

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

**Langzeitergebnisse von Weichteilsarkom Resektionen der Extremitäten mit und ohne  
Gefäßersatz**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Borhanodin Hosseini Ghahi

aus Teheran

Datum der Promotion: 18.09.2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
1. Abstract .....	7
1.1 Deutsch .....	7
1.2 English.....	9
2. Einleitung .....	11
2.1 Weichteilsarkome der Extremitäten: Ätiologie und Epidemiologie.....	11
2.2 Weichteilsarkome der Extremitäten: Diagnosestellung .....	12
2.3 Weichteilsarkome der Extremitäten: Therapiemodalitäten und Prognosen .....	13
2.3.1 Weichteilsarkome der Extremitäten: Chirurgie .....	14
2.3.2 Weichteilsarkome der Extremitäten: Radiotherapie .....	15
2.3.3 Weichteilsarkome der Extremitäten: Chemotherapie .....	16
2.4 Zielsetzung der Studie/Herleitung einer Aufgabenstellung.....	16
3. Methodik und Materialien.....	18
3.1 Studiendesign und Einschlusskriterien im Datensatz.....	18
3.2 Datenerhebung und Parameterbestimmung.....	18
3.3 Statistische Analyse.....	21
3.3.1 Vorbereitung der Daten.....	21
3.3.2 Statistische Auswertung.....	23
4. Ergebnisbeschreibung .....	25
4.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs .....	25
4.2 Tumorresektionen mit Gefäßersatz und Gefäßehalt.....	39
4.3 Überlebensanalysen .....	47
4.3.1 Overall survival.....	47
4.3.2 Disease-free-survival/Rezidivfreies Überleben .....	48
4.3.3 Uni- und multivariate Analyse.....	49
5. Diskussion.....	66
5.1 Limitierung der Untersuchung und des Patientenkollektivs.....	66
5.2 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben.....	66
5.3 Die Bedeutung von Radio- und Chemotherapie .....	67
5.4 Bedeutung der intraoperativen Radiotherapie .....	69
5.5 Vaskuläre Beteiligung des Tumors und Amputation .....	69

5.6 Therapie von Metastasen als Prädiktoren des Gesamtüberlebens .....	70
5.7 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben .....	70
5.8 Vaskuläre Beteiligung und Gefäßersatz .....	72
6. Literaturverzeichnis .....	76
7. Eidesstattliche Versicherung.....	82
8. Lebenslauf.....	83
9. Danksagung.....	84

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
CI	Confidence interval / Konfidenzintervall
CNB	Core needle biopsy
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
DNA	Deoxyribonucleic acid
EBRT	External beam radiotherapy
EK	Erythrozyten-Konzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
FISH	Fluorescent in situ hybridization
FNA	Fine needle aspiration
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer / French Federation of Cancer Centres
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HR	Hazard Ratio
IORT	Intraoperative Radiotherapie
MPNST	Maligne periphere Nervenscheidentumoren
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOS	Not otherwise specified (Sarcoma)
p	p - Value
PCR	Polymerase chain reaction
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pRBC	Packed red blood cells / Erythrozyten-Konzentrat
RNA	Ribonucleic acid
RT - PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
RTX	Radiotherapie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Tumorentitäten nach Häufigkeit geordnet .....	29
Abbildung 2 Kaplan - Meier - Kurve: Gesamtüberleben (n=147) .....	47
Abbildung 3 Kaplan- Meier- Kurve: Rezidivfreies Überleben (n = 150) .....	48
Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die TumorgroÙe.....	54
Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf den Lymphknotenbefund ...	55
Abbildung 6 Gesamtüberleben in Bezug auf Fernmetastasen des Primärtumors .....	56
Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die vaskuläre Rekonstruktion .....	57
Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die notwendigen intraoperativen EK .....	58
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die postoperativen Komplikationen.....	59
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die postoperativen Komplikationen.....	60
Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die ASA-Klassifikation .....	61
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf das Grading der FNCLCC .....	62
Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die Therapie der Fernmetastasen .....	63
Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf intraoperative FFP .....	64
Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf intraoperative Radiotherapie (IORT).....	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinisch-pathologische Parameter.....	21
Tabelle 2 Patienten und auf den Primärtumor bezogene Eigenschaften (n=154).....	25
Tabelle 3 Tumorentitäten .....	30
Tabelle 4 Operationsspezifische Eigenschaften .....	31
Tabelle 5 Tabellarische Zusammenfassung des histopathologischen Ansprechens .....	35
Tabelle 6 Nachbeobachtungszeit betreffende Eigenschaften.....	36
Tabelle 7 Tabellarische Zusammenfassung der Gefäßersatz Gruppe .....	39
Tabelle 8 Tabellarische Zusammenfassung der Gruppe ohne Gefäßersatz bzw. Gefäßersatz.....	42
Tabelle 9 Vergleichsgruppe operierten Gefäßersatz vs. Gefäßersatz bei vaskulärer Beteiligung	45
Tabelle 10 Tabellarische Übersicht des Gesamtüberlebens .....	47
Tabelle 11 Tabellarische Übersicht des rezidivfreien Überlebens.....	48
Tabelle 12 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben (*NS = nicht signifikant, CI = confidence interval) .....	49
Tabelle 13 Gesamtüberleben nach der Tumorgröße .....	54
Tabelle 14 Gesamtüberleben nach Lymphknotenbefund.....	55
Tabelle 15 Gesamtüberleben nach Fernmetastasen des Primärtumors .....	56
Tabelle 16 Gesamtüberleben nach Gefäßersatz .....	57
Tabelle 17 Gesamtüberleben nach notwendigen EK .....	58
Tabelle 18 Gesamtüberleben nach postoperativen Komplikationen.....	59
Tabelle 19 Gesamtüberleben nach Clavien-Dindo-Klassifikation.....	60
Tabelle 20 Gesamtüberleben nach ASA-Klassifikation.....	61
Tabelle 21 Gesamtüberleben nach dem Grading der FNCLCC.....	62
Tabelle 22 Gesamtüberleben nach der Therapie der Fernmetastasen .....	63
Tabelle 23 Gesamtüberleben nach intraoperativen FFP .....	64
Tabelle 24 Gesamtüberleben nach intraoperativer Radiotherapie (IORT) .....	65

## 1. Abstract

### 1.1 Deutsch

**Einleitung:** Sarkome zählen zu den sehr seltenen malignen Tumoren mit über 70 verschiedenen Subtypen. Die Infiltration vitaler und funktionell wichtiger Strukturen wie Gefäße und Nerven stellt oft eine besondere Herausforderung in der chirurgischen Behandlung dar. Ziel dieser Studie war es, operierte Weichteilsarkome an Extremitäten an der Charité auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Es erfolgte eine gesonderte Analyse der Sarkome, welche im Rahmen der operativen Therapie einen Gefäßersatz zur Sicherstellung der Extremitätenperfusion erhielten.

**Methoden:** Die Untersuchung erfolgte in retrospektivem Studiendesign mit der Evaluierung schon erfasster Datensätze. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit Sarkom-Erkrankung der Extremitäten, welche zwischen 2006 und 2015 an der Charité operiert wurden. Von der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten mit Osteosarkom, Chondrosarkom und PNET/Ewing-Sarkom. Die Daten von 154 Patienten gingen in die Analyse ein. Sechs Patienten erhielten einen Gefäßersatz. Die statistische Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens erfolgte als univariate Analyse mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven. Alle Werte mit einem  $p \leq 0,05$  im Log-rank-Verfahren wurden als statistisch signifikant gewertet. Statistisch signifikante Werte der univariaten Analyse wurden mit Hilfe der Cox-Regression-Analyse mit Rückwärtseliminierung für die multivariate Analyse weiter untersucht. Statistisch signifikant galten alle Werte mit  $p \leq 0,05$ , die als Einflussfaktoren mit dem Überleben assoziiert wurden. Die Hazard Ratio (HR) wurde als deskriptives Maß zum Vergleich der Überlebenszeiten herangezogen.

**Ergebnisse:** Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 64,4 %, die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate 58,3 %. Einflussfaktoren des Gesamtüberlebens in der univariaten Analyse waren die ASA-Klassifikation ( $p = 0,029$ ), Tumorgöße ( $p = 0,024$ ), Lymphknotenbefund ( $p < 0,000$ ), Metastase des Primärtumors ( $p = 0,015$ ), Grading der FNCLCC ( $p = 0,003$ ), Gefäßersatz ( $p = 0,039$ ), Therapie der Metastase beim Primärtumor ( $p < 0,000$ ), intraoperative verabreichte EK ( $p < 0,000$ ), intraoperative verabreichte FFP ( $p < 0,000$ ), intraoperative Radiotherapie ( $p = 0,001$ ), postoperative Komplikationen ( $p = 0,017$ ), Clavien-Dindo-Klassifikation ( $p < 0,000$ ). In der multivariaten Analyse waren Prädiktoren für das Gesamtüberleben die ASA-Klassifikation ( $p = 0,002$ ; HR 1,5 [1,1 – 2,09]), Grading der FNCLCC ( $p = 0,013$ ; HR 1,8 [1,1 – 3,0]), Therapie der Metastasen des Primärtumors ( $p < 0,000$ ; HR 0,4 [0,24 – 0,64]), intraoperativ verabreichte FFP ( $p = 0,004$ ; HR 3,5 [1,4 – 8,3]), intraoperative Radiotherapie ( $p = 0,003$ ; HR 26 [2,1 – 217,6]).

**Schlussfolgerung:** Die chirurgische Entfernung von Weichteilsarkomen der Extremitäten und Gefäßrekonstruktionen im Rahmen der Sarkomresektion zeigt eine moderate Überlebenswahrscheinlichkeit. Gefäßersatz im Vergleich zu Gefäßhalt bei vorliegender vaskulärer Beteiligung des Tumors weist statistisch signifikant ein höheres 5-Jahres-Überleben auf. Das Ergebnis der Gefäßresektion mit Gefäßersatz ist in der multivariaten Analyse nicht signifikant und damit das Gesamtüberleben multifaktoriell unabhängig von stattgefundener Gefäßresektion.



## 1.2 English

**Introduction:** Sarcomas are among the very rare malignant tumors with over 70 different subtypes. The infiltration of vital and functionally important structures such as vessels and nerves are often a particular challenge in surgical treatment. The aim of this study was to examine operated soft tissue sarcomas on extremities at the Charité on overall survival. There was a separate analysis of the sarcoma, that received vascular replacement to ensure the limb perfusion.

**Methods:** The study was carried out in retrospective study design with the evaluation of already recorded data sets. Included were all patients with sarcoma disease of the extremities, that were operated between 2006 and 2015 at the Charité. Excluded from the analysis were patients with osteosarcoma, chondrosarcoma and PNET / Ewing's sarcoma. 154 patients were included in the analysis. Six patients received vascular replacement. Statistical analysis for overall survival was performed as a univariate analysis using Kaplan-Meier curves. All values with a  $p \leq 0.05$  in the log-rank test were considered statistically significant. Statistically significant values of the univariate analysis were further investigated using the Cox regression analysis with back elimination for the multivariate analysis. Statistically significant were all values with  $p \leq 0.05$ , that were associated with survival as influencing factors.

**Results:** The 5-year survival rate was 64.4 %, the 5-year recurrence-free survival rate was 58.3 %. Factors influencing overall survival in the univariate analysis were ASA classification ( $p = 0.029$ ), tumor size ( $p = 0.024$ ), lymph node findings ( $p < 0.000$ ), metastasis of the primary tumor ( $p = 0.015$ ), grading of FNCLCC ( $p = 0.003$ ), vascular replacement ( $p = 0.039$ ), treatment of metastasis in the primary tumor ( $p < 0.000$ ), intraoperative pRBC ( $p < 0.000$ ), intraoperative FFP ( $p < 0.000$ ), intraoperative radiotherapy ( $p = 0.001$ ), postoperative complications ( $p = 0.017$ ), Clavien-Dindo classification ( $p < 0.000$ ). In the multivariate analysis, predictors of overall survival were ASA classification ( $p = 0.002$ , HR 1.5 [1.1 - 2.09]), grading of FNCLCC ( $p = 0.013$ , HR 1.8 [1.1 - 3.0]), treatment of metastases of the primary tumor ( $p < 0.000$ , HR 0.4 [0.24 - 0.64]), FFP administered intraoperatively ( $p = 0.004$ , HR 3.5 [1.4 - 8.3]), intraoperative radiotherapy ( $p = 0.003$ , HR 26 [2.1 - 217.6]). The hazard ratio (HR) was used as a descriptive measure to compare survival times.

**Conclusion:** The surgical removal of soft tissue sarcomas of the extremities and patients with vascular replacement have a moderate survival probability. Vascular replacement compared to vascular preservation in the presence of vascular tumor involvement shows statistically significant higher 5-year survival. The result of vascular resection with vascular replacement is

not significant in the multivariate analysis and thus the overall survival is multifactorial independent of vascular resection that has taken place.

## 2. Einleitung

### 2.1 Weichteilsarkome der Extremitäten: Ätiologie und Epidemiologie

Sarkome gehören mit 1 % aller malignen Tumore [1] zu den seltenen Tumoren mit einer gesamten Inzidenz – das Kaposi-Sarkom ausgenommen – von 5,76 : 100.000. [2] Ihr Ursprung wird in einer mesenchymalen Dedifferenzierung und einer damit einhergehenden Proliferation von extraskeletalem und nicht-epithelalem Gewebe angenommen, die jedoch die Viszera, das lymphoreticuläre System und das überziehende Gewebe des Gehirns außen vornimmt. [3] Eine Unterscheidung wird nach der WHO anhand ihrer topographischen Lokalisation vorgenommen, die sich in Viszeralsarkome und Weichteilsarkome auffächert. Viszeralsarkome haben ihre Lokalisation in inneren Organen mit einer Inzidenz von 2,18 : 100.000 [2], wohingegen Weichteilsarkome an Rumpf, Retroperitoneum und Extremitäten mit einer Inzidenz von 3,58 : 100.000 auftreten können. [2] Es werden über 70 verschiedene histologische Subtypen der Sarkome unterschieden. Neuerungen in der histologischen Aufarbeitung mit Hilfe von immunhistochemischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Analysen haben zu besseren Differenzierungen verschiedener Sarkome geführt. 2002 wurde von der WHO eine neue Klassifikation der Sarkome mit Hilfe dieser technischen Möglichkeiten publiziert, die 2013 weiter überarbeitet wurde. [4] Diese Klassifikation unterliegt ständiger wissenschaftlicher Veränderung, sodass in naher Zukunft durch intensive Forschung auf diesem Gebiet weitere Veränderungen zu erwarten sind.

Terminologisch werden die Sarkome anhand ihres Ursprungsgewebes benannt, wobei beispielsweise eine Dedifferenzierung im glatten Muskelgewebe LEIOMYOSARKOM, in Adipozyten LIPOSARKOM, im gestreiften Muskelgewebe RHABDOMYOSARKOM, im Endothelium ANGIOSARKOM und in Fibroblasten beispielsweise DERMATOFIBROSARKOM genannt werden. [1] Das Leiomyosarkom wird in verschiedenen Publikationen mit 23,9 % aller Sarkome als das häufigste auftretende Sarkom beschrieben. Weitere häufige Sarkome sind das maligne fibröse Histiozytom (17,1 %), das Liposarkom (11,5 %), das Dermatofibrosarkom (10,5 %), das Rhabdomyosarkom (4,6 %) und das Angiosarkom (4,1 %). [1] Diese Daten werden an anderer Stelle nochmals bestätigt. [5] Ergänzend ist hinzuzufügen, dass das maligne fibröse Histiozytom in den Publikationen der letzten Jahre immer seltener Erwähnung findet. Durch moderne Untersuchungsmethoden kann heute in vielen Fällen der Nachweis einer anderweitigen Weichgewebsdifferenzierung erfolgen. Wo das nicht gelingt, werden die malignen

fibrösen Histiocytoeme nach Empfehlungen der WHO heute als undifferenzierte pleomorphe Sarkome bezeichnet. [6, 7]

## **2.2 Weichteilsarkome der Extremitäten: Diagnosestellung**

Zu den diagnostischen Hilfsmitteln für eine akkurate Bestimmung des Tumors sind neben den klinischen und anamnestischen Grundangaben wie zum Beispiel eine schmerzhafte Vergrößerung von Gewebe, die mit der Zeit immer größer wird, welche den Patienten zum Spezialisten führen, in erster Linie bildgebende Verfahren entscheidend. Hierzu gibt es das einfache Röntgenbild, Ultraschalluntersuchungen, CT-Scan, MRT und den Positronen-Emission-Tomographie-Scan (PET). CT und MRT sind in dieser Hinsicht unersetzlich, wobei der MRT durch eine bessere Weichgewebisdifferenzierung der primäre Vorzug gegeben wird. Mögliche Lungenmetastasen werden durch einen CT-Scan beurteilt.

Bestätigt wird der durch bildgebende Verfahren ermittelte Befund mithilfe von zytologischen Voruntersuchungen via fine needle aspiration (FNA) bzw. der core needle biopsy (CNB) und letztendlich durch die chirurgische Biopsie. Bei der fine needle biopsy wird mithilfe einer Aspirationsnadel direkt von der Tumormasse eine Probe entnommen. Die Punktion kann bei tiefliegenden Tumoren mithilfe eines CT-Scans gesteuert werden. Der große Nachteil dieser Diagnostik liegt darin, dass unter Umständen zu wenig Tumorzellen für eine exakte Diagnose entnommen werden. Hingegen wird bei der core needle biopsy wesentlich mehr Tumormasse entnommen, sodass eine zuverlässigere Diagnosestellung möglich ist. Mit einer Spezifität von 98,7 % und einer Sensitivität von 99,4 % hat die CNB eine sehr hohe diagnostische Aussagekraft. [8] Die Abklärung der Diagnose sollte jedoch durch eine quantitativ ausreichende Gewebeprobe gesichert werden, diese ist durch chirurgische Biopsie den anderen Verfahren vorzuziehen. Beim Zugang sollte dabei eine mögliche Verschleppung von Tumorzellen vermieden werden. Bei chirurgisch schwer zugänglichen Tumoren wie im Retroperitoneum kann die CNB als Ersatz dienen. Sollte sich die Annahme des Pathologen im Falle einer malignen Entartung bestätigen, so hat die definitive Resektion direkt in einem Zentrum stattzufinden, das die nötige Erfahrung mitbringt. Hierzu ist umstritten, was als ein Zentrum für derartige Operationen qualifiziert. In neueren Studien wird das Konzept, eine Mindestanzahl an Fällen müsse pro Jahr als Qualifikation dienen, angezweifelt, weil nicht reliabel nachgewiesen werden kann, dass dieses Kriterium alleine ausreichend für ein besseres chirurgisches Ergebnis ist. Viel mehr wird das Vorhandensein einer multidisziplinären Kommunikation zwischen Spezialisten in den Fachrichtungen Chirurgie,

Pathologie, Radiologie und Onkologie, die sich in regelmäßigen Abständen in Seminaren austauschen, als der entscheidende Faktor angesehen. Nachweislich liefern diese so strukturierten Zentren bessere Ergebnisse gemessen an Morbidität und Überleben des Patienten. [9].

Die nächste Ebene der Diagnosestellung ist die Entnahme einer chirurgischen Biopsie, die entweder eine Exzisions- oder Inzisionsbiopsie darstellt, wobei bei ersterer der gesamte Tumor gleich entfernt wird und bei letzterer nur ein Teil des Tumors, um eine genauere Diagnose in Hinsicht auf Tumorklassifizierung und Grading noch abzuwarten. Die pathologische Aufarbeitung der biopsierten Probe wird mit Hilfe einer immunhistochemischen Untersuchung (Antikörper, die an spezifische Tumorzellproteine binden, um den Typus des Tumors zu identifizieren), Cytogenetische Untersuchung (Prüfung auf Anomalitäten bestimmter Chromosomen, die durch Translokation miteinander verbunden sind), Fluorescent in-situ hybridization (FISH: Detektieren von Translokationen von Chromosomen ohne vorheriges Wachstum dieser im Labor zur Bestätigung eines bestimmten Typus von Sarkom) und Reverse-Transkription Polymerasekettenreaktion (RT-PCR: für die Bestätigung von Translokationen in Chromosomen in bestimmten Sarkomen, wobei die RNA und nicht die DNA als Substrat verwendet wird; diese Methode hat eine höhere Präzision in der Diagnosestellung als die vorherigen). [www.cancer.org]

Eine genaue Diagnose des Tumors gibt entscheidende Informationen über den weiteren Therapieverlauf und prognostische Faktoren für den Patienten.

### **2.3 Weichteilsarkome der Extremitäten: Therapiemodalitäten und Prognosen**

Die grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich nicht von denen gegen andere maligne Tumore. Es wird zwischen der chirurgischen Resektion, der zytotoxischen Chemotherapie und der radiologischen Therapie unterschieden. Seit neuerer Zeit finden auch moderne vielversprechende monoklonale Antikörper wie beispielweise Olaratumab Eingang in die Therapie von Weichteilsarkomen in Kombination mit Zytostatika. Die Kombinationstherapie mit monoklonalen Antikörpern zeigt ein erhöhtes medianes Überleben von 11,8 Monaten. [10]

Neben der onkologischen Sanierung des Befunds steht die Extremitäten erhaltende Operation im Vordergrund der Therapie. Auch bei fortgeschrittenen Befunden kann heute bei der großen Mehrheit der Patienten die Amputation vermieden und ein funktionell befriedigendes Ergebnis erreicht werden. [11]

### 2.3.1 Weichteilsarkome der Extremitäten: Chirurgie

Bei der Art des chirurgischen Eingriffs unterscheidet man die En-bloc-Resektion von der ungeplanten intraläsionalen Resektion. Letztere liegt meist vor, wenn die Raumforderung prä- und intraoperativ als benigne Läsion unterschätzt wird und eine onkologisch korrekte Resektion nicht stattfindet. Die TNM-Klassifikation erlaubt eine Unterteilung in R0, R1 und R2 entsprechend Tumorfreiheit der Resektionsränder und dem residualen Tumor. R0 beschreibt eine Resektion im Gesunden, R1 eine Resektion mit mikroskopischem Resttumor, der in situ verblieben ist, und R2 einen makroskopisch noch zu erkennenden Resttumor nach der Tumorsektion. Nach einer Resektion ist teilweise eine prothetische Versorgung notwendig, was häufig im Falle von Resektionen von Weichteilsarkomen im Bereich der Extremitäten vorkommt, wenn eine Amputation unumgänglich erscheint. Jedoch ist die Amputation als Standardtherapie seit den 1980er abgelöst durch Extremitäten erhaltende Maßnahmen [12] selbst in schwierigsten Situationen. Die Tumorthherapie im Rahmen Extremitäten erhaltender Resektionen liefert durch multimodale Therapiemaßnahmen gleichwertige statistische Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens. [12] Die Resektion von Sarkomen, die schon durch ihr aggressives Wachstum größere Gefäße, Nervenstränge oder Knochen involvieren, stellt eine große Herausforderung an den Chirurgen dar, der eine Amputation im betreffenden Fall vermeiden will. Die multimodale Therapie macht es möglich, den chirurgischen Eingriff dahingehend zu unterstützen, um einerseits gute Ausgangsbedingungen präoperativ zu erhalten oder postoperativ für eine lokale Tumorkontrolle zu sorgen.

