

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie am Campus Virchow Klinikum (CVK)  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Sarkom-Patient:innen auf Intensivstation  
-Charakteristika und klinisches Outcome-**

**Sarcoma patients admitted to the intensive care unit  
-Characteristics and clinical outcome-**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Phung Nam Anh Toni Binder

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	- 4 -
Tabellenverzeichnis.....	- 6 -
Abkürzungsverzeichnis .....	- 7 -
Abstract (deutsch) .....	- 9 -
Abstract (english).....	- 11 -
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>- 13 -</b>
<b>1.1 Sarkome .....</b>	<b>- 13 -</b>
<b>1.2 Klinisches Bild .....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>1.3 Diagnostik.....</b>	<b>- 14 -</b>
<b>1.4 Therapie der Sarkome .....</b>	<b>- 16 -</b>
<b>1.5 Bedeutung der Intensivmedizin .....</b>	<b>- 17 -</b>
<b>1.6 Scoring-Systeme .....</b>	<b>- 18 -</b>
1.6.1 SOFA-Score .....	- 18 -
1.6.2 APACHE II-Score .....	- 18 -
1.6.3 SAPS II-Score .....	- 19 -
<b>1.7 Fragestellung.....</b>	<b>- 19 -</b>
<b>2. Methodik.....</b>	<b>- 20 -</b>
<b>2.1 Patientenpopulation.....</b>	<b>- 20 -</b>
<b>2.2 Studiendesign.....</b>	<b>- 21 -</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>- 23 -</b>
<b>3.1 Patient:innencharakteristika nach Überleben auf ITS.....</b>	<b>- 23 -</b>
<b>3.2 Charakteristika aller Patient:innen.....</b>	<b>- 38 -</b>
<b>3.3 Charakteristika der Patient:innen, die auf der ITS verstorben sind .....</b>	<b>- 42 -</b>
<b>3.4 Logistisches Regressionsmodel für das ITS-Versterben.....</b>	<b>- 46 -</b>
<b>3.5 Kaplan-Meier-Analyse des mittleren ITS-Überlebens/ mittleren Gesamtüberlebens.....</b>	<b>- 47 -</b>
<b>3.6 Univariate Analyse für das ITS-Überleben .....</b>	<b>- 58 -</b>
<b>3.7 Univariate Analyse für das Gesamtüberleben.....</b>	<b>- 59 -</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>- 63 -</b>
<b>4.1. Einordnung der Daten mit der bestehenden Literatur .....</b>	<b>- 63 -</b>
4.1.1 ITS-Überleben.....	- 64 -
4.1.2 Gesamtüberleben .....	- 66 -
<b>5. Limitationen .....</b>	<b>- 67 -</b>
<b>6. Schlussfolgerung.....</b>	<b>- 67 -</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>- 69 -</b>

<b>8. Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>- 73 -</b>
<b>9. Lebenslauf</b> .....	<b>- 75 -</b>
<b>10. Publikationsliste</b> .....	<b>- 76 -</b>
<b>11. Danksagung</b> .....	<b>- 77 -</b>
<b>12. Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin</b> .....	<b>- 78 -</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorgehen bei Verdacht auf ein Sarkom (eigene Abbildung).....	15
Abbildung 2: Studienkriterien (eigene Abbildung).....	20
Abbildung 3: Kreisdiagramm zur Darstellung der prozentualen Häufigkeit der Primärlokalisation der Sarkome.....	38
Abbildung 4: Kreisdiagramm zur prozentualen Verteilung des Metastasierungsmusters.....	39
Abbildung 5: Balkendiagramm zur prozentualen Verteilung des Erkrankungsstatus.....	39
Abbildung 6: Kreisdiagramm zur prozentualen Verteilung des Behandlungskonzeptes.....	40
Abbildung 7: Balkendiagramm zur prozentualen Verteilung des Aufnahmegrunds.....	41
Abbildung 8: Balkendiagramm zur prozentualen Verteilung der Aufnahmeursache.....	41
Abbildung 9: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich der Primärlokalisation (Balkendiagramm).....	42
Abbildung 10: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich der pulmonalen Metastasierung (Balkendiagramm).....	43
Abbildung 11: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich des Aufnahmegrunds (Balkendiagramm).....	44
Abbildung 12: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich der Vasopressorgabe (Balkendiagramm).....	44
Abbildung 13: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich des SOFA-Scores (Boxplot).....	45
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des SOFA-Scores auf das ITS-Überleben.....	58
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des SAPS II-Scores auf das ITS-Überleben.....	59
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des Geschlechts auf das	

Gesamtüberleben.....	60
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss der Primärlokalisierung auf das Gesamtüberleben.....	60
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss der Chemotherapielinie auf das Gesamtüberleben.....	61
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des Behandlungskonzeptes auf das Gesamtüberleben.....	61
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des SAPS II-Scores auf das Gesamtüberleben.....	62
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des SOFA-Scores auf das Gesamtüberleben.....	62

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patient:innencharakteristika nach Überleben auf ITS.....	23
Tabelle 2: Therapiecharakteristika nach Überleben auf ITS.....	28
Tabelle 3: Intensivmedizinische Charakteristika nach Überleben auf ITS.....	31
Tabelle 4: Scoring-Systeme und Laborparameter nach ITS.....	34
Tabelle 5: Logistisches Regressionsmodell für das ITS-Versterben.....	46
Tabelle 6: Kaplan-Meier-Analyse der Patient:innencharakteristika.....	47
Tabelle 7: Kaplan-Meier-Analyse der Therapiecharakteristika.....	50
Tabelle 8: Kaplan-Meier-Analyse der intensivmedizinischen Charakteristika.....	52
Tabelle 9: Kaplan-Meier-Analyse der Scoring-Systeme und Laborparameter.....	54

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>ALT</b>	Alanin-Aminotransferase
<b>and.</b>	andere
<b>APACHE</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>apTT</b>	activated partial Thromboplastin Time
<b>AST</b>	Aspartat-Aminotransferase
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>d</b>	days
<b>EURAMOS</b>	European and American Osteosarcoma Study
<b>EURO-B.O.S.S</b>	EUROpean Bone Over 40 Sarcoma Study
<b>FISH</b>	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>GGT</b>	Gamma-Glutamyltransferase
<b>hep.</b>	hepatisch
<b>ICD</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>IQR</b>	InterQuartile Range
<b>ITS</b>	Intensivstation
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PD</b>	Progressive Disease

<b>PR</b>	Partial Remission
<b>pulm.</b>	pulmonal
<b>rt-PCR</b>	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
<b>SAPS</b>	Simplified Acute Physiology Score
<b>SD</b>	Stable Disease
<b>SOFA</b>	Sepsis-related Organ Failure Assessment
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem

## **Abstract (deutsch)**

### **Hintergrund:**

Durch neue Erkenntnisse in der wissenschaftlichen Forschung hat sich die Prognose von Patient:innen mit einem Sarkom zum Positiven entwickelt. Weiterhin gilt eine systemische Chemotherapie in einer metastasierten Erkrankungssituation als Goldstandard. Eine intensive Chemotherapie kann aber auch zu mehr behandlungsbedingten Komplikationen führen, wodurch Patient:innen ein höheres Risiko für eine intensivmedizinische Behandlung haben. Bisher gibt es nur wenige Daten zu den Charakteristika und dem klinischen Outcome von Patient:innen mit einem Sarkom auf ITS.

### **Methodik:**

Es wurde eine retrospektive Studie mit Schwerpunkt auf einer explorativen, deskriptiven Statistik durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patient:innen  $\geq 18$  Jahre mit histologisch gesichertem Sarkom, die im Zeitraum von 2005-2022 auf einer ITS der Charité-Universitätsmedizin zu Berlin behandelt wurden.

### **Ergebnisse:**

Eine Kohorte von 66 Patient:innen (51,5% weiblich, 48,5% männlich) mit einem medianen Alter von 57 Jahren (Range 19-92) wurde eingeschlossen. Infektionen waren die führenden Gründe für eine ITS-Aufnahme.

Insgesamt sind  $n=17$  Patient:innen (25,8%) auf einer ITS verstorben. Die meisten von ihnen hatten multiple Fernmetastasen (82,4%) und die Mehrheit (94,1%) wurde in einer palliativen Behandlungsabsicht therapiert.

In einer logistischen Regressionsanalyse wurden folgende Risikofaktoren für ein ITS-Versterben identifiziert: Anstieg des SOFA-Scores (OR:1,3;  $p<0.01$ ) und der Leukozyten (auf Werte  $>11,0/nl$ ) (OR:1,45;  $p=0.03$ ) und der Abfall von Thrombozyten (auf Werte  $<150/nl$ ) (OR:0,97;  $p=0.047$ ). In der univariaten Kaplan-Meier-Analyse ging ein höherer SOFA-Score ( $p=0.004$ ) (SOFA  $>5$ ), und ein höherer SAPS II-Score ( $p=0.007$ ) (SAPS II  $>50$ ) mit einer Reduktion des medianen ITS-Überlebens einher. Als negative Prädiktoren für das Gesamtüberleben wurden das männliche Geschlecht ( $p=0.03$ ), eine Tumorlokalisierung außerhalb der Extremitäten ( $p=0.02$ ), eine palliative Behandlungsabsicht ( $p=0.02$ ), eine fortgeschrittene Chemotherapielinie ( $p<0.001$ ) sowie

eine höhere Punktzahl ( $>50$ ) im SAPS II-Score ( $p=0.03$ ) und im ( $>5$ ) SOFA-Score ( $p=0.02$ ) identifiziert.

**Schlussfolgerung:**

Unsere Studie bestätigt die Relevanz des SOFA- und des SAPS II-Scores, um das ITS-Überleben und das Gesamtüberleben für Patienten mit Sarkomen einzuschätzen. Für das Gesamtüberleben scheinen klinische Charakteristika, wie z.B. die Primärlokalisierung und das Behandlungskonzept besonders relevant zu sein. Daher sollten insbesondere neben den genannten Scores die klinischen Parameter als Entscheidungsgrundlage für die weitere Behandlung berücksichtigt werden.

## **Abstract (english)**

### **Background:**

Due to new scientific findings, the prognosis of sarcoma patients has been positively influenced. A systemic chemotherapy is still the gold standard in a metastatic disease. An intensive chemotherapy protocol can lead to more treatment-related complications that can increase the demand for ICU treatment for these patients. To date, there is only limited data available evaluating the characteristics and the clinical outcome of sarcoma patients admitted to the ICU.

### **Methods:**

We performed a retrospective study that focusing on descriptive, explorative statistics. Patients were included if they were  $\geq 18$  years, had histologically proven sarcoma and admitted to the ICU at the Charité-Universitätsmedizin Berlin from 2005-2022.

### **Results:**

A cohort of 66 patients (51,5% female, 48,5% male) with a median age of 57 years was identified (range 19-92). Infections (48,5%) were the leading cause for an ICU admission. In summary,  $n=17$  (25,8%) patients died during ICU treatment. Most of them had multiple metastases (82,4%) and 94,1% were treated in palliative intention.

In a logistic regression analysis we identified the following risk factors for ICU death: increase in SOFA-score (OR:1,3;  $p<0.01$ ) and in leukocytes (with values  $>11/\text{nl}$ ) (OR:1,45;  $p=0.03$ ) and decrease in thrombocytes (with values  $<150/\text{nl}$ ) (OR:0,97;  $p=0.047$ ).

Kaplan-Meier analysis showed an association of a higher SOFA-score ( $p=0.004$ ) (SOFA  $>5$ ), and SAPS II-score ( $p=0.007$ ) (SAPSII  $>50$ ) with a reduction of the median ICU survival. Negative predictors for overall survival were: male sex ( $p=0.03$ ), tumor location outside of the extremity ( $p=0.02$ ), palliative treatment intention ( $p=0.02$ ), an advanced chemotherapy line ( $p<0.001$ ), a higher SAPS II-score ( $p=0.03$ ) and a higher SOFA-score ( $p=0.02$ ).

### **Conclusions:**

Our study confirms the relevance of the SOFA-score and SAPS II-score for prediction of ICU survival and overall survival also for sarcoma patients. For overall survival, common

clinical characteristics e.g the primary localization of the tumor and the treatment concept seem to have more relevance. As a consequence apart from the results of the ICU scores clinical parameters should be taken into consideration for further treatment decisions.

# 1. Einleitung

## 1.1 Sarkome

Weichgewebssarkome machen ca. 1% aller onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter aus und zählen deshalb zu den seltenen, malignen Tumorerkrankungen (1). Im Jahr 2019 gab es 4646 neue Erkrankungsfälle in Deutschland, wobei Männer geringfügig häufiger als Frauen von dieser malignen Entität betroffen waren (2). Sarkome sind maligne Neoplasien, die aus dem mesenchymalen Embryonalgewebe hervorgehen. Aus dem Mesenchym differenziert sich das Binde- und Stützgewebe, unter anderem in Fett-, Knochen-, Knorpel-, Muskelgewebe, Blutgefäße und Nerven des Menschen. Dadurch erklärt sich die Heterogenität der Sarkome in ihrem histopathologischen Erscheinungsbild (3). Sarkome treten in der Mehrzahl der Fälle sporadisch auf. Virale Erreger (z.B. Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpesvirus), radioaktive Bestrahlung, genetische Prädispositionen (z.B. Neurofibromatose 1, Retinoblastom), sind in der Literatur als Risikofaktoren für die Entstehung eines Weichgewebssarkoms identifiziert worden (1).

Die jüngste WHO-Klassifikation von 2020 integriert neue Tumorentitäten (mehr als 80 verschiedene Subtypen der Weichgewebssarkome), die insbesondere durch neu entdeckte genomische Veränderungen charakterisiert sind (3). Eine präzise Sarkomklassifikation erfordert vielfältige molekularpathologische Methoden, wobei die Bedeutung der RNA-Sequenzierung zunimmt. Die Identifikation molekularpathologisch definierter Subgruppen ermöglicht weitergehende Einsichten in die Tumorbilogie und kann potenzielle therapeutische Ansatzpunkte aufzeigen. Dies kann insbesondere bei den translokationspositiven Entitäten wie z.B. NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase)-Fusion-positiven Tumoren interessant sein, da NTRK-Inhibitoren bereits verfügbar sind (3) (4). In der histopathologischen Begutachtung werden heutzutage neben den phänotypischen Differenzierungsmerkmalen der Zellen auch molekulare Analysen miteinbezogen (3) (5). Die konventionelle, zytogenetische Karyotypisierung eignet sich als Verfahren, um grobe Chromosomenalterationen aufzudecken. Daher werden Weichgewebssarkome mit einem einfach-genetischen Karyotyp von Weichgewebssarkomen mit einem komplex-genetischen Karyotyp unterschieden. Diese beiden Gruppen unterscheiden sich in der Komplexität ihrer genetischen Alterationen (6). Die Immunhistochemie ist ein bewährtes Verfahren, um mit spezifischen Antikörpern Antigene auf Formalin fixiertem Gewebe sichtbar zu machen. Die Kombination von

verschiedenen Markern erlaubt zusammen mit der Morphologie und ggf. molekularen Informationen eine genaue Zuordnung des Tumors nach der WHO-Klassifikation von 2020 (4) (7).

## **1.2 Klinisches Bild**

Die diagnostische Herausforderung dieser Erkrankung liegt in der Abwesenheit von „sarkomtypischen“ Symptomen. Im Allgemeinen bemerken die Patient:innen als initiale klinische Beschwerden eine Schwellung (65,7%) und/oder einen (bewegungsabhängigen) Schmerz (26,5%) (8). Eine B-Symptomatik (ungewollter Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß) ist bei Sarkomen häufig nicht zu eruieren. Folglich kommt es durch diese unspezifischen Symptome häufig zu einer protrahierten Diagnosestellung (8). Daher wird bei Vorliegen einer schmerzlosen Schwellung, einer fehlenden Verschieblichkeit der Raumforderung und/ oder einer Größe > 4 cm bzw. einer raschen Größenzunahme innerhalb von 14 Tagen eine Überweisung an ein Sarkomzentrum empfohlen (9).

Als Prädilektionsstelle für den primären Manifestationsort eines Weichteilsarkoms gelten die Extremitäten (45,7%), gefolgt von den viszeralen, retroperitonealen und am Körperstamm lokalisierten Tumoren (10).

Bei 10% der Patienten mit einem Weichgewebssarkom werden schon bei der Diagnosestellung Fernmetastasen detektiert (11). Der häufigste Manifestationsort für eine hämatogene Metastasierung ist die Lunge. Dies gilt jedoch nicht für das myxoide Liposarkom, bei dem Metastasen auch primär im peritonealen bzw. retroperitonealen Bauchraum oder in der Bauchwand auftreten (12). Lymphknotenmetastasen treten dagegen bei anderen Weichgewebssarkomen nur selten (ca. 3%) auf (10).

## **1.3 Diagnostik**

Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung ist die Bildgebung eine essentielle Säule in der Diagnostik eines Sarkoms. Dabei entscheidet der primäre Lokalisationsort des Tumors darüber, welche Bildgebung am sinnvollsten ist.

Bei Weichteiltumoren der Extremitäten gilt eine MRT-Untersuchung der suspekten Raumforderung als Goldstandard, da der Gewebekontrast in der MRT deutlich besser ist als bei einer CT-Untersuchung (13) (14).

Bei abdominellen Tumoren reicht in der Regel eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittel aus, um die Raumforderung nachzuweisen und eine intraperitoneale von einer retroperitonealen Raumforderung abzugrenzen. Durch die CT-Untersuchung können sich erste Hinweise auf die Dignität des Tumors ergeben (15).

Bei einem Verdacht auf ein Sarkom sollte die weitere Diagnostik und Behandlung leitliniengerecht (ggf. referenzpathologischer Begutachtung) in einem spezialisierten, zertifizierten Sarkomzentrum erfolgen. Durch Diskussion der Patient:innenfälle in interdisziplinären Tumorkonferenzen, können multimodale Konzepte etabliert werden, die nachweisbar das klinische Outcome der Patient:innen verbessern (16) (17).

