DISSERTATION

Die Rolle der interdisziplinären Tumorkonferenz in der Behandlung von Sarkompatient:innen
The Role of the Interdisciplinary Tumour Board in the Treatment of Sarcoma Patients

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annika Strönisch

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Anne Flörcken

Datum der Promotion: 28.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis iii

Abbildungsverzeichnis iv

Abkürzungsverzeichnis v

Zusammenfassung 1

1 Einleitung 4

1.1 Epidemiologie 4

1.2 Risikofaktoren 4

1.3 Charakteristika und prognosebestimmende Faktoren 4

1.4 Diagnostik und Therapie 6

1.5 Zentralisierung und Interdisziplinarität in der Sarkomtherapie 8

1.6 Behandlung von Sarkompatient:innen in Deutschland 9

1.7 Fragestellung 10

2 Methodik 12

2.1 Zustimmung durch die Ethikkommission und Einhaltung der guten wissenschaftlichen Praxis 12

2.2 Studiendesign 12

2.2.2 Datenquellen und -erhebung 15

2.3 Statistische Analyse 18

2.3.1 Deskriptive Datenanalyse 18

2.3.2 Überlebenszeitanalyse 18

3 Ergebnisse 20

3.1 Patient:innencharakteristika 20

3.2 Die interdisziplinäre Tumorkonferenz 24

3.3 Interventionen vor Therapieempfehlung 25

3.4 Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz 26

3.5 Therapieadhärenz zu den Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz 30

3.7 Überlebenszeitanalyse 32

4 Diskussion 46

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse sowie Einbettung in den aktuellen Forschungsstand 46

4.2 Limitationen 49

4.3 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung 50

5 Schlussfolgerungen 52

Literaturverzeichnis 53

Eidesstattliche Versicherung 59

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen 60

Druckexemplar der Publikation 61

Lebenslauf 80

Komplette Publikationsliste 82

Danksagung 83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Patient:innencharakteristika……..22

Tabelle 2 Histologische Subtypen……..24

Tabelle 3 Therapieempfehlung…….....28

Tabelle 4 Ereignisse und Beobachtungszeit……33

Tabelle 5 Überlebenszeit…….34

Tabelle 6 Univariate Überlebenszeitanalyse – Lokalisiertes Tumorstadium.....37

Tabelle 7 Multivariate Überlebenszeitanalyse Weichgewebesarkome – Lokalisiertes Tumorstadium……..42

Tabelle 8 Univariate Überlebenszeitanalyse – Metastasiertes Tumorstadium……44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flussdiagramm Patient:inneneinschluss ……14

Abbildung 2 Fragebogen zum Krankheitsverlauf……..17

Abbildung 3 Therapieadhärenz zu den Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz……...31

Abbildung 4 Überlebenszeit……40

Abkürzungsverzeichnis

AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
CCI	Charlson Komorbiditäts-Index
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FDG-PET CT	18F-Fluoro-Deoxy-Glucose Positronen-Emissions-Tomographie Computertomographie
GISAR	Interdisziplinäres Deutsches Sarkomregister
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
HR	Hazard Ratio
IT	Interdisziplinäre Tumorkonferenz
KI	Konfidenzintervall
KIT	Rezeptortyrosinkinase KIT
MRT	Magnetresonanztomographie
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor A
RTH	Regionale Tiefenhyperthermie
TM	Therapiemodalität

Zusammenfassung

Sarkome sind aufgrund ihrer Seltenheit und teils unvorhersehbaren Verläufe herausfordernd für Patient:innen und Behandler:innen. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Zentralisierung sind entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung. In den letzten Jahren bemühte man sich auch in Deutschland, die notwendigen Strukturen zu verbessern: Unter anderem wurden 2018 mit Etablierung des Zertifizierungsprogramms der Deutschen Krebsgesellschaft für Sarkomzentren Qualitätsstandards definiert.

Die interdisziplinäre Tumorkonferenz (IT) dient als Instrument für Therapieplanung und -management. Inwiefern die Therapieempfehlungen der IT umgesetzt werden und dies die Prognose beeinflusst, wurde in dieser retrospektiven Analyse am Sarkomzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin untersucht: Die Kohorte von 311 Patient:innen mit Sarkomerstdiagnose, die Januar 2015 bis Januar 2020 am Sarkomzentrum vorgestellt wurden, umfasste 222 Weichgewebesarkome, 48 Knochen-/Knorpeltumore, 37 GIST und 4 Sarkome der Ewing-Familie. 266 (85,5%) der Patient:innen wiesen ein lokalisiertes und 44 (14,1%) ein metastasiertes Stadium auf. Bei Therapieempfehlung der IT, welche die Therapiemodalitäten (TM) Resektion, Chemotherapie, Radiotherapie und regionale Tiefenhyperthermie beinhaltete, lag in 99,4% (n=309) der Fälle eine Bildgebung und in 96,8% (n=301) eine histologische Sicherung vor. 37,9% (n=118) hatten zuvor eine Resektion erhalten. Eine prätherapeutische Vorstellung fand in 53,7% (n=167) der Fälle statt.

Von 64,3% (n=171) der Patient:innen mit lokalisiertem Tumorstadium wurden die empfohlenen TM vollständig, in 5,6% (n=15) wurde eine TM teilweise, in 8,3% (n=22) ≥1 TM nicht umgesetzt und in 11,7% (n=31) war ein Einhalten der Empfehlung aufgrund eines Progresses oder Therapiekomplikationen unmöglich. Im metastasierten Tumorstadium setzten nur 43,2% (n=19) die Empfehlung vollständig, 9,1% (n=4) teilweise und 6,8% (n=3) ≥1 TM nicht um und in 38,6% (n=17) war dies unmöglich. Bei Patient:innen mit lokalisiertem Weichgewebesarkom zeigte sich ein geringeres Sterbe- und Progressrisiko bei vollständiger Umsetzung der Empfehlungen im Vergleich zu nur teilweise (Hazard Ratio (HR) 1,8 bzw. 1,3) oder ≥1 (HR 5,3 bzw. 4,0) nicht-umgesetzten TM. Das größte Risiko lag bei Patient:innen, denen ein Einhalten unmöglich war (HR 21,5 bzw. 18,1). Günstige Prognosefaktoren waren eine geringe Komorbiditätslast (Charlson Komorbiditäts-Index von 2), ein geringer ECOG von 0, ein niedriges histologisches Grading sowie

ein postoperativer R0-Status. Bei Rumpflokalisation war ein höheres Sterberisiko zu beobachten.

Neben etablierten Faktoren zeigte sich, dass die interdisziplinäre Behandlungsplanung in der IT mit einer Prognoseverbesserung assoziiert war und unterstreicht dessen Bedeutung in der Sarkomtherapie. Darüber hinaus beschreibt diese Arbeit den Entwicklungsprozess des interdisziplinären Sarkomzentrums der Charité- Universitätsmedizin Berlin in Zeiten wachsender Standardisierung der Sarkombehandlung.

Abstract

Due to their rarity and often unpredictable course, sarcomas continue to be challenging for patients and clinicians. Interdisciplinary collaboration and centralisation are crucial for successful treatment. In recent years, efforts have also been made in Germany to improve the necessary structures: Among other things, quality standards were defined in 2018 with the establishment of the German Cancer Society's certification programme for sarcoma centres. The interdisciplinary tumour conference (IT) serves as an instrument for therapy planning and management. This retrospective analysis at the Sarcoma Centre of Charité - Universitätsmedizin Berlin investigated the extent to which the treatment recommendations of the IT are implemented and how this influences the prognosis: The cohort of 311 patients with an initial sarcoma diagnosis who presented to the Sarcoma Centre between January 2015 and January 2020 included 222 soft tissue sarcomas, 48 bone/cartilage tumours, 37 GIST and 4 Ewing family sarcomas. 266 (85.5%) of the patients had a localised stage and 44 (14.1%) a metastatic stage. When treatment was recommended by the IT, which included the treatment modalities (TM) resection, chemotherapy, radiotherapy and regional deep hyperthermia, imaging was available in 99.4% (n=309) of cases and histological confirmation was available in 96.8% (n=301). 37.9% (n=118) had previously undergone resection. A pre-therapeutic presentation took place in 53.7% (n=167) of cases. In 64.3% (n=171) of patients with localised tumour stage, the recommended TM was fully implemented, in 5.6% (n=15) a TM was partially implemented, in 8.3% (n=22) ≥1 TM was not implemented and in 11.7% (n=31) compliance with the recommendation was impossible due to progression or treatment complications. In the metastatic tumour stage, only 43.2% (n=19) implemented the recommendation completely, 9.1% (n=4) partially and 6.8% (n=3) did not implement ≥1 TM and in 38.6% (n=17) this was impossible. In patients with localised soft tissue sarcoma, there was a

lower risk of death and progression when the recommendations were fully implemented compared to only partially (hazard ratio (HR) 1.8 and 1.3 respectively) or ≥1 (HR 5.3 and 4.0 respectively) non-implemented TM. The greatest risk was observed in patients who were unable to adhere (HR 21.5 and 18.1 respectively). Favourable prognostic factors were a low comorbidity burden (Charlson comorbidity index of 2), a low ECOG of 0, low histological grading and a postoperative R0 status. A higher mortality risk was observed for trunk localisation.

In addition to established factors, it was shown that interdisciplinary treatment planning through an IT was associated with an improvement in prognosis and emphasises its importance in sarcoma therapy. Furthermore, this work shows the development of the interdisciplinary Sarcoma Centre of the Charité- Universitätsmedizin Berlin in times of increasing standardisation of sarcoma treatment.

1 Einleitung

Die Behandlung von Sarkompatient:innen ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen und komplexer Charakteristika weiterhin eine herausfordernde und vielschichtige Aufgabe. Für den Behandlungserfolg ist daher Interdisziplinarität und Zentralisierung an spezialisierten Zentren weiterhin essentiell. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz (IT) ist hierbei ein geschätztes Instrument für den interdisziplinären Austausch und die Entwicklung therapeutischer Konzepte[1–3].

1.1 Epidemiologie

Sarkome machen weltweit 1% der malignen Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter aus und sind damit den seltenen Malignomen zuzuordnen[4]. Das europaweite RARE-CARE-Projekt ermittelte für die 27 EU-Staaten eine altersadaptierte Inzidenz für Sarkome von 5,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr bei insgesamt 28.000 Sarkom-Erstdiagnosen im Jahr[5].

1.2 Risikofaktoren

Zu den erworbenen Risikofaktoren zählt unter anderem die Strahlenexposition im Rahmen einer Strahlentherapie bei einer vorherigen malignen Erkrankung. Das Risiko ist umso höher, wenn die Patient:innen die Strahlentherapie in einem jungen Alter erhielten und steigt mit der kumulativen Strahlendosis[6–8]. Auch für Personen, welche bereits eine Chemotherapie erhielten, besteht ein höheres Risiko[9].
Die Exposition mit bestimmten Chemikalien, darunter Herbizide und Chlorphenol, ist mit einem höheren Auftreten von Weichgewebesarkomen verbunden[10]. Darüber hinaus sind mehrere genetische Tumorprädispositionssyndrome wie beispielsweise die Neurofibromatose Typ I und das Li-Fraumeni-Syndrom bekannt, welche mit dem häufigerem Auftreten von Sarkomen einhergehen[1].

1.3 Charakteristika und prognosebestimmende Faktoren

Sarkome sind maligne Tumore mesenchymalen Ursprungs. Abgesehen von dieser Gemeinsamkeit stellen Sarkome jedoch eine ausgesprochen heterogene Tumorentität dar. In der aktuellen WHO-Klassifikation für Weichgewebe- und -Knochentumoren aus 2020

wurden über 100 verschiedene Entitäten definiert. Die molekulargenetische Charakterisierung nimmt hier neben der Morphologie und Immunhistochemie eine immer wichtigere Rolle ein[4].

Durch die WHO-Klassifikation wurden 3 Übergruppen festgelegt. Die größte Gruppe bilden die Weichgewebesarkome, gefolgt von den Tumoren des Knochen- oder Knorpelgewebes. In der WHO-Klassifikation 2020 erhielten die klein-rundzelligen Sarkome des Knochen- und Weichgewebes als „Tumore der Ewing-Sarkom-Familie“ die Zuordnung zu einer eigenständigen Gruppe[4].

Weichgewebesarkome

Weichgewebesarkome entstammen dem extraskelettalen Gewebe des Mesenchyms. Sie werden anhand ihrer histologischen Differenzierung sowie gegebenenfalls anhand molekulargenetischer Merkmale den unterschiedlichen Subtypen zugeordnet. Weichgewebesarkome können in jeder Region des Körpers auftreten, sind aber zumeist an den Extremitäten lokalisiert. Weitere, etwas weniger häufige Lokalisationen sind das Retroperitoneum oder die Thoraxwand[4]. Neben der Tumorgröße und -lokalisation sind vor allem der histologische Subtyp sowie das histologische Grading führende prognosebestimmende Faktoren bei Weichgewebesarkomen[1]. High-grade Sarkome haben gegenüber low-grade Sarkomen ein deutlich höheres Mortalitäts- und Rezidivrisiko[11–13].

Mit zunehmender Tumorgröße (>5cm) nimmt auch die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs sowie von Fernmetastasen zu[11,12]. Von besonderer klinischer Bedeutung ist der postoperative Resektionsstatus: Nach einer erfolgreichen R0-Resektion wird ein geringeres Lokalrezidivrisiko sowie ein verbessertes Gesamtüberleben erreicht[1].

Marginale oder intraläsionale Resektionen sind mit einer höheren Lokalrezidivrate verbunden[12,13].

Tumoren des Knochen- oder Knorpelgewebes

Die Tumoren des Knochen- und Knorpelgewebes werden durch die aktuelle WHO-Klassifikation anhand des Gewebes, dem sie entstammen, in zahlreiche weitere Untergruppen unterteilt. Die größte Gruppe bilden Osteo- und Chondrosarkome. Betroffen sind hier insbesondere die Extremitäten, sowie Hüft- und Beckenknochen.

Die Präsenz von Metastasen bei Erstdiagnose eines Osteosarkoms ist der bestimmende prognostische Faktor. Weitere negative Prädiktoren sind eine Tumorlokalisation axial bzw. am proximalen Humerus oder Femur, ein höheres Alter bei Erstdiagnose sowie das männliche Geschlecht. Das Grading wird durch den histologischen Subtyp bestimmt. Lie-

gen nach Resektion marginale oder intraläsionale Resektionsränder vor oder wird histopathologisch ein geringes Ansprechen auf die verabreichte Chemotherapie festgestellt, so ist dies ebenfalls mit einem höheren Progressionsrisiko verbunden[14].

Tumore der Ewing-Sarkom-Familie

Tumore der Ewing-Sarkom-Familie treten zumeist in den Knochen auf, wobei hier vor allem die Diaphyse der Röhrenknochen, das Becken und der knöcherne Thorax betroffen sind. Ein kleiner Teil entsteht primär extraossär. Das histologische Bild imponiert durch kleine rundliche blaue Zellen und die Expression von CD99 in über 90%. Abhängig vom Differenzierungsgrad werden neurale Marker wie NSE, S-100 und Synaptophysin exprimiert. Ein charakteristisches genetisches Merkmal der Ewing-Sarkome ist eine balancierte, chromosomale Translokation zwischen einem Gen der FET-Familie und einem Gen der ETS-Familie [4,15]. Tumore der Ewing-Sarkom-Familie gelten stets als high-grade Sarkome[3,15]. Negative Prognosefaktoren sind unter anderem die Tumorgröße, eine axiale Tumorlokalisation, eine LDH-Erhöhung, ein Alter >15 Jahren bei Erstdiagnose, ein geringes histologisches Therapieansprechen nach neoadjuvanter Chemotherapie sowie das Vorliegen von Metastasen bei Erstdiagnose[3].

GIST

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) gehören formell zu den Weichgewebesarkomen. Aufgrund ihrer molekulargenetischen als auch klinischen Charakteristika ist es dennoch sinnvoll, GIST als getrennte Gruppe zu betrachten[4]. GIST sind die häufigsten mesenchymalen Tumore des Gastrointestinaltraktes und entstammen den Cajal-Zellen. Am häufigsten sind GIST im Magen und Dünndarm lokalisiert[4]. Etwa 85% der GIST weisen eine Mutation im KIT-Rezeptortyrosinkinase-Gen (KIT) oder Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-A-Gen (PDGFRA) auf. Der vorliegende Genotyp beeinflusst maßgeblich die Prognose[4,16]. Darüber hinaus ist das Risiko eines Rezidivs oder das Auftreten von Metastasen bei GIST wesentlich durch Tumorgröße, -lokalisation und Mitoserate bestimmt. Bei den GIST hat sich die Risikoklassifizierung der Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) angepasst nach Miettinen etabliert, welche die oben genannten Faktoren mit einbezieht[4].

1.4 Diagnostik und Therapie

Besteht die Verdachtsdiagnose eines Sarkoms, so ist eine Magnetresonanztomographie (MRT) die Bildgebung der Wahl zur Darstellung des Primärtumors und des betroffenen

Kompartments[1,2]. Vor Einleitung von Therapiemaßnahmen ist eine CT-Stagingunter-suchung von Thorax, Abdomen und Becken notwendig. Weiterhin spielt die 18F-Fluoro-Deoxy-Glucose Positronen-Emissions-Tomographie Computertomographie (FDG-PET-CT) bei Knochensarkomen und Ewing-Sarkomen eine zunehmende Rolle zur Darstellung ossärer und medullärer Läsionen[1,3].

An die adäquate Bildgebung des Primärtumors schließt sich die histologische Sicherung vorzugsweise in einem spezialisierten Sarkomzentrum an. Standard ist eine Probenent-nahme mittels Stanzbiopsie mit einer 16G-messenden Nadel oder eine offene Biopsie. Bei gut erreichbaren Tumoren mit einem Durchmesser unter 3 cm kann eine vollständige Exzisionsbiopsie erwogen werden. Der Entnahmeweg der Biopsie ist so zu planen, dass der Stichkanal in einer zukünftigen Resektion des Tumors mit entfernt werden kann[1–3].

Im Mittelpunkt der Therapie von lokalisierten Sarkomen steht die chirurgische Resektion. Ziel ist die R0-Resektion „en-bloc“. Hierbei sollte der Tumor im Ganzen, umgeben von einer gesunden Gewebeschicht und unter Mitnahme des ursprünglichen Biopsiekanals entnommen werden. In der Sarkomchirurgie erfahrene Chirurg:innen sollten unter Be-rücksichtigung der Tumorlokalisation und möglicher postoperativer funktioneller Beein-trächtigung die Resektion durchführen [1–3,16]. Eine Lymphadenektomie wird nicht ge-nerell empfohlen, da nur wenige Sarkomsubtypen lymphonodal metastasieren[1,2,16]. Konnte mittels der primären Resektion kein R0-Status erreicht werden, so ist die Vorstel-lung an einem Sarkomzentrum zur Prüfung und gegebenenfalls Durchführung einer Nachresektion empfohlen[1,2].

Bei irresektablem Tumor oder zu erwartender schwerer postoperativer Morbidität stellt die definitive Radiotherapie eine mögliche Option der Lokaltherapie dar. Bei Tumornach-weis im Bereich der Resektionsränder post resectionem oder bei high-grade Sarkomen mit Hochrisikokonstellationen sollten Patient:innen eine zusätzliche adjuvante Radiothe-rapie erhalten[1–3]. Bei im Gesunden (R0) resezierten low-grade-Tumoren besteht keine generelle Empfehlung zur Durchführung einer Radiotherapie. Bei bestimmten Risiko-konstellationen wie nach Resektionsstatus, histologischem Subtyp, Tumorgröße und -lokalisation sollte jedoch auch bei diesem Grading eine Radiotherapie erwogen wer-den[1,2].

Eine Chemotherapie kommt bei Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko vor allem neoad-juvant bzw. nachrangig auch adjuvant zum Einsatz, sofern der vorliegende histologische Subtyp eine Sensibilität gegenüber Chemotherapeutika aufweist. Am häufigsten werden

Anthrazyklin-basierte Regime eingesetzt. In Abhängigkeit vom histologischen Subtyp haben sich teilweise hochspezialisierte Chemotherapieregime etabliert, wichtige Beispiele hierfür sind Rhabdomyosarkome, high-grade Osteosarkome und Sarkome der Ewing-Sarkom-Familie[1,3]. Additiv zu einer Chemotherapie kann bei Weichgewebesarkompatient:innen mit Hochrisikokonstellation im neoadjuvanten Setting die regionale Tiefenhyperthermie (RTH) in Erwägung gezogen werden. Hiermit kann sowohl das rezidivfreie als auch des Gesamtüberlebens entscheidend verbessert werden[1,2].
Im metastasierten Stadium bildet die Chemotherapie bei gegebener Sensibilität die zentrale Therapiemodalität (TM)[1–3]. In Einzelfällen profitieren diese Patient:innen ebenfalls von einer Lokaltherapie sowohl des Primärtumors als auch der weiteren Tumormanifestationen. Besteht eine Resektabilität, kann ein potentiell kurativer Ansatz verfolgt werden, da durch dieses Vorgehen eine Prognoseverbesserung für die metastasierte Situation beobachtet werden konnte. Die chirurgische Entfernung von Metastasen sollte jedoch multidisziplinär entschieden werden [1–3]. Bei Inoperabilität kann ggf. durch gezielten Einsatz einer Radiotherapie eine lokale Kontrolle erreicht werden[1–3].
GIST nehmen eine Sonderrolle ein. Eine konventionelle Chemotherapie zeigt bei GIST keine signifikante Wirkung. Die zweite Therapiesäule neben der Resektion wird durch die Tyrosinkinaseinhibitoren als zielgerichtete medikamentöse Option gebildet[1]. Vor Therapiebeginn mit einem Tyrosinkinaseinhibitor oder bei moderatem Risiko nach AFIP ist eine Genotypisierung auf eine PDGFRA- oder KIT-Mutation indiziert, um mögliche Resistenzmutationen zu identifizieren[1,16]. Je nach Risikoklassifikation, Größe, Lokalisation und Mutationsstatus des Tumors werden neoadjuvante und adjuvante Therapiekonzepte eingesetzt[1,16]. Im metastasierten Stadium bildet bei passendem Mutationsstatus Imatinib die Erstlinientherapie[1,16].
Nach Abschluss der kurativen Primärtherapie gehen die Patient:innen in die leitliniengerechte Nachsorge über. Je nach Risikoeinschätzung und Grading werden die lokalen und systemischen Intervalle zur Bildgebung festgelegt. Üblicherweise betragen diese Intervalle in den ersten zwei Jahren drei und ab dem dritten Jahr sechs Monate[1,3].