Der chirurgische Aufwand wird bemessen nach der Ausdehnung des Tumors. Die Entscheidung, ob die Extremität erhalten wird oder nicht, wird am Befall von kritischen Strukturen bemessen. Die Invasion des Tumors in einen Nervenstrang und das Maß an Resektion von wichtigen Strukturen, die eine funktionelle Nutzung der Extremität unmöglich macht, sind Entscheidungshilfen für eine Befürwortung der Amputation. [13] Die Regel der operativen Eingriffe stellen jedoch Extremitäten erhaltende Maßnahmen dar. Werden funktionell wichtige Strukturen vom Tumor befallen, so sind Muskelfaser-Rekonstruktionen, plastische Deckungen oder auch operative Eingriffe mit Gefäßersatz indiziert. Bei letzterem wird das tumorinfiltrierte Gefäß reseziert und durch ein Gefäßinterponat ersetzt. In der Regel ist das Gefäßinterponat autologes Gewebe der Vena saphena magna. Die dokumentierte Fallzahl solcher anspruchsvollen Operationen ist in Studien relativ gering, aber sie sind gemessen am Gesamtüberleben des Patienten gleichauf mit einem radikalen Vorgehen wie der Amputation. [13] Das Gesamtüberleben

bei Patienten mit speziellen Gefäßrekonstruktion wird im 5-Jahres-Vergleich mit einer Wahrscheinlichkeit von 52 % bzw. 42,1 % beziffert. [14, 15] Die Extremitäten können zu über 90 % erhalten werden. [13, 15]

Die Resektion von Weichteilsarkomen mit vaskulärer Beteiligung erfordert nicht selten die Resektion und Rekonstruktion von Gefäßsträngen mittels Gefäßersatz. Hierbei steckt der Operateur in einem Dilemma. Einerseits kann er eine weite Resektion mit Resektionsrändern im Gesunden durchführen, will aber gleichzeitig die Funktion von Extremitäten weitgehend erhalten. Andererseits würde er durch zusätzlichen Gefäßersatz das Risiko eingehen, höhere postoperative Komplikationsraten zu verursachen. Dadurch erhöht sich das Morbiditätsrisiko der Patienten, einhergehend mit mehrfachen Eingriffen, die schlussendlich bis hin zur Amputation führen könnten. [16, 17] Dies sind tagtägliche Herausforderungen für den Operateur, welche die Ergebnisse bei komplexen Gefäßrekonstruktionen unvorhersagbar gestalten. [16]

### **2.3.2 Weichteilsarkome der Extremitäten: Radiotherapie**

Die Radiotherapie spielt eine entscheidende Rolle bei der Therapie von Sarkomen mit kurativem Ansatz. Der richtige Zeitpunkt für den Einsatz wurde lange in der Literatur diskutiert. Man unterscheidet die präoperative bzw. neoadjuvante Anwendung von der postoperativen bzw. adjuvanten Anwendung. Der Vorteil einer präoperativen Radiotherapie besteht in der Verwendung niedriger Strahlendosen und in niedrigeren Häufigkeiten radiogener Spättoxizität. [12] Ferner zeigen hoch vaskularisierte Sarkome eine höhere Radiosensitivität, was dem neoadjuvanten Therapieansatz zusprechen würde. [18] Bezüglich der lokalen Kontrolle des Tumors, dem rezidivfreien Überleben oder dem Gesamtüberleben, gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen adjuvanter oder neoadjuvanter Radiotherapie. [19, 20] Signifikante Unterschiede konnten hinsichtlich der akuten und chronischen Toxizität festgestellt werden. Die neoadjuvante Radiotherapie erzeugt häufiger eine akute Toxizität und die postoperative Radiotherapie eine chronische Toxizität. Die akute Toxizität hinsichtlich Wundkomplikation ist klinisch besser zu behandeln als chronische Toxizität, wodurch der Trend häufiger in Richtung präoperative Radiotherapie geht. [12] Die Strahlentherapie kann ebenso als intraoperative Radiotherapie (IORT) durchgeführt werden. Hierbei werden unter Sicht gezielt am Tumorbett und unter Schonung von gesundem Gewebe hochenergetische Röntgenstrahlen verabreicht, um die Prognose zu verbessern. In einigen Studien wird durch eine zusätzliche Anwendung von IORT eine Verbesserung der lokalen Kontrolle des Tumors beschrieben. [12] Die Integrierung der IORT

in die Therapie stellt nicht selten ein logistisches Problem dar. Die Ausstattung vieler Zentren ist nicht für diese Form der Arbeit ausgelegt, wie eine in Deutschland ausgeführte Studie zeigte [21], sodass nur eine begrenzte Anzahl an Krankenhäusern über die nötigen Voraussetzungen verfügen, um regulär diese Form der Strahlentherapie anbieten zu können. [21]

### **2.3.3 Weichteilsarkome der Extremitäten: Chemotherapie**

Die generelle Anwendung von Chemotherapie ist in der Literatur umstritten. Ihr Einsatz wird meist nur für fortgeschrittene Tumore, sogenannte „high-grade“-Sarkome, empfohlen. [22, 23] Hierbei konnte in Metanalysen gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben bei fortgeschrittenen Sarkomen signifikant erhöht werden kann. [22, 24] Dies gilt jedoch nicht uneingeschränkt für alle Sarkomtypen. Es gibt einige Subtypen (alveoläres Weichteilsarkom, Klarzellsarkom, Hämangioperizytom, extrazelluläres myxoides Chondrosarkom, epitheloides Sarkom, u.ä.), die keine Chemosensitivität aufweisen und von einer generellen Anwendung ausgeschlossen sein sollten. [22]

Durch Chemotherapeutika wird zudem eine Erhöhung des Gesamtüberlebens auch bei metastasierten Sarkomen diskutiert. [22]

Vor allem bei Grad-III-Sarkomen scheinen die Chemotherapeutika eine signifikante Rolle für das Gesamtüberleben des Patienten zu spielen. [25] In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die „first-line“-Chemotherapie nach wie vor mit Doxorubicin und Ifosfamid erfolgt, jedoch Uneinigkeit besteht, welches Chemotherapeutikum darüber hinaus in den darauffolgenden Zyklen prognostisch am sinnvollsten zur Anwendung kommen sollte. [26]

## **2.4 Zielsetzung der Studie/Herleitung einer Aufgabenstellung**

Die Charité gehört zu den größten Tumorzentren der Welt, die Operationen auch an dieser sehr selten auftretenden Tumorentität standardmäßig durchführen. Wie in der Einleitung erwähnt, sind bei der Resektion von Sarkomen der Extremitäten neben der onkologischen Therapie der funktionelle Erhalt der Extremität und die Vermeidung einer Amputation zunehmend in den Fokus gerückt. Auch seltene und komplizierte Fälle mit der Notwendigkeit einer aufwändigen prothetischen Versorgung der Extremität oder bei denen der Erhalt der Extremität die Verwendung eines Gefäßinterponats erforderlich macht, gehören zur Standardversorgung. In diesem Zusammenhang sind die gesammelten Daten der Operationen von 2006 bis 2015 und deren



Ergebnisse wertvoll, um eine Aussage über den prognostischen Ausgang des Eingriffs mit Schwerpunkt auf das Gesamtüberleben zu geben.

Der untersuchte Datensatz umfasst alle Sarkome, die die Extremitäten betreffen mit Ausnahme jener Sarkome, die entweder als ein Osteosarkom, Chondrosarkom oder PNET/Ewing-Sarkom histologisch diagnostiziert wurden. Diese wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

### **3. Methodik und Materialien**

#### **3.1 Studiendesign und Einschlusskriterien im Datensatz**

In dieser retrospektiv statistischen Arbeit wurden die Daten von Patienten untersucht, die zwischen 2006 und 2015 am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie im Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin mit einem diagnostizierten Weichteilsarkom an den Extremitäten vorstellig wurden. Diese erhielten ihre primäre Operation mit kurativer Intention an diesem Standort.

Patienten mit Osteosarkom, Chondrosarkom oder PNET/Ewing-Sarkom wurden vom Datensatz ausgeschlossen. Weiteres Ausschlusskriterium war zudem eine auswärtige stattgefundene definitive Resektion des Sarkoms, wodurch die Patienten entweder zur Nachsorge oder für eine Behandlung des Rezidivs vorstellig geworden sind.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 154 Patienten mit den oben genannten Einschlusskriterien operiert. Es erfolgte eine akribische Sammlung von patientenspezifischen, präoperativen und postoperativen Daten sowie einer Reihe relevanter Informationen hinsichtlich nachfolgender Beobachtung und Untersuchungen, die zusammengefasst unter dem Begriff „follow up“ laufen. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich bis März 2015.

Hinsichtlich des Ethikantrages wurde die Kommission um eine Akteneinsicht der behandelten Patienten gebeten, um die retrospektive Analyse zu ermöglichen. Diese wurde zum 15.12.2014 mit der Antragsnummer EA1/361/14 genehmigt.

#### **3.2 Datenerhebung und Parameterbestimmung**

Im Folgenden eine numerische Übersicht der 53 Parameter, welche für den Datensatz untersucht wurden:

##### **Patientenspezifische Daten**

1. Name
2. Vorname
3. Geburtsdatum
4. Geschlecht

5. Gewicht in kg
6. Größe in m
7. BMI in kg/m<sup>2</sup>
8. Raucherstatus
9. Begleiterkrankungen/Nebendiagnosen
10. ASA-Klassifikation

### **Präoperative Daten**

11. Datum der Diagnose
12. Alter (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung)
13. Tumorlokalisation
14. Tumorentität
15. Metastasen des Primärtumors
16. TNM-Klassifikation: Tumorgröße
17. TNM-Klassifikation: Metastasen
18. TNM-Klassifikation: Lymphknoten
19. Präoperative Chemotherapie
20. Präoperative Radiotherapie
21. Radiological Response

### **Operationsspezifische Daten**

22. Operationsdatum
23. Resektionstyp
24. „unplanned resections“
25. Resektionsstatus
26. Tumordurchmesser
27. Histopathologisches Ansprechen
28. Regressionsgrad nach Salzer-Kuntschik
29. Funktionelle Rekonstruktion
30. Vaskuläre Beteiligung
31. Vaskuläre Rekonstruktion
32. Spezifisch andersartige Thromboembolie-Prophylaxe
33. Plastische Rekonstruktion
34. Behandlung der Metastase

35. Intraoperative Transfusion
36. Intraoperative Radiotherapie

### **Postoperative Daten**

37. Postoperative Komplikationen
38. Clavien-Dindo-Klassifikation
39. Postoperative Radiotherapie
40. Postoperative Chemotherapie

### **Follow up**

41. Diagnose Rezidiv (Datum)
42. Lokalisation Rezidiv
43. Therapie Rezidiv
44. Diagnose 2. Rezidiv (Datum)
45. Lokalisation 2. Rezidiv
46. Therapie 2. Rezidiv
47. Diagnose 3. Rezidiv (Datum)
48. Lokalisation 3. Rezidiv
49. Therapie 3. Rezidiv
50. Diagnose  $\geq 4$  Rezidive
51. Letzte Nachbeobachtung/„Follow up“ (Datum)
52. Todesdatum
53. Hausarztinformationen

Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich des Alters oder Mindestanzahl an Monaten für ein „follow up“ bzw. der Nachbeobachtungsperiode.

Für die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens wurde die Datenbank der Charité verwendet. Falls der Patient seit über sechs Monaten nicht mehr an der Charité vorstellig war, wurde der Hausarzt mit schriftlicher Entbindung von der Schweigepflicht um Auskunft über den derzeitigen Gesundheitszustand des Patienten gebeten. Zusätzlich wurde die zentrale Datenbank GTDS für eine Auskunft zum Sterbedatum in Anspruch genommen.

Die Charité verfügt seit 2006 über eine elektronische Datenbank, die durch die Herstellerfirma SAP organisiert ist. Der größte Anteil der Daten konnte hierbei aus der elektronischen Datenbank

entnommen werden. Für jeden Patienten wurde die analoge Akte auch im Archiv aufgesucht, sodass fehlende Daten ergänzt werden konnten, um einen vollständigen Datensatz zu erhalten.

### 3.3 Statistische Analyse

#### 3.3.1 Vorbereitung der Daten

Tabelle 1 gibt die genaue Unterteilung der Parameter in verschiedenen Untergruppen für die statistische Analyse wieder, um sie auf Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu evaluieren.

*Tabelle 1 Klinisch-pathologische Parameter*

<b>Patientenspezifische Daten</b>	
Geschlecht	männlich vs. weiblich
BMI	< 25 vs. ≥ 25
Raucherstatus	Ja vs. nein
ASA-Klassifikationen	1 vs. 2 vs. 3 vs. 4
Alter bei Diagnosestellung	< 18 Jahre vs. 18-59 Jahre vs. ≥ 60 Jahre
<b>Präoperative Daten</b>	
Lokalisation	Obere Extremitäten vs. untere Extremitäten
Tumorentitäten	Pleomorphes Sarkom/NOS vs. Liposarkom vs. malignes fibröses Histiozytom vs. Leiomyosarkom vs. Synovialsarkom vs. MPNST vs. Fibrosarkom vs. Chordom vs. Angiosarkom vs. Rhabdomyosarkom vs. Epitheloidsarkom vs. alveoläres Weichteilsarkom vs. Klarzellsarkom vs. pigmentierte villonoduläre Synovitis
Metastasen des Primärtumors	Ja vs. nein
Tumorgröße	< 5 cm vs. ≥ 5 cm

Lymphknotenmetastase	Ja vs. nein
Präoperative Chemotherapie	Ja vs. nein
Präoperative Radiotherapie	Ja vs. nein
Radiologische Ansprechbarkeit	Ja (regredient) vs. nein (konstant/progredient)
<b>Operationsspezifische Daten</b>	
Resektionstyp	Einfache vs. weite (Kompartmentgerecht) vs. Amputation
Unplanned resection	Ja vs. nein
Grading/FNCLCC	1 vs. 2 vs. 3
Tumortiefe	Oberflächlich vs. tief
Histopathologische Ansprechbarkeit	0 % vs. 1 – 49 % vs. 50 – 100 %
Salzer-Kuntschik	1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 vs. 5
Funktionale Rekonstruktion	Ja vs. nein
Vaskuläre Beteiligung	Ja vs. nein
Vaskuläre Rekonstruktion	Ja vs. nein
Plastische Rekonstruktion	Ja vs. nein
Metastasen Therapie	Ja vs. nein
Notwendige Transfusion intraoperativ (EKs)	0 vs. 1 – 2 vs. $\geq 3$
Notwendige Transfusion intraoperativ (FFP)	Ja vs. nein
Intraoperative Radiotherapie	Ja vs. nein
<b>Postoperative Daten</b>	
Postoperative Komplikationen	Ja vs. nein
Clavien-Dindo-Klassifikation nach stationärem Aufenthalt	1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 vs. 5
Postoperative Radiotherapie	Ja vs. nein
Postoperative Chemotherapie	Ja vs. nein

<b>Follow up</b>	
1. Rezidiv	Ja vs. nein
Lokalisation 1. Rezidiv	Lokal vs. fern vs. fern + lokal vs. kein Rezidiv
Therapie 1. Rezidiv	Chirurgie vs. Chirurgie + Chemo vs. Chirurgie + Radio vs. Chirurgie + Chemo + Radio vs. Chemo vs. Radio vs. Radio + Chemo vs. „best supportive care“
2. Rezidiv	Ja vs. Nein
Lokalisation 2. Rezidiv	Lokal vs. fern vs. fern + lokal vs. kein zweites Rezidiv
Therapie 2. Rezidiv	Chirurgie vs. Chirurgie + Chemo vs. Chirurgie + Radio vs. Chirurgie + Chemo + Radio vs. Chemo vs. Radio vs. Radio + Chemo vs. „best supportive care“
3. Rezidiv	Ja vs. nein
Lokalisation 3. Rezidiv	Lokal vs. fern vs. fern + lokal vs. kein zweites Rezidiv
Therapie 3. Rezidiv	Chirurgie vs. Chirurgie + Chemo vs. Chirurgie + Radio vs. Chirurgie + Chemo + Radio vs. Chemo vs. Radio vs. Radio + Chemo vs. „best supportive care“
≥ 4 Rezidive	Ja vs. nein

### 3.3.2 Statistische Auswertung

Das Hauptaugenmerk der Analyse lag auf der Untersuchung des Gesamtüberlebens der Patienten sowie darauf, Prädiktoren zu finden, die Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen. Für diese Analyse wurde der Kaplan-Meier-Test verwendet, wobei die Darstellung des Gesamtüberlebens und auch die rezidivfreie Überlebensrate des Patientenkollektivs dargestellt wurden. Der Zeitraum des Gesamtüberlebens ist definiert als Zeitraum vom Beginn der Diagnose bis zur letzten ermittelbaren Nachbeobachtung. Für das rezidivfreie Überleben galt der Zeitraum ab Diagnosestellung bis zur Feststellung eines Rezidivs. Zusätzlich wurde die Gesamtüberlebenskurve in Vergleich gesetzt mit den verschiedenen Parametern, die als Einflussindikatoren für das Überleben in Frage kämen. Diese wurden einzeln als univariate Analyse untersucht und alle Vergleiche, die im Log-rank-Test Werte von  $p \leq 0,05$  aufwiesen, als statistisch signifikant dokumentiert. Jene statistisch signifikanten Werte wurden nunmehr

zusätzlich in der multivariaten Analyse mittels Cox-Regression mit Rückwärtseliminierung nochmals miteinander verglichen, um auch in der multivariaten Analyse diese Werte auf ihre statistische Signifikanz zu prüfen. Auch hier lag die Grenze bei  $p \leq 0,05$ .

Ein Großteil der Auswertung und Beschreibung der Ergebnisse wurde deskriptiv mittels Graphen, Tabellen, prozentualen Werten, medianen Werten mit Spannbreiten und absoluten bzw. relativen Häufigkeiten der Variablen angegeben.

Die Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware IBM® SPSS® (Version 23, 2015).



## 4. Ergebnisbeschreibung

### 4.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Tabelle 2 gibt einen umfangreichen Überblick über die Eigenschaften des Patientenkollektivs und die des Primärtumors vor dem operativen Eingriff. Die Daten wurden in absoluter Häufigkeit  $n$ , prozentuale Anteile und Median-Werte mit Spannweite eingeteilt.

*Tabelle 2 Patienten und auf den Primärtumor bezogene Eigenschaften (n=154)*

<b>Patienten u. Primärtumor bezogene Daten</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozentuale Verteilung</b>
<b>Gesamtzahl der Operationen</b>	154	100 %
<b>Geschlechter</b>		
männlich	95	61,7 %
weiblich	59	38,3 %
<b>BMI</b>		
<25	60	39,5 %
≥25	92	60,5 %
<b>Raucherstatus</b>		
Raucher	28	20,3 %
Nichtraucher	110	79,7 %

<b>Alter bei Diagnosestellung</b>		
< 18 Jahre	6	3,9 %
18 – 59 Jahre	73	47,4 %
≥ 60 Jahre	75	48,7 %
<b>Medianes Alter (Spannbreite), in Jahren</b>	57 (0-91)	
<b>Lokalisation des Primärtumors</b>		
obere Extremitäten	38	75,3 %
untere Extremitäten	116	24,7 %
<b>Präoperative Maßnahmen des Primärtumors</b>		
keine Maßnahmen	95	61,7 %
Chemotherapie	29	18,8 %
Radiotherapie	1	0,6 %
kombinierte Radiochemotherapie	29	18,8 %
<b>Fernmetastase des Primärtumors</b>		
M1	19	12,3 %
M0	135	87,7 %
<b>Lymphknotenbefund des Primärtumors</b>		
Positiv (N1 oder N2)	12	7,9 %

Negativ (N0)	139	92,1 %
<b>Tumorgröße</b>		
< 5 cm	30	19,5 %
≥ 5 cm	123	80,5 %
<b>Tumortiefe</b>		
Tief	134	87,0 %
Oberflächlich	20	13,0 %
<b>ASA-Klassifikation</b>		
ASA 1	46	29,9 %
ASA 2	20	13,0 %
ASA 3	46	29,9 %
ASA 4	42	27,3 %

Unterteilt wurde der BMI-Status zwischen einem BMI unter 25 und einem BMI über oder gleich 25. Bei der Verteilung des Alters wurde zwischen drei Gruppen unterschieden. Die Gruppe, deren Zugehörige jeweils zum Zeitpunkt der Diagnose unter 18 Jahren, zwischen 18 und 59 Jahren und über 60 Jahre alt waren.

Zusätzlich wurde die anhand der Lokalisation zwischen oberen Extremitäten und unteren Extremitäten unterschieden.

Die Größe des Tumors wurde im größten Durchmesser dokumentiert und in zwei Gruppen aufgeteilt. Tumorgröße von < 5 cm und Tumorgröße ≥ 5 cm.

Die Tumortiefe wurde unterschieden anhand des klinischen und pathologischen Befundes in eine tiefe und eine oberflächliche Lokalisation. Oberflächliche Tumore reichen bis zur Epidermis,

Dermis, Subkutis oder bis zur Faszie. Tiefere Strukturen werden als tiefe Tumore zusammengefasst. [27]

Präoperativer Lymphknotenbefund wurde erfasst und in positive (N1 oder N2) und negativen Lymphknotenbefund (N0) aufgeteilt.

Präoperative Maßnahme hinsichtlich einer Radio-Chemo-Therapie wurden aufgeteilt in Radiotherapie (RTX), Chemotherapie (CTX) und kombinierte Radiochemotherapie (RTX + CTX) und denjenigen die keine Vortherapie erhielten.

Fernmetastasen des Primärtumors gliedern sich in einem positiven Befund (M1) und einem Ausschluss von Fernmetastasen (M0).

Die ASA-Klassifikation wurde auf das gesamte Patientenkollektiv angewendet.