Zur Klärung der Dignität wird eine histologische Sicherung der Raumforderung durchgeführt. Diese kann entweder durch eine offen-chirurgische Inzisionsbiopsie oder durch eine perkutane, bildgestützte Nadelbiopsie erfolgen (18) (19). Dabei hat die offen-chirurgische Biopsie den Vorteil, dass in der Regel ausreichend Material für weitere Untersuchungen gewonnen werden kann. Dabei sind die möglichen Risiken und Komplikationen eines offenen Eingriffs zu beachten. Eine bildgestützte Nadelbiopsie stellt bei bestimmten Lokalisationen des Tumors (z.B. an den Extremitäten) eine Alternative dar, wenn die Raumforderung über diesen perkutanen Zugangsweg gut erreichbar ist. Dabei ist zu beachten, dass die Gefahr einer Stichkanalkontamination möglich ist. Zudem kann es sein, dass nicht ausreichend Material durch die Punktion gewonnen werden kann (18) (19). Anschließend sollte eine Ausbreitungsdiagnostik im Sinne eines „Stagings“ durchgeführt werden. Bei Weichteilsarkomen wird beim Staging eine CT-Abdomen/Becken und eine CT-Thorax angefertigt (14).

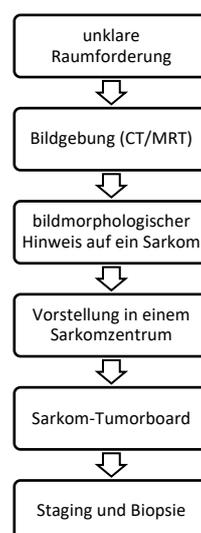


Abbildung 1: Vorgehen bei Verdacht auf ein Sarkom

## 1.4 Therapie der Sarkome

Die ESMO-EURACAN-GENTURIS-Guideline bietet einen praktischen Überblick über das klinische Management von Weichgewebssarkomen und betont die Bedeutung einer spezialisierten Versorgung in Sarkomzentren für eine optimale Behandlung (20) (21).

Wie in der ESMO-EURACAN-GENTURIS-Guideline beschrieben, ist die Therapie der Sarkome multimodal, neben der chirurgischen Resektion sollte in Abhängigkeit des Gradings, des Stadiums und der histopathologischen Diagnose auch eine Chemotherapie und eine lokale Strahlentherapie eingesetzt werden (21).

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Patient:innen von einer multimodalen Therapie bezüglich ihres klinischen Outcomes profitieren. Beispielsweise verlängert eine neoadjuvante Bestrahlung bzw. eine perioperative Chemotherapie bei Hochrisiko-Weichgewebssarkomen (high-grade und Tumorgröße > 5cm) das Gesamtüberleben der Patient:innen (19) (22) (23) (24).

Der Goldstandard der Therapie bei nicht-metastasierten, malignen Weichgewebstumoren der Extremitäten ist die vollständige Resektion (Resektion in sano, R0) (19). Ziel ist hier neben der lokalen Tumorkontrolle auch der Funktionserhalt der betroffenen Region. Beim retroperitoneal gelegenen Sarkom stellt sich die vollständige Resektion des Tumors dagegen häufig als Herausforderung dar, da das lokal-infiltrative bzw. expansive Wachstum des Tumors dazu führt, dass Nachbarorgane oder andere sich in der Nähe befindliche Strukturen befallen oder verdrängt werden. Deshalb müssen im Rahmen einer En-bloc-Resektion des Tumors oftmals wichtige Organe bzw. -anteile mitreseziert werden, um eine Resektio in sano herbeizuführen (15).

Multimodale Therapieoptionen sollten deshalb in einer interdisziplinären Tumorkonferenz in einem spezialisierten Sarkomzentrum diskutiert und Entscheidungen auf Basis empirisch nachgewiesener Wirksamkeit, aktuellem medizinischen Wissensstand, sowie auf die individuelle Situation der Patient:innen abgestimmt, getroffen werden (16).

Beim metastasierten Weichgewebssarkom ist die systemische Chemotherapie die Therapie der Wahl. Das Standardchemotherapieprotokoll für Weichteilsarkome beinhaltet ein anthrazyklinhaltiges Chemotherapeutikum (in der Regel Doxorubicin) als Monotherapie. Bei hoch symptomatischen Patient:innen oder wenn das primäre Ziel die Tumolvolumenreduktion ist, kann Doxorubicin z.B. mit Ifosfamid kombiniert werden (25).

Die Kombinationschemotherapie weist eine deutlich höhere Toxizität bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden, unerwünschten Nebenwirkungen auf. Neutropenes Fieber tritt häufiger bei der Kombinationschemotherapie (46%) als bei einer Doxorubicin-Monotherapie (13%) auf (26). Sollten Kontraindikationen für eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie bestehen, kann alternativ Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel gegeben werden. Kontraindikationen sind beispielsweise ein niedriger Performance-Status oder eine schwere Herzinsuffizienz. Die Kombinationstherapie Gemcitabin plus Docetaxel ist wegen der fehlenden Kardiotoxizität auch für Patient:innen mit einer bekannten Herzinsuffizienz geeignet (27).

Die Therapie der Weichteilsarkome und der Knochensarkome bzw. der Sarkome der Ewing-Familie unterscheidet sich aufgrund ihrer histologischen und molekularen Merkmale (6).

Das Osteosarkom wird analog dem EURAMOS-1-Protokoll behandelt. Die EURAMOS-1-Studie war eine multizentrische Therapieoptimierungsstudie für resektable Osteosarkome. Sie verfolgt eine multimodale Behandlung und beinhaltet eine neoadjuvante Chemotherapie, eine anschließende Resektion und eine adjuvante Chemotherapie (28) (29). Die vier üblicherweise verwendeten Chemotherapeutika sind Methotrexat, Doxorubicin, Cisplatin und Ifosfamid. Eine Tumornekrose >90% in der neoadjuvanten Chemotherapie wird als positiver prognostischer Marker gesehen, da das 5-Jahres-Überleben auf 82% ansteigt. In der Gruppe der Patient:innen mit einer Tumornekrose < 90% beträgt das 5-Jahres-Überleben 68% (28).

Patient:innen >40 Jahren werden nach dem EURO-B.O.S.S-Protokoll behandelt (29) (30). Das EURO-B.O.S.S-Protokoll unterscheidet sich durch die geringere Dosis der verwendeten Chemotherapeutika, wodurch die therapiebedingten Toxizitäten (u.a. Hämatotoxizität, Nephrotoxizität und Neurotoxizität) geringer sind und die Therapie insgesamt besser verträglich ist (30).

## **1.5 Bedeutung der Intensivmedizin**

Die verbreitete Krebsfrüherkennung und die kontinuierliche Weiterentwicklung der onkologischen und intensivmedizinischen Therapien, die zum Teil auch intensiviert wurden, führen allgemein zur Verbesserung der Prognose der onkologischen Patient:innen (31).

Jedoch führt laut Vigneron et al. diese intensivere Therapie auch zum Anstieg der therapieassoziierten „adverse events“ bei Patient:innen mit soliden Tumoren (31). Basierend auf diesen Daten dieser Gruppe stieg der Anteil der Patient:innen, die therapiebedingt in einer ITS aufgenommen werden mussten innerhalb von zehn Jahren von 8,8% (2007-2008) auf 16% (2017-2018) an (31). Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die prognostischen Faktoren für die ITS-Mortalität bzw. für das Gesamtüberleben zu kennen. In der Studie von Gupta et. al. ging ein höherer sogenannter SOFA-Score (Erklärung siehe folgender Abschnitt) mit einer höheren ITS-Mortalität einher (32). In der Intensivmedizin wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Scoring-Systeme entwickelt, um eine quantitative Aussage über den Schweregrad der Erkrankung und derer Prognose zu treffen (33). Bisher wurden noch keine Studien veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen dem APACHE II-Score und dem SAPS II-Score mit der ITS-Mortalität und dem Gesamtüberleben von Patient:innen mit einem Sarkom auf der ITS untersucht haben (Stand April 2022).

## **1.6 Scoring-Systeme**

### **1.6.1 SOFA-Score**

Der SOFA-Score wurde entwickelt, um den Grad der Organdysfunktion in einer Sepsis zu bestimmen. Heutzutage wird dieser Score nicht nur bei einer Sepsis, sondern allgemein bei kritisch kranken Patient:innen angewendet (33).

Der SOFA-Score bezieht sich auf 6 Organsysteme (je nach Befund 0-4 Punkte) zusammen: Atmung, ZNS, Herz-Kreislaufsystem, Leberfunktion, Blutgerinnung und Niere.

Eine Maximalpunktzahl von 24 Punkten kann dabei erreicht werden. Das Minimum beträgt 0 Punkte. Je höher die erreichte Punktzahl, desto höher ist die Organdysfunktion und desto schlechter ist die Prognose der Patient:innen (33).

### **1.6.2 APACHE II-Score**

Der APACHE II-Score ist ein weltweit gebräuchliches Scoring-System, um die Überlebenschancen von Patient:innen auf der ITS vorhersagen zu können. Er setzt sich aus drei Teilen zusammen: „acute physiology score“, Alter und „chronic health points“.

Die Parameter werden in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS erhoben, dabei wird der jeweils schlechteste Wert zur Berechnung genommen, sodass die maximale Punktzahl bei 71 Punkten liegt (Minimum 0 Punkte) (34). Je höher der erreichte Punktwert, desto höher die Mortalität der Patient:innen (35).

### **1.6.3 SAPS II-Score**

Der SAPS II-Score ist nur für Erwachsene validiert und setzt sich aus 14 physiologischen Variablen, die während der ersten 24 Stunden bei Aufnahme erhoben werden, dem vorherigen klinischen Zustand und dem Alter zusammen. Das Ergebnis reicht von 0-163 Punkten. Je höher die Punktzahl, desto schlechter das Outcome der Patient:innen (33).

## **1.7 Fragestellung**

Sarkome sind eine seltene Gruppe von malignen Neoplasien, deren biologisches Verhalten und molekulare Pathogenese erst in den letzten Jahren besser verstanden wurde. So konnten auch durch personalisierte Strategien Therapieoptionen und die Prognose der Patient:innen deutlich verbessert werden. Jedoch führen intensivere Therapieschemata auch zu mehr therapieassoziierten Komplikationen. Die Patient:innen benötigen häufiger eine intensivmedizinische Betreuung (31). Außerdem gestaltet sich eine Verlegung von onkologischen Patient:innen auf eine ITS häufig als schwierig, da sie aus Sicht vieler Intensivmediziner „nur“ eine limitierte Prognose haben. Durch die verspätete Verlegung auf eine ITS steigt jedoch ihre 30-Tages-Mortalität (36). Bisher gibt es wenige Daten zu den Charakteristika und dem klinischen Outcome von Patient:innen mit einem Sarkom unter bzw. nach einer intensivmedizinischen Therapie.

Deshalb sollen in der vorliegenden Dissertationsschrift folgende Fragen untersucht werden:

- 1.) Wie ist das Patient:innenkollektiv charakterisiert?
- 2.) Wie ist die ITS-Mortalität und das Gesamtüberleben dieser Patient:innen ?
- 3.) Welche Einflussfaktoren beeinflussen die ITS-Sterblichkeit und das Gesamtüberleben?

## 2. Methodik

### 2.1 Patientenpopulation

Die Auswahl der Daten der vorliegenden retrospektiven Analyse erfolgte auf Basis der an der Charité-Universitätsmedizin behandelten Patient:innen. Berücksichtigt wurden alle Patient:innen mit den ICD-Diagnosen C40.0-C41.9 sowie C48.0-C49.9, die im Zeitraum von Januar 2005 bis Januar 2022 an der Charité behandelt worden sind. In der Summe waren das 834 Patient:innen. In die Studie wurden nur Patient:innen eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme  $\geq 18$  Jahre alt waren und ein histologisch gesichertes Sarkom als Grunderkrankung hatten. Ausgeschlossen wurden Patient:innen, die noch eine andere onkologische Grunderkrankung hatten, die nicht kurativ therapiert wurde. Zudem wurden Patient:innen ausgeschlossen, die nur zur postoperativen Überwachung auf eine ITS verlegt wurden. Insgesamt konnten nach dem Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien 66 Patient:innen in die Studie eingeschlossen werden. Eine Genehmigung der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin für die Studie liegt unter der Auftragsnummer EA2/240/20 vor.

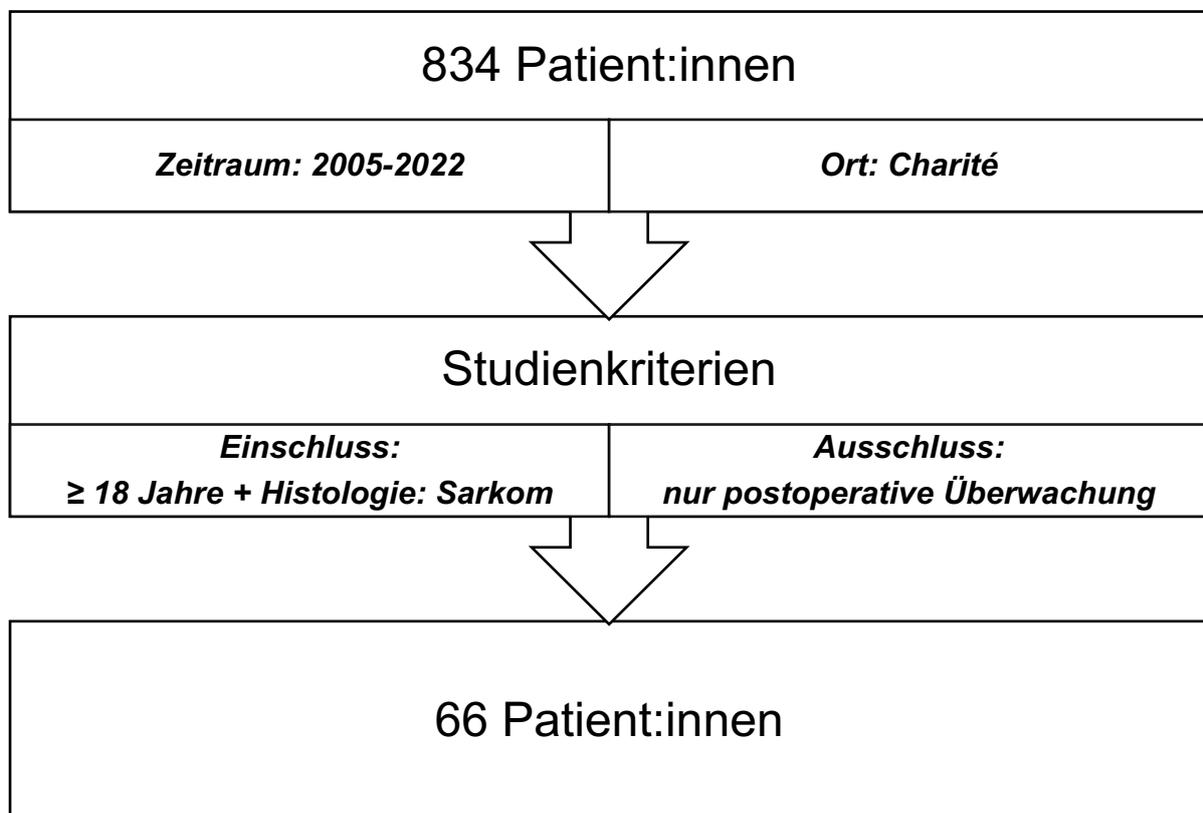


Abbildung 2: Studienkriterien

## **2.2 Studiendesign**

Diese retrospektive Studie wurde durchgeführt, um die Charakteristika der Patient:innen mit einem Sarkom, die eine intensivmedizinische Behandlung erhalten haben, zu untersuchen. Zudem sollen eventuelle Einflussfaktoren für die ITS-Mortalität und für das Gesamtüberleben identifiziert werden.

Der primäre Endpunkt ist die ITS-Mortalität. Sie gibt den Prozentsatz der Patient:innen an, die auf der ITS verstorben sind. Sekundäre Outcome-Parameter waren die Krankenhaussterblichkeit und das Gesamtüberleben. Die Krankenhaussterblichkeit ergibt sich aus dem Prozentsatz der Patient:innen, die die intensivmedizinische Behandlung überlebt haben, jedoch im gleichen stationären Verlauf verstarben. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitpunkt von der ITS-Aufnahme bis zum Tod bzw. Zeitpunkt des letzten Kontakts (bei unklarem Überlebensstatus) nach Entlassung aus dem Krankenhaus definiert. Das mediane Follow-up wurde ebenfalls vom Zeitpunkt der ITS-Aufnahme berechnet.

Es wurden allgemeine Patient:innen-Parameter, wie das Alter zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme, das Geschlecht und die zugrundeliegenden Vorerkrankungen erhoben. Zudem wurden erkrankungsspezifische Daten wie Histologie, Grading, Primärmanifestation des Tumors, Fernmetastasen, Anzahl der Herde, Erkrankungsstatus und Behandlungskonzept dokumentiert. Auch aktuelle und bisherige Therapien und die Anzahl der Chemotherapielinien wurden evaluiert, ebenso der ITS-Aufnahmegrund und das klinische Bild. Außerdem wurden laborchemische Parameter (Natrium, Kalium, Kreatinin, Alkalische Phosphatase, GGT, ALT, AST, Gesamt-Bilirubin, Quick, INR, aPTT, Hb, Leukozyten, Thrombozyten, LDH, CRP im Blut) erhoben. Scoring-Systeme wie der SOFA-Score, APACHE II-Score und SAPS II-Score, sowie die Gabe von Blutprodukten, Vasopressoren und eine Beatmungs- und Nierenersatztherapie wurden zusätzlich erfasst.

