

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

DISSERTATION

**Retrospektive Analyse von Prognosefaktoren,  
muskuloskeletaler Funktion und postoperativer Lebensqualität  
nach Resektion von Weichgewebssarkomen der Extremitäten**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mirko Smolny

aus Gifhorn

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. K.-D. Schaser  
2. Prof. Dr. med. C. Kettelhack  
3. Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Bail

Datum der Promotion: 24.02.2012

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
1.1	Historische Entwicklung und aktueller Wissensstand.....	5
1.2	Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Histopathologie .....	8
1.3	Tumorstaging Muskuloskeletaler Tumoren .....	11
1.3.1	Grading .....	11
1.3.2	Kompartimentbegriff nach Enneking .....	12
1.3.3	Tumorgröße und -Lokalisation .....	13
1.4	Prognosefaktoren.....	13
1.5	Adjuvante Therapieformen.....	14
1.6	Extremitätenfunktion und Lebensqualität .....	15
1.7	Ziele und Fragestellung .....	16
2	Patienten und Methoden.....	17
2.1	Patientenpopulation, Einschlusskriterien und Untersuchungszeitraum .....	17
2.2	Studiendesign .....	17
2.3	Prognosefaktoren.....	18
2.4	Onkologische Zielparameter .....	21
2.5	Evaluationssysteme zur Extremitätenfunktion und Lebensqualität .....	21
2.5.1	MSTS-Enneking Score .....	21
2.5.2	Toronto extremity salvage score (TESS).....	22
2.5.3	Short form-36 (SF-36) .....	23
2.5.4	Quality of Life Questionnaire-C30 (QLQ- C30) .....	24
2.6	Statistische Analyse.....	24
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Patienten- und Tumorcharakteristik .....	26
3.2	Versorgungscharakteristik .....	29
3.3	Follow-up, onkologisches Outcome.....	30
3.3.1	Lokale Tumorkontrolle.....	30
3.3.2	Systemische Tumorkontrolle.....	32
3.3.3	Krankheitsspezifisches Überleben.....	33

3.4	Prognosefaktoren.....	35
3.5	Extremitätenfunktion.....	41
3.6	Lebensqualität.....	43
4	Diskussion.....	46
4.1	Patienten- und Tumorcharakteristik.....	47
4.2	Versorgungscharakteristik.....	51
4.3	Onkologisches Outcome.....	52
4.4	Prognosefaktoren.....	55
4.5	Extremitätenfunktion.....	59
4.6	Lebensqualität.....	62
5	Zusammenfassung.....	64
6	Schriftenverzeichnis.....	66
ANHANG.....		75
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....		76
Abkürzungsverzeichnis.....		77
Lebenslauf.....		79
Danksagung.....		80
Erklärung.....		81

# 1 Einleitung

Weichteilsarkome stellen eine heterogene Gruppe seltener maligner Tumoren mit einem breiten Spektrum histologischer Subtypen dar. Pathogenetisch entstehen Weichgewebssarkome oder synonym maligne Weichteiltumoren aus extraskeletal lokalisiertem mesenchymalen Bindegewebe mit Anteilen neuroektodermaler Genese. Die klinische Erscheinung ist gekennzeichnet durch eine derbe, typischerweise indolente Raumforderung. Bevorzugt betroffen sind die Extremitäten mit 60% gefolgt vom Körperstamm [1,2]. Der klinische Verlauf ist charakterisiert durch ein rasch progredientes Tumorwachstum sowie eine subtypenabhängig ausgeprägte hämatogene, vorwiegend pulmonale Metastasierungstendenz mit hoher Mortalität. Lymphknotenmetastasen treten subtypenabhängig nur in 3,9-5,5% aller Weichgewebssarkome im Erwachsenenalter auf [3]. Aufgrund der histologischen- und tumorbiologischen Heterogenität sowie der häufig ausgeprägten Resistenz gegenüber Bestrahlung und Chemotherapien sind Weichgewebssarkome in der Diagnose, Therapie und Prognose problematisch [4,5].

Trotz Optimierung der radiologischen Bildgebung, chirurgischer Resektionstechniken und multimodaler Therapieansätze verbleiben grundlegende klinische Probleme. Die stadiengerechte Tumorthherapie erfordert vielfach den Einsatz aufwendiger chirurgischer Prozeduren unterstützt durch adjuvante Verfahren. So bleiben ablativ Verfahren, beispielsweise bei stammnaher Tumorfiltration großer Gefäß-Nervenbahnen, trotz einer deutlichen Reduktion der Amputationsrate in ca. 5-10% der Fälle indiziert [6]. Die Therapieindikation muss in individueller Abwägung aller zur Verfügung stehenden rekonstruktiven Verfahren an einem interdisziplinär arbeitenden Zentrum getroffen werden. Einschränkungen der Extremitätenfunktion und Lebensqualität sind therapeutisch nicht in allen Fällen zu umgehen.

## ***1.1 Historische Entwicklung und aktueller Wissensstand***

Die Prägung des Sarkom-Begriffs, entlehnt dem griechischen Wort „Sarcos“ = „fleischiger Auswuchs“, erfolgte im Jahr 1804 durch den britischen Chirurgen John C. Abernathy in einer Veröffentlichung unter dem Titel „Versuche der Klassifikation von Tumoren nach anatomischem Ursprung“. Darin wurden Sarkome allein anhand grober morphologischer Charakteristika von Abszessen, Tuberkelgranulomen und Exostosen aufgrund von Gewebefestigkeit und Blutgehalt unterschieden. Durch Astley Cooper wurde diese Klassifikation

im Jahr 1818 überarbeitet und ergänzt um die Beschreibung des Phänomens des Wiederauftretens tumorähnlicher Gebilde an gleicher oder anderer Körperstelle - so auch an lebenswichtigen inneren Organen. Joseph Recaimer führte 1829 den Metastasen-Begriff ein, unterschied primäre Knochen- und Weichteilläsionen von metastasierten Karzinomen mit sekundärem Knochenbefall. 1829 veröffentlichte Jean Crveilheir sein bemerkenswertes Werk über die pathologische Anatomie mit noch heute gültigen Informationen über Sarkome ohne verfügbares Mikroskop oder radiologische Methoden.

Die erste Beschreibung der Mikroanatomie von Knochentumoren erfolgte durch Herbert Lebert in Zürich. Zahlreiche nachfolgende Publikationen befassten sich mit der Mikrostruktur von Knochen- und Weichteiltumoren. 1867 erschien die erste zusammenfassende Klassifikation von Knochentumoren herausgegeben von dem Begründer der Zellularpathologie Rudolf Virchow [7]. Diese Fortschritte im Verständnis blieben lange Zeit ohne therapeutische Konsequenz für die Patienten. Die Sarkomtherapie war darauf angewiesen, den Tumorprogress beobachtend abzuwarten bis Exzision oder Amputation lediglich palliativen Therapiekonzepten genügen konnten. 1879 befürwortete Samuel W. Gross die frühe Amputation anhand einer vorgelegten Studie über 165 Knochentumoren langer Röhrenknochen ungeachtet einer postoperativen Sterblichkeitsrate von 30%. Extremitätenerhaltende Verfahren führten nach seiner Erfahrung unausweichlich zu lokalen Tumorrezidiven, Metastasenausbildung und zum Tod. Trotz weiterer Fortschritte gelang es nicht, die Überlebensraten wesentlich zu verbessern.

1883 beobachtete William B. Coley am New York Hospital nach akzidentieller Kontamination eines Rundzellsarkoms der Halsregion mit Streptokokken eine spontane Regression. Sieben Jahre später war der Patient lebendig und gesund. Coley begann gezielt Tumoren mit sterilisierten Streptokokken zu inokulieren und so verbreitete sich diese als „Coley's toxin“ bekannt gewordene Methode nach Versorgung diverser Tumoren [8,9]. Auf diese Weise wurde der Grundstein zur Entwicklung heute existierender Tumornekrosefaktoren gelegt.

Einen Meilenstein der Diagnostik in der Medizingeschichte bedeutete Wilhelm K. Röntgens Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895 [10]. Diese fanden rasche Anwendung in der Diagnostik und Therapie von Knochentumoren später auch von Weichteiltumoren. Ernest Codman beschrieb 1909 die diagnostischen Charakteristika der Periostreaktion maligner Tumoren bekannt als Codman-Dreieck [11]. Zudem gründete dieser die erste Tumordatenbank für Knochen- und Weichteiltumoren, in der Informationen gesammelt und über die Therapieempfehlungen verbreitet wurden. Während dieser Zeit wirkte James Ewing am Cornell Medical College New York als Herausgeber eines Lehrbuchs der Pathologie und Erstbeschreiber des nach ihm benannten Tumors. Ewing schrieb 1922: „Der klinische Verlauf, Röntgenbefunde

und das Verhalten unter Röntgen- oder Radiumbestrahlung kann in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose liefern [12,13]. Die Testbiopsie sei gleichzeitig die beste Behandlung eines großen Teils der Knochentumoren. Dennoch blieb die Mortalitätsrate nach Amputation und Bestrahlung unverändert. Die Radiologen Cade und Ferguson brachten ein adjuvantes Bestrahlungsprotokoll zur Vermeidung unnötig verstümmelnder Amputationen heraus [14].

Die Pathologen Jaffé und Lichtenstein erwarben Verdienste um die histologische Tumorklassifikation, die Jaffé in seinem bahnbrechenden Buch unter dem Titel Knochen und Anhangsgebilde herausbrachte [15]. Gestützt auf Untersuchungen u.a. von Bowden und Booher galt die weite Abtragung (wide ablation) mit weitem Sicherheitsabstand unter entsprechendem Funktionsdefizit weiter als bewusst aggressive Standardmethode zum Erreichen einer verbesserten Überlebensprognose [16].

Bereits ab 1940 untersuchten die Chirurgen Phemister und Hatcher mit Virchows Schüler Erdheim in Wien erforderliche Resektionsränder anhand sorgfältig histopathologisch klassifizierter Fälle [17]. Ihre Arbeit führte ein in die extremitätenerhaltende Chirurgie. Durch Rosenberg et al. konnte im Jahr 1982 anhand einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass die mit einer Strahlentherapie kombinierte weite Exzision eines high-grade Sarkoms zwar mit einer höheren Lokalrezidivrate belastet (15% vs. 0% bei Amputation), dies jedoch unter konsequenter Therapienachsorge ohne Einfluss auf die Überlebensprognose ist [18]. Eine historische Übersicht findet sich bei W.F. Enneking [19].

Lange vorbestehende Tumoren kleiner als 5 cm, die nach klinisch-/radiologischer Untersuchung und Ultraschallkontrolle sicher subcutan und damit epifaszial lokalisiert sind, können per Exzisionsbiopsie mit knappem Sicherheitsabstand in toto exzidiert werden. Falls der histopathologische Befund ein Sarkom ergibt, ist anschließend eine weite Nachresektion ohne wesentlichen prognostischen Nachteil möglich [20,21]. Bei subfaszialen Tumorlokalisationen oder Tumorausdehnungen größer als 5 cm ist weiterführenden operativen Maßnahmen heute zwingend ein umfassendes Tumorstaging mit schnittbildgebender Diagnostik (CT/MRT) und bioptischer Probeentnahme voranzustellen. Bei Bestätigung des malignen Tumorverdachts folgt die weite Exzision. Hierbei wird ein Sicherheitsabstand im Gesunden angestrebt, dessen Maß gegenwärtig neu diskutiert wird. Die Empfehlungen variieren gewebeabhängig von 1 cm in der gesamten Zirkumferenz bis 3 cm zur Seite und 2 cm in die Tiefe. Breiter Konsens besteht in der Forderung zur Mitnahme des Zugangsweges für die Inzisionsbiopsie und der Drainageausleitung [6]. Dies ist bereits bei der Therapieplanung zu berücksichtigen. Marginale Sicherheitsabstände oder aggressive Tumoren erfordern den Einsatz adjuvanter Zusatztherapieformen. Unter

multimodaler Therapie sind für einzelne Entitäten lokale Tumorkontrollraten von bis zu 92% über 5 Jahre zu erreichen [6,22].

Das Ziel jeder operativen Tumorthherapie ist die vollständige, stadiengerechte Exzision. Dies setzt das gesamte Repertoire der Wiederherstellungschirurgie zur Rekonstruktion von Weichteilen, Knochen, vaskulären oder nervalen Strukturen gegebenenfalls unter Anwendung von freiem, mikrovaskulärem Gewebettransfer sowie Gefäßersatz und Nerven transplantation voraus [23].

## ***1.2 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Histopathologie***

### **Epidemiologie**

Über die Häufigkeit maligner Weichteiltumoren liegen keine exakten Daten vor. Die Jahresinzidenz maligner Weichgewebstumoren wird auf etwa 2-3 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner geschätzt, mit leichter Dominanz des männlichen Geschlechts 1:1,1 [24,25]. Weltweit machen maligne Weichteiltumoren unter Erwachsenen ca. 0,8-1% aller auftretenden Malignome aus [26,27,28].

Präzise Angaben zur überregionalen Erkrankungsprävalenz sind trotz vielseitiger Bemühungen der jeweiligen universitätszugehörigen Tumorregister nicht verfügbar. Angaben des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden zufolge beträgt die vollstationäre Behandlungszahl mit der Hauptdiagnose bösartiger Neubildungen sonstiger Bindegewebe und anderer Weichteile nach ICD-10: C49 im Jahr 2006 13.892 [29]. Im Jahr 2006 waren in Deutschland mit 2586 rund 1,2% der insgesamt 211.523 registrierten malignombedingten Sterbefälle auf maligne Weichteiltumoren zurückzuführen (ICD-10: C45-C49/C00-C97) [30].

### **Ätiologie**

Die Tumorätiologie maligner Weichteiltumoren ist im Detail weiterhin ungeklärt. Nach einer gängigen Hypothese werden ausgehend von mesenchymalen Stammzellen erworbene Defekte der Zellzyklusregulation angenommen [31,32]. Unterstützt wird diese Annahme durch neuere Befunde, die zeigen, dass immortalisierte mesenchymale Stammzellen in Kultur zur spontanen Transformation in der Lage sind. Im Mausmodell finden sich in diesen Zellen ein Verlust der Kontaktinhibition, mangelnde Oberflächenadhäsion und Hyperproliferation als Transformationsmerkmale. Als genetische Transformationsursache wird eine Apoptoseinhibition z. B. durch Promotorhypermethylierung des zellzyklusregulierenden Gens *DBCCR1*



angenommen [33]. Unter fehlregulierten Zellzyklus- bzw. Apoptosemechanismen kann es in sog. cancer stem cells zur Akkumulation von Mutationen kommen [34,35].

Für oligoklonales Tumorwachstum, Rezidivbildung und Metastasierung erscheint die Existenz ausdifferenzierter Zellen mit einem Dedifferenzierungs- oder Selbst-Regenerationspotential („self-renewal capacity“) und somit Stammzeleigenschaften sinnvoll [36]. Gestützt wird diese These durch eine unter hypoxischen Bedingungen beobachtete stammzellartige Entdifferenzierung von Zellen. Hierfür verantwortlich gemacht wird eine hypoxieinduzierte Genomveränderung aufgrund genetischer Instabilität und klonaler Selektion. Die Folgen sind Therapieresistenz, aggressiveres Tumorwachstum und maligne Progression. Mit *Hif1 $\alpha$* , CA9 und OPN finden sich Hypoxie-assoziierte Gene im Fokus aktueller Forschung [37].

Einige Autoren beschreiben auf Grundlage gendiagnostischer Untersuchungen tumorätiologische und -regulatorische Assoziationen mit einer Überexpression von Cyclin A, -D1, -E sowie Ki-67 [38,39,40]. Ein möglicher Einfluss der zellzyklusregulierenden Gene Survivin, hTERT, HIWI in Weichteilsarkomen wird ebenfalls untersucht. Verantwortliche Mechanismen sind in gleicher Reihenfolge Apoptoseinhibition, Telomerase-Regulation und posttranskriptionelle Geninaktivierung durch RNA-Bindung [41,42,43]. In Einzelfällen wird eine Tumorrhäufung nach perkutaner Strahlentherapie beziehungsweise durch Umweltfaktoren in Form einer Asbest-Exposition beschrieben. Neben anderen Tumoren werden Weichgewebssarkome gehäuft bei hereditären p53-Tumorsuppressorgenmutationen (Li-Fraumeni-Syndrom), tuberöser Sklerose, intestinaler familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), Gardner-Syndrom und Neurofibromatose Typ I (von Recklinghausen) gefunden [4].

### **Pathogenese**

Ihren onkogenetischen Ursprung nehmen Weichteiltumoren von extraskeletal lokalisierten, mesenchymalen Bindegewebszellen mit Anteilen neuroektodermaler Genese. Definitionsgemäß sind das ebenfalls aus dem embryonalen Mesenchym entspringende skeletale Binde- und Stützgewebe sowie das retikuloendotheliale System (RES) und das Bindegewebsstroma parenchymatöser Organe für die Entwicklung von Weichteilsarkomen auszuschließen. Der mesenchymale Gewebeerprung mit kennzeichnender Pluripotenz gibt angesichts der vielfältigen Differenzierungsformen von Bindegewebszellen (Fibrozyten, Fibroblasten, Synovialzellen) eine Erklärung für die außerordentliche Heterogenität der resultierenden Dedifferenzierungsformen. Insbesondere im Vergleich zu den relativ homogenen Knochentumoren, ausgehend von monomorphen Osteoblasten mit daraus hervorgehenden Osteozyten und Osteoklasten, wird dieser Unterschied anschaulich deutlich.

Da der Tumor bis zu einer gewissen Konglomeratgröße im gesamten Querschnitt expandiert, wächst dieser im Tumorkern schneller, als er an der Oberfläche angrenzendes Gewebe infiltriert oder verdrängt. Durch Dehnung des angrenzenden Gewebes führt dies an der Tumorgrenzfläche zu der Ausbildung einer Pseudokapsel (Pseudomembran), gerade auch bei hochmalignen, schnell wachsenden Tumoren. Bindegewebige Tumorkapseln sind allgemein ein Charakteristikum benignen Tumoren. Hier ist die Pseudokapsel des Tumors kein tumoreigenes Produkt, sondern besteht aus überdehntem bzw. komprimiertem Nachbargewebe. Hierdurch wird in der Schnittbildgebung wie auch intraoperativ eine makroskopisch scheinbar definierte Abgrenzung des Tumors vorgetäuscht, welche den nicht weiter spezialisierten Operateur zur einfachen Enukleation des Tumors verleiten kann.

### **Histopathologie**

Die histopathologische Typisierung erfolgt nach morphologischen Differenzierungsmerkmalen des jeweils vorherrschenden Zelltyps. Unter den mehr als 150 bekannten Formen von Weichteiltumoren sind nach WHO-Kriterien mindestens 15 maligne Subtypen klassifizierbar [44,45]. Zur Klassifikation werden international verschiedene Beurteilungskriterien angewendet. Im europäischen Raum hat sich die Einteilung nach Coindre, Trojani et al. aus dem Jahr 1986 durchgesetzt [46]. Kardinalkriterien sind das Grading, die histopathologische Subtypisierung und die mitotische Aktivität. Nach Differenzierungsgrad werden drei Grade 1-3 unterschieden, wobei Grad 3 als hochmaligne eingestuft wird. Die korrekte histopathologische Typisierung ist von zentraler Bedeutung für die Therapie. So profitieren einige Sarkomsubtypen deutlich von neoadjuvanten Maßnahmen, wie der primitive neuroektodermale Tumor oder das extraskeletale Ewing-Sarkom [47]. Einzelnen Weichteilsarkomentitäten können nach Hunt et al. bestimmte Metastasierungstendenzen von niedrig, intermediär bis hoch zugeordnet werden [48].

Weitere Kriterien sind Nekroseanteil, Zell-Matrix-Relation, zentrale Einblutung, Kalzifikation, begleitende Entzündungsreaktion und das infiltrative bzw. expansive Wachstumsverhalten. Aufgrund der erwähnten Vielfalt mesodermaler Differenzierungsmuster erweist sich eine exakte histopathologische Typisierung in vielen Fällen als problematisch. Dies betrifft insbesondere Tumoren, die verschiedenartig differenzierte Tumoranteile aufweisen. Zudem wirken sich adjuvante Radio-/Chemotherapien im Falle späterer Nachoperationen als zusätzliche Erschwernis für die pathologische Diagnostik aus [49]. Referenzpathologische Untersuchungen durch Prof. Dr. D. Katenkamp vom Institut für Pathologie der Friedrich-Schiller Universität Jena, Referenzzentrum für Weichgewebstumoren, spielen eine wichtige Rolle bei der Validierung der Tumordiagnose [50,51].

Daneben werden heute zunehmend molekularbiologische Translokationsnachweise zur Diagnosesicherung genutzt. Am Beispiel des Synovialzellsarkoms mit regelmäßig nachweisbarer Chromosomentranslokation  $t(X;18;p11;q11)$  lassen sich spezifische Fusionsgene SYT-SSX1 und SYT-SSX2 unterscheiden, deren Genprodukt-Sequenz mutmaßlich um 13 Aminosäuren differiert. Retrospektiv nachgewiesen werden konnte eine beeinträchtigte Prognose für die unspezifische SYT-Translokation  $t(X; 18;q11)$  [52,53]. Zusätzlich kommen in zunehmendem Maße Elektronenmikroskopie und immunhistochemische Nachweisverfahren verschiedener Oberflächen-Clusterproteine (CD) zum Einsatz. Dieser Aufwand empfiehlt sich in Anbetracht der Tatsache, dass Diagnose sowie Grading und Ausbreitungsstadium zusammengefasst im Tumorstaging entscheidenden Einfluss auf Therapie und Prognose haben.

### **1.3 Tumorstaging Muskuloskeletaler Tumoren**

Bis zum definitiven Ausschluss eines malignen Geschehens hat eine konsequente Stuserhebung mit Primärtumorlokalisierung und schnittbildgebender Ausbreitungsdiagnostik höchste Priorität. Zur Klassifikation und Wertung klinischer und apparativer Befunde liegen unterschiedliche Systeme vor. Nach der im Jahr 1997 von der internationalen Union zur Tumorthherapie (UICC) vereinheitlichten TNM-Klassifikation wird in 4 Tumorstadien unterschieden. Das Tumorgrading (G1-G3) bestimmt grob die Stadien I-III. Im Stadium IV liegen Tumoren mit Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen vor. Nach maximaler Ausdehnung werden Tumoren  $T1 < 5\text{cm}$  vs.  $T2 > 5\text{cm}$  unterschieden. Die oberflächliche (epifasziale) vs. tiefe (subfasziale) Tumorlokalisierung beschreibt das Suffix „a“ bzw. „b“ [54,55].

Enneking kritisierte an dieser für Osteo- und Weichgewebssarkome gleichermaßen gültigen Einteilung die ungenügende Repräsentanz sarkomspezifischer Charakteristika, da z. B. der Lymphknotenstatus wegen der Seltenheit von Lymphknotenmetastasen klinisch irrelevant sei [56]. Aus dem Vergleich des prognostischen Wertes der UICC-Klassifikation folgte für Enneking der Schluss einer ausreichenden Unterscheidung in niedrig- und hochmaligne Prozesse bei zweitrangig bedeutsamer Tumorgröße. Die drei maßgeblichen Parameter zur Tumorstadieneinteilung nach Ennekings klassischem „surgical staging“ aus dem Jahr 1980 sind Tumorgrading, Kompartimentbezug und Metastasenstatus [57].

#### **1.3.1 Grading**

Das histologische Grading basiert auf der Tumordifferenzierung, zellulärer Atypie, Mitoserate und dem Nekroseanteil. Es richtet sich nach dem niedrigsten Differenzierungsgrad im

Tumorgewebe, auch wenn diese Bereiche nur fokal ausgebildet sind, wie es oft bei Weichgewebstumoren gefunden wird [58]. Vom chirurgisch-therapeutischen Standpunkt aus können Weichteilsarkome jeder Histologie nach Enneking in zwei Grade eingeteilt werden: low-grade (G1/G2) und high-grade (G3) [57]. Während die Mehrheit der low-grade Läsionen mit gewebeerhaltenden Prozeduren therapeutisch beherrscht werden kann, erfordert die Versorgung von high-grade Läsionen radikalere Verfahren zur lokalen Tumorkontrolle. Histologisch sind low-grade Tumoren (G1/G2) mäßig differenziert, weisen geringe Mitoseraten, mäßige Zellatypien und ein geringgradig infiltratives Wachstum auf. High-Grade Läsionen (G3) sind charakterisiert durch geringe Differenzierung, ein hohes Zell/Matrix-Verhältnis, eine hohe Mitoserate, Nekrosen und gewebeinfiltratives Wachstum. Das klinische Auftreten zeichnet sich aus durch ausgeprägte Neovaskularisation, eine hohe tumorbiologische Aktivität mit rascher Proliferation sowie eine höhere Metastaseninzidenz [59]. Häufig findet sich eine weitgehende Übereinstimmung klinisch-chirurgischer, radiologischer und histologischer Kennzeichen.