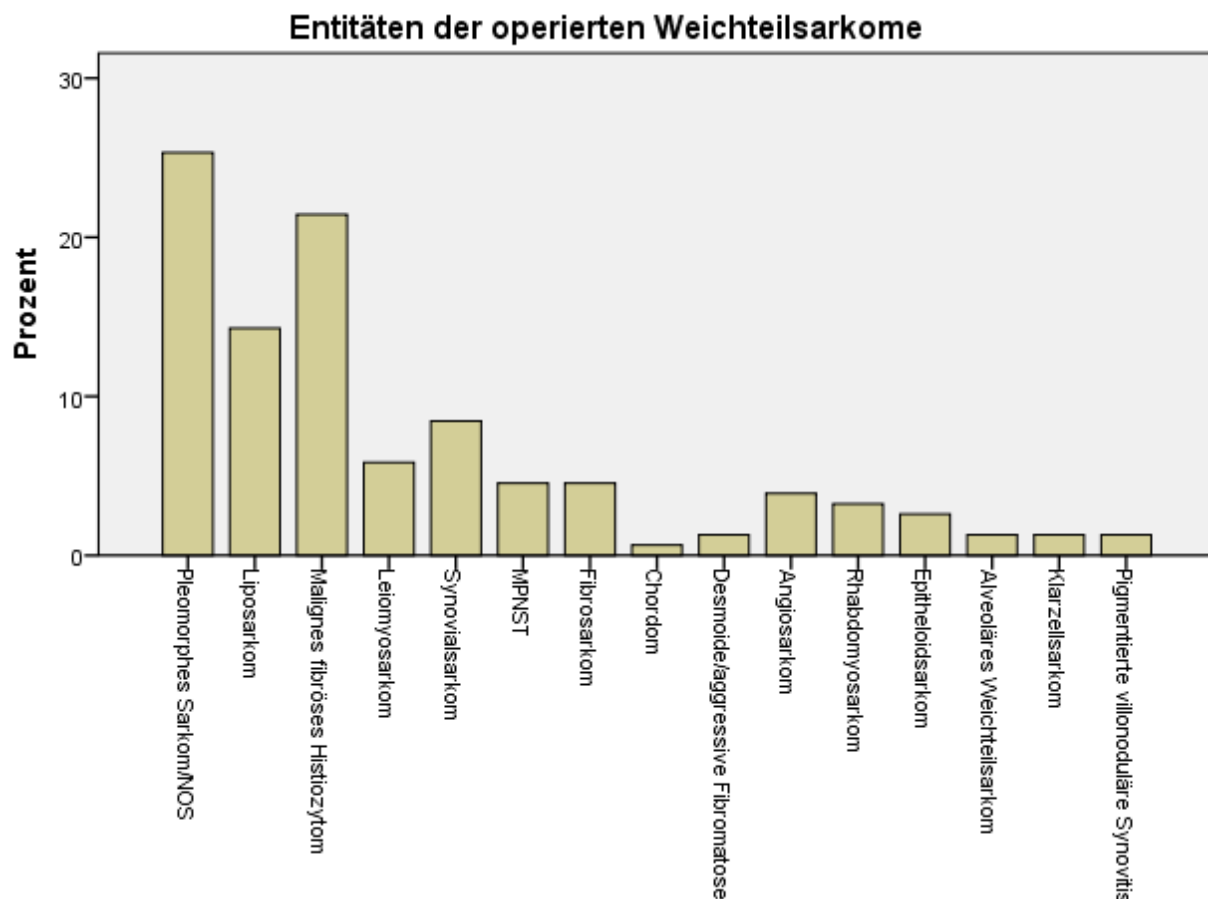


Abbildung 1 Tumorentitäten nach Häufigkeit geordnet

Die verschiedenen Entitäten der operierten Weichteilsarkome sind in und Tabelle 3 zusammengefasst und nach ihrer absoluten Häufigkeit und prozentualen Anteil im Datensatz sortiert. Das pleomorphe Sarkom kam mit 39 Fällen (25,3 %) am häufigsten vor, das maligne fibröse Histiocytyom mit 33 Fällen (21,4 %) am zweithäufigsten, das Liposarkom mit 22 Fällen (14,3 %) am dritthäufigsten und das Synovialsarkom mit 13 Fällen (8,4 %) am vierthäufigsten. Hierbei ist zu sagen, dass seit 2002 die Bezeichnung „malignes fibröses Histiocytyom“ nach der WHO keine offizielle Gültigkeit hat und in der Regel dem pleomorphen Sarkom zuzuordnen ist. [6] Weitere Sarkome waren das Leiomyosarkom, MPNST, das Fibrosarkom, das Angiosarkom, das Rhabdomyosarkom, das Epitheloidsarkom, die desmoide/aggressive Fibromatose, das alveoläre Weichteilsarkom, das Klarzellsarkom, die pigmentierte villonoduläre Synovitis und das Chordom.

*Tabelle 3 Tumorentitäten*

<b>Tumorentitäten</b>	<b>Anzahl, n</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
Pleomorphes Sarkom/NOS	39	25,3 %
Malignes fibröses Histiozytom	33	21,4 %
Liposarkom	22	14,3 %
Synovialsarkom	13	8,4 %
Leiomyosarkom	9	5,8 %
Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)	7	4,5 %
Fibrosarkom	7	4,5 %
Angiosarkom	6	3,9 %
Rhabdomyosarkom	5	3,2 %
Epitheloidsarkom	4	2,6 %
Desmoide/aggressive Fibromatose	2	1,3 %
Alveoläres Weichteilsarkom	2	1,3 %
Klarzellsarkom	2	1,3 %
Pigmentierte villonoduläre Synovitis	2	1,3 %
Chordom	1	0,6 %
<b>Total</b>	<b>154</b>	<b>100,0</b>

In Tabelle 4 sind alle operationsspezifischen Daten mit Ihren absoluten Häufigkeiten und prozentualen Anteilen gelistet.

*Tabelle 4 Operationsspezifische Eigenschaften*

<b>Operationsspezifische Eigenschaften</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
<b>Resektionsrand</b>		
R0	133	88,1 %
R1	17	11,3 %
R2	1	0,7 %
<b>Resektionstyp</b>		
einfache Resektion	51	33,1 %
weite Resektion (Kompartimentgerecht)	97	63 %
Amputation	6	3,9 %
<b>Grading FNCLCC</b>		
G 1	28	19,0 %
G 2	44	29,9 %
G 3	75	51,0 %
<b>Radiologisches Ansprechen auf CTX bzw. RTX</b>		
regredient	24	16,9 %
konstant	18	12,7 %
progredient	5	3,5 %

Ohne Vortherapie	95	66,9 %
<b>Histopathologisches Ansprechen</b>		
0 %	6	4,1 %
1 – 49 %	22	15,2 %
≥ 50 %	22	15,2 %
Ohne Vortherapie	95	65,5 %
<b>Salzer-Kuntschik</b>		
1	6	4,1 %
2	6	4,1 %
3	7	4,8 %
4	15	10,3 %
5	16	11,0 %
6	1	0,7 %
Ohne Vortherapie	95	65,1 %
<b>Vaskuläre Beteiligung</b>	11	7,1 %
<b>Vaskuläre Rekonstruktion</b>	6	3,9 %
<b>Gefäßhalt bei vaskulärer Beteiligung</b>	5	3,2 %



<b>Funktionale Rekonstruktion</b>	13	8,4 %
<b>Plastische Rekonstruktion</b>	39	25,3 %
<b>Notwendige Transfusionen während Tumorresektion</b>		
EK 1 – 2	9	6,1 %
EK $\geq$ 3	9	6,1 %
FFP	10	6,8 %
<b>Postoperative Komplikationen</b>	57	37 %
<b>Clavien-Dindo-Klassifikation</b>		
0	114	74,5 %
1	7	4,6 %
2	8	5,2 %
3a	13	8,5 %
3b	10	6,5 %
4a	1	0,7 %
<b>Intraoperative Radiotherapie</b>	1	0,6 %
<b>Postoperative Maßnahmen des Primärtumors</b>		
Chemotherapie	16	10,4 %

Radiotherapie	32	20,8 %
kombinierte Radiochemotherapie	7	4,5 %
keine Maßnahmen	99	64,3 %
<b>Therapie der Fernmetastasen</b>		
keine zusätzliche Therapie	9	39,1 %
Spezifische Therapie der Fernmetastasen	14	60,9 %

Die Typen der Resektion wurden in drei Gruppen aufgeteilt: einfache, weite Resektion und Amputation.

Nach histopathologischer Begutachtung des Tumors wurden die Resektionsränder auf ihren Abstand zum Primärtumor untersucht. Die gängige Einteilung in R0, R1 und R2 wurde dem pathologischen Befund entnommen. Die im Gesunden erfolgte Resektion wird als R0 bezeichnet. Wird ein mikroskopischer Residualtumor hinterlassen, ist dieser als R1 definiert. Ein makroskopisch sichtbarer Residualtumor fällt unter die Klassifikation R2. [28]

Die Malignität bzw. Grading des Primärtumors wurde anhand der FNCLCC-Klassifikation in die drei Untergruppen G1, G2 und G3 unterteilt. G1-Tumore sind gut differenziert, G2 mäßig differenziert und G3-Tumore schlecht differenziert. Das Grading der FNCLCC kommt durch die Summation verschiedener Faktoren wie mitotische Aktivität, Tumornekrose und Tumordifferenzierung zustande. [29]

Bei Patienten mit präoperativer Radio- bzw. Chemotherapie wurde zusätzlich das radiologische Ansprechen dokumentiert in ein regredientes, konstantes oder progredientes Wachstum des Primärtumors.

Hinsichtlich des histopathologischen Befundes wurde ebenfalls das Ansprechen des Primärtumors auf die präoperativen Maßnahmen untersucht. Dabei wurde das Ausmaß der Tumornekrose und damit das histopathologische Ansprechen aufgeteilt in die Gruppen mit 0 %, 1 – 49 % und  $\geq 50$  % Tumornekrose. Tabelle 5 gibt eine detaillierte Auflistung des histopathologischen Ansprechens wieder.

Tabelle 5 Tabellarische Zusammenfassung des histopathologischen Ansprechens

	0% Nekrose (n=6)	1- 49 % Nekrose (n=22)	50 % Nekrose (n=22)
Ohne Vortherapie (n=95)	- Nicht anwendbar-	- Nicht anwendbar -	- Nicht anwendbar -
RTX	0	1	0
CTX	0	11	14
RTX + CTX	6	10	8

Das Ausmaß des histopathologischen Ansprechens wurde nach Salzer-Kuntschik in die Grade 1 – 6 eingeteilt, welche dem pathologischen Befund entnommen wurden und bei jenen Patienten angegeben werden, die eine präoperative Chemotherapie erhielten.

Bei 57 Patienten kam es zu postoperativen Komplikationen. Diese wurden zusätzlich mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Dabei gilt als Grad 1 jede Abweichung vom Normalen ohne Notwendigkeit des Einsatzes von apparativen oder anderen pharmazeutischen Mitteln (wie beispielsweise Analgetika, Antipyretika, Elektrolytkonzentrate, Diuretika oder Antiemetika). Bei Grad 2 ist die Gabe von zusätzlichen pharmazeutischen Mitteln erforderlich, die Grad 1 übersteigen oder zusätzlich Bluttransfusionen notwendig machen. Bei Grad 3 sind notwendige apparative Hilfsmittel wie Endoskopie, Chirurgie oder radiographische Bildgebung erforderlich. Hierbei wird zusätzlich zwischen der Untergruppe „a“ ohne Vollnarkose und „b“ mit Vollnarkose unterschieden. Unter Grad 4 fallen alle lebensbedrohlichen Zustände, die eine Verlegung auf die Intensivstation notwendig machen. Unterschieden wird hier auch zwischen der Untergruppe „a“ (einzelnes Organversagen) und „b“ (multiples Organversagen). Grad 5 klassifiziert den Tod des Patienten. [30] Postoperative Maßnahmen wurden in den Gruppen keine Maßnahmen, reine Chemotherapie, reine Radiotherapie und eine kombinierte Radiochemotherapie eingeteilt.

Bei denjenigen Patienten, mit einer diagnostizierten Fernmetastase wurde in 14 Fällen eine spezifische Therapie bezüglich der Fernmetastase durchgeführt und in neun Fällen erhielten die Patienten keine weitere Therapie als die chirurgische Resektion des Primärtumors.

Insgesamt wurde in 13 Fällen eine funktionale Rekonstruktion und in 39 Fällen eine plastische Rekonstruktion notwendig. Es gab einen Patienten, der eine intraoperative Radiotherapie erhielt.

11 Patienten hatten einen Primärtumor mit einer vaskulären Beteiligung. In 6 Fällen erfolgte die Resektion mittels eines Gefäßersatzes und in 5 Fällen wurde darauf verzichtet unter Gefäßersatz.

Die detaillierte Auflistung und strukturierte Gegenüberstellung beider Gruppen ist dem Kapitel 4.2 zu entnehmen.

In Tabelle 6 werden alle Daten bezüglich der Nachbeobachtung der Patienten zusammengefasst und in absoluten Häufigkeiten wiedergegeben

*Tabelle 6 Nachbeobachtungszeit betreffende Eigenschaften*

<b>Nachbeobachtungszeit betreffende Eigenschaften</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
<b>Erstes Rezidiv</b>	54	35,1 %
Lokalrezidiv	22	14,3 %
Fernrezidiv	29	18,8 %
Lokal- und Fernrezidiv	3	5,6 %
<b>Therapiemodalitäten des ersten Rezidivs</b>	51	33,1 %
OP	24	15,6 %
OP + CTX	3	1,9 %
OP + RTX	7	4,5 %
OP + CTX + RTX	2	1,3 %
CTX	10	6,5 %
RTX	2	1,3 %
RTX + CTX	1	0,6 %
best supportive care	2	1,3 %
<b>Zweites Rezidiv</b>	21	13,6 %
Lokalrezidiv	8	5,2 %
Fernrezidiv	12	7,8 %
Lokal- und Fernrezidiv	1	0,6 %

<b>Therapiemodalitäten des zweiten Rezidivs</b>	21	13,6 %
OP	8	5,2 %
OP + CTX	3	1,9 %
CTX	4	2,6 %
OP + RTX	3	1,9 %
RTX	2	1,3 %
RTX + CTX	1	0,6 %
<b>Drittes Rezidiv</b>	12	7,8 %
Lokalrezidiv	4	2,6 %
Fernrezidiv	7	4,5 %
Lokal- und Fernrezidiv	1	0,6 %
<b>Therapiemodalitäten des dritten Rezidivs</b>	12	7,8 %
OP	4	2,6 %
OP + CTX + RTX	1	0,6 %
CTX	1	0,6 %
OP + RTX	1	0,6 %
RTX	3	1,9 %
best supportive care	2	1,3 %
≥ Vier Rezidive	8	5,4 %

<b>Mediane Nachbeobachtungszeit (Spannbreite) in Monaten</b>	36,5 (0-109)	
<b>Medianes disease-free survival (Spannbreite), in Monaten</b>	26 (0-109)	

Die Lokalisation des ersten Rezidivs wurde unterteilt in Lokalrezidiv, Fernrezidiv oder kombiniertes Rezidiv, das sich sowohl als Lokal- als auch Fernrezidiv manifestiert. Verschiedene Therapiemodalitäten sind für die Behandlung des ersten Rezidivs zum Tragen gekommen. Insgesamt wurden 51 Rezidive behandelt. Bei diesen behandelten Rezidiven wurde in 24 Fällen ausschließlich operiert, in zehn Fällen ausschließlich eine Chemotherapie, in sieben Fällen eine Kombination aus Operation und Radiotherapie, in drei Fällen eine Kombination aus Operation und Chemotherapie, in zwei Fällen eine Kombination aus Operation, Radio- und Chemotherapie, in zwei Fällen eine ausschließliche Radiotherapie, in einem Fall eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie und in zwei Fällen die „beste supportive Behandlung“ ohne spezifische Tumorthherapie durchgeführt.

Ein zweites Rezidiv wurde insgesamt bei 21 Patienten diagnostiziert. Auch diese wurden in Lokal, Fern und eine Kombination aus Lokal- und Fernrezidiv unterteilt. Das zweite Rezidiv wurde in acht Fällen ausschließlich operiert, in vier Fällen wurde ausschließlich Chemotherapie durchgeführt, in drei Fällen eine Kombination aus Operation und Chemotherapie, in drei Fällen eine Kombination aus Operation und Radiotherapie, in zwei Fällen ausschließlich Radiotherapie und in einem Fall erfolgte eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie durchgeführt.

Ein drittes Rezidiv wurde in zwölf Fällen diagnostiziert. Alle zwölf Patienten mit dem dritten Rezidiv erhielten auch eine spezifische Therapie. In vier Fällen wurde ausschließlich operiert, in drei Fällen ausschließlich eine Radiotherapie, in einem Fall eine Kombination aus Operation und Radiotherapie, in einem Fall eine Kombination aus Operation, Radio- und Chemotherapie, in einem Fall ausschließlich eine Chemotherapie und in zwei Fällen eine Behandlung im Sinne des „best supportive care“ durchgeführt. Insgesamt wurde bei acht Patienten mehr als drei Rezidive diagnostiziert.

## 4.2 Tumorresektionen mit Gefäßersatz und Gefäßhalt

In Tabelle 7 werden die Patienten, die im Rahmen der Tumorresektion einen Gefäßersatz erhielten, zusammenfassend dargestellt.

*Tabelle 7 Tabellarische Zusammenfassung der Gefäßersatzgruppe*

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>	<b>Patient 5</b>	<b>Patient 6</b>
<i>Tumorentität</i>	Malignes epitheloides Hämangioendotheliom	Leiomyosarkom	Myxoides malignes fibröses Histiozytom (Myxofibrosarkom)	Myxofibrosarkom	Myxofibrosarkom	Leiomyosarkom
<i>Alter bei Diagnose</i>	20 J.	56 J.	65 J.	52 J.	66 J.	48 J.
<i>Grading</i>	k. A.	G3	G2	G1	G3	G1
<i>Tiefe</i>	tief	tief	tief	tief	tief	tief
<i>Durchmesser</i>	30 mm	80 mm	100 mm	140 mm	80 mm	150 mm
<i>Fernmetastase</i>	M1	M1	M0	M0	M0	M0
<i>Positiver Lymphknotenbefund</i>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<i>Krankenhausaufenthalt</i>	OP 27.11. – 06.12.06	OP 17.11. – 01.12.08	OP 20.11. – 27.11.08	OP 25.06. – 09.07.12	OP 11.03. – 14.03.13	OP 24.10. – 05.11.08
<i>Präoperative Radio- od. Chemotherapie</i>	Keine	Präop. Chemotherapie	Präop. Chemotherapie	Keine	Präop. Radiochemo	Keine
<i>Antithromboembolie Prophylaxe</i>	ASS 100 1 x 1 tägl.	ASS 100 (0-0-1 für 6 Monate)	ASS 100 1-0-0	ASS 100 1-0-0	AS 100 1-0-0	ASS 100 1-0-0 Plavix 75 mg 1-0-0

	Fraxiparin 0,3 1 x tägl. s.c.	Fraxiparin 0,3 ml 2 x 1 Amp/Tag für drei Monate	Fraxiparin 0,4 ml s.c. 1-0-1	Fraxiparin 0,8 ml s.c. 1-0-1	Fraxiparin 0,6 1 x täglich	Pentoxifyllin 600 mg 1-0-1  Fraxiparin 0,5 ml s.c. 1-0-1
<i>Lokalisation</i>	Supra/ infra- klavikulär	Rechter Oberschen- kel	Rechter Oberschen- kel	Oberhalb der rechten Kniekehle	Mittlerer rechter Oberschen- kel	Linker Oberschenkel
<i>Gefäßersatz</i>	V. subclavia Interponat	Autologer Gefäß- ersatz V. saphena und V. femoralis	V. saphena der Gegenseite	V. saphena magna Graft der Gegenseite	V. saphena Interponat	V. saphena Interponat
<i>Chirurgische Details</i>	Keine	Resektion komplette Adduktore n, Femur- periost, Femural- gefäße; Defektdeck ung lokaler M.- gracilis- Lappen	Gefäß- ersatz der A. und V. femoralis	Resektion A. Femoralis + Rekonstruk tion mit V. saphena magna Graft der Gegenseite  V. femoralis entfernt, aber nicht	En-bloc Sarkom- resektion mit Resektion der A. + V. femoralis super- ficialis + Arterielle Rekonstruk tion mit reversed V. saphena	Kompartment übergreifende Resektion mit Resektion N. femoralis + A. femoralis  Rekonstruktio n mit V. saphena Interponat  Thromb- ektomie nach Gefäß-



				ersetzt (vorhergeh ende Thrombose entwickelte Kollateralk reisläufe)	Interponat (linke OS)  Durch voll- ständige Throm- bosierung der V. poplitea wurde auf venöse Rekonstruk tion verzichtet	verschluss + Gefäß- prothesen- interposition (Braun Aesculap Silver Graft)  Revision Thromb- ektomie
<i>Resektions- status</i>	R1	R0	R1	R0	R0	R0
<i>Intraoperative Transfusion</i>	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
<i>Metastasen- Lokalisation</i>	Lunge	Lunge	Nein	Nein	Nein	Nein
<i>Metastasen- Therapie</i>	Resektion	Resektion	Keine	Keine	Keine	Keine
<i>Postop. Komplikation</i>	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	mehrfacher Gefäß- verschluss
<i>Postop. Radio- od. Chemotherapie</i>	Nach- bestrahlung empf.	Nach- bestrahlung empf.	Postop. Radio- chemo empf.	Keine empf.	Keine	Keine empf.
<i>Rezidiv</i>	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Ja
<i>Follow up (in Monaten)</i>	97	60	73	19	15	23

Die nachfolgende Tabelle zeigt die vergleichende Gruppe mit vaskulärer Beteiligung des Tumors aber deren Gefäßhalt.

*Tabelle 8 Tabellarische Zusammenfassung der Gruppe ohne Gefäßersatz bzw. Gefäßhalt*

	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Patient 4</b>	<b>Patient 5</b>
<i>Entität</i>	Liposarkom	Desmoide / Aggressive Fibromatose	Angiosarkom	MPNST	Malignes fibröses Histiozytom
<i>Alter</i>	47 Jahre	24 Jahre	77 Jahre	40 Jahre	87 Jahre
<i>Lokalisation</i>	proximal- ventraler  Oberschenkel links, Musculus rectus femoris, Musculus intermedius	Wade links lateral, diffuse Ausbreitung um das Wadenbein	Oberschenkel links medial	Adduktoren- muskulatur nahe des Foramen obturatorium rechts	linker Unterarm, ulnar-volar
<i>Fernmetastasen</i>	M0	M0	M1	M0	M0
<i>Positiver Lymphknoten- befund</i>	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
<i>Präoperative Maßnahmen</i>	CTX + RTX	keine	keine	CTX	keine
<i>Resektions-rand</i>	R0	R1	R0	R0	R1
<i>Grading</i>	G3	G2	k. A.	G2	G3
<i>Tiefe</i>	tief	tief	oberflächlich	tief	tief
<i>Tumorgröße</i>	120 mm	60 mm	k. A.	110 mm	170 mm

<i>Chirurgische Details</i>	Arrosionsblutung der Arteria iliaca externa. Resektion Vena und Arteria femoralis profunda links	Vorwachsen bis zum zentralen Gefäß-Nervenstrang	Keine spezifischen Angaben	Gefäßumstechung	Ulnare Gefäße links
<i>Plastische Rekonstruktion</i>	Schwenklappenplastik (TRAM-Flap) der Leiste, Anlage extra-anatomischer Bypass links (obturatorio-poplitealer Bypass)	keine	keine	keine	keine
<i>Transfusion</i>	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
<i>Metastasen Therapie</i>	keine	keine	Lymphknotenresektion	Radikale Exzision	keine
<i>Komplikationen</i>	Chronische Wundheilungsstörung am medialen	keine	Wundheilungsstörung mit Mesh-graftdeckung	akute Blutung, transfusions- und katecholamin-	keine

	Oberschenkel links			pflichtige Situation	
<i>Thromboembolie Prophylaxe</i>	Nieder- molekulare Heparin	Keine spezifischen Angaben	Keine spezifischen Angaben	Keine spezifischen Angabe	Keine spezifischen Angaben
<i>Postoperative Maßnahmen</i>	Keine	keine	CTX	keine	keine
<i>Rezidiv</i>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<i>Follow up (Monate)</i>	15	21	16	26	13

Tabelle 9 stellt die Gruppe mit operiertem Gefäßersatz im Vergleich zu derjenigen Gruppe ohne Gefäßersatz bzw. Gefäßersatz einander gegenüber und gibt eine Übersicht aller beteiligten Faktoren wieder.

