., Trovik, C.S., Zaikova, O., Brosjö, O. Prognostic factors and follow-up strategy for superficial soft-tissue sarcomas: Analysis of 622

- surgically treated patients from the scandinavian sarcoma group register. *J Surg Oncol*. 2015; 111(8): 951-956.
- [51] Cates, M.M., Cates, J.M.M. Surgical resection margin classifications for high-grade pleomorphic soft tissue sarcomas of the extremity or trunk: definitions of adequate resection margins and recommendations for sampling margins from primary resection specimens. *Mod Pathol*. 2019; 32(10): 1421-1433.
 - [52] Qureshi, Y.A., Huddy, J.R., Miller, J.D., Strauss, D.C., Thomas, J.M., Hayes, A.J. Unplanned excision of soft tissue sarcoma results in increased rates of local recurrence despite full further oncological treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(3): 871-877.
 - [53] Lewis, J.J., Leung, D., Espat, J., Woodruff, J.M., Brennan, M.F. Effect of reresection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2000; 231(5): 655-663.
 - [54] Traub, F., Griffin, A.M., Wunder, J.S., Ferguson, P.C. Influence of unplanned excisions on the outcomes of patients with stage III extremity soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2018; 124(19): 3868-3875.
 - [55] Liang, Y., Guo, T.H., Xu, B.S., Hong, D.C., Qiu, H.B., Zhou, Z.W., Zhang, X. The Impact of Unplanned Excision on the Outcomes of Patients With Soft Tissue Sarcoma of the Trunk and Extremity: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Oncol*. 2020; 10: 617590.
 - [56] Albertsmeier, M., Rauch, A., Roeder, F., Hasenhütl, S., Pratschke, S., Kirschneck, M., Gronchi, A., Jebsen, N.L., Cassier, P.A., Sargos, P., Belka, C., Lindner, L.H., Werner, J., Angele, M.K. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(3): 754-767.
 - [57] Jebsen, N.L., Trovik, C.S., Bauer, H.C., Rydholm, A., Monge, O.R., Hall, K.S., Alvegård, T., Bruland, O.S. Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71(4): 1196-1203.
 - [58] Pisters, P.W., Harrison, L.B., Leung, D.H., Woodruff, J.M., Casper, E.S., Brennan, M.F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1996; 14(3): 859-868.
 - [59] Yang, J.C., Chang, A.E., Baker, A.R., Sindelar, W.F., Danforth, D.N., Topalian, S.L., DeLaney, T., Glatstein, E., Steinberg, S.M., Merino, M.J., Rosenberg, S.A. 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(1): 197-203.
 - [60] Gronchi, A., Ferrari, S., Quagliuolo, V., Broto, J.M., Pousa, A.L., Grignani, G., Basso, U., Blay, J.Y., Tendero, O., Beveridge, R.D., Ferraresi, V., Lugowska, I., Merlo, D.F., Fontana, V., Marchesi, E., Donati, D.M., Palassini, E., Palmerini, E., De Sanctis, R., Morosi, C., Stacchiotti, S., Bagué, S., Coindre, J.M., Dei Tos, A.P., Picci, P., Bruzzi, P., Casali, P.G. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 812-822.
 - [61] Frustaci, S., Gherlinzoni, F., De Paoli, A., Bonetti, M., Azzarelli, A., Comandone, A., Olmi, P., Buonadonna, A., Pignatti, G., Barbieri, E., Apice, G., Zmerly, H., Serraino, D.,

- Picci, P. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(5): 1238-1247.
- [62] Italiano, A., Delva, F., Mathoulin-Pelissier, S., Le Cesne, A., Bonvalot, S., Terrier, P., Trassard, M., Michels, J.J., Blay, J.Y., Coindre, J.M., Bui, B. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol.* 2010; 21(12): 2436-2441.
- [63] Smith, R., Pak, Y., Kraybill, W., Kane, J.M. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35(4): 356-361.
- [64] Savina, M., Le Cesne, A., Blay, J.Y., Ray-Coquard, I., Mir, O., Toulmonde, M., Cousin, S., Terrier, P., Ranchere-Vince, D., Meeus, P., Stoeckle, E., Honoré, C., Sargos, P., Sunyach, M.P., Le Péchoux, C., Giraud, A., Bellera, C., Le Loarer, F., Italiano, A. Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARComa in a real-life setting: the METASARC observational study. *BMC Med.* 2017; 15(1): 78.
- [65] Kager, L., Zoubek, A., Pötschger, U., Kastner, U., Flege, S., Kempf-Bielack, B., Branscheid, D., Kotz, R., Salzer-Kuntschik, M., Winkelmann, W., Jundt, G., Kabisch, H., Reichardt, P., Jürgens, H., Gadner, H., Bielack, S.S. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003; 21(10): 2011-2018.
- [66] Whelan, J.S., Bielack, S.S., Marina, N., Smeland, S., Jovic, G., Hook, J.M., Krailo, M., Anninga, J., Butterfass-Bahloul, T., Böhling, T., Calaminus, G., Capra, M., Deffenbaugh, C., Dhooze, C., Eriksson, M., Flanagan, A.M., Gelderblom, H., Goorin, A., Gorlick, R., Gosheger, G., Grimer, R.J., Hall, K.S., Helmke, K., Hogendoorn, P.C., Jundt, G., Kager, L., Kuehne, T., Lau, C.C., Letson, G.D., Meyer, J., Meyers, P.A., Morris, C., Mottl, H., Nadel, H., Nagarajan, R., Randall, R.L., Schomberg, P., Schwarz, R., Teot, L.A., Sydes, M.R., Bernstein, M. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol.* 2015; 26(2): 407-414.
- [67] Ferrari, S., Bielack, S.S., Smeland, S., Longhi, A., Egerer, G., Sundby Hall, K., Donati, D., Kevric, M., Brosjö, O., Comandone, A., Werner, M., Monge, O., Palmerini, E., Berdel, W.E., Bjerkehagen, B., Paioli, A., Lorenzen, S., Eriksson, M., Gambarotti, M., Tunn, P.U., Jebsen, N.L., Cesari, M., von Kalle, T., Ferraresi, V., Schwarz, R., Bertulli, R., Kasperek, A.K., Grignani, G., Krasniqi, F., Sorg, B., Hecker-Nolting, S., Picci, P., Reichardt, P. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori.* 2018; 104(1): 30-36.
- [68] Ferrari, S., Briccoli, A., Mercuri, M., Bertoni, F., Picci, P., Tienghi, A., Del Prever, A.B., Fagioli, F., Comandone, A., Bacci, G. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol.* 2003; 21(4): 710-715.
- [69] Gaspar, N., Hawkins, D.S., Dirksen, U., Lewis, I.J., Ferrari, S., Le Deley, M.C., Kovar, H., Grimer, R., Whelan, J., Claude, L., Delattre, O., Paulussen, M., Picci, P., Sundby Hall, K., van den Berg, H., Ladenstein, R., Michon, J., Hjorth, L., Judson, I., Luksch, R., Bernstein, M.L., Marec-Bérard, P., Brennan, B., Craft, A.W., Womer, R.B., Juergens,