### 1.3.2 Kompartimentbegriff nach Enneking

Anatomische Kompartimente werden nach dem durch W.F. Enneking im Jahr 1980 eingeführten Begriff als abgeschlossene Bindegewebsräume definiert, begrenzt durch natürliche Gewebsbarrieren. Im Weichteilgewebe bestehen derartige Grenzstrukturen aus Fasziosepten sowie Sehnen- und Muskelansätzen. Diese hemmen die Tumorausbreitung mechanisch. Im Gegensatz dazu ermöglichen Faszienzwischenräume und lediglich durch lose, flächenhafte Gewebe begrenzte Ebenen eine ungehinderte Tumorausbreitung. Läsionen, welche außerhalb geschlossener Bindegewebsräume in der Fossa poplitea, Fossa axillaris, der Regio inguinalis oder am distalen Unterarm entstehen oder in diese eindringen, gelten per definitionem als extrakompartimental lokalisiert. Das wachstumsbedingte Überschreiten des Ursprungskompartiments bezeichnet Enneking als intra-/ extrakompartimentale Konversion.

Bei tumorfreien anatomischen Grenzstrukturen (Muskelfaszien, Sehnenaponeurosen, Perineurium, Adventitia großer Gefäße) ist eine Verringerung des Sicherheitsabstandes im Gesunden unter Mitnahme dieser Hüllfaszien möglich [57]. Zur Sicherung der lokalen Tumorkontrolle werden gewebeerhaltende Resektionstechniken bei hochmalignen und ausgedehnten niedrigmalignen Sarkomen, Rezidivfällen sowie nach Resektionen mit geringen Sicherheitsabständen durch adjuvante Therapieformen unterstützt [18].

Die sog. Kompartimentresektion bedeutet die Entfernung der gesamten Muskelgruppe vom Ursprung bis zum Ansatz und rechtfertigt ihre verstümmelnde Radikalität durch das häufige Auftreten von Satellitenmetastasen bei Knochentumoren. Aufgrund schwerer funktioneller

Defizite ohne entscheidenden Vorteil für das Gesamtüberleben kommt die klassische Kompartimentresektion für Weichteilsarkome heute nur noch bei sehr ausgedehnten Befunden zum Einsatz [6].

### **1.3.3 Tumorgröße und -Lokalisation**

In den meisten Fällen führt eine vom Patienten selbst beobachtete größenprogrediente, indolente Schwellung zur erstmaligen Konsultation des Arztes. Gelegentlich wird eine angebliche Koinzidenz zu Bagateltraumen fehlinterpretiert. Tief (subfaszial) gelegene Tumoren an typischer Lokalisation innerhalb der Adduktorenloge des proximalen Oberschenkels verursachen selten frühzeitige Beschwerden. Anhaltende, therapieresistente Schwellungszustände, die länger als vier Wochen bestehen, sollten Anlass zu weiterer Diagnostik bieten. Nach UICC-Kriterien wird die maximale Tumorausdehnung in zwei Kategorien größer versus kleiner als 5 cm unterschieden [60]. Oberflächliche und tiefe Tumorlokalisationen werden nach topografischem Bezug zur oberflächlichen Faszie in oberflächlich- und tief lokalisierte Prozesse differenziert.

Primäre Sarkome können prinzipiell aus jedem Weichteilgewebe des menschlichen Körpers entstehen. 60% der Weichteilsarkome des Erwachsenen treten an den Extremitäten in Erscheinung. Zu 15% sind die oberen- und zu 45% die unteren Extremitäten betroffen gefolgt von 30% am Körperstamm und der Kopf-Hals-Region mit 10% [61].

## **1.4 Prognosefaktoren**

Die drei Kernelemente der Tumorthherapie bestanden immer in Diagnose, Prognoseeinschätzung und Therapie. Vor der Entwicklung apparativer Diagnoseverfahren stand das Ergebnis der körperlichen Untersuchung im Zentrum der Diagnostik und empirischen Prognoseeinschätzung. Nach sorgfältiger Dokumentation zahlreicher Behandlungsverläufe konnten Prognosefaktoren retrospektiv erhoben werden. Trotz konsekutiver Folgerungen zur therapeutischen Anwendung prognostischer Information bleiben Vorhersagen, beispielsweise zum Ansprechen auf Zusatztherapiemaßnahmen, Ziel der weiteren Therapieentwicklung und -Optimierung [62,63].

Als prognostische Faktoren lassen sich das histologische Tumorgrading, die intra-/extrakompartimentale Tumorumlage sowie der Metastasenstatus zusammenfassen. Positive Resektionsränder sind als negativer Faktor ebenfalls von großer Bedeutung für die Prognose der Patienten. Weitere Faktoren mit nachgewiesenem Einfluss auf die Überlebenszeit sind die tiefe (subfasziale) Tumorlokalisation, die maximale Tumorausdehnung größer als 5 cm und der Rezidivstatus [57].

## 1.5 Adjuvante Therapieformen

### Strahlentherapie

Seit 1982 durch Rosenberg et al. eine der Amputation vergleichbare lokale Tumorkontrollrate nach extremitätenerhaltender Resektion mit adjuvanter Radiatio von 95% gezeigt werden konnte, gilt die adjuvante Radiotherapie als Zusatztherapie zur chirurgisch weiten Resektion als etabliert [18]. Eine Verbesserung der Überlebensprognose durch adjuvante Strahlentherapie ist hingegen nicht sicher belegt [64]. Im multimodalen Therapiekonzept kommen Strahlentherapien nach ausgedehnten Tumoren > 5 cm, high-grade Sarkomen sowie knappen R0-Resektionen und Tumorrezidiven zur Anwendung. Als Sicherheitsabstand hat sich in vielen Studien 1 cm im Gesunden gewebeabhängig als suffizient herausgestellt. Im Falle angrenzender Gewebsbarrieren in Form von Faszien oder Bindegewebssepten haben sich auch geringere Abstände unterstützt durch adjuvante Radiatio als onkologisch suffizient erwiesen [65].

Adjuvante Strahlentherapien sollten mit der besten verfügbaren Technik fraktioniert zu 1,8 bis 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50-60 Gy verabreicht werden. Erforderlichenfalls sind Boosts bis zu 66 Gy möglich [66]. Bei adjuvanter Bestrahlung erstreckt sich das Strahlenfeld auf das gesamte operativ eröffnete Tumorbett mit Sicherheitsabstand. Neoadjuvante Strahlentherapien erlauben durch enger fokussierbare Bestrahlung des Tumorgewebes mit engerem Sicherheitsabstand bei vergleichbarer Effektivdosis ein kleineres Strahlenfeld. Fraglich verminderter intraoperativer Tumorzell dissemination sowie einem infolge reduzierter Tumormasse geringgradig verringerten Operationsumfang stehen nach neoadjuvanter Strahlentherapie teils erhebliche postoperative Wundheilungsstörungen oder Strahlenfibrosen gegenüber [64,67]. Der Modus der Strahlentherapieanwendung befindet sich aus den genannten Gründen in aktueller Diskussion und sollte in interdisziplinären Tumorkonferenzen festgelegt werden. Intraoperative Strahlentherapien (IORT) und Brachytherapien sind Optionen in ausgewählten Fällen und werden gegenwärtig in Studien erprobt [68].

### Chemotherapie

Mehrere Studien haben gezeigt, dass adjuvante Polychemotherapien das Auftreten lokaler Rezidive oder von Metastasen für Hochrisikopatienten vermindern oder zumindest verzögern. Eine Metaanalyse berichtet einen begrenzten Überlebensvorteil [69,70]. Bei uneinheitlicher Studienlage ist die Chemotherapie bislang nicht als Standardtherapieverfahren in der Behandlung solitärer Weichteilsarkome anerkannt. Ausnahmen sind das extraskeletale Ewing-Sarkom sowie das Rhabdomyosarkom. Für diese Subtypen kann die Einbeziehung

neoadjuvanter- bzw. adjuvanter Chemotherapie in die chirurgische Therapie das Lokalrezidivrisiko senken und das tumorfreie Überleben verlängern [71].

Nach R1-/R2-Resektionen sind Revisionsoperationen unter Mitnahme des Zugangsweges der Primäroperation verpflichtend. Multimodale Therapieoptionen sollten in das Behandlungskonzept miteinbezogen werden. Im Falle nicht resektabler Tumoren oder in eindeutig ablativen Situationen sollten Chemotherapien und/oder Radiotherapien erwogen werden. Als weitere Optionen stehen die hypertherme Extremitätenperfusion mit Tumor Nekrose Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) + Melphalan oder regionale Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie zur Verfügung [72,73].

Die Behandlung von Lymphknotenmetastasen erfordert die chirurgische Kontrolle durch weite Exzision mit adjuvanter Radio-/ Chemotherapie nach Sensitivität des vorliegenden Subtyps.

Fern- oder Lungenmetastasen werden zum Erreichen eines stabilen Stadiums der Tumorentwicklung nach primärer Remission (stabile state) standardmäßig mittels Chemotherapie behandelt. Im stabilen Krankheitsstadium kann eine viszeralchirurgische R0-Resektion solitärer oder fokaler Lungenmetastasen per Thorakotomie erwogen werden. Patienten mit inoperabler Metastasierung haben eine schlechte Prognose und werden bevorzugt mit systemischer Polychemotherapie behandelt.

Das Standard-Schema der Chemotherapie von Weichteilsarkomen basiert auf Anthracyclinen als first-line Behandlung. Doxorubicin plus Iphosphamid wird als Kombinationschemotherapie gegeben, wenn die Tumorantwort vielversprechend und der Patient in gutem Allgemeinzustand ist. Dacarbazin kann dem Regime optional hinzugefügt werden [74]. Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, können mit Iphosphamid behandelt werden. Eine Hoch-Dosis-Gabe von Iphosphamid ist eine Option auch für Patienten, die bereits eine Standarddosis Iphosphamid erhalten haben [75,76]. Trabectedin ist eine second-line Alternative, welche sich speziell für Leiomyosarkome und Liposarkome als effektiv erwiesen hat [77].

Bei der Therapieentscheidung sind neben den Tumorspezifika Allgemeinzustand, Nebenerkrankungen und Lebensalter des Patienten interdisziplinär zu berücksichtigen [66].

## **1.6 Extremitätenfunktion und Lebensqualität**

Seit Jahrzehnten werden Analysen des krankheitsspezifischen Überlebens nach maligner Tumorerkrankung durchgeführt. Dagegen gilt der resultierenden Extremitätenfunktion und Lebensqualität der Betroffenen erst seit einigen Jahren zunehmende Beachtung. Im Rahmen eines Symposiums der Gesellschaft für Muskuloskeletale Tumorchirurgie (MSTS) wurde 1981

die Erfordernis eines geeigneten Evaluationssystems zur Extremitätenfunktion festgestellt. Nachfolgend waren Onkologen und Tumorchirurgen federführend an der Einführung von Beurteilungssystemen zur Extremitätenfunktion und Lebensqualität in die klinische Praxis beteiligt [75,78]. Weitere Schritte folgten nachdem die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2001 die internationale Klassifikation von Funktion, Behinderung und Gesundheit (ICF) als konzeptionellen Rahmen zur Entwicklung und Anpassung weiterer Evaluationssysteme herausgab [79]. Untersuchungen zur Lebensqualität und psychischen Konsequenzen werden mit der steigenden Anzahl von Langzeit-Therapieüberlebenden heute in zunehmendem Maße interessanter.

### ***1.7 Ziele und Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand neben einer retrospektiven Analyse von Behandlungsverläufen nach Resektion maligner Weichteilsarkome der Extremitäten in der Ermittlung prognostisch relevanter Faktoren in uni- und multivariaten Tests. Im Einzelnen sollten das rezidiv- und metastasenfrem Überleben sowie das krankheitsspezifische Gesamtüberleben mittels kumulativer Analysen nach Kaplan-Meier analysiert werden. Ein weiterer Schwerpunkt bestand in der Evaluation postoperativer Extremitätenfunktion und Lebensqualität lebender Patienten anhand etablierter Evaluationssysteme (Scores). Dabei sollten übergreifende Lebensqualitätsscores (SF-36, EORTC QLQ C30) sowie spezielle Scores zur Beurteilung der Extremitätenfunktion (MSTS, TESS) zum Einsatz kommen. Die Patientenangaben wurden im Vergleich zu Referenzwerten analysiert.

Die vorliegende klinisch-retrospektive Analyse wurde mit dem Ziel unternommen, eigene Behandlungsergebnisse nach Resektion von Weichteilsarkomen unter dem Aspekt des Funktionserhalts sowie der resultierenden Lebensqualität zu erfassen und prognostisch relevante Faktoren für das Gesamtüberleben statistisch zu beurteilen.



## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 *Patientenpopulation, Einschlusskriterien und Untersuchungszeitraum*

Eingeschlossen wurden 138 erwachsene Patienten, bei denen während der Jahre 1993 bis 2005 ein Extremitäten-Weichteilsarkom im Centrum für muskuloskeletale Tumorchirurgie der Berliner Universitätsmedizin Charité am Campus Virchow-Klinikum gesichert und reseziert wurde. Nach umfassendem Tumorstaging erfolgte die Behandlung gemäß eines individuell festgelegten Behandlungsplans. Die Patienten erfüllten folgende Einschlusskriterien:

1. Patientenalter > 18 Jahre
2. Weichteilsarkome der Extremitäten einschließlich -Rezidive
3. Postoperative Mindestbeobachtungszeit 6 Monate

Ausgeschlossen wurden jüngere Patienten sowie sonstige Sarkome des Stammes, Retroperitoneums und Beckens. Die Datenerhebung mit klinischer Nachuntersuchung und Patientenbefragung erfolgte ab dem Monat Juli 2004 bis Dezember 2005.

### 2.2 *Studiendesign*

Bei der vorliegenden Kohortenstudie handelt es sich um eine retrospektive Verlaufsanalyse nach Resektion von Weichgewebssarkomen der Extremitäten nach der Kaplan-Meier-Methode mit statistischer Erhebung von Prognosefaktoren. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Evaluation muskuloskeletaler Funktion und postoperativer Lebensqualität anhand etablierter Evaluationssysteme.

Nach schriftlicher Kontaktaufnahme über den Hausarzt wurden alle lebenden Patienten zur klinischen Nachuntersuchung in die Poliklinikambulanz des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie an der Charité einbestellt. Vor dem Hintergrund des dokumentierten onkochirurgischen Behandlungsverlaufs wurde hier eine klinische Nachkontrolle durchgeführt. Nach einleitender Erläuterung wurden die Patienten anschließend um Selbsteinschätzung ihrer postoperativen Funktion und Lebensqualität anhand etablierter Scores gebeten. In enger Abstimmung mit dem Sektionsleiter für Muskuloskeletale Tumorchirurgie bzw. dessen

Stellvertreter erfolgte dann die genaue klinische Kontrolle einschließlich der Veranlassung von Restaging-Maßnahmen sowie der Dokumentation des aktuellen onkologischen Status (MRT-/CT-lokal/ -Thorax/ -Abdomen/ Szintigraphie).

Nach Verläufen mit Todesfolge wurden behandelnde Hausärzte, Onkologen, in Ausnahmefällen auch direkte Angehörige um Informationen und Hinweise gebeten. Hieraus ergaben sich weitere Angaben zum onkologischen Verlauf, Nebendiagnosen und Todesursachen. Zur Informationssicherung erfolgte ein wiederholter Datenabgleich mit dem Tumorregister der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Trotz intensiver Bemühungen einschließlich Melderegisterabfrage blieben zwei Patienten unerreicht und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Drei Patienten lehnten das Angebot zur Nachuntersuchung und einer Befragung ab. Die Verlaufsdatenerhebung führte im Ergebnis zu 138 validen Weichteilsarkompatienten. 72 Evaluationsfragebögen wurden vollständig bearbeitet.

### **2.3 Prognosefaktoren**

#### **Patientenalter und -Geschlecht**

Statistisch analysiert wurden mögliche Einflüsse des Patientenalters und -Geschlechtes auf die lokale Tumorkontrolle sowie die Gesamtüberlebenszeit. Hierzu wurden vergleichbaren Untersuchungen entsprechend zwei Altersgruppen  $\leq 50$  versus  $> 50$  Lebensjahre untersucht.

#### **Histologischer Subtyp und Grading**

Weichteilsarkome werden im europäischen Sprachraum gemäß der Einteilung nach Coindre und Trojani aus dem Jahr 1986 histopathologisch in 15 Subtypen klassifiziert [44,58]. Der Entdifferenzierungsgrad der Tumorzellen angegeben als Grading wurde in hochdifferenziert G1, mäßig differenziert G2 und gering differenziert G3 unterschieden. Je weiter Tumorzellen durch Entdifferenzierung von ihrem Zielgewebe entarten, desto höher ist neben der Proliferationsrate auch deren malignes Potenzial einzuschätzen.

#### **Kompartimentbezug**

Dem Kompartimentbegriff nach W.F. Enneking folgend wurde nach dem Bezug des Tumorprozesses zu abgeschlossenen Fasziengewebsräumen in intrakompartimentale- und extrakompartimentale Tumorlokalisationen unterschieden [56]. Bei primär extrakompartimentalem Tumorsitz (z. B. Axillasarkom) bzw. infiltrativem oder penetrierendem

Überschreiten der umgebenden Faszie handelt es sich definitionsgemäß um einen extrakompartimental gelegenen Tumor.

### **Tumorlokalisation**

Nach Bezug zur oberflächlichen Faszie wurde nach oberflächlicher- (epifaszialer) bzw. tiefer (subfaszialer) Tumorage unterschieden. Nach UICC bezeichnet das Suffix „a“ einen oberflächlich- und „b“ einen tief lokalisierten Tumor. Angemerkt sei definitionsgemäß: ein oberflächlich lokalisierter Tumor ist vollständig oberhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert und infiltriert diese nicht. Ein tiefer Tumor ist entweder oberhalb der Faszie mit Infiltration der Faszie oder ausschließlich unterhalb der oberflächlichen Faszie lokalisiert [54,60].

Die anatomischen Tumorlokalisationen wurden in vier Gruppen zusammengefasst: Obere- und untere Extremität mit abhängigen Partien Hand bzw. Fuß wurden jeweils in proximal und distale Abschnitte unterteilt.

### **Tumorausdehnung**

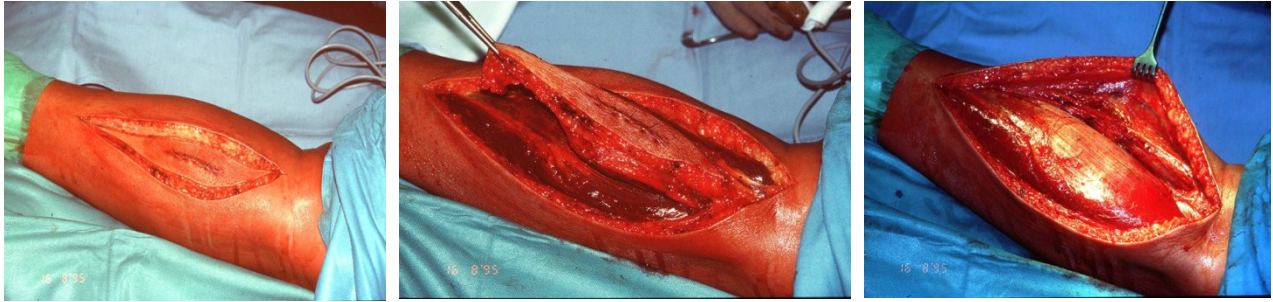
Die Tumorgröße wurde definiert nach der maximalen Ausdehnung des Tumorpräparates in der pathologischen Untersuchung. Primärtumoren wurden analog zum TMN-Staging System der UICC unterschieden in T1 < 5 cm bzw. T2 > 5 cm maximaler Tumorgröße [54].

### **Präsentationsstatus**

Eine einzelne Geschwulst mit histologisch gesicherter Tumordiagnose gilt bei Erstbehandlung ohne Voroperation und Sekundärmanifestation als solitärer Primärtumor. Eingeschlossen wurden auswärtig fachgerecht durchgeführte Probeentnahmen. Von diesen unterschieden wurden Residualtumoren, Lokalrezidive und primär synchron metastasierte Tumoren. In der Untersuchung wurden solitäre Primärtumoren und Residualtumoren < 6 Wochen nach auswärtiger Voroperation und definitiver Versorgung in unserem Zentrum für muskuloskeletale Chirurgie zusammengefasst. Daneben werden Tumorrezidive > 6 Wochen nach auswärtiger Voroperation und synchrone Metastasen separat betrachtet und aufgeführt.

### **Resektionsstatus**

Alle resezierten Präparate wurden nach Aufbereitung mit Bestimmung der Resektionsgrenzen histopathologisch analysiert (Abb. 1). Diese werden nach geltenden Kriterien der Internationalen Union zur Tumorthherapie (UICC) unterschieden in R2 bei makroskopisch erkennbarem Tumorgewebe, R1 bei mikroskopischem Tumornachweis und R0 ohne Tumornachweis [80].



1.a)

b)

c)

**Abb. 1. a), b), c) Liposarkomresektion am rechten Unterschenkel**

Eine korrekt durchgeführte Inzisionsbiopsie mit längs/longitudinal verlaufender Schnittführung 1.a) erlaubt eine definitive weite Resektion ohne unnötige Weichteildefekte 1.b),c).

**Lokale-/ systemische Tumorkontrolle**

Das Lokalrezidiv ist klinisch charakterisiert durch einen knotigen Tumor oder eine Serie von Knoten, welche im Bereich der Resektionsnarbe bzw. im selben ursprünglichen Kompartiment entstehen. Bei Auftreten innerhalb eines Zeitraums von 4-6 Wochen nach Resektion ist die Bezeichnung Residualtumor üblich. Diese proliferieren aus mikroskopischen- bzw. makroskopischen Tumorresiduen (resistere = lat. zurückbleiben).

Hämato gene oder lymphogene Tumorzellabsiedlungen werden als Metastasen bezeichnet. Nach zugrundeliegendem Metastasierungs weg wird in Fernmetastasen und regionäre Lymphknotenmetastasen unterschieden. Weichteilsarkome bilden vorwiegend pulmonale Fernmetastasen aus. Für Synovialzellsarkome, Epitheloide Sarkome sowie Alveolarzellsarkome sind regionäre Lymphknotenmetastasen typische Merkmale. Insgesamt stellen Lymphknotenmetastasen für Weichgewebstumoren eher eine Rarität dar. Nach Enneking folgt sowohl für Lymphknoten- als auch für Fernmetastasen (L1/M1) die Einstufung in die Hochrisikogruppe Stage III - unabhängig von Grading oder Tumorausdehnung [57].

**Zusatztherapien**

Adjuvante Radio-/Chemotherapien wurden in der regelmäßigen Tumorkonferenz unter Beteiligung aller onkologischen Fachdisziplinen als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts diskutiert. Untersucht wurden statistische Effekte nach Applikation adjuvanter Radio- bzw. Chemotherapien.

## **2.4 Onkologische Zielparameter**

Im Rahmen der Sensitivität der vorgenannten Untersuchungsmethoden galt der Patient nach Tumorresektion ohne Ereigniseintritt bis zum letzten dokumentierten Untersuchungsdatum als tumorfrei.

Die krankheitsspezifische Überlebensdauer wurde ermittelt ab dem Datum der definitiven chirurgischen Versorgung bis zum festgesetzten Beobachtungsende am 31.12.2005. Tumorbedingte Sterbefälle wurden als Endpunkt des krankheitsspezifischen Überlebens gewertet. Sterbefälle aus sonstiger, nicht-tumorbedingter Ursache wurden als zensiertes Ereignis betrachtet und entsprechend statistisch gewertet.

Analog bestimmt und ausgewertet wurde das rezidiv- bzw. metastasenfreie Intervall ab dem Datum der operativen Versorgung bis zur Diagnose der betreffenden Sekundärmanifestation als statistischem Zielereignis bzw. bis zum festgelegten Beobachtungsende.

## **2.5 Evaluationssysteme zur Extremitätenfunktion und Lebensqualität**

Funktionelle Beeinträchtigungen wurden anhand des MSTS-Enneking-Funktionsscores [81] und des Toronto extremity Salvage Scores (TESS) [82] evaluiert. Die Erhebung zur resultierenden Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des Short Form 36 (SF-36) sowie des Quality of Life Questionnaire der Europäischen Gesellschaft für Tumordiagnostik und Therapie (EORTC QLQ C-30) ebenfalls anhand etablierter Evaluationssysteme [83,84]. Zur Einführung sowie zum besseren Verständnis für den Patienten wurden schriftliche Bearbeitungshinweise mündlich erläutert, wobei ausdrücklich um gewissenhafte, wahrheitsgemäße Beantwortung gebeten wurde.

### **2.5.1 MSTS-Enneking Score**

Die Erfordernis eines standardisierten Systems zum Zweck der Wiedergabe und des Vergleichs von Behandlungsergebnissen nach Versorgung muskuloskeletaler Tumoren wurde während des ersten Symposiums zur Ergebnisvalidierung der Extremitätenversorgung (ISOLS) im Jahr 1981 erkannt und grundsätzlich festgestellt. Während der folgenden vier in zweijährigem Abstand folgenden Symposien bestärkt, wurde von der Gesellschaft für muskuloskeletale Tumorchirurgie (MSTS) ein Konzept im Rahmen eines umfangreichen Feldversuches getestet und angepasst. Es umfasst sechs ordinal skalierte Werte von 0 bis 5 mit einem Maximalwert von 30 dimensionslosen Einheiten. Die Kategorien Schmerz, Funktionsfähigkeit und emotionale Akzeptanz werden gleichermaßen für die obere- und untere Extremität evaluiert. Die Fähigkeit

zum Anheben von Gegenständen, Fingergeschicklichkeit und Arm-/Handhebung wurden für die obere Extremität sowie entsprechend der Angewiesenheitsgrad auf Gehhilfen, die maximale Gehstrecke und das Gangbild für die untere Extremität erhoben. Als weiterer Bestandteil kommt eine analoge Skala zur Patientenzufriedenheit hinzu. Zum Wertevergleich wurde ein prozentualer Gesamtwert ermittelt.