*Tabelle 9 Vergleichsgruppe operierter Gefäßersatz vs. Gefäßersatz bei vaskulärer Beteiligung*

	<b>Ohne Gefäßersatz</b>	<b>Mit Gefäßersatz</b>
Anzahl, n	5	6
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	100 %	100 %
3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	50 %	75 %
5- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	0 %	75 %
Obere Extremitäten, n	4	5
Untere Extremitäten, n	1	1
Präop. RTX, n	0	0
Präop. CTX, n	1	2
Kombinierte präop. RTX+CTX, n	1	1
Keine präop. Maßnahmen	3	3
Positiver Lymphknotenstatus, n	2	0
Positiver M1-Status, n	1	2
Keine Metastasen (M1 oder L1)	3	5
Postop. RTX, n	0	2
Postop. CTX, n	1	0
Postop. kombinierte RTX + CTX, n	0	1
Keine postop. Maßnahmen, n	4	3
R0, n	3	4
R1, n	2	2
R2, n	0	0
G1, n	0	1
G2, n	2	2
G3, n	2	2

Notwendige intraoperative Transfusion, n	1	2
Postoperative Komplikationen, n	3	1
Oberflächlich, n	1	0
Tief, n	4	6
Rezidiv, n	0	1
Kein Rezidiv, n	5	5
Medianes Alter (Spannbreite)	47 (24 – 87)	54 (20 – 66)
Medianes Follow up (Spannbreite)	16 (13 – 26)	41,5 (15 – 97)

## 4.3 Überlebensanalysen

### 4.3.1 Overall survival

Das Gesamtüberleben ist mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Die mittlere Nachbeobachtungsperiode betrug 41 Monate mit einer Spannweite von 0 bis 190 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag nach zwölf Monaten bei 88,4 %, nach 36 Monaten bei 72,5 % und nach 60 Monaten bei 64,4 %. Insgesamt konnte für 147 Patienten ein Nachbeobachtungszeitraum zugeordnet werden. (Tabelle 10)

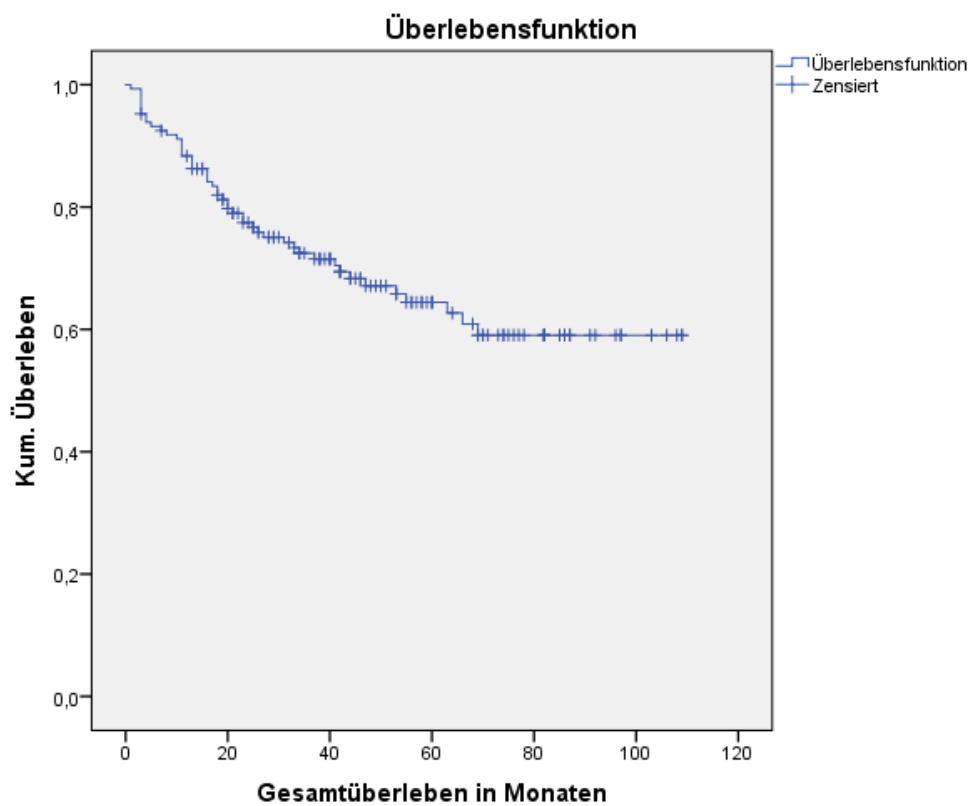


Abbildung 2 Kaplan - Meier - Kurve: Gesamtüberleben (n=147)

#### **GESAMTÜBERLEBENSRATE, N = 147**

<b>1-JAHRES-ÜBERLEBEN</b>	88,4 %
<b>3-JAHRES-ÜBERLEBEN</b>	72,5 %
<b>5-JAHRES-ÜBERLEBEN</b>	64,4 %

Tabelle 10 Tabellarische Übersicht des Gesamtüberlebens

### 4.3.2 Disease-free-survival/Rezidivfreies Überleben

Das rezidivfreie Überleben ist graphisch in Abbildung 3 dargestellt. Die 1-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate beträgt 82,8 %, die 3-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate beträgt 73,7 % und die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate beträgt 58,3 %. Für insgesamt 150 Patienten konnte der Nachbeobachtungszeitraum hinsichtlich eines rezidivfreien Überlebens bestimmt werden. Eine tabellarische Auflistung ist in Tabelle 11 einsehbar.

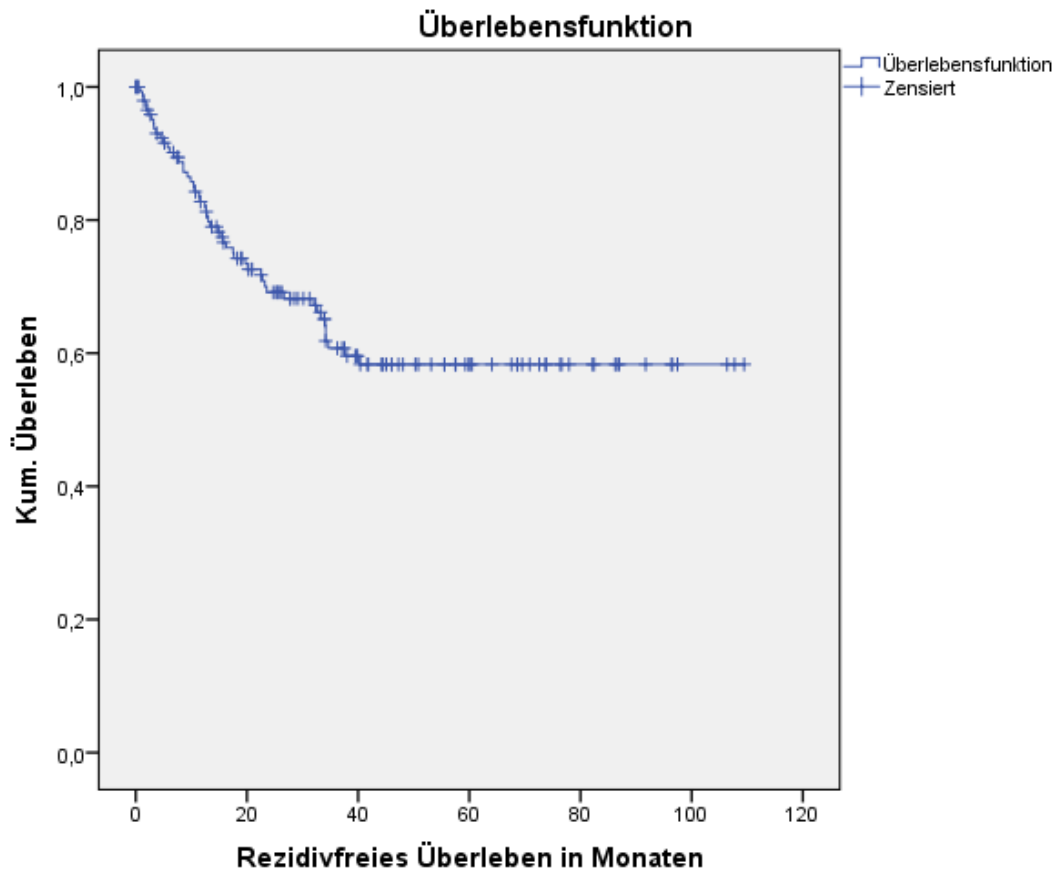


Abbildung 3 Kaplan – Meier - Kurve: Rezidivfreies Überleben (n = 150)

#### REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSRATE, N = 150

<b>1-JAHRES-REZIDIVFREIES-ÜBERLEBEN</b>	82,8 %
<b>3-JAHRES-REZIDIVFREIES-ÜBERLEBEN</b>	60,7 %
<b>5-JAHRES-REZIDIVFREIES-ÜBERLEBEN</b>	58,3 %

Tabelle 11 Tabellarische Übersicht des rezidivfreien Überlebens



### 4.3.3 Uni- und multivariate Analyse

Tabelle 12 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben (\*NS = nicht signifikant, CI = confidence interval)

<b>VORHERSAGEWERT DES GESAMT- ÜBERLEBENS</b>	<i>Prozentuale Verteilung</i>  (%)	<i>5-Jahres- Gesamt- überlebens- rate</i>  (%)	<i>Univariate Analyse</i>  (p)	<i>Multivariate Analyse</i>  (p)	<i>HR</i>  (95 % CI)
<b>GESCHLECHT</b>			0,257		
<b>WEIBLICH</b>	38,3	73,5			
<b>MÄNNLICH</b>	61,7	58,5			
<b>ALTER</b>			0,072		
<b>&lt; 18 JAHRE</b>	3,9	66,7			
<b>18 – 59 JAHRE</b>	47,4	73,8			
<b>≥ 60 JAHRE</b>	48,7	55,6			
<b>RAUCHERSTATUS</b>			0,407		
<b>RAUCHER</b>	20,3	72,0			
<b>NICHTRAUCHER</b>	79,7	64,3			
<b>BMI</b>			0,933		
<b>&lt; 25</b>	39,5	63,8			
<b>≥ 25</b>	60,5	63,7			
<b>ASA- KLASSIFIKATION</b>			<b>0,029</b>	<b>0,002</b>	1,5 (1,1 – 2,09)
<b>1</b>	29,9	78,7			
<b>2</b>	13	88,5			
<b>3</b>	29,9	58,9			
<b>4</b>	27,3	46,7			
<b>LOKALISATION</b>			0,121		
<b>OBERE EXTREMITÄT</b>	24,7	51,6			
<b>UNTERE EXTREMITÄT</b>	75,3	69,5			
<b>TUMORGRÖSSE</b>			<b>0,024</b>	*NS	
<b>&lt; 5 CM</b>	19,6	85,8			
<b>≥ 5 CM</b>	80,4	58,5			

<b>LYMPHKNOTEN- BEFUND</b>			<b>&lt; 0,000</b>	<b>*NS</b>
<b>POSITIV</b>	7,9	20,8		
<b>NEGATIV</b>	92,1	68,6		
<b>METASTASE DES PRIMÄRTUMORS</b>			<b>0,015</b>	<b>*NS</b>
<b>POSITIV</b>	12,3	47,9		
<b>NEGATIV</b>	87,7	68,3		
<b>PRÄOPERATIVE CHEMOTHERAPIE</b>			0,780	
<b>JA</b>	37,7	65,0		
<b>NEIN</b>	62,3	63,7		
<b>PRÄOPERATIVE RADIOTHERAPIE</b>			0,958	
<b>JA</b>	19,5	68,5		
<b>NEIN</b>	80,5	63,8		
<b>RADIOLOGISCHES ANSPRECHEN</b>			0,342	
<b>JA</b>	51,1	72,0		
<b>NEIN</b>	48,9	66,2		
<b>RESEKTIONSTYP</b>			0,577	
<b>EINFACHE R.</b>	33,1	56,2		
<b>WEITE R. (KOMPART- MENT)</b>	63,0	69,1		
<b>AMPUTATION</b>	3,9	66,7		
<b>UNPLANNED RESECTION</b>			0,154	
<b>JA</b>	7,8	91,7		
<b>NEIN</b>	90,2	62,7		
<b>RESEKTIONS- RÄNDER</b>			0,758	
<b>R0</b>	88,1	63,0		
<b>R1</b>	11,3	64,2		
<b>R2</b>	0,7	100		
<b>GRADING FNCLCC</b>			<b>0,003</b>	<b>0,013</b>
<b>G1</b>	19,0	75,8		1,8 (1,1 - 3,0)
<b>G2</b>	29,9	76,9		
<b>G3</b>	51,0	51,9		

<b>TUMORTIEFE</b>			0,188
<b>OBER- FLÄCHLICH</b>	87,0	78,9	
<b>TIEF</b>	13,0	61,9	
<b>HISTOPATHO- LOGISCHES ANSPRECHEN</b>			0,899
<b>0 %</b>	4,1	75	
<b>1 – 49 %</b>	15,2	58,5	
<b>50 – 100 %</b>	15,2	73,3	
<b>NICHT ANWENDBAR</b>	65,5		
<b>SALZER- KUNTSCHIK</b>			0,563
<b>1</b>	4,1	75,0	
<b>2</b>	4,1	62,5	
<b>3</b>	4,8	75,0	
<b>4</b>	10,3	50,0	
<b>5</b>	11,0	70,0	
<b>6</b>	0,7	100	
<b>NICHT ANWENDBAR</b>	65,1	65,9	
<b>FUNKTIONALE REKONSTRUKTION</b>			0,246
<b>JA</b>	8,4	60,6	
<b>NEIN</b>	91,6	64,9	
<b>GEFÄß BETEILIGUNG</b>			0,504
<b>JA</b>	7,1	47,3	
<b>NEIN</b>	92,9	65,2	
<b>GEFÄßERSATZ</b>			<b>0,039</b> *NS
<b>JA</b>	3,9	75,0	
<b>KEIN GEFÄßERSATZ BEI VASKULÄRER BETEILIGUNG</b>	3,2	0	
<b>KEINE GEFÄßBETEIL- IGUNG</b>	92,9	65,2	
<b>PLASTISCHE REKONSTRUKTION</b>			0,353

<b>JA</b>	25,3	59,5		
<b>NEIN</b>	74,7	66,1		
<b>METASTASEN THERPIE BEIM PRIMÄRTUMOR</b>			<b>&lt; 0,000</b>	<b>&lt; 0,000</b>
				0,4 (0,24 – 0,64)
<b>JA</b>	9,1	49,1		
<b>KEINE ZUSÄTZLICHE THERAPIE</b>	5,8	11,1		
<b>NICHT ANWENDBAR (KEINE METASTASE)</b>	85,1	70,6		
<b>INTRAOPERATIVE EK</b>			<b>&lt; 0,000</b>	<b>*NS</b>
<b>NEIN</b>	87,8	67,9		
<b>1 – 2 EK</b>	6,1	33,3		
<b>≥ 3 EK</b>	6,1	18,8		
<b>INTRAOPERATIVE FFP</b>			<b>&lt; 0,000</b>	<b>0,004</b>
				3,5 (1,4 – 8,3)
<b>JA</b>	6,8	15,2		
<b>NEIN</b>	93,2	66,2		
<b>INTRAOPERATIVE RADIOTHERAPIE</b>			<b>0,001</b>	<b>0,003</b>
				26 (2,1 – 217,6)
<b>JA</b>	0,6	0		
<b>NEIN</b>	99,4	64,9		
<b>POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN</b>			<b>0,017</b>	<b>*NS</b>
<b>JA</b>	37,0	53,8		
<b>NEIN</b>	63,0	70,1		
<b>CLAVIEN-DINDO- KLASSIFIKATION</b>			<b>&lt; 0,000</b>	<b>*NS</b>
<b>0</b>	74,5	71,4		
<b>1</b>	4,6	66,7		
<b>2</b>	5,2	42,9		
<b>3A</b>	8,5	50,8		
<b>3B</b>	6,5	28,6		
<b>4A</b>	0,7	0		

<b>POSTOPERATIVE RADIOTHERAPIE</b>	0,453	
<b>JA</b>	25,7	57,0
<b>NEIN</b>	74,3	68,1
<b>POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPIE</b>	0,139	
<b>JA</b>	14,9	52,6
<b>NEIN</b>	85,1	66,6

Die einzelnen erfassten Parameter wurden hinsichtlich ihres Vorhersagewertes auf das Gesamtüberleben in der univariaten als auch multivariaten Analyse geprüft. Tabelle 12 gibt eine detaillierte Auflistung der geprüften Elemente an. Insgesamt ergaben sich 12 signifikante Werte für die univariate Analyse. Diese Prädiktoren werden mit einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben in der univariaten Analyse assoziiert. Diese Vorhersagewerte sind namentlich die ASA-Klassifikation ( $p = 0,029$ ), die Tumorgröße ( $p = 0,024$ ), der Lymphknotenbefund ( $p < 0,000$ ), eine Fernmetastase des Primärtumors ( $p = 0,015$ ), das Grading nach FNCLCC ( $p = 0,003$ ), operierter Gefäßersatz ( $p = 0,039$ ), Therapie der Metastase des Primärtumors ( $p < 0,000$ ), intraoperative Transfusion von EK ( $p < 0,000$ ), intraoperative Transfusion von FFP ( $p < 0,000$ ), intraoperative Radiotherapie ( $p = 0,001$ ), postoperative Komplikationen ( $p = 0,017$ ), die Clavien-Dindo-Klassifikation ( $p < 0,000$ ).

Diese signifikanten Werte der univariaten Analyse wurden mittels Cox-Regression in einer Rückwärtseliminierung auf ihre Signifikanz in Bezug auf die multivariate Analyse geprüft. Fünf Prädiktoren konnten in der multivariaten Analyse nachgewiesen werden. Diese waren die ASA-Klassifikation ( $p = 0,002$  mit HR 1,5 [1,1 – 2,09]), das Grading nach FNCLCC ( $p = 0,013$  mit HR 1,8 [1,1 – 3,0]), die Therapie der Fernmetastase des Primärtumors ( $p < 0,000$  mit HR 0,4 [0,24 – 0,64]), notwendige intraoperative Transfusion von FFP ( $p = 0,004$  mit HR 3,5 [1,4 – 8,3]) und die intraoperative Radiotherapie ( $p = 0,003$  mit HR 26 [2,1 – 217,6]). Nachfolgend werden diese Prädiktoren, die mit einem signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben assoziiert sind, sowohl graphisch als auch tabellarisch detailliert beschrieben.

In Abbildung 4 sind die beiden Überlebenskurven für die Gruppe mit Tumorgößen  $< 5$  cm und  $\geq 5$  cm dargestellt. In der univariaten Analyse wurde ein signifikanter Unterschied nachgewiesen ( $p = 0,024$ ). Kein Unterschied ließ sich für die Tumorgößen in der multivariaten Analyse nachweisen. Tabelle 13 gibt einen Überblick der prozentualen Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Überlebenskurven im Hinblick auf das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben.

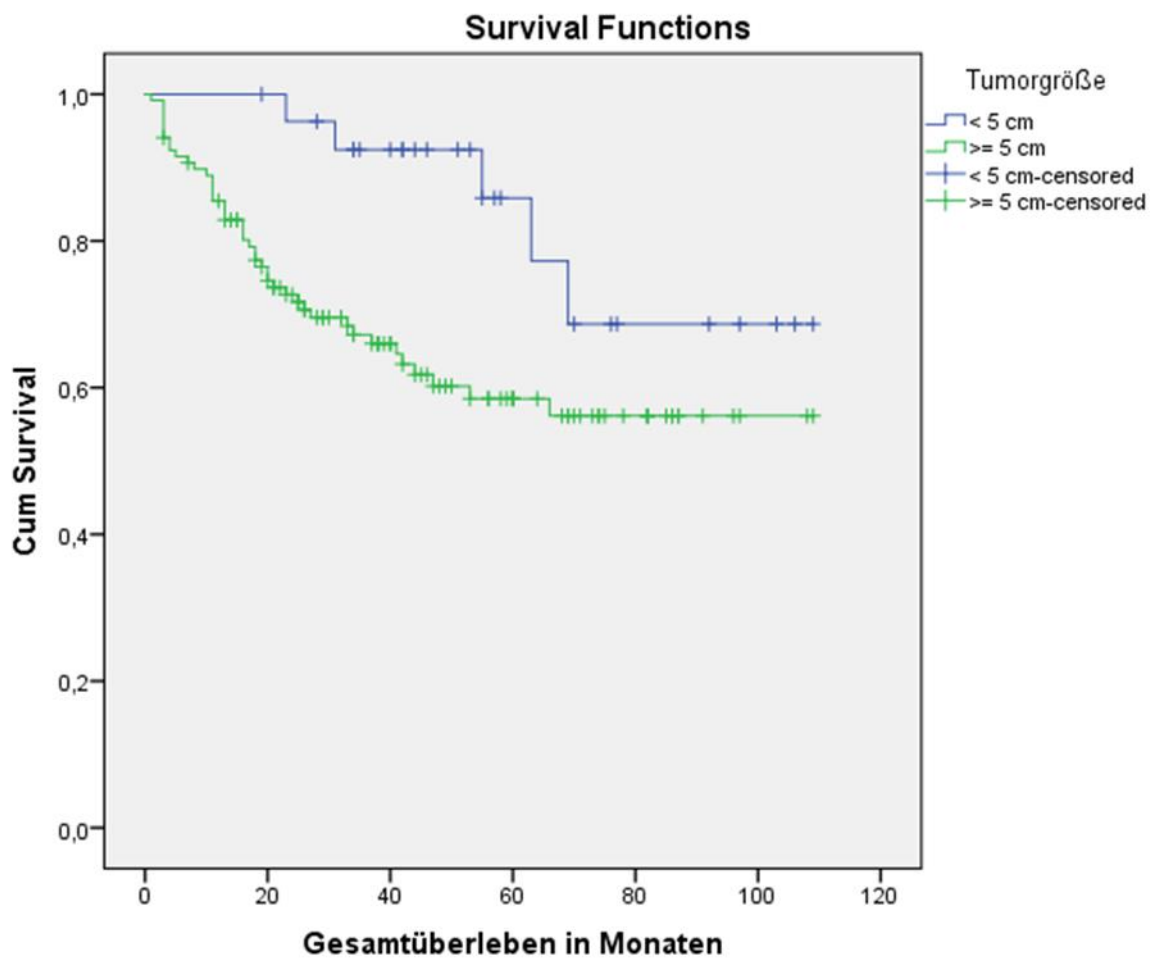


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die Tumorgröße

Tumorgröße	< 5 cm	$\geq 5$ cm
1-Jahres-Überleben	100 %	85,5 %
3-Jahres-Überleben	92,4 %	67,2 %
5-Jahres-Überleben	85,8 %	58,5 %

Tabelle 13 Gesamtüberleben nach der Tumorgröße

Die Überlebenskurven nach dem Lymphknotenbefund werden in Abbildung 5 graphisch dargestellt. Hierbei konnte ein signifikanter Unterschied auf das Gesamtüberleben in der univariaten Analyse nachgewiesen werden ( $p < 0,000$ ). In der multivariaten Analyse wurde kein Unterschied nachgewiesen. Tabelle 14 zeigt eine Gegenüberstellung des Gesamtüberlebens nach Lymphknotenbefund im 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben.