1.5 Zentralisierung und Interdisziplinarität in der Sarkomtherapie

Sobald der Verdacht auf ein Sarkom besteht, sollte die weitere Diagnostik und Behandlung an einem spezialisierten Sarkomzentrum fortgesetzt werden. Die multidisziplinäre Betreuung und Falldiskussion ist zentraler Teil der Therapieplanung und -umsetzung. Alle

Sarkompatient:innen sollten leitliniengemäß an einer IT vorgestellt werden, an welcher alle beteiligten Fachrichtungen teilnehmen[1–3].
Im Laufe der letzten Jahre hat sich die Evidenz für die Vorteile einer zentralisierten und interdisziplinären Behandlung gemehrt. Sarkompatient:innen profitieren durch die Behandlung an spezialisierten Zentren von einem besseren chirurgischen Outcome, einem geringeren Rezidivrisiko und einer längeren Überlebenszeit[17,18].
Die IT hat sich dabei als Werkzeug für eine interdisziplinäre Therapieplanung bewährt. Bereits 1987 wurde in Helsinki, Finnland, eine interdisziplinäre Expert:innengruppe, ähnlich der heutigen IT, bestehend aus Ärzt:innen der Fachrichtungen Onkologie, Radiologie, Strahlentherapie, Orthopädie und plastische Chirurgie für Sarkome gegründet, um einmal wöchentlich Patient:innen mit Erstdiagnose eines Weichgewebesarkoms prätherapeutisch zu besprechen. Bei der Kohorte von 134 Patient:innen fanden sich weniger Lokalrezidive sowie eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens im Vergleich zu den Patient:innen, welche vor Etablierung der Expert:innengruppe an diesem Zentrum behandelt wurden[19]. In einer jüngeren französischen Kohorte von lokalisierten Weichgewebesarkompatient:innen beobachteten Ray-Coquard et al. weniger Lokalrezidive und einen höheren Anteil an R0-Resektionen nach prätherapeutischer IT-Vorstellung. Eine nationale Studie des französischen Netzwerks für Sarkome (NetSarc) untersuchte den Einfluss der Präsentation in einer IT vor oder nach Einleitung der primären Therapie in einer Kohorte von 12.528 Patient:innen mit der Diagnose eines Weichgewebesarkoms zwischen 2010 bis 2014. Die Ergebnisse zeigten, dass die prätherapeutische Vorstellung vor Therapieeinleitung mit einer höheren Leitlinienadhärenz assoziiert war. Es wurde häufiger ein R0-Status erreicht und es waren weniger Nachresektionen notwendig. Zudem war das Risiko eines Rezidives geringer[20]. Seit Beginn der Datenerhebung durch NetSarc im Jahre 2010 hat sich der Anteil von Patient:innen, die prätherapeutisch einer IT präsentiert wurden, von 34% auf 61% im Jahre 2020 erhöht. Zudem erhielt ein signifikant höherer Patient:innenanteil eine Bildgebung sowie Biopsie vor Therapieeinleitung, sodass insgesamt eine Verbesserung der Qualität des Therapiemanagements beobachtet werden konnte[21].

1.6 Behandlung von Sarkompatient:innen in Deutschland

Auch in Deutschland wird die Behandlung von Patient:innen in Sarkomzentren zunehmend vorangetrieben und standardisiert.

Seit 2018 ist eine Zertifizierung von Sarkomzentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) möglich[22,23]. In den Zertifizierungskriterien ist die wöchentliche Einbindung einer IT für Sarkompatient:innen in den Behandlungsablauf festgelegt. Des Weiteren ist die Teilnahme einer operativen Fachdisziplin sowie der Fachrichtungen Radiologie, Pathologie, Radioonkologie und Onkologie auf Facharztebene erforderlich. An Sarkomzentren sollten 95% der Patient:innen nach komplettiertem Staging prätherapeutisch in der IT vorgestellt werden. Die erneute Vorstellung sollte postoperativ erfolgen. Auch Patient:innen mit metastasiertem Tumorstadium sind in der IT zu besprechen[1,23].
Bisher existieren wenige Daten zu der Behandlungsrealität von Sarkompatient:innen in Deutschland. Nach den Ergebnissen der deutschen PROsa-Studie des Universitätsklinikums Carl-Gustav-Carus, Technische Universität Dresden, wurden 88,3% der 1309 Patient:innen (Einschluss 2017-2019), zu einem Zeitpunkt der Sarkomerkrankung in einer IT präsentiert. Hiervon wurden 56,1% der Patient:innen bereits prätherapeutisch diskutiert. Insgesamt war ein positiver Trend festzustellen mit einer Erhöhung des Anteils an prätherapeutischen Vorstellungen von 43,3% vor 2013 auf 66,2% in den Jahren 2018 und 2019. Weiterhin war die Odds Ratio einer prätherapeutischen Vorstellung 5fach höher bei der Behandlung an einem onkologischen Spitzenzentrum im Vergleich zu weniger spezialisierten Zentren[24]. Eine Befragung von 214 Ärzt:innen, die an der Behandlung von Sarkompatient:innen beteiligt sind, ergab dass 93% der teilnehmenden Ärzt:innen ihre Patient:innen regelmäßig in einer IT vorstellen. Das Vorhandensein einer internen IT mit dem Schwerpunkt Sarkome wurde von 58,4% der Teilnehmer:innen angegeben, wobei Häuser der Maximalversorgung zu 93,1% eine klinikeigene interdisziplinäre Sarkomkonferenz hatten, ambulante Praxen lediglich zu 22,2%. Zwei Drittel der Teilnehmer:innen gaben an, sich regulär an die Leitlinien zu halten. Ärzt:innen, die mehr als 100 Sarkompatient:innen pro Jahr behandeln, gaben mit 88,9% zu einem wesentlich größeren Anteil leitliniengerechter Therapien an[25].

1.7 Fragestellung

Am Sarkomzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin werden durchschnittlich pro Jahr ca. 60 Patient:innen mit Erstdiagnose eines Sarkoms behandelt. Um die teils komplexen Therapiekonzepte zu planen und im Verlauf neu zu bewerten, wird die wöchentliche interdisziplinäre Sarkomkonferenz zur Falldiskussion konsequent genutzt.

Unser Wissen zur Umsetzung der IT im klinischen Alltag und die Adhärenz zu den sorgfältig entwickelten Therapieempfehlungen und damit möglicherweise assoziierte Auswirkungen auf die Patient:innen ist jedoch begrenzt. Mit dieser zentralen Frage entschieden wir uns daher zur Durchführung einer retrospektiven Studie zu Patient:innen mit Erstdiagnose eines Sarkoms, die am Sarkomzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden.

2 Methodik

2.1 Zustimmung durch die Ethikkommission und Einhaltung der guten wissenschaftlichen Praxis

Die Studie wurde im Rahmen eines Sammelantrages (EA2/240/20) zur „Retrospektiven Analyse von definierten klinischen Subgruppen von Weichteil- und Knochensarkompatient:innen“ dem Ethikausschuss am Campus Virchow-Klinikum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Beurteilung vorgelegt. Mit Datum des 17.11.2020 wurde ein positives Votum erteilt. Die gesamte Studiendurchführung erfolgte unter Einhaltung der lokalen Richtlinien der Ethikkommission und richtete sich zudem nach den Vorgaben der guten wissenschaftlichen Praxis der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

2.2 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse an Patient:innen durchgeführt, die sich im Zeitraum Januar 2015 bis Januar 2020 bei Erstdiagnose einer Sarkomerkrankung an der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorstellten. Primäre Endpunkte der Studie waren das tumorspezifische Gesamtüberleben sowie das Progressionsfreie Überleben. Ein Progress wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 definiert[26].

2.2.1 Ermittlung der Patient:innenkohorte sowie Einschlusskriterien

Zu Beginn wurden über eine systematische Datenbank-Suche passende Patient:innen identifiziert. Hierzu wurde das Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS), welches an der Charité – Universitätsmedizin Berlin etabliert ist, verwendet. Definierte Suchkriterien waren die Vorstellung der Patient:innen im oben genannten Zeitraum, die Diagnose eines Weichgewebe- oder Knochensarkoms entsprechend der Bestimmungen der DKG sowie die Registrierung als Primärfall im GTDS[27].
Durch die GTDS-Suche wurden 371 Patient:innen entsprechend der Kriterien identifiziert. Anschließend wurde durch Sichtung der Daten im klinikinternen Dokumentationssystem sowie der schriftlichen Tumorkonferenzbeschlüsse die Patient:innen auf ihre Eignung zum Studieneinschluss geprüft. Die Patient:innen wurden nach definierten Einschlusskriterien in die weitere Analyse aufgenommen: Primäres Kriterium war die Erstdiagnose eines Sarkoms und die Vorstellung der Patient:innen zur Primärtherapie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Patient:innen, die sich erst für eine Zweitlinientherapie oder

bei einem Progress bzw. Rezidiv vorstellten, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren war die Präsentation der Patient:innen in einer durch die Charité – Universitätsmedizin Berlin abgehaltener IT sowie die mindestens einmalige Vorstellung im Sarkomboard der Charité – Universitätsmedizin Berlin während der Primärtherapie für die weitere Analyse obligat. Ferner sollte durch die IT oder das Sarkomboard eine Therapieempfehlung ausgesprochen worden sein. Diese musste mindestens eine der TM Operation, Chemotherapie, Radiotherapie, RTH beziehungsweise Nachsorge enthalten. Die Therapieempfehlung wurde dem im GTDS dokumentierten Befund entnommen. Nach der Eignungsprüfung wurden 311 Patient:innen in die weitere Analyse eingeschlossen (Vgl. Abbildung 1). Aufgrund der großen Unterschiede bezüglich der klinischen Präsentation, Prognose und insbesondere Therapie wurde die gesamte Patient:innenkohorte für einen Teil der Datenanalyse gemäß der durch die WHO definierten histologischen Subgruppen Weichgewebesarkome, Osteo- und Chondrosarkome, GIST sowie Tumoren der Ewing-Sarkom-Familie unterteilt[4].

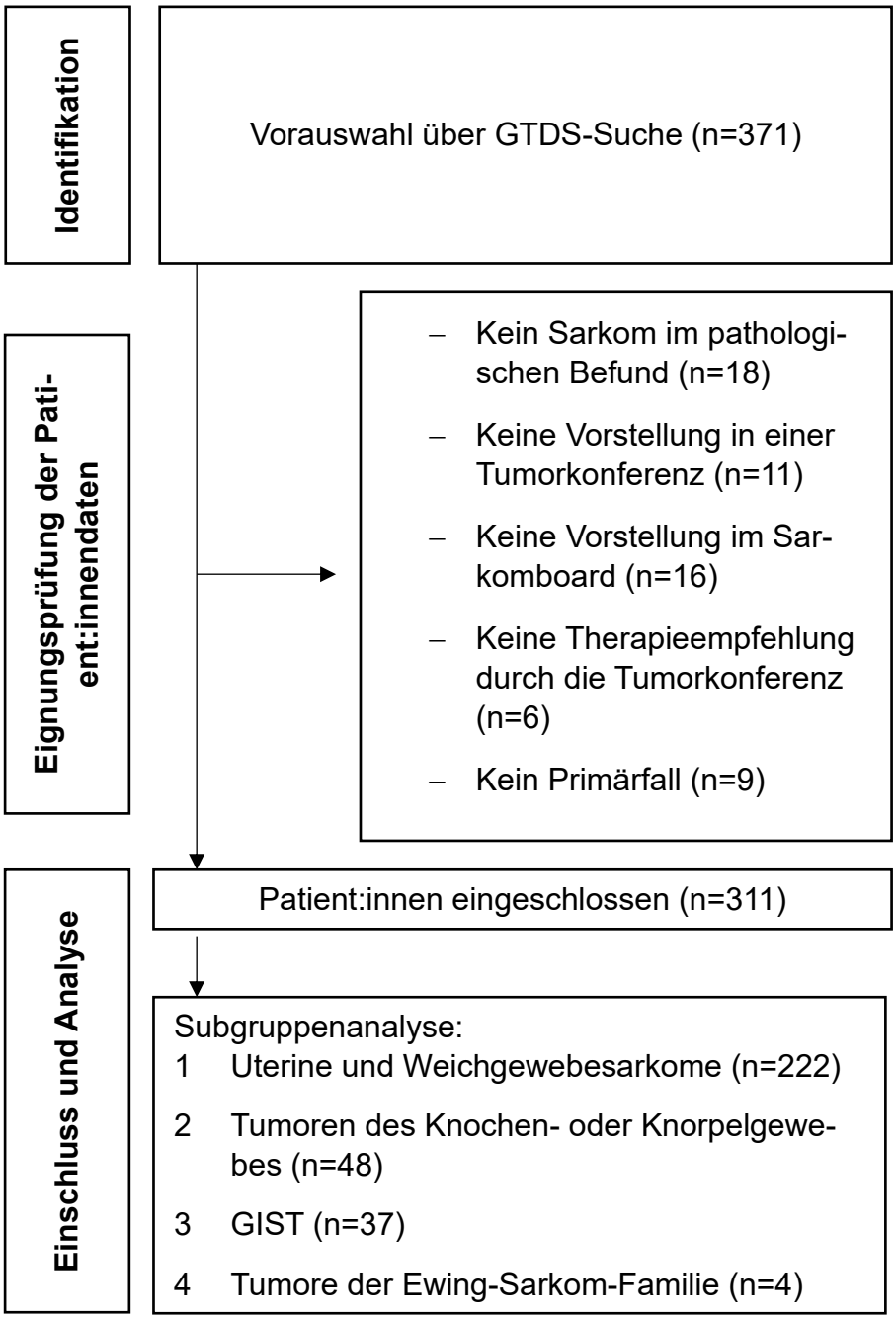


Abbildung 1: Patient:inneneinschluss (eigene Darstellung)

2.2.2 Datenquellen und -erhebung

Die detaillierten Patient:innendaten wurden aus der digitalen Patient:innenakte des klinikinternen Dokumentationssystems, den archivierten schriftlichen Akten stationärer Aufenthalte sowie ambulanter Vorstellungen und dem GTDS entnommen.
Wenn Patient:innen die weitere Behandlung oder Nachsorge nicht an der Charité – Universitätsmedizin Berlin fortgesetzt hatten, wurde postalisch mit den nachbehandelnden Ärzt:innen Kontakt aufgenommen, um den weiteren Krankheitsverlauf, ein mögliches Versterben bzw. einen Progress oder ein Rezidiv der Sarkomerkrankung zu ermitteln. Hierzu wurde ein Fragebogen erstellt (Vgl. Abbildung 2).
Es wurden umfassende Patient:innendaten erhoben, um das Kollektiv detailliert zu erfassen. Hierzu gehörten folgende Parameter: Alter, Geschlecht, histologischer Subtyp des Weichgewebesarkoms, histologisches Grading, Ausbreitungsstadium bei Erstdiagnose sowie Vorstellung in der IT und deren Therapieempfehlungen, Daten zu durchgeführten Therapien und -verlauf sowie der Resektionsstatus.
Zur Einschätzung der Komorbiditätslast der Patient:innen, wurde anhand der vorliegenden Patient:innendaten der Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) erhoben. Beim CCI werden anhand 19 unterschiedlicher Grunderkrankungen Punkte vergeben und hieran das relative Sterberisikos ermittelt. Je höher die Punktesumme, desto höher auch die prognostizierte Sterblichkeit[28–30].
Ergänzend wurde der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) den Patient:innendaten entnommen, welcher der Ermittlung der physischen Gesundheit und des funktionellen Status dient. Ein niedriger ECOG ist mit einem längeren Überleben verbunden[31,32]. Die Therapieadhärenz wurde anhand der TM gemessen, welche durch eine IT an der Charité-Universitätsmedizin Berlin empfohlen wurden. Es erfolgte die Einteilung in folgende Kategorien: Die Therapieempfehlungen wurden „vollständig umgesetzt“, eine TM wurde „zum Teil nicht umgesetzt“ und „mindestens eine oder mehr als eine TM wurden nicht umgesetzt“, obwohl der klinische Zustand ausreichend gewesen wäre. Patient:innen, bei denen beispielsweise aufgrund eines raschen Tumorprogresses nicht die Möglichkeit der Adhärenz zu den Therapieempfehlungen gegeben war, wurden der eigenen Kategorie einer „nicht-möglichen Therapieadhärenz“ zugeteilt. Die TM Resektion konnte nur als „vollständig“ oder „nicht umgesetzt“ bewertet werden. Wurde die bei Therapiebeginn geplante Gesamtstrahlendosis nicht erreicht, wurde die TM Radiotherapie als „teilweise nicht umgesetzt“ gewertet. Erhielt der/die Patient:in trotz

entsprechender Empfehlung keine Radiotherapie, so galt „eine oder mehr TM nicht umgesetzt“. Bei kurativem Therapieansatz wurden die TM Chemotherapie und RTH als „vollständig umgesetzt“ angesehen, wenn alle durch den/die Behandler:in festgelegten Zyklen abgeschlossen wurden. Eine Reduktion der Chemotherapiedosis von mehr als 80% oder eine nebenwirkungsbedingte Umstellung des Chemotherapieschemas wurde als „nicht-mögliche Therapieadhärenz“ in der Analyse berücksichtigt. Wurde ein palliatives Behandlungskonzept verfolgt, wurde die TM Chemotherapie als umgesetzt betrachtet, wenn mindestens drei Zyklen der Chemotherapie bei den Entitäten Weichgewebesarkomen, uterinen Sarkomen und Osteosarkomen abgeschlossen wurden. Bei GIST galt die Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor als umgesetzt, sofern in der Dokumentation ersichtlich von einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme bis zum ersten regulären Zwischenstaging auszugehen war. Die Empfehlung Nachsorge wurde als umgesetzt angesehen, wenn die Patient:innen nachvollziehbar zumindest teilweise Nachsorgeuntersuchungen bis zum letzten Patient:innenkontakt wahrgenommen hatten.

CHARITÉ

CharitéCentrum für Tumormedizin

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13353 Berlin

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie

Direktor: Prof. Dr. med. L. Bullinger

Tel. 030 450 553 827
030 450 653 827
Fax 030 450 553 914
anne.floercken@charite.de

An
Herr/Frau

XX.XX.2020

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Für eine retrospektive Analyse zum Überleben von erwachsenen Patient*innen mit Weichteil- und Osteosarkomen möchten wir Sie bezüglich der Patientin/dem Patienten [Vorname Name], **geb. am: [XX.XX.XXXX], wohnhaft: [XXX]**
über folgende Auskunft bitten:

Lebt die Patientin/der Patient noch? ja/nein (ggf. Todeszeitpunkt:_____)
(ggf. Todesursache: _____)

Ist ein Rezidiv des Sarkoms aufgetreten? ja/nein (ggf. Zeitpunkt:_____)

Über eine Rückantwort an folgende Faxnummer würden wir uns freuen: **030 / 450 7557 304**

oder postalisch: **Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie**
CVK, Mittelallee 11
z.H. PD Dr. Flörcken
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

PD Dr. A. Flörcken
Oberärztin

A. Strönisch
Doktorandin

Abbildung 2: Fragebogen zum Krankheitsverlauf (eigene Darstellung)

2.3 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde primär das Programm IBM SPSS Statistics Version 27 eingesetzt. Die multivariate Cox-Regression mit zeitabhängiger Kovariable wurde mittels R in RStudio 2021.09.2 durchgeführt. Graphen und Abbildungen wurden in IBM SPSS Statistics Version 27, Microsoft Excel oder Microsoft Word Version 2016 erstellt.

2.3.1 Deskriptive Datenanalyse

Initial wurde eine deskriptive Datenanalyse mit Angabe absoluter und relativer Häufigkeiten durchgeführt. Für metrische Variablen wurde der Mittelwert, der Median, die Spannweite mit Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung ermittelt. Metrische Daten wurden auf ihre Normalverteilung nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht. Eine Normalverteilung wurde bei einem p-Wert >0.05 angenommen. Die Varianzhomogenität wurde mittels Levene-Test berechnet. Von einer Varianzhomogenität wurde ebenfalls bei einem p-Wert >0.05 ausgegangen.
Bei Vergleich der Mittelwerte metrischer Variablen zwischen zwei Stichgruppen wurde, sofern eine Normalverteilung sowie Varianzhomogenität vorlag, ein t-Test angewandt. Lag keine Normalverteilung oder Varianzhomogenität vor, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Wurden ordinale Variablen untersucht, wurde gleichermaßen der Mann-Whitney-U-Test genutzt.
Um Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen zu untersuchen, wurden Kreuztabellen erstellt und bei ausreichender erwarteter Ereigniszahl (≥5) ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Fiel die Ereigniszahl niedriger aus oder handelte es sich um eine zu kleine Stichprobe, wurde der Exakt-Test nach Fisher angewandt.