## **2.3 Statistische Analyse**

In dieser Studie wurde im Wesentlichen eine explorierende, deskriptive Datenanalyse durchgeführt, da bisher nur wenige Daten zu diesem Patienten:innenkollektiv vorliegen. Eine logistische Regression wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen der ITS-Sterblichkeit und den klinischen Charakteristika zu untersuchen. Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens wurde das klinische Outcome (ITS-Sterblichkeit und

Gesamtüberleben) der einzelnen Variablen in den Gruppen analysiert. Dabei stellt ein p-Wert  $\leq 0,05$  im Log-Rank Test ein signifikantes Ergebnis dar. Ergebnisse wurden in OR und 95% KI angegeben. Die gesamte statistische Analyse wurde mit SPSS 28.0 durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

Im Folgenden werden Tabellen zu den allgemeinen Charakteristika (*Tabelle 1*), den Therapiecharakteristika (*Tabelle 2*), den intensivmedizinischen Charakteristika (*Tabelle 3*) und den Scoring-Systemen und Laborparametern (*Tabelle 4*) abgebildet.

#### 3.1 Patient:innencharakteristika nach Überleben auf ITS

##### Patient:innencharakteristika nach Überleben auf ITS

	alle Patient:innen n=66	ITS überlebt n=49	auf ITS verstorben n= 17
<b>Alter</b> (Median (Range))	n=66 57 (41,0-69,0)	n=49 57,0 (40-69)	n=17 59,0 (45,0-69,0)
<b>Geschlecht</b>	n=66	n=49	n=17
weiblich	34 (51,5%)	25 (51%)	9 (52,9%)
männlich	32 (48,5%)	24 (49%)	8 (47,1%)
<b>Herz-Kreislauf- Erkrankungen</b>	n=66	n=49	n=17
keine	39 (59,1%)	30 (61,2%)	9 (52,9%)
vorhanden	27 (40,9%)	19 (38,8%)	8 (47,1%)

<b>Stoffwechsel- Erkrankungen</b>	n=66	n=49	n=17
keine	51 (77,3%)	37 (75,5%)	14 (82,4%)
vorhanden	15 (22,7%)	12 (24,5%)	3 (17,6%)
<b>Gerinnungs- störungen</b>	n=66	n=49	n=17
keine	45 (68,2%)	33 (67,3%)	12 (70,6%)
vorhanden	21 (31,8%)	16 (32,7%)	5 (29,4%)
<b>Nieren- Erkrankungen</b>	n=66	n=49	n=17
keine	59 (89,4%)	43 (87,8%)	16 (94,1%)
vorhanden	7 (10,6%)	6 (12,2%)	1 (5,9%)
<b>Histologie</b>	n=66	n=49	n=17
andere	8 (12,1%)	4 (8,2%)	4 (23,5%)
Osteo-, Chondro-, Ewingsarkom	15 (22,7%)	12 (24,5%)	3 (17,6%)
Vaskulär	3 (4,5%)	2 (4,1%)	1 (5,9%)
GIST	2 (3,0%)	2 (4,1%)	-

Leiomyosarkom	7 (10,6%)	5 (10,2%)	2 (11,8%)
Liposarkom	11 (16,7)	9 (18,4%)	2 (11,8%)
Synovialsarkom	4 (6,1%)	4 (8,2%)	-
undifferenziertes, high-grade Sarkom	10 (15,2%)	6 (12,2%)	4 (23,5%)
solitär-fibrös	2 (3,0%)	2 (4,1%)	-
Myxofibrosarkom	4 (6,1%)	3 (6,1%)	1 (5,9%)
<b>Grading</b>	n=66	n=49	n=17
kein	24 (36,4%)	18 (36,7%)	6 (35,3%)
low-grade	6 (9,1%)	5 (10,2%)	1 (5,9)
high-grade	36 (54,4%)	26 (53,1%)	10 (58,8%)
<b>Primär- lokalisation</b>	n=66	n=49	n=17
Extremitäten	27 (40,9%)	22 (44,9%)	5 (29,4%)
Abdomen/Becken	25 (37,9%)	17 (34,7%)	8 (47,1%)
Thorax	10 (15,2%)	7 (14,3%)	3 (17,6%)
Kopf-Halsbereich	4 (6,1%)	3 (6,1%)	1 (5,9%)
<b>Fernmetastasen</b>	n=65	n=48	n=17
pulm.	5 (7,7%)	4 (8,3%)	1 (5,9%)

pulm.+hep.	2 (3,1%)	1 (2,2%)	1 (5,9%)
pulm.+hep+and.	5 (7,7%)	2 (4,2%)	3 (17,6%)
pulm.+and.	19 (29,2%)	14 (29,2%)	5 (29,4%)
hep.+and.	5 (7,7%)	3 (6,3%)	2 (11,8%)
and.	19 (29,2%)	16 (33,3%)	3 (17,6%)
keine	10 (15,4%)	8 (16,7%)	2 (11,8%)

### **pulmonale**

#### **Metastasen**

	n=66	n=49	n=17
keine	33 (50%)	27 (55,1%)	6 (35,3%)
vorhanden	33 (50 %)	22 (44,9%)	11 (64,7%)

#### **Anzahl der**

##### **Herde**

	n=65	n=48	n=17
singulär	8 (12,3%)	7 (14,6%)	1 (5,9%)
multiple	47 (72,3%)	33 (68,8%)	14 (82,4%)
keine	10 (15,4%)	8 (16,7%)	2 (11,8%)

#### **ITS-Dauer**

<b>d</b>	n=65	n=48	n=17
	3,0 (1,0-7,0)	3,0 (1,0-7,0)	6,0 (1,5- 10,5)

<b>Hospitalisierungs-</b>			
<b>dauer</b>	n=65	n=48	n=17
<b>d</b>	17,0 (11-29,5)	17,5 (13,3- 30,0)	12,0 (6,0-39,0)

---

*Tabelle 1: Patient:innencharakteristika nach Überleben auf ITS*

## Therapiecharakteristika nach Überleben auf ITS

	alle Patient:innen n=66	ITS überlebt n=49	auf ITS verstorben n= 17
<b>Erkrankungs-</b>			
<b>status</b>	n=65	n=48	n=17
therapienaiv/ erste Zyklen	11 (16,9%)	8 (16,7%)	3 (17,6%)
PD	41 (63,1%)	31 (64,6%)	10 (58,8%)
SD	8 (12,3%)	5 (10,4%)	3 (17,6%)
PR	5 (7,7%)	4 (8,3%)	1 (5,9%)
<b>Behandlungs-</b>			
<b>konzept</b>	n=65	n=48	n=17
kurativ	11 (16,9%)	10 (20,8%)	1 (5,9%)
palliativ	54 (83,1%)	38 (79,2%)	16 (94,1%)
<b>Vorthherapie</b>	n=66	n=49	n=17
Chemotherapie	9 (13,6%)	7 (14,3%)	2 (11,8%)
Resektion	8 (12,1%)	6 (12,2%)	2 (11,8%)
multimodal	37 (56,1%)	27 (55,1%)	10 (58,8%)

keine	12 (18,2%)	9 (18,4%)	3 (17,6%)
<b>aktuelle Therapie</b>	n=66	n=49	n=17
Chemotherapie	38 (57,6%)	26 (53,1%)	12 (70,6%)
nur Resektion	3 (4,5%)	3 (6,1%)	-
nur Radiatio	4 (6,1%)	2 (4,1%)	2 (11,8%)
multimodal	7 (10,6%)	6 (12,2%)	1 (5,9%)
keine	14 (21,2%)	12 (24,5%)	2 (11,8%)
<b>aktuell System- therapie</b>	n=42	n=29	n=13
Anthrazyklin+/- Olaratumab	5 (11,9%)	5 (17,2%)	-
Anthrazyklin- haltige Kombi- nationstherapie	11 (26,7%)	7 (24,1%)	4 (30,8%)
Gemcitabin- haltige Therapie	3 (7,1%)	2 (6,9%)	1 (7,7%)
Trabectedin	8 (19,0%)	4 (13,8%)	4 (30,8%)
Ewing-Schema	5 (11,9%)	5 (17,2%)	-
Taxan	1 (2,4%)	-	1 (7,7%)
andere	9 (21,4%)	6 (20,7%)	3 (17,6%)

**Chemotherapie-**

<b>linie</b>	n=57	n=42	n=15
1. Linie	32 (56,1%)	26 (61,9%)	6 (40,0%)
2. Linie	17 (29,8%)	11 (26,2%)	6 (40,0%)
3. Linie	6 (10,5%)	5 (11,9%)	1 (6,7%)
4. Linie	2 (3,5%)	-	2 (13,3%)

---

*Tabelle 2: Therapiecharakteristika nach Überleben auf ITS*

## Intensivmedizinische Charakteristika nach Überleben auf ITS

	alle Patient:innen n=66	ITS überlebt n=49	auf ITS verstorben n= 17
<b>Klinisches</b>			
<b>Bild</b>	n=66	n=49	n=17
infektiöse			
Genese	32 (48,5%)	19 (38,8%)	13 (76,5%)
kardiale Genese	4 (6,1%)	3 (6,1%)	1 (5,9%)
respiratorische			
Genese	9 (13,6%)	7 (14,3%)	2 (11,8%)
neurologische			
Genese	5 (7,6%)	5 (10,2%)	-
andere	16 (24,2%)	15 (30,6%)	1 (5,9%)
<b>Aufnahme-</b>			
<b>grund</b>	n=66	n=49	n=17
therapiebedingt	33 (50%)	21 (42,9%)	12 (70,6%)
tumorbedingt	23 (34,8%)	19 (38,8)	4 (23,5%)
therapie-u.			
tumorbedingt	10 (15,2%)	9 (18,4%)	1 (5,9%)

**Leukopenie bei**

<b>ITS-Aufnahme</b>	n=58	n=42	n=16
vorhanden	18 (31,0%)	13 (31,0%)	5 (31,3%)
nicht vorhanden	40 (69,0%)	29 (69,0%)	11 (68,8%)

**Neutropenie bei**

<b>ITS-Aufnahme</b>	n=33	n=25	n=8
vorhanden	6 (18,2%)	4 (16,0%)	2 (25,0%)
nicht vorhanden	27 (81,8%)	21 (84,0%)	6 (75,0%)

**Ort vor der ITS-**

<b>Verlegung</b>	n=65	n=48	n=17
Normalstation	46 (70,8%)	32 (66,7%)	14 (82,4%)
Notaufnahme	18 (27,7%)	15 (31,3%)	3 (17,6%)
OP	1 (1,5%)	1 (2,1%)	-

**Vasopressorgabe**

	n=66	n=49	n=17
erfolgt	29 (43,9%)	17 (34,7%)	12 (70,6%)
nicht erfolgt	37 (56,1%)	32 (65,3%)	5 (29,4%)

**Beatmung**

Sauerstoffgabe/	n=66	n=49	n=17
-----------------	------	------	------

nicht-invasiv	41 (62,1%)	33 (67,3%)	8 (47,1%)
invasiv	18 (27,3%)	9 (18,4%)	9 (52,9%)
keine	7 (10,6%)	7 (14,3%)	-
<b>Nierenersatz-</b>			
<b>therapie</b>	n=66	n=49	n=17
erfolgt	9 (13,6%)	3 (6,1%)	6 (35,3%)
nicht erfolgt	57 (86,4%)	46 (93,9%)	11 (64,7%)
<b>Blutprodukt-</b>			
<b>gabe</b>	n=66	n=49	n=17
erfolgt	34 (51,5%)	23 (46,9%)	11 (64,7%)
nicht erfolgt	32 (48,5%)	26 (53,1%)	6 (35,3%)

---

*Tabelle 3: Intensivmedizinische Charakteristika nach Überleben auf ITS*

## Scoring-Systeme und Laborparameter nach Überleben auf ITS

	<b>alle Patient:innen</b> n=66	<b>ITS überlebt</b> n=49	<b>auf ITS verstorben</b> n= 17
	<b>Median (Range)</b>	<b>Median (Range)</b>	<b>Median (Range)</b>
<b>APACHE II-Score</b>	n=66 15,5 (10,0-26,3)	n=49 15,0 (10-22,0)	n=17 26,0 (11,5-36,5)
<b>SAPS II-Score</b>	n=66 43,0 (30,8-64,3)	n=49 36,0 (30,0-48,5)	n=17 65,0 (47,0-78,0)
<b>SOFA-Score</b>	n=65 3,0 (0,0-8,0)	n=49 2,0 (0,0-4,0)	n=16 9,0 (6,3-14,3)
<b>GCS</b>	n=65 15 (11,5-15,0)	n=49 15,0 (13,5-15,0)	n=16 14,0 (4,3-15,0)
<b>Erythrozytenkonzentrate</b>	n=33 3,0 (2,0-5,5)	n=22 3,0 (2,0-4,5)	n=11 3,0 (1,0-7,0)
<b>Plasma-</b>	n=17	n=9	n=8

<b>konzentrate</b>	2,0 (1,0-9,0)	5,0 (2,0-8,0)	2,0 (0-11,0)
<b>Thrombozyten- konzentrate</b>	n=19 3,0 (1,0-7,0)	n=9 1,0 (1,0-14,5)	n=10 3,0 (2,3-8,3)
<b>Serum-Natrium mmol/l</b>	n=63 137,0 (134,0-141,0)	n=46 137,0 (134,0-141,0)	n=17 138,0 (134,0-144,0)
<b>Serum-Kalium mmol/l</b>	n=66 4,0 (3,7-4,5)	n=46 3,9 (3,6-4,3)	n=17 4,3 (4,0-5,0)
<b>Serum-Kreatinin mg/dl</b>	n=66 1,0 (0,7-1,9)	n=49 1,0 (0,7-1,6)	n=17 1,4 (0,6-2,4)
<b>Serum-Harnstoff mg/dl</b>	n=61 46,0 (29,0-81,0)	n=47 42,0 (27,0-67,0)	n=14 128,0 (61,3-171,5)
<b>Serum-AP U/l</b>	n=41 106,0 (71,5-166,0)	n=27 99,0 (65,0-166,0)	n=14 131,0 (98,5-156,8)
<b>Serum-GGT U/l</b>	n=54 121,5 (44,8-193,3)	n=40 109,0 (38,0-171,5)	n=14 161,0 (55,5-348,5)

<b>Serum-ALT</b>	n=55	n=40	n=15
<b>U/I</b>	20,0 (13,0-69,0)	17,5 (12,8-44,3)	40,0 (13,0-96,0)
<b>Serum-AST</b>	n=53	n=39	n=14
<b>U/I</b>	34,0 (24,0-55,5)	30,0 (23,0-44,0)	54,0 (30,8-124,0)
<b>Serum-Bilirubin</b>			
<b>(gesamt)</b>	n=55	n=42	n=13
<b>mg/dl</b>	0,5 (0,4-1,0)	0,5 (0,3-0,8)	0,9 (0,4-2,5)
<b>Quick</b>	n=66	n=49	n=17
<b>%</b>	72,5 (61,8-85,0)	73,0 (62,0-87,5)	65,0 (47,0-80,0)
<b>INR</b>	n=66	n=49	n=17
	1,3 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,4)	1,3 (1,1-1,8)
<b>aPTT</b>	n=66	n=49	n=17
<b>sec</b>	39,5 (34,1-44,1)	38,8 (32,8-43,0)	41,8 (36,4-51,1)

<b>Serum- Hämoglobin g/dl</b>	n=66 9,1 (8,2-10,5)	n=49 9,1 (8,4-10,6)	n=17 8,8 (7,5-10,0)
<b>Serum- Leukozyten /nl</b>	n=66 7,0 (2,2-11,0)	n=49 6,5 (2,3-10,1)	n=17 8,1 (1,5-17,8)
<b>Serum- Thrombozyten /nl</b>	n=66 155,0 (55,0-252,3)	n=49 176,0 (73,0-263,0)	n=17 80,0 (24,5-164,0)
<b>Serum-LDH U/l</b>	n=44 315 (228,3-518,0)	n=34 300,5 (219,0-401,8)	n=10 532,0 (288,3-961,3)
<b>Serum-CRP mg/dl</b>	n=63 56,9 (18,3-168,3)	n=46 40,3 (15,6-130,7)	n=17 153,6 (34,0-218,9)

*Tabelle 4: Scoring-Systeme und Laborparameter nach Überleben auf ITS*

### 3.2 Charakteristika aller Patient:innen

Insgesamt konnten im Zeitraum zwischen Januar 2005-Januar 2022 66 Patient:innen mit einem histologisch gesicherten Sarkom identifiziert werden, die eine intensivmedizinische Behandlung an der Charité-Universitätsmedizin erhalten haben.

Die Studienpopulation war zu 51,5% weiblich und das mediane Alter betrug 57 Jahre (Range 19-92). Mehr als die Hälfte der Patient:innen hatte keine Vorerkrankungen. Die häufigsten histologischen Entitäten waren die Gruppe der Osteo- und Chondrosarkome und Ewing-Sarkome (22,7%), Liposarkome (16,7%) und undifferenzierte, high-grade Sarkome (15,2%).

54,4% der Sarkome wurden beim Grading als G2/G3 eingestuft. Der ursprüngliche Manifestationsort der Sarkome war am häufigsten im Bereich der Extremitäten (40,9%) und im Abdomen-/Beckenbereich (37,9%). Seltener traten die Sarkome im Kopf-Hals-Bereich (6,1%) auf.