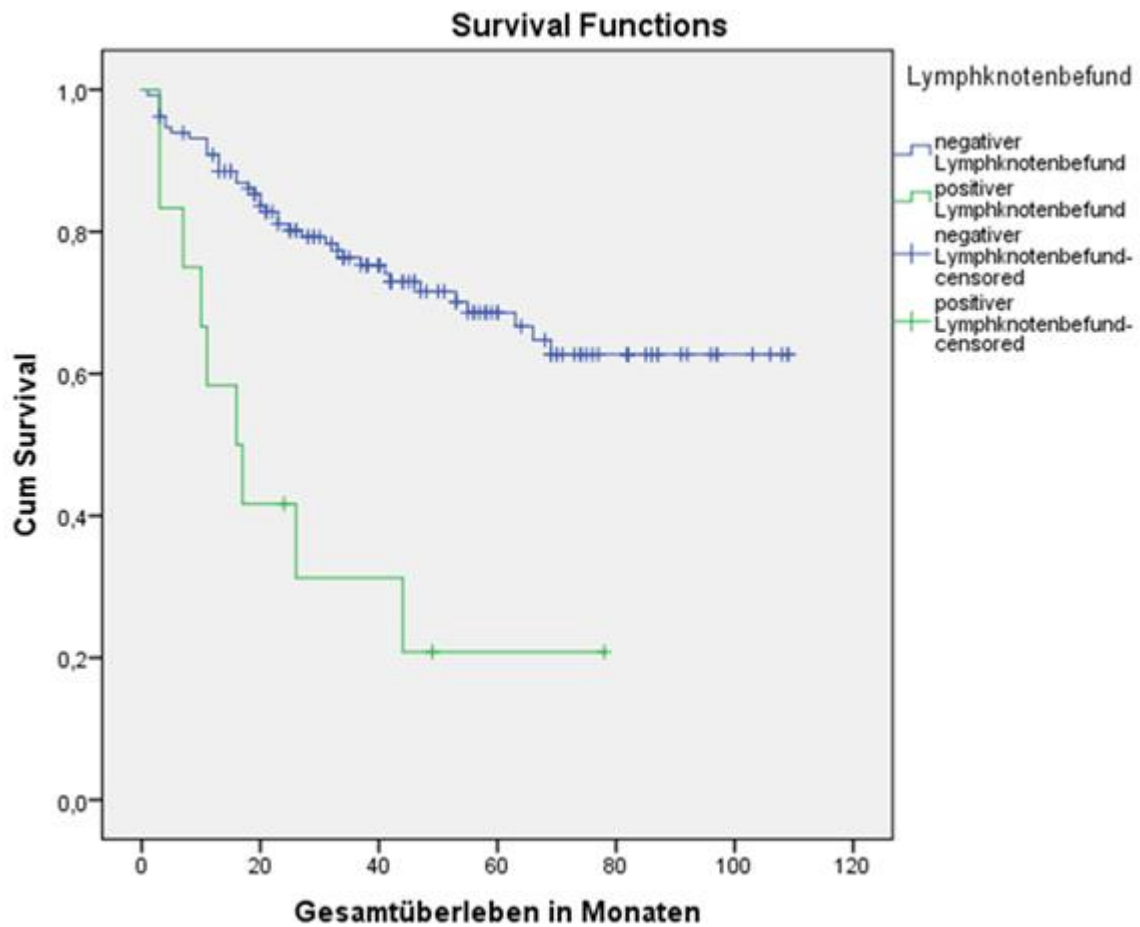


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf den Lymphknotenbefund

<b>Lymphknotenbefund</b>	<b>negativ</b>	<b>positiv</b>
1-Jahres-Überleben	100 %	85,5 %
3-Jahres-Überleben	92,4 %	67,2 %
5-Jahres-Überleben	85,8 %	58,5 %

Tabelle 14 Gesamtüberleben nach Lymphknotenbefund

Einen Unterschied auf das Gesamtüberleben nach den diagnostizierten Fernmetastasen des Primärtumors konnte in der univariaten Analyse nachgewiesen werden ( $p = 0,015$ ). In der multivariaten Analyse wurde kein Unterschied festgestellt. Das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben bei positivem (M1) bzw. negativem Befund (M0) wird in Tabelle 15 zusammengefasst.

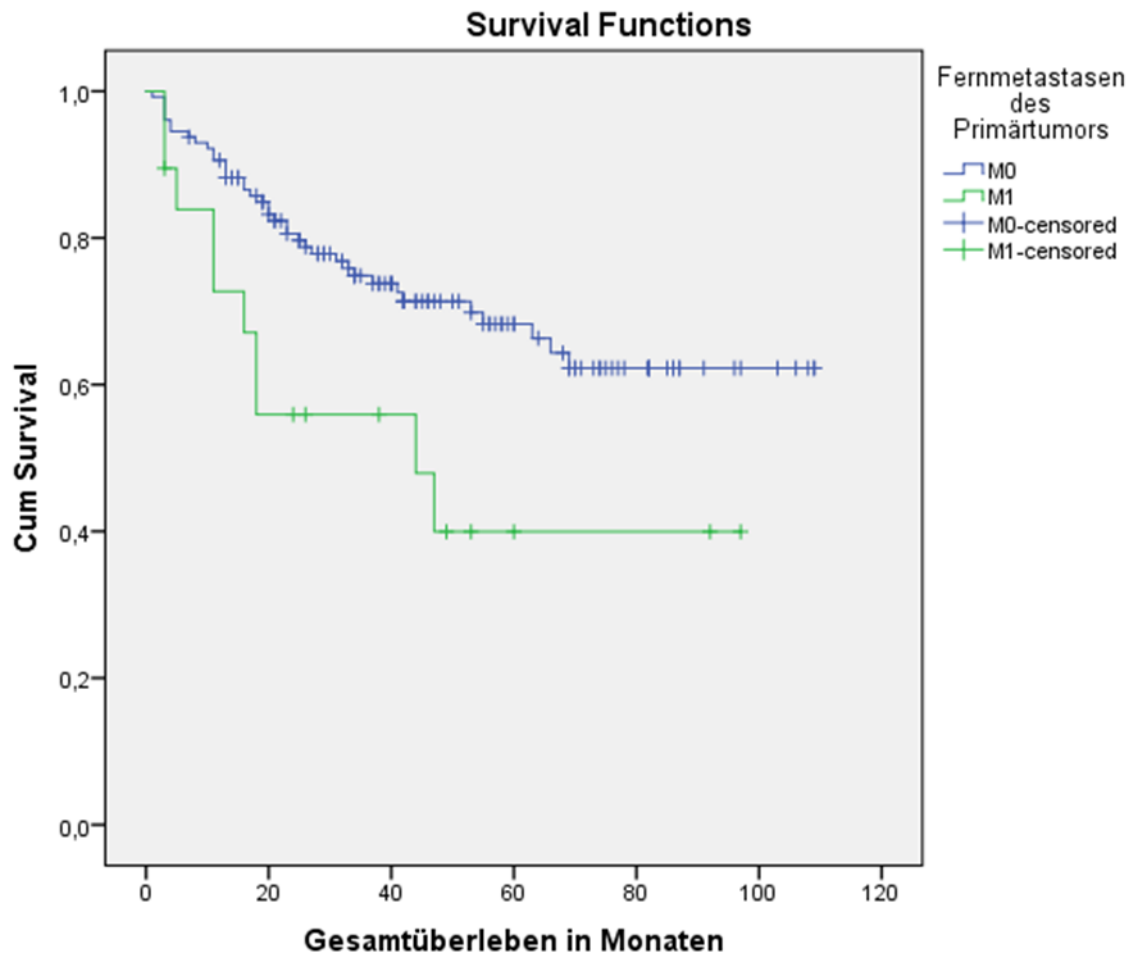


Abbildung 6 Gesamtüberleben in Bezug auf Fernmetastasen des Primärtumors

Fernmetastasen des Primärtumors	Negativ (M0)	Positiv (M1)
1-Jahres-Überleben	92,2 %	83,9 %
3-Jahres-Überleben	74,8 %	55,9 %
5-Jahres-Überleben	68,3 %	39,9 %

Tabelle 15 Gesamtüberleben nach Fernmetastasen des Primärtumors



In Bezug auf die vaskuläre Rekonstruktion konnte zwischen Patienten mit Gefäßersatz, ohne Gefäßersatz trotz vaskulärer Beteiligung und der Gruppe derjenigen, bei denen keine vaskuläre Beteiligung des Tumors vorlag, in der univariaten Analyse ( $p = 0,039$ ) ein signifikanter Unterschied auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. (Abbildung 7) In der multivariaten Analyse ließ sich kein Unterschied nachweisen. Tabelle 16 zeigt das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben dieser drei Gruppen.

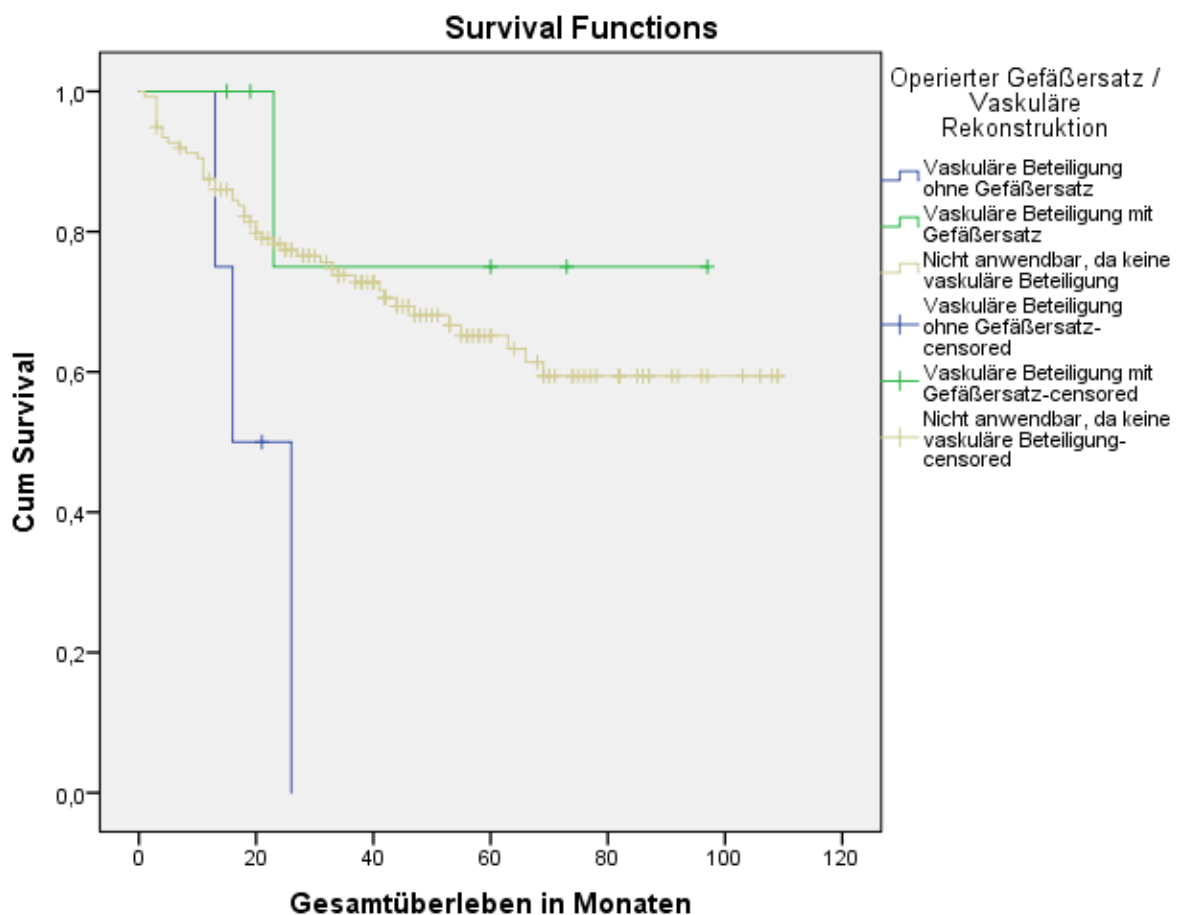


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die vaskuläre Rekonstruktion

Vaskuläre Rekonstruktion bei vaskulärer Beteiligung	Gefäßersatz	Kein Gefäßersatz	Sarkome ohne Gefäßbeteiligung
1-Jahres-Überleben	100 %	100 %	87,5 %
3-Jahres-Überleben	75,0 %	50 %	73,8 %
5-Jahres-Überleben	75,0 %	0 %	65,2 %

Tabelle 16 Gesamtüberleben nach Gefäßersatz

Die notwendig gewordenen Transfusionen von Erythrozyten-Konzentrate während der Operation des Primärtumors wurden in den Gruppen 1 – 2 EK,  $\geq 3$  EK und die Gruppe derer, bei denen eine Transfusion intraoperativ nicht nötig war, eingeteilt. Es konnte ein signifikanter Unterschied dieser Gruppen in der univariaten Analyse gezeigt werden ( $p < 0,000$ ). In der multivariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied. (Abbildung 8) Das 1-Jahres, 3-Jahres und 5-Jahres Überleben ist der Tabelle 17 zu entnehmen.

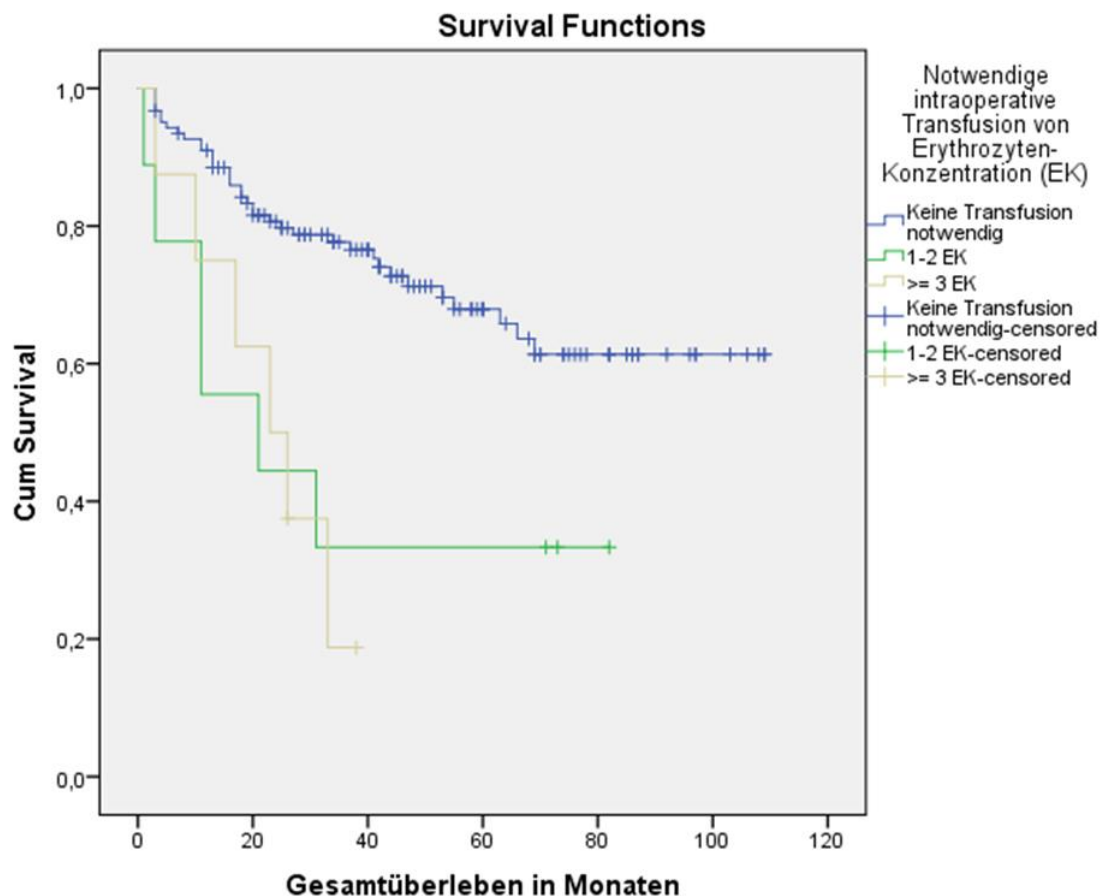


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die notwendigen intraoperativen EK

Notwendige intraoperative Transfusion von Erythrozyten-Konzentrate (EK)	1 – 2 EK	$\geq 3$ EK	Keine EK notwendig
1-Jahres-Überleben	77,8 %	75,0 %	91,0 %
3-Jahres-Überleben	33,3 %	18,8 %	77,7 %
5-Jahres-Überleben	33,3 %	18,8 %	67,9 %

Tabelle 17 Gesamtüberleben nach notwendigen EK

In der Untersuchung der postoperativen Komplikationen wurde zwischen den Patienten, die eine Komplikation hatten („Ja“) und denen, die postoperativ keine Komplikation erfuhren („nein“), unterschieden. Die univariate Analyse zeigte einen Unterschied ( $p = 0,017$ ), die multivariate Analyse hingegen nicht. (Abbildung 9) Die Tabelle 18 zeigt die sich hieraus ergebenden 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben auf.

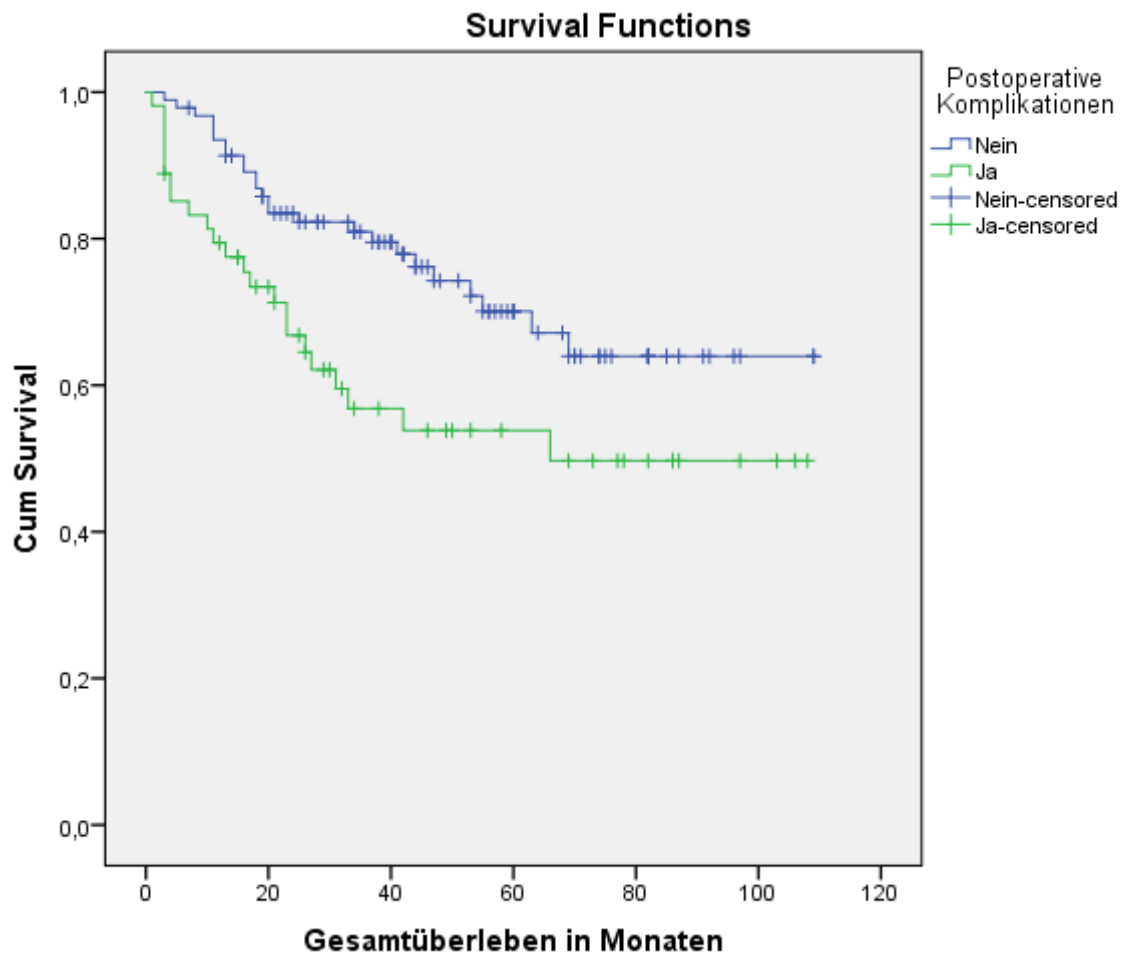


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die postoperativen Komplikationen

Postoperative Komplikationen	Ja	Nein
1-Jahres-Überleben	79,4 %	96,8 %
3-Jahres-Überleben	56,8 %	80,9 %
5-Jahres-Überleben	53,8 %	70,1 %

Tabelle 18 Gesamtüberleben nach postoperativen Komplikationen

Die Clavien-Dindo-Klassifikation, die zwischen ihren einzelnen Graden 0, 1, 2, 3a, 3b und 4a untersucht wurde, wobei den Graden 4b und 5 keinem Patienten aus dem Datensatz zugeordnet werden konnte, zeigte in der univariaten Analyse einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens ( $p < 0,000$ ). (Abbildung 10) In der multivariaten Analyse war der Unterschied nicht signifikant. Die Tabelle 19 zeigt vergleichend das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben der einzelnen Gradierungen der Clavien-Dindo-Klassifikation.