2.3.2 Überlebenszeitanalyse

Es wurde eine Überlebenszeitanalyse bezüglich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens durchgeführt. Für das tumorspezifische Gesamtüberleben wurde die Zeitspanne zwischen Diagnose- und Sterbedatum sowie für das progressionsfreie Überleben von Datum des Therapiebeginns bis zum Diagnosedatum eines Progresses der Sarkomerkrankung in Jahren berechnet. Trat das Ereignis des Versterbens beziehungsweise eines Progresses der Sarkomerkrankung nicht auf, so galten die Fälle ab dem

Zeitpunkt des letzten bekannten Kontaktes zum Behandlungsteam als zensiert. Patient:innen, deren Todesursache nicht durch die Sarkomerkrankung oder durch die Therapie der Sarkomerkrankung begründet oder unbekannt war, wurden in der Analyse des tumorspezifischen Gesamtüberlebens ebenfalls ab dem Sterbedatum zensiert.
Im ersten Schritt wurde eine univariate Überlebenszeitanalyse der einzelnen histologischen Subgruppen durchgeführt. Fokus der Analyse lag hier auf dem prognostischen Wert des Geschlechts, des Alters, des ECOG, des CCI, des histologischen Gradings, des Resektionsstatus sowie der Therapieadhärenz. Die zu untersuchenden Variablen wurden mittels Log-Rank-Test auf signifikante Unterschiede in der Überlebenszeit überprüft und die mittlere Überlebenszeit mitsamt dem 95%-Konfidenzintervalls (KI) sowie p-Wert erhoben. Die mediane Überlebenszeit konnte nur für die Gruppen ermittelt werden, in welchen für mindestens 50% der Patient:innen ein Ereignis eingetreten war.
In der Subgruppe der Weichgewebesarkome wurden in der univariaten Überlebenszeitanalyse die Variablen einzeln und in der multivariaten Überlebenszeitanalyse mehrere Variablen und deren Zusammenhang unter Ermittlung der Hazard Ratio (HR) mittels Cox-Regression betrachtet. β-Koeffizient, HR inklusive des 95%-KI sowie p-Wert wurden entsprechend für das tumorspezifische Gesamt- als auch das progressionsfreie Überleben erhoben. Pro 10 bis 15 Ereignissen wurde eine Variable in die Cox-Regressionsanalyse aufgenommen. Die Therapieadhärenz wurde in der Annahme, dass die Patient:innen ab dem Zeitpunkt einer Änderung der Therapieadhärenz einem anderem Risiko ausgesetzt sind, als zeitabhängige Variable betrachtet. Für alle weiteren Variablen wurde von einem konstanten Risiko über den Beobachtungszeitraum hinweg ausgegangen. Aufgrund einer insgesamt geringen Ereignisdichte wurden die untersuchten Variablen anhand der Vollständigkeit des Datensatzes und ihres klinischen Wertes in der Risikobewertung für Patient:innen mit einer Weichgewebesarkomerkrankung ausgewählt.
Aufgrund der geringeren Gruppengröße und Ereignisse wurden im Weiteren nur Osteo- und Chondrosarkome mit lokalisiertem Tumorstadium bei Erstdiagnose in der univariaten Überlebenszeitanalyse untersucht. Die Analyse der Subgruppe der GIST und der Tumore der Ewing-Sarkom-Familie sowie der Osteo- und Chondrosarkome mit metastasierten Tumorstadium erfolgte lediglich deskriptiv.
Das Signifikanzniveau wurde für alle oben genannten Tests bei $\alpha=0{,}05$ angesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Patient:innencharakteristika

Es wurden 311 Patient:innen in die Analyse eingeschlossen. Von diesen waren 56,6% (n=176) männlich und 43,4% (n=135) weiblich. Das Alter bei Erstdiagnose des Sarkoms lag zwischen 19 und 96 Jahren, das mittlere Alter betrug 57,9 Jahre. Der überwiegende Anteil der Patient:innen befand sich bei Erstdiagnose in einem guten Allgemeinzustand: Mehr als die Hälfte (57,2%, n=178) wies bei Erstdiagnose einen ECOG von 0 auf, dagegen hatten 7,7% (n=24) der Patient:innen einen ECOG von 1. Nur für 3,6% (n=11) der Patient:innen wurde ein höherer Wert angegeben. Für 31,5% (n=98) der Patient:innen wurde der ECOG bei Diagnose nicht erhoben. Für 60,5% (n=188) der Patient:innen waren keine wesentlichen Komorbiditäten dokumentiert, womit der CCI bei 2 lag. 38,5% (n=120) der Patient:innen wiesen einen CCI über 2 auf. Bei Diagnose hatten 85,5% (n=266) der Patient:innen ein lokalisiertes Tumorstadium, bei 14,1% (n=44) der Patient:innen lagen bereits Metastasen vor (Vgl. Tabelle 1).
Die Patient:innenkohorte wurde anhand der histopathologischen Diagnose und der aktuellen WHO-Definition in weitere vier Untergruppen unterteilt(1). Die größte Gruppe waren die Weichgewebesarkome (72,4%, n=222), gefolgt von den Tumoren des Knochen- und Knorpelgewebes bzw. Osteo- und Chondrosarkomen (15,4%, n=48). GIST bildeten die drittgrößte Gruppe (11,9%, n= 37). Tumoren der Ewing-Sarkom-Familie fanden sich bei 1,3% (n=4) der Patient:innen, wobei 75,0% (n=3) im Rumpfbereich lagen. Bei den Weichgewebesarkomen waren 52,3% (n=116) an den Extremitäten, 38,3% (n=85) am Rumpf und 9,5% (n=21) in der Kopf-Hals-Region lokalisiert. Vorherrschende histologische Subtypen waren die Liposarkome (28,8%, n=64), gefolgt von den undifferenzierten pleomorphen Sarkomen (16,7%, n=37) sowie Myxofibrosarkomen(15,8%, n=35). 68,5% (n=152) der Weichgewebesarkome waren high-grade und 21,2% (n=47) low-grade Sarkome[33]. In der Gruppe der Knochen- und Knorpeltumore lag der Primarius in 60,4% (n=29) der Fälle an den Extremitäten, in 29,2% (n=14) am Rumpf und in 10,4% (n=4) im Kopf-/Hals-Bereich. Histologisch bestand diese Gruppe zu 52,1% (n=25) aus Chondrosarkomen, zu 35,4% (n=35,4%) aus Osteosarkomen und zu 12,5% (n=6) aus Chordomen. 29,2% (n=14) waren hiervon low- und 52,1% (n=25) high-grade Sarkome. Die GIST waren in 70,3% (n=26) im Magen, in 24,3% (n=9) im Dünndarm und in 5,4% (n=2) in einem ande-

ren Organ des Gastrointestinaltrakts lokalisiert. 35,9% (n=17) der GIST waren ein moderates oder hohes und 32,4% (n=7) ein geringes oder sehr geringes Risiko nach AFIP zuzuordnen (Vgl. Tabelle 2).

Tabelle 1: Patient:innencharakteristika

	Gesamtkohorte (n=311)	Weichgewebesar-kome* (n=222)	Knochen-/Knorpel-tumore (n=48)	GIST (n=37)	Ewing-Sarkome (n=4)
Geschlecht					
weiblich	135 (43,4%)	104 (46,8%)	15 (31,3%)	14 (37,8%)	2 (50,0%)
männlich	176 (56,6%)	118 (53,2%)	33 (68,8%)	23 (62,2%)	2 (50,0%)
Alter bei Diagnose (Jahre)					
Mittelwert (Spannweite)	57,9 (18,9-95,9)	58,3 (20,6-95,9)	52,7 (18,9-89,8)	64,8 (41,4-83,3)	30 (21,3-51,8)
Standardabweichung	17,4	16,7	20,8	11,1	14,6
Tumorausbreitung bei Diagnose					
lokalisiert	266 (85,5%)	188 (84,7%)	41 (85,4%)	34 (91,9%)	3 (75,0%)
metastasiert	44 (14,1%)	33 (14,9%)	7 (14,6%)	3 (8,1%)	1 (25,0%)
unbekannt	1 (0,3%)	1 (0,5%)	-	-	-
Lokalisation					
Extremitäten	146 (46,9%)	116 (52,3%)	29 (60,4%)	-	1 (25,0%)
Rumpf	102 (32,8%)	85 (38,3%)	14 (29,2%)	-	3 (75,0%)
Kopf-/Halsbereich	26 (8,4%)	21 (9,5%)	5 (10,4%)	-	-
Magen	26 (8,4%)	-	-	26 (70,3%)	-
Dünndarm	9 (2,9%)	-	-	9 (24,3%)	-
Anderes Organ	2 (0,6%)	-	-	2 (5,4%)	-
ECOG					
0	186 (57.2%)	126 (56,8%)	27 (56,3%)	22 (59,5%)	3 (75,0%)
1	24 (7,7%)	20 (9,0%)	2 (4,2%)	2 (5,4%)	-
2	8 (2,6%)	7 (3,2%)	1 (2,1%)	-	-
3	3 (01,0%)	2 (0,9%)	-	1 (2,7%)	-
unbekannt	98 (31,5%)	67 (30,2%)	18 (37,5%)	12 (32,4%)	1 (25,0%)
Mittelwert (Spannweite)	0,2 (0-3)	0,3 (0-3)	0,1 (0-2)	0,2 (0-3)	0
Standardabweichung	0,6	0,6	0,4	0,6	0
Charlson Komorbiditäts-Index					
2	188 (60,8%)	136 (61,3%)	30 (62,5%)	19 (51,4%)	3 (75,0%)

Tabelle 1: Patient:innencharakteristika

	Gesamtkohorte (n=311)	Weichgewebesar-kome* (n=222)	Knochen-/Knorpel-tumore (n=48)	GIST (n=37)	Ewing-Sarkome (n=4)
>2	120 (38,5%)	85 (38,3%)	17 (35,4%)	17 (45,9%)	1 (25,0%)
unbekannt	3 (0,9%)	1 (0,5%)	1 (2,1%)	1 (2,7%)	-
Mittelwert (Spannweite)	3,4 (2-11)	3,5 (2-11)	3,1 (2-10)	3,1 (2-9)	3,5 (2-8)
Standardabweichung	2,3	2,4	2,1	1,9	3,0

n=Anzahl

*Daten zu Weichgewebesarkomen modifiziert nach Strönisch et al.[33], 2024, darüber hinaus eigene Darstellung

Tabelle 2: Histologische Subtypen

Weichgewebesarkome* (n=222)	Knochen/-Knorpeltumore (n=48)	Ewing-Sarkom (n=4)	GIST (n=37)
Liposarkom 64 (28,8%) Leiomyosarkom 21 (9,5%) Undifferenziertes pleomorphes Sarkom 37 (16,7%) Myxofibrosarkom 35 (15,8%) Angiosarkom 12 (5,4%) Undifferenziertes spindelzelliges Sarkom 8 (3,6%) Synovialsarkom 7 (3,2%) Andere 38 (17,1%)	Chondrosarkom 25 (52,1%) Osteosarkom 17 (35,4 %) Chordom 6 (12,5%)	Ewing-Sarkom 4 (100,0%)	GIST 37 (100,0%)
Histologisches Grading	**Histologisches Grading**	**-**	**Risiko nach AFIP**
Low-grade 47 (21,2%) High-grade 152 (68,5%) Unbekannt 23 (10,4%)	Low-grade 14 (29,2%) High-grade 25 (52,1%) Unbekannt 9 (18,8%)		Kein Risiko 4 (10,8%) Sehr gering 3 (8,1%) Gering 9 (24,3%) Moderat 10 (27,0%) Hoch 7 (18,9%) Unbekannt 4 (10,8%)

n=Anzahl

*Daten zu Weichgewebesarkomen modifiziert nach Strönisch et al.[33], 2024, darüber hinaus eigene Darstellung

3.2 Die interdisziplinäre Tumorkonferenz

Während der Primärtherapie wurden die Patient:innen im Mittel zweimal, minimal ein- und maximal fünfmal in der IT vorgestellt. 89,4% (n=278) der Patient:innen wurden in der ersten IT direkt in der Sarkomkonferenz vorgestellt. 10,6% (n=33) wurden erstmalig in einer IT mit anderem Schwerpunkt diskutiert. Vorherrschend waren hier v.a. die IT für gynäkologische, hepatobiliäre und Kopf-Hals-Tumore (2,9%, n=9; 1,9%, n=6, 1,6%, n=5). 53,7% (n=167) der Patient:innen wurden vor Therapiebeginn in der Sarkomkonferenz präsentiert. 27,3% (n=85) erst nach Therapieinitiierung. 19,0% (n=59) der Patient:innen wurden nach Abschluss der Primärtherapie in der Sarkomkonferenz vorgestellt. Von den 144 Patient:innen, die nicht prätherapeutisch vorgestellt wurde, hatten 77,1% (n=111) bereits eine Tumorresektion erhalten und waren erst mit der histologischen Diagnose einer Sarkomerkrankung in der Sarkomkonferenz vorgestellt worden. 26,1% (n=29) waren extern, 73,9% (n=82) in domo reseziert worden. 14,6% (n=21, davon n=6

extern) der 144 Patient:innen hatten bereits mit einer Chemotherapie begonnen. 9,0% (n=13) wurden vor Therapiebeginn in einer IT eines anderen Schwerpunktes besprochen. Postoperativ wurden 89,4% (n=245) der 274 Patient:innen, welche eine Resektion erhielten in der Sarkomkonferenz diskutiert. 44,7% (n=139) der Gesamtkohorte wurden ebenfalls nach Therapieabschluss in der Sarkomkonferenz präsentiert (Daten in Bezug auf die Weichgewebesarkomkohorte Vgl. Strönisch et al., 2024[33]).

3.3 Interventionen vor Therapieempfehlung

In der erstmaligen Vorstellung in der IT erhielt ein Anteil von 75,9% (n=236) eine Empfehlung zur Therapie oder Nachsorge. In 20,9% (n=65) und 20,3% (n=63) wurde die histologische Sicherung beziehungsweise Ergänzung der Bildgebung empfohlen.
Vor der ersten Therapieempfehlung durch die IT lagen in 99,4% (n=309) der Fälle eine adäquate Bildgebung und in 96,8% (n=301) eine histologische Diagnose vor.
Vor Empfehlung durch eine IT hatten 37,9% (n=118) der Patient:innen bereits eine Tumorresektion erhalten. Lediglich 30,5% (n=36) waren hiervon zuvor bioptisch gesichert worden. 73,7% (n=87) dieser nicht formal in der IT empfohlenen Resektionen wurden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und 26,3% (n=31) extern durchgeführt (Daten in Bezug auf die Weichgewebesarkomkohorte Vgl. Strönisch et al., 2024[33]).
Bei 49,2% (n=58) der Resektionen wurde ein R0-Status, bei 28,8% (n=34) nur ein R1- oder R2-Status erreicht und für 22,0% (n=26) liegt der postoperative R-Status nicht vor. Waren die Patient:innen an der Charité – Universitätsmedizin operiert worden, so lag signifikant häufiger ein R0-Status vor als bei extern durchgeführten Resektionen ($p<0.001$). Die vorgezogene Resektion war in 26,3% (n=31) der Fälle durch den Verdacht auf eine benigne Raumforderung und in 13,6% (n=16) der Fälle durch den Verdacht auf ein anderes Malignom als ein Weichgewebesarkom begründet. In weiteren 16,9% (n=20) der Fälle lag eine Notfall- oder andere dringliche OP-Indikation vor, sodass eine präoperative Tumorkonferenzvorstellung nicht realisiert werden konnten. 11,9% (n=14) Patient:innen mit einem Tumordurchmesser unter fünf Zentimetern erhielten eine Exzisionsbiopsie. In 2,5% (n=3) Fällen wurde die Resektion auf dringlichen Patient:innenwunsch durchgeführt. Bei einem Patienten (0,8%) fand die Resektion nach interdisziplinärer Beratung außerhalb einer IT statt. Bei 25,4% (n=30) ist der Grund für die Durchführung der Resektion ohne Vorstellung in der IT unbekannt. Es ist zudem zu beachten, dass die Patient:innengruppe, welche eine Tumorresektion vor Empfehlung durch die IT erhielten,

einen höheren Anteil an low-grade Sarkomen in der histopathologischen Untersuchung aufwiesen (38,4% vs. 18,2%, p< 0.001).
Ein kleiner Patient:innenanteil von 6,4% (n=20) hatte bereits mit einer Chemotherapie vor IT-Empfehlung begonnen. 33,3% (n=7) dieser Patient:innen hatten diese bereits extern erhalten. In weiteren 61,9% (n=13) der Patient:innen war die Ursache dieses Vorgehens retrospektiv nicht zu beurteilen. (Daten in Bezug auf die Weichgewebesarkomkohorte Vgl. Strönisch et al., 2024[33]).

3.4 Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz

Lokalisiertes Tumorstadium
Die Therapieintention bei lokalisiertem Tumorstadium (n=266) bei Erstdiagnose war in 96,6% (n=257) der Fälle kurativ, in 3,4% (n=9) palliativ. Zentrale Therapieempfehlung bei lokalisierten Tumorstadium stellte die Tumorresektion dar mit einem Anteil von zwei Dritteln bei den Weichgewebe- (71,3%, n=134), Knochen- und Knorpel- (68,3%, n=28) sowie Sarkomen der Ewing-Tumor-Familie (66,7%, n=2); und der Hälfte (50,0%, n=17) bei den GIST[33]. Für 32,0% (n=85) der Gesamtkohorte wurde keine Operation empfohlen. Von diesen 85 Patient:innen hatten bereits 90,6% (n=77) eine Tumorresektion vor Empfehlung durch die IT erhalten. Eine Systemtherapie im Sinne einer Chemotherapie für die Patient:innen mit Weichgewebesarkomen, Knochen-/Knorpeltumoren sowie Sarkomen der Ewing-Familie und Gabe eines Tyrosinkinaseinhibitors für GIST-Patient:innen wurde für 36,1% (n=96) der Gesamtkohorte empfohlen. Bei den Weichgewebesarkompatient:innen (n=188) sollte diese primär neoadjuvant erfolgen (28,2%, n=53), bei Patient:innen mit Knochen-/Knorpeltumoren (n=41) sowie Sarkomen der Ewing-Familie (n=3) wurde diese primär neo- und adjuvant geplant (17,1%, n= 7; 66,7%, n=2). 26,5% (n=9) der GIST-Patient:innen (n=34) wurde die Therapieempfehlung zur adjuvanten Gabe eines Tyrosinkinaseinhibitors gegeben[33].
Die Empfehlung zur Radiotherapie wurde für 41,4% (n=110) der Patient:innen ausgesprochen. Dominierende Untergruppe waren hier die Weichgewebesarkome (n=188), von denen 51,6% (n=97) die Empfehlung zur Radiotherapie erhielten. 50,0% (n=94) sollten eine adjuvante, 1,1% (n=2) eine neoadjuvante und 0,5% (n=1) eine palliative Bestrahlung erhalten[33]. 26,8% (n=11) der Patient:innen mit Knorpel-/Knochentumoren (n=41) wurde ebenfalls eine Radiotherapie empfohlen, welche vorwiegend adjuvant durchgeführt werden sollte (24,4%, n=10).

Die vor allem bei Weichgewebesarkomen etablierte RTH kam für 18,4% (n=49) der Patient:innen in Frage[33]. In einem Fall erhielt ein Patient mit einem Chordom im Rahmen eines individuellen Therapiekonzeptes die Empfehlung zur RTH. Laut der Therapieempfehlung sollte die RTH in 17,3% (n=46) neoadjuvant und in 1,1% (n=3) adjuvant durchgeführt werden (Vgl. Tabelle 3)[33].

Metastasiertes Tumorstadium

Im metastasierten Tumorstadium (n=44) wurde in 29,5% (n=13) Fällen ein kurativer bzw. in 70,5% (n=31) ein palliativer Therapieansatz verfolgt. Die primär empfohlene TM war eine Systemtherapie, die für 90,9% (n=30) der Patient:innen mit Weichgewebesarkome und allen Patient:innen der anderen Subgruppen empfohlen wurde. 68,1% (n=30) der Patient:innen sollten diese in palliativer Intention und 31,8% (n=14) neo- oder adjuvant erhalten. Radiotherapie wurde bei 13,6% (n=5) der Patient:innen empfohlen. 12,1% (n=4) der Patient:innen mit Weichgewebesarkomen (n=33) erhielten die Empfehlung zur RTH. 9,1% (n=3) sollten diese neoadjuvant erhalten (Vgl. Tabelle 3)[33].