Das System wurde in Feldstudien an 220 Patienten mit einer niedrigen Variabilität zwischen den verschiedenen Untersuchern getestet. Nach guter Akzeptanz durch die Untersuchungsteilnehmer wurde es zur Anwendung durch die Gesellschaft für Muskuloskeletale Tumorchirurgie (MSTS) empfohlen [81].

### **2.5.2 Toronto extremity salvage score (TESS)**

Die bis 1996 existierenden Messinstrumente zur Evaluation des Gesundheitszustandes bildeten aus der Sicht der Autoren Davis, Wright, Williams et al. nicht ausreichend spezifisch die postoperative Extremitätenfunktion ab. So wurde nach umfangreichen Entwicklungsstudien zur Item-Selektion, Reduktion, Reliabilität, Validität und Sensitivität der Toronto Extremity Salvage Score (TESS) entwickelt [82].

Zur TESS-Entwicklung wurden 76 Patienten für die obere- und 83 für die untere Extremität randomisiert ausgewählt und angeschrieben. Die teilnehmenden Patienten gewichteten Ausmaß und Bedeutung ihrer körperlichen Einschränkungen in Bezug auf ihre alltäglichen Verrichtungen. Die Antwortoptionen beinhalteten eine als „nicht-relevant“-bezeichnete Kategorie und eine unbegrenzte Fragenanzahl, die es dem Patienten ermöglichen sollte, zusätzliche Fragen zur Übernahme in den Fragebogen vorzuschlagen. Damit wurde der Fragenumfang durch die Patientenwahrnehmungen maßgeblich mitbestimmt. Schwierigkeiten, Relevanz und Häufigkeiten der Angabe wurden berücksichtigt. Einzelfragen mit der Wertung „unwichtig“ oder „nicht-relevant“ durch mehr als 30% der befragten Patientengruppe wurden nach dem Studienprotokoll eliminiert. Ergänzend vorgeschlagene Fragen von mindestens 30% der befragten Gruppe wurden nach Festlegung zum Fragebogen hinzugefügt.

In der vorliegenden Publikation zum Entwurf umfasst der TESS 28 Items für die obere- und 29 Items für die untere Extremität. Der TESS ist ein selbst zu bearbeitender Fragebogen mit der Frage nach Einschränkungen bei der Durchführung der im Einzelnen genannten Tätigkeiten während der vergangenen Woche. Der Schwierigkeitsgrad wird in fünf ordinale Skalenwerte mit einer Spannweite von ‚unmöglich in der Ausführung‘ bis ‚überhaupt keine Schwierigkeitsangabe‘ von 1 bis 5 unterteilt. Zur Auswertung wird aus alle Skalenwerten ein prozentualer Gesamtwert berechnet.

In der Entwicklung zeigte sich ein hohes Maß an Konsistenz: 0,94 für die untere- und 0,92 für die obere Extremität. Die Test-Wiederholungs-Reliabilität wurde mittels Testwiederholung zu mehreren Zeitpunkten bestimmt. Dabei ergab sich ein minimaler Interklassen-Korrelationskoeffizient nach Cronbachs-Alpha von 0,87 über alle Wiederholungen [82]. Die Konstrukt-Validität konnte durch eine tendenzielle Übereinstimmung mit dem vorbeschriebenen MSTS-Enneking-Score gezeigt werden. Die Effektgrößen zur Demonstration der Test-Empfindlichkeit waren groß. Die Berücksichtigung der Patientenwahrnehmung bei der inhaltlichen Festlegung des TESS resultiert in einem reliablen und validen Erfassungsinstrument auch für Veränderungen im postoperativen zeitlichen Verlauf.

### 2.5.3 Short form-36 (SF-36)

Der gewichtete Mehrskalentest zur Lebensqualität Short Form-36 health survey (SF-36) umfasst 36 Items und wurde entwickelt zur Analyse des Gesundheitszustandes in medizinischen Behandlungsergebnis-Studien. Einsatzgebiet des SF-36 sind klinische Praxis und Untersuchungen, behördliche Erhebungen über den Gesundheitszustand und allgemeine Bevölkerungsbefragungen. Der SF-36 fasst die Antworten auf 36 Einzelfragen zu acht Kategorien zusammen:

- 1.) Einschränkung physischer Aktivitäten aufgrund von Gesundheitsstörungen
- 2.) Einschränkung sozialer Aktivitäten aufgrund phys. oder psych. Beeinträchtigung
- 3.) Gestörte Rollenfunktion durch physische Gesundheitsprobleme
- 4.) Körperliche Schmerzfreiheit
- 5.) Allgemeines mentales Wohlbefinden
- 6.) Gestörte Rollenfunktion durch emotionales Missempfinden
- 7.) Aktivität (Energie und Müdigkeit) und
- 8.) Allgemeine Gesundheitswahrnehmung.

Konzipiert wurde der Fragebogen selbstzubearbeitend für Patienten ab einem Alter von 14 Jahren ebenso wie für trainierte Interviewer oder telefonische Befragungen. Die Skalierung erfolgt Item-abhängig ordinal in 2 bis maximal 5 Antwortmöglichkeiten. Zur Transformation der Itemwerte zu Subskalenwerten und dem Gesamtskalenwert existiert ein von J.E. Ware etabliertes bzw. leicht modifiziert als RAND-36 online frei verfügbares Auswertungsschema [85].

Im Jahr 1992 wurde zur internationalen methodisch adäquaten Übertragung der Methode die International Quality of Life Assessment Group (IQOLA) gegründet. Die Zielsetzung bestand in

der Übersetzung, psychometrischer Testung und Normierung in mehr als 20 Landessprachen, darunter auch in die deutsche Sprache. Nationale Vertreter des IQOLA-Projektes sind die beiden Psychologinnen Frau Prof. Bullinger und Frau Prof. Kirchberger [86]. Unter deren Führung wurden anhand Bevölkerungsrepräsentativer Kontrollgruppen geschlechts-, altersgruppen- und krankheitsspezifische Normstichprobenwerte erhoben. Diese dienen der vergleichenden Einschätzung und Bewertung beliebiger Stichprobenwerte.

#### **2.5.4 Quality of Life Questionnaire–C30 (QLQ- C30)**

1986 initiierte die Europäische Gesellschaft für Tumorerforschung und -Therapie (EORTC) unter Führung von Aaronson ein Untersuchungsprogramm zur Entwicklung einer integrierten, modularen Methode zur Evaluation der Lebensqualität. Dieses internationale Programm führte zu der Entwicklung des Kern-Fragebogens EORTC QLQ-C30, welcher heute in Europa das Standardsystem zur Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie darstellt [84]. Dieser beinhaltet neun ordinal skalierte Multiitemskalen, darunter fünf Funktionsskalen (körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktionsfähigkeit), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) und eine globale Gesundheitsstatus-Skala. Es sind sechs einzelne Item-Skalen eingeschlossen (Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und krankheitsbedingte finanzielle Schwierigkeiten).

Entsprechend dem MSTS-Enneking-Score repräsentieren höhere Funktionswerte für den kurz QLQ-C30 genannten Fragebogen der EORTC eine höhere Funktionsfähigkeit bzw. eine höhere Qualität bei einer Spanne/Spanne von 0-100 Punkten.

Dringend zu beachten ist, dass die einzelnen Skalen separat ordinal in zwei bis vier Stufen skaliert sind und somit ein direkter Vergleich mit anderen Einzel- oder Gesamtwerten unzulässig und nicht-sinnvoll ist. Anschaulich wird dies beispielsweise beim Versuch eines Vergleiches der Rollenfunktionsfähigkeit gegen die kognitive Funktion oder des Schmerzniveaus gegen die Intensität von Übelkeit und Erbrechen deutlich.

## **2.6 Statistische Analyse**

Die Rohdaten aus Radiologie-, Pathologiebefunden, Operationsberichten und Ambulanzdokumentationen über den Therapieverlauf wurden mithilfe eines speziell entworfenen Tumordokumentationsbogens in der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft EXCEL Version 2007 erfasst. Die statistische Überlebensanalyse numerischer Verlaufsdaten erfolgte



nach der Kaplan-Meier Methode [87], univariate Vergleiche wurden nach dem Log-Rank Testverfahren mithilfe des PASW-Statistik-Softwarepaketes, Version 18 durchgeführt. Die multivariate Signifikanzanalyse zur Unterscheidung solitärer oder verbundener Einflussfaktoren erfolgte unter Verwendung des Cox-Regressions-Modells [88]. Zugrunde gelegt wurde ein statistisches Signifikanzniveau von  $P < 0,05$  mit 95%-Konfidenzintervallen.

Für die Evaluationssysteme (Scores) zur postoperativen Extremitätenfunktion und Lebensqualität bestehen definierte Auswertungsschemata, welche bei Einführung des jeweiligen Tests Erläuterung finden (siehe Kapitel 2.3). Die Auswertung erfolgte testspezifisch mit entsprechenden Prozentwertangaben bzw. dimensionslosen Punkten.

Mit dem Student's T-Test für unverbundene Stichproben wurde parametrisch geprüft, ob sich die Mittelwerte der Funktionswerte zwischen Tumorlokalisation an oberer- vs. unterer Extremität sowie nach Chemotherapie- und Strahlentherapieanwendung jeweils gegenüber den Kontrollgruppen signifikant unterscheiden. Die Nullhypothese  $H_0$ : ‚die Mittelwerte sind in beiden Gruppen gleich‘, wurde gegen die Alternativhypothese  $H_A$ : ‚die Mittelwerte sind in beiden Gruppen verschieden‘, getestet. Mit annähernd normalverteilten Werten in jeder Gruppe waren die Testvoraussetzungen erfüllt. Bei explorativer Testung war keine Adjustierung des Signifikanzniveaus erforderlich.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Wertepaaren von Extremitätenfunktion und Lebensqualität jedes Patienten zum gleichen Befragungszeitpunkt wurde die bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson angewandt. Ein Korrelationskoeffizient nach Pearson zeigt eine geringe- (Koeffizient bis 0,5), mittlere- (Koeffizient bis 0,7) bis hohe Korrelation (Koeffizient  $>0,7$ ). Mit gleichsinnig numerisch skalierten Werten in näherungsweise linearem Zusammenhang waren die mathematischen Voraussetzungen zur Pearson-Korrelationsanalyse erfüllt.

## 3 Ergebnisse

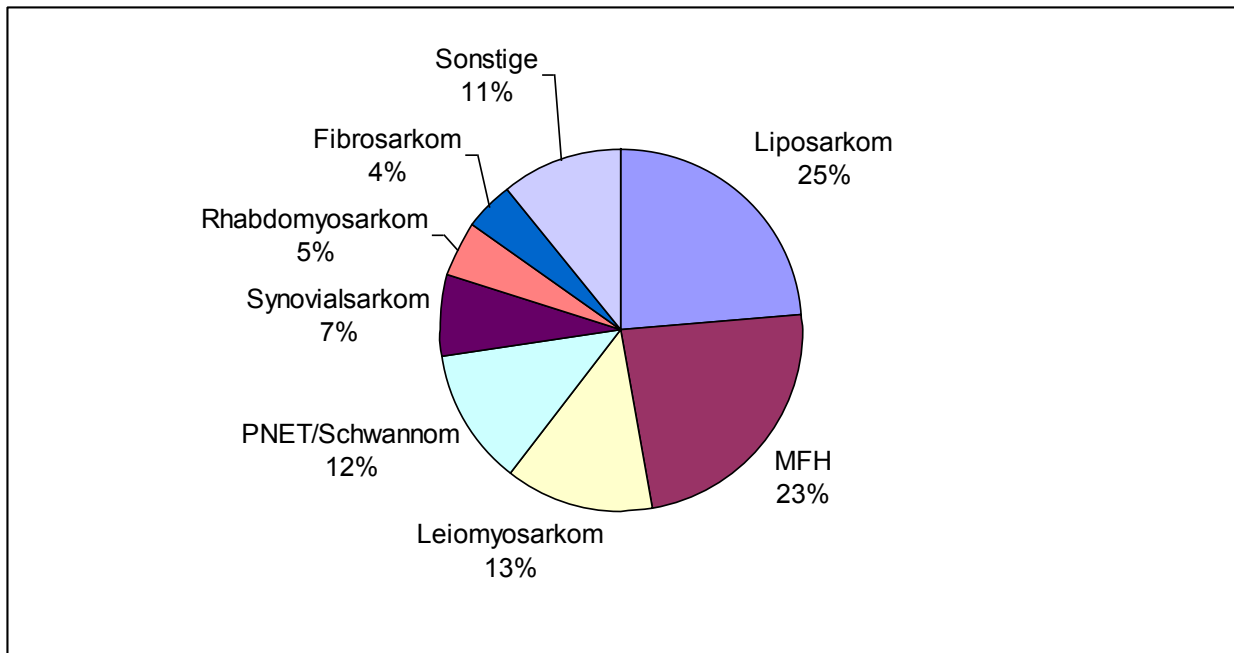
### 3.1 Patienten- und Tumorcharakteristik

Eingeschlossen wurden 138 Patienten mit Weichteilsarkomen der Extremitäten, die zwischen 1993-2005 am Centrum für muskuloskeletale Chirurgie der Berliner Charité tumorchirurgisch versorgt wurden. Das mittlere Lebensalter der Patientenkohorte aus 72 weiblichen- und 66 männlichen Patienten (52,2% / 47,8%) betrug bei Erstvorstellung  $52 \pm 18$  Jahre. Die Lebensaltersspanne erstreckte sich von 18 bis 92 Jahren (Tab. 1). Gegliedert nach Lebensalter waren 62 Patienten (44,2%) jünger und 72 (55,8%) älter als 50 Jahre. Präsentiert wurden 88 solitäre Primärtumoren, darunter 11 auswärtig adäquat vorbehandelte Tumoren und 22 Residualtumoren < 6 Wochen nach auswärtiger Vorbehandlung. Neben 38 Lokalrezidiven lagen in weiteren 23 Fällen synchrone Metastasenabsiedlungen vor. In mindestens 60 Fällen waren auswärtige Behandlungen einschließlich offener Biopsien vorausgegangen. Darunter war in 23 Fällen keine Angaben und Hinweise zur Art und Durchführung der auswärtigen Probeentnahme bzw. Tumorversorgung verfügbar. In 55 Fällen konnte die bioptische Erstdiagnose in unserem Zentrum gestellt werden.

Das Tumorgrading entsprach G1 in 22 (15,9%), G2 in 42 (30,4%) und G3 in 74 Fällen (53,6%). Nach Enneking ließ sich das Grading in 64 Fällen als low-grade und in 74 Fällen als high-grade zusammenfassen [57]. Die maximale Tumorausdehnung betrug T1 < 5cm in 55 bzw. T2 > 5cm in 83 Fällen (39,9% / 60,1%) mit einer oberflächlichen- bzw. tiefen Tumorlokalisation von 29 / 109 (21,0% / 79,0%) (Tab. 1).

Bei 34 intra- und 104 extrakompartimental lokalisierten Tumorprozessen handelte es sich um Liposarkome (n=33), maligne fibröse Histiozytome (n=32), Leiomyosarkome (n=18), PNET/Schwannome (n=17), Synovialsarkome (n=10), Rhabdomyosarkome (n=7), Fibrosarkome (n=6) und sonstige Weichteilsarkomentitäten (n=15) (Abb. 2).

Affektierte Tumorlokalisation war in 23 Fällen die proximale obere Extremität, in 13 Fällen die distale obere Extremität, während die proximale untere Extremität in 75- und die distale untere Extremität in 27 Fällen die Primärtumor-Manifestation zeigte.



**Abb. 2. Weichteilsarkom-Subtypen mit relativer Häufigkeit**

Bei vergleichender Betrachtung in unserem Hause erstdiagnostizierter Primärtumoren (n=55) gegenüber der Gesamtgruppe (n=138) zeigten sich die zahlenmäßigen Anteile unter den Altersgruppen sowie die Geschlechterverteilung übereinstimmend (Tab. 1). Extrakompartimentale Tumorlokalisationen lagen mit 67,3 zu 75,4% in geringerer Relation vor, während der Anteil an Tumoren mit maximaler Tumorausdehnung > 5cm mit 63,6 zu 60,1% etwas höher lag. Bezüglich des Tumorgradings ergab sich mit 40,0 zu 53,6% ein höherer Anteil an high-grade (G3)-Tumoren unter erstdiagnostizierten Primärtumoren.

**Tab. 1. Patienten- und Tumorcharakteristik**

	<b>Pat. gesamt incl. ext. Vor-OP n=138</b>	<b>ED u. primäre OP am CMSC n=55</b>
<b>Präsentation</b>		
Solitäre Primärtumoren	88 (63,8%)	41 (74,5%)
Lokalrezidive	27 (19,6%)	
Synchrone Metastasen	23 (16,7%)	14 (25,5%)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	66 (47,8%)	25 (45,5%)
Weiblich	72 (52,2%)	30 (54,5%)
<b>Alter [Jahre]</b>		
MW 51,76±(18,22); Spanne 15,81–92,25		
≤50	62 (44,9%)	24 (43,6%)
>50	76 (55,1%)	31 (56,4%)
<b>Histologischer Subtyp</b>		
Liposarkom	33 (23,9%)	15 (27,3%)
MFH	32 (23,2%)	15 (27,3%)
Leiomyosarkom	18 (13,0%)	5 (9,1%)
PNET/Schwannom	17 (12,3%)	6 (10,1%)
Synovialsarkom	10 (7,2%)	3 (5,5%)
Rhabdomyosarkom	7 (5,0%)	2 (3,6%)
Fibrosarkom	6 (4,3%)	3 (5,5%)
sonstige	15 (10,9%)	6 (10,1%)
<b>Grading</b>		
G1	22 (15,9%)	14 (25,5%)
G2	42 (30,4%)	19 (34,5%)
G3	74 (53,6%)	22 (40,0%)
<b>Tumورlage</b>		
intrakompartimental	34 (24,6%)	18 (32,7%)
extrakompartimental	104 (75,4%)	37 (67,3%)
<b>Tiefe</b>		
epifaszial	27 (19,6%)	7 (12,7%)
tief	111 (80,4%)	48 (87,3%)
<b>Anatomische Lokalisation</b>		
obere Extremität proximal	23 (16,7%)	9 (16,4%)
obere Extremität distal	13 (9,4%)	1 (1,8%)
untere Extremität proximal	75 (54,3%)	36 (65,5%)
untere Extremität distal	27 (19,6%)	9 (16,4%)
<b>Max. Tumorgroße</b>		
T1 < 5 cm	55 (39,9%)	20 (36,4%)
T2 > 5 cm	83 (60,1%)	35 (63,6%)

Ext. Vor-OP=auswärtige Voroperation; ED=Erstdiagnose  
CMSC=Centrum für muskuloskeletale Chirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin

### 3.2 Versorgungscharakteristik

Die Tumorversorgung konnte in 127 von 138 Fällen extremitätenerhaltend realisiert werden (92%). Die chirurgische Tumorversorgung wurde als radikale Resektionen in 17 Fällen (12,3%) und in 92 Fällen (66,7%) in Form der weiten Resektion durchgeführt. Resektionen mit marginalem Sicherheitsabstand fanden in 14 Fällen (10,1%) statt. Intraläsionale Exzisionen erfolgten in vier Ausnahmefällen (2,9%) zur Reduktion der Tumorlast (Debulking) aufgrund fortgeschrittener Tumorentwicklung mit palliativem Therapieansatz (Tab. 2).

**Tab. 2. Versorgungscharakteristik**

	Pat. gesamt incl. ext. Vor-OP n=138	ED u. primäre OP am CMSC n=55
Definitive Resektionsränder		
palliativ intraläsional	4 (2,9%)	3 (5,5%)
marginal	14 (10,1%)	6 (10,9%)
weit	92 (66,7%)	32 (58,2%)
radikal	17 (12,3%)	12 (8,7%)
Amputation	11 (8,0%)	2 (3,6%)
Resektionsstatus		
R0	129 (93,5%)	52 (94,5%)
R1/R2: nicht sicher tumorfrei	9 (6,5%)	3 (5,5%)
Chemotherapie		
keine Anwendung	102 (73,9%)	42 (76,4%)
Anwendung	36 (26,1%)	13 (23,6%)
Strahlentherapie		
keine Anwendung	84 (60,9%)	33 (60,0%)
Anwendung	54 (39,1%)	22 (40,0%)
Mitresektion motorischer Nerven		
nein	133 (96,4%)	52 (94,5%)
ja	5 (3,6%)	3 (5,5%)
Weichteilrekonstruktion		
keine	124 (89,9%)	51 (92,7%)
Weichteilrekonstruktion	14 (10,1%)	4 (7,3%)
Prothetische Versorgung		
keine	129 (93,5%)	52 (94,5%)
prothet. Versorgung	9 (6,5%)	3 (5,5%)
Postop. Komplikationen		
keine	132 (95,7%)	53 (96,4%)
Wundheilungsstörung	6 (4,3%)	2 (3,6%)
Status		
tumorfrei	54 (39,1%)	43 (78,2%)
Lokalrezidiv(e) im Verlauf	23 (16,7%)	7 (12,7%)
Metastase(n) im Verlauf *	40(29,0%); *16 (11,6%)	9(16,4%); *6 (10,9%)
sarkombedingt verstorben	33 (23,9%)	9 (16,4%)
nicht-sarkombedingt verstorben	4 (2,9%)	1 (1,8%)

\* Pat. entwickelten im Verlauf ein Rezidiv und Metastasen

Ext. Vor-Op=auswärtige Voroperation; ED=Erstdiagnose

CMSC=Centrum für muskuloskeletale Chirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Eine gegenüberstellende Betrachtung in unserem Zentrum erstdiagnostizierter Tumoren (n=55) vs. aller Tumoren (n=138) einschließlich auswärtig offen biopierter- und voroperierter Fälle ergab mit 44 zu 108 einen geringgradig höheren Anteil radikaler Prozeduren (80,0%/78,3%) der erstbehandelten Tumoren am CMSC. Vor eigener chirurgischer Erstversorgung sind mit 13 zu 36 der Fälle (23,6%/26,1%) in Relation weniger adjuvante Chemotherapien appliziert worden. Die Anwendung adjuvanter Strahlentherapien lag mit 22 / 54 in vergleichbarem Umfang (40%/39,1%). Die Amputationsraten differierten relativ deutlich um den Faktor 2 mit 3,6% zu 8% mit erhöhter Amputationsrate nach externer Voroperation (n=55).

### **3.3 Follow-up, onkologisches Outcome**

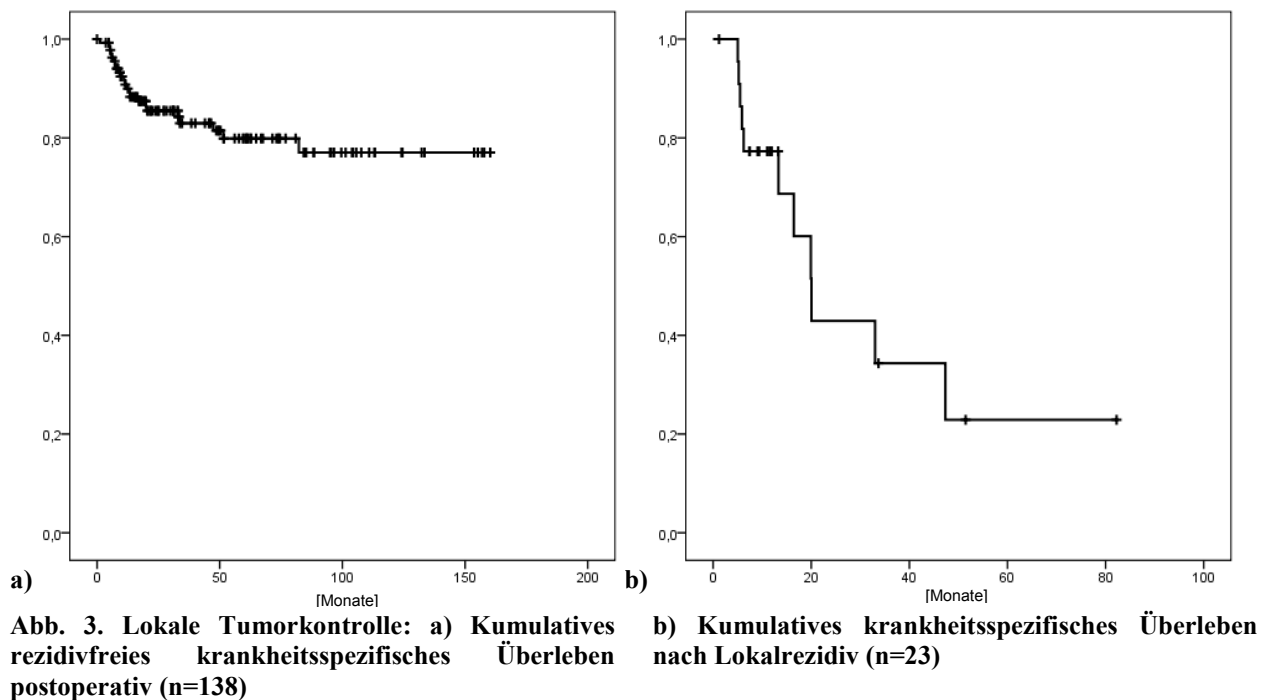
Die Follow-up Rate der Verlaufsanalyse betrug 97,1%, beziehungsweise im nachfolgend erläuterten Sinne 100%. Vier Patienten sowie deren weiterbehandelnde Ärzte blieben trotz aller Bemühungen zur Nachuntersuchung unerreicht. In diesen Fällen wurde der letzte dokumentierte Status zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle als zensiertes Merkmal in die Überlebensanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode aufgenommen. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei  $51,6 \pm 40,2$  Monaten mit einer Spannweite von 6-160. Die Mindestbeobachtungsdauer betrug 6 Monate postoperativ.