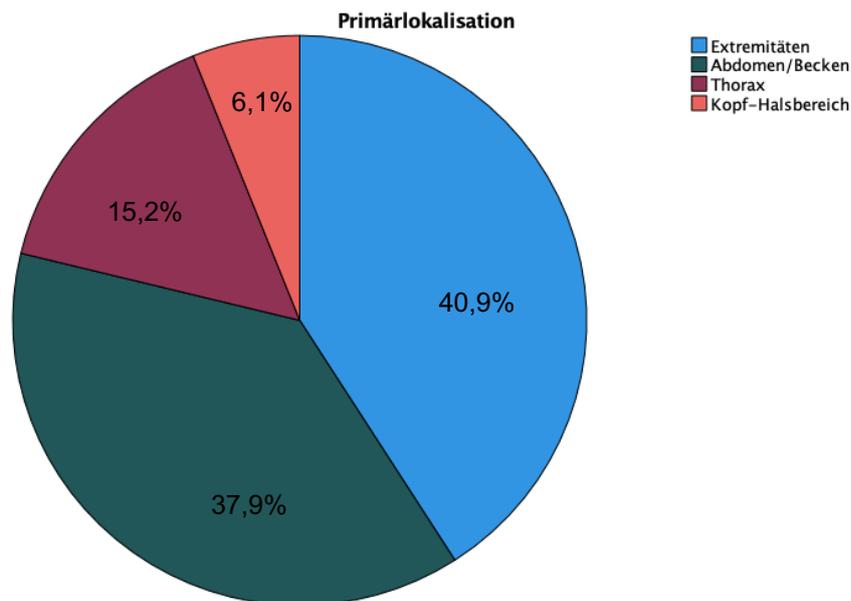


Abbildung 3: Kreisdiagramm zur Darstellung der prozentualen Häufigkeit der Primärlokalisation der Sarkome

Die Mehrzahl der Patient:innen wies zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme multiple Fernmetastasen (71,2%) auf. Pulmonale Metastasen bestanden bei der Hälfte der Patient:innen.

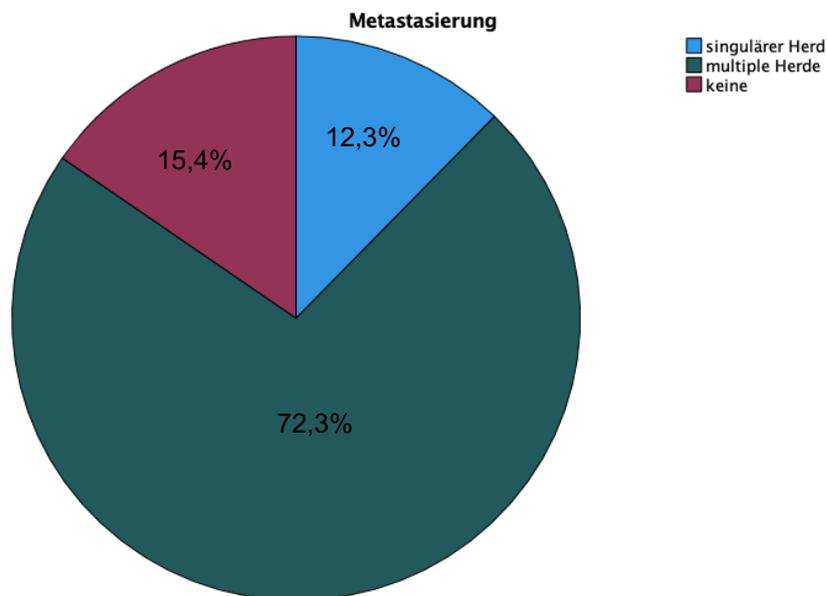


Abbildung 4: Kreisdiagramm zur prozentualen Verteilung des Metastasierungsmuster

Die meisten Patient:innen zeigten vor der ITS-Aufnahme einen klinisch-bildmorphologisch Krankheitsprogress (62,1%).

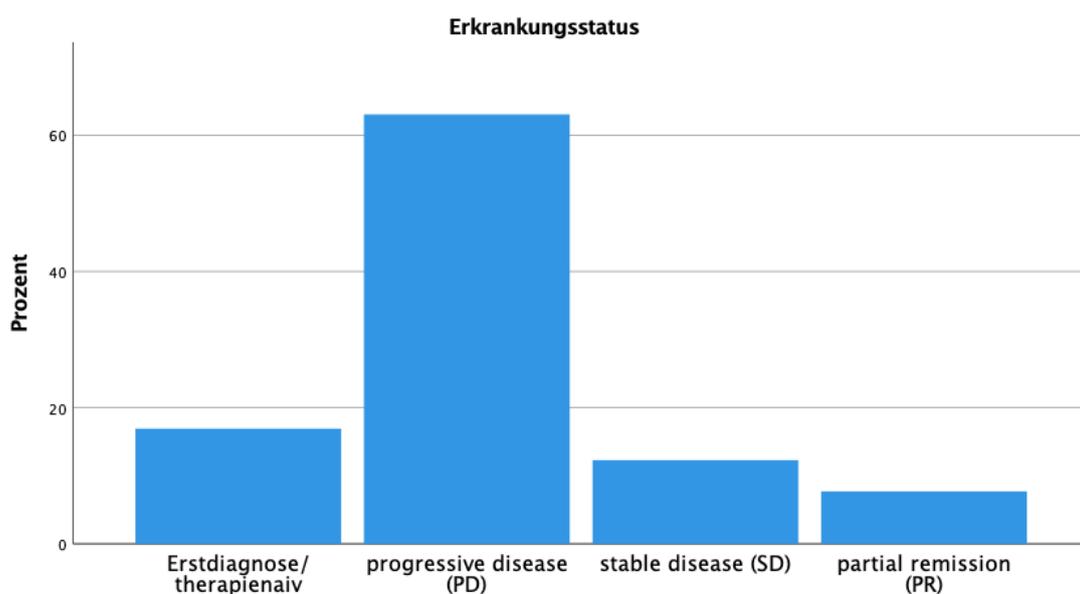


Abbildung 5: Balkendiagramm zur prozentualen Verteilung des Erkrankungsstatus

Das Behandlungskonzept war in den meisten Fällen palliativ (81,8%).

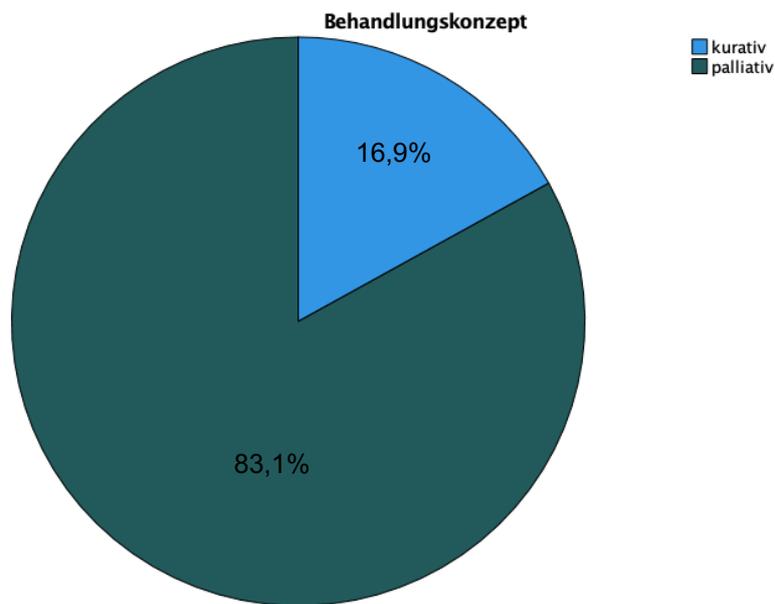


Abbildung 6: Kreisdiagramm zur prozentualen Verteilung des Behandlungskonzepts

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, beruht die Therapie der Sarkome auf einem multimodalen Konzept. Dies zeigt sich auch bei unseren Patient:innen, die in 56,1% der Fälle multimodal vorbehandelt wurden. Als aktuelle Therapie erhielten die meisten Patient:innen nur eine Chemotherapie (57,6%) in Form einer Anthrazyklin-haltigen Kombinationschemotherapie (26,7%). In 56,1% der Fälle bekamen die Patient:innen eine Erstlinienchemotherapie. Nur selten (3,5%) wurden Patient:innen z.B. mit einer Viertlinientherapie intensivmedizinisch behandelt.

Der häufigste Grund für eine ITS-Aufnahme waren Infektionen (48,5%).

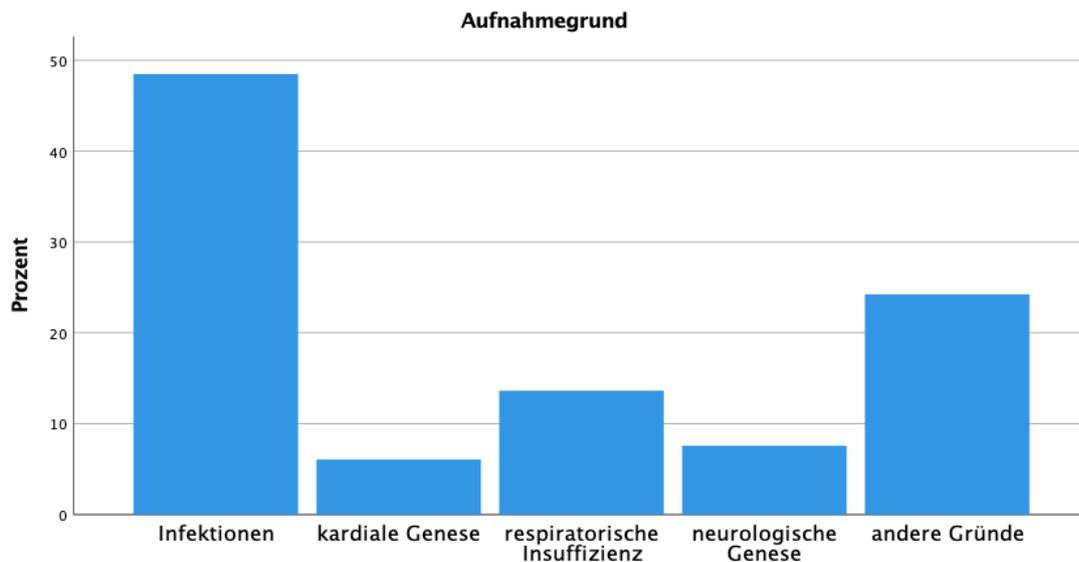


Abbildung 7: Balkendiagramm zur prozentualen Verteilung des Aufnahmegrunds

Außerdem wurden die Patient:innen am häufigsten aufgrund einer therapeutischen Ursache (50%) auf eine ITS verlegt.

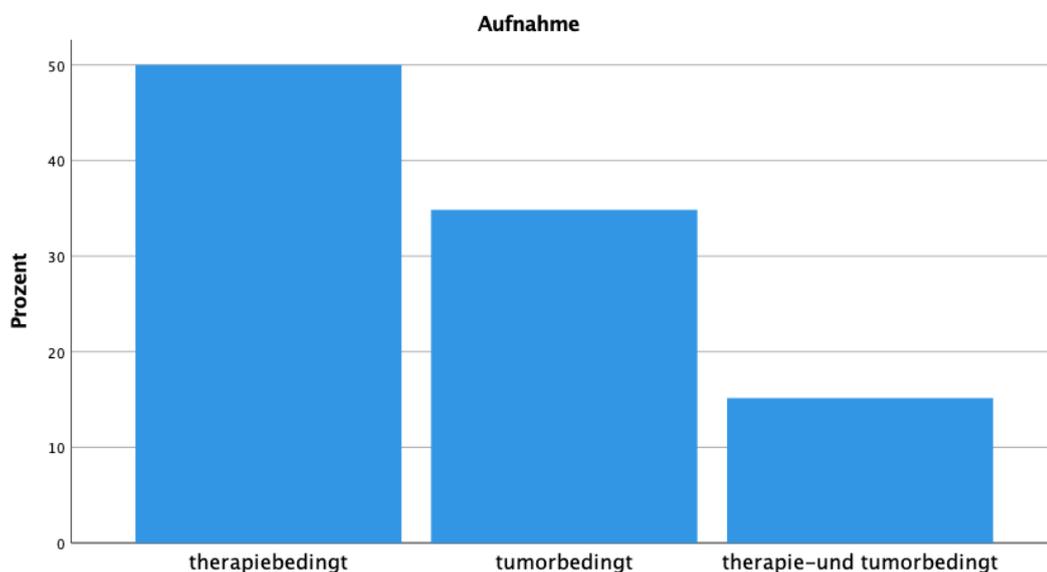


Abbildung 8: Balkendiagramm zur prozentualen Verteilung der Aufnahmeursache

Vor der ITS-Aufnahme wurden die meisten Patient:innen auf einer Normalstation (69,7%) behandelt. Eine Immunkompromittierung durch eine Leukopenie bestand bei 37,3% der Patient:innen. Die Dauer der Leukopenie bei diesen Patient:innen betrug im Median 6 Tage (IQR 3,0-10,0). Eine Sauerstofftherapie bzw. eine nicht-invasive Beatmung wurde bei 62,1% der Patient:innen durchgeführt. Außerdem erhielt die Hälfte der Patient:innen

(51,1%) Blutprodukte. Eine Nierenersatztherapie (13,6%) war nur selten notwendig. Die mediane Punktzahl im APACHE II-Score betrug 15,5 Punkte (IQR 10,0-26,3), im SAPS II-Score 43,0 Punkte (IQR:30,8-64,3) und im SOFA-Score 3,0 (IQR 0,0-8,0). Die mediane Hospitalisierungsdauer betrug 17 Tage (IQR 11,0-29,5) und die ITS-Dauer 3 Tage (IQR 1,0-7,0).

### 3.3 Charakteristika der Patient:innen, die auf der ITS verstorben sind

Im Zeitraum von 2005 bis 2022 sind von den 66 Patient:innen 17 Patient:innen auf der ITS verstorben. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Range 19-82) und der Anteil der weiblichen Patientinnen betrug 52,9%. Undifferenzierte, high-grade Sarkome und die Gruppe der „andere“, seltenen Entitäten sind mit jeweils 23,5% die am häufigsten vertretenen histologischen Subtypen der Sarkome.

Der primäre Manifestationsort war bei 47,1% der Abdomen-, Beckenbereich, während bei den ITS-Überlebenden sich nur 34,7% der Tumore in diesem Bereich befinden.

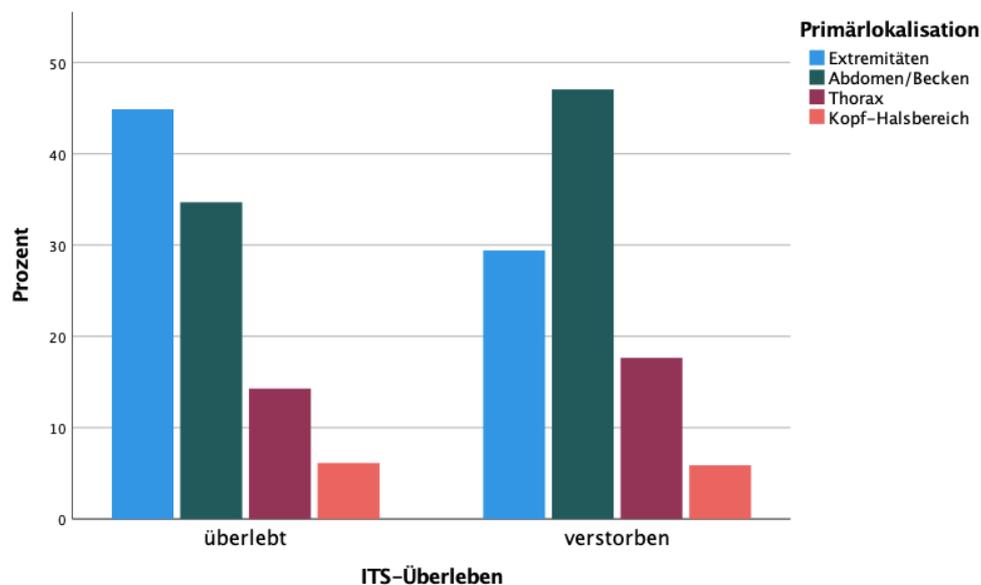


Abbildung 9: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich der Primärlokalisierung (Balkendiagramm)

Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen wies multiple Fernmetastasen (82,4%) und pulmonale Filiae (64,7%) auf.

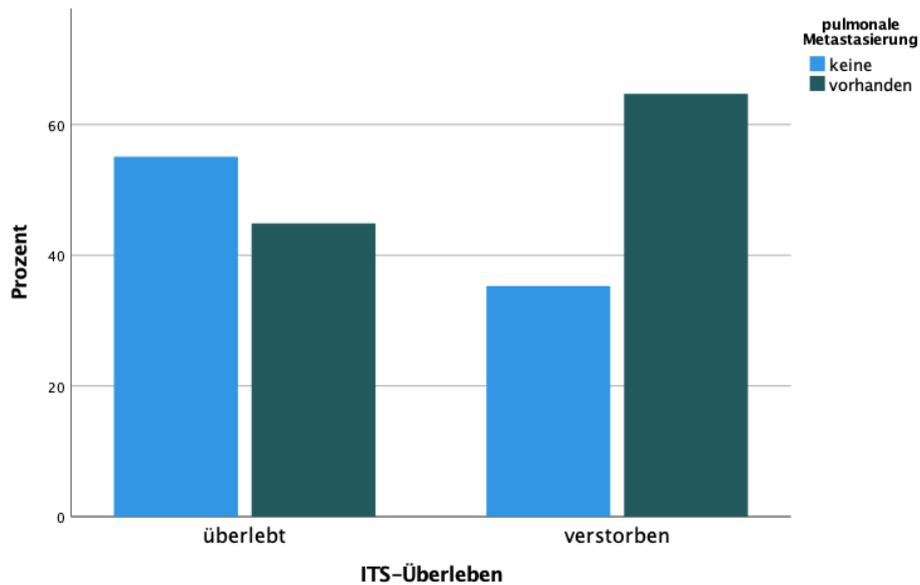


Abbildung 10: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich der pulmonalen Metastasierung (Balkendiagramm)

In 94,1% der Fälle wurden die Patient:innen in einer palliativen Intention behandelt. Mehr als die Hälfte wurde multimodal (58,8%) behandelt und erhielt zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme eine Chemotherapie (70,6%) vornehmlich mit einer Anthrazyklin-haltigen Kombinationschemotherapie (30,8%) bzw. Trabectedin (30,8%).

Die Patient:innen erhielten zu jeweils 40,0% eine Erstlinien- bzw. Zweitlinienchemotherapie. Infektionen sind mit 76,5% die führenden Gründe für die Verlegung der Patient:innen auf eine ITS.