Tabelle 3: Therapieempfehlung

Therapiemodalität	Gesamtkohorte	Weichgewebesar-kome*	Knochen-/Knorpeltu-more	GIST	Ewing-Sarkome
Lokalisiertes Tumorstadium	n=266	n=188	n=41	n=34	n=3
Resektion	181 (68,0%)	134 (71,3%)	28 (68,3%)	17 (50,0%)	2 (66,7%)
primär	107 (40,2%)	72 (38,3%)	20 (48,8%)	15 (44,1%)	-
nach neoadjuvanter Therapie	74 (27,8%)	62 (33,0%)	8 (19,5%)	2 (5,9%)	2 (66,7%)
Chemotherapie**	96 (36,1%)	69 (36,7%)	12 (29,3%)	12 (35,3%)	3 (100,0%)
neoadjuvant	57 (21,4%	53 (28,2%)	2 (4,9%)	2 (5,9%)	-
adjuvant	21 (7,9%)	9 (4,8%)	2 (4,9%)	9 (26,5%)	1 (33,3%)
neo- und adjuvant	13 (4,9%)	3 (1,6%)	7 (17,1%)	1 (2,9%)	2 (66,7%)
palliativ	3 (1,1%)	4 (2,1%)	1 (2,4%)	-	-
Radiotherapie	110 (41,4%)	97 (51,6%)	11 (26,8%)	-	2 (66,7%)
neoadjuvant	2 (0,8%)	2 (1,1%)	-		-
adjuvant	106 (39,8%)	94 (50,0%)	10 (24,4%)		2 (66,7%)
palliativ	2 (0,8%)	1 (0,5%)	1 (2,4%)		-
Regionale Tiefenhyperthermie	49 (18,4%)	48 (25,5%)	1 (2,4%)	-	-
neoadjuvant	46 (17,3%)	45 (23,9%)	1 (2,4%)		
adjuvant	3 (1,1%)	3 (1,6%)	-		
Nachsorge	44 (16,5%)	26 (13,8%)	8 (19,5%)	10 (29,5%)	-
Metastasiertes Tumorstadium	n=44	n=33	n=7	n=3	n=1
Resektion	17 (38,6%)	13 (39,4%)	4 (57,1%)	-	-
primär	3 (6,8%)	3 (9,1%)	-		
nach neoadjuvanter Therapie	7 (15,9%)	5 (15,2%)	2 (28,6%)		
palliativ	7 (15,9%)	5 (15,2%)	2 (28,6%)		

Chemotherapie**	41 (93,2%)	30 (90,9%)	7 (100,0%)	3 (100,0%)	1 (100,0%)
neoadjuvant	4 (9,1%)	4 (12,1%)	-	-	-
adjuvant	4 (9,1%)	3 (9,1%)	-	1 (33,3%)	-
neo- und adjuvant	3 (6,8%)	1 (3,0%)	2 (28,6%)	-	-
palliativ	30 (68,2%)	22 (66,7%)	5 (71,4%)	2 (66,7%)	1 (100,0%)
Radiotherapie	6 (13,6%)	5 (15,2%)	1 (14,3%)	-	-
adjuvant	2 (4,5%)	2 (6,1%)	-		
palliativ	4 (9,1%)	3 (9,1%)	1 (14,3%)		
Regionale Tiefenhyperthermie	4 (9,1%)	4 (12,1%)	-	-	-
neoadjuvant	3 (6,8%)	3 (9,1%)			
palliativ	1 (2,3%)	1 (3,0%)			
Nachsorge	1 (2,3%)	1 (3,0%)	-	-	-

n=Anzahl
*Daten zu Weichgewebesarkomen modifiziert nach Strönisch et al.[33], 2024, darüber hinaus eigene Darstellung
**Gabe eines Tyrosinkinaseinhibitors bei GIST

3.5 Therapieadhärenz zu den Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz

Lokalisiertes Tumorstadium

Bei lokalisiertem Tumorstadium (n=266) konnten 64,3% (n=171) die Therapieempfehlungen der IT vollständig einhalten. 5,6% (n=15) setzten eine empfohlene TM teilweise und 8,3% (n=22) eine oder mehr TM nicht um. Die Gründe für die Abweichung von den Empfehlungen der IT waren eine Ablehnung durch den/die Patient:in (59,5%, n=22), die Entscheidung der primär behandelnden Ärzt:innen (13,5%, n=5) sowie Verzögerungen im Therapieablauf (10,8%, n=4), die eine Umsetzung verhinderten. Bei 16,2% (n=6) ist der Grund unbekannt. In 11,7% (n=31) der 266 Patient:innen war es jedoch nicht möglich, den Therapieempfehlungen der IT Folge zu leisten. Im Wesentlichen wurde die Umsetzung der Empfehlungen durch einen raschen Progress unter Therapie (45,1%, n=14) und Komplikationen oder Nebenwirkungen (38,7%, n=12) der begonnenen Therapie verhindert. In 6,5% (n=2) der Fälle war die empfohlene TM technisch nicht umsetzbar und weitere 6,5% (n=2) waren vorher verstorben. (Daten in Bezug auf die Weichgewebesarkomkohorte Vgl. Strönisch et al., 2024[33]).

Metastasiertes Tumorstadium

Patient:innen mit bei Erstdiagnose bestehender Metastasierung (n=44) hielten in lediglich 43,2% (n=19) die Therapieempfehlungen vollständig ein. 38,6% (n=17) hatten nicht die Möglichkeit, der Empfehlung zu folgen. Die vorherrschenden Gründe waren Progress (64,7%, n=11) oder Nebenwirkungen beziehungsweise Komplikationen der Therapie (23,5%, n=4). 6,8% (n=3). Aus der Gesamtkohorte hielten 9,1% (n=4) eine TM teilweise beziehungsweise 6,8% (n=3) eine oder mehrere TM nicht ein. 28,6% (n=2) der Patient:innen lehnten die TM ab und in 57,1% (n=4) entschied sich der behandelnde Arzt gegen die Umsetzung der Empfehlung (Daten in Bezug auf die Weichgewebesarkomkohorte Vgl. Strönisch et al., 2024[33]).

Abbildung 2 stellt die Therapieadhärenz separiert nach den vorliegenden Subgruppen dar.

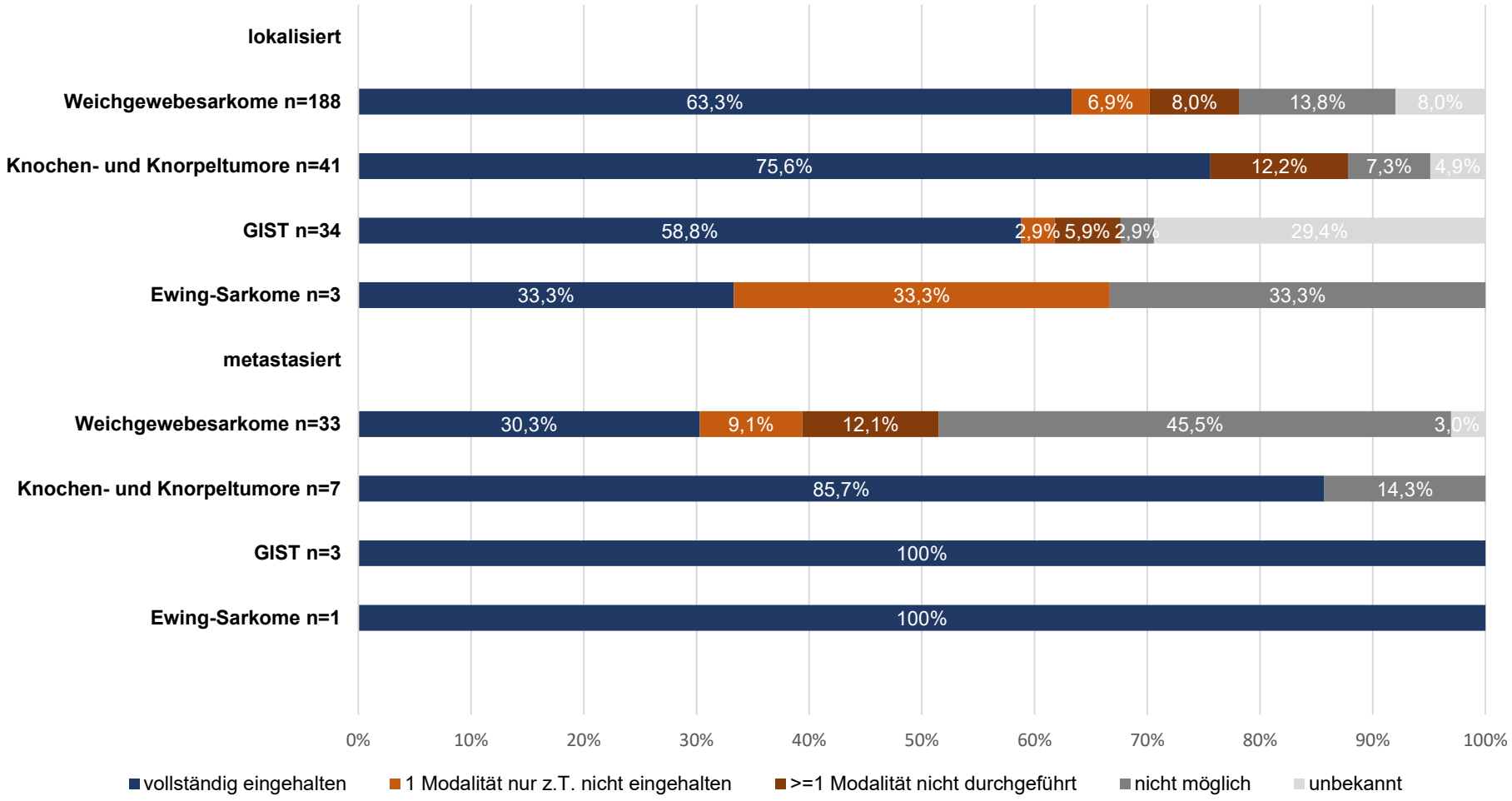


Abbildung 3: Therapieadhärenz zu den Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz (Eigene Darstellung)

3.7 Überlebenszeitanalyse

Die mittlere Beobachtungszeit von Diagnose bis zum letzten Patient:innenkontakt betrug bei Patient:innen mit lokalisierten Tumorstadium 2,48 Jahre (Median 2,41 Jahre; 25. Perzentile 0,98 Jahre; 75. Perzentile 3,92 Jahre; Spannweite 0-5,80 Jahre) und bei metastasiertem Tumorstadium 1,16 Jahre (Median 0,84 Jahre; 25. Perzentile 0,43 Jahre; 75. Perzentile 1,25 Jahre; Spannweite 0,06-4,78 Jahre). 20,3% (n=54) der 266 Patient:innen mit lokalisierten und 79,5% (n=35) der Patient:innen mit metastasiertem Tumorstadium verstarben in diesem Zeitraum. In 70,4% (n=38) der Fälle beziehungsweise 85,8% (n=30) war die Todesursache auf den Tumor oder Komplikationen der tumorspezifischen Therapie zurückzuführen. Ein Progress der Tumorerkrankung wurde in 27,1% (n=72) respektive 81,8% (n=36) in der gegebenen Beobachtungszeit diagnostiziert. Tabelle 4 führt die aufgetretenen Ereignisse unter Differenzierung der unterschiedlichen Entitäten auf. Das tumorspezifische Gesamtüberleben sowie progressionsfreie Überleben werden unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und der Entität in Tabelle 5 dargestellt. Das mediane Überleben konnte in mehreren Untergruppen nicht berechnet werden, da zum Ende des Beobachtungszeitraums noch mehr als 50% der Patient:innen lebten bzw. kein Progress eingetreten war (Daten in Bezug auf die Weichgewebesarkomkohorte Vgl. Strönisch et al., 2024[33]).

Tabelle 4: Ereignisse und Beobachtungszeit

	Weichgewebesarkome*	Knochen-/Knorpeltumore	GIST	Ewing-Sarkome
Lokalisiertes Tumorstadium n=266				
	n=188	n=41	n=34	n=3
Beobachtungszeit (Jahre)				
Mittelwert	2,41	3,00	2,14	3,54
Spannweite	0-5,80	0,05-5,49	0,01-5,35	2,37-4,32
Median	2,26	3,24	2,02	3,93
25. Perzentile	0,93	1,71	0,86	2,37
75. Perzentile	3,71	4,17	3,12	-
Verstorben n	43 (22,9%)	10 (24,4%)	0	1 (33,3%)
Tumor-/Therapiebedingt	32 (74,4%)	5 (50,0%)	-	1 (100%)
Andere Todesursache	5 (11,6%)	1 (10,0%)	-	-
Unbekannte Todesursache	6 (14,0%)	4 (40,0%)	-	-
Progress n	58 (30,9%)	12 (29,3%)	1 (2,9%)	1 (33,3%)
Lokaler Progress/Rezidiv	23 (12,2%)	5 (41,6%)	-	-
Metastasen	21 (36,2%)	5 (41,6%)	1 (100%)	1 (100%)
Lokaler Progress und Metastasen	14 (24,1%)	1 (8,3%)	-	.
Art des Progresses unbekannt	-	1 (8,3%)	-	-
Metastasiertes Tumorstadium n=44				
	n=33	n=7	n=3	n=1
Beobachtungszeit (Jahre)				
Mittelwert	0,96	1,54	2,61	0,67
Spannweite	0,06-4,78	0,28	1,24-4,40	-
Median	0,75	3,05	2,20	-
25. Perzentile	0,38	0,67	1,24	-
75. Perzentile	1,13	2,98	-	-
Verstorben n	27 (81,8%)	6 (85,7%)	1 (33,3%)	1 (100%)
Tumor-/Therapiebedingt	24 (88,9%)	4 (66,7%)	1 (100%)	1 (100%)
Andere Todesursache	1 (3,7%)	-	-	-
Unbekannte Todesursache	1 (7,4%)	2 (28,6%)	-	-
Progress n	26 (78,8%)	6 (85,7%)	3 (100%)	1 (100%)
Lokaler Progress/Rezidiv	2 (7,7%)	-	-	-
Metastasen	14 (53,8%)	4 (66,7%)	3 (100%)	-
Lokaler Progress und Metastasen	9 (34,6%)	1 (16,7%)	-	1 (100%)
Art des Progresses unbekannt	1 (3,8%)	1 (16,7%)	-	-

n=Anzahl

*Daten zu Weichgewebesarkomen modifiziert nach Strönisch et al.[33], 2024, darüber hinaus eigene Darstellung

Tabelle 5: Überlebenszeit

	Tumorspezifisches Gesamtüberleben in Jahren (95%-Konfidenzintervall)		Progressionsfreies Überleben in Jahren (95%-Konfidenzintervall)	
	Mittel	Median	Mittel	Median
Lokalisiertes Tumorstadium				
Weichgewebesarkome*	4,79 (4,48-5,10)	-	3,98 (3,60-4,36)	-
Knochen-/Knorpeltumore	4,90 (4,40-5,39)	-	3,95 (3,26-4,65)	-
GIST	-	-	5,15 (4,77-5,53)	-
Ewing-Sarkome	4,32 (4,32-4,32)	-	3,60 (3,14-4,06)	-
Metastasiertes Tumorstadium				
Weichgewebesarkome*	1,31 (0,76-1,86)	0,90 (0,54-1,25)	0,69 (0,38-0,99)	0,43 (0,27-0,58)
Knochen-/Knorpeltumore	1,91 (0,8-2,84)	2,98 (0,81-5,15)	0,49 (0,32-0,65)	0,43 (0,35-0,51)
GIST	3,30 (1,77-4,82)	-	1,59 (0,91-2,28)	0,62 (0,48-2,93)
Ewing-Sarkome	0,67 (0,67-0,67)	-	0,21 (0,28-0,28)	-

n=Anzahl

*Daten zu Weichgewebesarkomen modifiziert nach Strönisch et al.[33], 2024, darüber hinaus eigene Darstellung

In der univariaten Analyse der Patient:innenkohorte mit Weichgewebesarkom und lokalisiertem Tumorstadium waren ein guter Allgemeinzustand sowie eine geringe Last an Komorbiditäten mit einem Überlebensvorteil verbunden: Sowohl ein ECOG größer 0 als auch ein CCI über 2 waren signifikant mit einem kürzeren tumorspezifischen Gesamtüberleben assoziiert (4,69 vs. 3,00 Jahre, p=0.004; 5,07 vs. 3,67 Jahre, p=0.003). Auch das progressionsfreie Überleben war signifikant kürzer bei einem CCI von 2 (4,21 vs. 2,98 Jahre, p=0.038), wohingegen hier bezogen auf den ECOG kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte[33]. Auch Patient:innen mit Tumoren des Knochen-/Knorpelgewebes wiesen ein besseres tumorspezifisches Gesamtüberleben sowie progressionsfreies Überleben bei einem ECOG von 0 auf (4,75 vs. 0,75 Jahre, p=0.002; 3,81 vs. 0,18, p=0.002). Eine Assoziation in Bezug auf den CCI war in dieser Kohorte nicht nachweisbar. Für das Alter sowie das Geschlecht konnte keine Assoziation mit dem Überleben in beiden Kohorten nachgewiesen werden[33].

Weichgewebesarkompatient:nnen mit Lokalisation des Primarius an den Extremitäten profitierten von einem längeren tumorspezifischen Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben (5,27 Jahre, p=0.001 und 4,46 Jahre, p=0.005) im Vergleich zur Lokalisation des Primarius am Rumpf (4,01 und 3,09 Jahre) oder in der Kopf-/Hals-Region (3,17 und 2,67 Jahre)[33]. Für Patient:innen mit Tumoren des Knochen- und Knorpelgewebes stellte sich keine Assoziation der Tumorlokalisation mit dem Überleben dar. Das histologische Grading war sowohl bei den Weichgewebesarkomen als auch den Tumoren des Knochen- und Knorpelgewebes von Bedeutung: Low-grade Sarkome wiesen ein signifikant längeres progressionsfreien Überleben als high-grade Sarkome auf (4,59 vs. 3,65 Jahre, p=0.018; 5,14 vs. 2,97, p=0.007)[33]. Beim tumorspezifischen Gesamtüberleben in der Gruppe der Weichgewebesarkome stellte sich lediglich ein Trend dar, dass die Diagnose eines high-grade Sarkoms mit einem kürzeren Gesamtüberleben verbunden ist (5,09 vs. 4,54 Jahre, p=0.051)[33]. Für Tumore des Knochen- und Knorpelgewebes war hier keine Berechnung möglich.

Der R0-Status war bei Patient:innen mit Weichgewebesarkom, welche eine Resektion erhielten, sowohl mit einem längeren tumorspezifischen Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben assoziiert (5,28 vs. 4,31 Jahre, p=0.001; 4,46 vs. 3,01 Jahre, p=0.001)[33]. Patient:innen mit Knochen- und Knorpeltumoren wiesen hier keinen signifikanten Unterschied auf.

Bei Therapieadhärenz zu den Empfehlungen der IT war bei Patient:innen mit Weichgewebesarkomen eine signifikante Assoziation in der Überlebenszeitanalyse gegeben

($p<0.001$). Patient:innen, bei welchen die Therapieempfehlungen vollständig umgesetzt werden konnte, hatten das jeweils längste tumorspezifische Gesamtüberleben (5,39 Jahre) sowie progressionsfreie Überleben (4,74 Jahre). Patient:innen, bei denen die Therapieempfehlung nicht umsetzbar war, hatten die schlechteste Prognose: das mittlere tumorspezifische Gesamtüberleben betrug hier 1,39 Jahre und das progressionsfreie Überleben 0,91 Jahre. Doch auch Patient:innen, welche eine TM nicht eingehalten hatten bzw. eine oder mehr TM nicht durchführten, wiesen ein kürzeres mittleres tumorspezifisches Gesamtüberleben (4,85 Jahre; 2,21 Jahre) und progressionsfreies Überleben (3,03 Jahre; 1,55 Jahre) auf (Vgl. Tabelle 6, Vgl. Abbildung 3)[33]. Für Patient:innen mit Tumoren des Knochen- und Knorpelgewebes war hier wiederum eine Berechnung nicht möglich (Vgl. Tabelle 6, inkl. der HR Vgl. Strönisch et al., 2024[33]).