#### **3.3.1 Lokale Tumorkontrolle**

Das rezidivfreie postoperative Überleben betrug insgesamt  $47,0 \pm 40,4$  Monate mit lokalen Tumorkontrollraten 2, 3 bzw. 5 Jahre postoperativ von 91,1 / 85,4 und 82,2%. Nach tumorchirurgischer Versorgung entwickelten 23 Patienten (16,7%) ein lokales Tumorrezidiv nach einem mittleren rezidivfreien Intervall von  $18,6 \pm 19,3$  Monaten (Spanne 2,1-82,2; Abb. 3.a). Im einzelnen fanden sich 12 Lokalrezidive nach 88 solitären Primärtumoren (13,6%). Nach 27 extern vorbehandelten Tumorrezidiven entwickelten 3 Patienten postoperativ ein Re-Rezidiv (11,1%). In 8 von 23 Fällen kam es zu postoperativer Lokalrezidiv-Entwicklung nach Präsentation synchroner Metastasen (34,8%). Unter 55 Fällen mit Erstdiagnose und Primärversorgung im CMSC entwickelten 7 Patienten (12,7%) ein Lokalrezidiv. Darunter waren 14 Tumoren synchron metastasiert.

Nach Kompartimentbezug entwickelten 3 von 34 intrakompartimental- bzw. 20 von 104 extrakompartimental gelegenen Tumoren ein Lokalrezidiv (8,8% / 19,2%). Dem Tumorgrading folgend kam es in 22 G1-Situationen zu keinem Rezidiv, während sich in 11 von 42 Fällen in G2- und in 12 von 74 Fällen in G3-Situationen Lokalrezidive zeigten (0% / 26,2% / 16,2%).

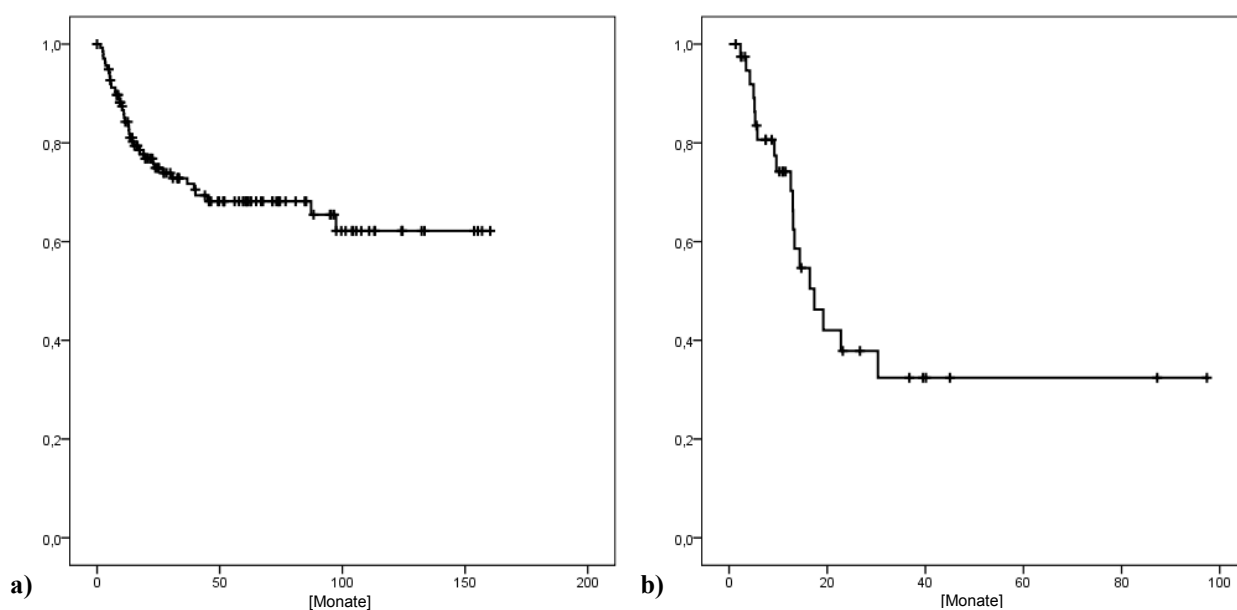
Bezüglich des Resektionsstatus zeigten sich nach 129 R0-Resektionen 23 Lokalrezidive (17,8%), während es nach R1/R2-Resektionen in 9 Fällen zu keinem dokumentierten Lokalrezidivnachweis kam. Das mittlere postoperative Überleben nach R0- vs. R1/R2-Resektion betrug  $53,5 \pm 40,7$  bzw.  $23,6 \pm 18,5$  Monate mit 5-Jahresüberlebensraten von 79,4%/41,5%. Allgemeinzustand, Behandlungsverlauf unter Zusatztherapien und Tumorüberlebenszeit der letzteren Patientengruppe erlaubten nach interdisziplinärer Abwägung unter Berücksichtigung des Patientenwillens weder eine chirurgische Nachresektion noch eine Rezidivsicherung. Auch ohne definitiven Nachweis musste nach Tumordebulking in vier Fällen (44,4%) von einem Residual- bzw. von einem Rezidivtumor ausgegangen werden. Die mittlere Überlebenszeit nach postoperativem Lokalrezidiv lag bei  $19 \pm 20$  Monaten (Spanne 5-82) postoperativ (Abb. 3.b).



### 3.3.2 Systemische Tumorkontrolle

Das mittlere metastasenfreie Überleben betrug  $45,5 \pm 40,3$  Monate bei einer metastasenfreien 5-Jahresüberlebensprognose von 72,9% (Abb. 4a). In 40 Fällen (29,0%) traten Fernmetastasen nach einem mittleren metastasenfreien Intervall von  $17,9 \pm 20,6$  Monaten postoperativ auf (Spanne 1,9-97,4; Tab. 3). Postoperative Fernmetastasen manifestierten sich in pulmonaler ( $n=17$ ), ossärer ( $n=10$ ), lymphonodulärer ( $n=6$ ), hepatischer ( $n=3$ ), Weichteil- ( $n=3$ ) und kutaner Lokalisation ( $n=1$ ). Lungenmetastasen stellen mit 42,5% die häufigste Lokalisation der Fernmetastasierung dar.

Nach Präsentationsstatus bei Erstdiagnose betrug das mittlere metastasenfreie Intervall  $51,7 \pm 40,5$ ,  $51,5 \pm 43,6$  und  $14,8 \pm 14,0$  Monate für Primärtumoren, Rezidivtumoren bzw. für synchron metastasierte Tumoren. Die metastasenfreien 5-Jahresüberlebensraten beliefen sich in gleicher Reihenfolge auf 80,7%, 56,2% und 13,9%. Das kumulative krankheitsspezifische Überleben nach der Diagnose von Metastasen ist in Abb. 4b) grafisch dargestellt.



**Abb. 4. Systemische Tumorkontrolle: a) Kumulatives krankheitsspezifisches metastasenfreies Überleben (n=138) [Monate] b) Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Metastasen (n=40) [Monate]**

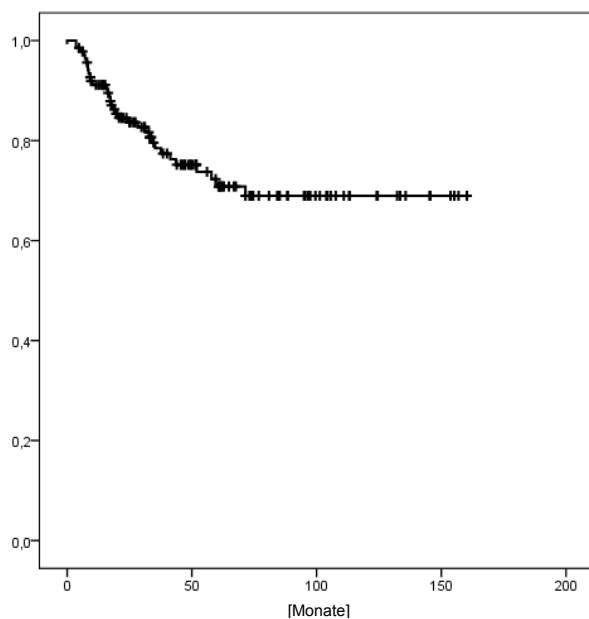
Präoperativ fanden sich 23 synchrone Fernmetastasen pulmonal ( $n=10$ ), lymphonodulär ( $n=6$ ), osseär ( $n=4$ ), intrahepatisch ( $n=1$ ) und an Weichteilen lokalisiert ( $n=2$ ). Die Entwicklung sowohl eines Tumorrezidivs als auch zusätzlicher Metastasen ergab sich im weiteren postoperativen Verlauf bei 11 Patienten (8,0%).



### 3.3.3 Krankheitsspezifisches Überleben

Zum festgesetzten Beobachtungsende am 31.12.2005 waren 54 Patienten tumorfrei, während sich in 23 Fällen lokale Tumorrezidive und 40 Fernmetastasen entwickelt hatten. 37 Patienten waren verstorben, darunter 33 sarkombedingte Sterbefälle. Vier Patienten verstarben aus sonstiger nicht-sarkombedingter Todesursache (Status zensiert). Hierbei handelte es sich in je einem Fall um ein metastasiertes Mamma-Carcinom, ein metastasiertes Magen-Carcinom als Zweitumoren sowie in weiteren Fällen um eine Hirnblutung und ein rezidiertes Aortenaneurysma als primäre Todesursache.

Die mittlere postoperative Gesamtüberlebenszeit aller 138 Patienten betrug  $51,6 \pm 40,2$  Monate mit einer Spanne von 3,6–160,2 Monaten. Die resultierende 5-Jahresprognose ergab sich zu 74,9%. Die sarkomspezifische Gesamtüberlebenskurve nach Kaplan-Meier ist in Abb. 5 dargestellt.



**Abb. 5.** Kumulatives krankheitsspezifisches Gesamtüberleben postoperativ (n=138) [Monate].

**Tab. 3. Postoperativer Verlauf (n=138)**

Qualität	Fallzahl (n=138)	Mittleres ereignis- freies Überleben [Monate]	Mittl. Überleben nach Ereigniseintritt [Monate]
Lokales TM-Rezidiv			
kein Ereignis	115 (83,3%)	47,0±40,4	19,1±20,8
Ereignis	23 (16,7%)	(2,3-160,2)	(5,1-82,2)
Tumormetastase			
kein Ereignis	98 (71,0%)	45,5±40,3	20,7±21,7
Ereignis	40 (29,0%)	(2,3-160,2)	(2,5-87,3)
Überleben			
kein Ereignis	101 (73,2%)	51,6±40,2	
sarkombedingt †	33 (23,9%)	(3,6-160,2)	
nicht-sarkombed. †	4 (2,9%)	-	

Angaben jeweils MW±SD (Spanne Min-Max)

Das mittlere postoperative Überleben nach R0- vs. R1/R2-Resektion betrug 53,5±40,7 bzw. 23,6±18,5 Monate (3,6-160,2/8,3-61,6). Nach Diagnose von Lokalrezidiven, Fernmetastasen überlebten die Patienten im Mittel 19,1±20,8 bzw. 20,7±21,7 Monate (5,1-82,2/2,5-87,3) (Tab. 3). Die 5-Jahresüberlebensraten für Patienten mit Rezidiv- bzw. Metastasenentwicklung kamen auf 34,2% / 43,8%.

### 3.4 Prognosefaktoren

Der Präsentationsstatus lieferte für solitäre Primärtumoren und Residualtumoren < 6 Wochen nach auswärtiger Anbehandlung, Lokalrezidive sowie synchron metastasierte Tumoren eine mittlere Überlebenszeit von  $55,9 \pm 35,4$ ,  $56,3 \pm 45,8$  und  $29,5 \pm 29,2$  Monaten (Spanne 3,6-156,9 / 4,8-160,2 / 7,2-145,6). Die entsprechend zugehörigen 5-Jahres-Überlebensprognosen betrugen 81,3%, 74,8% und 15,8% (Abb. 6). Nach Resektionsstatus R0 zu R1/R2 war ein mittleres postoperatives Gesamtüberleben von  $53,5 \pm 40,7$  zu  $23,6 \pm 18,5$  Monaten zu verzeichnen (Spanne 3,6-160,2 / 8,3-61,6) (Abb. 7).

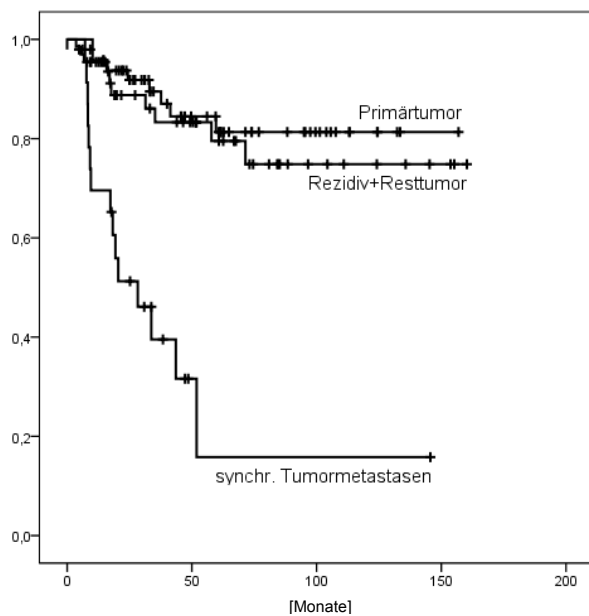


Abb. 6. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Präsentationsstatus ( $P < 0,001^*$ )

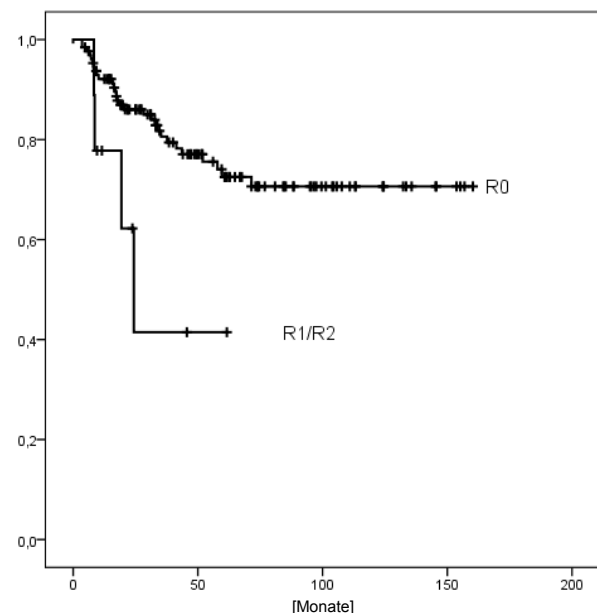
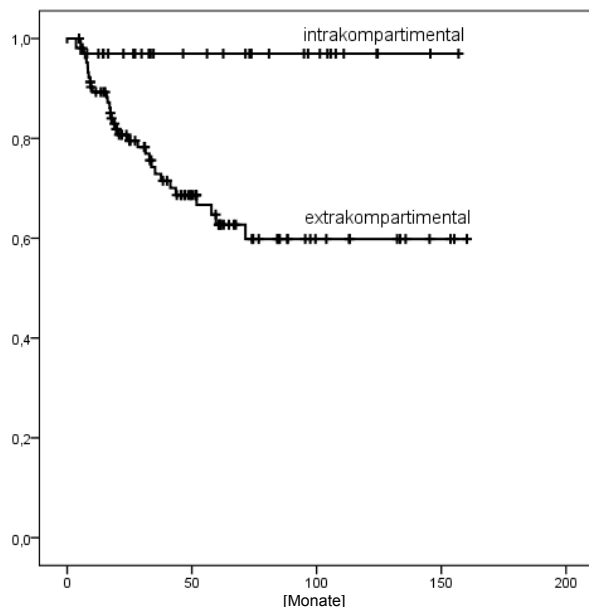


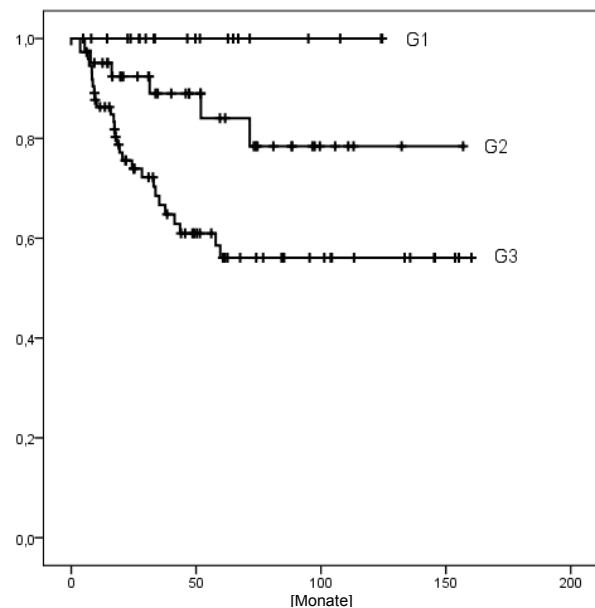
Abb. 7. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Resektionsstatus R0 vs. R1/R2 ( $P = 0,039^*$ )

Für 32 intra- beziehungsweise 106 extrakompartimental gelegene Tumoren betrug das mittlere Gesamtüberleben  $64,0 \pm 45,1$  /  $47,5 \pm 37,8$  Monate (Spanne 4,8-156,9/8,3-160,2) und nach histologischem Tumorgrading für G1, G2 und G3 Tumoren  $56,4 \pm 37,1$  /  $54,1 \pm 38,3$  /  $48,7 \pm 42,4$  Monate (Spanne 8-125 / 4,8-157 / 3,6-160) (Abb. 8 bzw. Abb. 9).

Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen nach der Kaplan-Meier-Methode bei 79,4% zu 41,5% nach R0-/ R1+R2-Resektionen, 97,0% zu 68,6% für intra- bzw. extrakompartimentale Tumorlokalisation. Nach Tumorgrading G1, G2 und G3 ergaben sich 5-Jahresüberlebensraten von 100%, 78,4% sowie 56,1%.

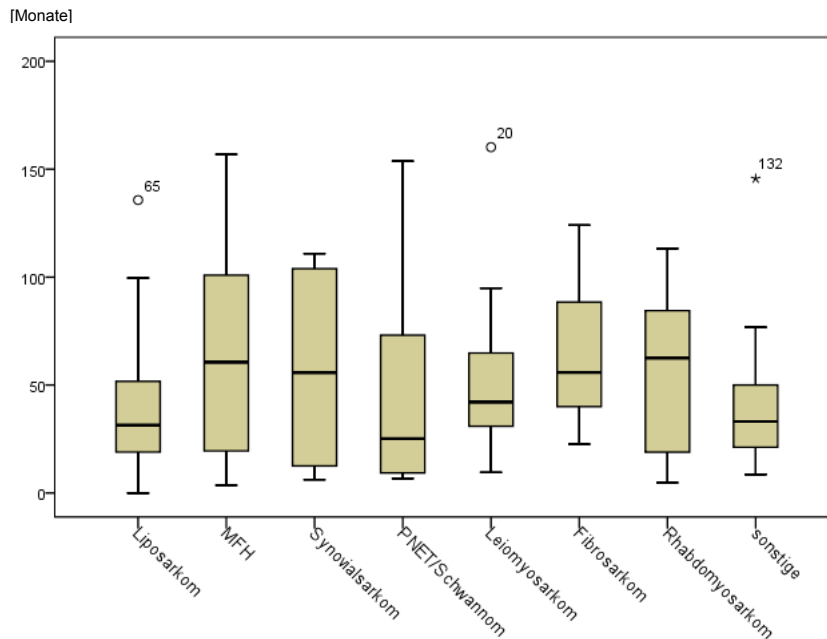


**Abb. 8. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Kompartimentbezug (P=0,002\*)**



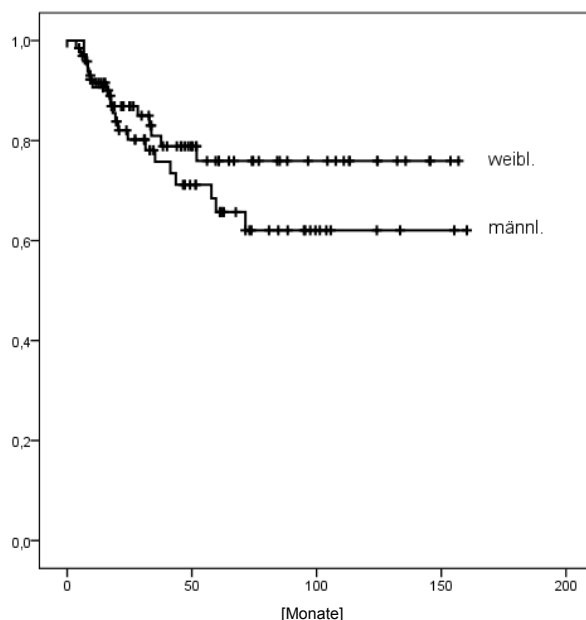
**Abb. 9. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Tumorgrading (P=0,001\*)**

Das mittlere subtypenspezifische Gesamtüberleben sowie die 5-Jahresüberlebensrate betragen für Liposarkome ( $40,0 \pm 30,0$ ; 76,5%), MFH ( $66,0 \pm 47,2$ ; 64,9%), Synovialsarkome ( $58,8 \pm 43,3$ ; 74,1%), PNET/Schwannome ( $47,8 \pm 47,5$ ; 69,5%), Leiomyosarkome ( $50,0 \pm 35,7$ ; 68,7%), Fibromyosarkome ( $60,5 \pm 36,6$ ; 91,5%), Rhabdomyosarkome ( $55,3 \pm 42,7$ ; 80,0%) und sonstige ( $41,3 \pm 34,8$ ; 64,2%) Monate (Abb. 10). Auffällig war die hohe Mortalitätsrate der Malignen fibrösen Histiocyten und PNET. 10 der 32 Patienten mit der Diagnose eines MFH sind im Beobachtungszeitraum verstorben (31,3%). Übertroffen wird diese lediglich von peripheren neuroektodermalen Tumoren/Schwannomen mit einer Mortalitätsrate von 41,7% (5/12). Vergleichsweise niedrige subtypenspezifische Mortalitätsraten kleiner 17% weisen Fibrosarkome (0/6) und Rhabdomyosarkome auf (1/6).

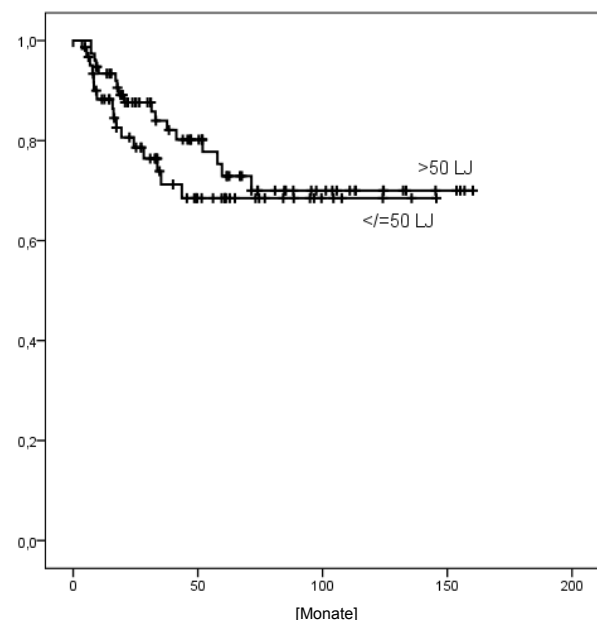


**Abb. 10. Überleben nach histopathologischer Subtypisierung**

Weitere Prognosefaktoren mit Einfluss auf den Erkrankungsverlauf waren Lebensalter und Patientengeschlecht, Lokalisation in Bezug zur Körperoberfläche, obere/untere Extremität, proximal/distale Tumorlokalisierung sowie die maximale Tumorausdehnung. Über den prognostischen Wert geben die nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven in den Abb. 11-16 eine grafische Übersicht.