- H., Oberlin, O. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33(27): 3036-3046.
- [70] Schuck, A., Ahrens, S., Paulussen, M., Kühlen, M., Könemann, S., Rube, C., Winkelmann, W., Kotz, R., Dunst, J., Willich, N., Jürgens, H. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(1): 168-177.
 - [71] Bölling, T., Schuck, A., Paulussen, M., Dirksen, U., Ranft, A., Könemann, S., Dunst, J., Willich, N., Jürgens, H. Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of Ewing tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184(4): 193-197.
 - [72] Schwarz, R., Bruland, O., Cassoni, A., Schomberg, P., Bielack, S. The role of radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009; 152: 147-164.
 - [73] Higginson, I.J., Gomes, B., Calanzani, N., Gao, W., Bausewein, C., Daveson, B.A., Deliens, L., Ferreira, P.L., Toscani, F., Gysels, M., Ceulemans, L., Simon, S.T., Cohen, J., Harding, R. Priorities for treatment, care and information if faced with serious illness: a comparative population-based survey in seven European countries. *Palliat Med*. 2014; 28(2): 101-110.
 - [74] Meropol, N.J., Egleston, B.L., Buzaglo, J.S., Benson, A.B., Cegala, D.J., Diefenbach, M.A., Fleisher, L., Miller, S.M., Sulmasy, D.P., Weinfurt, K.P. Cancer patient preferences for quality and length of life. *Cancer*. 2008; 113(12): 3459-3466.
 - [75] Winnette, R., Hess, L.M., Nicol, S.J., Tai, D.F., Copley-Merriman, C. The Patient Experience with Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review of the Literature. *The Patient*. 2017; 10(2): 153-162.
 - [76] Mehnert, A., Lehmann, C., Cao, P., Koch, U. Die Erfassung psychosozialer Belastungen und Ressourcen in der Onkologie - Ein Literaturüberblick zu Screeningmethoden und Entwicklungstrends. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006; 56(12): 462-479.
 - [77] Hermann, A., Rosenbaum, M., Hoppe, S., Hohenberger, P. Physiotherapeutische und psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Sarkomen. *Onkologie*. 2002; 8: 366-377.
 - [78] Ziegler, G., Müller, F. Zur Prävalenz und Ätiologie psychischer Probleme bei Tumorpatienten. *Onkologie*. 1986; 9(1): 18-26.
 - [79] Anderson, N.R., Tandon, D.S. Ifosfamide extrapyramidal neurotoxicity. *Cancer*. 1991; 68(1): 72-75.
 - [80] Hann, D.M., Jacobsen, P.B., Azzarello, L.M., Martin, S.C., Curran, S.L., Fields, K.K., Greenberg, H., Lyman, G. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res*. 1998; 7(4): 301-310.
 - [81] Han, G., Bi, W.Z., Xu, M., Jia, J. P., Wang, Y. Amputation Versus Limb-Salvage Surgery in Patients with Osteosarcoma: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2016; 40(8): 2016-2027.
 - [82] Tang, M.H., Pan, D.J., Castle, D.J., Choong, P.F. A systematic review of the recent quality of life studies in adult extremity sarcoma survivors. *Sarcoma*. 2012; 2012: 171342.