Tabelle 6: Univariate Überlebenszeitanalyse – Lokalisiertes Tumorstadium

	Tumorspezifisches Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			
Variable	Fall-zahl	Ereig-nis-an-zahl	Mittel in Jahren (95%-KI)	Log rank-Test	Fallzahl	Ereig-nis-an-zahl	Mittel in Jahren (95%-KI)	Log rank-Test
Weichgewebesarkome*								
Geschlecht	188	32		p=0.390	180	56		p=0.120
männlich	96		4,93 (4,52-5,35)		93		4,29 (3,79-4,80)	
weiblich	92		4,61 (4,16-5,08)		87		3,57 (3,03-4,10)	
Alter	188	32		p=0.062	180	56		p=0.520
<60 Jahre	98		5,00 (4,62-5,35)		95		4,00 (3,52-4,48)	
>60 Jahre	90		4,47 (3,98-4,97)		85		3,90 (3,34-4,46)	
Lokalisation	188	32		**p=0.001**	180	56		**p=0.005**
Extremitäten	107		5,27 (4,96-5,58)		105		4,46 (4,01-4,91)	
Rumpf	64		4,01 (3,38-4,65)		59		3,30 (2,38-3,80)	
Kopf-/Halsbereich	17		3,17 (2,44-3,90)		16		2,67 (1,83-3,51)	
Histologisches Grading	172	31		p=0.051	167	53		**p=0.018**
Low-grade	47		5,09 (4,65-5,54)		47		4,59 (3,98-5,20)	
High-grade	125		4,54 (4,13-4,95)		120		3,65 (3,17-4,13)	
Charlson Komorbiditäts-Index	188	32		**p=0.003**	180	56		**p=0.038**
= 2	135		5,07 (4,75-5,39)		129		4,21 (3,79-4,64)	
> 2	53		3,67 (3,04-4,31)		51		2,98 (2,31-3,65)	
ECOG	131	28		**p=0.004**	126	45		p=0.212
= 0	109		4,69 (4,29-5,08)		105		3,71 (3,23-4,20)	
≥ 1	22		3,00 (1,81-4,19)		21		2,92 (1,75-4,10)	
R-Status	165	17		**p=0.001**	160	42		**p<0.001**
R0	136		5,28 (5,04-5,53)		132		4,46 (4,09-4,84)	
R1/R2/RX	29		4,31 (3,44-5,17)		28		3,02 (2,10-3,93)	

Tabelle 6: Univariate Überlebenszeitanalyse – Lokalisiertes Tumorstadium

	Tumorspezifisches Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			
Variable	Fall-zahl	Ereig-nis-an-zahl	Mittel in Jahren (95%-KI)	Log rank-Test	Fallzahl	Ereig-nis-an-zahl	Mittel in Jahren (95%-KI)	Log rank-Test
Adhärenz zu den Empfehlungen	173	32		**p<0.001**	170	55		**p<0.001**
Vollständige Umsetzung	119		5,39 (5,13-5,64)		118		4,74 (4,36-5,12)	
1 Therapiemodalität teilweise umgesetzt	13		4,85 (3,85-5,84)		13		3,03 (1,68-4,39)	
Unterlassung ≥ 1 Therapiemodalität	15		2,21 (1,83-2,60)		14		1,55 (1,10-2,00)	
Unvermögen der Therapieadhärenz	26		1,39 (0,90-1,88)		25		0,91 (0,46-1,36)	
Knochen-/Knorpeltumore								
Geschlecht	41	5		p=0.658	38	12		p=0.754
männlich	27		5,00 (4,46-5,53)		27		3,89 (3,06-4,72)	
weiblich	14		4,32 (3,39-5,25)		11		4,09 (2,75-5,43)	
Alter	41	5		p=0.060	38	12		p=0.366
<60 Jahre	25		5,03 (4,74-5,33)		24		3,96 (3,21-4,71)	
>60 Jahre	16		4,24 (3,19-5,30)		14		3,57 (2,39-4,75)	
Lokalisation	41	5		p=0.545	38	12		p=0.094
Extremitäten	26		4,63 (4,03-5,23)		23		3,86 (3,08-4,65)	
Rumpf	12		5,15 (4,49-5,80)		12		4,34 (3,25-5,44)	
Kopf-/Halsbereich	3		3,21 (1,24-5,18)		3		1,37 (0-3,05)	
Histologisches Grading	33	3	**		31	10		**p=0.007**
Low-grade	14				14		5,14 (4,53-5,74)	
High-grade	19				17		2,97 (1,90-4,04)	
Charlson Komorbiditäts-Index	40	5		p=0.708	38	12		p=0.342
= 2	29		4,60 (4,05-5,14)		28		3,59 (2,84-4,35)	
> 2	11		5,01 (4,09-5,92)		10		4,53 (3,36-5,69)	
ECOG	24	3		**p=0.002**	23	8		**p=0.002**
= 0	23		4,75 (4,30-5,20)		22		3,83 (2,99-4,67)	

Tabelle 6: Univariate Überlebenszeitanalyse – Lokalisiertes Tumorstadium

	Tumorspezifisches Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			
Variable	Fall-zahl	Ereig-nis-an-zahl	Mittel in Jahren (95%-KI)	Log rank-Test	Fallzahl	Ereig-nis-an-zahl	Mittel in Jahren (95%-KI)	Log rank-Test
≥ 1	1		0,75 (0,75-0,75)		1		0,18 (0,18-0,18)	
R-Status	38	4	**		36	11		p=0.725
R0	6				30		4,08 (3,33-4,82)	
R1/R2/RX	32				6		3,07 (1,72-4,42)	
Adhärenz zu den Empfehlungen	39	5	**		37	12	**	
Vollständige Umsetzung	31				30			
1 Therapiemodalität teilweise umgesetzt	-				3			
Unterlassung ≥ 1 Therapiemodalität	5				1			
Unvermögen der Therapieadhärenz	3				3			

*Daten zu Weichgewebesarkomen modifiziert nach Strönisch et al.[33], 2024, darüber hinaus eigene Darstellung

**Es wurden keine Statistiken berechnet, da in einigen Gruppen alle Fälle zensiert sind.

Abbildung 4: Überlebenszeit der Weichgewebesarkome in Bezug auf die Therapieadhärenz

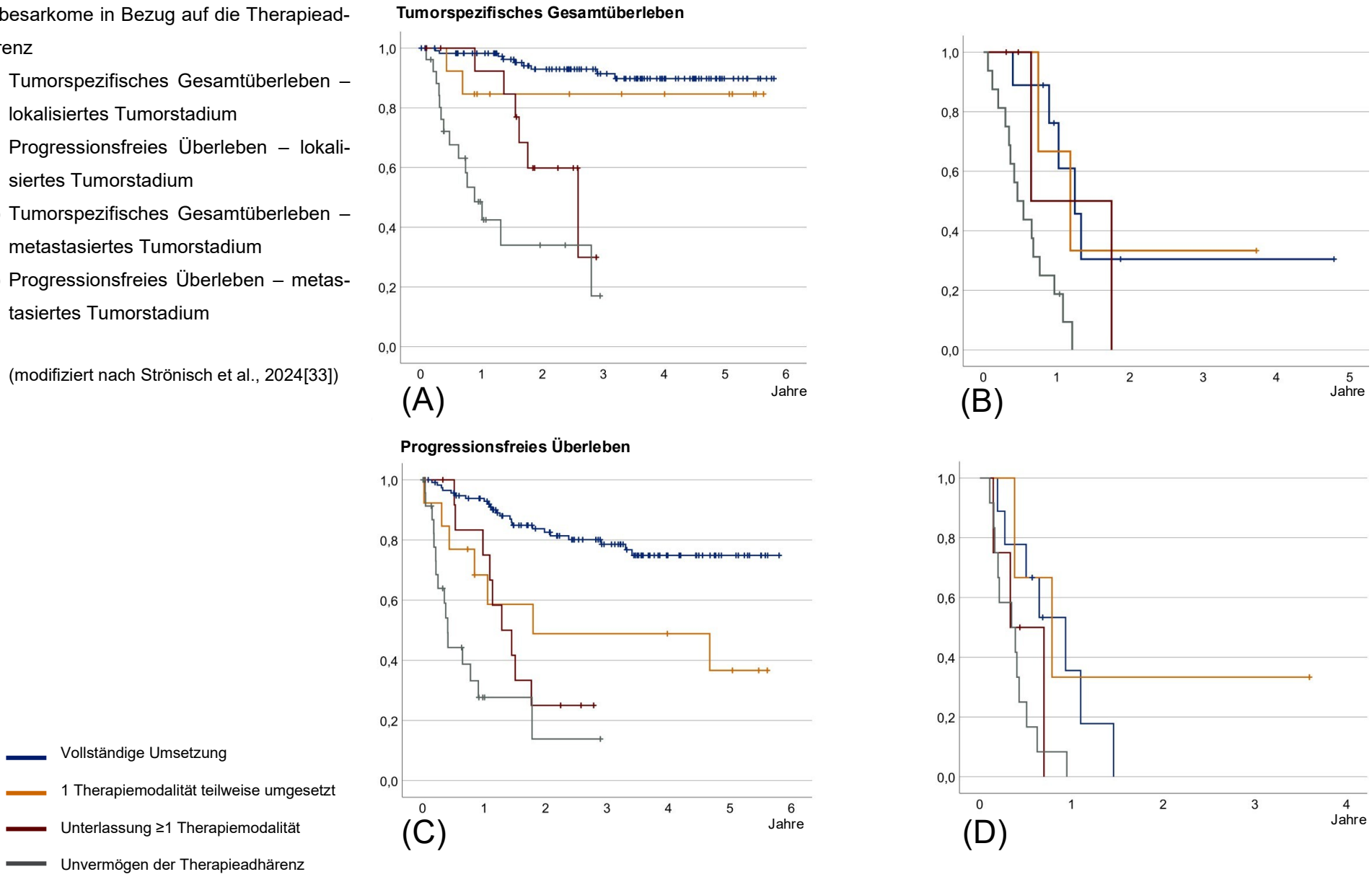
(A) Tumorspezifisches Gesamtüberleben – lokalisiertes Tumorstadium

(B) Progressionsfreies Überleben – lokalisiertes Tumorstadium

(C) Tumorspezifisches Gesamtüberleben – metastasiertes Tumorstadium

(D) Progressionsfreies Überleben – metastasiertes Tumorstadium

(modifiziert nach Strönisch et al., 2024[33])



In der multivariaten Überlebenszeitanalyse der Patient:innenkohorte mit lokalisierten Weichgewebesarkomen unter Einbeziehung der Parameter Geschlecht, Lokalisation, CCI und histologisches Grading sowie der Therapieadhärenz zu den Empfehlungen der IT, konnte die Empfehlungsadhärenz als unabhängiger, prognosebestimmender Faktor sowohl für das tumorspezifische Gesamtüberleben als auch progressionsfreie Überleben identifiziert werden. Patient:innen, die Therapieempfehlungen der IT vollständig umsetzen, hatten das geringste Risiko zu versterben oder einen Krankheitsprogress zu erleiden.

Für die anderen in der multivariaten Analyse betrachteten Parameter konnte lediglich für die Lokalisation in Bezug auf das tumorspezifische Gesamtüberleben eine Assoziation mit der Prognose der Patient:innen beobachtet werden: Eine Lokalisation des Primarius an den Extremitäten war mit einem geringeren Sterberisiko verbunden. Eine ausführliche Darstellung der Daten siehe Tabelle 7[33].

Tabelle 7: Multivariate Überlebenszeitanalyse Weichgewebesarkome – Lokalisiertes Tumorstadium

Tumorspezifisches Gesamtüberleben (Fallzahl n=173, Ereignisse = 32)				
	Cox Regression			
Variable	**Beta**	**HR**	**95%-KI**	**p-Wert**
Lokalisation				
Extremitäten	Ref.			
Rumpf	0,98	2,7	1,2-6,1	**p=0,02**
Kopf-/Halsbereich	0,22	1,3	0,4-4,1	p=0,71
Charlson Komorbiditäts-Index				
=2	Ref.			
>2	0,55	1,7	0,8-3,8	p=0,16
Adhärenz zu den Empfehlungen				
Vollständige Umsetzung	Ref.			
1 Therapiemodalität teilweise umgesetzt	0,56	1,8	0,4-8,6	p=0,47
Unterlassung ≥ 1 Therapiemodalität	1,67	5,3	1,7-16,4	**p<0,01**
Unvermögen der Therapieadhärenz	3,07	21,5	8,5-54,7	**p<0,001**
Progressionsfreies Überleben (Fallzahl n=172, Ereignisse = 51)				
	Cox regression			
Variable	**Beta**	**HR**	**95%-KI**	**p-Wert**
Geschlecht				
weiblich	Ref.			
männlich	-0,35	0,7	0,4-1,3	p=0,25
Lokalisation				
Extremitäten	Ref.			
Rumpf	0,51	1,7	0,9-3,1	p=0,12
Kopf-/Halsbereich	0,03	1,0	0,4-2,8	p=0,95
Histologisches Grading				
Low-grade	Ref.			
High-grade	0,17	1,2	0,5-2,9	p=0,71
Charlson Komorbiditäts-Index				
=2	Ref.			
>2	0,31	1,4	0,7-2,6	p=0,35
Adhärenz zu den Empfehlungen				
Vollständige Umsetzung	Ref.			
1 Therapiemodalität teilweise umgesetzt	1,31	3,7	1,4-10,2	**p=0,01**
Unterlassung ≥ 1 Therapiemodalität	1,38	4,0	1,6-9,7	**p<0,01**
Unvermögen der Therapieadhärenz	2,90	18,1	8,5-38,2	**p<0,001**

KI Konfidenzintervall der Hazard Ratio, HR Hazard Ratio, Ref. Referenzgruppe
Modifiziert nach Strönisch et al., 2024(33)

Bei Patient:innen mit metastasiertem Weichgewebesarkom konnte in der univariaten Überlebenszeitanalyse ebenfalls eine Assoziation der Therapieadhärenz mit dem tumorspezifischen Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben gezeigt werden. Patient:innen, die die Therapieempfehlungen nicht befolgen konnten, hatten das kürzeste tumorspezifische Gesamt- und progressionsfreie Überleben im Vergleich zu denen, die die Therapieempfehlungen vollständig umsetzten (Vgl. Tabelle 8, Vgl. Abbildung 3)[33]. Kongruent zu den Patient:innen mit lokalisiertem Tumorstadium war ein CCI >8 und ein ECOG >0 mit einem signifikant kürzeren medianen tumorspezifischen Gesamtüberleben assoziiert. Für Geschlecht, Lokalisation und Alter hatten konnte keine signifikante Assoziation auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben beobachtet werden. (Vgl. Tabelle 8, inkl. der HR Vgl. Strönisch et al., 2024)[33]. Für die anderen Entitäten wurde aufgrund der geringen Fallzahl keine Überlebenszeitanalyse durchgeführt.

Tabelle 8: Univariate Überlebenszeitanalyse – Metastasiertes Tumorstadium

			Tumorspezifisches Gesamtüberleben		
Variable	Fall-zahl	Ereig-nis-an-zahl	Mittel in Jahren (95%-KI)	Median in Jahren (95%-KI)	Log rank-Test
Weichgewebesarkome					
Geschlecht	33	24			
männlich	12		1.4 (0.5-2.2)	1.0 (0.5-1.4)	
weiblich	21		1.1 (0.6-1.6)	0.7 (0.0-1.3)	p=0.47
Alter	33	24			
<60 Jahre	16		1.3 (0.4-2.2)	0.7 (0.5-0.8)	
>60 Jahre	17		1.2 (0.7-1.7)	1.0 (0.6-1.3)	p=0.79
Lokalisation	33	24			
Extremitäten	8		1.1 (0.6-1.6)	0.8 (0.5-1.0)	
Rumpf	21		1.2 (0.6-1.8)	0.9 (0.5-1.3)	
Kopf-/Halsbereich	4		1.0 (0.2-1.9)	0.2 (-)	p=0.86
Charlson Komorbiditäts-Index	33	24			
= 8	24		1.6 (0.9-2.3)	1.0 (0.5-1.6)	
> 8	9		0.6 (0.3-0.8)	0.4 (0.4-0.5)	**p=0.03**
ECOG	24	18			
= 0	17		1.3 (0.6-2.0)	1.0 (0.6-1.3)	
≥ 1	7		0.5 (0.1-0.8)	0.4 (0.0-0.7)	**p=0.03**
Adhärenz zu den Empfehlungen	32	24			
Vollständige Umsetzung	9		2.2 (0.9-3.5)	1.2 (0.9-1.6)	
1 Therapiemodalität teilweise umgesetzt	3		1.9 (0.4-3.4)	1.2 (0.5-1.9)	
Unterlassung ≥ 1 Therapiemodalität	4		1.2 (0.1-2.3)	0.6 (-)	
Unvermögen der Therapieadhärenz	16		0.6 (0.4-0.8)	0.5 (0.2-0.7)	**p=0.01**
			Progressionsfreies Überleben		
Geschlecht	28	24			
männlich	12		0.6 (0.4-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	
weiblich	16		0.7 (0.3-1.1)	0.3 (0.2-0.5)	p=0.95
Alter	28	24			
<60 Jahre	13		0.5 (0.4-0.7)	0.4 (0.2-0.6)	
>60 Jahre	15		0.8 (0.3-1.2)	0.5 (0.2-0.8)	p=0.53
Lokalisation	28	24			
Extremitäten	7		0.5 (0.3-0.6)	0.4 (0.4-0.5)	
Rumpf	20		0.7 (0.3-1.1)	0.4 (0.1-0.6)	
Kopf-/Halsbereich	1		1.5 (-)	1.5 (-)	p=0.48
Charlson Komorbiditäts-Index	28	24			
= 8	21		0.8 (0.4-1.2)	0.6 (0.4-0.9)	
> 8	7		0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.-0.26)	**p<0.01**

Tabelle 8: Univariate Überlebenszeitanalyse – Metastasiertes Tumorstadium

			Tumorspezifisches Gesamtüberleben		
Variable	Fall-zahl	Ereig-nis-an-zahl	Mittel in Jahren (95%-KI)	Median in Jahren (95%-KI)	Log rank-Test
ECOG	19	17			
= 0	15		0.5 (0.3-0.6)	0.5 (0.4-0.7)	
≥ 1	4		0.4 (0.0-0.9)	0.2 (0.0-0.4)	p=0.89
Adhärenz zu den Empfehlungen	28	24			
Vollständige Umsetzung	9		0.8 (0.5-1.1)	0.9 (0.4-1.4)	
1 Therapiemodalität teilweise umgesetzt	3		1.6 (0.0-3.2)	0.8 (0.1-1.4)	
Unterlassung ≥ 1 Therapiemodalität	4		0.5 (0.2-0.8)	0.3 (0.0-0.7)	
Unvermögen der Therapieadhärenz	12		0.4 (0.2-0.5)	0.4 (0.0-0.6)	**p<0.05**

Modifiziert nach Strönisch et al., 2024(33)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse sowie Einbettung in den aktuellen Forschungsstand

Durch diese Arbeit wurde eine Patient:innenkohorte mit Erstdiagnose einer Sarkomerkrankung definiert und umfassend charakterisiert. Sie verschafft uns einen Überblick über die Behandlungsabläufe am Sarkomzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie über die Integration und Umsetzung von Qualitätsmerkmalen einer leitliniengerechten und hochwertigen Therapie mit besonderen Fokus auf die IT, welche als Werkzeug für interdisziplinären Austausch und Therapiemanagement dient.

Im Zeitraum 2015-2019 wurden durchschnittlich 62 Primärfälle pro Jahr am Sarkomzentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt. Vor Therapiebeginn wurden nahezu zwei Drittel in einer IT vorgestellt (53,7%, n=167 in der Sarkomkonferenz, 4,2%, n=13 in einer IT anderen Schwerpunkts). Dieser Anteil ist vergleichbar mit den dokumentierten Zahlen aus der deutschlandweiten PROSa-Studie sowie der französischen NETSARC-Studie[21,24]. 2018 erfüllten 2 von 7 der zu dieser Zeit zertifizierten Sarkomzentren die Forderung der DKG ≥95% der Patient:innen prätherapeutisch im IT vorzustellen. Im Median wurden 91% der Patient:innen prätherapeutisch an den zertifizierten Sarkomzentren in der IT präsentiert(32).

Postoperativ wurde der Großteil (89,4%, n=245) der Patient:innen, die eine Resektion erhielten, in der IT präsentiert. Hiermit erscheint der Zielwert der Deutschen Krebsgesellschaft von ≥95% in Reichweite. 2018 lag der Median der postoperativen Vorstellungen an den zertifizierten Sarkomzentren bereits bei 96%[34].

Bevor eine Therapieempfehlung durch die IT gegeben wurde, lag mit 96,8% (n=301) in nahezu allen Fällen eine histologische Diagnose vor, in 27,2% (n=82) der Fälle war dies jedoch nicht wie empfohlen durch eine bioptische Sicherung erfolgt, sondern durch die direkte Resektion des Tumors. Der Anteil von 81,0% R0-Resektionen bei Weichgewebesarkompatient:innen (Vgl. Zusatzmaterial Strönisch et al., 2024, Tabelle 1[33]) bzw. 84,2% bei Patient:innen mit Knochen-/Knorpeltumoren nähert sich der durch die DKG vorgegebenen Plausibilitätsgrenze von 80% für R0-Resektionen und liegt in dieser Kategorie gleichauf mit einem medianen Anteil von 76% Resektionen mit R0-Status an zertifizierten Zentren in 2018[33,34]. 25,5% der Patient:innen mit lokalisierten Weichgewebesarkom erhielten eine neoadjuvante Therapie und 43,9% eine neo- bzw. adjuvante

Radiotherapie, wobei in dieser Betrachtung der Daten zwischen lokal fortgeschrittenen bzw. Hochrisikokonstellationen nicht unterschieden wird (Vgl. Zusatzmaterial Strönisch et al., 2024, Tabelle 1[33]).

Unter Beachtung, dass die Patient:innenkohorte zwischen 2015 und Beginn 2020 am Sarkomzentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurde und das Zertifizierungsprogramm der DKG erst seit 2018 besteht[23], ist festzustellen, dass bereits einige Qualitätsmerkmale in der Sarkombehandlung in einem nicht unerheblichen Umfang umgesetzt wurden: Hierunter fallen in dieser Untersuchung die Durchführung einer adäquaten Diagnostik vor Therapiebeginn, Einbindung der IT in den Behandlungsablauf, wie auch die Anwendung interdisziplinärer Therapiekonzepte, wenn auch die Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft noch nicht erfüllt wurden. Dies wurde durch intensive Umstrukturierungen und strenge Einführung der geforderten Qualitätsstandards adressiert. Seit 2020 ist das interdisziplinäre Sarkomzentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin ein durch die DKG zertifiziertes Zentrum. Die Untersuchung dieser Patient:innenkohorte bildet also das Sarkomzentrum in einem Zeitraum eines fokussierten Entwicklungsprozesses dar, in welchem Strukturen für eine qualitativ hochwertige Sarkombehandlung geschaffen wurden. Seit Gründung des Zertifizierungsprogramm 2018 ist die Anzahl an zertifizierten Sarkomzentren in Deutschland auf 18 angewachsen und die vorgegebenen Qualitätsindikatoren sind zunehmend umgesetzt worden[34,35]. Ein weiterer wichtiger Schritt war die Veröffentlichung der ersten deutschen S3-Leitlinie im Jahre 2021 als Ergebnis eines strukturierten Qualitätsprozesses[1].