**Abb. 11. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Geschlecht (P=0,252)**



**Abb. 12. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Lebensalter (P=0,336)**

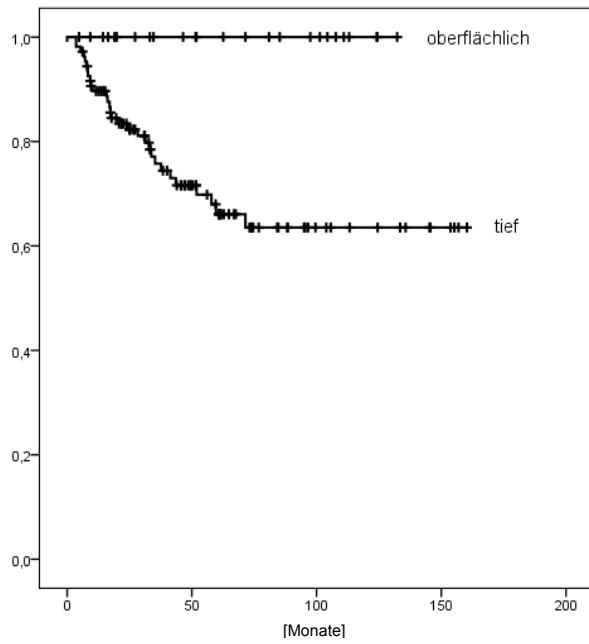


Abb. 13. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Bezug zur oberflächlichen Faszie (P=0,004\*)

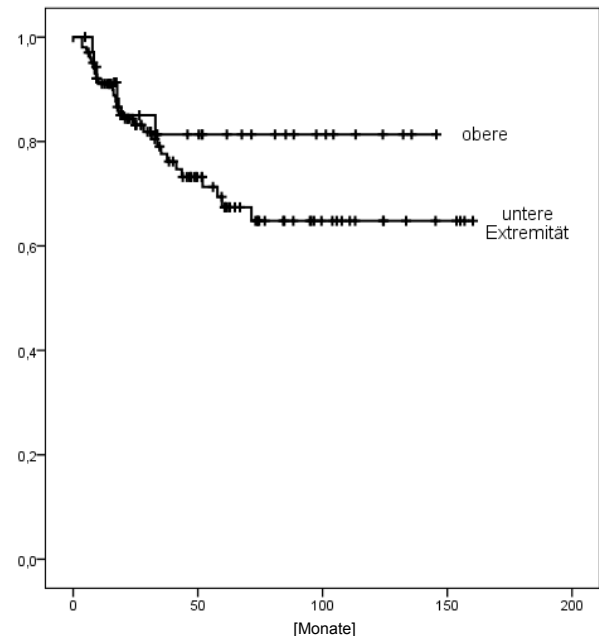


Abb. 14. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach oberer-/ unterer Extremität (P=0,276)

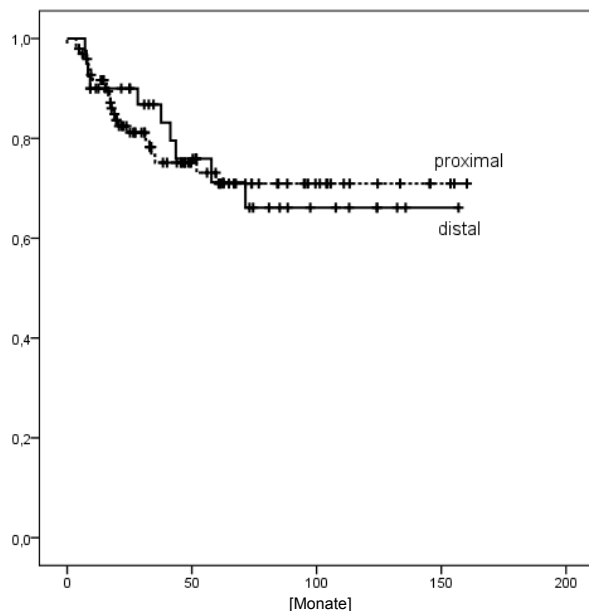


Abb. 15. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach proximaler-/ distaler Tumor-Lokalisation (P=0,988)

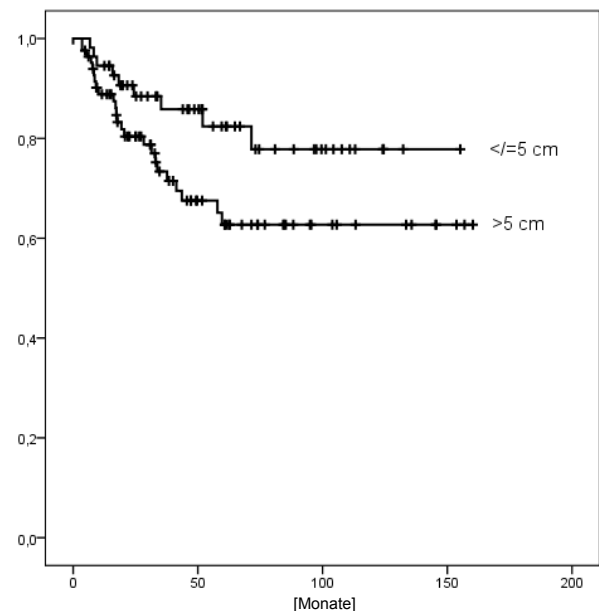


Abb. 16. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach maximaler Tumor-Ausdehnung (P=0,057)

## Signifikanzanalyse

Durch univariate Log-Rank Testung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier konnten signifikante Faktoren mit einer Signifikanzschwelle  $P < 0,05$  für das rezidivfreie- bzw. metastasenfreie Intervall und für das Gesamtüberleben ermittelt werden. Eine zusammenfassende Übersicht bietet Tab. 4.

**Tab. 4. Signifikanzanalyse prognostischer Faktoren**

Prognostische Faktoren	Rezidivinzidenz univariat (P)	Metastaseinzidenz univariat (P)	Gesamtüberleben univariat (P)	Gesamtüberleben multivariat (P)
Alter (>50 LJ.)	0,488	0,392	0,336	
Präsentationsstatus (Primär-Tm/Rezidiv/synchr. Tm-Met.)	0,001 (*)	<0,001 (*)	<0,001 (*)	PrimTm0,044(**) sync.Met0,013(**)
Tumorgrading (G1/G2/G3)	0,035 (*)	0,003 (*)	0,001 (*)	
extrakompartimentale Tumorlage	0,137	0,005 (*)	0,002 (*)	0,065
tiefe Lokalisation	0,148	0,014 (*)	0,004 (*)	
max. Tumorausdehnung > 5cm	0,960	0,011 (*)	0,058	
obere/untere Extremität	0,275	0,477	0,287	
prox./dist. Lokalisation	0,102	0,900	0,997	
Tumornekrosen >10%	0,528	0,079	0,223	
auswärtige Vorop./ unkl. PE	0,865	0,743	0,469	
radikale / marginale Resektion	0,033 (*)	0,766	0,103	
Resektionsgrenzen (R0 vs. R1/R2)	0,054	0,730	0,039 (*)	0,083
adjuvante Chemotherapie	0,048 (*)	0,006 (*)	0,018 (*)	
Strahlentherapie	0,217	0,172	0,061	
Rezidiv im Verlauf	-	<0,001 (*)	0,007 (*)	0,444
Metastase im Verlauf	<0,001 (*)	-	<0,001 (*)	0,199

(\*) signifikant in univariater Log-Rank-Testung,  $P < 0,05$

(\*\*) signifikant in multivariater Cox-Regression,  $P < 0,05$

## Lokale Tumorkontrolle

Für die lokale Tumorkontrolle ergaben sich der Präsentationsstatus, das Tumorgrading, radikale Versorgungsverfahren, adjuvante Chemotherapieapplikation sowie Metastasenmanifestation im Verlauf als nachteilige, signifikante Prognosefaktoren (Tab. 4). Weiter erwiesen sich die Resektionsgrenzen R1/R2 ( $P=0,054$ ), distale Tumorlokalisierung ( $P=0,102$ ), Kompartimentbezug ( $P=0,137$ ) sowie die Tumor-Lokalisationstiefe nach univariater Log-Rank Testung als grenzwertig bis nicht-signifikante prognostische Faktoren ( $P=0,148$ ).

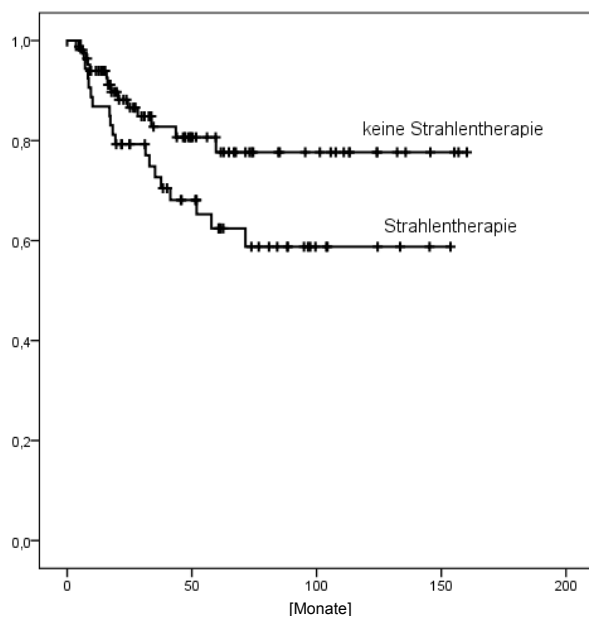
## Systemische Tumorkontrolle

Für die Metastaseninzidenz galten der Präsentationsstatus, Tumorgrading, Kompartimentbezug, und Tiefenlokalisierung neben Zusatztherapien und Rezidivierung als signifikante prognostische Faktoren ( $P < 0,001$  bis  $P=0,014$ ). Tumornekrosen ( $P=0,079$ ) und Strahlentherapieanwendung ( $P=0,172$ ) folgten außerhalb des engeren Signifikanzbereiches vor den übrigen Parametern (Tab. 4).

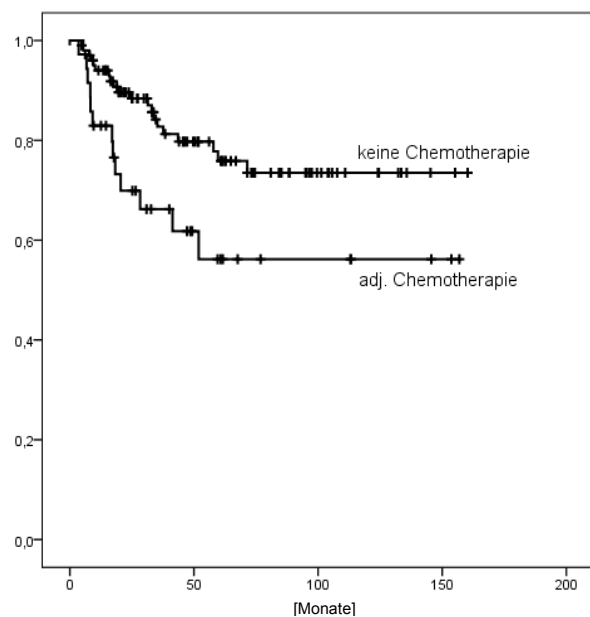
## Gesamtüberleben

Als hochsignifikante prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben ergaben sich Präsentationsstatus, Tumorgrading, extrakompartimentale Tumorumlage, tiefe Tumorlokalisation sowie Rezidiv- und Metastasenmanifestationen ( $P < 0,001$  bis  $0,007$ ) (Tab. 4). Univariat signifikant waren der Resektionsstatus R1/R2 ( $P = 0,039$ ) sowie die Anwendung adjuvanter Chemotherapie ( $P = 0,018$ ). Von grenzwertiger prognostischer Relevanz sind die maximale Tumorausdehnung  $> 5\text{cm}$  ( $P = 0,058$ ), Strahlentherapieanwendungen ( $P = 0,061$ ) und radikale Resektionsverfahren ( $P = 0,103$ ) (Abb. 17, Abb. 18).

Die multivariate Signifikanzanalyse (Cox-Regression) ergab nach Präsentationsstatus für Primärtumoren ein  $P = 0,044$  und für synchron metastasierte Tumoren  $P = 0,013$ . Von grenzwertiger multivariater Signifikanz sind extrakompartimentale Tumorumlage ( $P = 0,065$ ) und R0-Resektionsgrenzen ( $P = 0,083$ ). Ferner ließen sich die Korrelationswerte für Rezidiv- und Metastasenmanifestation für das Gesamtüberleben zu  $P = 0,444$  bzw.  $P = 0,199$  bestimmen (Tab. 4).



**Abb. 17. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach Strahlentherapie-Anwendung ( $P = 0,061$ )**



**Abb. 18. Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben nach adjuvanter Chemotherapie ( $P = 0,018^*$ )**



### 3.5 Extremitätenfunktion

**Tab. 5. Funktionsevaluation nach Tumorlokalisation (n=72)**

	MSTS		TESS	
	MW±SD		MW±SD	
obere Extremität (n=23)	73,5±15,5%	(40-100)	86,3±19,4%	(31-100)
proximal	82,5±15,0%	(53-100)	88,2±23,5%	(31-100)
distal	68,4±21,0%	(40-96)	83,9±21,0%	(47-100)
untere Extremität (n=48)	70,7±20,5%	(23-100)	76,0±14,6%	(44-100)
proximal	66,3±22,7%	(23-96)	74,0±54,4%	(44-98)
distal	74,3±18,1%	(53-100)	80,3±14,4%	(61-100)

Die Evaluation zur Extremitätenfunktion und Lebensqualität führte aufgrund von Sterbefällen, Wohnortwechseln, abhängiger Automobilität und Ablehnung zu 72 validen Ergebnissen. Für die Extremitätenfunktion ergaben sich die Durchschnittswerte zu 72,3% / 80,3% nach dem MSTS / TESS wie in Tab. 5 dargestellt. Gegenüber einem Maximalwert von jeweils 100% sind diese im Durchschnitt um rund 20-25% reduziert.

Bei einem Vergleich der Funktionswerte für die obere- und untere Extremität ist auffällig, dass die mittleren Funktionswerte der unteren Extremität nach beiden Funktionsevaluationssystemen MSTS / TESS geringer ausfallen (MSTS: 73,5/70,7%; TESS: 86,3/76,0%).

Mit dem Student's T-Test für unverbundene Stichproben wurde parametrisch geprüft, ob sich die Mittelwerte der Funktionswerte zwischen Tumorlokalisation an oberer- vs. unterer Extremität sowie nach Chemotherapie- und Strahlentherapieanwendung jeweils gegenüber den Kontrollgruppen signifikant unterscheiden. Der T-Test ergab für die Tumorlokalisation an der oberen Extremität nach dem Toronto Extremity Salvage Score mit  $P=0,122$  lediglich eine Tendenz für höhere resultierende Funktionswerte gegenüber der unteren Extremität ohne statistische Wertigkeit. Die Werte für den MSTS-Score liegen mit  $P=0,4$  sowie EORTC ( $P=0,62$ ) und SF-36 ( $P=0,72$ ) deutlich außerhalb des Signifikanzniveaus.

Nach adjuvanter Chemotherapieanwendung zeigte sich in allen Scores gegenüber der Kontrollgruppe ohne Chemotherapieanwendung eine signifikante Benachteiligung der mittleren Funktionswerte von Extremitätenfunktion: MSTS 57,8/73,9% ( $P=0,012$ ), TESS 65,0/82,4% ( $P=0,007$ ) und Lebensqualität: EORTC 67,8/56,4% ( $P=0,043$ ), SF-36 69,0/52,1% ( $P=0,004$ ).

Nach adjuvanter Strahltherapieanwendung ergab der T-Test mit Wahrscheinlichkeitswerten von  $P=0,175$  bis  $P=0,607$  keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Strahltherapie.

**Tab. 6. Korrelationsanalyse**

		MSTS	TESS	EORTC	SF-36
MSTS	Pearson Korrelation	1	0,707**	0,551**	0,751**
	Sig. (2-seitig)		0,000	0,000	0,000
	N	72	72	72	72
TESS	Pearson Korrelation	0,707**	1	0,477**	0,609**
	Sig. (2-seitig)	0,000		0,001	0,000
	N	72	72	72	72
EORTC	Pearson Korrelation	0,551**	0,477**	1	0,600**
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,001		0,000
	N	72	72	72	72
SF-36	Pearson Korrelation	0,751**	0,609**	0,600**	1
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	
	N	72	72	72	72

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Die Korrelationsanalyse der Extremitätenfunktionswerte (MSTS/TESS) nach Pearson zeigte, dass diese mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,707 auf dem Niveau von 0,01 signifikant 2-seitig korreliert sind (Tab. 6). Ebenso waren die Lebensqualitätswerte nach EORTC/SF-36 mit dem Koeffizienten 0,6 auf zweiseitigem Niveau von 0,01 korreliert. Die Signifikanzbedingungen waren jeweils erfüllt.

### 3.6 Lebensqualität

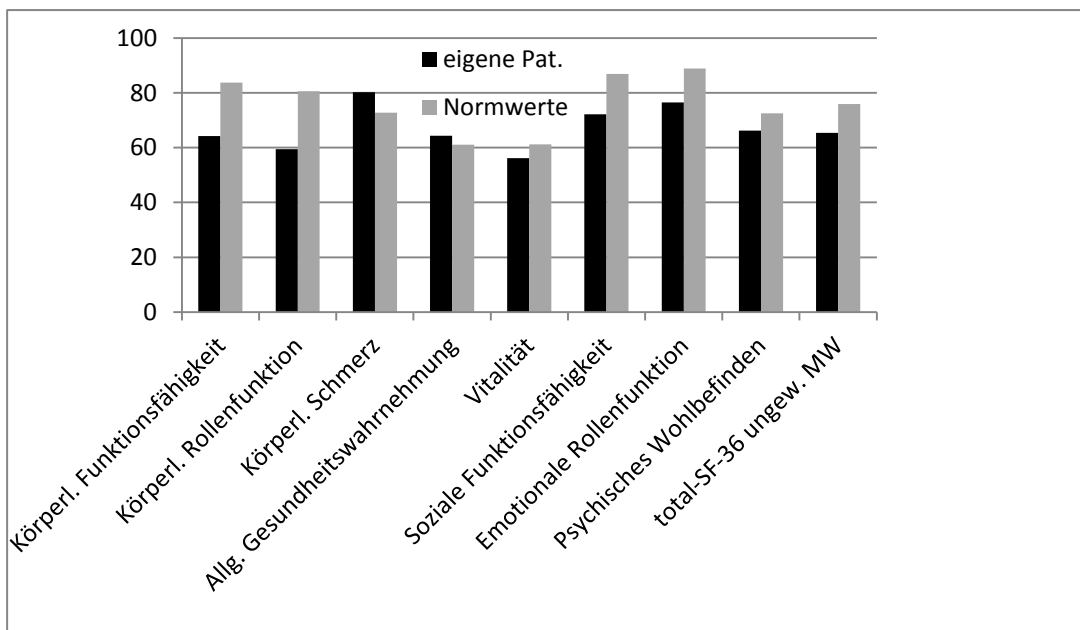


Abb. 19. IQOLA SF-36: postoperative Lebensqualität im Vergleich zu Referenzwerten

Die Ergebnisse zur Lebensqualität sind in Gegenüberstellung zu den Normwerten gesunder Erwachsener in Abb. 19 und Abb. 20 aufgeführt. Ein Vergleich der Gesamtwerte gegenüber den eingeklammerten Normwerten zeigt eine diskret reduzierte Lebensqualität von 64,43 (75,3) Punkten nach dem EORTC und 64,51 (75,92) nach dem SF-36 (Tab. 7). Zu konstatieren ist also eine Reduktion um 14,4%/15,0% auf 85,6% bzw. 85,0% der Normwerte gesunder Erwachsener. Dabei ist anzumerken, dass bei dem EORTC QLQ-C30 ein definierter Gesamtwert ermittelt wird, während in der Literatur üblich für den SF-36 der arithmetische Mittelwert über die 8 Subskalen als ungewichteter Gesamtwert angegeben wird.

Die körperliche Funktionskalenanalyse EORTC / SF-36 erbrachte 71,0 (89,9) bzw. 64,2 (83,7) Punkte in vergleichender Darstellung zu den eingeklammerten Referenzwerten (Tab. 7).

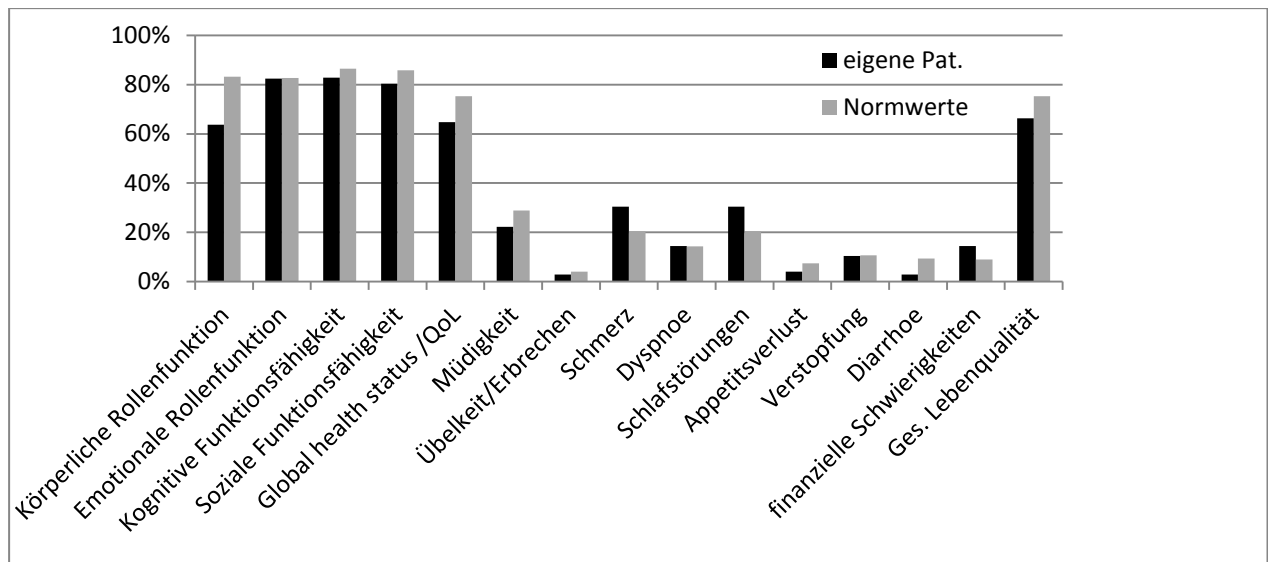


Abb. 20. EORTC-QLQ C30: postoperative Funktion und Lebensqualität im Vergleich zu Referenzwerten

Die Subskalenwerte ermöglichen einen Vergleich der Subskalen zur Lebensqualität. So ist die körperliche Rollenfunktion nach dem EORTC um 18,9% vermindert, das Schmerzniveau wird durchschnittlich etwa 1½-mal höher beurteilt, Schlafstörungen treten intensiver auf (5,4%) und dennoch ist die Gesamtlebensqualität nur moderat um ca. 10% reduziert (Tab. 7). Diese Werte deuten auf ein kompensatorisches Arrangement der Patienten mit ihrer Situation hin.

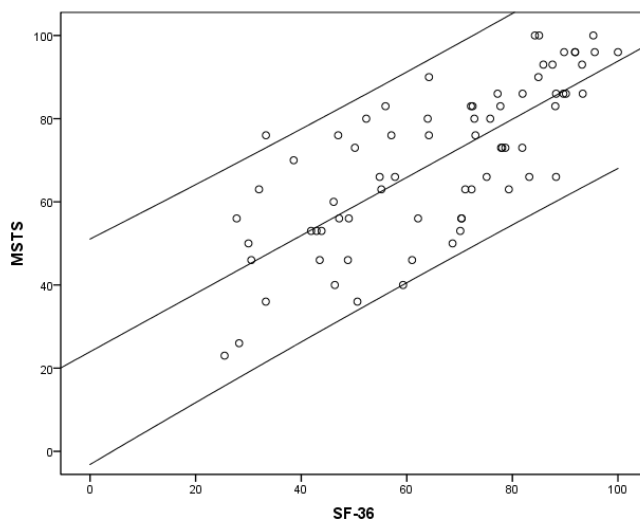


Abb. 21 Streudiagramm MSTs/SF-36. Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,751 mit  $P < 0,01$  (2-seitig) signifikant.

Zur Untersuchung der Fragestellung ob zwischen den Score-Werten der Extremitätenfunktion und Lebensqualität ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht, erfolgte die Korrelationsanalyse nach Pearson. Diese ergab mittlere bis hohe zweiseitige Korrelationen nach MSTs/SF-36 (0,751) bzw. TESS/EORTC (0,477) auf dem Niveau von  $P < 0,01$  (Tab. 6).

Die Gesamtwerte zur Lebensqualität EORTC/SF-36 waren mit dem Korrelationskoeffizienten 0,6 auf dem Niveau von  $P < 0,01$  zweiseitig mittelgradig korreliert. Die Signifikanzbedingungen waren jeweils erfüllt.