- [83] Williard, W.C., Hajdu, S.I., Casper, E.S., Brennan, M.F. Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg.* 1992; 215(3): 269-275.
- [84] Smith, H.G., Thomas, J.M., Smith, M.J.F., Hayes, A.J., Strauss, D.C. Major Amputations for Extremity Soft-Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(2): 387-393.
- [85] Furtado, S., Grimer, R.J., Cool, P., Murray, S.A., Briggs, T., Fulton, J., Grant, K., Gerrand, C.H. Physical functioning, pain and quality of life after amputation for musculoskeletal tumours: a national survey. *Bone Joint J.* 2015; 97-B(9): 1284-1290.
- [86] Davis, A.M., Sennik, S., Griffin, A.M., Wunder, J.S., O'Sullivan, B., Catton, C.N., Bell, R.S. Predictors of functional outcomes following limb salvage surgery for lower-extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol.* 2000; 73(4): 206-211.
- [87] Zagars, G.K., Ballo, M.T., Pisters, P.W., Pollock, R.E., Patel, S.R., Benjamin, R.S. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56(2): 482-488.
- [88] Davis, A.M., O'Sullivan, B., Turcotte, R., Bell, R., Catton, C., Chabot, P., Wunder, J., Hammond, A., Benk, V., Kandel, R., Goddard, K., Freeman, C., Sadura, A., Zee, B., Day, A., Tu, D., Pater, J. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005; 75(1): 48-53.
- [89] Saebye, C., Fugloe, H.M., Nymark, T., Safwat, A., Petersen, M.M., Baad-Hansen, T., Krarup-Hansen, A., Keller, J. Factors associated with reduced functional outcome and quality of life in patients having limb-sparing surgery for soft tissue sarcomas - a national multicenter study of 128 patients. *Acta Oncol.* 2017; 56(2): 239-244.
- [90] Schumacher, M., Schulgen, G. (2008): *Methodik klinischer Studien- Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung.* Bd 3, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [91] Weiß, C. (2010): *Basiswissen medizinische Statistik.* Bd 5, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- [92] Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108(10): 163-169.
- [93] Kask, G., Barner-Rasmussen, I., Repo, J.P., Kjældman, M., Kilk, K., Blomqvist, C., Tukiainen, E.J. Functional Outcome Measurement in Patients with Lower-Extremity Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(13): 4707-4722.
- [94] Davis, A.M., Wright, J.G., Williams, J.I., Bombardier, C., Griffin, A., Bell, R.S. Development of a measure of physical function for patients with bone and soft tissue sarcoma. *Qual Life Res.* 1996; 5(5): 508-516.
- [95] Cohen, J. (1988): *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Bd 2, Erlbaum, Hillsdale.
- [96] Fayers, P.M. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer.* 2001; 37(11): 1331-1334.

- [97] Fayers, P.M., Aaronson, N.K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., Bottomley, A. (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). EORTC, Brussels.
- [98] Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., de Haes, J.C. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5): 365-376.
- [99] Hinz, A., Singer, S., Brähler, E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol.* 2014; 53(7): 958-965.
- [100] Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A.R., Holford, T.R. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(12): 1503-1510.
- [101] Eilber, F.C., Rosen, G., Nelson, S.D., Selch, M., Dorey, F., Eckardt, J., Eilber, F.R. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2003; 237(2): 218-226.
- [102] Biau, D.J., Ferguson, P.C., Chung, P., Griffin, A.M., Catton, C.N., O'Sullivan, B., Wunder, J.S. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors. *Cancer.* 2012; 118(23): 5867-5877.
- [103] Rothermundt, C., Whelan, J.S., Dileo, P., Strauss, S.J., Coleman, J., Briggs, T.W., Haile, S.R., Seddon, B.M. What is the role of routine follow-up for localised limb soft tissue sarcomas? A retrospective analysis of 174 patients. *Br J Cancer.* 2014; 110(10): 2420-2426.
- [104] Gronchi, A., Casali, P.G., Mariani, L., Miceli, R., Fiore, M., Lo Vullo, S., Bertulli, R., Collini, P., Lozza, L., Olmi, P., Rosai, J. 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.
- [105] Billingsley, K.G., Burt, M.E., Jara, E., Ginsberg, R.J., Woodruff, J.M., Leung, D.H., Brennan, M.F. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg.* 1999; 229(5): 602-612.
- [106] Assenmacher, S., Voggenreiter, G., Schütte, H.J., Nast-Kolb, D. Maligne Knochentumoren Epidemiologie, Klassifikation, Diagnostik und multimodale Therapiekonzepte. *Der Unfallchirurg.* 1999; 102(9): 716-732.
- [107] Fiorenza, F., Abudu, A., Grimer, R.J., Carter, S.R., Tillman, R.M., Ayoub, K., Mangham, D.C., Davies, A.M. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br.* 2002; 84(1): 93-99.
- [108] Nathan, S.S., Gorlick, R., Bukata, S., Chou, A., Morris, C.D., Boland, P.J., Huvos, A.G., Meyers, P.A., Healey, J.H. Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis. *Cancer.* 2006; 107(7): 1607-1616.
- [109] Goertz, O., Pieper, A., Lohe, L.V., Stricker, I., Dadras, M., Behr, B., Lehnhardt, M., Harati, K. The Impact of Surgical Margins and Adjuvant Radiotherapy in Patients with Undifferentiated Pleomorphic Sarcomas of the Extremities: A Single-Institutional Analysis of 192 Patients. *Cancers (Basel).* 2020; 12(2): 362.