Die Zentralisierung der Behandlung und der damit einhergehenden Ansammlung des Wissens in „Expert:innenzentren“ ist ein bereits seit einiger Zeit etabliertes grundlegendes Prinzip in der Sarkomtherapie. Dieses initial intuitive Vorgehen wird zunehmend durch klinische Arbeiten belegt und wurde in einer durch uns entsprechend der PRISMA-Leitlinien durchgeführten systematischen Literaturrecherche zur Zentralisierung der Behandlung von Sarkompatient:innen sowie interdisziplinären Zusammenarbeit zusammengefasst: Durch die Behandlung an Expert:innenzentren profitieren die Patient:innen von einem längeren Gesamtüberleben und einer niedrigeren Rezidivrate sowie einem besseren postoperativeren Outcome, sowie einer höheren R0-Resektionsrate und weniger häufigen Notwendigkeit einer Nachresektion. Auch die Diagnostik von der Bildgebung, über die histologische Sicherung bis zu histopathologischen Befunden verläuft optimiert und in einem höheren Maße leitliniengerecht[18]. Zudem besteht an Expert:innenzentren

häufig Zugang zu einer IT und ein höherer Anteil an Patient:innen, deren Fälle dort besprochen werden[18,24,36].
Prognostische Faktoren wie der Performance-Status und die Komorbiditätslast, gemessen anhand ECOG beziehungsweise CCI, die Lokalisation, das histologische Grading wie auch der postoperative Resektionsstatus werden auch durch diese Arbeit in ihrem bedeutenden Einfluss auf das Patient:innen-Outcome bestätigt. Neben bekannten Risiko- und prognostischen Faktoren, konnte der Stellenwert der interdisziplinären Vorgehensweise in der Sarkomtherapie verdeutlicht werden[33]. Die Adhärenz zu den Empfehlungen der IT konnte als unabhängiger prognostischer Faktor in der größten Unterkohorte der Patient:innen mit lokalisierten Weichgewebesarkomen identifiziert werden: Die vollständige Umsetzung der Therapieempfehlungen war mit einem Überlebensvorteil und einer Reduktion des Progress- und Mortalitätsrisiko assoziiert. Ein Trend hierzu war auch bei den Patient:innen mit metastasierten Weichgewebesarkom zu erkennen. Im Speziellen fiel eine besonders vulnerable Patient:innengruppe innerhalb der Weichgewebesarkome auf, die aufgrund eines fulminanten Krankheitsverlaufs die Therapieempfehlungen der IT nicht befolgen konnte[33].
Zwei Drittel der Patient:innen mit lokalisiertem Tumorstadium setzten die Therapieempfehlungen der IT vollständig um, im metastasierten Tumorstadium waren es 43,2%. Vergleichbare Daten liegen hier nur in geringem Maße vor: Hollunder et al. beschrieben in einer vergleichbaren Kohorte von Sarkompatient:innen einen Anteil von 59,1% und 14,4%, der die Therapieempfehlungen der IT komplett beziehungsweise teilweise umsetzte[37]. Kreyer et al. erfassten eine vollständige Therapieadhärenz von 77% in einer Kohorte von Ewing-Sarkompatient:innen[38]. Bei Untersuchung der IT mit dem Fokus auf andere Entitäten zeigte sich ein kongruentes Bild: In einer Studie der Universität Leipzig zur IT mit Fokus auf gastrointestinale Tumoren waren 64% der Patient:innen vollständig adhärent zu den Empfehlungen der IT. Zudem wurde die Adhärenz nach Unterscheidung der TM betrachtet. Bei Empfehlung zu chirurgischem Vorgehen lag die Adhärenz bei 86%, bei Empfehlung zur Chemotherapie lediglich bei 54%[39]. Eine weitere Studie von Rangabashyam et al. zu Patient:innen mit Kopf-Hals-Tumoren dokumentierte eine Adhärenz von 78% zu den Empfehlungen der IT. Zudem war -vergleichbar zu den Ergebnissen dieser Arbeit- die Therapieadhärenz mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert[40].
Zusammenfassend ist der Anteil der Patient:innen in dieser Arbeit, die die Empfehlungen

der IT umsetzten, in vergleichbarer Höhe wie in Vorarbeiten. Unter Betrachtung der Adhärenz zu den Empfehlungen der IT als prognostischem Faktor liegt nach unserer Kenntnis keine Analyse in vergleichbarer Größe zu Sarkomen vor (Vgl. Diskussion[33]).

4.2 Limitationen

Die vorliegende Arbeit bietet detaillierte Daten zu einer großen Kohorte an Sarkompatient:innen an einem spezialisierten Sarkomzentrum. In die Datenerhebung und Analyse wurden umfassende klinische Parameter zu Diagnostik, Behandlung und Patient:innen-Outcome der seltenen Sarkomerkrankungen einbezogen. Insbesondere liegen uns bis dato nur wenige detaillierte Daten zur IT in der Behandlung von Sarkompatient:innen vor. Allerdings sind einige Limitationen zu berücksichtigen: Zentral ist hierbei die retrospektive Form der Datenerhebung, welche stets mit Einschränkungen insbesondere beim Nachweis von Kausalitäten sowie möglichen Verzerrungen verbunden ist. Zudem waren retrospektiv Teile des Datensatzes nicht mehr vollständig zu erheben. Auch war teils eine kurze Beobachtungszeit bei frühzeitigem Kontaktverlust zu manchen Patient:innen zu verzeichnen. Ein weiterer Nachteil besteht in der heterogenen Patient:innengruppe. Aufgrund des sehr unterschiedlichen klinischen Verhaltens von Sarkomen, werden häufig individuelle Therapiekonzepte angewandt, wodurch eine Vereinheitlichung sowie der Versuch der Quantifizierung erschwert wird und diese fehleranfällig macht[33]. Im Weiteren waren die Untergruppen zum Teil sehr klein, wobei hier insbesondere die Tumore der Ewing-Sarkom-Familie deutlich unterrepräsentiert sind. Hinsichtlich der Qualitätsmerkmale in der Sarkomtherapie ist zu beachten, dass einige dieser Merkmale wie die Beteiligung von Patient:innen an Studien sowie die Miteinbeziehung von Psychoonkologie und Sozialdienst nicht untersucht wurden. In die Datenerhebung zur Überlebenszeitanalyse wurde zudem der wichtige prognostische Faktor der Tumorgröße nicht aufgenommen. Darüber hinaus wurde nicht zwischen dem individuellen Risikoprofil der Patient:innen unterschieden, was sich primär durch die kleinen Gruppengrößen begründen lässt[33]. Die teils kleine Gruppengröße sowie eine geringe Ereignisdichte führte dazu, dass zum einen die univariate Überlebenszeitanalyse nicht durchführbar war, zum anderen in der multivariaten Überlebenszeitanalyse der Weichgewebesarkome nicht alle Faktoren einbezogen werden konnten[33]. Dies schränkt die Aussagekraft der Überlebenszeitanalyse ein und führt gerade bei den kleineren Untergruppen zu einer rein deskriptiven Darstellung der Überlebenszeit.

4.3 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Diese Arbeit reiht sich in Vorarbeiten ein, welche die allgemeine Bewegung zur Zentralisierung und interdisziplinären Zusammenarbeit in der Sarkombehandlung unterstützen. Neben etablierten prognostischen Faktoren wird der Wert des interdisziplinären Austauschs und der IT als dessen Instrument für ein positiveres Outcome von Sarkompatient:innen bestätigt[33]. An dem bereits von Eichler et al. berichteten Trend vom zunehmenden Gebrauch der IT bei Behandlung von Sarkompatient:innen in Deutschland sollte daher angeknüpft werden[24]. Den Zugang zu einer auf Sarkome spezialisierten IT zu erleichtern stellt hier sicherlich eine Verbesserungsoption dar. Lediglich 58,4% der Teilnehmer:innen der PROsa-Studie gaben hier eine Verfügbarkeit einer auf Sarkome spezialisierten IT an[25].

Darüber hinaus stellt diese aus Eigeninitiative durchgeführte Arbeit eine von externen Prozessen unabhängige, interne Qualitätskontrolle des interdisziplinären Sarkomzentrums der Charité-Universitätsmedizin Berlin dar: Die Notwendigkeit zur weiteren Verbesserung besteht vor allem in der konsequenten prätherapeutischen Vorstellung der Patient:innen in der IT sowie der Evaluation der angemessenen histologischen Sicherung zur Diagnosestellung. Die Ergebnisse zeigen aber auch, das Sarkompatient:innen des Zentrums von dem interdisziplinären Management profitieren. Dies bestärkt die weitere Optimierung eines kontinuierlichen interdisziplinären Managements von Beginn der Diagnostik bis zum Abschluss der Therapie und erfordert, das Bewusstsein in der Ärzteschaft für die potentielle Diagnose eines Sarkoms und dessen leitliniengerechte Behandlung zu schärfen. Leider liegen vergleichbare Daten zu Sarkomen noch nicht vor, es konnte jedoch gezeigt werden, dass durch die Behandlung an DKG-zertifizierten Zentren ein Überlebensvorteil bei Patient:innen mit Kolon-, Rektum als auch Pankreaskarzinomen besteht[41,42]. Eine Auswertung, ob von vergleichbaren Erfolgen durch das jüngere Zertifizierungsprogramm für Sarkome berichtet werden kann, ist noch ausstehend, wäre jedoch aufgrund der potentiellen Kohortengröße sowie des multizentrischen Formats von großem Interesse.

Diese Arbeit stellt die erste systematische und differenzierte Analyse über die Adhärenz zu den Empfehlungen der IT dar. Im Vergleich zu anderen Entitäten mag diese Kohorte von 311 Patient:innen klein erscheinen, im Bereich der seltenen Sarkome ist diese jedoch als groß zu bezeichnen. Auch unter dem Bewusstsein der Kohortengröße und den

Schwierigkeiten einer retrospektiven Datenerhebung, werden durch diese Arbeit die Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit in der Behandlung von Sarkompatient:innen deutlich erkennbar und umfangreich dargestellt. Darüber hinaus wird die uns bewusste Notwendigkeit unterstrichen, dass für eine stetige, evidenzbasierte Weiterentwicklung der Sarkomtherapie aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen, alle verfügbaren Daten strukturiert und nach Möglichkeit in multizentrischer und prospektiver Form erhoben werden sollten.

Bisher gibt es in Deutschland kein einheitliches Sarkomregister. Mit dem Interdisziplinären Deutschen Sarkomregister (GISAR) wurde 2018 der Versuch unternommen, ein solches Register aufzubauen[43]. Bisher wird dieses jedoch nicht flächendeckend angewandt. Zeissig et al. diskutierten kürzlich die Probleme einer lückenhaften Datenerhebung in den bestehenden Registern sowie die unzureichende Abbildung der Heterogenität von Sarkomen sowie ihrer Therapie[44]. Dieser Umstand soll zukünftig durch die Vereinheitlichung der nationalen Krebsregisterdaten adressiert werden[44]. Unter anderem werden die IT und deren Therapieempfehlung Teil der Datenerhebung[44] und auch hier können wir einen zunehmenden Fokus auf die Bedeutung des interdisziplinären Therapiemanagements beobachten. Durch prospektive, multizentrische Datenbanken werden wir nicht nur das allgemeine Verständnis von Sarkomen, sondern auch die Evidenz für das initial intuitive interdisziplinäre Vorgehen in der Sarkomtherapie erweitern können.

5 Schlussfolgerungen

In der Behandlung von Sarkompatient:innen hat sich das interdisziplinäre Handeln als grundlegendes therapeutisches Konzept bewährt. Arbeiten der letzten Jahre haben dieses intuitive Vorgehen zunehmend mit Evidenz untermauert[17,18]. Auch die vorliegende Arbeit bestätigt den Wert des interdisziplinären Austauschs und Therapiemanagements für eine erfolgreiche Sarkombehandlung. Darüber hinaus wird unser Wissen über den Gebrauch der IT als zentrales Instrument des interdisziplinären Handelns und dessen Auswirkungen auf das Outcome und den Verlauf von Sarkompatient:innen erweitert. Letztendlich unterstreicht dies die Notwendigkeit, nicht nur intern eine leitliniengerechte Diagnostik und Behandlung zu gewährleisten, sondern auch das Bewusstsein und Wissen für eine optimale Sarkombehandlung außerhalb der Expertise eines spezialisierten Sarkomzentrums zu fördern. Die Relevanz einer prospektiven Datenerhebung und der Aufbau von multizentrischen Datenbanken und Registern steht im Vordergrund, um eine bestmögliche und zunehmend personalisierte Behandlung zu ermöglichen. Durch eine systematische Erfassung und Auswertung großer Datenmengen könnten potentielle neue Biomarker identifiziert werden und die Evidenz für das interdisziplinäre Vorgehen in der Sarkomtherapie weiter ausgebaut werden. Dies könnte in der Zukunft eine präzisere Prognoseeinschätzung sowie eine frühzeitige Identifizierung besonders vulnerabler Patient:innengruppen erleichtern.

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion Version 1.0. Leitlinienprogramm Onkologie. 2021;(Langversion 1.0):253.

2. Gronchi A, Miah AB, Tos APD, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, Álava ED, Muro XGD, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Cesne AL, Grange FL, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Hall KS, Trama A, Unk M, Sande MAJ van de, Graaf WTA van der, Houdt WJ van, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol [Internet]. 2021 Jul 22 [cited 2021 Aug 23];0(0). Available from: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02184-0/abstract

3. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, de Álava E, Dei Tos AP, Garcia del Muro X, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Gaspar N, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Gronchi A, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, López Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Miah AB, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Ladenstein R, Casali PG, Stacchiotti S. Bone sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS–ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Jan 22];32(12):1520–36. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421042800

4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Soft tissue and bone tumours. 5th Edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (WHO); 2020. (WHO classification of tumors series; vol. 3).

5. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, Casali PG, RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. Eur J Cancer. 2013 Feb;49(3):684–95.

6. Rubino C, Shamsaldin A, Lê MG, Labbé M, Guinebretière JM, Chavaudra J, Vathaire F de. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2005 Feb [cited 2022 Jan

26];89(3):277–88. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s10549-004-2472-8

7. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: A cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. International Journal of Cancer [Internet]. 2006 [cited 2022 Jan 26];118(4):1017–21. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.21456

8. Jenkinson HC, Winter DL, Marsden HB, Stovall MA, Stevens MCG, Stiller CA, Hawkins MM. A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain. Br J Cancer [Internet]. 2007 Aug 28 [cited 2022 Jan 26];97(5):695–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360363/

9. Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon MG, Hardiman C, Vassal G, Campbell S, Panis X, Daly-Schveitzer N, Lagrange JL, Zucker JM, Chavaudra J, Hartman O, de Vathaire F. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. International Journal of Cancer [Internet]. 2004 [cited 2022 Jan 26];110(1):87–93. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.20002

10. Hoppin JA, Tolbert PE, Flanders WD, Zhang RH, Daniels DS, Ragsdale BD, Brann EA. Occupational Risk Factors for Sarcoma Subtypes. Epidemiology [Internet]. 1999 May [cited 2022 Jan 26];10(3):300–6. Available from: https://journals.lww.com/epidem/Abstract/1999/05000/Occupational_Risk_Factors_for_Sarcoma_Subtypes.19.aspx

11. Lahat G, Tuvin D, Wei C, Anaya DA, Bekele BN, Lazar AJ, Pisters PW, Lev D, Pollock RE. New Perspectives for Staging and Prognosis in Soft Tissue Sarcoma. Ann Surg Oncol [Internet]. 2008 Jun 3 [cited 2022 Mar 20];15(10):2739. Available from: https://doi.org/10.1245/s10434-008-9970-6

12. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. J Clin Oncol. 1996 May;14(5):1679–89.

13. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, Anderson H, Blomqvist C, Berlin O, Gustafson P, Saeter G, Wallöe A. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. Eur J Cancer. 2000 Apr;36(6):710–6.

14. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, Gorlick R, Janeway KA, Ingleby FC, Anninga J, Antal I, Arndt C, Brown KLB, Butterfass-Bahloul T, Calaminus G, Capra M, Dhooge C, Eriksson M, Flanagan AM, Friedel G, Gebhardt MC, Gelderblom H, Goldsby R, Grier HE, Grimer R, Hawkins DS, Hecker-Nolting S, Sundby Hall K, Isakoff MS, Jovic G, Kühne T, Kager L, von Kalle T, Kabickova E, Lang S, Lau CC, Leavey PJ, Lessnick SL, Mascarenhas L, Mayer-Steinacker R, Meyers PA, Nagarajan R, Randall RL, Reichardt P, Renard M, Rechnitzer C, Schwartz CL, Strauss S, Teot L, Timmermann B, Sydes MR, Marina N. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in

the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. Eur J Cancer [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Feb 2];109:36–50. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506906/

15. Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's Sarcoma. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2022 Jan 30]; Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2028910

16. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Miah AB, Mir O, Montemurro M, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss SJ, Hall KS, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Gronchi A, Stacchiotti S. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 Jan 29];33(1):20–33. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342104480X

17. Martín Broto J. Advancing towards Better Cooperation for Better Sarcoma Prognoses. OCL [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 23];95(1):5–10. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/494860

18. Strönisch A, Märdian S, Flörcken A. Centralized and Interdisciplinary Therapy Management in the Treatment of Sarcomas. Life [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Apr 11];13(4):979. Available from: https://www.mdpi.com/2075-1729/13/4/979

19. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, Tukiainen E, Virolainen M, Virkkunen P, Asko-Seljavaara S, Björkenheim JM, Elomaa I. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. Eur J Cancer [Internet]. 1996 Feb [cited 2022 Jan 23];32(2):269–73. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/095980499500520X

20. Blay JY, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, Mir O, Adam J, Chevreau C, Bonvalot S, Rios M, Kerbrat P, Cupissol D, Anract P, Gouin F, Kurtz JE, Lebbe C, Isambert N, Bertucci F, Toumonde M, Thyss A, Piperno-Neumann S, Dubray-Longeras P, Meeus P, Ducimetière F, Giraud A, Coindre JM, Ray-Coquard I, Italiano A, Cesne AL. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. Ann Oncol [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Aug 23];28(11):2852–9. Available from: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34604-6/abstract

21. Blay JY, Penel N, Gouin F, Cesne AL, Toulmonde M. Improving at a nationwide level the management of patients with sarcomas with an expert network. Ann Oncol [Internet]. 2022 Feb 24 [cited 2022 Mar 15];0(0). Available from: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00337-4/fulltext

22. OncoMap - Liste der zertifizierten Krebszentren [Internet]. [cited 2021 Jul 10]. Available from: https://oncomap.de/centers?selectedOrgan=Sarkome

23. Erhebungsbogen Sarkomzentren - Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft: Dokumente | DKG [Internet]. [cited 2021 Aug 23]. Available from: https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html

24. Eichler M, Andreou D, Golcher H, Hentschel L, Richter S, Hohenberger P, Kasper B, Pink D, Jakob J, Ashmawy H, Hettmer S, Tuchscherer A, Grube M, Heidt V, Jentsch C, Pablik J, Wardelmann E, Kreitner KF, Kneser U, Tonus C, Wimberger P, Schoffer O, Reichardt P, Wartenberg M, Eberlein-Gonska M, Bornhäuser M, Schmitt J, Schuler MK. Utilization of Interdisciplinary Tumor Boards for Sarcoma Care in Germany: Results from the PROSa Study. Oncol Res Treat. 2021 May;44(6):301–12.

25. Eichler M, Richter S, Hohenberger P, Kasper B, Andreou D, Heidt V, Bornhäuser M, Schmitt J, Schuler MK. Current State of Sarcoma Care in Germany: Results of an Online Survey of Physicians. ORT [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 26];42(11):589–98. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/502758

26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Mar 28];45(2):228–47. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804908008733

27. Kennzahlenbogen Sarkomzentren - Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft: Dokumente | DKG. [Internet]. [cited 2024 Feb 29]. Available from: https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html

28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. Journal of Chronic Diseases [Internet]. 1987 Jan [cited 2021 Oct 28];40(5):373–83. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021968187901718

29. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daurès JP, Pujol JL. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. Br J Cancer [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Oct 28];93(10):1098–105. Available from: https://www.nature.com/articles/6602836

30. CharlsonKomorbidittsindex.pdf [Internet]. [cited 2021 Oct 28]. Available from: https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/geriatrische-onkologie/CharlsonKomorbidittsindex.pdf

31. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec;5(6):649–55.

32. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. J Oncol [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct

28];2016:6186543. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811104/

33. Strönisch A, Rau D, Wittenberg S, Kaul D, Koulaxouzidis G, Öllinger R, von Laffert M, Jarosch A, Schäfer F, Keilholz U, Bullinger L, Märdian S, Striefler J, Flörcken A. Therapy adherence after interdisciplinary tumour board discussion is associated with improved outcome in soft tissue sarcoma: A Charité Comprehensive Cancer Centre analysis. International Journal of Cancer [Internet]. [cited 2024 Oct 17];n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.35201

34. Rückher J, Grießhammer E, Langer T, Wenzel G, Utzig M, Hohenberger P, Lindner LH, Jakob J, Wesselmann S. Quality Measurement for Soft Tissue Sarcomas in Germany: First Results of the Certified Sarcoma Centres. Oncol Res Treat. 2023;46(6):236–45.

35. Jahresbericht 2023 – Sarkomzentren – Deutsch 06.04.2023 [Internet]. Onkozert. [cited 2024 Jan 28]. Available from: https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2023/05/qualitaetsindikatoren_sarkome_2023-A1_230406.pdf?v=58786872

36. Goedhart LM, Leithner A, Jutte PC. Organization of Bone Sarcoma Care: A Cross-Sectional European Study. Orthop Surg. 2020 Aug;12(4):1030–5.

37. Hollunder S, Herrlinger U, Zipfel M, Schmolders J, Janzen V, Thiesler T, Güresir E, Schröck A, Far F, Pietsch T, Pantelis D, Thomas D, Vornholt S, Ernstmann N, Manser T, Neumann M, Funke B, Schmidt-Wolf IGH. Cross-sectional increase of adherence to multidisciplinary tumor board decisions. BMC Cancer [Internet]. 2018 Sep 29 [cited 2021 Sep 25];18:936. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6162965/

38. Kreyer J, Ranft A, Timmermann B, Juergens H, Jung S, Wiebe K, Boelling T, Schuck A, Vieth V, Streitbuerger A, Hardes J, Heinemann M, Dirksen U. Impact of the Interdisciplinary Tumor Board of the Cooperative Ewing Sarcoma Study Group on local therapy and overall survival of Ewing sarcoma patients after induction therapy. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 29];65(12):e27384. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pbc.27384

39. Krause A, Stocker G, Gockel I, Seehofer D, Hoffmeister A, Bläker H, Denecke T, Kluge R, Lordick F, Knödler M. Guideline adherence and implementation of tumor board therapy recommendations for patients with gastrointestinal cancer. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 10];149(3):1231–40. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9984328/

40. Rangabashyam MS, Lee SY, Tan SY, Mueller S, Sultana R, Ho J, Skanthakumar T, Tan NC, Tan HK, Soo KC, Iyer NG. Adherence of head and neck squamous cell carcinoma patients to tumor board recommendations. Cancer Med [Internet]. 2020 May 30 [cited 2023 Mar 10];9(14):5124–33. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367636/

41. Bierbaum V, Bobeth C, Roessler M, Gerken M, Tol KK van, Reissfelder C, Fürst A, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Klinkhammer-Schalke M, Schmitt J, Schoffer O.