**Tab. 7. Subskalenwerte postoperativer Lebensqualität. Übersicht mit Referenzdaten**

Test Subskala	WTS-Überlebende MW (SD)		Normstichprobe MW (SD)		t	P
EORTC QLQ-C30	(n=71)		(n=1965)			
Funktionskalen						
Körperliche Funktion	71,03	(23,8)	89,9	(k.A.)		
Rollenfunktion	63,79	(38,4)	83,3	(k.A.)		
Emotionale Funktion	82,47	(18,9)	82,8	(k.A.)		
Kognitive Funktion	82,83	(17,4)	86,5	(k.A.)		
Soziale Funktion	80,46	(24,1)	85,8	(k.A.)		
Gesamtgesundheitsstatus	64,51	(19,9)	75,3	(k.A.)		
Symptomskalen						
Müdigkeit	22,22	(21,0)	28,8	(k.A.)		
Übelkeit/Erbrechen	2,84	(7,2)	4,0	(k.A.)		
Schmerz	30,46	(25,2)	20,4	(k.A.)		
Dyspnoe	14,37	(24,6)	14,3	(k.A.)		
Schlafstörungen	25,83	(30,9)	20,4	(k.A.)		
Appetitverlust	4,02	(15,0)	7,4	(k.A.)		
Verstopfung	10,34	(22,4)	10,7	(k.A.)		
Durchfall	2,84	(10,0)	9,4	(k.A.)		
Krankheitsbed. finanz. Schwierigkeiten	14,37	(23,6)	9,0	(k.A.)		
Short Form- 36	(n=71)		(n=2914)			
Körperliche Funktionsfähigkeit	64,18	(27,24)	83,71	(19,53)	-8,40	<0,0001
Körperliche Rollenfunktion	59,42	(44,76)	80,59	(31,89)	-1,25	0,06
Körperl. Schmerz	80,21	(26,27)	72,73	(27,33)	-13,16	<0,0001
Allg. Gesundheitswahrnehmung	64,31	(22,63)	61,03	(19,12)	15,25	<0,0001
Vitalität	56,15	(16,94)	61,21	(17,33)	-1,40	0,16
Soziale Funktionsfähigkeit	72,10	(28,32)	86,81	(18,07)	-69,72	<0,0001
Emotionale Rollenfunktion	76,49	(28,32)	88,89	(26,92)	-3,66	<0,0001
Psychisches Wohlbefinden	66,23	(15,41)	72,44	(16,11)	-13,93	<0,0001
Ungewichteter Total-SF-36-Mittelwert	65,43	(20,81)	75,92			

WTS = Weichteilsarkom

Referenzdaten:

EORTC-QLQ-C30: Aaronson et al., EORTC, European organization for Research and Treatment for Cancer. (Daten bereitgestellt, durch EORTC publiziert, Marianne Hjermitad, Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norwegen (n=1965))  
 SF-36: Ware JE et al., IQOLA 1993, deutschsprachige Ausgabe: Bullinger/Kirchberger, Hogrefe-Verlag Göttingen 1998; siehe auch: Zahlten-Hiranage et al. Amputation oder Extremitätenerhalt, Tab. 8, Referenzdaten gesamttd. Normstichprobe (n=2914)

## 4 Diskussion

Weichteilsarkome stellen eine seltene, rasch progrediente, maligne Tumorerkrankung mit hoher Mortalität dar. Nach einer adäquaten chirurgischen Versorgung können adjuvante Zusatztherapiemaßnahmen als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes die Prognose deutlich verbessern. Als solche kommen Strahlentherapieanwendungen und onkologische Chemotherapien zur Anwendung. Ziel ist die onkologisch suffiziente lokale Resektion bei bestmöglicher Extremitätenfunktion. Die Grundlage hierzu bildet eine exakte histopathologische Diagnosestellung einschließlich Tumorgrading mit schnittbildgebender Ausbreitungsdiagnostik zur Ermittlung des Stadiums der Tumorentwicklung (Staging).

Im Mittelpunkt der gegenwärtigen Diskussion steht die Fragestellung der Bedeutung prognostischer Faktoren für eine individuelle Tumorversorgung im multimodalen Therapiekonzept. Onkologische Prognosefaktoren sind bei der Therapieentscheidung ebenso zu berücksichtigen wie der Allgemeinzustand, das Alter und Nebenerkrankungen des betroffenen Patienten. Resümierend galt es, das onkochirurgische Ergebnis eigener Patienten sowie die postoperative Funktionsfähigkeit und Lebensqualität nach Tumorchirurgie aus der Patientenperspektive zu untersuchen. Hierzu wurden 138 onkologische Verläufe nach Resektion von Weichteilsarkomen mit maßgeblichen Prognosefaktoren retrospektiv analysiert und statistisch ausgewertet.

Vorliegende Vergleichsstudien zu Weichteilsarkomen der Extremitäten stützen sich auf Fallzahlen von 753 (Eilber, 1975-1997), 1225 (Zagars, 1960-1999), 997 (Gronchi, 1985-2005) bis 1706 (Weitz, 1982-2001) über Zeiträume von 19-39 Jahren [89,90,91,92]. Hoos et al. präsentierten eine Unizenterstudie über 3968 Fälle in 17 Jahren, darunter 45,7% = 1813 Extremitäten-Weichteil-Sarkome [2]. Die eigene Fallzahl  $n=138$  über einen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren (1993-2005) liegt mit rund 10 Behandlungsfällen pro Jahr im Vergleich niedriger. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei  $51,6 \pm 40,2$  Monaten bei einer Spanne von 6-160 Monaten.

#### **4.1 Patienten- und Tumorcharakteristik**

Die Prüfung der Patienten- und Tumorcharakteristiken nach Voroperationen unterliegt besonderen Anforderungen und Schwierigkeiten für die Vergleichbarkeit der Daten. Therapeutisch und auch prognostisch ist die stadiengerechte Unterscheidung der Primärtumoren von Lokalrezidiven und metastasierten Tumoren essenziell. Einzelne Autoren weisen den Präsentationsstatus innerhalb ihrer Patientenkohorte gesondert aus. Eilber et al. geben z. B. einen Gruppenvergleich für solitäre Primärtumoren unbehandelt oder extern biopsiert vs. lokale Tumorrezidive nach auswärtiger Behandlung selektiert nach high-grade Tumoren an, verzichten hierbei aber auf Angaben zum Gesamtverlauf. Weitz et al. geben für insgesamt 1706 Patienten 1072 primäre- bzw. 189 lokal rezidierte Weichteilsarkome an, beziehen aber die Verlaufsdaten auf die Gesamtzahl. Verlaufsdatenangaben standen nur mit erwähnten Einschränkungen zur Verfügung.

Untersuchungen von Zagars bzw. Hoos erfassen neben Weichgewebssarkomen der Extremitäten sonstige viscerale und retroperitoneale Lokalisationen sowie den Körperstamm. Allgemeinere Patientenselektionen tragen zu einer größeren Fallzahl der Vergleichsstudien bei, jedoch zum Nachteil der Spezifität, Aussagekraft und Vergleichbarkeit in Bezug auf Fragestellungen nach Verläufen von Weichteilsarkomen der Extremitäten. Die ungleiche Patientenselektion der verfügbaren Vergleichsstudien geht zum Nachteil einer direkten Vergleichbarkeit. Da nach Lahat et al. mit 60% die Mehrheit der Weichgewebssarkome an den Extremitäten lokalisiert sind, fällt dies jedoch nicht unverhältnismäßig ins Gewicht [1].

Die Anamnese eigener Patienten ergab 88 solitäre Primärtumoren einschließlich 11 auswärtig adäquat durchgeführter Voroperationen und 22 inadäquat voroperierte Residualtumoren < 6 Wochen nach auswärtiger Vorbehandlung. In 27 Fällen wurden lokale Tumorrezidive (19,6%), in 23 weiteren Fällen synchrone Metastasen präsentiert (16,6%). Darunter waren einige Patienten mehrfach auswärtig voroperiert. Zagars, Weitz und die im Jahr 2001 veröffentlichte Studie der dt. chirurgischen Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO) von Junginger et al. [93] geben 16%/ 15% bzw. 22% lokale Tumorrezidive nach auswärtiger Vorbehandlung an, während sich die Relation eigener Patienten je nach Wertung auswärtig adäquat durchgeführter Voroperationen auf 20-28% beläuft. Eine mäßig bis deutlich benachteiligte Prognose der eigenen Patientenkohorte bleibt im Vergleich festzuhalten [21].

Übereinstimmend mit Zagars et al. ist das weibliche Geschlecht in einem Verhältnis von 1:1,1 geringgradig bevorzugt betroffen (Tab. 1). Eilber, Weitz et al. bieten bei gleichen Anteilen eine entgegengesetzte Relation. Das Geschlechterverhältnis liegt annähernd ausgeglichen im Rahmen der Erwartung und kann als vergleichbar gelten.

Die Verteilung der Altersgruppen  $\leq 50$  zu  $> 50$  Lebensjahren eigener Patienten stimmt mit 44,9%/55,1% bei einem mittleren Lebensalter von  $51,9 \pm 18,3$  Jahren gut mit dem Ergebnis von Weitz 46% bzw. 54% und einem medianen Lebensalter von 53 Jahren (Spanne 16-95) überein. Bei gleichem Betrag liefern lediglich Eilber et al. ein entgegengesetztes Ergebnis. Somit ist die Patientencharakteristik auch bezüglich der Altersgruppen gut im Literaturkontext vergleichbar.

Als häufigste histologische Tumorsubtypen finden sich in gleicher Reihung Liposarkome (24%), maligne fibröse Histiocytozytome (23%), Leiomyosarkome (13%), Synovialsarkome (7,2%), PNET (4,5%) Schwannome (7,8%), Rhabdomyosarkome (5,0%) und Fibrosarkome (4,3%) auch in den Arbeiten von Hoos et al. (19,5%/17,9%/18,1%/7,1%/3,5%/--/10,4%) und Weitz (27%/38%/9%/14%/--/12%). Bei ansonsten guter Übereinstimmung geben beide amerikanischen Studien Fibrosarkome mit höheren Anteilen von 10,4% bzw. 12% Häufigkeit an. Die deutsche CAO-Studie von Junginger et al. liefert 21% Liposarkome, 23% MFH, 6% PNET und 40% sonstige Weichteilsarkomentitäten. Gegenüber Hoos (n=3968) und Junginger (n=176) bestehen damit sehr gute Übereinstimmungen nach histologischen Entitäten mit weniger als 5% Diskrepanz. Während Dermatofibrosarkome in den US-amerikanischen Studien eine geringe Metastasierungstendenz aufweisen, unterliegen mit Liposarkomen, MFH, Synovialsarkomen die häufigsten Entitäten nach Hoos, Junginger sowie der eigenen Untersuchung Hunt et al. zufolge einer empirisch hohen Metastasierungstendenz nach histologischen Subtypen [48]. Demzufolge sind ein vermindertes metastasenfreies Überleben mit höhergradig beeinträchtigter Gesamtprognose zu erwarten.

Das Tumorgrading betrug G1 (15,9%), G2 (30,4%) und G3 (53,6%) gegenüber Zagars et al. (5/24/71%), Weitz 37/63%, Geer 34/66% low- vs. high-grade mit geringerer Respräsentation von high-grade Tumoren (G3) [90,92,94]. Ein Teil der Begründung könnte in unterschiedlichen Grading-Systemen zwischen dem US-amerikanischen National Cancer Institute-System [44,95] und demjenigen der Sarkom-Arbeitsgemeinschaft der French Federation of Cancer bestehen, welches in Europa verbreitet ist [46]. In beiden Fällen handelt es sich um 3-Kategorien Systeme. Diese differenzieren übereinstimmend nach histologischem Typ und Subtyp, Tumornekrose und mitotischer Aktivität. Kontroversen bestehen hinsichtlich der jeweiligen histologischen Einteilung und Graduierung [58,96].



Nach vorliegendem Kompartimentbezug ergeben sich 75,4% extrakompartimental lokalisierte Tumoren unter allen n=138 eigenen Patienten bzw. 63,7% unter erstbehandelten Primärtumoren (Tab. 1). Gaynor et al. fanden unter 423 Extremitätensarkomen 45,1% extrakompartimentale Tumoren ohne Angabe zur bildgebenden- oder intraoperativ mikroskopisch-/ makroskopischen Unterscheidung [97]. Die zuvor angeführten Studien lassen Angaben zum Kompartimentbezug generell vermissen. Daher ist die vergleichende Einschätzung dieser Relationen problematisch. Zur primär extrakompartimentalen Entstehung in Leiste, Fossa poplitea oder Axilla bzw. intrakompartimentalen Entstehung mit nachfolgendem Überschreiten der Kompartimentgrenzen können retrospektiv keine Angaben gemacht werden. Der geringere extrakompartimental lokalisierte Tumoranteil in der Gruppe ohne Vorbehandlung deutet jedoch ohne letztendlichen Beweis auf einen beträchtlichen Anteil iatrogenen Konversionen nach auswärtiger Vorbehandlung hin.

Tiefe, subfasziale Tumorlokalisationen fanden sich bei Weitz et al. 87% bzw. 80,4% unter eigenen Patienten. Gaynor, Leinung et al. geben einen entsprechenden Anteil von 68,5%-80,5% an, sodass auch hier eine gute Vergleichbarkeit besteht. Der sich anbietende Analogieschluss zur extrakompartimentalen Konversion durch Voroperationen sowie offene Biopsien ist bei vorrangiger Tumorzell dissemination in die Breite denn in die Gewebstiefe eher skeptisch zu sehen, wenngleich nicht vollständig von der Hand zu weisen. Als kontroverses Indiz findet sich eine Tiefenlokalisation in 87,3% der nicht vorbehandelten eigenen Fälle. Für den Konversionsverdacht hingegen spricht, dass der Anteil extrakompartimental lokalisierter Tumoren in der Gesamtgruppe höher ausfällt als in der internen Vergleichsgruppe erstdiagnostizierter Patienten mit solitären Primärtumoren mit 63,7%. Diesen eingehender zu untersuchen, erforderte unter beiden vorgenannten Aspekten eine detaillierte (lückenlose) Schnittrandhistologie, die nach auswärtiger Behandlung nicht verfügbar war.

Die Tumorgröße wurde der modifizierten TMN-Klassifikation der UICC folgend unterschieden in die Kategorien  $T1 \leq 5$  und  $T2 > 5\text{cm}$ . Eigene Patienten zeigten hiernach zu 60,1% Tumoren  $> 5\text{cm}$  maximaler Tumorausdehnung. Die CAO-Studie liefert 73%-T2-Tumoren, 62% werden von Weitz et al. angegeben. Hierzu ist anzumerken, dass in mehr als 28% eigener Behandlungsfälle externe Voroperationen vorangegangen waren. Vergleichsstudien liefern hier geringere Werte mit einer Spanne von 15-22%. Einheitlich bestimmte, verwertbare Größenangaben der Primärexzidate liegen weder zu auswärtigen Voroperationen eigener Patienten noch zu den Vergleichsstudien vor. Nach Erhalt der histopathologischen malignen Tumordiagnose, Resttumornachweis bzw. bei Rezidivverdacht erfolgte in der Mehrzahl der Fälle

umgehend die Überweisung zur Weiterbehandlung in unser Zentrum, sodass die weitere Größenentwicklung frühzeitig unterbunden werden konnte.

Über den Modus der Tumorgrößenbestimmung in den Vergleichsstudien liegen ebenfalls keine konkreten Angaben vor. Während die exakte histopathologische Größenbestimmung des maximalen Tumordurchmessers bei eigenen Angaben zugrunde gelegt wurde, kann eine großzügigere makroskopische Tumorkonglomeratmessung ebenso nicht ausgeschlossen werden wie eine pragmatische Größenbestimmung in der Schnittbildgebung. Weiter ist darauf hinzuweisen, dass es durch die Formalinfixierung der Präparate zu einer Gewebeschrumpfung kommt, sodass dieses Phänomen systematisch geringere Größenausdehnungen bewirkt.

Als anatomische Lokalisation sind die proximalen Extremitäten mit 16,7% und 54,3% betroffen, auf die distalen Extremitätenabschnitte entfallen 9,4% bzw. 19,6% für die obere und untere Extremität. Die Prädilektionsstelle befindet sich somit an der unteren Extremität mit Betonung der proximalen Abschnitte. Dies bestätigen auch die Vergleichsdaten von Gaynor et al. sowie Weitz et al. für proximale Lokalisationen (66,9%/74%) an der unteren Extremität (74,9%/74%). Eine plausible Ursachenvermutung besteht in der prädisponierten Sarkomentwicklung nach topographisch-anatomischer Weichteilverteilung des menschlichen Körpers mit einer Häufung in der Adduktorenloge der Oberschenkelregion.

Mit einer nachteilig höheren Rezidiv- bzw. Vorbehandlungszahl im Vorfeld der eigenen Versorgung und der konsekutiv niedrigeren Tumorgrößenrelation sind zwei prognostisch gegensätzliche Faktoren im Literaturkontext festzuhalten. Neben diesen bezeichneten Abweichungen finden sich in der Tumorcharakteristik weitreichende Übereinstimmungen mit den Patientencharakteristiken anderer Untersuchungen, sodass insgesamt von einer vergleichbaren bis prognostisch mäßig benachteiligten Patientenkohorte ausgegangen wird. Auch in anderen Studien stellen auswärtig erfolgte Voroperationen ein Problem für die statistische Vergleichbarkeit der Daten dar. Allgemein ist dies mit Schwierigkeiten für die Prognoseerhebung verbunden [21]. Aus diesem Grund erfolgt an wesentlichen Punkten eine vergleichende Diskussion für Verlauf und Prognose aller Patienten versus erstbehandelter Patienten mit solitärem Primärtumor.

## 4.2 Versorgungscharakteristik

Alle 138 Patienten wurden am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Berliner Charité tumorchirurgisch versorgt. Die definitive Versorgung erfolgte im Sinne einer radikalen Resektion in 12,3%, weiten Resektion in 66,7%, marginal in 10,1% und palliativ-intraläsional in 2,9% der Fälle (Tab. 2). Primäre Amputationen wurden in 11 Fällen (8%) durchgeführt. Im Ergebnis konnten tumorfreie Resektionsränder (R0) in 129 Fällen (93,5%) erzielt werden, nicht sicher tumorfrei (R1/R2) in 9 Fällen (6,5%). Nach universitärer Behandlung ergaben sich vergleichend nach der CAO-Studie von Junginger et al. 81% R0-, 8% R1-Resektionen, 4% R2- sowie 7% unbestimmte Resektionen mit intraoperativem Einriss der Tumorkapsel in insgesamt 5% der Fälle für Weichteilsarkome der Extremitäten. Die Resektionsränder in der Untersuchung von Zagers et al. beliefen sich auf negativ 66%, unbestimmt 19% und positiv 15%. Gaynor beschreibt R0=288 (68%) mit weitem Sicherheitsabstand ( $\geq 2\text{cm}$ ), R0 mit marginalem Sicherheitsabstand =78 (18%), inadäquate Resektion mit Kapseleröffnung, sichtbarerem Tumorresiduum, mikroskopischem Tumorrest R1/R2=48 (11%). Übereinstimmend machen die radikalen/weiten Resektionstechniken unter den Prozeduren 74% gegenüber 66%; 83-86% in den Untersuchungen von Junginger, Zagers und Gaynor aus mit ergebenden R0-Resektionsstatus von 93,5% zu 66-78%. In 92% eigener- und 93-96% der Fälle nach Weitz, Junginger konnten die Resektionen unter Extremitätenerhalt durchgeführt werden. Die Amputationsraten sowie die Resektionsstatusrelation sind mit Abweichungen von weniger als 5% vergleichbar.

Adjuvante Chemotherapien erfolgten in 26,1%, adjuvante Strahlentherapien in 39,1% der Fälle im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte. In den Vergleichsstudien variieren die Prozentwerte für adjuvante Chemotherapien von 13-33%, diejenigen für adjuvante Strahlentherapien von 44-67% bei Junginger, Weitz und Gaynor.

### 4.3 Onkologisches Outcome

Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von  $51,6 \pm 40,2$  Monaten (Spanne 5,8-160,2) befanden 39% aller Patienten in tumorfreiem Status, 17% entwickelten Lokalrezidive, 29% Fernmetastasen darunter 16 Patienten (11%) beide Formen sekundärer Tumormanifestation. 24% der Patienten verstarben sarkombedingt, 4 Sterbefälle ereigneten sich unabhängig vom Sarkomleiden.

Nachdem Brennan / Lewis et al. 1996/1997 zufolge in einem Drittel aller Patienten nach einem medianen rezidivfreien Intervall von 18 Monaten noch Rezidive auftraten [98,99], gibt Weitz 2003 19% Lokalrezidive sowie 26% Fernmetastasen im einem mittleren Beobachtungszeitraum von 55 Monaten an [92]. Durch Fortentwicklung der chirurgischen Technik und multimodalen Therapiekonzeption gehören derartig klare Angaben der Vergangenheit an. Unter eigenen Behandlungsverläufen belief sich das mittlere rezidivfreie Intervall insgesamt auf  $47,0 \pm 40,4$  Monate (2,3-160,2) mit einer Tumorkontrollrate 2, 3 bzw. 5 Jahre postoperativ von 91,1 / 85,4 und 82,2%. In 23 (16,7%) Fällen trat ein Lokalrezidiv nach einem mittleren rezidivfreien Intervall von  $18,6 \pm 19,3$  Monaten in Erscheinung (Spanne 2,1-82,2). Somit trat die Mehrzahl der Rezidive in einer kritischen Phase von 24-36 Monaten postoperativ auf. In diesem Zeitraum ist eine konsequente, engmaschige Tumornachsorge erforderlich [100].

Auffällig ist eine höhere Rezidivrate 23/138 (16,7%) für alle Patienten gegenüber den am CMSC erstdiagnostizierten Patienten ohne Voroperation von 7/55 (12,7%; Tab. 2). Auswärtige, mehrheitlich nicht als Weichteilresektion geplante Voroperationen begünstigen die Rezidiventwicklung und beeinträchtigen konsekutiv das Gesamtüberleben [21].

Die 5-Jahresprognose für die lokale Tumorkontrolle beträgt bei Weitz, Zagars dennoch insgesamt vergleichbar 79%/ 83%. Das mittlere metastasenfreie Intervall belief sich bei 40 (29,0%) Fernmetastasen auf  $45,5 \pm 40,3$  Monate (2,3-160,2). Die metastasenfreie 5-Jahresüberlebensrate betrug 72,9% auf gleichem Niveau im Vergleich zu Weitz / Zagars mit 72%/ 71%.

Das mittlere krankheitsspezifische Überleben im Beobachtungszeitraum betrug  $51,6 \pm 40,2$  Monate (3,6-160,2) resultierend in einer 5-Jahresgesamtüberlebensrate von 74,9% bzw. einer 10-Jahresprognose von 69,0%. Diese Prognosedaten liegen unter Berücksichtigung nicht einheitlicher Grading-Systeme (siehe oben) im Vergleich zu den US-amerikanischen Studien von Weitz, Zagers mit einem 5- bzw. 10 Jahresüberleben von 79%/ 73% bzw. 72%/ 68% bei Abweichungen von  $< 5\%$  insgesamt auf vergleichbarem Niveau.

Dieses Ergebnis kann angesichts häufigerer externer Voroperationen in der eigenen Patientenkohorte trotz des geringeren Anteils an high-grade Tumoren von 53,6% zu 71% bzw. 66% durchaus als Erfolg gewertet werden (Tab. 1).

Strahlentherapien gelten nach Rosenberg et al., 1982 als etablierte adjuvante Therapieform nach marginalen R0-Resektionen hochmaligner Tumoren und R1-Resektionen [18]. Eine prospektiv randomisierte Studie von Yang et al. konnte eine Reduktion der Lokalrezidivrate nach high-grade Sarkomen der Extremitäten durch adjuvante Strahlentherapie zeigen. Dagegen sei diese Therapieform nach Yang et al. zur Therapie von low-grade Sarkomen nicht erforderlich und auch nicht effektiv [68].

Strahlentherapieanwendungen entfalten unter eigenen Patienten einen scheinbar nachteiligen prognostischen Effekt für das Gesamtüberleben ( $P=0,061$ ). Ebenso weist die Verlaufsanalyse eigener Tumoren nach Radiatio eine geminderte 5-Jahresüberlebensrate von 58,8% gegenüber der Patientengesamtheit mit 74,9% auf. Unter korrekter Beachtung von Ursache und Wirkung wird jedoch klar, dass marginale R0-Resektionen von high-grade Sarkomen und R1-Resektionen allgemein kritische Situationen bedeuten, welche eine wirksame Zusatztherapie erfordern.

Zu beachten ist, dass es nach Strahlentherapiemaßnahmen gelegentlich zum Auftreten prolongierter Defizite wie Kräfteeinschränkung durch Muskelfibrose, Ödeme durch Lymphbahnschädigung bzw. Einschränkungen des Bewegungsumfanges durch Kapselschrumpfung infolge gelenknaher Bestrahlung kommt. Weiter treten in Einzelfällen Gewebefibrosen in der Peripherie des Bestrahlungsfeldes auf [101].