- [110] Blay, J.Y., Soibinet, P., Penel, N., Bompas, E., Duffaud, F., Stoeckle, E., Mir, O., Adam, J., Chevreau, C., Bonvalot, S., Rios, M., Kerbrat, P., Cupissol, D., Anract, P., Gouin, F., Kurtz, J.E., Lebbe, C., Isambert, N., Bertucci, F., Toumonde, M., Thyss, A., Piperno-Neumann, S., Dubray-Longeras, P., Meeus, P., Ducimetière, F., Giraud, A., Coindre, J.M., Ray-Coquard, I., Italiano, A., Le Cesne, A. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol.* 2017; 28(11): 2852-2859.
- [111] Le Deley, M.C., Paulussen, M., Lewis, I., Brennan, B., Ranft, A., Whelan, J., Le Teuff, G., Michon, J., Ladenstein, R., Marec-Bérard, P., van den Berg, H., Hjorth, L., Wheatley, K., Judson, I., Juergens, H., Craft, A., Oberlin, O., Dirksen, U. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(23): 2440-2448.
- [112] Smeland, S., Bielack, S.S., Whelan, J., Bernstein, M., Hogendoorn, P., Krailo, M.D., Gorlick, R., Janeway, K.A., Ingleby, F.C., Anninga, J., Antal, I., Arndt, C., Brown, K.L., B., Butterfass-Bahloul, T., Calaminus, G., Capra, M., Dhooge, C., Eriksson, M., Flanagan, A.M., Friedel, G., Gebhardt, M.C., Gelderblom, H., Goldsby, R., Grier, H.E., Grimer, R., Hawkins, D.S., Hecker-Nolting, S., Sundby Hall, K., Isakoff, M.S., Jovic, G., Kühne, T., Kager, L., von Kalle, T., Kabickova, E., Lang, S., Lau, C.C., Leavey, P.J., Lessnick, S.L., Mascarenhas, L., Mayer-Steinacker, R., Meyers, P.A., Nagarajan, R., Randall, R.L., Reichardt, P., Renard, M., Reznitzer, C., Schwartz, C.L., Strauss, S., Teot, L., Timmermann, B., Sydes, M.R., Marina, N. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer.* 2019; 109: 36-50.
- [113] Novais, E.N., Demiralp, B., Alderete, J., Larson, M.C., Rose, P.S., Sim, F.H. Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas? *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(11): 3003-3011.
- [114] Pfannschmidt, J., Egerer, G., Bischof, M., Thomas, M., Dienemann, H. Surgical intervention for pulmonary metastases. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(40): 645-651.
- [115] Guillou, L., Coindre, J.M., Bonichon, F., Nguyen, B.B., Terrier, P., Collin, F., Vilain, M.O., Mandard, A.M., Le Doussal, V., Leroux, A., Jacquemier, J., Duplay, H., Sastre-Garau, X., Costa, J. 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.
- [116] Singer, S., Corson, J.M., Gonin, R., Labow, B., Eberlein, T.J. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 1994; 219(2): 165-173.
- [117] Smolle, M.A., Tunn, P.U., Goldenitsch, E., Posch, F., Szkandera, J., Bergovec, M., Liegl-Atzwanger, B., Leithner, A. The Prognostic Impact of Unplanned Excisions in a Cohort of 728 Soft Tissue Sarcoma Patients: A Multicentre Study. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(6): 1596-1605.
- [118] Coindre, J.M., Terrier, P., Guillou, L., Le Doussal, V., Collin, F., Ranchère, D., Sastre, X., Vilain, M.O., Bonichon, F., N'Guyen Bui, B. 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.
- [119] Trovik, C.S. Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project. *Acta Orthop Scand Suppl.* 2001; 72(300): 1-31.

- [120] Blay, J.Y., Honoré, C., Stoeckle, E., Meeus, P., Jafari, M., Gouin, F., Anract, P., Ferron, G., Rochwerger, A., Ropars, M., Carrere, S., Marchal, F., Sirveaux, F., Di Marco, A., Le Nail, L.R., Guiramand, J., Vaz, G., Machiavello, J.C., Marco, O., Causeret, S., Gimbergues, P., Fiorenza, F., Chaigneau, L., Guillemin, F., Guilloit, J.M., Dujardin, F., Spano, J.P., Ruzic, J.C., Michot, A., Soibinet, P., Bompas, E., Chevreau, C., Duffaud, F., Rios, M., Perrin, C., Firmin, N., Bertucci, F., Le Pechoux, C., Le Loarer, F., Collard, O., Karanian-Philippe, M., Brahmi, M., Dufresne, A., Dupré, A., Ducimetière, F., Giraud, A., Pérol, D., Toulmonde, M., Ray-Coquard, I., Italiano, A., Le Cesne, A. Penel, N., Bonvalot, S. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1407.
- [121] Derbel, O., Heudel, P.E., Cropet, C., Meeus, P., Vaz, G., Biron, P., Cassier, P., Decouvelaere, A.V., Ranchere-Vince, D., Collard, O., De Laroche, E., Thiesse, P., Farsi, F., Cellier, D., Gilly, F.N., Blay, J.Y., Ray-Coquard, I. Survival impact of centralization and clinical guidelines for soft tissue sarcoma (A prospective and exhaustive population-based cohort). *PLoS One.* 2017; 12(2): e0158406.
- [122] Tiwari, A., Shah, S., Sharma, A.K., Mehta, S., Batra, U., Sharma, S.K., Dewan, A.K. Prognostic Factors in Indian Patients Operated for Soft Tissue Sarcomas-a Retrospective Cross-sectional Analysis. *Indian J Surg Oncol.* 2017; 8(2): 128-135.
- [123] Pisters, P.W., Leung, D.H., Woodruff, J., Shi, W., Brennan, M.F. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol.* 1996; 14(5): 1679-1689.
- [124] Bonvalot, S., Levy, A., Terrier, P., Tzanis, D., Bellefqih, S., Le Cesne, A., Le Pécoux, C. Primary Extremity Soft Tissue Sarcomas: Does Local Control Impact Survival? *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(1): 194-201.
- [125] Arai, E., Nishida, Y., Tsukushi, S., Wasa, J., Ishiguro, N. Clinical and treatment outcomes of planned and unplanned excisions of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(11): 3028-3034.
- [126] Smolle, M.A., Leithner, A., Grimer, R.J. Evaluating the British sarcoma referral form. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015; 97(6): 434-438.
- [127] Fiore, M., Casali, P.G., Miceli, R., Mariani, L., Bertulli, R., Lozza, L., Collini, P., Olmi, P., Mussi, C., Gronchi, A. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(1): 110-117.
- [128] Bianchi, G., Sambri, A., Cammelli, S., Galuppi, A., Cortesi, A., Righi, A., Caldari, E., Ferrari, S., Donati, D. Impact of residual disease after "unplanned excision" of primary localized adult soft tissue sarcoma of the extremities: evaluation of 452 cases at a single Institution. *Musculoskelet Surg.* 2017; 101(3): 243-248.
- [129] Gannon, N.P., King, D.M., Ethun, C.G., Charlson, J., Tran, T.B., Poultsides, G., Grignol, V., Howard, J.H., Tseng, J., Roggin, K.K., Votanopoulos, K., Krasnick, B., Fields, R.C., Cardona, K., Bedi, M. The role of radiation therapy and margin width in localized soft-tissue sarcoma: Analysis from the US Sarcoma Collaborative. *J Surg Oncol.* 2019; 120(3): 325-331.
- [130] Alamanda, V.K., et al., The financial burden of reexcising incompletely excised soft tissue sarcomas: a cost analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013. 20(9): p. 2808-14.
- [131] Ahmad, R., Delisca, G.O., Mathis, S.L., Archer, K.R., Ehrenfeld, J.M., Miller, M.W., Homlar, K.C., Halpern, J.L., Schwartz, H.S., Holt, G.E. The Width of the Surgical