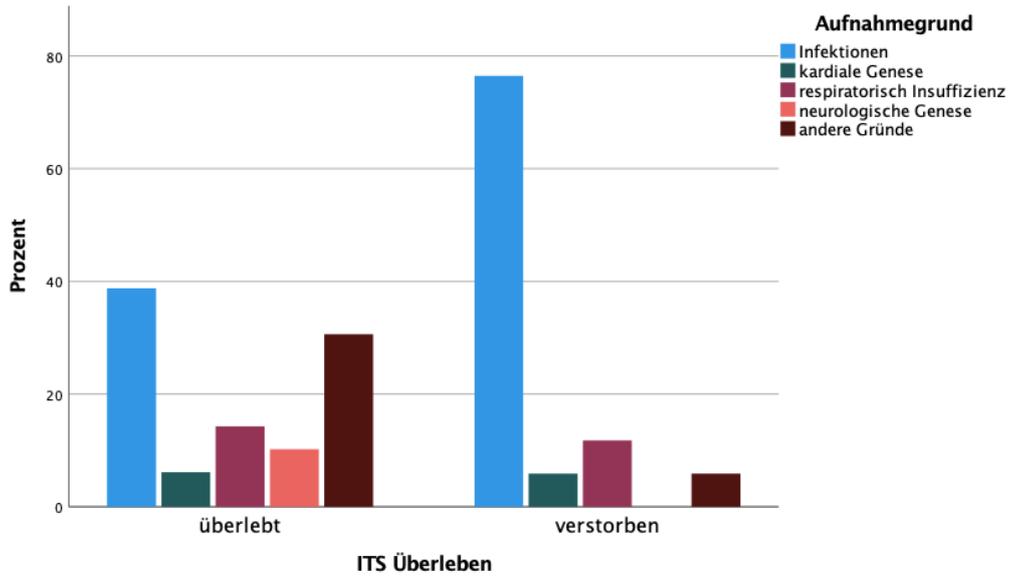


Abbildung 11: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich des Aufnahmegrunds (Balkendiagramm)

Es konnte gezeigt werden, dass die auf der ITS verstorbenen Patient:innen eher auf die Gabe von Vasopressoren (70,6% vs. 34,7%), eine Anwendung einer invasiven Beatmung (52,9% vs. 18,4%) bzw. der Etablierung einer Nierenersatztherapie (35,3% vs. 6,1%) angewiesen waren.

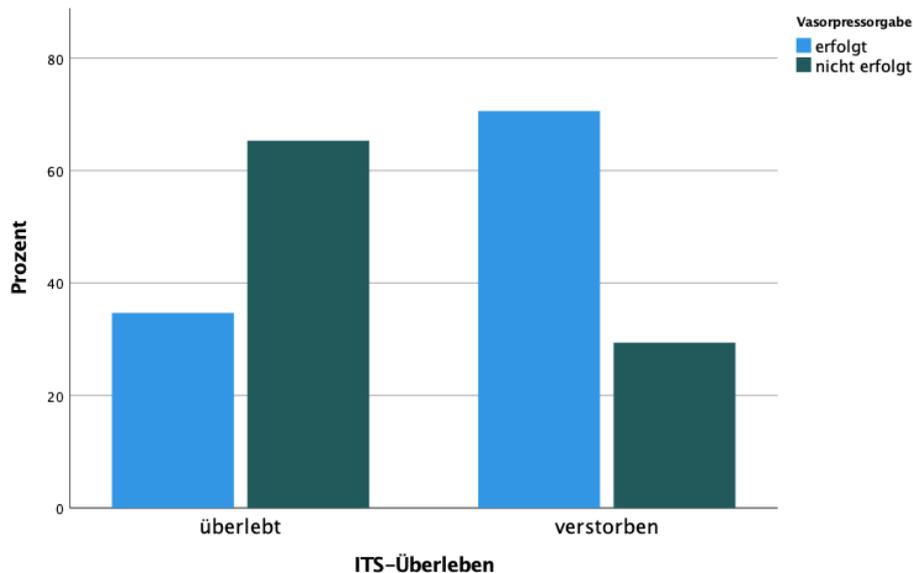


Abbildung 12: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich der Vasopressorgabe (Balkendiagramm)

Außerdem unterschied sich die Patient:innengruppe im SAPS II-Score, dem SOFA-Score und dem GCS von den ITS-Überlebenden.

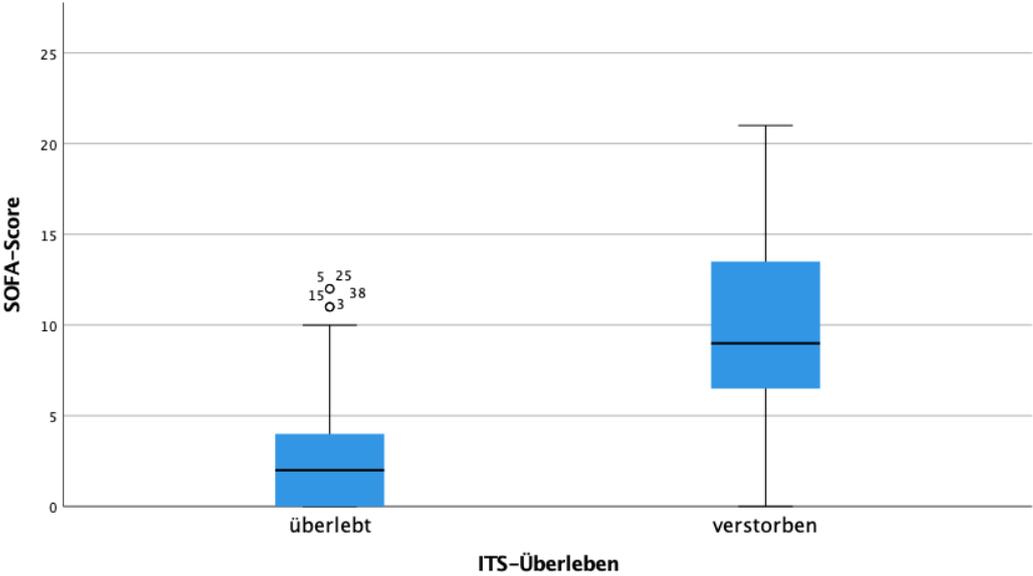


Abbildung 13: Vergleich zwischen den ITS-Überlebenden mit den auf ITS verstorbenen Patient:innen bezüglich des SOFA-Scores (Boxplot)

### 3.4 Logistisches Regressionsmodell für das ITS-Versterben

	Odds-Ratio	95% KI	p
<b>SOFA-Score</b>	1,3	1,07-1,59	<b>&lt;0.01</b>
<b>Serum-Leukozyten</b>	1,46	1,05-2,03	<b>0.03</b>
<b>Serum-Thrombozyten</b>	0,97	0,94-1,0	<b>0.047</b>

*Tabelle 5: Logistisches Regressionsmodell für das ITS-Versterben*

In der logistischen Regressionsanalyse der Variablen konnte gezeigt werden, dass mit Zunahme des SOFA-Scores (**OR:1,3; p<0.01**) und der Serum-Leukozyten (**OR:1.46; p=0.03**) die relative Chance für ein ITS-Versterben zunahm. Hingegen, gilt die Abnahme der Serum-Thrombozyten (**OR:0,97; p=0.047**) als Risikofaktor für das ITS-Versterben.

### 3.5 Kaplan-Meier-Analyse des mittleren ITS-Überlebens/ mittleren Gesamtüberlebens

Hauptdaten	ITS-Überleben (Tage)		Gesamtüberleben (Monate)		
	mittleres Überleben (95% KI)	p-Wert	mittleres Überleben (95% KI)	p-Wert	
<b>Alter</b>					
≤60 (n=37)	25,0 (0,0-58,83)	0.56	(n=38)	12,4 (-)	0.35
>60 (n=28)	19,0 (7,09-30,91)		(n=28)	0,6 (0,0-12,1)	
<b>Geschlecht</b>					
weiblich (n=32)	19,0 (0,0-42,03)	0.97	(n=32)	36,0 (-)	<b>0.046</b>
männlich (n=33)	49,0 (-)		(n=34)	1(0,0-2,9)	
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>					
keine (n=38)	25,0 (0,0-52,21)	0.65	(n=39)	2,1 (0,0-8,7)	0.08
vorhanden (n=27)	15,0 (3,74-26,26)		(n=27)	-	
<b>Stoffwechsel-Erkrankungen</b>					
keine (n=50)	25,0 (0,0-57,71)	0.62	(n=51)	36,0 (0,0-91,7)	0.14
vorhanden (n=15)	15,0 (2,23-27,77)		(n=15)	-	
<b>Gerinnungsstörungen</b>					
keine (n=44)	25,0 (4,3-45,7)	0.52	(n=45)	7,1 (0,0-23,7)	0.75
vorhanden (n=21)	15,0 (1,5-28,5)		(n=21)	12,4 (0,0-31,8)	
<b>Nierenerkrankungen</b>					

keine (n=58)	19 (9,5-28,5)		(n=59)	6,6 (0,0-29,1)	
vorhanden (n=7)	-	0.86	(n=7)	7,1 (0,0-17,1)	0.71
<b>Histologie</b>		0.96			0.66
andere(n=8)	-		(n=8)	0,8 (0,0-1,7)	
Osteo-,	-				
Chondro-,	-				
Ewingsarkom (n=14)	-		(n=15)	-	
Vaskulär (n=3)	-		(n=3)	-	
GIST (n=2)	-		(n=2)	0,03 (-)	
Leiomyosarkom (n=7)	-		(n=7)	-	
Liposarkom (n=11)	-		(n=11)	3,6 (0,0-8,0)	
Synovialsarkom (n=4)	-		(n=4)	12,4 (-)	
undifferenziertes					
high-grade Sarkom (n=10)-			(n=10)	0,6 (0,0-2,4)	
solitär-fibrös (n=2)	-		(n=2)	1,0 (-)	
Myxofibrosarkom (n=4)	-		(n=4)	7,1 (0,0-30,6)	
<b>Grading</b>					
kein (n=24)	25,0 (10,7-39,3)		(n=24)	12,4 (0,0-28,9)	
low-grade (n=6)	15,0 (-)		(n=6)	-	
high-grade (n=35)	19,0 (8,9-29,1)	0.9	(n=36)	1,6 (0,0-10,4)	0.66
<b>Primär- lokalisation</b>					
Extremitäten (n=27)	19,0 (0,6-37,4)		(n=27)	-	
Abdomen/Becken (n=25)	15,0 (0,0-36,00)		(n=25)	1,6 (0,0-3,8)	
Thorax (n=9)	6 (-)		(n=10)	0,5 (0,0-1,0)	
Kopf-Halsbereich (n=4)	19,0 (8,9-29,1)	0.62	(n=4)	0,3 (0,0-4,5)	<b>0.02</b>
<b>Fernmetastasen</b>					

pulm. (n=5)	-		(n=5)	-	
pulm.+hep (n=2).	0,0 (-)		(n=2)	0,0 (-)	
pulm+hep+and (n=5)	6,0 (0,0-13,3)		(n=5)	0,3 (0,1-0,5)	
pulm.+and. (n=19)	6,0 (-)		(n=19)	3,6 (0,0-9,5)	
hep.+and. (n=5)	6,0 (-)		(n=5)	-	
and. (n=19)	49,0 (-)		(n=19)	1,0 (0,0-3,0)	
keine (n=10)	15,0 (-)	0.23	(n=10)	-	0.24
<b>pulmonale Metastasen</b>					
keine (n=32)	19,0 (11,4-26,6)		(n=33)	36,0 (-)	
vorhanden (33)	25,0 (7,5-42,5)	0.15	(n=33)	2,1 (0,0-6,4)	0.08
<b>Anzahl der Herde</b>					
singulär (n=8)	49,0 (-)		(n=8)	-	
multiple (n=47)	6,0 (0,0-14,9)		(n=47)	1,0 (0,0-4,9)	
keine (n=10)	15,0 (-)	0.21	(n=10)	-	0.052

\* - keine Berechnung möglich

Tabelle 6: Kaplan-Meier-Analyse des mittleren ITS-Überlebens/ mittleren Gesamtüberlebens der Patient:innencharakteristika

Hauptdaten	ITS-Überleben (Tage)		Gesamtüberleben (Monate)		
	mittleres Überleben (95% KI)	p-Wert	mittleres Überleben (95% KI)	p-Wert	
<b>Erkrankungsstatus</b>					
therapienaiv/ erste Zyklen (n=11)	25,0 (-)		(n=11)	36,0 (0,0-79,2)	
progressive Disease (PD) (n=41)	-		(n=41)	0,99 (0,0-4,5)	
stable disease (SD) (n=8)	49,0 (0,0-104,1)		(n=8)	-	
Partial Remission (PR) (n=5)	19,0 (8,9-29,1)	0.56	(n=5)	-	0.17
<b>Behandlungskonzept</b>					
kurativ (n=11)	19,0 (-)		(n=11)	-	
palliativ (n=54)	15,0 (0,0-32,1)	0.19	(n=54)	1,7 (0,0-5,0)	<b>0.005</b>
<b>Vorthherapie</b>					
Chemotherapie (n=8)	5,0 (-)		(n=9)	-	
Resektion (n=8)	-		(n=8)	-	
multimodal (n=37)	19,0 (0,4-37,6)		(n=37)	2,1 (0,0-9,7)	
keine (n=12)	19,0 (8,9-29,1)	0.56	(n=12)	12,0 (0,0-38,2)	0.69
<b>aktuelle Therapie</b>					
Chemotherapie (n=37)	-		(n=38)	-	
nur Resektion (n=3)	-		(n=3)	-	
nur Radiatio (n=4)	-		(n=4)	-	
multimodal (n=7)	-		(n=7)	-	

keine (n=14)	-	0.52	(n=14)	-	0.29
<b>aktuell System- therapie</b>					
Anthrazyklin+/- Olaratumab (n=5)	-		(n=5)	-	
Anthrazyklin- haltige Kombi- nationstherapie (n=11)	-		(n=11)	-	
Gemcitabin- haltige Therapie (n=3)	-		n=3)	-	
Trabectedin (n=8)	-		(n=8)	-	
Ewing-Schema (n=4)	-		(n=5)	-	
Taxan (n=1)	-		(n=1)	-	
andere (n=9)	-	<b>0.02</b>	(n=9)	-	<b>0.005</b>
<b>Chemotherapie- linie</b>					
1. Linie (n=31)	19,0 (0,0-43,28)		(n=32)	-	
2. Linie (n=17)	15,0 (0,0-31,4)		(n=17)	0,6 (0,0-1,5)	
3. Linie (n=6)	-		(n=6)	6,6 (0,0-16,0)	
4. Linie (n=2)	2,0 (1,7-36,2)	<b>&lt;0.001</b>	(n=2)	0,1 (-)	<b>&lt;0,001</b>

\* - keine Berechnung möglich

Tabelle 7: Kaplan-Meier-Analyse des mittleren ITS-Überlebens/ mittleren Gesamtüberlebens der Therapiecharakteristika

Hauptdaten	ITS-Überleben (Tage)		Gesamtüberleben (Monate)	
	mittleres Überleben (95% KI)	p-Wert	mittleres Überleben (95% KI)	p-Wert
<b>Klinisches Bild</b>				
infektiöse Genese (n=31)	-		(n=32)	0,8 (0,0-3,3)
kardiale Genese (n=4)	-		(n=4)	0,4 (0,0-7,3)
respiratorische Genese (n=9)	-		(n=9)	0,3 (0,1-0,54)
neurologische Genese (n=5)	-		(n=5)	-
andere (n=16)	-	0.06	(n=16)	-
				0.07
<b>Aufnahmegrund</b>				
therapiebedingt (n=32)	19,0 (1,8-36,2)		(n=33)	-
tumorbedingt (n=23)	-		(n=23)	0,99 (0,0-10,2)
therapie- u. tumorbedingt (n=10)	19,0 (8,9-29,1)	0.61	(n=10)	6,6 (1,9-11,2)
				0.3
<b>Leukopenie bei ITS- Aufnahme</b>				
vorhanden (n=17)	-		(n=18)	-
nicht vorhanden (n=40)	19,0 (0,0-42,1)	0.43	(n=40)	1,6 (0,0-3,7)
				0.07
<b>Neutropenie bei ITS- Aufnahme</b>				
vorhanden (n=6)	-		(n=6)	-
nicht vorhanden (n=27)	19,0 (12,9-25,1)	0.89	(n=27)	3,6 (0,0-11,4)
				0.5

<b>Ort vor der ITS-Verlegung</b>					
Normalstation (n=46)	-		(n=46)	3,6 (0,0-10,5)	
Notaufnahme (n=18)	-		(n=18)	-	
OP (n=1)	-	0.89	(n=1)	0,4 (-)	0.45
<b>Vasopressorgabe</b>					
erfolgt (n=28)	19,0 (8,5-24,5)		(n=29)	1,9 (0,0-2,6)	
nicht erfolgt (n=37)	-	0.78	(n=37)	36,0 (0,0-81,4)	0.23
<b>Beatmung</b>					
Sauerstoffgabe/ nicht-invasiv (n=41)	-		(n=41)	7,1 (0,0-18,4)	
invasiv (n=17)	-		(n=18)	0,8 (0,1-1,5)	
keine (n=7)	-	0.37	(n=7)	-	0.34
<b>Nierenersatz-therapie</b>					
erfolgt (n=9)	6,0 (4,1-7,9)		(n=9)	0,2 (0,1-0,3)	
nicht erfolgt (n=56)	19,0 (11,5-26,5)	0.72	(n=57)	12,4 (0,0-40,9)	0.23
<b>Blutprodukt-gabe</b>					
erfolgt (n=33)	25,0 (4,12-45,9)		(n=34)	-	
nicht erfolgt (n=32)	15,0 (-)	0.58	(n=32)	7,9 (0,0-27,9)	0.87