Chemotherapien finden vor allem bei metastasierten Tumorprozessen klinische Anwendung [59,89,102]. Nach adjuvanten Chemotherapieanwendungen ergab sich in univariater Log-Rank-Testung ein signifikant gemindertem rezidiv- und metastasenfreies- sowie Gesamtüberleben ( $P=0,048/P=0,006^{**}/P=0,018$ ), darunter ein hochsignifikanter Wert für das Auftreten von Tumormetastasen. Disseminierte Tumorzellabsiedlungen entstehen in einem fortgeschrittenen Stadium der Tumorentwicklung. Die prognostische Beeinträchtigung ist offensichtlich derart

dominant, dass diese den therapeutischen Effekt der Chemotherapie während des Untersuchungszeitraums noch bei weitem überwog.

Im Jahr 1994 mussten sich Bramwell et al. nach adjuvanter Chemotherapie auf die Darstellung eines reduzierten Auftretens von Lokalrezidiven ohne signifikant nachweisbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben beschränken [103]. 2004 konnten Eilber et al. eine verbesserte Gesamtüberlebensrate nach adjuvanter Ifosphamid-Chemotherapie für high-grade Liposarkompatienten präsentieren [104]. Es folgten u.a. Mack et al. 2005, die für die Radiochemotherapie nach modifiziertem Eilber-Protokoll eine verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie eine verringerte Komplikationsrate zeigten [105].

Die Chemotherapie kann zusammenfassend als wichtiger Teil des multimodalen Versorgungskonzeptes insbesondere für metastasierte Weichteilsarkome angesehen werden, jedoch obliegt der adäquaten stadiengerechten Lokaltherapie das Primat in der Weichteilsarkom-Therapie. Neoadjuvante Chemotherapien sowie Afterloading- und Brachytherapien befinden sich weiterhin im Stadium klinischer Studien.

#### 4.4 Prognosefaktoren

##### Lokale Tumorkontrolle

Nach eigenen Ergebnissen stellen der Präsentationsstatus, das Tumorgrading, die chirurgische Prozedur univariat signifikante Prognosefaktoren für die Rezidivinzidenz dar. Der R0-Resektionsstatus, als klarer prognostisch relevanter Faktor für das Auftreten von Rezidiven [99], verfehlt das Signifikanzniveau nur knapp mit  $P=0,054$  (Tab. 4). Die geringe Abweichung liegt im Bereich des Rundungsfehlers, ist ursächlich in Fallzahl-bedingter statistischer Verzerrung anzunehmen und stellt die grundlegende prognostische Bedeutung des Resektionsstatus in keiner Weise in Frage.

Die Untersuchung von Weitz bestätigt das grundsätzliche Ergebnis bei einem jedoch nicht-signifikanten Wert für das Tumorgrading. Eilber und Zagars wiederum heben das Tumorgrading, den Präsentationsstaus und Eilber, Gronchi R0-Resektionsgrenzen als klar signifikant hervor [91]. Übereinstimmend geben die angeführten Vergleichsstudien die Altersgruppe  $< 50$  Lebensjahre signifikant begünstigt an.

Bei einem Literaturvergleich der Prognosefaktoren zeichnet sich ab, dass eine grundlegende Übereinstimmung mit den Vergleichsanalysen besteht. Einzelne Abweichungen finden sich unter Berücksichtigung unterschiedlicher Einschlusskriterien und Tumorcharakteristiken in vergleichbaren Rahmen. Fortfolgende Effekte der Prognosefaktoren für das Auftreten lokaler Rezidive sind auch in Hinblick auch auf die Metastaseninzidenz und das Gesamtüberleben univariat nachweisbar [91].

##### Systemische Tumorkontrolle

Über die gleichermaßen für die lokale Tumorkontrolle prognostisch relevanten Faktoren hinaus ist eine klare Signifikanz für die extrakompartimentale Tumoralage, tiefe Tumorlokalisationen mit Größenausdehnungen von  $> 5\text{cm}$  im Bereich von  $P=0,0005-0,011$  unter eigenen Patienten zu verzeichnen (Tab. 4). Die besten Übereinstimmungen finden sich auch hier mit der Untersuchung von Weitz, der zusätzlich Signifikanzen für radikale Prozeduren, proximale Tumorlokalisationen angibt, jedoch auf eine Werteangabe zum Kompartimentbezug verzichtet. Zagars et al. bestätigen das Tumorgrading und die maximale Tumorausdehnung  $> 5\text{cm}$  als univariat signifikant.

## Gesamtüberleben

In univariater Log-Rank-Testung der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier finden sich mit Präsentationsstatus, Tumorgrading, extrakompartimentaler Tumoralage, tiefer Tumorlokalisation sowie R0-Resektionsstatus statistisch hochsignifikante Prognosefaktoren für die Rezidiv-, Metastaseninzidenz und das Gesamtüberleben ( $P < 0,05$ ) (Tab. 4). Mit guter Übereinstimmung wird dieses Ergebnis aus univariater Log-Rank-Testung auch in den Vergleichsstudien deutlich, jedoch verzichten diese amerikanisch geprägten Untersuchungen auf Angaben zum Kompartimentbezug. Aus der univariaten Analyse wird der Einfluss der Determinanten über das rezidiv- und metastasenfremde Überleben auf die Gesamtüberlebenszeit deutlich [91]. Gronchi zeigt weiter, dass nach 3-jährigem postoperativem Überleben das Risiko des tumorbedingten Versterbens signifikant reduziert ist.

Eilber und Weitz geben nach multivariater Analyse übereinstimmend signifikante prognostische Ergebnisse für das Tumorgrading, die maximale Tumorausdehnung sowie nach Altersgruppen an. Während Eilber weiter prognostische Werte nach Lokalisation an oberer/unterer Extremität finden konnte, gibt Weitz R0-Resektionsgrenzen, proximal-/distale- sowie tiefe Tumorlokalisationen an. Alle diese Untersuchungen umfassten dreistellige Fallzahlen für Weichteilsarkome der Extremitäten.

Die eigene multivariate Signifikanzanalyse mittels Cox-Regression erbrachte im Ergebnis den solitären Primärtumorstatus ( $P = 0,044$ ) als günstigen bzw. synchrone Metastasenmanifestation ( $P = 0,013$ ) als nachteilig signifikanten Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Als statistisch nachrangige Faktoren folgen extrakompartimentale Tumorlokalisation ( $P = 0,065$ ), R0-Resektionsränder ( $P = 0,083$ ) sowie Lokalrezidive ( $P = 0,444$ ) und Fernmetastasen ( $P = 0,199$ ). Bei multivariater Cox-Regressions-Analyse aller univariat signifikanten Faktoren ergibt sich lediglich nach Präsentationsstatus für solitäre Primärtumoren eine multivariate Signifikanz. Bedauerlicherweise gibt die Cox-Regression keine Ursache-Wirkungsbeziehung sondern nur Faktor-Korrelationen wieder. Selektiert werden höhersignifikante Faktoren, dagegen werden nachrangige Faktoren aus der Stichprobe extrahiert. So ist es im mathematischen Verfahren möglich, dass ein klinisch prognostisch unumstritten bedeutsamer Faktor beispielsweise aufgrund der höheren Signifikanz eines Summenfaktors von nachrangiger Relevanz in der Regression eingestuft wird und auf diese Weise auch die extrakompartimentale Tumoralage nur einen grenzwertig multivariaten Signifikanzwert erhält ( $P = 0,065$ ).

Bei eindeutiger univariater Signifikanz in der Log-Rank-Analyse und minderer Signifikanz zahlreicher klinisch maßgeblicher Faktoren in der Cox-Regression weist dies auf hochgradig korrelierte d.h. von einander abhängige Einzelfaktoren hin. So stellen sich Präsentationsstatus,



extrakompartimentale Tumorlage und R0-Resektionsgrenzen als prognostische Summenfaktoren des Tumorverlaufs eigener Patienten heraus, in denen wichtige univariat signifikante Parameter z. B. Tumorgrading, Lokalisationstiefe, (maximale Tumorausdehnung), adjuvante Chemotherapieanwendungen und Rezidiv- sowie Metastasenmanifestation aufgehen. Anschaulich ergibt dies in weiten Teilen Sinn, da Rezidive und Metastasen vornehmlich von extrakompartimental lokalisierten high-grade Tumoren ausgehen (47,8%). Dennoch waren nach univariater Analyse klarere multivariate Prognosefaktorwerte zu erwarten. In biomathematischen Analysen wird häufig auf mögliche Verzerrungen bedingt durch geringe Fallzahlen (n= 23 Tumorrezidive) hingewiesen. Vorstellbar ist, dass Analysen größerer Fallzahlen hier eindeutigere multivariate Signifikanzwerte liefern können.

Eine Gesamtrezidivrate von 16,7% im Beobachtungsintervall ist angesichts von externen Voroperationen in mindestens 60 Fällen, darunter 27 präsentierte Rezidive ein vergleichbar akzeptables Ergebnis. So ist der prognostische Effekt radikaler chirurgischer Prozeduren zur Sicherung lokaler Tumorkontrolle ( $P=0,033$ ) univariat signifikant nachweisbar.

Eine subtypenspezifische Analyse der vorliegenden Fälle war nach Faktorenüberlagerung infolge auswärtiger Vorbehandlungen, Zusatztherapieanwendungen statistisch nicht aussagekräftig. Das bedeutet keine Diagnosegruppe zeigte eine signifikante Abweichung gegenüber den übrigen Vergleichsgruppen hinsichtlich tumorfreier Intervalle oder der Gesamtüberlebenszeit im Beobachtungszeitraum. Dennoch sind entitätenabhängige Unterschiede sowohl der Pathogenese als auch bezüglich des Therapieansprechens mit und ohne Zusatztherapie als sicher anzunehmen (Abb. 10). Hunt et al. definieren 3 Diagnosegruppen nach niedrig-, intermediär- und hoher Metastasierungstendenz, deren Relevanz durch die vorliegende Untersuchung weder statistisch bestätigt noch widerlegt werden kann [48].

In der zusammenfassenden Wertung ergeben sich Metastasen, Rezidive mit jeweils determinierenden Einzelfaktoren als multivariat prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben. Hervorzuheben sind nach univariater Testung: Tumorgrading, extrakompartimentale Tumorlage, Tiefenlokalisierung, R0-Resektionsränder sowie adjuvante Chemotherapieanwendungen. Mit diesen als prognostische relevant bestätigten Faktoren lässt sich der weitere Therapieverlauf abschätzend prospektiv beurteilen. Dies ermöglicht ebenso einen gezielten Einsatz von Zusatztherapien.

Marginale vs. radiale Resektionen liefern mit  $P=0,033$  einen signifikant nachteilig prognostischen Wert für die lokale Tumorkontrolle. High-grade Tumoren (G3) stellen einen klaren Prognosefaktor für das Auftreten von Rezidiven, Metastasen sowie das Gesamtüberleben dar ( $P=0,035$ ;  $P=0,003$ ;  $P=0,001$ ; Tab. 4) [89]. Aus den angeführten prognostischen Werten

ergibt sich bei prospektiv nachgewiesenem therapeutischen Effekt adjuvanter Radiatio [18] für marginal resezierte high-grade Sarkome eine Evidenz-basierte Grundlage zur adjuvanten Strahlentherapieanwendung und bestätigt damit objektivierbar die empirische Erwartung.

In dieser Weise erlauben prognostische Faktoren die Erstellung von Risikoprofilen, die zur Therapieentscheidung bzw. zur Patientenaufklärung z. B. über die Konsequenzen eines Therapieabbruchs herangezogen werden können [106]. Prognostische Information kann auf diese Weise ebenso einer Steigerung der Therapieakzeptanz dienen.

#### 4.5 Extremitätenfunktion

Weichteilsarkomspezifische Evaluationsergebnisse zur Extremitätenfunktion stehen in der aktuellen Literatur nur begrenzt zur Verfügung. Eine Untersuchung von Davis et al. aus dem Jahr 2002 [107] ergab 12-24 Monate nach Weichteilsarkomresektion und adjuvanter Strahlentherapie nach dem MSTS-Enneking (MSTS) und Toronto extremity salvage score (TESS) mittlere Extremitätenfunktionswerte von 82,2/82,6% bzw. 80,9/81,5%. Unter Berücksichtigung in eigenen Behandlungsfällen nur in geringerem Umfang von 39,1% applizierter adjuvanter Strahlentherapien stellen sich die mittleren Angaben eigener Patienten nach einem mittleren Follow-up von 51,6 Monaten nach MSTS 72,3%, TESS 80,3% auf gleichem Niveau dar (Tab. 5).

Eine nähere Betrachtung der TESS-Werte ergibt, dass Patienten mit niedrigeren Angaben im TESS-Score mehrheitlich eine eingeschränkte Funktion bei Tätigkeiten wie z. B. Knien, Treppensteigen und Bergsteigen ebenso wie bei leichteren Verrichtungen des täglichen Lebens aufweisen. Die Angaben für Arbeit- und Sportbetätigungen sind bei diesen Patienten gleichermaßen geringer. Ein Teil der Patienten wies nach Weichteilrekonstruktion Lymphödeme auf. Dennoch sind nicht alle Ödem-Erscheinungen auf das Vorhandensein von Wundkomplikationen oder tiefe Venenthrombosen zurückzuführen [108]. Nach einem medianen postoperativen Intervall von 47 Monaten stellt die Arbeit von Zahlten-Hinguranage aus 2003 [109] eine weitere Referenz für die untere Extremität dar. Diese beschreibt die Extremitätenfunktion nach extremitätenerhaltender Therapie nach MSTS mit 77,1% (SD 21,2%) auch diese Angabe befindet sich in gutem Einklang mit dem vorliegenden Ergebnis.

Interessant stellt sich der tendenzielle, jedoch nicht statistisch signifikante Unterschied der Extremitätenfunktion (TESS) nach Tumoren der oberen- vs. unteren Extremität im T-Test mit einem Wahrscheinlichkeitswert  $P=0,122$  dar (Tab. 5). Durch intensives Training der Gegenseite ist nach funktionellen Beeinträchtigungen einer oberen Extremität in vielen Fällen eine weitgehende funktionelle Kompensation erreichbar. Dennoch werden als typische Beeinträchtigungen verminderte Muskelkraft oder Feinbeweglichkeit beispielsweise beim Zuknöpfen bzw. Öffnen von Kleidungsstücken angegeben. Demgegenüber ist eine solche Kompensationsfähigkeit bei Beeinträchtigung einer unteren Extremität nicht in vergleichbarem Umfang gegeben. Betroffene Patienten geben in ausgeprägterem Maße Stand- und Gangunsicherheiten mit Hilfsbedürftigkeit etwa beim Ankleiden an und sind zum Mobilitätsverlust eher auf Hilfsmittel wie Gehstock, Unterarmgehstützen etc. angewiesen. Der

empfundene oder tatsächliche teilweise Verlust der persönlichen Unabhängigkeit wird allgemein deutlich und insbesondere für die untere Extremität beeinträchtigend wahrgenommen.

Die vergleichende Betrachtung der Funktionswerte nach Betroffenheit proximal-/distaler Extremitätenabschnitte zeigt eine deutlichere Beeinträchtigung nach Tumoren der distalen oberen- bzw. proximalen unteren Extremität (Tab. 5). Trotz weitreichender therapeutischer Fortschritte zeigen sich funktionelle Nachteile durch unzureichende Kompensationsmöglichkeit der Handgreifbewegung bzw. Mobilitätseinschränkung durch Angewiesenheit auf Unterarmgehstützen im Fall einer im proximalen Anteil betroffenen unteren Extremität.

Gegenüber der Kontrollgruppe war nach adjuvanter Strahlentherapieanwendung durchschnittlich 52 Monate postoperativ keine signifikante Benachteiligung der Extremitätenfunktion (MSTS/TESS) zum Beispiel durch Ödeme, Fibrosen nach Strahlentherapie nachweisbar. Davis et al. stellen eine signifikante funktionelle Beeinträchtigung der Extremitätenfunktion gravierender nach neoadjuvanter- gegenüber adjuvanter Bestrahlung 6 Wochen postoperativ fest. Nach einem Jahr postoperativ liegen in beiden Fällen keine funktionellen Unterschiede von signifikantem Rang vor [107].

Auch bei Beeinträchtigungen der Extremitätenfunktion in Einzelfällen z. B. durch Gewebsödeme oder Fibrosen nach Bestrahlung, so ist bei guter Übereinstimmung zu folgern, besteht keine generelle, anhaltende funktionelle Beeinträchtigung. In der Mehrzahl der Fälle kommt es im Verlauf eines Jahres zu einer zufriedenstellenden Abheilung.

Der T-Test für unverbundene Stichproben zeigte nach adjuvanter Chemotherapieanwendung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Unterschiede sowohl für die Extremitätenfunktion als auch bezüglich der resultierenden Lebensqualität. So fielen die Werte der Extremitätenfunktion nach dem MSTS-Score ( $P=0,012$ ), TESS ( $P=0,007$ ) sowie der Lebensqualität mit EORTC ( $P=0,043$ ), SF-36 ( $P=0,004$ ) übereinstimmend auf signifikantem Niveau geringer aus. Zunächst bedeutet dieses Ergebnis eine statistisch nachweisbare Korrelation mit Beeinträchtigung der Funktionswerte nach Chemotherapieanwendung ohne ursächlichen Zusammenhang. Chemotherapien werden gegenwärtig in definierten Spezialfällen abhängig von Diagnose und Tumorstaging zur Therapieunterstützung im multimodalen Konzept angewandt.

Zum Beispiel bedeuten vorausgegangene Resektionen mit geringem Sicherheitsabstand, R1-Resektionen, Rezidive oder fortschreitende Metastasen Risiken für die lokale Tumorkontrolle bzw. das Gesamtüberleben und erfordern den Einsatz teilweise aggressiver Chemotherapien. In der Patientenwahrnehmung ist die Extremitätenfunktion sowie die resultierende Lebensqualität

durch Minderung des Allgemeinzustandes auch nach Chemotherapie in statistisch signifikantem Sinn um durchschnittlich 17 Prozentpunkte beeinträchtigt.

Bei einer Wertung der beeinträchtigten Extremitätenfunktion unter Chemotherapie ist das Tumorüberleben unabdingbar miteinzubeziehen. Dieses befindet sich hier bei geringen Abweichungen der Tumorcharakteristika im Bereich der Vergleichsstudien. Zur Sicherung eines bestmöglichen Tumorüberlebens sind in speziellen Diagnose- und Staging-abhängigen Fällen Chemotherapien auch unter mäßigen Einbußen der Extremitätenfunktion erforderlich.

Nach Amputationen der oberen- / unteren Extremität in 11 Fällen (1/10) liegen lediglich drei Evaluationsergebnisse vor. Daher sind Vergleichsangaben zur postoperativen Funktion gegenüber nicht-ablativen Prozeduren sowie nach Tumorlokalisationen nicht aussagekräftig möglich.

Die Korrelationsanalyse nach Pearson belegt eine mittelgradige, signifikante Korrelation der MSTS/TESS-Wertepaare nach Patientenangaben mit dem Korrelationskoeffizienten 0,707 (Tab. 6). Dies deckt sich mit der Erwartung nach TESS-Entwicklung mit Validierung anhand des MSTS und inhaltlichen Übereinstimmungen mit gleichsinnig ordinal skalierten Funktionsskalen. Die mittelgradige Korrelation der Wertepaare zeigt für die Behandlung und Funktionsangabe eigener Patienten, dass die auf Vergleichbarkeit angelegten Testkonzeptionen auch für die Extremitätenfunktionswerte eigener Patienten gut korreliert sind.

#### 4.6 Lebensqualität

Eigenen Patientenangaben für die subjektive Lebensqualität nach EORTC-QLQ C30 / SF- 36 von 64,5 / 65,4 stehen Referenzwerte gesunder Patienten mit 75,3 / 75,9 gegenüber [ 84, 86]. Nach Tumorversorgung kann für die Lebensqualität nach Zahlten-Hinguranage et al. der EORTC-QLQ C30-Score zu 70,9 (SD 22,3) angegeben werden. Der mittlere SF- 36 nach Davis et al. beläuft sich 12-24 Monate postoperativ auf 69,7 bzw. 67,4 Punkte [107].

Damit zeigen sich die Gesamtwerte für die Lebensqualität eigener Patienten im postoperativen Verlauf insgesamt moderat reduziert. Das Symptom Schmerz wird in den wenigsten Fällen als bewusstseinsbestimmend bewertet. Zu Bewertungsunterschieden zwischen oberer und unterer Extremität ist zu bemerken, dass den Extremitätenfunktionswerten entsprechend die EORTC-/SF-36-Werte für die obere Extremität 73,5% / 86,3% im Vergleich etwas besser ausfallen als für die untere Extremität 70,7% / 76,0% (Tab. 7). Dies bestärkt die zuvor geäußerte Vermutung, dass die Gegenseite der oberen Extremität Defizite besser auszugleichen vermag. Hingegen kann bereits über die funktionelle Beeinträchtigung einer unteren Extremität die Mobilität, die selbstbestimmte Teilnahme am sozialen Leben und damit die empfundene Lebensqualität deutlich eingeschränkt sein.

Aufschlussreich ist die Untersuchung der Frage, ob eine bessere Extremitätenfunktion nach den MSTS/TESS-Werten in linearer Korrelation auch zu einer besseren Beurteilung in der Evaluation der Lebensqualität führt. Die Person-Korrelationsanalyse ergibt nach TESS/SF-36 eine geringe- bis hochgradige Korrelation nach MSTS/SF-36 mit dem Koeffizienten 0,477 bzw. 0,751 (Tab. 6). Wenngleich zu beachten ist, dass den Korrelationswerten kein ursächlicher Zusammenhang zu entnehmen ist, so legt ein reduzierter Funktions-Subskalenwert der Lebensqualitätsscores EORTC- bzw. SF-36 dennoch eine Kausalität zu einer dezimierten Lebensqualität nahe (Abb. 19, Abb. 20). Bestätigung findet diese Annahme in besseren Lebensqualitätswerten bei besserer Extremitätenfunktion gesunder Patienten im Normwertvergleich.

Hinzutretende interindividuelle Unterschiede aufgrund von Patientenalter, Familienstand, beruflicher Situation etc. wirken nach Annahme des Autors nach Tumorresektion teils einschränkend, teils verstärkend auf die Korrelation und tragen so zu einer Verschleierung der ansonsten höhergradiger zu erwartenden Korrelation der Werte von Extremitätenfunktion und Lebensqualität bei.

Das Fragenverständnis bzw. die Patientenantworten auf die Fragestellungen zur Lebenszufriedenheit wurden unvermeidbar mitbestimmt durch die sozioökonomische Patientensituation. So ist aus anderen Studien bekannt geworden, dass Tumorpatienten ihre Lebensqualität nach situationsangepassten Erwartungen und normabweichenden Standards beurteilen [110,111]. Beispielhaft dargestellt wurde in den Befragungen erkennbar, dass ein Patient, der nach auswärtiger Konsultation mit einer Major-Amputation hatte rechnen müssen, sich bei gelungenem Extremitätenerhalt situationsbedingt zufriedener äußert. Hingegen bewerten im Erkrankungsverlauf erwerbsunfähig gewordene Patienten, insbesondere in Ein-Personen-Haushalten sowie wenig in Entscheidungsabläufe eingebundene Patienten oder mit der erhaltenen Behandlung unzufriedene, ihre Situation eher kritisch [111]. Die Bewertung des Auftretens einer sekundären Tumormanifestation unterliegt gleichen, in der sozialen Situation begründeten Prinzipien und Einflüssen. Besonders in durch Krankheit geprägten Lebenslagen wird das Bewusstsein vorrangig situationsabhängig-emotional und weniger durch rationale Tatsachen und Fakten bestimmt. Durch regelmäßige Statuskontrollen kann für den Patienten ein Optimum an Sicherheit aber auch emotionalem Sicherheitsgefühl gewährleistet und vermittelt werden. Auch dies ist von nicht zu vernachlässigender Bedeutung für die psychische Stabilität und Lebensqualität jedes einzelnen Patienten.

Insgesamt wäre zur Bewertung der Patientenselbstevaluation eine prospektive, präoperative/postoperative Verlaufsstudie zur Funktion und Lebensqualität noch aussagekräftiger zu bewerten. Dies würde sich als Gegenstand künftiger Untersuchungen anbieten.

Die Feststellung des insgesamt mit Einschränkung zufriedenstellenden Status nach Tumorerkrankung soll nicht über das Vorhandensein individuell weniger erfreulicher funktioneller- oder sogar lebenslimitierender Verläufe hinwegtäuschen. Unter Berücksichtigung dessen kann die weitestgehend gegebene Zufriedenheit und das positive Arrangement mit den Erkrankungsfolgen in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Patienten als Therapieerfolg und weiteren Ansporn für weitere Entwicklungen zum Funktionserhalt und Verbesserung der postoperativen Lebensqualität betrachtet werden. Voraussetzung all diesen Bemühens ist die vollständige adäquate chirurgische Resektion zur Sicherung des onkologischen Überlebens sowie einer optimalen Extremitätenfunktion im multimodalen Therapiekonzept.

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Nachdem durch Rosenberg im Jahr 1982 prospektiv gezeigt werden konnte, dass die extremitätenerhaltende chirurgische Versorgung von Weichteiltumoren ergänzt durch adjuvante Strahlentherapie ohne Nachteil für das Gesamtüberleben möglich ist, gilt das multimodale Therapiekonzept für G2/G3-Sarkome als fest etabliert. Es stehen jedoch nur wenig spezifische Verlaufsanalysen mit Erhebung prognostischer Faktoren und funktioneller Ergebnisse zur Verfügung. Ziel war die retrospektive Analyse onkochirurgischer Behandlungsergebnisse nach Resektion von Weichgewebssarkomen der Extremitäten mit Evaluierung von Prognosefaktoren sowie der resultierenden Extremitätenfunktion und Lebensqualität.