Margin Does Not Influence Outcomes in Extremity and Truncal Soft Tissue Sarcoma Treated With Radiotherapy. *Oncologist*. 2016; 21(10): 1269-1276.

- [132] Gundle, K.R., Kafchinski, L., Gupta, S., Griffin, A.M., Dickson, B.C., Chung, P.W., Catton, C.N., O'Sullivan, B., Wunder, J.S., Ferguson, P.C. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol*. 2018; 36(7): 704-709.
- [133] Harati, K., Goertz, O., Pieper, A., Daigeler, A., Joneidi-Jafari, H., Niggemann, H., Stricker, I., Lehnhardt, M. Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: Surgical Margins Can Be Close as Long as the Resected Tumor Has No Ink on It. *Oncologist*. 2017; 22(11): 1400-1410.
- [134] Dickinson, I.C., Whitwell, D.J., Battistuta, D., Thompson, B., Strobel, N., Duggal, A., Steadman, P. Surgical margin and its influence on survival in soft tissue sarcoma. *ANZ J Surg*. 2006; 76(3): 104-109.
- [135] Kainhofer, V., Smolle, M.A., Szkandera, J., Liegl-Atzwanger, B., Maurer-Ertl, W., Gerger, A., Riedl, J., Leithner, A. The width of resection margins influences local recurrence in soft tissue sarcoma patients. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(6): 899-906.
- [136] Enneking, W.F., Spanier, S.S., Goodman, M.A. Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1980; 62(6): 1027-1030.
- [137] Stojadinovic, A., Leung, D.H., Hoos, A., Jaques, D.P., Lewis, J.J., Brennan, M.F. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2002; 235(3): 424-434.
- [138] Beane, J.D., Yang, J.C., White, D., Steinberg, S.M., Rosenberg, S.A., Rudloff, U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(8): 2484-2489.
- [139] Koshy, M., Rich, S.E., Mohiuddin, M.M. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77(1): 203-209.
- [140] Le Cesne, A., Ouali, M., Leahy, M.G., Santoro, A., Hoekstra, H.J., Hohenberger, P., Van Coevorden, F., Rutkowski, P., Van Hoesel, R., Verweij, J., Bonvalot, S., Steward, W.P., Gronchi, A., Hogendoorn, P.C., Litere, S., Marreaud, S., Blay, J.Y., Van Der Graaf, W.T. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol*. 2014; 25(12): 2425-2432.
- [141] Gortzak, E., Azzarelli, A., Buesa, J., Bramwell, V.H., van Coevorden, F., van Geel, A.N., Ezzat, A., Santoro, A., Oosterhuis, J.W., van Glabbeke, M., Kirkpatrick, A., Verweij, J. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2001; 37(9): 1096-1103.
- [142] Saebye, C., Amidi, A., Keller, J., Andersen, H., Baad-Hansen, T. Changes in Functional Outcome and Quality of Life in Soft Tissue Sarcoma Patients within the First Year after Surgery: A Prospective Observational Study. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(2): 463.
- [143] Taylor, M.F., Pooley, J.A. Sarcoma survivors' perspectives on their body image and functional quality of life post-resection/limb salvage surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017; 26(6): e12667.

- [144] Eichler, M., Hentschel, L., Richter, S., Hohenberger, P., Kasper, B., Andreou, D., Pink, D., Jakob, J., Singer, S., Grützmann, R., Fung, S., Wardelmann, E., Arndt, K., Heidt, V., Hofbauer, C., Fried, M., Gaidzik, V.I., Verpoort, K., Ahrens, M., Weitz, J., Schaser, K.D., Bornhäuser, M., Schmitt, J., Schuler, M.K. The Health-Related Quality of Life of Sarcoma Patients and Survivors in Germany-Cross-Sectional Results of a Nationwide Observational Study (PROSa). *Cancers (Basel)*. 2020; 12(12): 3590.
- [145] Schwarz, R. , Hinz, A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer*. 2001; 37(11): 1345-1351.
- [146] Lenze, F., Pohlig, F., Knebel, C., Mühlhofer, H., Rechl, H., Pichler, T., Herschbach, P., von Eisenhart-Rothe, R., Lenze, U. Psychosocial Distress in Follow-up Care - Results of a Tablet-based Routine Screening in 202 Patients With Sarcoma. *Anticancer Res*. 2019; 39(6): 3159-3165.
- [147] Zimmer, K., Bertolini, R., Bast, B., Kloss, F., Drücke, D. Changes in functional disability and quality of life in patients with extremity sarcoma resections. *Innovative Surgical Sciences*. 2022; 7: 285-286.