\* - keine Berechnung möglich

Tabelle 7: Kaplan-Meier-Analyse des mittleren ITS-Überlebens/ mittleren Gesamtüberlebens der intensivmedizinischen Charakteristika

Hauptdaten	ITS-Überleben (Tage)		Gesamtüberleben (Monate)	
	mittleres Überleben (95% KI)	p-Wert	mittleres Überleben (95% KI)	p-Wert
<b>APACHE II-Score</b>				
≤15 (n=33)	49,0 (-)	0.55	(n=33)	7,1 (0,0-18,1)
>15 (n=32)	19,0 (3,7-34,3)		(n=33)	-
<b>SAPS II-Score</b>				
≤50 (n=43)	49,0 (0,0-109,2)	<b>0.007</b>	(n=44)	35,0 (0,0-77,4)
>50 (n=22)	6,0 (0,0-13,0)		(n=22)	0,5 (0,5-0,9)
<b>SOFA-Score</b>				
≤5 (n=44)	-	<b>0.004</b>	(n=44)	36,0 (0,0-80,0)
>5 (n=20)	6,0 (0,0-13,6)		(n=21)	0,5 (0,1-0,9)
<b>GCS</b>				
≤12 (n=46)	19,0 (9,3-28,7)	0.8	(n=17)	1,6 (-)
>12 (n=48)	-		(n=48)	12,4 (0,0-36,2)
<b>Erythrozytenkonzentrate</b>				
≤2 (n=15)	6,0 (3,6-8,4)	0.11	(n=15)	7,1 (0,0-18,9)
>2 (n=17)	25,0 (13,5-36,5)		(n=18)	1,6 (0,0-3,7)
<b>Plasmakonzentrate</b>				
≤2 (n=99)	6,0 (0,0-14,5)	0.24	(n=9)	0,6 (0,0-1,9)
>2 (n=7)	49,0 (0,0-112,8)		(n=8)	-

<b>Thrombozyten- konzentrate</b>					
≤2 (n=7=)	-		(n=7)	-	
>2 (n=11)	6,0 (0,0-15,2)	0.87	(n=12)	0,2 (0,0-0,5)	0,24
<b>Serum-Natrium mmol/l</b>					
≤130 (n=4)	4,0 (-)		(n=4)	0,1 (0,0-0,6)	
>130 (n=59)	19,0 (10,4-27,6)	0.43	(n=59)	7,1 (0,0-32,7)	0.25
<b>Serum-Kalium mmol/l</b>					
≤5 (n=58)	19,0 (9,1-28,9)		(n=58)	12,4 (0,0-40,6)	
>5 (n=5)	4,0 (-)	<b>&lt;0.001</b>	(n=5)	0,0 (0,0-0,2))	<b>&lt;0.001</b>
<b>Serum-Kreatinin mg/dl</b>					
≤1,0 (n=36)	19,0 (10,8-27,2)		(n=36)	12,4 (0,0-40,9)	
>1,0 (n=29)	-	0.67	(n=30)	1,0 (0,0-11,1)	0.46
<b>Serum-Harnstoff mg/dl</b>					
≤50 (n=32)	25,0 (0,0-58,3)		(n=33)	-	
>50 (n=28)	15,0 (2,0-28,0)	0.051	(n=28)	0,2 (0,1-0,5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Serum-Alkalische Phosphatase U/l</b>					
≤90 (n=14)	-		(n=14)	36,0 (0,0-86,9)	
>90 (n=26)	6,0 (0,0-13,9)	0.14	(n=27)	0,5 (0,0-1,0)	<b>0.02</b>
<b>Serum-GGT U/l</b>					

≤100 (n=22)	-		(n=22)	-	
>100 (n=31)	19,0 (8,4-29,6)	0.95	(n=32)	1,0 (0,0-4,3)	0.31
<b>Serum-ALT</b>					
<b>U/l</b>					
≤40 (n=37)	25,0 (10,2-39,8)		(n=38)	6,0 (0,0-31,1)	
>40 (n=17)	6,0 (4,1-7,9)	0.41	(n=17)	0,4 (0,0-0,8)	0.18
<b>Serum-AST</b>					
<b>U/l</b>					
≤34 (n=28)	25,0 (-)		(n=29)	-	
>34 (n=24)	15,0 (1,0-29,0)	0.77	(n=24)	0,5 (0,2-0,8)	0.09
<b>Serum-Bilirubin</b>					
<b>(gesamt)</b>					
<b>mg/dl</b>					
≤1,1 (n=42)	25,0 (14,4-35,6)		(n=29)	36,0 (0,0-83,0)	
>1,1 (n=7)	6,0 (2,2-9,8)	<b>0.05</b>	(n=24)	0,2 (0,0-0,4)	<b>0.01</b>
<b>Quick</b>					
<b>%</b>					
≤70 (n=30)	6,0 (0,0-19,4)		(n=31)	3,7 (0,0-12,8)	
>70 (n=35)	19,0 (11,5-26,5)	0.28	(n=35)	36,0 (0,0-86,4)	0.58
<b>aPTT</b>					
<b>sec</b>					
≤40 (n=36)	19,0 (10,9-27,1)		(n=37)	-	
>40 (n=29)	25,0 (-)	0.17	(n=29)	0,8 (0,0-1,8,0)	0.06
<b>Serum-</b>					
<b>Hämoglobin</b>					
<b>g/dl</b>					
≤9 (n=32)	19,0 (0,2-37,8)		(n=33)	-	

>9 (n=33)	25,0 (5,9-44,1)	<b>0.04</b>	(n=33)	6,6 (0,0-18,9)	0.65
<b>Serum-Leukozyten /nl</b>					
≤3 (n=17)	-		(n=50)	-	
>3 (n=48)	19,0 (11,3-26,6)	0.53	(n=16)	2,1 (0,0-8,4)	0.09
<b>Serum-Thrombozyten /nl</b>					
≤100 (n=24)	15,0 (0,0-31,2)		(n=25)	0,6 (0,0-3,1)	
>100 (n=41)	49,0 (14,1-83,9)	0.1	(n=41)	12,4 (0,0-35,3)	0.36
<b>Serum-LDH U/l</b>					
≤300 (n=20)	15,0 (0,0-30,5)		(n=20)	6,6 (-)	
>300 (n=23)	25,0 (0,0-52,8)	0.59	(n=24)	2,1 (0,0-9,5)	0.31
<b>Serum-CRP mg/dl</b>					
≤50 (n=30)	25,0 (15,8-34,2)		(n=30)	-	
>50 (n=32)	15,0 (0,0-30,8)	0.9	(n=33)	1,0 (0,0-2,6)	0.06

\* - keine Berechnung möglich

Tabelle 7: Kaplan-Meier-Analyse des mittleren ITS-Überlebens/ mittleren Gesamtüberlebens der Scoring-Systeme und der Laborparameter

### 3.6 Univariate Analyse für das ITS-Überleben

Im Folgenden wurde eine univariate Analyse mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens durchgeführt, um mögliche Prädiktoren für das ITS-Überleben zu identifizieren. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich für die aktuelle Systemtherapie ( $p=0.02$ ) und für die Chemotherapielinie ( $p<0.001$ ) ein signifikantes Ergebnis im Log-Rank-Test, sodass bei unserer Studie angenommen werden kann, dass es signifikante Unterschiede in Bezug auf das mittlere ITS-Überleben in den verschiedenen Gruppen gibt. Demzufolge könnte die Vorbehandlung mit einer Chemotherapie ein kürzeres ITS-Überleben bei unseren Patient:innen zur Folge haben. Das mittlere ITS-Überleben beträgt zur Zeit der Erstlinienchemotherapie 19 Tage, während es in der Zweitlinientherapie nur noch 15 Tage sind. Laborchemisch könnte sich ein erhöhtes Serum-Kalium  $>5$  mmol/l ( $p=0.001$ ), ein erniedrigtes Serum-Hämoglobin  $<9$  g/dl ( $p=0.04$ ) und erhöhtes Serum-Bilirubin  $>1,1$  mg/dl ( $p=0.05$ ) signifikant verkürzend auf das mittlere ITS-Überleben der untersuchten Patient:innen auswirken.

Außerdem zeigt sich, dass bei Vorliegen eines SOFA-Scores  $>5$  ( $p=0.004$ ) und eines SAPS II-Scores  $>50$  ( $p=0.007$ ) das ITS-Überleben signifikant verringert ist.

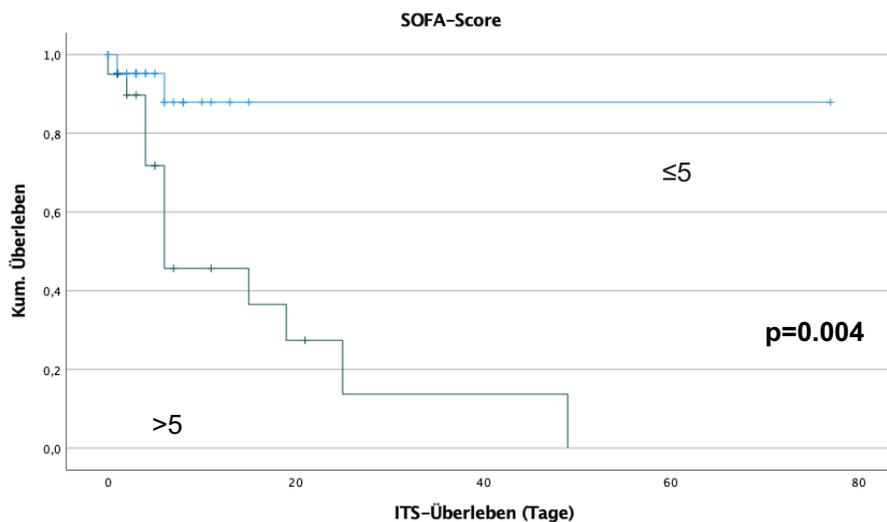


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des SOFA-Scores auf das ITS-Überleben

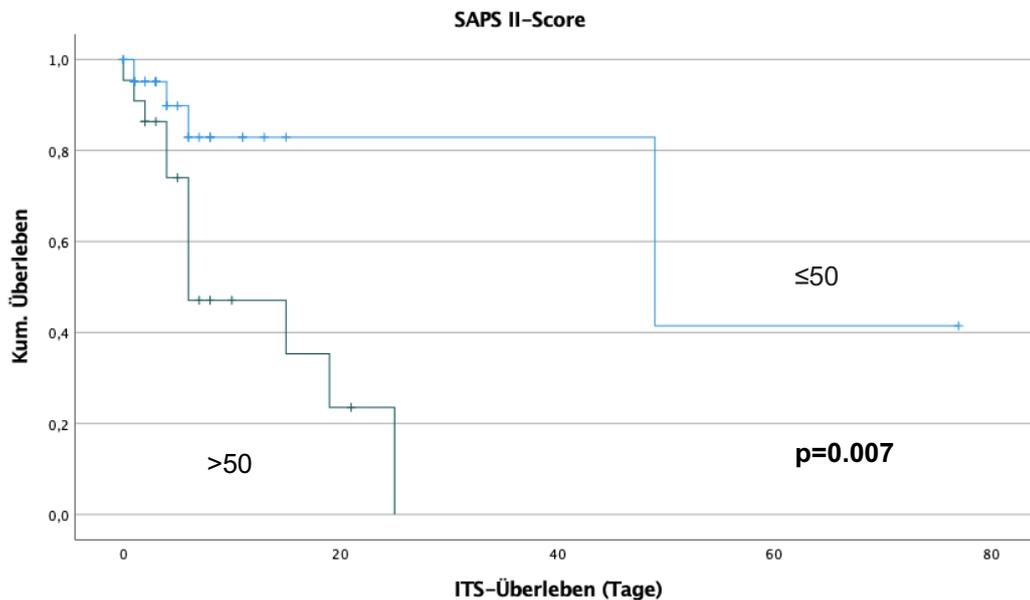


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des SAPS II-Scores auf das ITS-Überleben

### 3.7 Univariate Analyse für das Gesamtüberleben

Als klinische Parameter wurden das Geschlecht ( $p=0.045$ ), die Primärlokalisation ( $p=0.003$ ), die aktuelle Systemtherapie ( $p=0.005$ ), die Chemotherapielinie ( $p<0.001$ ) und das Behandlungskonzept ( $p=0.005$ ) identifiziert, die das Gesamtüberleben signifikant beeinflussen. Zudem zeigte sich ein signifikanter Einfluss eines erhöhten SOFA-Scores ( $p=0.02$ ) und SAPS-Scores ( $p=0.03$ ) auf das Gesamtüberleben.

Als Laborparameter wurde das Serum-Kalium ( $p<0.001$ ), der Serum-Harnstoff ( $p=0.01$ ), die Serum-AP ( $p=0.02$ ) und das Serum-Bilirubin ( $p=0.01$ ) identifiziert.

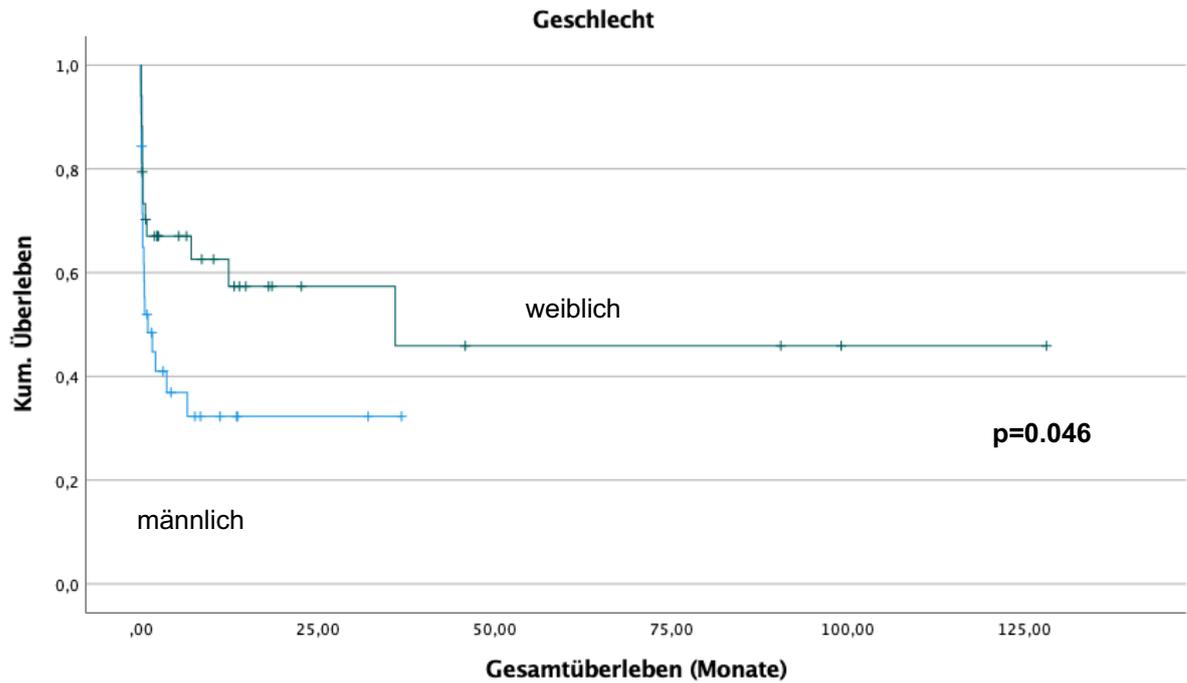


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben

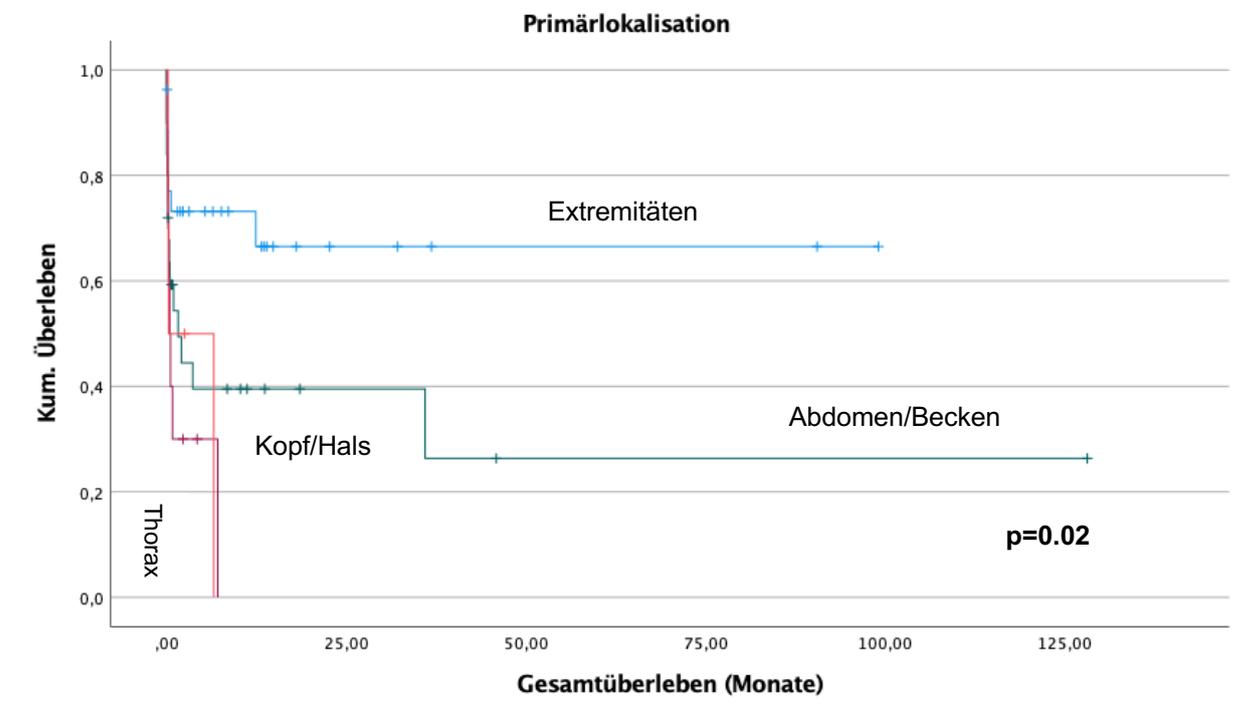


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss der Primärlokalisierung auf das Gesamtüberleben