**Patienten und Methoden:** Von 1993-2005 wurde bei 138 Patienten (männl./weibl.: 66/72) im mittleren Alter von  $51,9 \pm 18,3$  Jahren eine Weichgewebssarkom-Resektion der Extremitäten am CMSC der Berliner Charité durchgeführt. Präsentiert wurden 88 solitäre Primärtumoren, 27 Tumorrezidive nach externer Vorbehandlung und 23 synchron metastasierte Tumoren. Bei 34/104 intra- bzw. extrakompartimentalen Tumoren an oberer-/unterer Extremität 36/102 handelte es sich um Liposarkome (n=33), maligne fibröse Histiozytome (n=32), Leiomyosarkome (n=18), PNET/Schwannome (n=17), Synovialsarkome (n=10), Rhabdomyosarkome (n=7), Fibrosarkome (n=6) und sonstige (n=15). Das Tumorgrading entsprach G1 in 22, G2 in 42 und G3 in 74 Patientenfällen. Zusatztherapien wurden in Form adjuvanter Chemotherapie in 36 bzw. adjuvanter Strahlentherapie in 54 Fällen verabreicht. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode retrospektiv analysiert. Extremitätenfunktion und Lebensqualität wurden anhand etablierter Scores evaluiert (MSTS-Score, Toronto extremity salvage score (TESS) bzw. EORTC-QLQ C30, SF-36).

**Ergebnisse:** Die mittlere Beobachtungsdauer belief sich auf  $51,6 \pm 40,2$  Monate (Spanne 5,8-160,2). In 127 Fällen (92%) konnte die Tumorversorgung extremitätenerhaltend realisiert werden mit 129 (93,5%) R0-, 5 (3,6%) R1- und 4 (2,9%) R2-Resektionsrändern. 23 Patienten (16,7%) entwickelten ein Tumorrezidiv, 40 Patienten (29%) Fernmetastasen nach im Mittel  $18,6 \pm 19,3$  /  $17,9 \pm 20,6$  Monaten (Spanne 2,1-82,2/1,9-97,4). Die rezidiv- bzw. metastasenfreen 5-Jahresüberlebensraten betragen 82,2%/72,9%. 33 (23,9%) Patienten verstarben tumorbedingt. Das mittlere Überleben lag insgesamt bei  $51,6 \pm 40,2$  Monaten (Spanne 3,6-160,2), nach R0- bei  $53,5 \pm 40,7$  Monaten (Spanne 3,6-160,2) und nach R1-/R2-Resektionen bei  $23,6 \pm 18,5$  Monaten



(Spanne 8,3-61,6). Für intra-/ extrakompartimentale Tumoren betrug das mittlere Überleben  $64,0 \pm 45,1 / 47,5 \pm 37,8$  Monate (Spanne 4,8-156,9/3,6-160,2) und für G1, G2 und G3-Tumoren  $56,4 \pm 37,1 / 54,1 \pm 38,3 / 48,7 \pm 42,4$  Monate (Spanne 8,0-124,5/4,8-156,9/3,6-160,2). Die 5-Jahresprognosen betragen 74,9% für alle Patienten und 79,4%/41,5% für R0/R1+R2-Resektionen, 97,0% für intra-, 68,6% für extrakompartimentale- und 100%, 78,4% und 56,1% für G1, G2 und G3-Tumoren. Für solitäre Primärtumoren, Rezidiv- sowie synchron metastasierte Tumoren ergaben sich 5-Jahresüberlebensraten von 81,3%, 74,8% und 15,8%. Trotz einer höheren Zahl externer Voroperationen, extrakompartimentaler Tumorlokalisationen und vergleichbarer Anzahl an high-grade Sarkomen stellen sich die postoperativen Ergebnisse hinsichtlich Extremitätenerhalt (92%), lokaler-/ systemischer Tumorkontrolle und Gesamtüberleben auf literaturvergleichbarem Niveau dar. Tumorgrading ( $P=0,001$ ), extrakompartimentale Tumorlage ( $P=0,002$ ), Lokalisationstiefe ( $P=0,004$ ) sowie R0-Resektionsränder ( $P=0,039$ ) konnten als Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bestätigt werden. Rezidiv- und Metastaseninzidenz sind multivariate Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben ( $P=0,007$ ;  $P<0,001$ ). Die Erhebung und stetige Kontrolle prognostischer Faktoren erlaubt die Erstellung von Risikoprofilen, die zur Therapieentscheidung hinsichtlich effizienter Zusatztherapieanwendungen genutzt werden können. Im Einzelnen ist die empirische Empfehlung einer adjuvanten Radiatio auch für marginal R0-Resezierte high-grade Sarkome auf diese Weise objektivierbar, mit Evidenz-basierten Daten zu untermauern. Die Extremitätenfunktion wurde nach dem MSTS- und Toronto extremity salvage score (TESS) mit 73,5% bzw. 86,3% im arithmetischen Mittel beurteilt, bei Normalwerten von jeweils 100%. Ebenso war die postoperative Lebensqualität nach EORTC-QLQ C30 und SF-36 in körperlichen und psychomentalen Dimensionen gegenüber Referenzwerten mit 64,5 zu 75,3 und 65,4 zu 75,9 Punkten moderat reduziert und befand sich in Einklang mit bereits publizierten Studien.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse belegen, dass in der chirurgischen Therapie von Weichgewebssarkomen der Extremitätenerhalt mit akzeptabler postoperativer Funktion und Lebensqualität möglich ist. Synchron metastasierte-, Rezidiv- und high-grade Tumoren sowie R1/R2-Resektionen und extrakompartimentale Tumorlokalisationen haben eine stark beeinträchtigte Prognose und erfordern den Einsatz multimodaler Therapiestrategien. Onkologisch suffiziente Resektionen unter Einbeziehung multimodaler Zusatztherapien sowie einer adäquaten plastischen Weichteilrekonstruktion sind Voraussetzungen für geringe Lokalrezidivraten, akzeptable postoperative Extremitätenfunktion sowie eine verbesserte Gesamtüberlebensprognose.

## 6 Schriftenverzeichnis

1. Lahat G, Tuvin, D Wie C, et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am* 2008;88:451-81.
2. Hoos A, Lewis J, Brennan MF, et al. Weichgewebssarkome – prognostische Faktoren und multimodale Therapie. *Der Chirurg*. 2000;71:787-94.
3. Fong Y, Coit D, Woodruff JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993;217:72-7.
4. Rath FW, Schönfelder M (eds.). Weichteilsarkome des Erwachsenen. In: *Contrib Oncol*, Basel: Karger-Verlag, 2002.
5. Berger F, Winkler EC, Ruderer C, et al. Moderne bildgebende Diagnostik bei Weichteilsarkomen. *Der Chirurg* 2009;80:175-85.
6. Steinau HU, Homann HH, Drücke D, et al. Resektionsmethodik und funktionelle Wiederherstellung bei Weichgewebssarkomen der Extremitäten. *Der Chirurg* 2001;72:501-13.
7. Virchow R. Die krankhaften Geschwulste. Berlin: Hirschwald-Verlag, 1867:170-384.
8. Coley W. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893;105:487-511.
9. Coley W. The Treatment of Malignant Inoperable Tumors with the Mixed Toxins of Erysipelas and Bacillus Prodigiosus. Brüssel: W. Eisenbruch, 1914.
10. Röntgen, WC Ueber eine neue Art von Strahlen. (Vorläufige Mittheilung.). In: *Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft*, Würzburg, 1895.
11. Codman, EA. The Use of the X-ray and Radiation in Surgery. In: Keen WB ed. *Surgery, Its Principles and Practice by Various Authors*, Philadelphia: WB Saunders Co, 1909:1170.
12. Ewing, J. *Neoplastic Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1919.
13. Ewing, J. An analysis of radiation therapy in cancer. *Trans Coll Phys Philadelphia*, 1922;44:190-235.
14. Ferguson AB. Treatment of osteogenic sarcoma. *J Bone Joint Surg* 1940;22:92-6.

15. Jaffe, HL. Tumors and Tumorous Conditions of the Bone and Joints. Philadelphia: Lea & Febiger, 1958.
16. Bowden L, Booher RJ. The principles and technique of resection of soft parts for sarcoma. *Surgery* 1958;44(6):963-77.
17. Phemister DB. Conservative surgery in the treatment of bone tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1940;70:355-64.
18. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1982;196:305-15.
19. Enneking W. An Abbreviated History of Orthopaedic Oncology in North America. *Clin Orthop Rel Res* 2000;374:115-24.
20. Noria S, Davis AM, Kandel R, et al. Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity. *J Bone Joint Surg* 1996;78:650-55.
21. Davis AM, Kandel R, Wunder JS, et al. The impact of residual disease on local recurrence in patients treated by initial unplanned resection for soft tissue sarcoma of the extremity. *J Surg Oncol* 1997;66:81-7.
22. Schlag PM, Tunn PU, Kettelhack Ch. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Weichgewebstumoren. *Der Chirurg* 1997;68:1309-17.
23. Schaser KD, Melcher I, Stöckle U, et al. Interdisziplinarität in der rekonstruktiven Extremitätenchirurgie. *Der Unfallchirurg* 2004;107:732-43.
24. Wirbel RJ, Feifel G, Mutschler WE. Weichteiltumore Teil I, Epidemiologie, Klassifikation und Diagnostik. *Der Unfallchirurg* 1997;100:970-8.
25. Leinung S, Schönfelder M, Würfl P. Differentialdiagnose von Weichteilsarkomen. *Der Chirurg* 2004;75:1159-64.
26. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
27. Hoppin JA, Tolbert PE, Flanders WD, et al. Occupational risk factors for sarcoma subtypes. *Epidemiology* 1999;10:300-6.
28. Zahm SH, Fraumeni JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24:504-14.

29. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2006. Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2008; Fachserie 12 Reihe 6.2.1 -2008 (erschieden 10.03.2008); [www.destatis.de](http://www.destatis.de).
30. Todesursachen in Deutschland 2006. Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2007; Fachserie 12 Reihe 4 - 2007 (erschieden 26. September 2007); [www.destatis.de](http://www.destatis.de).
31. Froehner M, Wirth MP. Etiologic Factors in Soft Tissue Sarcomas. *Oncology* 2001;24:139–42.
32. Fletcher J.A. Cytogenetic analysis of soft tissue tumors. In: Weiss SW, Goldblum JR (Hrsg): *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 5. rev. Aufl., St. Louis: Mosby, 2007:125-46.
33. Serakinci N, Guldborg P, Burns JS et al. Adult human mesenchymal stem cell as a target for neoplastic transformation. *Oncogene* 2004;23:5095–98.
34. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nature Reviews Cancer* 2003;3:895-902.
35. Keith WN. Cancer stem cells: Opportunities for novel diagnostics and drug discovery. *Europ J Cancer* 2006;42(9):1195-96.
36. Roobrouck VD, Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM. Self-renewal and differentiation capacity of young and aged stem cells. *Exp Cell Res* 2008;314(9):1937-44.
37. Taubert H, Würfl P, Greither T, et al. Stem cell-associated genes are extremely poor prognostic factors for soft-tissue sarcoma patients. *Oncogene* 2007;26(50):7170-74.
38. Huuhtanen RL, Blomquist CP, Böhling TO, et al. Expression of Cyclin A in Soft tissue sarcoma correlates with tumor Aggressivness. *Cancer Res* 1999;59:2885-90.
39. Huuhtanen RL, Blomquist CP, Böhling TO, et al. Comparison of the Ki-67 score an S-phase fraction as prognostic variables in soft-tissue sarcoma. *Br J Cancer* 1999;79(5):945-51.
40. Maula S, Huuhtanen RL, Blomquist CP, et al. The adhesion molecule CD44v6 is associated with a high risk for local recurrence in adult soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 2001;84(2):244-52.
41. Fukuda S, Pelus LM. Regulation of the inhibitor-of-apoptosis family member survivin in normal cord blood and bone marrow CD34(+) cells by hematopoietic growth factors: implication of survivin expression in normal hematopoiesis. *Blood* 2001;98(7):2091-100.
42. Terasaki T, Kyo S, Takakura M, et al. Analysis of telomerase activity and telomere length in bone and soft tissue tumors. *Oncol Rep* 2004;11(6):1307-11.

43. Kuramochi-Miyagawa S, Kimura T, Yomogida K, et al. Two mouse piwi-related genes: miwi and mili. *Mech Dev* 2001;108(1-2):121-33.
44. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006;48(1):3–12.
45. Weiss SW. Histological typing of soft tissue tumors. 2nd ed. WHO International Histological Classifications of Tumors. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer, 1994.
46. Coindre J, Trojani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986;58:306-9.
47. Singer S, Demetri GD, Baldini EH, et al. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol* 2000;1:75–85.
48. Hunt KK, Vorburger SA, Cornier JN. Surgical Approaches to Extremity Sarcoma. In: Pollock RE, editor. *Soft tissue sarcomas*. London: BC Decker, 2002:89-109.
49. Deyrup AT, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006;48:42-50.
50. Lehnhardt M, Daigeler A, Hauser J, et al. The value of expert second opinion in diagnosis of soft tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 2008;97:40–3.
51. Arbiser ZK, Folpe AL, Weiß SW. Consultative (Expert) Second Opinions in Soft Tissue Sarcoma. *Am J Clin Pathol* 2001;116:473-76.
52. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, et al. Impact of SYT-SSX Fusion Type on the Clinical Behavior of Synovial Sarcoma: A Multi-Institutional Retrospective Study of 243 Patients. *Cancer Res* 2002;62:135–40.
53. Bégueret H, Galateau-Salle F, Coindre JM, et al. Primary intrathoracic synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from the French Sarcoma Group and the Mesopath Group. *Am J Surg Pathol* 2005;29(3):339-46.
54. UICC Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors. 5th ed 1997 John Wiley & Sons, New York. Dt. Übersetzung: UICC Wittekind Ch, Wagner G. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl., Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1998.

55. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, Collin CF, et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1317-29.
56. Enneking WF. A Staging of muskuloskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(20):9-24.
57. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;153:106-20.
58. Coindre JM. Grading of Soft tissue sarcomas- review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(10):1448–53.
59. Lewis JJ, Leung D, Casper ES, et al. Multifactorial Analysis of long-term follow-up (more than 5 years) of primary Extremity sarcoma. *Arch Surg* 1999;134:190-4.
60. Greene FL, Page DL, Flemming ID, et al. (eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition, New York: Springer-Verlag, 2002.
61. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and ethiology: potential enviromental and genetic factors. *Surg Clin North Am* 2008;88:451-81.
62. Sullivan BO, Pisters WT. Staging and prognostic factor evaluation in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin North Am* 2003;12;333-53.
63. Singer S, Corson JM, Gonin R. Prognostic Factors Predictive of Survival and Local Recurrence for Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg* 1994;219(2):165-73.
64. Sullivan BO, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2235-41.
65. Lietman SA, Soft-tissue sarcomas: Overview of management, with a focus on surgical treatment considerations. *Cleve Clin J Med.* 2010;77(1):13-7.
66. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, et al. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:89-93.
67. Hohenberger P, Wysocki WM. Neoadjuvant treatment of locally advanced soft tissue sarcoma of the limbs: which treatment to choose? *The Oncologist* 2008;13:175-86.
68. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective Study of the Benefit of adjuvant radiation Therapy in the treatment of Soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1998;16(1):197-203.

69. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3):573-81.
70. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD001419.
71. Bannasch H, Eisenhardt SU, Grosu AL, et al. The diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas of the limbs. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(3):32-8.
72. Verhoef C, de Wilt JH, Grünhagen DJ. Isolated limb perfusion with melphalan and TNF-alpha in the treatment of extremity sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8(6):417-27.
73. Grünhagen DJ, de Wilt JH, Graveland WJ. Outcome and prognostic factor analysis of 217 consecutive isolated limb perfusions with tumor necrosis factor-alpha and melphalan for limb-threatening soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006;106(8):1776-84.
74. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1276-85.
75. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:157-67.
76. Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2000;36(1):61-67.
77. Grosso F, Jones RL, Demetri GD. Efficiency of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):595-602.
78. Spanners MA, Schwartz CE. Integrating resonance shift into health related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 1999;48:1507-15.
79. World Health Organisation. International classification of functioning, disability and health: ICF. Geneva: World Health Organisation; 2001.
80. Hermanek P, Seib HJ, Wittekind C. Current TNM classification. 4. Residual tumor-classification. Commissioned by the German Speaking TNM Comitee. *Zentralbl Chir* 1997;122:52-5.

81. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop* 1993;286:241-6.
82. Davis AM, Wright JG, Williams, et al. Development of a measure of physical function for patients with bone and soft tissue sarcoma. *Qual Life Res* 1996;5:508-16.
83. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1987;30:473-83.
84. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, et al. International Quality of life assessment (IQOLA) project. *Qual Life Res* 1992;1(5):349-51.
85. Van der Zee KI, Sandermann R. The measurement of generic health with the RAND-36. Northern Centre for Healthcare Research.  
[http://www.rand.org/health/surveys\\_tools/mos/mos\\_core\\_36item.html](http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html). Zugriff: Juni 2010.
86. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe Verlag 1998.
87. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958;53:457-81.
88. Cox DR. Regression models and life-tables. *J Res Stat Soc (B)* 1972;34:187-220.
89. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg* 2003; 237(2):218-26.
90. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT. Prognostic factors for patients with localized soft tissue sarcoma treated with condervation surgery and radiation therapy. *Cancer* 2003;97:2530-43.
91. Gronchi A, Lo Vollo S, Colombo C et al. Extremity Soft Tissue Sarcoma in a series of patients treated at a single institution. Local control directly impacts survival. *Ann Surg* 2010;251:506-11.
92. Weitz J, Antonescu C, Brennan MF. Localized Soft tissue sarcoma: Improved Knowledge with unchanged Survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2719-25.
93. Junginger Th, Kettelhack Ch, Schönfelder M, et al. Therapeutische Strategien bei malignen Weichteiltumoren. *Der Chirurg* 2001;72:138-48.



94. Geer RJ, Woodruff J, Casper ES, et al. Management of Small soft tissue sarcoma of the extremity in adults. *Arch Surg* 1992;127:1285-89.
95. Costa J, Wesley RA, Glatsein E, et al. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984;53:530-41.
96. Deyrup AT, Weiß SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006;48(1):42-50.
97. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES et al. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992; 10(8):1317-29.
98. Brennan MF, Lewis LL. Soft tissue sarcomas. In: Sabiston DC (ed) *Textbook of surgery – the biological basis of modern surgical practice*, 15th edn. New York: Saunders, 1996:528.
99. Lewis JJ, Leung DHY, Woodruff JM, et al. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15:646-52.
100. Stojadinovic A, Leung DHY, Allen P et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002;20:4344-4352.
101. Ballo MT, Zagers GK, Cornier JN, et al. Intervall between surgery and radiotherapy; effect on local control of soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1461-67.
102. Cool P, Grimer R, Rees R. Surveillance in patients with sarcoma of the extremities. *EJSO* 2005; 31:1020-24.
103. Bramwell V, Rouesse J, Steward W et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma-reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12:1137-49.
104. Eilber FC, Eilber FR, Eckard J, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004;240(4):686-95.
105. Mack LA, Crowe PJ, Yang JL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy (modified Eilber Protocol) provides maximum local control and minimal morbidity in patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 2005;12(8):646-53.
106. Mackillop WJ. The importance of prognosis in cancer medicine. Gospodariwicz MK, Henson DE, Hutter RVP, et al., eds. *Prognostic factors in cancer* 2nd edition. New York: Wiley-Liss, 2002:3-16.

107. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4472-77.
108. Ghert MA, Davis AM, Griffin AM. 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):1102-10.
109. Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Sabo D. Amputation oder Extremitätenerhalt? Beurteilung der Lebensqualität nach Tumoroperationen an der unteren Extremität. *Der Orthopäde* 2003;32:1020-27.
110. Kornblith AB. Psychosocial adaptation of cancer survivors. In Holland J, ed. *Psycho-Oncology*. New York: Oxford university press 1998:223-54.
111. Parker, PA, Baile WF, de Moor C, et al. Psychosocial and demographic predictors of quality of life in large sample of cancer patients. *Psychooncology* 2003;12:183-93.

## ANHANG

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1. a),b),c) Liposarkomresektion am rechten Unterschenkel.....	20
Abb. 2. Weichteilsarkom-Subtypen mit relativer Häufigkeit .....	27
Abb. 3. a),b) Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben: Lokale Tumorkontrolle .....	31
Abb. 4. a),b) Kumulatives krankheitsspezifisches Überleben: Systemische Tumorkontrolle .....	32
Abb. 5. Kumulatives krankheitsspezifisches Gesamtüberleben.....	33
Abb. 6. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach Präsentationsstatus .....	35
Abb. 7. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach Resektionsstatus .....	35
Abb. 8. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach Kompartimentbezug .....	36
Abb. 9. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach Tumorgrading.....	36
Abb. 10. Überleben nach histopathologischer Subtypisierung .....	37
Abb. 11. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach Geschlecht .....	37
Abb. 12. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach Lebensalter .....	37
Abb. 13. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach Lokalisationstiefe .....	38
Abb. 14. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach oberer-/ unterer Extremität.....	38
Abb. 15. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach prox. vs. dist. Tumor-Lokalisation.....	38
Abb. 16. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach maximaler Tumor-Ausdehnung .....	38
Abb. 17. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach Strahlentherapie-Anwendung.....	40
Abb. 18. Kum. krankheitsspezifisches Überleben nach adjuvanter Chemotherapie .....	40
Abb. 19. IQOLA SF-36: postop. Lebensqualität im Vergleich zu Referenzwerten .....	43
Abb. 20. EORTC-QLQ C30: postop. Funktion und Lebensqualität im Nomwertvergleich.....	43
Abb. 21 Streudiagramm MSTS/SF-36. Korrelationskoeffizient nach Pearson .....	44
Tab. 1. Patienten- und Tumorcharakteristik.....	28
Tab. 2. Versorgungscharakteristik .....	29
Tab. 3. Postoperativer Verlauf (n=138) .....	34
Tab. 4. Signifikanzanalyse prognostischer Faktoren .....	39
Tab. 5. Funktionsevaluation .....	41
Tab. 6. Korrelationsanalyse.....	42
Tab. 7. Subskalenwerte postoperativer Lebensqualität.....	45

## Abkürzungsverzeichnis

*	statistische Signifikanz ( $P < 0,05$ ) univariat gegeben
**	statistische Signifikanz ( $P < 0,05$ ) multivariat gegeben
Abb.	Abbildung
al.	alii
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAO	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CMSC	Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
ED	Erstdiagnose
EORTC	Europäische Gesellschaft zur Tumorerforschung und -Therapie; auch: kurz für EORTC-Score
etc.	et cetera
ext.	extern
geb.	geboren
Gy	Gray, SI-Einheit für die Strahlendosis, d.h. durch ionisierende Strahlung verursachte Energiedosis
ICD	Internationale Diagnose-Klassifikation
incl.	einschließlich
k.A.	keine Angabe
Korr.	Korrelation
kum.	kumulativ
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MSTS	Int. Gesellschaft für Muskuloskeletale Chirurgie; auch: kurz für MSTS-Score
MW	Mittelwert
N	natürliche Anzahl
OP	Operation
neg.	negativ
Pat.	Patient/in
pos.	positiv

---

QLQ	Evaluationssystem zur Lebensqualität
Score	engl. (Punkte-)Stand, Wertungssystem
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TESS	Toronto extremity salvage score
TNM	TNM-Klassifikation maligner Tumoren nach Tumorausdehnung, regionären Lymphknoten, Metastasen
UICC	Internationale Union zur Tumorthherapie
vs.	versus
WTS	Weichteilsarkom
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

## **Lebenslauf**

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

## Danksagung

Ausdrücklich gedankt sei an dieser Stelle allen Patienten, welche die vorliegende Untersuchung nach Tumorerkrankung und teilweise aufwendiger operativer Versorgung durch ihre freiwillige Teilnahme ermöglicht haben. Den verstorbenen Patienten gilt mein Andenken.

Mein aufrichtiger Dank gilt

dem Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie  
Charité – Universitätsmedizin am Campus Virchow-Klinikum,  
Herrn Prof. Dr. med. Norbert P. Haas  
für die hervorragenden Bedingungen zur wissenschaftlichen Tätigkeit.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Dr. med. Ingo Melcher  
Oberarzt und Sektionsleiter Muskuloskeletale Tumorchirurgie  
für seine zahlreichen Anregungen, Hinweise  
und seine stete Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Klaus-Dieter Schaser,  
Oberarzt und stellvertretender Klinikdirektor  
für die Überlassung des Themas  
sowie die erfahrene Betreuung und Unterstützung.



## Erklärung

„Ich, Mirko Smolny, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:  
*Retrospektive Analyse von Prognosefaktoren, muskuloskeletaler Funktion und postoperativer Lebensqualität nach Resektion von Weichgewebssarkomen der Extremitäten*’ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

14.03.2011

Mirko Smolny