7. ANHANG

Tabelle 1: Auflistung einzelner Weichteilsarkomsubtypen mit Klassen nach WHO-Klassifikation von 2013, häufigsten Lokalisationen, Prognose und häufigsten Altersgruppen (grober Überblick ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Klasse	Subtyp	Lokalisation	Prognose/ Malignität	Alter
Adipozytäre Tumore	<i>Liposarkome</i>			
	Atypischer lipomatöser Tumor/ hochdifferenziertes Liposarkom	Retroperitoneum, Abdomen, Mediastinal, Extremitäten	intermediär maligne (lokale Aggressivität, keine Metastasierung)	Ältere Erwachsene
	Dedifferenziertes Liposarkom	Retroperitoneum, Abdomen > Extremitäten, Samenstrang, Kopf-Hals, Stamm	Rezidivneigung in 40%, Metastasierung in ca. 15-20%	Ältere Erwachsene
	Myxoides Liposarkom	tiefes Weichgewebe der Extremitäten, zu 2/3 Oberschenkel-muskulatur	lokal aggressiv, lokale Rezidivneigung, Metastasierung in 30-40%	4.+5. Lebens-dekade
	Dermato-fibrosarkom protuberans	oberflächlich/ dermal Stamm, proximale Extremitäten > distale Extremitäten, Kopf- Hals	low-grade/ intermediär maligne (selten metastasierend)	junge Erwachsene
fibroblastische/ myofibroblastische Tumore	<i>Fibrosarkome</i>			
	Fibrosarkom vom Erwachsenen-Typ	proximale Gliedmaßen und Kopf-Hals	unsichere Prognose	
	Myxofibrosarkom	Extremitäten (unteren>oberen) > Stamm und Kopf-Hals, 2/3 dermale/ subcutane Lage	Rezidivneigung 50-60% in allen Malignitätsgraden (G1/ G2/ G3), Progression in high- grade Sarkom mit Metastasen in 30-35% möglich	6.-8. Lebens-dekade
	Niedriggradiges (Low-grade) fibromyxoides Sarkom	tiefes Weichgewebe, proximale untere Extremitäten, Stamm	Rezidive in ca. 21%, Metastasen in >30% der Fälle (>80% nach 9 Jahren)	Breite Verteilung, häufig 4. Lebens-dekade

vaskuläre Tumore	Angiosarkom	meist oberflächlich, 1/4 tief, untere Extremität > obere Extremität, Stamm > Kopf-Hals	schlechte Prognose unabhängig vom Differenzierungsgrad, Rezidive in 20-30%, Metastasierung in 50%, beste ÜL-Raten nach 5 Jahren zwischen 20-30%	in jedem Lebensalter, in Kindheit selten
glattmuskuläre Tumore	Leiomyosarkom	retroperitoneal > Extremitäten	Metastasierung in 1/3	
Skelettmuskuläre Tumore	Rhabdomyosarkom		5-Jahres ÜL-Rate 25-95%	Kinder und junge Erwachsene
Nervenscheiden-tumore	Maligner peripherer Nervenscheiden-tumor		5-Jahres-ÜL-Rate 43–52 %	20-50 Jahre
Tumoren ungewisser Differenzierung	Synovialsarkom	90% Extremitäten	Häufig lokale Rezidive, Metastasierung in ca. 45%, späte Metastasierung möglich	junge Erwachsene (15-35 Jahre) selten >50 Jahre
undifferenzierte/unklassifizierte Sarkome	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom (NOS)	untere Extremität > oberen Extremität, Stamm, meist tief gelegen	1/3 Lokalrezidive, Metastasierung in 50%	

Quelle: in Anlehnung an [1, 8]

Tabelle 2: Osteosarkom-Subtypen mit Malignität und Häufigkeit

WHO-Klassifikation (Synonyme)	Malignität	Häufigkeit
konventionelles Osteosarkom (chondroplastisch, osteoplastisch, fibroplastisch)	hoch	Häufig (90%)
Kleinzelliges Osteosarkom	hoch	Selten (1.1%)
hochmalignes Oberflächenosteosarkom	hoch	Selten (0.4%)
Telangiektatisches Osteosarkom	hoch	Selten
sekundäres Osteosarkom	in der Regel hoch	selten
periostales Osteosarkom (juxtakortikal chondroblastisch)	intermediär	Selten (1.5%)
parossales Osteosarkom (juxtakortikal)	in der Regel niedrig	Selten (4%)
niedrigmalignes zentrales Osteosarkom (intramedullär)	Niedrig	Selten (0.5%)

Quelle: in Anlehnung an [8, 10, 12]

Tabelle 3: Einteilung der Chondrosarkome nach der WHO-Klassifikation von 2013

Intermediär/ lokal aggressiv (häufig)	Maligne (selten)
atypischer knorpeliger Tumor/ Chondrosarkom Grad 1	Chondrosarkom Grad 2, Grad 3 dedifferenziertes Chondrosarkom mesenchymales Chondrosarkom Klarzellchondrosarkom
Chondrosarkome Grad 1-3 werden subklassifiziert als	
Primär zentrale Chondrosarkome	
Sekundär zentrale Chondrosarkome (entwickelt sich aus einem Enchondrom)	
Sekundär periphere Chondrosarkome (entwickelt sich aus einem Osteochondrom)	
Periossale Chondrosarkome	