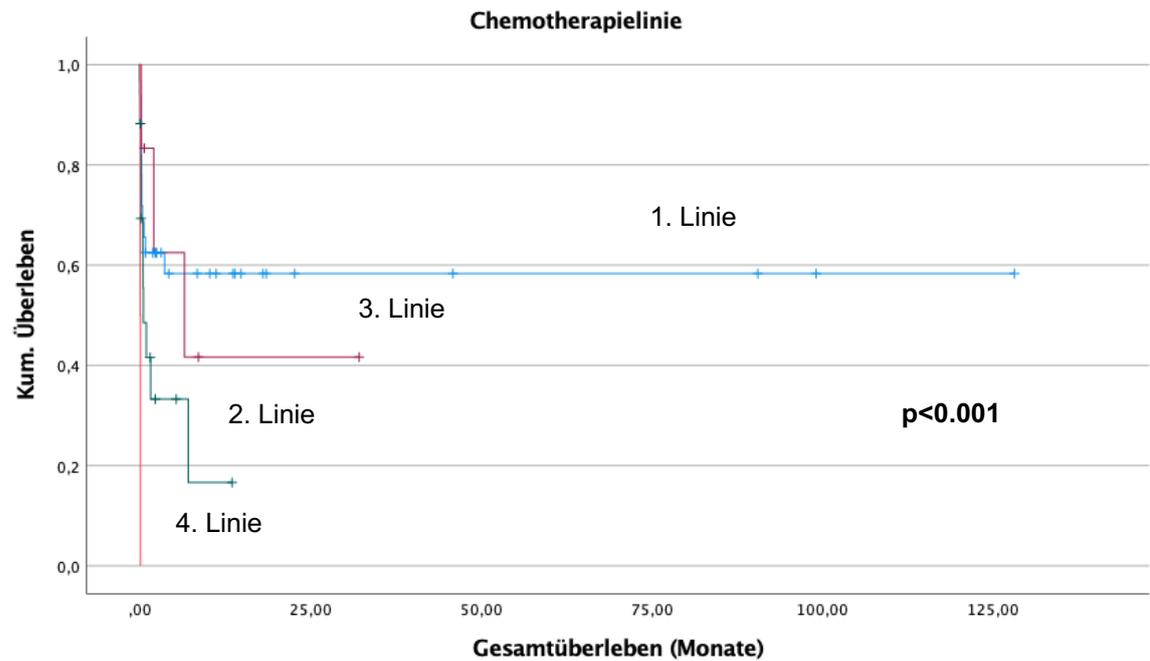


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss der Chemotherapielinie auf das Gesamtüberleben

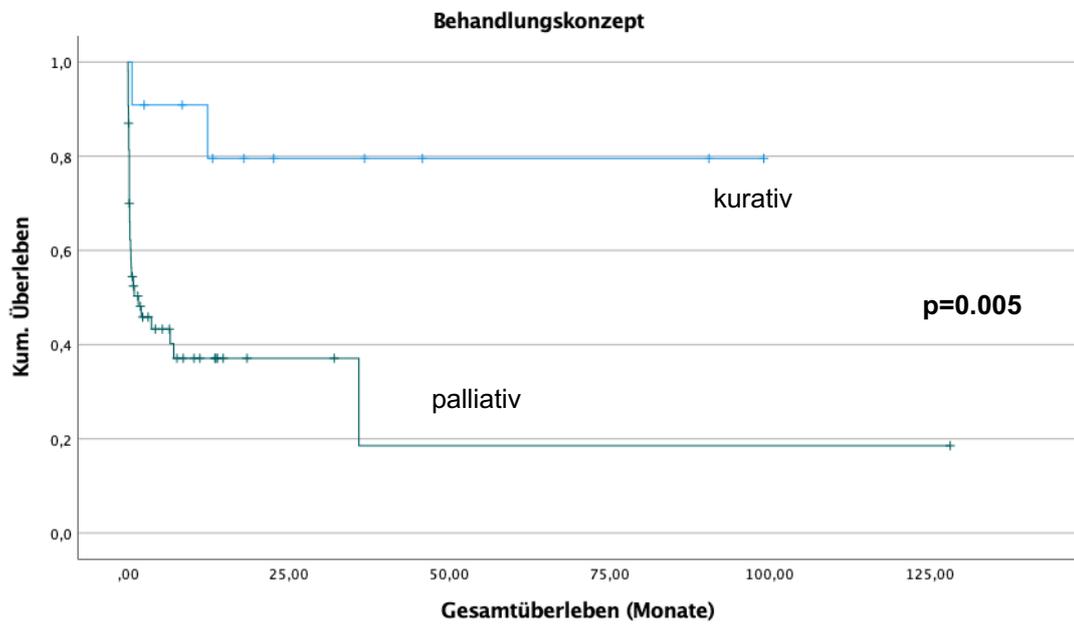


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des Behandlungskonzeptes auf das Gesamtüberleben

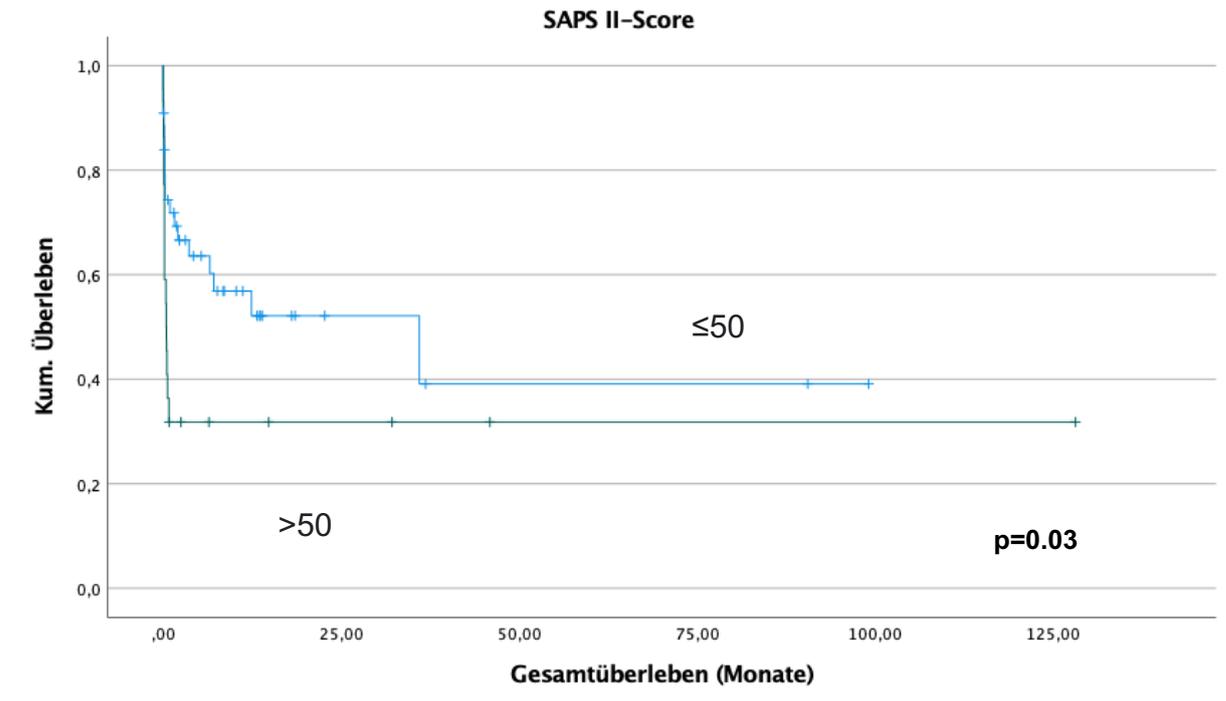


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des SAPS II-Score auf das Gesamtüberleben

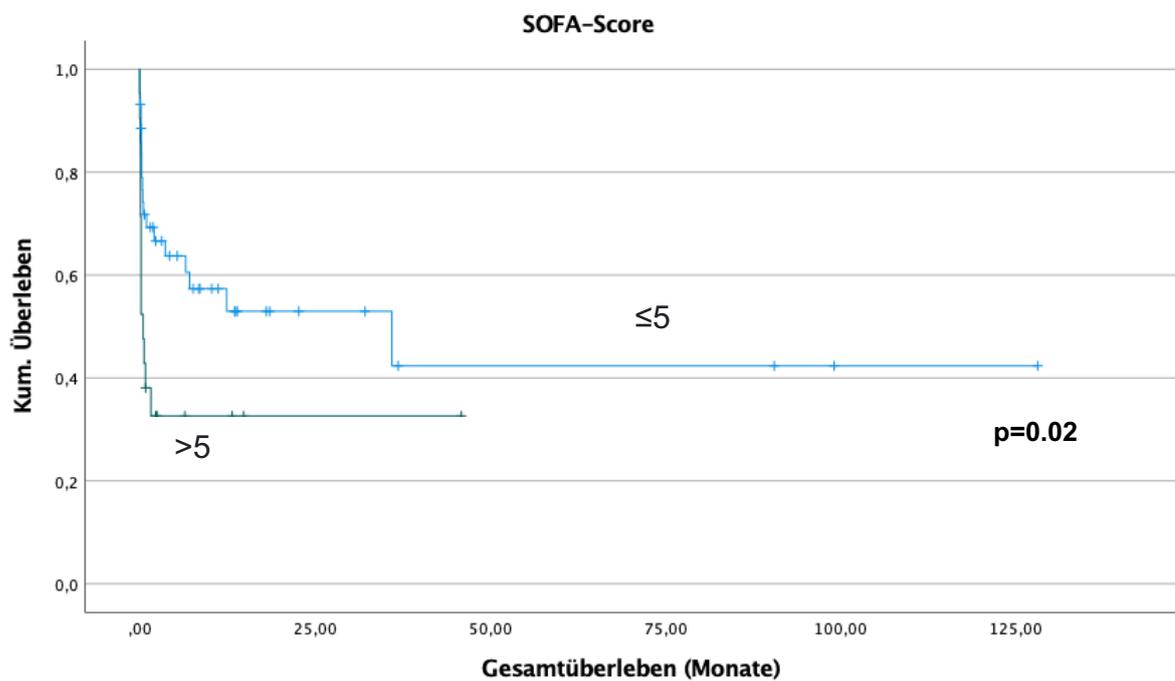


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für den Einfluss des SOFA-Scores auf das Gesamtüberleben

## **4. Diskussion**

Sarkome zählen zu den seltenen Neoplasien, daher gibt es bisher nur wenige Daten zur intensivmedizinischen Behandlung von Patient:innen mit Sarkomen, sowie zu deren ITS-Mortalität, Überleben nach ITS-Aufenthalt und zu den prognostischen Faktoren ihres Überlebens. Unsere Studie soll den Behandler:innen helfen, auf Basis von objektiven Daten und den individuellen Patient:innencharakteristika, eine möglichst passende, individualisierte medizinische Entscheidung zu treffen. Hervorzuheben ist, dass es sich bei unserer Studie um eine explorative, deskriptive statistische Untersuchung handelt und die erhobenen Daten und Schlussfolgerungen nur für unser Patient:innenkollektiv gelten und nicht verallgemeinert werden können. Es gibt aufgrund der geringen Prävalenz dieser Erkrankung nur eine Studie von Gupta et. al., die sich mit dieser Thematik beschäftigt (32). Auch wenn unsere Stichprobe relativ klein ist, können unsere Daten helfen, die Erkrankung besser zu verstehen und erste Konsequenzen in der Behandlung eines Sarkoms abzuleiten.

Zusammenfassend konnten wir die prädiktive Wertigkeit des Sepsis-Scores SOFA bzw. des Performance-Scores SAPS II zur Graduierung des Schweregrads der Erkrankung und zur Schätzung des ITS-Überlebens und des Gesamtüberlebens mit Hilfe von klinischen Charakteristika bestätigen. Patient:innen mit einer relevanten Organdysfunktion und demzufolge einem höheren Wert im Score haben ein höheres Risiko zu versterben. Das gleiche gilt für Patient:innen, die ausgedehnt mit einer systemischen Chemotherapie vorbehandelt wurden. Unsere Daten zeigen, dass das ITS-Überleben in der Erstlinienchemotherapie signifikant besser war als in den fortgeschrittenen Therapielinien. Für das Gesamtüberleben spielen hingegen weitere klinische Charakteristika wie z.B. Geschlecht und Tumorlokalisation eine wichtige Rolle.

### **4.1. Einordnung der Daten mit der bestehenden Literatur**

Die allgemeinen Charakteristika von Patient:innen mit Sarkomen auf der ITS konnten wir im Wesentlichen reproduzieren. Die Geschlechteraufteilung bei unseren Patient:innen war wie schon in anderen Studien ungefähr ausgeglichen (2). Auch in unserer Studie ist der häufigste Primärmanifestationsort der Sarkome der Extremitätenbereich. Zudem war die Lunge der Hauptort für eine Fernmetastasierung (10). In unserer Studie setzte sich ein Großteil der Weichgewebssarkome aus Liposarkomen und Leiomyosarkomen zusammen (5).

#### 4.1.1 ITS-Überleben

Unsere Studie hat gezeigt, dass die ITS-Sterblichkeit und die Krankenhaussterblichkeit von unserem Patient:innenkollektiv retrospektiv 25,8% und 42,4% betrug. Die ITS-Mortalität von Sarkomen auf der ITS konnten wir im Vergleich mit der Studie von Gupta et al. reproduzieren (32). Jedoch war die Krankenhausmortalität in unserer Studie deutlich höher als bei Gupta et. al. (42,4% vs. 29,7%) (31). In unserer Patient:innenstichprobe zeigt sich eine Divergenz, da ein größerer Anteil der Patient:innen eine progrediente Erkrankung aufwies (63,1% im Vergleich zu 34,3%), während gleichzeitig weniger Patient:innen eine stabile Erkrankung oder eine (teilweise) Remission zeigten (20% im Vergleich zu 37,8%).

Die Patient:innen, die auf der Intensivstation verstorben sind, waren im Vergleich zu den Überlebenden häufiger auf eine Vasopressortherapie (70,6% vs. 34,7%), invasive Beatmung (52,9% vs. 18,4%) und Nierenersatztherapie (35,3% vs. 6,1%) angewiesen. Es ist zu beachten, dass die kreislaufstabilisierenden Maßnahmen ausschließlich bei den Patient:innen angewendet wurden, die aufgrund ihrer ernsteren Erkrankung eine solche Intervention erforderten.

In unserem Patient:innenkollektiv waren Infektionen (48,5%) die führende Ursache für eine Aufnahme auf einer ITS und diese oben genannten supportiven Therapien sind im intensivmedizinischen Setting, insbesondere in der Sepsis, eine wichtige Therapiesäule. Bei Patient:innen mit einem metastasierten Lungenkarzinom, die auf einer ITS behandelt worden sind, konnte ebenfalls eine Assoziation zwischen diesen Interventionen und der Mortalität festgestellt werden (37).

In der Intensivmedizin wird über Scoring-Systeme versucht, die Patient:innen in objektiv klinisch einzuschätzen und einen Anhalt zu bekommen, wie der Schweregrad der Erkrankung ist. Daher haben wir in unserer Studie den APACHE II-Score, den SAPS II-Score und den SOFA-Score untersucht. In der statistischen Analyse konnte kein signifikanter Einfluss auf das ITS-Überleben mit Hilfe des APACHE II-Scores ( $p=0.577$ ) gezeigt werden. Jedoch wiesen die auf der ITS verstorbenen Patient:innen einen höheren SAPS II-Score (65 vs. 36 Punkte) und SOFA-Score (9 vs. 2 Punkte) bei Aufnahme auf. Zusätzlich war das mittlere ITS-Überleben bei Patient:innen mit einem hohen Punktwert in beiden Scores signifikant geringer. Unsere Ergebnisse bezüglich des SOFA-Scores bestätigen die Daten von Gupta et. al aus den USA. Die auf der ITS verstorbenen Patient:innen hatten im Vergleich zu der anderen Gruppe ebenfalls eine deutlich höhere

Punktzahl im SOFA-Score (10 vs. 6 Punkte) (32). Es lässt sich daraus schließen, dass ein höherer Grad der Organdysfunktion ein wesentlicher Risikofaktor für die ITS-Mortalität ist (32) (38). Aus diesem Grund ist es auch schlüssig, dass sich die Höhe der laborchemischen Parameter, wie Serum-Kalium, Serum-Harnstoff, Serum-AST, Serum-Bilirubin (gesamt), Serum-Thrombozyten, Serum-LDH in beiden Gruppen unterscheiden. So sind einige dieser Parameter bereits in den Scoring-Systemen integriert und sind bei Erhöhung bzw. Erniedrigung hinweisend auf eine vorangegangene Organschädigung (33). Daher eignet sich die Anwendung des SOFA-Scores und des SAPS II-Scores zur Evaluation bei kritisch kranken Patient:innen mit Sarkomen auf ITS.

In der logistischen Regressionsanalyse sahen wir, dass das Risiko für ein Versterben auf der ITS höher war, wenn der SOFA-Score (**OR:1,3, p<0.01**) und die Serum-Leukozyten (**OR:1,46, p=0.03**) erhöht bzw. die Serum-Thrombozyten (**OR:0,97, p=0.047**) erniedrigt waren.