Treatment in certified cancer centers is related to better survival in patients with colon and rectal cancer: evidence from a large German cohort study. World J Surg Oncol. 2024 Jan 6;22(1):11.

42. Roessler M, Schmitt J, Bobeth C, Gerken M, Kleihues-van Tol K, Reissfelder C, Rau BM, Distler M, Piso P, Günster C, Klinkhammer-Schalke M, Schoffer O, Bierbaum V. Is treatment in certified cancer centers related to better survival in patients with pancreatic cancer? Evidence from a large German cohort study. BMC Cancer [Internet]. 2022 Jun 7 [cited 2022 Oct 13];22:621. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9172168/

43. Homepage - - German Interdisciplinary Sarcoma Registry - Interdisziplinäres Deutsches Sarkomregister - Paul-Ehrlich-Institut [Internet]. [cited 2024 Nov 29]. Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0401-0500/0463.html

44. Zeissig SR, Emrich K, Reinwald F, Kasper B, Kleihues-van Tole K, Justenhoven C, Wardelmann E, Hohenberger P. Sarcoma Research with Cancer Registry Data: Data and Peculiarities of Germany in the Light of Other Countries. Oncol Res Treat. 2023;46(9):370–81.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annika Strönisch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle der interdisziplinären Tumorkonferenz in der Behandlung von Sarkompatient:innen/The Role of the Interdisciplinary Tumour Board in the Treatment of Sarcoma Patients" 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.og) 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

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Annika Strönisch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Annika Strönisch, Daniel Rau, Silvan Wittenberg, David Kaul, Georgios Koulaxouzidis, Robert Öllinger, Maximilian von Laffert, Armin Jarosch, Frederik Schäfer, Ulrich Keilholz, Lars Bullinger, Sven Märdian, Jana Striefler, Anne Flörcken, Therapy adherence after interdisciplinary tumour board discussion is associated with improved outcome in soft tissue sarcoma: A Charité Comprehensive Cancer Centre analysis, International Journal of Cancer, 2024

Beitrag im Einzelnen: Annika Strönisch ist alleinige Erstautorin der genannten Publikation. In Zusammenarbeit mit A.F. und J.S. hat Annika Strönisch das grundlegende Konzept ausgearbeitet und weiterentwickelt. Annika Strönisch übernahm unter Supervision von A.F. und J.S. die Erhebung, Verwaltung und Bereinigung der Daten. Die Konzeption der verwendeten Methodik, die Datenanalyse und vollständige statistische Auswertung wurden von Annika Strönisch unter Supervision von A.F. und J.S. erarbeitet und durchgeführt. Die in der statistischen Auswertung entstanden Resultate sind im schriftlichen Ergebnisteil, Tabelle 1-4 sowie ergänzendem Material Tabelle 1 und 2 beschrieben. Abbildung 1 und 2 sind ebenfalls von Annika Strönisch erstellt. Der Erstentwurf der Publikation wurde von Annika Strönisch geschrieben und gemeinsam mit A.F., J.S., L.B., S.M., D.R., G.K. überarbeitet. Die erneute Revision und Korrektur der Publikation erfolgte durch Annika Strönisch in Zusammenarbeiten mit den Koautor:innen A.F., J.S., L.B., S.M., D.R., G.K. S.W., D.K., R.Ö., M.L., A.J., F.S. und U.K..

_____

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

_____

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation

Received: 26 May 2024 | Revised: 28 July 2024 | Accepted: 20 August 2024
DOI: 10.1002/ijc.35201

IJC INTERNATIONAL JOURNAL of CANCER | UICC

RESEARCH ARTICLE
Cancer Therapy and Prevention

Therapy adherence after interdisciplinary tumour board discussion is associated with improved outcome in soft tissue sarcoma: A Charité Comprehensive Cancer Centre analysis

Annika Strönisch[1] | Daniel Rau[2] | Silvan Wittenberg[2] | David Kaul[3] | Georgios Koulaxouzidis[4] | Robert Öllinger[5] | Maximilian von Laffert[6] | Armin Jarosch[7] | Frederik Schäfer[8] | Ulrich Keilholz[9] | Lars Bullinger[1,10] | Sven Märdian[2,11] | Jana Striefler[1,12] | Anne Flörcken[1,10]

[1]Department of Hematology, Oncology, and Tumor Immunology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

[2]Centre for Musculoskeletal Surgery, Campus Virchow-Klinikum, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

[3]Department of Radiation Oncology, Campus Virchow-Klinikum, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

[4]Department of Plastic, Aesthetic and Reconstructive Surgery, Congregational Hospital Linz, Sisters of Mercy, Linz, Austria

[5]Department of Surgery, Campus Virchow-Klinikum, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

[6]Institute of Pathology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

[7]Institute of Pathology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

[8]Department of Radiology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

[9]Charité Comprehensive Cancer Centre, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

[10]German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Berlin, German Cancer Research Centre (DKFZ), Heidelberg, Germany

[11]Clinic of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, University of Rostock, Rostock, Germany

[12]Department of Internal Medicine II, Oncology/Hematology/BMT/Pneumology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Correspondence
Jana Striefler and Anne Flörcken, Department of Hematology, Oncology, and Tumor Immunology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany.
Email: anne.floercken@charite.de and j.striefler@uke.de

Abstract

Centralising soft tissue sarcoma (STS) treatment in expert centres and implementing comprehensive therapy concepts through interdisciplinary tumour boards (ITB) has led to significant treatment progress. However, our knowledge on the implementation of the ITB recommendations and its impact on patient outcome is limited. In this retrospective analysis, we examined a cohort of 222 adult patients (pts) with primary STS who were presented to the ITB of the Charité Comprehensive Cancer Centre between 2015 and 2020. In localised disease ($n = 188$), resection was recommended in 71% ($n = 134$) of pts. The treatment modalities chemotherapy with or without regional deep hyperthermia, and radiotherapy were recommended in 37% ($n = 69$), 26% ($n = 48$) and 52% ($n = 97$), respectively. Complex multidisciplinary concepts

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2024 The Author(s). *International Journal of Cancer* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of UICC.

were established in 29% ($n = 54$) including ≥3 treatment modalities. Only partial adherence, either by choice of patient or treating physician, was associated with a higher risk of both progression (HR 4.0 95%-CI 1.6–9.7 $p < .01$) and mortality (HR 5.3 95%-CI 1.7–16.4 $p < .01$). Pts inable to follow the ITB recommendations due to complications or rapid progression showed a high-risk profile with increased mortality and progression rates (HR 18.1 95%-CI 8.5–38.2 $p < .001$; HR 21.5 95%-CI 8.5–54.7 $p < .001$). To our knowledge, this represents the first German Comprehensive Cancer Centre analysis of therapy adherence in STS. It provides further real-world evidence that full adherence to ITB recommendations and the ability to adhere to them are of prognostic value for patient outcome and underlines the importance of interdisciplinary decision-making and treatment planning for STS patients.

KEYWORDS

interdisciplinary tumour board, soft tissue sarcoma, therapy adherence

What's New?

Centralising treatment within expert centres and implementing interdisciplinary tumour boards have led to significant progress in treating soft tissue sarcoma. However, knowledge on the implementation of the board recommendations remains limited. In this retrospective analysis, about a third of the 222 cases presented to the board of the Charité Comprehensive Cancer Centre over 5 years were recommended a complex multidisciplinary treatment approach. Partial adherence was associated with a higher risk of both progression and mortality. The study provides further real-world evidence of the importance of interdisciplinary decision-making and treatment planning in soft tissue sarcoma.

1 | INTRODUCTION

Soft tissue sarcomas (STS) represent a heterogeneous disease group subdivided into about 70 further subtypes based on their histological and molecular characteristics. Representing 1% of all tumour diseases in adults, sarcomas are not only rare, but also very diverse in their clinical presentation.[1,2]

The tumour characteristics essentially determine the prognosis: The more cranial the localisation and the larger the primary tumour, the higher the associated risk of recurrence and morbidity. Additionally, the histological subtype and grading influence the prognosis particularly. High-grade sarcomas implicate a significantly higher risk of mortality and recurrence than low-grade sarcomas.[3–6] Patient characteristics, such as older age or the prevalence of concomitant diseases, are also associated with a higher mortality risk or lower tumour-specific survival.[4,5,7,8] Of particular prognostic importance is the surgical procedure and the postoperative resection status. A successful R0-resection (tumour-free resection margins) leads to a lower risk of local recurrence and better overall survival (OS).[3,5,6]

The last decades have shown that sarcoma patients benefit from treatment in specialised centres, providing close cooperation between all involved disciplines encompassing surgery, hemato-oncology, pathology, radiology and radiation oncology.[3,9] Thus, at first suspicion of a STS, it is strongly recommended to continue diagnostic work-up and treatment at a specialised sarcoma centre. Multidisciplinary discussion has been a central approach to adequate diagnostic methods, therapy planning and implementation.[3,9] Depending on the clinical context, complex treatment plans, including multiple therapeutic modalities such as surgery, standalone chemotherapy or combined with regional deep hyperthermia treatment (RHT) and radiotherapy, are indicated for optimal patient care.[3,9]

An essential tool for structured therapy coordination is the interdisciplinary tumour board (ITB). It is considered a reliable quality indicator for optimised and guideline-based sarcoma therapy,[3,9] for which patients should be presented in an ITB before initiating therapy.[3,9,10] Early investigations from the 1990s have already demonstrated an improvement in progression-free and OS through the formation of expert groups and pre-therapeutic interdisciplinary discussion.[11,12] The French network for sarcomas (NetSarc) endorsed these observations more recently. Including 12,528 patients diagnosed with STS between 2010 and 2014, NetSarc investigated the impact of ITB presentation before or after initiation of primary therapy. A pre-therapeutic ITB presentation was associated with improved guideline adherence.

Additionally, longer recurrence-free survival and tumour-free resection margins were more frequently achieved compared to post-therapeutic ITB presentation only.[13] Since the start of the NetSarc data collection in 2010, the proportion of patients presented pre-therapeutically to an ITB has significantly increased. Furthermore, a higher proportion of patients obtained guideline adherent diagnostics

and therapy programs.[14] Mainly based on this work, the ITB has become an essential part of treatment planning in STS patients.[3,9]

While the benefit of an ITB is generally recognised, little is known about the adherence to the ITB therapy recommendations and whether their implementation is linked to the patient outcome. We investigated this issue by means of a monocentric, retrospective study of patients with a primary diagnosis of sarcoma, who were presented to the sarcoma ITB of the Charité Comprehensive Cancer Centre.

2 | METHODS

This single-centre retrospective analysis included patients with a first diagnosis of STS between January 2015 and January 2020, who were presented to our sarcoma ITB at the Charité Sarcoma Centre, a part of the Charité Comprehensive Cancer Centre (CCCC) that participates in the certification program of the German Cancer Society.[10]

To identify suitable patients, a systemic database search was carried out in the internal cancer data registry by using the Gießen Tumour Documentation System (GTDS), a well-established tool for tumour documentation.[15] Patients were included according to the following criteria: Histological diagnosis of a soft tissue tumour in conformity to the specifications by the German Cancer Society[16] (excluding desmoid tumours), presentation as a primary case, at least one presentation in the in-house sarcoma ITB and no less than one therapy recommendation by an ITB.

The following data were extracted from the patient files for analysis: age, gender, histological subtype and grading, tumour stage at initial diagnosis, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG),[17] presentation to the ITB and its therapy recommendations, data on the performed therapy, resection status and course of disease. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was calculated based on the documented concomitant diseases.[18] The study's primary endpoints were disease-specific overall survival (DOS) and progression-free survival (PFS). If the patients did not continue their treatment or follow-up at the Charité, primary care doctors were contacted to complete data on follow-up and outcome.

Therapy recommendations comprised the treatment modalities (TM) of tumour resection, chemotherapy with or without RHT, radiotherapy and follow-up care. Therapy adherence to the ITB recommendations was divided into the categories 'complete implementation of the therapy recommendation', 'partial implementation of one TM' and 'omission of at least one TM'. A TM was considered 'partially implemented' if, for example, the planned radiation dose was not achieved or the intended chemotherapy regimen was not completed. Tumour resection could only be classified as 'complete' or 'omitted'. If the recommended TM could not be carried out (for instance, due to rapid disease progression), the patient was assigned to the category 'inability of therapy adherence', as in this case a potential impact of the ITB cannot be assessed.

Statistical data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) and R (RStudio 2021.09.2). After descriptive analysis, *t*-tests and Mann–Whitney-U-tests were applied for metric variables, and chi-square (χ^2) or Fisher's exact test was applied for categorical variables if appropriate. DOS and PFS were calculated for survival time analyses. As the therapeutic approach differs substantially for localised and metastatic tumour stages, these groups were analysed separately. The log-rank test was used for univariate survival time analysis and Cox regression to calculate the Hazard ratio (HR). A Cox regression with a time-dependent covariate was performed for multivariate survival time analysis on patients with localised disease. Therapy adherence was considered a time-dependent variable. Due to a low event count, a limited number of variables were selected for the multivariate survival time analysis based on data completeness and clinical value. A statistically significant result was assumed at a significance level of $\alpha = 0.05$.

For better readability, the percentages in the text are stated in integers.

3 | RESULTS

3.1 | Patient characteristics

A cohort of 222 patients with initial diagnosis between January 2015 and January 2020 was identified. Of these, 47% ($n = 104$) were female and 53% ($n = 118$) male. The median age at first diagnosis was 59.6 years (range 20.7–95.9 years). The majority of patients (85%, $n = 188$) had a localised tumour, 15% ($n = 33$) already showed metastases at first diagnosis. While 21% ($n = 47$) of patients presented with low-grade, 69% ($n = 152$) had high-grade sarcoma (note in 10%, $n = 23$, tumour grade was unknown). The primary lesion was mainly localised ($n = 116$) on the extremities (52%), in 38% ($n = 85$) on the trunk, and 10% ($n = 21$) on the head and neck region. The largest histological subgroup was represented by liposarcomas (29%, $n = 64$), followed by undifferentiated pleomorphic sarcomas (17%, $n = 37$) and myxofibrosarcomas (16%, $n = 35$) (cf. Table 1). The performance status was generally considered good: 57% ($n = 126$) presented with an ECOG of 0 and 9% ($n = 20$) with an ECOG of 1. Furthermore, no relevant comorbidities were documented for 61% ($n = 136$) of the patients, resulting in a CCI of 2. A proportion of 38% ($n = 85$) of patients presented relevant other comorbidities resulting in a CCI >2 (cf. Table 1).

3.2 | Interdisciplinary tumour board

37% ($n = 82$) of patients were presented once during first-line therapy, whereas 36% ($n = 80$) were discussed twice, and 27% ($n = 60$) ≥ three times in the ITB to re-evaluate the treatment plan (e.g., postoperative presentation in the ITB). Prior to ITB discussion, 100% ($n = 222$) of patients had received imaging and 69% ($n = 153$) had histological confirmation by biopsy. 79% ($n = 175$) received a treatment recommendation from the ITB within 30 days of histological diagnosis. In 21% ($n = 47$), 30 days were exceeded.

TABLE 1 Patient characteristics.

Variable	$n = 222$	Sorted by gender	
		Female, $n = 104$	Male, $n = 118$
Sex			
Female	104 (46.8%)		
Male	118 (53.2%)		
Age at diagnosis (years)			
Median	59.6	53.8	60.8
Range	20.7–95.9	20.6–95.9	23.2–88.7
Standard deviation	16.7	17.1	16.4
Stage at diagnosis			
Localised	188 (84.7%)	92 (88.5%)	96 (81.4%)
Metastasised	33 (14.9%)	12 (11.5%)	21 (17.8%)
Unknown	1 (0.5%)	–	1 (0.8%)
ECOG			
0	126 (56.8%)	69 (66.3%)	57 (48.3%)
1	20 (9.0%)	7 (6.7%)	13 (11.0%)
2	7 (3.2%)	2 (1.9%)	5 (4.2%)
3	2 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)
Unknown	67 (30.2%)	25 (24.0%)	42 (35.6%)
Mean	0.3	0.2	0.3
Range	0–3	0–3	0–3
Standard deviation	0.6	0.5	0.7
Charlson Comorbidity Index			
2	136 (61.3%)	74 (71.2%)	62 (52.5%)
>2	85 (38.2%)	30 (28.8%)	55 (46.6%)
Unknown	1 (0.5%)	–	1 (0.8%)
Mean	3.5	3.1	3.8
Range	2–11	2–10	2–11
Standard deviation	2.4	2.1	2.6
Localisation			
Extremities	116 (52.3%)	49 (47.1%)	67 (56.8%)
Trunk	85 (38.3%)	47 (45.2%)	38 (32.2%)
Head/neck	21 (9.5%)	8 (7.7%)	13 (11.0%)
Histologic grading			
Low grade	47 (21.2%)	17 (16.3%)	30 (25.4%)
High grade	152 (68.5%)	78 (75.0%)	74 (62.7%)
Unknown	23 (10.4%)	9 (8.7%)	14 (11.9%)
Histologic subtypes		–	–
Liposarcoma	64 (28.8%)		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	37 (16.7%)		
Myxofibrosarcoma	35 (15.8%)		
Leiomyosarcoma	21 (9.5%)		
Angiosarcoma	12 (5.4%)		
Undifferentiated spindle-cell sarcoma	8 (3.6%)		
Synovial sarcoma	7 (3.2%)		
Alveolar soft part sarcoma	2 (0.9%)		
Epithelioid sarcoma	5 (2.3%)		

TABLE 1 (Continued)

Variable	$n = 222$	Sorted by gender	
		Female, $n = 104$	Male, $n = 118$
Clear cell sarcoma	2 (0.9%)		
Undifferentiated/unclassified sarcoma	6 (2.7%)		
Undifferentiated round cell sarcoma	1 (0.5%)		
Rhabdomyosarcoma	1 (0.5%)		
Malignant tenosynovial giant cell tumour	1 (0.5%)		
Malignant peripheral nerve sheath tumour	2 (0.9%)		
Dermatofibrosarcoma protuberans	5 (2.3%)		
Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma	3 (1.4%)		
Solitary fibrous tumour	2 (0.9%)		
Fibrosarcoma	2 (0.9%)		
Hemangioendothelioma	3 (1.4%)		
Endometrial stromal sarcoma	1 (0.5%)		
Uterine leiomyosarcoma	2 (0.9%)		

Treatment had already been started in 44% ($n = 97$) of patients before a recommendation was given. 37% ($n = 83$) of patients had already undergone resection, and 6% ($n = 14$) had started chemotherapy. The indication for resection was based in 46% ($n = 38$) of the 83 cases on a suspected benign or low-grade neoplasia, in 15% ($n = 12$) on the suspicion of a malignancy other than a sarcoma and in 16% ($n = 13$) on an emergency situation. In 21% ($n = 17$) the reason is unknown.

In 43% ($n = 6$) of the 14 patients who had already started chemotherapy, therapy had been initiated by an external oncologist. In 57% ($n = 8$) the reason was not documented.

3.3 | Therapy recommendation by the ITB

3.3.1 | Localised tumour stage

Curative treatment was intended in the majority (96%, $n = 181$) of the 188 patients with localised disease. A palliative concept was pursued in 4% ($n = 7$). In 71% ($n = 134$) of patients, the ITB recommended a tumour resection: 38% ($n = 72$) of them as primary resection and 33% ($n = 62$) after neoadjuvant therapy. No surgery was recommended in 29% ($n = 54$), because in 91% ($n = 49$) of these patients, surgery had already taken place before ITB evaluation and a re-resection was not indicated. Therefore, in only 9% ($n = 5$) of these 54 cases, surgical removal was not initially recommended in favour of a palliative approach.

Chemotherapy was proposed for 37% ($n = 69$) of patients ($n = 188$). In 28% ($n = 53$) of the cases, chemotherapy was advised as neoadjuvant, in 5% ($n = 9$) as adjuvant, and rarely (2%, $n = 3$) as a combination of both neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. Palliative intended chemotherapy was indicated in 2% ($n = 4$).

Of these 188 patients, 26% ($n = 48$) were eligible for regional deep hyperthermia (RHT). According to the recommendation, RHT was advised neoadjuvantly in 24% ($n = 45$) and adjuvantly in 2% ($n = 3$) of patients.

The ITB indicated radiotherapy in 52% ($n = 97$) of patients, of whom 50% ($n = 94$) received it adjuvantly, 1% ($n = 2$) neoadjuvantly, and one patient as a palliative procedure. In 48% ($n = 91$) of patients, additional radiation was not considered necessary. Within the radiation group, 88% ($n = 85$) had a high-grade sarcoma. A low-grade sarcoma was present in the non-radiation group in 48% ($n = 44$).

A multimodal approach combining at least three available TMs mentioned above was recommended in 29% ($n = 54$) of patients. In 31% ($n = 59$), only one TM was recommended.

In 14% ($n = 27$) of patients only a recommendation for follow-up was made, as 26 patients had already received a resection without prior ITB recommendation. With 77% ($n = 20$), the majority had a low-grade sarcoma and in 69% ($n = 18$) an R0-status had been achieved by the initial resection. One patient was not eligible for therapy due to severe comorbidities and therefore received the recommendation follow-up meaning best supportive care (cf. Figure 1A–D).