Quelle: in Anlehnung an WHO-Klassifikation von 2013 [8]

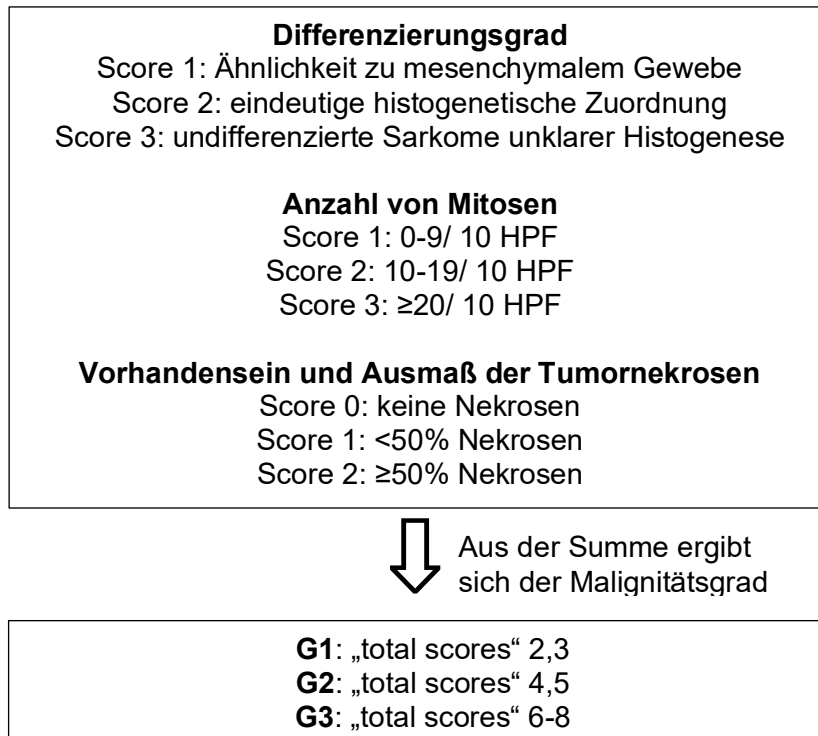


Abbildung 2: FNCLCC-System zum Grading von Weichteilsarkomen [18] (HPF „high power field“)

Stadium Weichteilsarkome		Stadium Knochensarkome	
IA	T1a, T1b, N0 M0, G1, GX	IA	T1, N0, NX, M0, G1
IB	T2a, T2b, N0 M0, G1, GX	IB	T2, N0, NX, M0, G1
IIA	T1a, T1b, N0 M0, G2, G3	IIA	T1, N0, NX, M0, G2, G3
IIB	T2a, T2b, N0 M0, G2	IIB	T2, N0, NX, M0, G2, G3
III	T2a, T2b, N0 M0, G3 Jedes T, N1 M0, jedes G	III	T3, N0, NX, M0, jedes G
IV	Jedes T, jedes N, M1, jedes G	IVA	Jedes T, N0, NX, M1a, jedes G

Abbildung 5: Stagingsystem AJCC 7. Version (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) für Weichteilsarkome und für Knochensarkome [20].

Grad 1	keine vitalen Tumorzellen
Grad 2	vereinzelt nachweisbare vitale Tumorzellen oder eine vitale Tumorzellinsel von weniger als 0.5cm Durchmesser
Grad 3	weniger als 10% vitales Tumorgewebe
Grad 4	10-50% vitales Tumorgewebe
Grad 5	mehr als 50% vitales Tumorgewebe
Grad 6	kein Effekt der Chemotherapie erkennbar

Abbildung 6: Regressionsgraduierung maligner Knochentumore nach Chemotherapie nach Salzer-Kuntschik et al. 1983 [33].

8. VERÖFFENTLICHUNG

Abstract Nr.: 402 im Innovative Surgical Sciences

Changes in functional disability and quality of life in patients with extremity sarcoma resections [147].

Katharina Zimmer^{*1}, Roland Bertolini¹, Björn-Ole Bast¹, Frederik Kloss¹, Daniel Drücke¹

¹Department for Hand-, Plastic- and Microsurgery (Orthopedic and Trauma Unit), University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Christian-Albrechts-University Kiel

Background: Sarcomas are rare tumour diseases with an incidence of less than 1% of all malignancies. There is an increased rate of diagnostic and therapeutic misjudgements outside specialised centres, which is partly due to the non-specific nature of symptoms and rarity of disease. This leads to unplanned resections, for which the data available on oncological influence is inconsistent. The necessary safety distances in surgical therapy are constantly discussed. Modern oncological sarcoma therapy, in addition to undisputed requirement of limb preservation and function, also increasingly aims to consider quality of life (QoL). There is still very little data of functional impairments and QoL after limb-sarcoma-surgery available.

Materials and methods: Out of 258 soft tissue (STS) and bone sarcoma patients (BS) recorded at UKSH Kiel in period from 1 July 2010 until 1 April 2016. Exclusions were made in absence of surgical therapy, if last follow-up treatment was more than 12 months ago or if 6-month minimum observation period following start of therapy was not reached. Retrospective data collection with a prospective perspective was finally performed on 95 STS and 16 BS. To clarify progression of diseases, survival time analyses were performed using Kaplan-Meier estimators and Logrank-Test. Cox-Regression was conducted for variables with significance ($p < 0.05$) in Logrank-Test. Statistical comparison of survival times of BS was waived because of too small patient number.