In der Kaplan-Meier-Analyse für das ITS-Überleben konnten wir zeigen dass Patient:innen, die zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme eine Erstlinientherapie erhalten haben, ein längeres ITS-Überleben boten als diejenigen, die sich in einer späteren Behandlungsphase befanden. Das mittlere Überleben bei Patient:innen in der Erstlinientherapie betrug 19 Tage, während es bei der Zweitlinientherapie nur noch 15 Tage (**p<0.001**) waren. Das Ergebnis bei Patient:innen während einer Dritt- bzw. Viertlinientherapie ist aufgrund der geringen Fallzahl zu vernachlässigen. Da standardmäßig eine Anthrazyklin-haltige Kombinationschemotherapie bei Weichteilsarkomen als Erstlinientherapie verabreicht wird, überrascht es nicht, dass dieses Patient:innenkollektiv ein besseres ITS-Outcome hat als diejenigen, die beispielsweise Trabectedin erhalten haben, welches eine häufig gegebene Zweitlinientherapie bei einem Progress ist (25) (26). Der Unterschied in den Gruppen der Chemotherapie lässt sich dadurch erklären, dass die vorbehandelten Patient:innen durch die höhere Exposition mit Chemotherapeutika kumulativ mehr chemotherapieassoziierten Toxizitäten ausgesetzt waren und möglicherweise eine (irreversible) Schädigung des Knochenmarks haben. In der Folge sind sie immunsupprimierter. Außerdem nehmen mit dem Progress der Erkrankung auch die tumorbedingten Komplikationen zu, wodurch die Überlebenschancen abnimmt (25).

#### 4.1.2 Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben der Patient:innen betrug 7 Monate und ist damit vergleichsweise gering, so lag es in einer chinesischen Studie für Patient:innen mit unterschiedlichen Karzinomen bei 17 Monaten (39). Eine Erklärung ist, dass Sarkome eine heterogene Gruppe von Malignomen sind, von denen nicht alle zufriedenstellend auf eine Chemotherapie ansprechen. Außerdem fehlen weiterhin breit verfügbare zielgerichtete Therapien, die Alternativen zur Chemotherapie bieten könnten (6).

In der univariaten Analyse konnte das Geschlecht ( $p=0.046$ ) als Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben identifiziert werden. Frauen haben ein längeres Gesamtüberleben als Männer. Dieser Überlebensvorteil bei Malignomen konnte auch schon bei Jung et al. gezeigt werden (40). Hierfür wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Der Unterschied im Überlebensvorteil für Frauen ergibt sich höchstwahrscheinlich aus geschlechtsspezifischen, biologischen und soziokulturellen Besonderheiten (40).

Zudem spielt der Ort der Erstmanifestation des Sarkoms eine wichtige Rolle.

Patient:innen mit Tumormanifestationen im Extremitätenbereich haben ein längeres Gesamtüberleben als Patient:innen mit Tumoren im Abdomen-/Beckenbereich ( $p=0.02$ ). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass Tumore an den Extremitäten durch ihr infiltrierendes und/ oder invasives Wachstum schon im frühen Stadium symptomatisch werden und daher diagnostisch frühzeitig erkannt werden. Zudem sind sie sowohl operativ als auch strahlentherapeutisch in der Regel zugänglicher (1).

Zudem konnten wir zeigen, dass das aktuelle Behandlungskonzept ( $p=0.005$ ) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Unser Ergebnis bestätigt damit das Ergebnis von Gupta et al., dass Patient:innen in einer palliativen Behandlungssituation ein schlechteres Outcome haben (32). Wie schon beim Abschnitt „Chemotherapielinien“ erläutert, kann das konsekutive Tumorwachstum und die ausgedehnte, zytostatische Vorbehandlung einen Exitus letalis begünstigen (32). Abgesehen davon, konnten wir in unserer Studie zeigen, dass Patient:innen in einer fortgeschrittenen Erkrankung und damit häufig einer späteren Chemotherapielinie ein geringeres Gesamtüberleben haben. So wurde von Torres et. al. beschrieben, dass eine unkontrollierte Erkrankung das Risiko für tumorbedingte Komplikationen erhöht (41). Dadurch verringert sich auch das Überleben (41). In unserer Studie ergeben sich Hinweise, dass der SAPS II-Score und der SOFA-Score auch bei Sarkom-Patient:innen helfen können, das Gesamtüberleben frühzeitig abzuschätzen. Wie bereits beim ITS-Überleben scheint der

Grad der Organdysfunktion ein wichtiger Parameter zu sein (35) (42) (43).

Zusammenfassend möchten wir folgern, dass die Scores mit Berücksichtigung der klinischen Charakteristika eine Entscheidungsgrundlage für die weitere Therapie und das klinische Outcome sein können.

## **5. Limitationen**

Es gibt einige Limitationen bezogen auf unserer Studie. Als erstes muss angeführt werden, dass es sich bei dieser Studie um eine monozentrische, retrospektive Studie mit einer geringen Fallzahl (n=66) handelt und aufgrund des Studiendesigns ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Multizentrische, prospektive Studien sind wünschenswert, um Verzerrungen zu minimieren. Unsere Klinik ist ein Universitätsklinikum und behandelt Patient:innen mit einem breiten Spektrum an onkologischen Erkrankungen. Aufgrund dieser Tatsache lassen sich die Daten nicht vollständig auf kleinere Kliniken ohne universitären Schwerpunkt übertragen. Außerdem sind Sarkome in ihrer Histologie sehr heterogen, wodurch die Vergleichbarkeit der Daten kritisch begutachtet werden muss. Deshalb wäre es für kommende Studien wünschenswert, Sarkome in weiteren Untersuchungen histologisch detaillierter abzugrenzen und beispielsweise auch die Lebensqualität und andere Langzeitdaten zu erheben. Zudem haben wir in unserer Studie keine Kontrollgruppe untersucht, die auch kritisch krank ist, aber bsp. nicht auf einer ITS behandelt wird. Der Schwerpunkt unserer Studie ist die explorative, deskriptive Statistik. Aufgrund der limitierten Patienten:innenzahl war es nicht möglich eine multivariate Analyse durchzuführen, um auch Konfounder statistisch zu analysieren.

## **6. Schlussfolgerung**

Es gibt bisher nur eine monozentrische Studie in den USA, die sich mit der intensivmedizinischen Behandlung von Patient:innen mit Sarkomen und dem klinischen Outcome nach einem ITS-Aufenthalt beschäftigt hat. Wir sind unseres Wissens die erste retrospektive Studie in Europa, die ebenfalls dieses Patient:innenkollektiv charakterisiert und nach dem klinischen Outcome untersucht hat. Aufgrund des Einsatzes der verschiedenen Scoring-Systeme in der Intensivmedizin, haben wir neben dem SOFA-Score, den SAPS II-Score und den APACHE II-Score untersucht. Diese Scoring-Systeme sind in unserer Klinik und in Deutschland die am häufigsten verwendeten Scores auf einer ITS. Aus unseren Ergebnissen schließen wir, dass sich sowohl der SOFA-Score als auch

der SAPS II-Score zur Graduierung der Erkrankungsschwere und zur Einschätzung des ITS-Überlebens und des Gesamtüberlebens hervorragend eignen, da sie den Grad der Organdysfunktion objektiv evaluieren. Patient:innen mit einer hohen Punktzahl und somit einem höheren Grad der Organdysfunktion haben ein deutlich erhöhtes Risiko zu versterben. Daher sollten diese Score mit Berücksichtigung der klinischen Charakteristika im intensivmedizinischen Kontext verwendet werden.

Das gleiche gilt für Patient:innen, die intensiv chemotherapeutisch vorbehandelt sind. Das ITS-Überleben bei Patient:innen während einer Erstlinientherapie ist signifikant höher als bei bereits vorbehandelten Patient:innen.

Außerdem scheint das Gesamtüberleben signifikant von weiteren klinischen Charakteristika abhängig zu sein. In unserer Studie waren das z.B. das Geschlecht und der Ort der Primärmanifestation. Das weibliche Geschlecht und die Tumormanifestation im Extremitätenbereich gelten als positive Prädiktoren. Abgesehen davon sollte kritisch überlegt werden, ob Patient:innen in palliativer Erkrankungssituation mit einer unkontrollierten Erkrankung von einer Behandlung auf einer ITS profitieren, da das Gesamtüberleben bei dieser Konstellation signifikant geringer ist. Weitere klinische Daten sind notwendig, um das Outcome dieser Patient:innen zu verbessern und die Therapien zu optimieren.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Clark MA, Thomas JM. Soft-Tissue Sarcomas in Adults. *N Engl J Med.* 2005;11.
2. Inzidenz der Weichgewebstumore in Deutschland (2019). Retrieved 2023 December 7 from [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Weichteilgewebe\\_ohne\\_Mesotheliom/weichteilgewebe\\_o\\_mesotheliom\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Weichteilgewebe_ohne_Mesotheliom/weichteilgewebe_o_mesotheliom_node.html)
3. Al-Zaid T, Wang WL, Somaiah N, Lazar AJ. Molecular profiling of sarcomas: new vistas for precision medicine. *Virchows Arch.* August 2017;471(2):243–55.
4. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica.* November 2020;113(2):70–84.
5. Taeger G, Ruchholtz S, Schuette J, Nast-Kolb D. Diagnostik und Therapiestrategie bei Weichteilsarkomen. *Unfallchirurg.* Juli 2004;107(7).
6. Dancsok AR, Asleh-Aburaya K, Nielsen TO. Advances in sarcoma diagnostics and treatment. *Oncotarget [Internet].* 24. Januar 2017 [zitiert 30. März 2020];8(4).
7. Norberg SM, Movva S. Role of Genetic and Molecular Profiling in Sarcomas. *Curr Treat Options Oncol.* Mai 2015;16(5):24.
8. Buvarp Dyrop H, Vedsted P, Rædkjær M, Safwat A, Keller J. Routes to Diagnosis for Suspected Sarcoma: The Impact of Symptoms and Clinical Findings on the Diagnostic Process. *Sarcoma.* 2016;2016:1–12.
9. Smolle M, Leithner A, Grimer R. Evaluating the British sarcoma referral form. *Ann R Coll Surg Engl.* September 2015;97(6):434–8.
10. Hoos A, Lewis JJ, Brennan MF. Weichgewebssarkome – prognostische Faktoren und multimodale Therapie. *Chir.* Juli 2000;71(7):787–94.
11. Miwa S, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Igarashi K, Tsuchiya H. Therapeutic Targets for Bone and Soft-Tissue Sarcomas. *Int J Mol Sci.* 4. Januar 2019;20(1):170.
12. Spillane A, Judson I, Fisher C, Thomas M. Myxoid liposarcoma — The frequency and the natural history of non-pulmonary soft tissue metastases. *Eur J Cancer.* September 1999;35:S268.
13. Berger F, Winkler EC, Ruderer C, Reiser MF. Moderne bildgebende Diagnostik bei Weichteilsarkomen. *Chir.* März 2009;80(3):175–85.
14. Steffner RJ, Jang ES. Staging of Bone and Soft-tissue Sarcomas: *J Am Acad Orthop Surg.* Juli 2018;26(13):e269–78.

15. Mullinax JE, Zager JS, Gonzalez RJ. Current Diagnosis and Management of Retroperitoneal Sarcoma. *Cancer Control*. Juli 2011;18(3):177–87.
16. Misra A, Mistry N, Grimer R, Peart F. The management of soft tissue sarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. Februar 2009;62(2):161–74.
17. Poon E, Quek R. Soft tissue sarcoma in Asia. *Chin Clin Oncol*. August 2018;7(4):46–46.
18. Fairweather M, Raut CP. To Biopsy, or Not to Biopsy: Is There Really a Question? *Ann Surg Oncol*. Dezember 2019;26(13):4182–4.
19. Jakob J, Schmolders J. Systematik in der Operationsplanung bei Weichgewebesarkomen der Extremitäten. *Chir*. Juni 2019;90(6):441–6.
20. Kogosov V. Leitlinie Weichgewebesarkome. 2022
21. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, u. a. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. November 2021;32(11):1348–65.
22. O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, u. a. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *THE LANCET*. 2002;359:7.
23. Pasquali S, Colombo C, Pizzamiglio S, Verderio P, Callegaro D, Stacchiotti S, u. a. High-risk soft tissue sarcomas treated with perioperative chemotherapy: Improving prognostic classification in a randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. April 2018;93:28–36.
24. Almond LM, Gronchi A, Strauss D, Jafri M, Ford S, Desai A. Neoadjuvant and adjuvant strategies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. Mai 2018;44(5):571–9.
25. In GK, Hu JS, Tseng WW. Treatment of advanced, metastatic soft tissue sarcoma: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Med Oncol*. August 2017;9(8):533–50.
26. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, u. a. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. April 2014;15(4):415–23.
27. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, u. a. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Oktober 2017;18(10):1397–410.

28. Misaghi A, Goldin A, Awad M, Kulidjian AA. Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT-J*. 2018;4:12.
29. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, u. a. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol*. Februar 2015;26(2):407–14.
30. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K, u. a. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori J*. Januar 2018;104(1):30–6.
31. Vigneron C, Charpentier J, Valade S, Alexandre J, Chelabi S, Palmieri LJ, u. a. Patterns of ICU admissions and outcomes in patients with solid malignancies over the revolution of cancer treatment. *Ann Intensive Care*. Dezember 2021;11(1):182.
32. Gupta R, Heshami N, Jay C, Ramesh N, Song J, Lei X, u. a. Predictors of survival in patients with sarcoma admitted to the intensive care unit. *Clin Sarcoma Res*. Dezember 2016;6(1):12.
33. Sekulic AD, Trpkovic SV, Pavlovic AP, Marinkovic OM, Ilic AN. Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. *Med Sci Monit*. 2015;21:2621–9.
34. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010;14(2):207.
35. Dyk D. Die Bewertung des APACHE-II-Modells für die Patienten einer Intensivstation in Polen. *Intensivmed Notfallmedizin*. 1. September 2001;38(6):479–83.
36. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission in two university hospitals in the Netherlands: the danger of delayed ICU admissions and off-hour triage decisions. 2021;13.
37. Lung Cancer in Critical Care (LUCCA) Study Investigators, Barth C, Soares M, Toffart AC, Timsit JF, Burghi G, u. a. Characteristics and outcome of patients with newly diagnosed advanced or metastatic lung cancer admitted to intensive care units (ICUs). *Ann Intensive Care*. Dezember 2018;8(1):80.
38. Auclin E, Charles-Nelson A, Abbar B, Guérot E, Oudard S, Hauw-Berlemont C, u. a. Outcomes in elderly patients admitted to the intensive care unit with solid tumors. *Ann Intensive Care*. Dezember 2017;7(1):26.
39. Xia R, Wang D. Intensive care unit prognostic factors in critically ill patients with advanced solid tumors: a 3-year retrospective study. *BMC Cancer*. Dezember 2016;16(1):188.

40. Jung KW, Park S, Shin A, Oh CM, Kong HJ, Jun JK, u. a. Do Female Cancer Patients Display Better Survival Rates Compared with Males? Analysis of the Korean National Registry Data, 2005–2009. Gorlova OY, Herausgeber. PLoS ONE. 26. Dezember 2012;7(12):e52457.
41. Torres VBL, Vassalo J, Silva UVA, Caruso P, Torelly AP, Silva E, u. a. Outcomes in Critically Ill Patients with Cancer-Related Complications. PLOS ONE. 2016;14.
42. Cetintepe T, Cetintepe L, Solmaz S, Calık S, Ugur MC, Gediz F, u. a. Determination of the relationship between mortality and SOFA, qSOFA, MASCC scores in febrile neutropenic patients monitored in the intensive care unit. Support Care Cancer. Juli 2021;29(7):4089–94.
43. Taccone F, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. Crit Care. 2009;13(1):R15.

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Phung Nam Anh Toni Binder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**Sarkom-Patient:innen auf Intensivstation  
-Charakteristika und klinisches Outcome-**

**Sarcoma patients admitted to the intensive care unit  
-Characteristics and clinical outcome-**

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

\_\_\_\_\_ Datum

\_\_\_\_\_ Unterschrift

## **9. Lebenslauf**

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

## **10. Publikationsliste**

E Blüthner, J Bednarsch, M Malinowski, P Binder, J Pratschke, M Stockmann, M Kaffarnik

**Prognostischer Wert der dynamischen Leberfunktion (LiMAx) auf das rezidivfreie Überleben nach Leberteilresektion bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom**

Z Gastroenterol; 56(08): e257-e258, 2018

## **11. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Anne Flörcken für die Überlassung meines Promotionsthemas. Nur durch ihre Begeisterung für die Behandlung von Sarkomen und ihrer unermüdlichen Unterstützung und Betreuung konnte diese Dissertation abgeschlossen werden.

Danken möchte ich insbesondere auch meiner ersten Ko-Betreuerin Frau Dr. med. Jana Striefler für ihre ebenfalls unermüdliche Arbeit und ihre hilfreichen Ratschläge zu jeglicher Tageszeit.

Mein großer Dank gilt außerdem dir, Sarah. Ich danke dir, dass du mich bei meiner Promotion begleitet, stets unterstützt und auch in schwierigen Phasen motiviert hast. Ohne deine emotionale Unterstützung und deinen Rückhalt hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Außerdem danke ich meinen Eltern, die mir auf meinem Lebensweg mitgegeben haben, groß zu träumen und hart für meine Ziele zu arbeiten.

Die Dissertation wurde später als gedacht beendet und zeigt trotzdem, dass man niemals aufgeben sollte und es sich auch lohnt, nach Rückschlägen weiterzumachen.

## 12. Bescheinigung einer akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike)

Name, Vorname: Binder, Phung

Emailadresse: phung.binder@charite.de

Matrikelnummer: 220066

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med Anne Flörcken

Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Klinik m.S.  
Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie CVK

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzke

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucherschrift:  
Bauerbuchweg 3 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 582171  
<http://ibiometrie.charite.de/>



### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Phung Binder innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 24.07.20
- Termin 2: 03.05.22

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Table 1 ohne p-Werte
- Keine multivariable Analyse auf Grund von geringer Eventzahl sinnvoll
- Kaplan Meier Kurven zur univariablen Analyse, log Rank Test nur bei Erfüllung der Annahme der proportionalen Hazards

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 04.05.2022

Name des Beraters/ der Beraterin: Lorena Hafermann



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

  
UNIVERSITÄTSKAMPUS BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
502, Reinhardtstr. 50