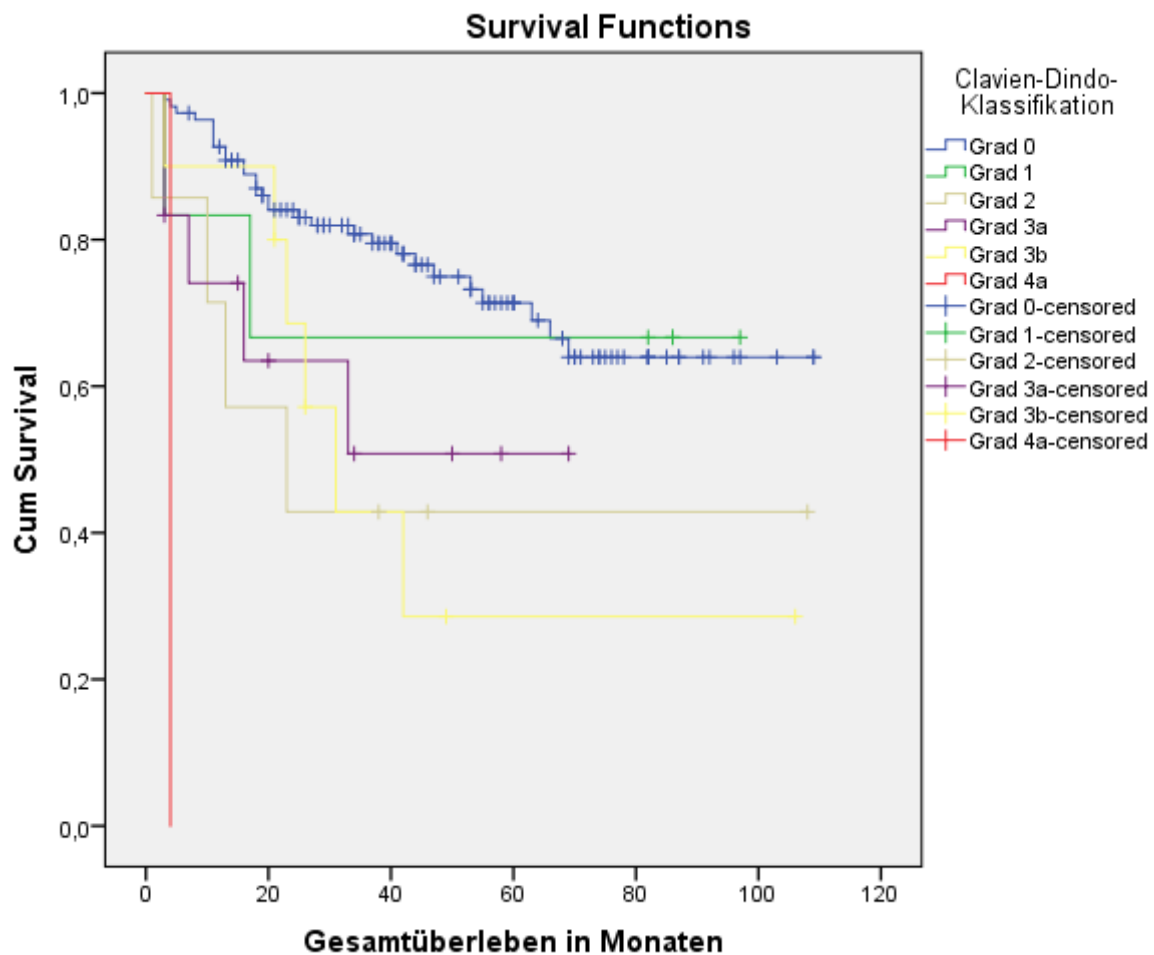


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die postoperativen Komplikationen

Clavien-Dindo-Klassifikation	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3a	Grad 3b	Grad 4a
1-Jahres-Überleben	90,8 %	83,3 %	71,4 %	74,1 %	90,0 %	0 %
3-Jahres-Überleben	80,8 %	66,7 %	42,9 %	50,8 %	42,9 %	0 %
5-Jahres-Überleben	71,4 %	66,7 %	42,9 %	50,8 %	28,6 %	0 %

Tabelle 19 Gesamtüberleben nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation wurde in ihren vier Gradierungen ASA 1, ASA 2, ASA 3 und ASA 4 miteinander verglichen. Unter diesen Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben sowohl in der univariaten Analyse ( $p = 0,029$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p = 0,002$ ) mit einer Hazard Ratio von 1,5 mit einem Konfidenzintervall von 1,1 – 2,09. (Abbildung 11). Eine tabellarische Wiedergabe des 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebens der einzelnen ASA-Klassen zeigt sich in Tabelle 20.

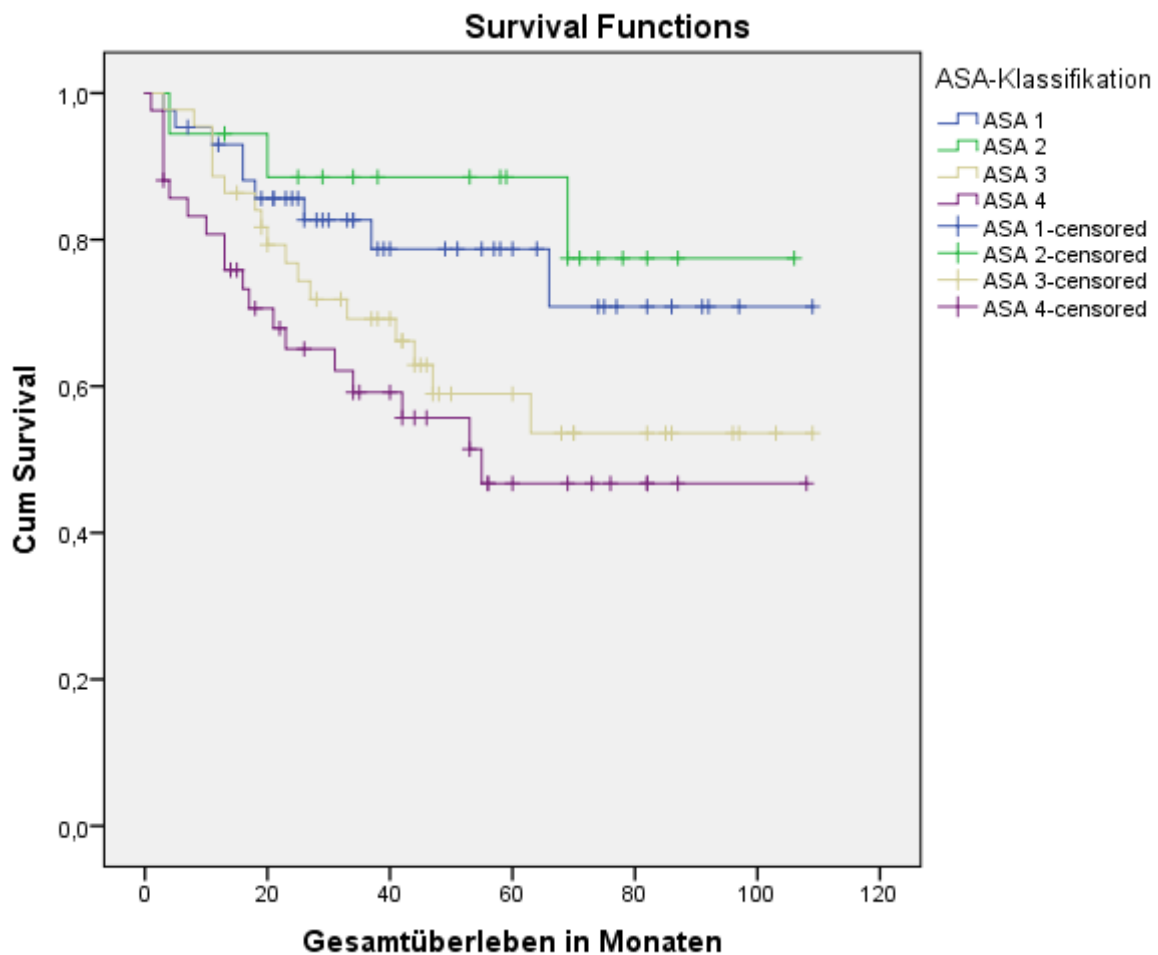


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die ASA-Klassifikation

ASA-Klassifikation	ASA 1	ASA 2	ASA 3	ASA 4
1-Jahres-Überleben	93,0 %	94,4 %	88,6 %	80,8 %
3-Jahres-Überleben	82,7 %	88,5 %	69,2 %	59,2 %
5-Jahres-Überleben	78,7 %	88,5 %	58,9 %	46,7 %

Tabelle 20 Gesamtüberleben nach ASA-Klassifikation

Das Grading der FNCLCC wird in Grade 1, 2 und 3 aufgeteilt. Es konnte ein signifikanter Unterschied sowohl in der univariaten Analyse ( $p = 0,003$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p = 0,013$  mit einer Hazard Ratio von 1,8 mit dem Konfidenzintervall von 1,1 – 3,0) nachgewiesen werden. (Abbildung 12) Das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben wird in Tabelle 21 zusammengefasst.

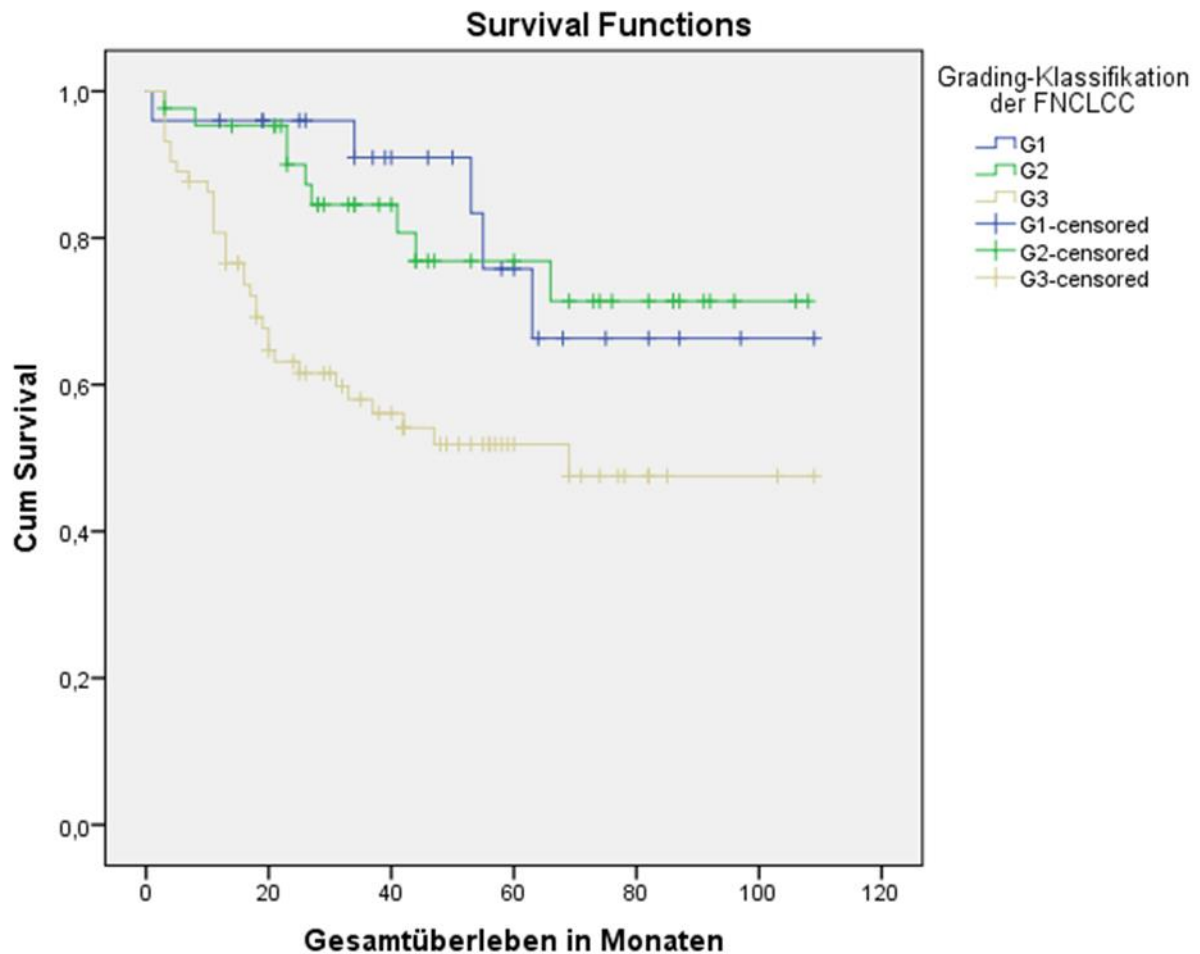


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf das Grading der FNCLCC

Grading-Klassifikation der FNCLCC	Grade 1	Grade 2	Grade 3
1-Jahres-Überleben	96,0 %	95,3 %	80,7 %
3-Jahres-Überleben	90,9 %	84,5 %	58,0 %
5-Jahres-Überleben	75,8 %	76,9 %	51,9 %

Tabelle 21 Gesamtüberleben nach dem Grading der FNCLCC

Abbildung 13 zeigt die Überlebenskurven in Bezug auf die Therapie der Fernmetastasen. Dabei wurde unterschieden zwischen Metastasen, die spezifisch therapiert wurden (zusätzlicher chirurgischer Eingriff, Radio- bzw. Chemotherapie), Metastasen, die keine spezifische Therapie erhielten, und denjenigen Patienten, bei denen keine Metastasen diagnostiziert wurden („nicht anwendbar“). Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied sowohl in der univariaten Analyse ( $p < 0,000$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p < 0,000$  mit einer Hazard Ratio von 0,4 mit einem Konfidenzintervall von 0,24 – 0,64) deutlich. Das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben zeigt Tabelle 22.

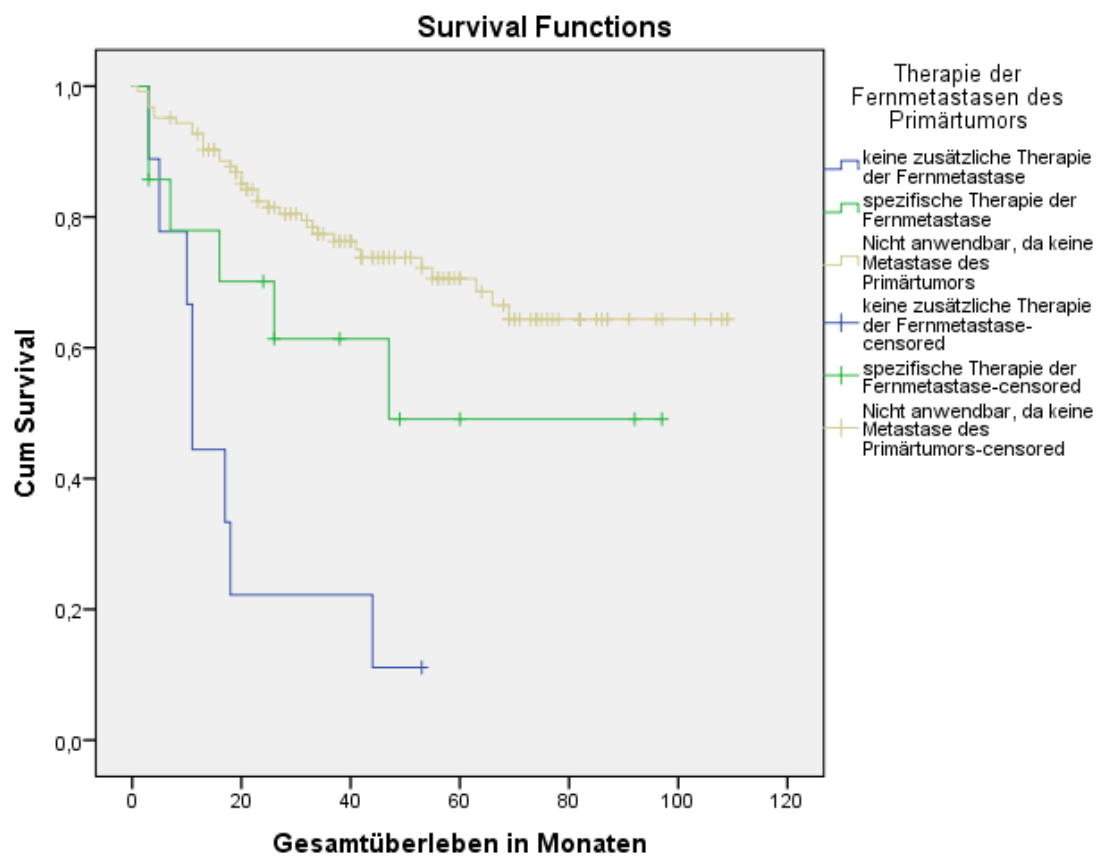


Abbildung 13 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf die Therapie der Fernmetastasen

Therapie der Fernmetastasen	Keine Therapie	Spezifische Therapie	Nicht anwendbar (keine Metastase)
1-Jahres-Überleben	44,4 %	77,9 %	92,7 %
3-Jahres-Überleben	22,2 %	61,4 %	77,4 %
5-Jahres-Überleben	11,1 %	49,1 %	70,6 %

Tabelle 22 Gesamtüberleben nach der Therapie der Fernmetastasen

In Bezug auf die intraoperative Transfusion von FFP wurde festgestellt, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen jenen Patienten gab, in deren OP eine Transfusion notwendig war („ja“), und denjenigen, in deren OP keine Transfusion notwendig war („nein“). Dieser Unterschied ließ sich sowohl in der univariaten Analyse ( $p < 0,000$ ) als auch für die multivariate Analyse ( $p = 0,004$  mit einer Hazard Ratio von 3,5 mit einem Konfidenzintervall von 1,4 – 8,3) feststellen. (Abbildung 14)

Der Tabelle 23 lässt sich das 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überleben dieser beiden Gruppen entnehmen.

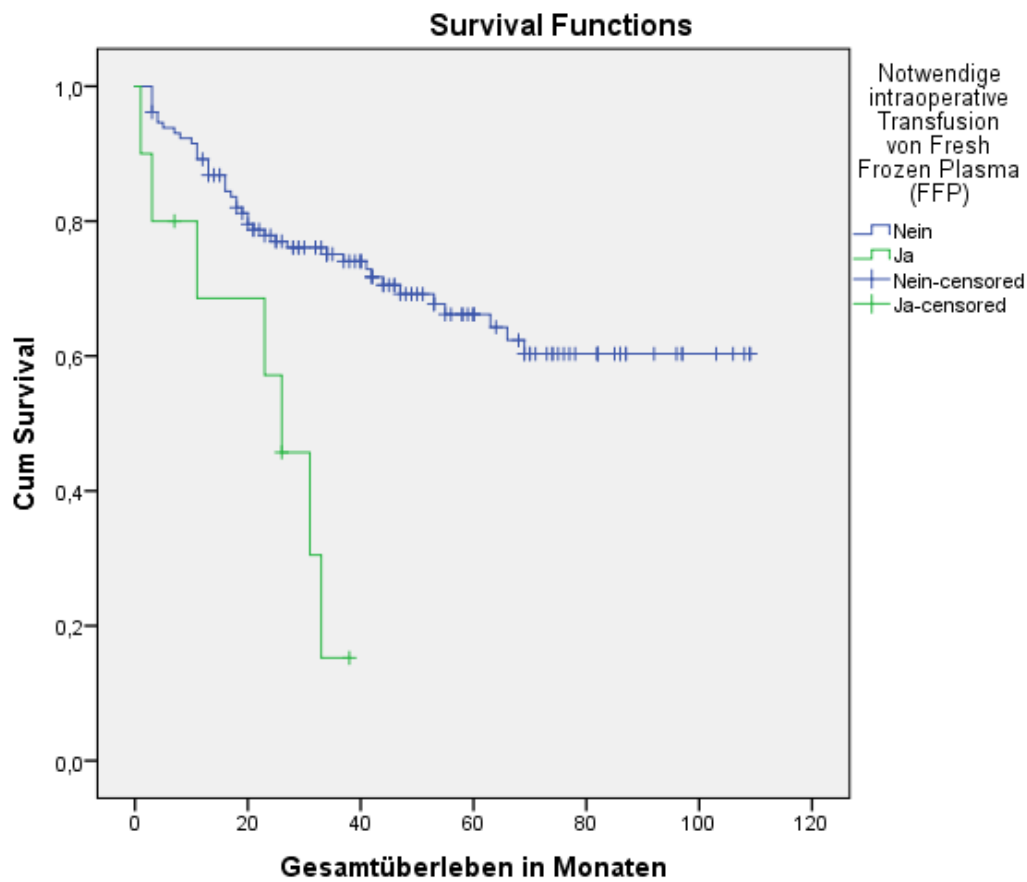


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf intraoperative FFP

Notwendige intraoperative Transfusion von FFP	Ja	Nein
1-Jahres-Überleben	68,6 %	89,2 %
3-Jahres-Überleben	15,2 %	75,1 %
5-Jahres-Überleben	15,2 %	66,2 %

Tabelle 23 Gesamtüberleben nach intraoperativen FFP



Bei der Anwendung der intraoperativen Radiotherapie zeigte sich ein Unterschied zwischen Patienten, die eine Therapie erhielten („Ja“), und jenen, die keine intraoperative Radiotherapie erhielten („nein“). Der Nachweis eines signifikanten Unterschieds erfolgte in der univariaten Analyse ( $p = 0,001$ ) und in der multivariaten Analyse ( $p = 0,003$  mit einer Hazard Ratio von 26 mit einem Konfidenzintervall von 2,1 – 217,6). (Abbildung 15) Eine Zusammenfassung des 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebens wird in Tabelle 24 aufgezeigt.