Functional impairments of extremities were recorded using 49 Toronto Extremity Salvage Score questionnaires and health-related-QoL using 58 EORTC-QLQ-C30 questionnaires. They were evaluated by group comparisons using Mann-Whitney-U and Kruskal-Wallis test.

Results: Median observation time for STS patients was 39 months (95%CI [29.0, 48.9]; SE=5.1), for BS patients 53 months (95%CI [34.7, 71.3]; SE=9.4) from start of therapy. The 2-year disease-specific (OS), metastasis-free (MFS) and local-recurrence-free survival rates (LFS) were 85%, 77% and 72% for STS and 87%, 86% and 82% for BS. Significantly negative impact on OS of STS patients in univariate analysis comprised presence of distant metastasis (2-year-OS: 56% vs. 98%; $p < 0.001$), local recurrence (2-

year-OS: 79% vs. 90%; $p=0.022$), tumour size $>5\text{cm}$ (2-year-OS: 82% vs. 95%; $p=0.012$) and grading (2-year-OS: G3 76% vs. G1 96%; $p=0.010$). Significantly lower levels of MFS were seen in STS patients age <70 years (2-year-MFS: 66% vs. 91%; $p=0.028$) and in case of G3 compared to G1-grading (2-years-MFS: 60% vs. 100%; $p=0.002$).

In Cox-Regression, grading had significant negative impact on OS (HR=1.99; 95%CI [1.02, 3.88]; SE=0.34; $p=0.045$) and MFS (HR= 2.65; 95%CI [1.33, 5.27]; SE= 0.35; $p=0.006$), with risk of metastasis increasing 2.65-fold with each one-level increase in grading. Age <70 years at first diagnosis was shown to have significantly negative impact on levels of MFS, with 3.09-fold increased risk of metastasis (HR=3.09; 95%CI [1.03, 9.26]; SE=0.56; $p=0.044$).

In cases of unscheduled first surgery there was a significantly higher proportion of small ($\leq 5\text{cm}$) STS (40.0% vs. 11.5%; $p=0.003$) and a significantly higher number of operations ($M=2.3$ vs. $M=1.4$; $p<0.001$) than in cases of scheduled first surgery. Following unscheduled first surgery, there was no significant worsening in OS (2-year-OS: 82% vs. 86%; $p=0.869$), MFS (2-year-MFS: 75% vs. 80%; $p=0.587$) and LFS (2-year-LFS: 77% vs. 71%; $p=0.777$). QoL were also not significantly reduced following unscheduled surgery ($p=0.199$) and there were no increased limitations in postoperative limb function ($p=0.298$).

Resection distances from tumour to resection margin at R0 resection ($\leq 1\text{mm}$ vs. $>1\text{mm}$) did not significantly influence OS (2-year-OS: 93% vs. 100%; $p=0.112$), MFS (2-year-MFS: 71% vs. 77%; $p=0.418$) and LFS (2-year-LFS: 54% vs. 83%; $p=0.066$). The postoperative function of the extremities did not differ between resection distance $\leq 1\text{mm}$ and $>1\text{mm}$ ($p=0.738$).

Conclusion: 1. A high grading (G3) can be confirmed as a negative influencing factor on OS and MFS of STS patients. Furthermore, we recognise that STS patients who are <70 years of age at initial diagnosis, have an increased risk of metastasis, whereas no treatment-specific-factors with significant oncological influence can be identified.

2. Resection distance ($\leq 1\text{mm}$ vs. $>1\text{mm}$) continues to not have any influence on oncological and functional outcome in STS. If necessary, narrow resection margins of $\leq 1\text{mm}$ are acceptable as part of multimodal therapy of sarcoma centre without significant deterioration in oncological outcome.

3. Unscheduled first operation does not lead to worse oncological results, higher functional impairments or reduced QoL if follow-up resection and multidisciplinary therapy concepts are applied in sarcoma centre. Nevertheless, it is important to avoid unscheduled first operations, as these require significantly increased numbers of operations, which can lead to an increased level of morbidity and burdening of health-care-system.

Disclosure of interest: None declared

9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Katharina Zimmer, versichere hiermit an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchungen zum klinischen Verlauf und zur postoperativen Lebensqualität von adulten Patienten mit Weichteil- und Knochensarkomen“ selbstständig und ohne nicht offengelegter Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Meine Arbeit hat bisher keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen, weder ganz noch in Teilen. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Ort, Datum

Katharina Zimmer

10. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. D. Drücke, Sektionsleiter der Sektion für Hand-, Plastische und Mikrochirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, der mir die Durchführung dieser Arbeit, durch Zugang zu den Patientendaten und Unterstützung des Projektes, ermöglicht hat. Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. S. Freitag-Wolf aus dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel für die statistische Beratung sowie die motivierenden Gespräche in der Phase der Durchführung der statistischen Analysen bedanken. Des Weiteren möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. A. Seekamp, Direktor der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel für die Unterstützung in der erfolgreichen Umsetzung der Arbeit meinen Dank aussprechen.

Meinen Freunden danke ich herzlich für die ermutigenden Worte während der Arbeit an dieser Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt den Korrekturlesern Alicia Miranda Moraga und Dennis Galle.

Außerordentlich bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, besonders bei meinen Eltern, Thomas und Barbara Zimmer, die mich während der Durchführung dieser Arbeit stets uneingeschränkt und liebevoll unterstützt haben und mir mein Studium sowie meinen Lebensweg ermöglicht haben.