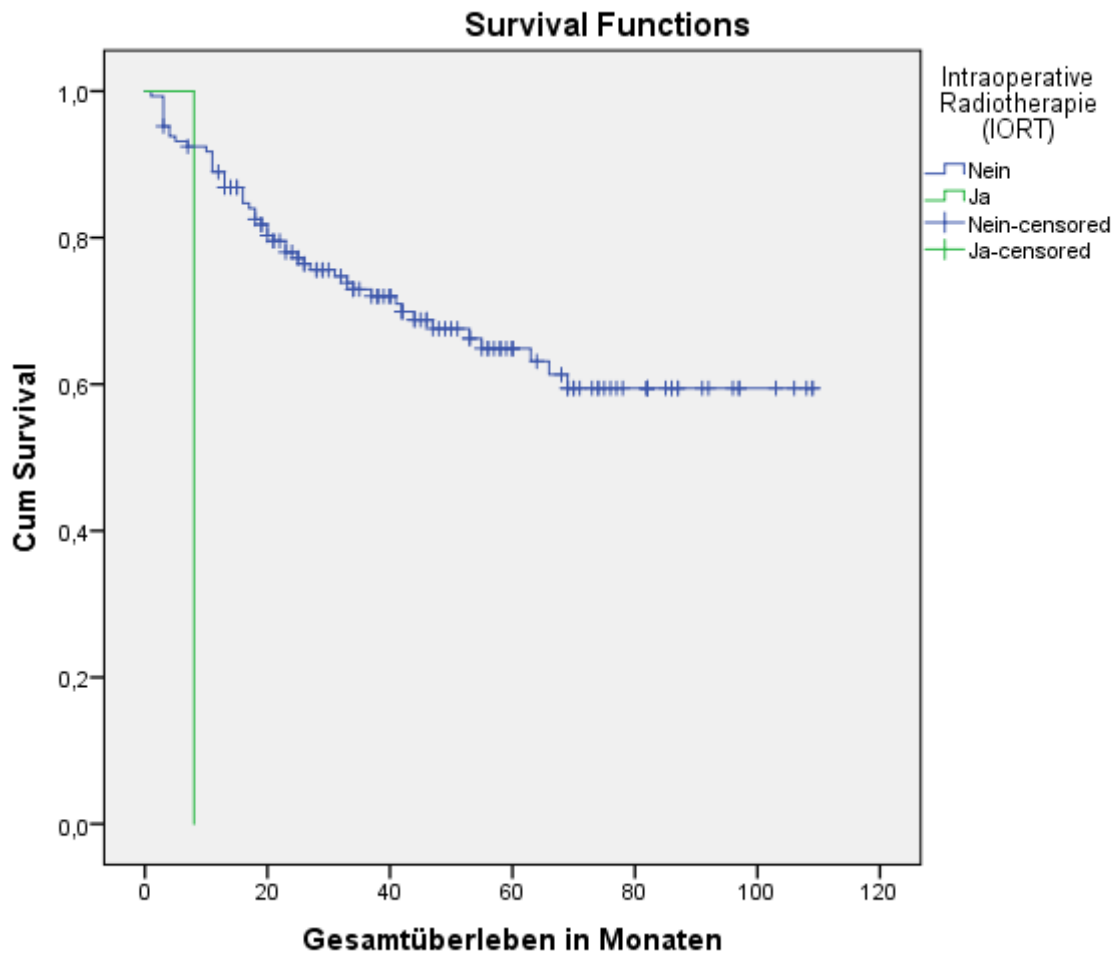


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Kurve: Gesamtüberleben in Bezug auf intraoperative Radiotherapie (IORT)

Intraoperative Radiotherapie (IORT)	Ja	Nein
1-Jahres-Überleben	0 %	89,0 %
3-Jahres-Überleben	0 %	73,0 %
5-Jahres-Überleben	0 %	64,9 %

Tabelle 24 Gesamtüberleben nach intraoperativer Radiotherapie (IORT)

## **5. Diskussion**

### **5.1 Limitierung der Untersuchung und des Patientenkollektivs**

Die erfolgte Datenerhebung war eine retrospektive statistische und unterliegt deswegen gewissen Limitierungen. Bestimmte in der Aufgabenstellung angegebene Parameter wurden einem schon abgeschlossenen Datensatz entnommen und unterliegen Unvollständigkeits, die zum Zeitpunkt der Behandlung entweder nicht aufgezeichnet wurden oder dem Datensatz nicht mehr eindeutig zu entnehmen waren. Alle Daten, die unbekannt oder nicht mehr nachvollziehbar waren, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Diese „verlorenen“ Daten können die berechneten Ergebnisse verzerren. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse auf einem Datensatz mit einer Gesamtzahl von 154 Patienten begründet. Dies ist insoweit einschränkend, als dass Weichteilsarkome mit über 70 verschiedenen Entitäten, die sich prognostisch unterschiedlich verhalten könnten, sehr vereinfachend zusammengefasst wurden. Dies ist aber darin begründet, dass Sarkome zu den seltensten malignen Tumoren gehören und damit eine hohe Fallzahl in der Regel sehr selten in der internationalen Literatur zu beobachten ist. Zur starken Inhomogenität des Patientenkollektivs kommt die Tatsache, dass auch Desmoide und PVNS in die Statistik miteinbezogen wurden, welche strenggenommen als Sarkome nicht das Kriterium der Malignität erfüllen.

Weiterhin ist bemerkenswert, dass nicht alle Patienten nur regional ansässige waren, sondern vielmehr deutschlandweit überregional bzw. international zur kurativen Behandlung vorstellig wurden. Dies liegt darin begründet, dass die Charité als größtes Krankenhaus Deutschlands als Zentrum für die Behandlung auch seltener maligner Tumore gilt. Demzufolge ist die Nachverfolgung dieser Patienten, vor allem mit internationalem Hintergrund, vom Zeitpunkt der Diagnose bis Ende der Datenerhebung sehr schwierig und führte zu gewissen Einschränkungen hinsichtlich der Bestimmung des „follow up“ und damit der Analyse des Gesamtüberlebens.

### **5.2 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben**

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der untersuchten Patientendaten belief sich in dieser Studie auf 64,4 %. Ähnliches zeigt sich in einer dreißigjährigen dänischen Studie. [31] In einer kürzlich erschienenen Studie mit einer Fallzahl von über 12.000 Patienten wurden die positiven Fortschritte in der Therapie von Weichteilsarkomen diskutiert, in der man auf einen Wert von 62 % beim 5-Jahres-Überleben kam. [32] Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt einen Wert auf, der sich

mit den in der Literatur beschriebenen Werten gut deckt. Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens sind recht spärlich in der internationalen Literatur zu finden. Eine Begründung für das moderate bis gute Ergebnis hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens könnte in dem Punkt liegen, dass nur Operationen, die in der Charité stattgefunden haben, in die Datenerfassung eingeschlossen wurden. Dies schließt etwaige Operationen aus, die nicht in einem Zentrum stattgefunden haben, was einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben aufgrund der nötigen Erfahrung hinsichtlich des Managements solch eines Tumors haben könnte.

Das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben betrug 58,3 %. Hierbei ist zu beachten, dass das Rezidiv sowohl eine Fernmetastase als auch ein Lokalrezidiv des Primärtumors sein konnte. Eine Differenzierung der beiden erfolgte nicht, was aber in anderweitigen Studien voneinander als sogenanntes „distant metastasis-free survival“ und „local recurrence-free survival“ unterschieden wird. Nichtsdestotrotz wird auch häufig ein „disease-free survival“ wie in unserer Fallsammlung angegeben.

Es werden in der Literatur keine zusammenfassenden Angaben über Weichteilsarkome im Allgemeinen gemacht, sondern spezifische Entitäten beschrieben, oder es werden Knochensarkome miteingeschlossen. Zum Vergleich wird für Liposarkome ein 5-Jahres-rezidivfreies Überleben von 58 % angegeben. [33] Wieder andere Studien geben das rezidivfreie Überleben im Rahmen einer adjuvanten Therapie an. Kombinierte Chirurgie mit Radiotherapie zeigen 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensraten von 60 %. [34] Neuere Studien zeigen unterschiedliche Erfolge durch die Anwendung einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie nach Operation mit Raten des 5-Jahres-rezidivfreien Überlebens von 56 % [35], 70 % [36] und 92 % [37]. In der letzten zitierten Studie gab es interessanterweise einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe mit einer 5-Jahres-rezidivfreien Überlebensrate von 65 % der ausschließlich chirurgisch behandelten Patienten.

### **5.3 Die Bedeutung von Radio- und Chemotherapie**

Der Einsatz von Radiotherapie oder Chemotherapie als ausschließliche Therapiemodalitäten oder in adjuvanter oder neoadjuvanter Kombination ist nicht klar definiert und unterliegt keiner klaren Leitlinie. In verschiedenen Studien sind Vor- und Nachteile dieser therapeutischen Methoden aufgeführt und es gibt Empfehlungen verschiedener Institute. So wird von der NCCN empfohlen, Sarkome mit einem hohen Grading und jene mit einem niedrigen Grading, die aber einen

Tumordurchmesser von  $> 5$  cm haben, und Patienten mit tumorpositiven Resektionsrändern radiotherapeutisch zu behandeln. [38]

Wiederum wird von der FNCLCC seit 2006 die Empfehlung gegeben, prä- und postoperativ alle Sarkome der Extremitäten und uterine Sarkome einer Radiotherapie zu unterziehen. [39]

Ebenso gibt es für die Anwendung der Chemotherapie kein festes Regelwerk, sodass im Konsensus Sarkome behandelt werden, die nicht resektabel sind oder schon eine Fernmetastase entwickelt haben. [40] Eine weitere Studie definiert zusätzlich zum Grading sogenannte Hochrisiko-Sarkome: Tumore  $\geq 8$  cm unabhängig vom Grading, Tumore  $< 8$  cm mit einem Grading II/III, lokalrezidierte Tumore mit einem Grading II/III oder inadäquat resektierte Sarkome. Die Autoren empfehlen in der Hochrisiko-Gruppe eine Nachbehandlung. [41] Ähnliche Kriterien, die dazu dienen, den Tumor in eine Hochrisiko-Gruppe einzustufen, werden in anderen Publikationen angegeben. Bei diesen Patienten ist das Risiko eine Fernmetastase zu entwickeln bei 50 %. [41] Bei multipler Beteiligung des Tumors würde sich das Gesamtüberleben drastisch verschlechtern.

Die Literatur hinsichtlich der Anwendung ist widersprüchlich. Viele Studien zeigen bezüglich des Gesamtüberlebens sowohl für die Chemotherapie als auch für die Radiotherapie keine signifikante Verbesserung. [40] Hierbei wird angeführt, dass die Radiotherapie zwar die Lokalkontrolle und damit die Entwicklung eines Lokalrezidivs verbessert, aber auf das Gesamtüberleben keinen Einfluss nimmt. [38] Jedoch zeigen vereinzelte Studien ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einer ausgewählten Studie konnte für einen Stage-III-Tumor ein signifikanter Unterschied herausgefunden werden mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 68 % bei Anwendung einer Radiotherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 46 %, die keine Radiotherapie erfahren hat. [42] Einer der größten Nachteile bei Anwendung einer Radiotherapie ist die erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen [38], die zu den größten postoperativen Komplikationen zählt. [43] Diese wiederum könnte ein Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben sein.

Auch die Anwendung der Chemotherapie steht unter dem Schatten ihrer Zytotoxizität, wodurch der Patient starken Nebenwirkungen ausgesetzt ist, die unter Umständen nicht vom Körper toleriert werden.

Durch die Datenauswertung dieser Studie konnte gezeigt werden, dass kein Zusammenhang zwischen präoperativer oder postoperativer Radiotherapie oder Chemotherapie und dem Gesamtüberleben besteht. Ähnliche Ergebnisse zeigten, wie oben angeführt, viele andere Studien.

## **5.4 Bedeutung der intraoperativen Radiotherapie**

Die intraoperative Radiotherapie gehört zu den neueren Konzepten in der Onkologie. Während der Operation kann bei geeigneter Infrastruktur des Krankenhauses eine Bestrahlung im Operationsfeld am Patienten durchgeführt werden. In dieser Studie gab es einen Patienten, der eine solche Radiotherapie erfahren hat. Die Ergebnisse dieser waren sowohl in der univariaten als auch multivariaten Analyse signifikant. Jedoch ist dieses Ergebnis sehr kritisch zu sehen, da es sich tatsächlich bei einer Fallzahl von 154 Patienten um einen einzelnen Patienten handelt, der diese Therapie erhielt und frühzeitig verstorben ist. Durch diese nicht repräsentative Zahl muss das Ergebnis als solches dahingehend hinterfragt werden, ob die intraoperative Radiotherapie tatsächlich ein Einflussfaktor für das Gesamtüberleben ist. In unserem Ergebnis ließe sich Schlussfolgern, dass jene, die eine intraoperative Radiotherapie erhielten, frühzeitig gestorben sind. Jedoch ist davon auszugehen, dass es sich um einen Tumor gehandelt hat, der aufgrund seiner Aggressivität mit den verschiedensten Therapiemodalitäten behandelt wurde. In der internationalen Literatur hingegen finden sich größere Fallzahlen dieser Behandlungsform, die einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben und die rezidivfreie Überlebensrate nachweisen. [44, 45] Ihre Indikation sind rezidivierende Sarkome und Tumore, die sich in Proximität zu kritischen und vitalen Strukturen wie Gefäßen und Nervensträngen befinden. Sie wird als zusätzliches Instrument eingesetzt, um die Wirkung der üblichen Radiotherapie (external beam radiotherapy) zu verstärken. [44] Eine Hürde in ihrer routinierten Anwendung ist die Infrastruktur des Krankenhauses, die für eine Umbettung oder portable Führung der Apparaturen ausgestattet sein muss. Diese Problematik kann die niedrigen Fallzahlen bei der Anwendung sowohl in internationalen Studien als auch in der vorliegenden Studie erklären.

## **5.5 Vaskuläre Beteiligung des Tumors und Amputation**

Wie in der Einleitung erwähnt, ist die funktionell extremitätenerhaltende Chirurgie heute die Standardvorgehensweise bei der Therapie von Sarkomen der Extremitäten. Die Notwendigkeit zur Amputation ergibt sich nur noch in seltenen Fällen. Viele Studien weisen nach, dass es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens macht, ob eine Amputation erfolgt, oder durch gezielte Entfernung des Tumors unter Schonung von vitalen Strukturen wie Nervensträngen und Gefäßen die Erhaltung der Extremität unter funktionellen Aspekten erfolgen kann. [46, 47] So ist es möglich, den Patienten durch einen adäquaten chirurgischen Eingriff

sowohl kosmetisch, funktionell als auch psychologisch hinsichtlich des Ergebnisses zufrieden zu stellen.

### **5.6 Therapie von Metastasen als Prädiktoren des Gesamtüberlebens**

Die therapeutische Intervention eines schon metastasierten Sarkoms stellt in dieser Studie einen Prädiktor für das Gesamtüberleben der Patienten dar. Erfolgte eine Therapie aufgrund einer vorhandenen Metastase, so machte es einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu jenen Patienten, die keine Therapie aufgrund einer vorhandenen Metastase erhielten. Dies ließ sich sowohl in der univariaten Analyse ( $p < 0,000$ ) als auch in der multivariaten Analyse ( $p < 000$ ) nachweisen. Patienten ohne eine Therapie der Metastasen wiesen ein 5-Jahres-Überleben von 11,1 % auf. Im Vergleich dazu lag die Rate bei Patienten, die eine spezifische Therapie erfahren hatten, bei 49,1 % und somit deutlich höher. Patienten ohne metastasierten Primärtumor hatten die beste Prognose mit einem 5-Jahres-Überleben von 70,6 %. Diesen Ergebnissen folgend empfiehlt es sich, bei der Therapieempfehlung auf die Dringlichkeit der zusätzlichen Therapie der Metastase hinzuweisen, um dem Patienten die höchstmögliche Überlebenschance zu sichern. Ähnliche Ergebnisse können auch der Literatur entnommen werden. [25] Dieses Ergebnis könnte aber auch dadurch bedingt sein, dass die nicht therapierten Patienten an einer schon zu weit fortgeschrittenen Metastase litten, die eine Therapie mit kurativer Intention gar nicht erst zuließ, und somit von vornherein eine schlechte Prognose hatten.

### **5.7 Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben**

Die Untersuchung erfolgte mit dem Ziel, prognostische Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben zu identifizieren. In der univariaten Analyse wurden bei zwölf, in der multivariaten Analyse bei fünf Parametern signifikante Unterschiede nachgewiesen. Viele dieser Ergebnisse werden in der internationalen Literatur ebenfalls als prognostische Einflussfaktoren aufgeführt. Hierbei konnte bei der ASA-Klassifikation in der multivariaten Analyse nachgewiesen werden, dass sich der Allgemeinzustand des Patienten entscheidend auf das Überleben auswirkt. Die ASA-1- bzw. ASA-2-Einstufungen hatten ein 5-Jahres-Überleben von 78,7 % bzw. 88,5 % im Vergleich zu ASA 3 bzw. ASA 4 mit 58,9 % bzw. 46,7 %. Der Allgemeinzustand des Patienten sollte somit in die Überlegungen hinsichtlich der Prognose des Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens einfließen. Die ASA-Klassifikation wird zusammen mit dem Grading ebenfalls als ein Prädiktor in einer

neueren Studie beschrieben [48]. Hier wurde beim Grading ebenfalls in der multivariaten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens nachgewiesen. Tumore mit einem G1- bzw. G2-Status zeigten mit 75,8 % bzw. 76,9 % ein wahrscheinlicheres 5-Jahres-Überleben als G3-Tumore mit einem 5-Jahres-Überleben von 51,9 %.

Der Status des Lymphknotenbefund erbrachte in der univariaten Analyse den Nachweis, dass das 5-Jahres-Überleben von 85,8 % bei negativen Lymphknotenbefund sich auf 58,5 % bei positiven Lymphknotenbefund verringerte. Hinweise wie der, dass der positive Lymphknotenbefund als Prädiktor für das Gesamtüberleben gilt, lassen sich in der Literatur finden. [49] Metastasierte Sarkome verringern die 5-Jahres-Überlebenschance. Sie verringert sich bei einem negativen Befund im 5-Jahres-Überleben von 68,3 % auf 39,9% bei Vorliegen einer Metastase. Auch die Größe des vorliegenden Tumors scheint entscheidend zu sein. In der univariaten Analyse ließ sich nachweisen, dass das 5-Jahres-Überleben bei Tumoren unter 5 cm Durchmesser eine Prognose von 85,8 % hatten, wohingegen alle Tumore über oder gleich 5 cm nur noch ein Überleben von 58,5 % aufwiesen. Dieses Detail sollte auf die Dringlichkeit einer schnellen zuverlässigen Diagnostik und gleichzeitig die operative Entfernung dieser Tumore drängen, solange sie noch eine operable Größe innehaben. Leider wird das Dilemma des „Patients‘ delay, doctors‘ delay“ auch in dem Größenwachstum des Tumors ersichtlich und macht sich bemerkbar im Gesamtüberleben der Patienten. [50]

Ebenso gibt die Menge an intraoperativer Transfusion in Form von Erythrozyten-Konzentrat (EK) oder Fresh Frozen Plasma (FFP) Rückschlüsse darauf, dass es sich hierbei um einen Einflussfaktor mit schlechter Prognose handelt. Die Menge der intraoperativ für die Transfusion notwendigen EKs gab in der univariaten Analyse den Nachweis, dass das 5-Jahres-Überleben bei Patienten ohne Transfusion von 67,9 % auf 33,3 % bei 1–2 Erythrozyten-Konzentraten bzw. 18,8 % bei 3 oder mehr EKs verschlechterte. In der multivariaten Analyse konnte sogar zusätzlich die Menge an intraoperativ zugegebenen FFPs das 5-Jahres-Überleben beeinflussen. Lag das 5-Jahres-Überleben von keiner notwendigen Zugabe bei 66,2 %, so ist bei notwendig gewordener Zugabe das 5-Jahres-Überleben auf 15,2 % gesunken. Die notwendige Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten oder FFPs sind ein Hinweis auf die umfangreiche Intensität der Operation und das erhebliche Ausmaß des Tumors, die in der Regel gut vaskularisiert sind. Dies ist jedoch nicht nur bei Sarkomen so, sondern etwas, das Tumore im Allgemeinen betrifft. [51]

Insgesamt traten bei 37 % der Patienten nach Resektion postoperative Komplikationen auf. Diese Zahl deckt sich mit in der Literatur angeführten Werten. [52] Postoperative Komplikationen waren



in der univariaten Analyse statistisch signifikant und jene Patienten mit Komplikationen hatten mit 53,5 % im Vergleich zu jenen ohne postoperative Komplikationen mit 70,1 % ein verringertes 5-Jahres-Überleben. Die postoperativen Komplikationen wurden mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation nochmal unterteilt und auch hier konnte in der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens nachgewiesen werden. So zeigten Grad 0 oder Grad 1 noch ein 5-Jahres-Überleben von 71,4 % bzw. 66,7 % im Vergleich zu Grad 2 mit 42,9 %, Grad 3a mit 50,8 %, Grad 3b mit 28,6 % und sogar Grad 4a mit einem 5-Jahres-Überleben von 0 %. Dieser Trend zeigt, dass sich nicht nur das Vorhandensein einer postoperativen Komplikation, sondern gerade der Schweregrad der postoperativen Komplikation entscheidend auf das Überleben auswirkt.

Bemerkenswert ist, dass in der Studie der Resektionsstatus nicht als prognostischer Einflussfaktor identifiziert werden konnte. Der Resektionsrand ist in der univariaten Analyse nicht signifikant bezüglich des Gesamtüberlebens. Weder R0 noch R1 oder R2 konnten einen Unterschied im Gesamtüberleben belegen und es ist auch kein Trend bezüglich des Gesamtüberlebens erkennbar. In nur einem Fall wurde eine R2-Resektion bei primärem operativem Eingriff dokumentiert. Die R2-Resektion weist sogar ein 5-Jahres-Überleben von 100 % auf, was höchstwahrscheinlich der Hauptgrund für die fehlende Nachweisbarkeit der statistischen Signifikanz darstellt. Zwei Monate nach der primären Operation erfolgte ein zweiter operativer Eingriff. Dadurch konnte das 5-Jahres-Überleben auf 100 % erhöht werden, was die Statistik gewissermaßen beeinflusst – da die primäre Operation mit R2-Resektionsrand dokumentiert worden ist.

## **5.8 Vaskuläre Beteiligung und Gefäßersatz**

Ebenfalls zeigte sich der Gefäßersatz als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben. Dabei wurden bei vaskulärer Beteiligung des Tumors diejenigen Patienten ohne Gefäßersatz mit denjenigen verglichen, bei denen ein Gefäßersatz, etwa als Interponat eines Segments der Vena saphena magna, vorgenommen wurde.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, steht der Operateur bei ausgedehnten Sarkomen immer vor einem Dilemma. Er kann sich für die Durchführung einer weiten Resektion und vaskuläre Rekonstruktion mit einhergehenden Risiken einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate entscheiden. Alternativ dazu resultiert aus einem Gefäßersatz mit vaskulärer Beteiligung zwar eine geringere postoperative Morbidität, aber auch eine geringere Überlebenschancen. In



den oben aufgeführten Ergebnissen wird dies deutlich, wenn beide Gruppen gegenübergestellt werden.

Die Gefahren bei weitausgedehnten Resektionen sind ästhetische Einbußen, Funktionseinschränkung, Funktionsverlust und Komplikationen bis hin zur Amputation. [16]

Hierbei werden in den Ergebnissen zwei Gruppen gegenübergestellt. Bei einer Gruppe (n = 5), deren Mitglieder Sarkome mit vaskulärer Beteiligung aufwiesen, wurde auf intraoperative Resektion und Rekonstruktion verzichtet und somit das Gefäß erhalten. Eine weitere Gruppe (n = 6) erhielt bedingt durch die vaskuläre Beteiligung eine Resektion mit gleichzeitiger Rekonstruktion des Gefäßes.

Die Gruppe mit vaskulärer Beteiligung ohne Gefäßersatz umfasste eine Anzahl von fünf Patienten (n = 5), wovon vier Patienten Tumore in den unteren Extremitäten aufwiesen und ein Patient an den oberen Extremitäten. Bei denjenigen mit Gefäßersatz hatten wir ein Kollektiv von sechs Patienten (n = 6), wobei fünf Patienten einen Tumor in den unteren Extremitäten aufwiesen und ein Patient in den oberen Extremitäten. Auffällig ist der Trend eines erhöhten Vorkommens einer vaskulären Beteiligung in den unteren Extremitäten.

Das mediane Alter dieser Patienten lag bei 47 Jahren mit einer Spannweite von 24 bis 87 Jahren. Die Tumorentität umfassten ein Liposarkom, aggressive Fibromatose, Angiosarkom, MPNST und malignes fibröses Histiozytom. Somit bestand bezüglich der Entität keine Einheitlichkeit innerhalb der Gruppe. Die Gruppe mit Gefäßersatz hatte ein medianes Alter von 54 Jahren mit einer Spannweite von 20 – 66 Jahren. Die Tumorentitäten dieser Gruppe umfassten das maligne epitheloides Hämangioendotheliom, Leiomyosarkom, myxoides malignes fibröses Histiozytom und Myxofibrosarkom. Das Alter der Patienten ist gut miteinander vergleichbar und auch die Unterschiedlichkeit ihrer jeweiligen Tumorentität. Die Tumortiefe bezüglich der Gruppe ohne Gefäßersatz war mehrheitlich tief eingestuft (n = 4) und nur in einem Fall oberflächlich (n = 1). Auch hier lässt sich eine gute Vergleichbarkeit mit der Gefäßersatzgruppe herstellen, welche in allen sechs Fällen tiefe Tumore aufwiesen. Rein präoperativ durchgeführte Radiotherapie erfolgte bei keiner der beiden Gruppen. Reine Chemotherapie erfolgte in beiden Gruppen bei jeweils einem Patienten. Eine Kombinierte Radio-Chemotherapie war bei beiden Gruppen ebenfalls bei je einem Patienten dokumentiert. Bei einem Patienten ohne Gefäßersatz waren Fernmetastasen (M1) nachweisbar, bei der Gruppe mit Gefäßersatz waren es sogar zwei Patienten.

Unterschiedlich wird es hinsichtlich des Lymphknotenbefundes. Hierbei hatten zwei Patienten ohne erfolgten Gefäßersatz einen positiven Lymphknotenbefund. Bei keinem der Patienten mit

Gefäßersatz wurde ein positiver Lymphknotenbefund nachgewiesen. Dies könnte unter Umständen auf einen Trend der erhöhten Sterblichkeit auf Seiten der Patienten ohne erfolgten Gefäßersatz hindeuten.

Vergleichbar waren auch die Resektionsränder dieser beiden Gruppen. Diejenigen Patienten ohne Gefäßersatz wiesen in drei Fällen eine R0-Resektion und in zwei Fällen eine R1-Resektion auf. Bei der Gruppe mit Gefäßersatz sind vier Fälle mit R0-Resektion und zwei Fälle mit R1 dokumentiert. Keiner der beiden Gruppen wies eine R2 Resektion auf.

Das Grading wird in der Gruppe der Patienten ohne Gefäßersatz in zwei Fällen als G2 und in zwei Fällen als G3 dokumentiert. In einem Fall ist die Zuordnung den Unterlagen nicht eindeutig zu entnehmen. Ähnliche Verteilung ist auch bei der Gruppe derjenigen mit Gefäßersatz zu beobachten mit jeweils zwei Patienten mit G2 und ebenfalls zwei Patienten mit G3-Grading. In einem Fall wird ein Patient mit einem G1-Grading dokumentiert und in einem Fall ist die Zuordnung ebenfalls den Unterlagen nicht eindeutig zu entnehmen.

Die intraoperative Transfusion wurde bei Patienten mit Gefäßersatz in zwei Fällen notwendig und bei denjenigen ohne Gefäßersatz in einem Fall dokumentiert. Bei den restlichen Patienten dieser Gruppen bestand keine Notwendigkeit zu einer Transfusion. Die Mehrheit der Patienten dieser beiden Gruppe benötigte also keine Transfusion.

Interessant wird bei der Analyse, dass in der Gefäßersatzgruppe in einem einzigen Fall ein Rezidiv dokumentiert wurde und bei fünf Patienten kein Rezidiv nachzuweisen war. Diejenigen ohne Gefäßersatz hatten gar keine Rezidive. Trotz der weitgehenden Gemeinsamkeiten dieser zwei gut zu vergleichenden Gruppen wird die Auswirkung des erfolgten Gefäßersatzes anhand ihres medianen Follow-up-Zeitraums erkennbar: Bei den Patienten ohne Gefäßersatz ergaben die Ergebnisse ein medianes Follow up von 16 Monaten mit einer Spannbreite von 13 bis 26 Monaten. Bei denjenigen mit Gefäßersatz waren es 41,5 Monate mit einer Spannbreite von 15 bis 97 Monaten. Geradezu deutlich wird dieses Ergebnis anhand der univariaten Analyse in Diagramm und Tabelle bezüglich des Gesamtüberlebens: Lag das 1-Jahres-Überleben beider Gruppen noch bei 100 %, waren es im 3-Jahres-Überleben in der Gruppe ohne Gefäßersatz noch 50 % und in der Vergleichsgruppe mit Gefäßersatz 75 %. Noch deutlicher und damit statistisch signifikant ist der Vergleich des 5-Jahres-Überleben. Liegt das 5-Jahres-Überleben der Gruppe mit Gefäßersatz bei 75 %, sinkt der Wert bei der Vergleichsgruppe ohne Gefäßersatz auf 0 %. Keiner der Patienten ohne Gefäßersatz hat in dieser Studie im 5-Jahres-Vergleich überlebt, aber 75 % aller Patienten mit einem Gefäßersatz.

Im Großen und Ganzen sind beide Gruppen hinsichtlich Grading, Lage, Tiefe, Diversität des Tumors sehr vergleichbar – jedoch liegt der Schluss nahe, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit derjenigen mit einem Gefäßersatz im Vergleich zu einem nicht erfolgten Gefäßersatz statistisch signifikant gesteigert werden kann.

Limitierend für diese Schlussfolgerung ist die geringe Fallzahl der untersuchten Gruppen mit jeweils fünf bzw. sechs Patienten. Bei der Patientengruppe mit Gefäßersatz liegt der prozentuale Anteil am gesamten Patientenkollektiv bei 3,9 %, was die statistische Aussagekraft zusätzlich einschränkt. Dieses liegt darin begründet, dass Sarkome durch ihre Seltenheit und niedrige Inzidenzzahl in der Bevölkerung bei gleichzeitiger Indikation eines Gefäßersatzes keine höheren Fallzahlen in einzelnen Krankenhaus Zentren zulassen.

Es ließ sich nachweisen, dass ein erfolgter Gefäßersatz bei vaskulärer Beteiligung einen signifikanten Unterschied als positiven Einflussfaktor im Gesamtüberleben des Patienten im Vergleich zu einer Operation ohne Gefäßersatz bei vaskulärer Beteiligung darstellt. Dieser Nachweis ist durch die niedrige Fallzahl diskutabel und angreifbar. Trotz dieser Limitierungen, die bereits diskutiert wurden, sollte dieses Ergebnis bei vaskulärer Beteiligung des Tumors dem Chirurgen als Entscheidungshilfe dienen, die vaskuläre Rekonstruktion mittels Gefäßersatz vorzuziehen. Die positiven Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Operation mit Gefäßersatz einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, was auch mehrfach in der Literatur beschrieben wird. [14, 53-55]

Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass das Gesamtüberleben mit Gefäßersatz eine moderate Überlebenswahrscheinlichkeit aufweist. In der multifaktoriellen Analyse ist das Überleben mit Gefäßersatz statistisch nicht signifikant und sagt damit aus, dass das Gesamtüberleben und damit das onkologische Gesamtergebnis multifaktoriell unabhängig von erfolgter Gefäßresektion ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Toro, J.R., L.B. Travis, H.J. Wu, K. Zhu, C.D. Fletcher, and S.S. Devesa, *Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases*. Int J Cancer, 2006. **119**(12): p. 2922-30.
2. Mastrangelo, G., J.M. Coindre, F. Ducimetiere, A.P. Dei Tos, E. Fadda, J.Y. Blay, A. Buja, U. Fedeli, L. Cegolon, A. Frasson, D. Ranchere-Vince, C. Montesco, I. Ray-Coquard, and C.R. Rossi, *Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions*. Cancer, 2012. **118**(21): p. 5339-48.
3. Bezabih, M., *Cytological diagnosis of soft tissue tumours*. Cytopathology, 2001. **12**(3): p. 177-83.
4. Fletcher, C.D., *The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification*. Histopathology, 2014. **64**(1): p. 2-11.
5. Mastrangelo, G., E. Fadda, L. Cegolon, M.C. Montesco, I. Ray-Coquard, A. Buja, U. Fedeli, A. Frasson, P. Spolaore, and C.R. Rossi, *A European project on incidence, treatment, and outcome of sarcoma*. BMC Public Health, 2010. **10**: p. 188.
6. Fletcher, C.D., *The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification*. Histopathology, 2006. **48**(1): p. 3-12.
7. Murphey, M.D., *World Health Organization classification of bone and soft tissue tumors: modifications and implications for radiologists*. Semin Musculoskelet Radiol, 2007. **11**(3): p. 201-14.
8. Strauss, D.C., Y.A. Qureshi, A.J. Hayes, K. Thway, C. Fisher, and J.M. Thomas, *The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours*. J Surg Oncol, 2010. **102**(5): p. 523-9.
9. Ray-Coquard, I., P. Thiesse, D. Ranchere-Vince, F. Chauvin, J.Y. Bobin, M.P. Sunyach, J.P. Carret, B. Mongodin, P. Marec-Berard, T. Philip, and J.Y. Blay, *Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas*. Ann Oncol, 2004. **15**(2): p. 307-15.
10. Tap, W.D., R.L. Jones, B.A. Van Tine, B. Chmielowski, A.D. Elias, D. Adkins, M. Agulnik, M.M. Cooney, M.B. Livingston, G. Pennock, M.R. Hameed, G.D. Shah, A. Qin, A. Shahir, D.M. Cronier, R. Ilaria, Jr., I. Conti, J. Cosaert, and G.K. Schwartz, *Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue*

- sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial.* Lancet, 2016. **388**(10043): p. 488-97.
11. Williard, W.C., S.I. Hajdu, E.S. Casper, and M.F. Brennan, *Comparison of amputation with limb-sparing operations for adult soft tissue sarcoma of the extremity.* Ann Surg, 1992. **215**(3): p. 269-75.
  12. Miller, E.D., M. Xu-Welliver, and K.E. Haglund, *The role of modern radiation therapy in the management of extremity sarcomas.* J Surg Oncol, 2015. **111**(5): p. 599-603.
  13. Alamanda, V.K., S.N. Crosby, K.R. Archer, Y. Song, H.S. Schwartz, and G.E. Holt, *Amputation for extremity soft tissue sarcoma does not increase overall survival: a retrospective cohort study.* Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(12): p. 1178-83.
  14. Nishinari, K., M. Krutman, S. Aguiar Junior, B.S. Pignataro, G. Yazbek, G.A. Zottele Bomfim, M.P. Teivelis, and N. Wolosker, *Surgical outcomes of vascular reconstruction in soft tissue sarcomas of the lower extremities.* J Vasc Surg, 2015. **62**(1): p. 143-9.
  15. Schwarzbach, M.H., Y. Hormann, U. Hinz, L. Bernd, F. Willeke, G. Mechtersheimer, D. Bockler, H. Schumacher, C. Herfarth, M.W. Buchler, and J.R. Allenberg, *Results of limb-sparing surgery with vascular replacement for soft tissue sarcoma in the lower extremity.* J Vasc Surg, 2005. **42**(1): p. 88-97.
  16. Ghert, M.A., A.M. Davis, A.M. Griffin, A.H. Alyami, L. White, R.A. Kandel, P. Ferguson, B. O'Sullivan, C.N. Catton, T. Lindsay, B. Rubin, R.S. Bell, and J.S. Wunder, *The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity.* Ann Surg Oncol, 2005. **12**(12): p. 1102-10.
  17. Muramatsu, K., K. Ihara, T. Miyoshi, K. Yoshida, and T. Taguchi, *Clinical outcome of limb-salvage surgery after wide resection of sarcoma and femoral vessel reconstruction.* Ann Vasc Surg, 2011. **25**(8): p. 1070-7.
  18. de Vreeze, R.S., D. de Jong, R.L. Haas, F. Stewart, and F. van Coevorden, *Effectiveness of radiotherapy in myxoid sarcomas is associated with a dense vascular pattern.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **72**(5): p. 1480-7.
  19. O'Sullivan, B., A.M. Davis, R. Turcotte, R. Bell, C. Catton, P. Chabot, J. Wunder, R. Kandel, K. Goddard, A. Sadura, J. Pater, and B. Zee, *Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial.* Lancet, 2002. **359**(9325): p. 2235-41.

20. O'Sullivan, B., A. Davis, R. Turcotte, R. Bell, J. Wunder, C. Catton, R. Kandel, A. Sadura, D. Tu, and J. Pater, *Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma*. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2004. **22**(14\_suppl): p. 9007-.
21. Kaiser, G.M., N.R. Fruhauf, K.J. Oldhafer, H.W. Zhang, W. Sauerwein, and C.E. Broelsch, [*Intraoperative radiotherapy in Germany*]. Zentralbl Chir, 2003. **128**(6): p. 506-10.
22. Schuetze, S.M. and S. Patel, *Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy?* Oncologist, 2009. **14**(10): p. 1003-12.
23. Bramwell, V.H., *Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcoma: Is there a standard of care?* J Clin Oncol, 2001. **19**(5): p. 1235-7.
24. Pervaiz, N., N. Colterjohn, F. Farrokhyar, R. Tozer, A. Figueredo, and M. Ghert, *A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma*. Cancer, 2008. **113**(3): p. 573-81.
25. Italiano, A., F. Delva, S. Mathoulin-Pelissier, A. Le Cesne, S. Bonvalot, P. Terrier, M. Trassard, J.J. Michels, J.Y. Blay, J.M. Coindre, and B. Bui, *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): p. 2436-41.
26. Wagner, M.J., L.I. Amodu, M.S. Duh, C. Korves, F. Solleza, S.C. Manson, J. Diaz, M.P. Neary, and G.D. Demetri, *A retrospective chart review of drug treatment patterns and clinical outcomes among patients with metastatic or recurrent soft tissue sarcoma refractory to one or more prior chemotherapy treatments*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 175.
27. Beaman, F.D., M.J. Kransdorf, T.R. Andrews, M.D. Murphey, L.K. Arcara, and J.H. Keeling, *Superficial soft-tissue masses: analysis, diagnosis, and differential considerations*. Radiographics, 2007. **27**(2): p. 509-23.
28. Hermanek, P. and C. Wittekind, *The pathologist and the residual tumor (R) classification*. Pathol Res Pract, 1994. **190**(2): p. 115-23.
29. Coindre, J.M., *Grading of soft tissue sarcomas: review and update*. Arch Pathol Lab Med, 2006. **130**(10): p. 1448-53.
30. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.



31. Maretty-Nielsen, K., N. Aggerholm-Pedersen, A. Safwat, P.H. Jorgensen, B.H. Hansen, S. Baerentzen, A.B. Pedersen, and J. Keller, *Prognostic factors for local recurrence and mortality in adult soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall: a cohort study of 922 consecutive patients*. Acta Orthop, 2014. **85**(3): p. 323-32.
32. Jacobs, A.J., R. Michels, J. Stein, and A.S. Levin, *Improvement in Overall Survival from Extremity Soft Tissue Sarcoma over Twenty Years*. Sarcoma, 2015. **2015**: p. 279601.
33. Rutkowski, P., S. Trepka, K. Ptaszynski, and M. Kolodziejczyk, *Surgery quality and tumor status impact on survival and local control of resectable liposarcomas of extremities or the trunk wall*. Clin Orthop Relat Res, 2013. **471**(3): p. 860-70.
34. Spiro, I.J., A.E. Rosenberg, D. Springfield, and H. Suit, *Combined surgery and radiation therapy for limb preservation in soft tissue sarcoma of the extremity: the Massachusetts General Hospital experience*. Cancer Invest, 1995. **13**(1): p. 86-95.
35. Gortzak, E., A. Azzarelli, J. Buesa, V.H. Bramwell, F. van Coevorden, A.N. van Geel, A. Ezzat, A. Santoro, J.W. Oosterhuis, M. van Glabbeke, A. Kirkpatrick, and J. Verweij, *A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma*. Eur J Cancer, 2001. **37**(9): p. 1096-103.
36. DeLaney, T.F., I.J. Spiro, H.D. Suit, M.C. Gebhardt, F.J. Hornicek, H.J. Mankin, A.L. Rosenberg, D.I. Rosenthal, F. Miryousefi, M. Ancukiewicz, and D.C. Harmon, *Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(4): p. 1117-27.
37. Eilber, F.C., F.R. Eilber, J. Eckardt, G. Rosen, E. Riedel, R.G. Maki, M.F. Brennan, and S. Singer, *The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma*. Ann Surg, 2004. **240**(4): p. 686-95; discussion 695-7.
38. Kaushal, A. and D. Citrin, *The role of radiation therapy in the management of sarcomas*. Surg Clin North Am, 2008. **88**(3): p. 629-46, viii.
39. Le Pechoux, C., P. Pautier, M. Delannes, B.N. Bui, F. Bonichon, S. Bonvalot, A. Chevalier-Place, J.M. Coindre, A. Le Cesne, P. Morice, I. Ray-Coquard, E. Stoeckle, and S. Taieb, *[Clinical practice guidelines: 2006 update of recommendations for the radiotherapeutic management of patients with soft tissue sarcoma (sarcoma of the extremity, uterine sarcoma and retroperitoneal sarcoma)]*. Cancer Radiother, 2006. **10**(4): p. 185-207.
40. Steen, S. and G. Stephenson, *Current treatment of soft tissue sarcoma*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2008. **21**(4): p. 392-6.

41. Kraybill, W.G., J. Harris, I.J. Spiro, D.S. Ettinger, T.F. DeLaney, R.H. Blum, D.R. Lucas, D.C. Harmon, G.D. Letson, and B. Eisenberg, *Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514*. J Clin Oncol, 2006. **24**(4): p. 619-25.
42. Bagaria, S.P., J.B. Ashman, L.C. Daugherty, R.J. Gray, and N. Wasif, *Compliance with National Comprehensive Cancer Network guidelines in the use of radiation therapy for extremity and superficial trunk soft tissue sarcoma in the United States*. J Surg Oncol, 2014. **109**(7): p. 633-8.
43. Kunisada, T., S.Y. Ngan, G. Powell, and P.F. Choong, *Wound complications following pre-operative radiotherapy for soft tissue sarcoma*. Eur J Surg Oncol, 2002. **28**(1): p. 75-9.
44. Tran, Q.N., A.C. Kim, A.R. Gottschalk, W.M. Wara, T.L. Phillips, J. O'Donnell R, V. Weinberg, and D.A. Haas-Kogan, *Clinical outcomes of intraoperative radiation therapy for extremity sarcomas*. Sarcoma, 2006. **2006**(1): p. 91671.
45. Niewald, M., J. Fleckenstein, N. Licht, C. Bleuzen, and C. Ruebe, *Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas--a retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995-2007*. Radiat Oncol, 2009. **4**: p. 32.
46. Felderhof, J.M., C.L. Creutzberg, H. Putter, R.A. Nout, J.V. Bovee, P.D. Dijkstra, H.H. Hartgrink, and C.A. Marijnen, *Long-term clinical outcome of patients with soft tissue sarcomas treated with limb-sparing surgery and postoperative radiotherapy*. Acta Oncol, 2013. **52**(4): p. 745-52.
47. Muhic, A., D. Hovgaard, M. Mork Petersen, S. Daugaard, B. Hojlund Bech, H. Roed, F. Kjaer-Kristoffersen, and S. Aage Engelholm, *Local control and survival in patients with soft tissue sarcomas treated with limb sparing surgery in combination with interstitial brachytherapy and external radiation*. Radiother Oncol, 2008. **88**(3): p. 382-7.
48. Iwai, T., M. Hoshi, J.U.N. Takada, N. Oebisu, M. Aono, M. Takami, M. Ieguchi, and H. Nakamura, *Prognostic factors for elderly patients with primary malignant bone and soft tissue tumors*. Oncology Letters, 2015. **10**(3): p. 1799-1804.
49. Ecker, B.L., M.G. Peters, M.T. McMillan, A.J. Sinnamon, P.J. Zhang, R.R. Kelz, R.E. Roses, J.A. Drebin, D.L. Fraker, and G.C. Karakousis, *Implications of Lymph Node*



- Evaluation in the Management of Resectable Soft Tissue Sarcoma*. Annals of Surgical Oncology, 2016.
50. Neal, R.D., *Do diagnostic delays in cancer matter?* Br J Cancer, 2009. **101 Suppl 2**(Suppl 2): p. S9-s12.
  51. Cata, J.P. and V. Gottumukkala, *Blood Loss and Massive Transfusion in Patients Undergoing Major Oncological Surgery: What Do We Know?* ISRN Anesthesiology, 2012. **2012**: p. 11.
  52. Saddegh, M.K. and H.C. Bauer, *Wound complication in surgery of soft tissue sarcoma. Analysis of 103 consecutive patients managed without adjuvant therapy*. Clin Orthop Relat Res, 1993(289): p. 247-53.
  53. Wortmann, M., I. Alldinger, D. Bockler, A. Ulrich, and A. Hyhlik-Durr, *Vascular reconstruction after retroperitoneal and lower extremity sarcoma resection*. Eur J Surg Oncol, 2016.
  54. Umezawa, H., M. Sakuraba, S. Miyamoto, S. Nagamatsu, S. Kayano, and M. Taji, *Analysis of immediate vascular reconstruction for lower-limb salvage in patients with lower-limb bone and soft-tissue sarcoma*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2013. **66**(5): p. 608-16.
  55. Poultsides, G.A., T.B. Tran, E. Zambrano, L. Janson, D.G. Mohler, M.W. Mell, R.S. Avedian, B.C. Visser, J.T. Lee, K. Ganjoo, E.J. Harris, and J.A. Norton, *Sarcoma Resection With and Without Vascular Reconstruction: A Matched Case-control Study*. Ann Surg, 2015. **262**(4): p. 632-40.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Borhanodin Hosseini Ghahi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeitergebnisse von Weichteilsarkom Resektionen der Extremitäten mit und ohne Gefäßersatz“ selbstständig und ohne nicht offengelegte 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **8. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **9. Danksagung**

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Ingo Melcher, verantwortlicher Sektionsleiter der Sektion Muskuloskeletale Tumorchirurgie des Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie dessen Stellvertreter Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Schaser, welche mir Zugang zu den Patientendaten gewährt und damit diese Arbeit erst ermöglicht haben. Des Weiteren möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sven Märdian für die Unterstützung zur Durchführung dieses Projektes danken sowie meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Schwabe für die Unterstützung in der erfolgreichen Umsetzung.

Zusätzlichen Dank gilt Prof. Dr. med. Marcus Bahra, Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Andreou und Dr. med. Maxim Nebrig für ihre Zeit, um mich in meiner wissenschaftlichen Ausarbeitung zu unterstützen und für jede offene Frage die entscheidende Hilfestellung gaben.

Und ganz besonderen Dank gilt meiner Familie, die immer für mich da ist.