3.3.2 | Metastasised tumour stage

In individuals with metastatic disease ($n = 33$), a potentially curative therapy concept was pursued in 30% ($n = 10$). The remaining patients (70%, $n = 23$) were treated with palliative intent. Systemic chemotherapy was the predominant TM and indicated in 91% ($n = 30$) of patients. 67% ($n = 22$) received a recommendation for chemotherapy in a palliative, 24% ($n = 8$) in a curative intent. In the case of curative intent, the ITB recommended systemic chemotherapy to be administered neoadjuvantly in 12% ($n = 4$), adjuvantly in 9% ($n = 3$) and both neoadjuvantly and adjuvantly in 3% ($n = 1$). Additional 12% ($n = 4$) of

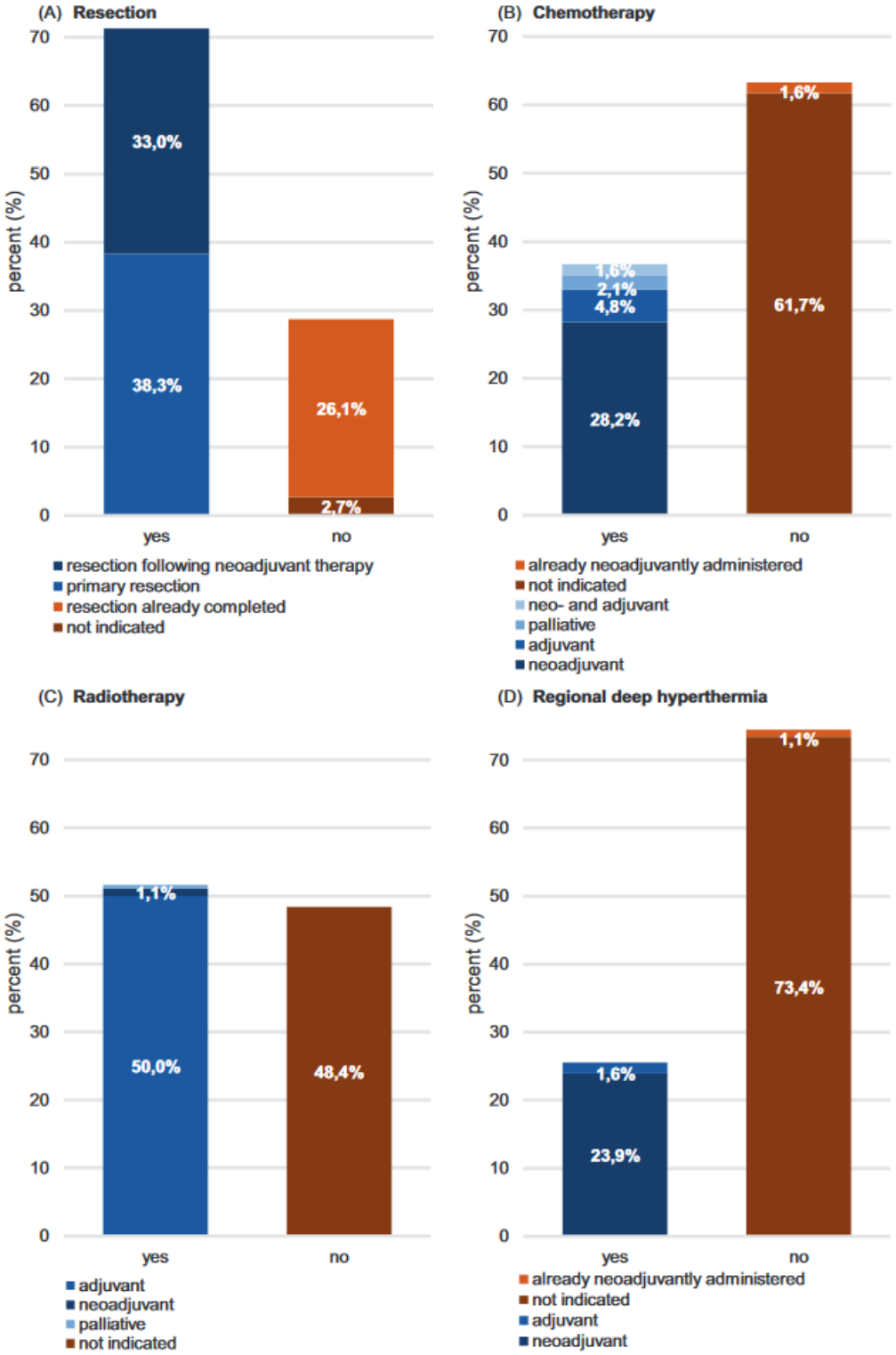


FIGURE 1 Therapy modalities recommended by the ITB for localised tumour stage ($n = 188$). (A) Resection; (B) Chemotherapy; (C) Radiotherapy; (D) Regional deep hyperthermia.

patients were suitable for RHT. Of these, 9% ($n = 3$) received RHT as part of a neoadjuvant and 3% ($n = 1$) as part of a palliative concept.

Surgery was proposed in 39% ($n = 13$) of patients. Of these, 6% ($n = 2$) as primary resection, 18% ($n = 6$) after neoadjuvant therapy and 15% ($n = 5$) due to a high risk of complications or as debulking surgery. 27% ($n = 9$) of the patients had already undergone surgery without ITB recommendation, and 33% ($n = 11$) of patients were not considered suitable for surgery.

Radiotherapy was indicated in 15% ($n = 5$) of cases, 6% ($n = 2$) were advised to receive adjuvant radiotherapy, and in 9% ($n = 3$) palliative radiotherapy was recommended. The majority (85%, $n = 28$) was not considered eligible for radiotherapy.

3.4 | Adherence to ITB therapy recommendations

3.4.1 | Localised tumour stage

In 8% ($n = 15$) of 188 patients with localised disease, adherence to the ITB recommendations could not be verified due to lacking data in the patients´ files. In 69% ($n = 119$) of the remaining 173 patients the ITB recommendations were fully implemented. Of these 173 patients, 8% ($n = 13$) implemented one TM only partially, and 9% ($n = 15$) did not implement one or more recommended TM. Thus, in a total of 16% ($n = 28$), although regarded feasible, the recommendations were partially not realised. The main reasons in these 28 cases without complete adherence were patient refusal in 57% ($n = 16$), decision by the treating physician in 14% ($n = 4$), and delay in continuing treatment in 14% ($n = 4$) of the cases. The exact reason was not documented in 14% (n = 4).

Furthermore, in 15% ($n = 26$) of the 173 patients under investigation, it was impossible to implement the ITB recommendation: Of these 26 patients, 54% ($n = 14$) suffered rapid disease progression and 27% ($n = 7$) encountered complications or side effects of the therapy. In two cases (8%), the recommendation could not be implemented for technical reasons; two patients (8%) died, and one patient's (4%) general condition did not allow further therapy.

3.4.2 | Metastasised tumour stage

In the group with metastasised disease ($n = 33$), 30% ($n = 10$) were fully adherent to the ITB recommendations. In one case (3%), adherence data was missing. In 9% ($n = 3$) of patients, one TM was partially realised, and in 12% ($n = 4$), one or more TM were not performed. Of the seven cases with only partial adherence, 29% ($n = 2$) refused to follow the recommended modality. In 57% ($n = 4$), the treating physician had declined it; in one case, the reason was unknown.

The proportion of patients incapable of adherence was considerably higher in those with metastasised disease (46%, $n = 15$). The main reasons were rapid disease progression (60%, $n = 9$) and therapy complications (27%, $n = 4$). In one patient, the TM was technically not feasible (7%), and another patient was too frail (7%).

Further details on TMs eventually applied in localised and metastasised disease and patient outcomes at the end of primary therapy are shown in the Supplementary Material (Table S1).

3.5 | Survival analysis

3.5.1 | Localised tumour stage

The median follow-up time was 2.3 years (range 0–5.8 years) for patients with localised disease. Of the 188 patients, 31% ($n = 58$) developed local recurrence or metastatic disease during the observation period, 23% ($n = 43$) died. In 74% ($n = 32$), the cause of death was related to STS, in 12% ($n = 5$) to other causes, and in 14% ($n = 6$) the cause remains unknown.

The mean OS amounted to 4.5 years (95%-confidence interval CI 4.2–4.8 years), whereas the mean DOS was 4.8 years (95%-CI, 4.5–5.1 years) and the mean PFS was 4.0 years (95%-CI 3.6–4.4 years). The median survival could not be calculated because, at the end of the observation period, more than 50% of the patients were still alive, or no progression had occurred.

Univariate analysis showed a significant correlation between therapy adherence and survival ($p < .001$). Patients with complete adherence to ITB recommendations (69%, $n = 119$) showed the longest DOS (5.4 years) and PFS (4.7 years). Patients without compliance to ITB recommendations due to inability to implement these (15%, $n = 26$) had the worst prognosis: the mean DOS was 1.4 years and the PFS 0.9 years. However, patients who had partially failed to comply with therapy or had omitted one or more TM (16%, $n = 28$) also revealed a shorter mean DOS (4.8 years; 2.2 years) and PFS (3.0 years; 1.5 years) (cf. Figure 2A,C).

An ECOG >0 and a CCI >2 were significantly associated with shorter DOS (4.7 vs. 3.0 years, $p < .01$; and 5.1 vs. 3.7 years, $p < .01$, respectively). The PFS was also significantly shorter, with a CCI of 2 (4.2 vs. 3.0 years; $p = .04$). Age >60 years showed a trend towards shorter DOS (5.0 vs. 4.5 years, $p = .06$), whereas no difference was found for PFS. For sarcomas localised on the trunk and head and neck region, respectively, a significantly shorter DOS (4.0 years; 3.2 years) and PFS (3.1 years; 2.7 years) was observed. In comparison, the DOS was 5.3 years and the PFS 4.5 years for sarcomas of the extremities. Low-grade sarcomas had a longer PFS than high-grade sarcomas (4.6 vs. 3.6 years; $p = .02$). Concerning DOS, there was only a trend to shorter DOS in patients with high-grade sarcoma (5.1 vs. 4.5 years, $p = .05$). A tumour-free resection margin (R0) was associated with longer DOS and PFS (5.3 vs. 4.3 years, $p < .01$; 4.5 vs. 3.0 years, $p < .001$). Regarding gender, we did not find any correlations (cf. Table 2).

In the multivariate survival time analysis, a significant association with prognosis was observed for therapy adherence. Patients with an inability to adhere to therapy had the highest risk of death (HR 21.5, 95%-CI 8.5–54.7) or progression (HR 18.1, 95%-CI 8.5–38.2) compared to patients who completely adhered to the recommended therapy. Also, the omission of one or more TM, despite their potential

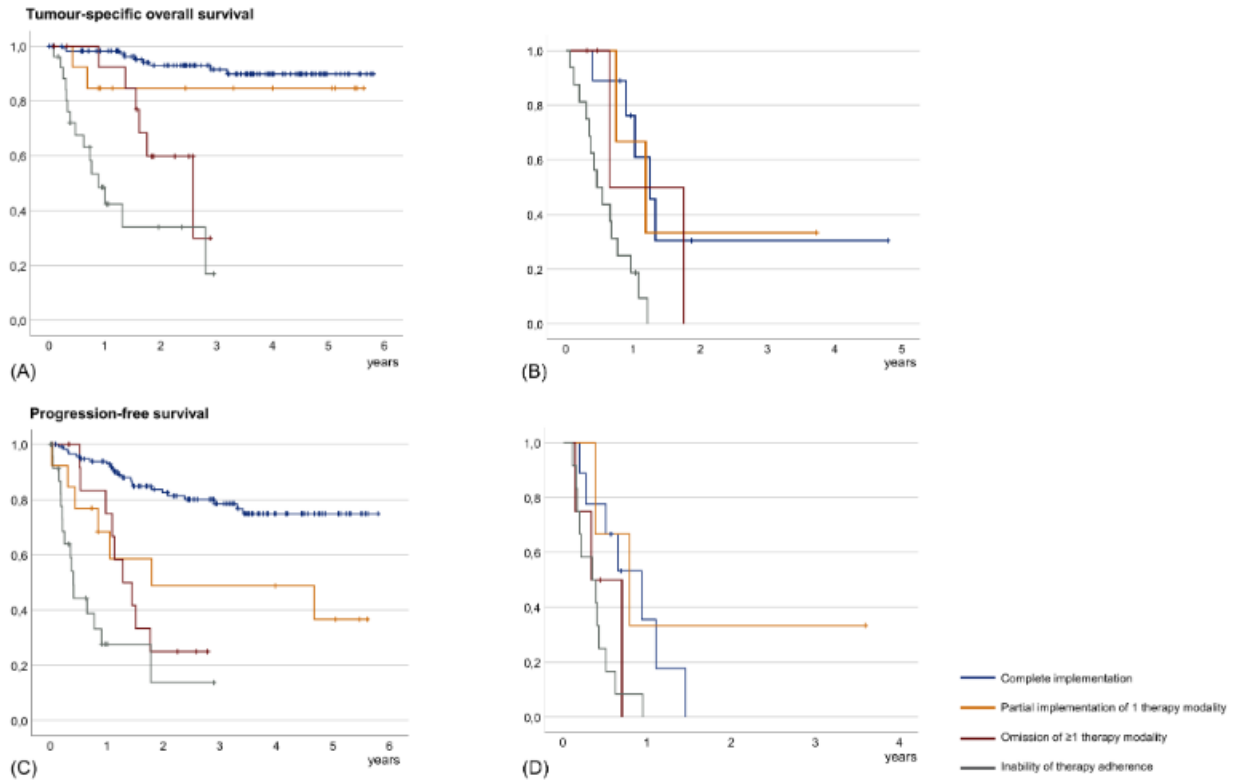


FIGURE 2 Survival time–adherence to therapy recommendations. (A) Tumour-specific overall survival localised disease. (B) Tumour-specific overall survival metastasised disease. (C) Progression-free survival localised disease. (D) Progression-free survival metastasised disease.

feasibility, was associated with a higher risk of both death and progression (HR 5.3, 95%-CI 1.7–16.4; HR 4.0, 95%-CI 1.6–9.7). If a TM was only partially implemented, this did not influence the risk of death but was significantly associated with an increased risk of progression (HR 3.7, 95%-CI 1.4–10.2). The localisation of the sarcoma on the trunk was also linked to an increased risk of death (HR 2.7, 95%-CI 1.2–6.1). For age, gender, CCI, and histological grading, no effect on prognosis was observed for either DOS or PFS (cf. Table 3).

Remarkably, the subgroup of non-adherent patients ($n = 28$) differed from the remaining study cohort in only few characteristics. The subgroup of non-adherent patients included a higher proportion of women (75.0% vs. 43.4%, χ^2-test[df 1] = 9.3, $p < .01$, Phi = 0.2, $p < .01$) and high-grade sarcomas (92.0% vs. 69.6%, χ^2-test[df 1] = 5.4, $p = .02$, Phi = 0.2, $p = .2$). Age, performance status, localisation, the proportion of resections before ITB recommendation as well as the postoperative resection status did not differ significantly from the remaining study cohort (data not shown). In contrast, the subgroup of patients ($n = 26$) who were unable to adhere to treatment had a higher mean age of 65.7 versus 57.1 years (t[171] = −2.4 standard deviation 3.5, $p = .01$) compared to the rest of the study cohorts and had a reduced performance status with an ECOG ≥1 (36.4% vs. 13.7%, Fisher's exact test $p = .03$, Cramer V = 0.2, $p = .01$) CCI >2 (57.7% vs. 23.8%, χ^2-test[df 1] = 12.3, $p < .001$, Phi = 0.3, $p < .001$). Additionally, fewer sarcomas were localized on the extremities (38.5% vs. 61.2%, Fisher's exact test $p = .04$, Cramer V = 0.2, $p < .05$) and there was a higher proportion of high-grade sarcomas (96.0% vs. 68.9%, χ^2-test[df 1] = 7.9, $p < .01$, Phi = 0.2, $p < .01$). Regarding the resection status, R0-status was achieved in fewer cases (42.9% vs. 87.0%, Fisher's exact test $p = .001$, Cramer V = 0.3, $p < .001$). A resection prior to the ITB recommendation was only performed in a small proportion of cases (11.5% vs. 38.1%, χ^2-test[df 1] = 6.9, $p < .01$, Phi 0.2, $p < .01$). There were no differences in gender. In summary, this subgroup had an unfavourable risk profile.

3.5.2 | Metastasised tumour stage

The median follow-up time was 0.7 years (range 0.1–4.8 years) for patients with metastases at first diagnosis ($n = 33$). Of these patients, 79% ($n = 26$) were diagnosed with progression during follow-up. A total of 82% ($n = 27$) died during this period. Here, the cause of death was predominantly due to progressive disease (89%, $n = 24$) and in only one case (7%) due to another cause. The median and the mean OS was 0.8 (95%-CI 0.4–1.1 years) and 1.2 years (0.7–1.7 years), the median and the mean DOS was 0.9 years (95%-CI 0.5–1.3 years) and 1.3 years (95%-CI 0.8–1.9 years), respectively. Disease progression was diagnosed after a median of 0.4 years (95%-CI 0.3–0.6 years) and a mean of 0.7 years (95%-CI 0.4–1.0 years).

TABLE 2 Univariate survival analysis localised tumour stage.

Tumour-specific overall survival								
	Log rank-test				Cox regression			
Variable	Number of cases, *n*	Events	Mean in years (95%-CI)	*p*-value	Beta	HR	95%-CI	*p*-value
Sex	188	32						
Female	92		4.6 (4.2–5.1)		Ref.			
Male	96		4.8 (4.5–5.3)	$p = .39$	−0.31	0.7	0.4–1.5	$p = .39$
Age	188	32						
<60 years	98		5.0 (4.6–5.3)		Ref.			
>60 years	90		4.5 (4.0–5.0)	$p = .06$	0.67	2.0	1.0–4.0	$p = .48$
Localisation	188	32						
Extremities	107		5.3 (5.0–5.6)		Ref.			
Trunk	64		4.0 (3.4–4.6)		1.32	3.8	1.7–8.2	**$p < .01$**
Head/neck	17		3.2 (2.4–3.9)	**$p < .01$**	1.23	3.4	1.2–10.0	**$p = .03$**
Histologic grading	172	31						
Low-grade	47		5.1 (4.6–5.5)		Ref.			
High-grade	125		4.5 (4.1–5.0)	**$p = .05$**	1.01	2.7	1.0–7.8	$p = .06$
Charlson Comorbidity Index	188	32						
=2	135		5.1 (4.7–5.4)		Ref.			
>2	53		3.7 (3.0–4.3)	**$p < .01$**	1.01	2.7	1.4–5.5	**$p < .01$**
ECOG	131	28						
=0	109		4.7 (4.3–5.1)		Ref.			
≥1	22		3.0 (1.8–4.2)	**$p < .01$**	1.1	3.1	1.4–6.9	**$p < .01$**
R-status[a]	165	17						
R0	136		5.3 (5.0–5.5)		Ref.			
R1/R2/RX	29		4.3 (3.4–5.2)	**$p < .01$**	1.48	4.4	1.7–11.4	**$p < .01$**
Adherence to therapy recommendations	173	32						
Complete implementation	119		5.4 (5.1–5.6)		Ref.			
Partial implementation of 1 therapy modality	13		4.8 (3.8–5.8)		0.96	2.6	0.6–12.2	$p = .22$
Omission of ≥1 therapy modality	15		2.2 (1.8–2.6)		2.11	8.3	2.8–24.1	**$p < .001$**
Inability of therapy adherence	26		1.4 (0.9–1.9)	**$p < .001$**	3.30	27.1	11.3–64.9	**$p < .001$**
Progression-free survival								
	Log rank-test				Cox regression			
Variable	Number of cases, *n*	Events	Mean in years (95%-CI)	*p*-value	Beta	HR	95%-CI	*p*-value
Sex	180	56						
Female	87		3.6 (3.0–4.1)		Ref.			
Male	93		4.3 (3.8–8.8)	$p = .12$	−0.42	0.7	0.4–1.1	$p = .12$
Age	180	56						
<60 years	95		4.0 (3.5–4.5)		Ref.			
>60 years	85		3.9 (3.3–4.4)	$p = .57$	0.15	1.2	0.7–2.0	$p = .57$
Localisation	180	56						
Extremities	105		4.5 (4.0–4.9)		Ref.			
Trunk	59		3.1 (2.4–3.8)		0.89	2.4	1.4–4.3	**$p < .01$**
Head/neck	16		2.7 (1.8–3.5)	**$p < .01$**	0.71	2.0	0.9–4.7	$p = .10$
Histologic grading	167	53						
Low-grade	47		4.6 (4.0–5.2)		Ref.			

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Progression-free survival								
	Log rank-test				Cox regression			
Variable	Number of cases, *n*	Events	Mean in years (95%-CI)	*p*-value	Beta	HR	95%-CI	*p*-value
High-grade	120		3.6 (3.2–4.1)	**$p = .02$**	0.88	2.4	1.1–5.1	**$p = .02$**
Charlson Comorbidity Index	189	56						
=2	129		4.2 (3.8–4.6)		Ref.			
>2	51		3.0 (2.3–3.6)	**$p = .04$**	0.57	1.8	1.0–3.1	**$p = .04$**
ECOG	126	45						
=0	105		3.7 (3.2–4.2)		Ref.			
≥1	21		2.9 (1.7–4.1)	$p = .21$	0.46	1.6	0.8–3.3	$p = .22$
R-status[a]	160	42						
R0	132		4.5 (4.1–4.8)		Ref.			
R1/R2/RX	28		3.0 (2.1–3.9)	**$p < .001$**	1.08	3.0	1.6–5.6	**$p < .01$**
Adherence to therapy recommendations	170	55						
Complete implementation	118		4.7 (4.4–5.1)		Ref.			
Partial implementation of 1 therapy modality	13		3.0 (1.7–4.4)		1.27	3.6	1.4–8.9	**$p < .01$**
Omission of ≥1 therapy modality	14		1.5 (1.1–2.0)		1.71	5.6	2.5–12.2	**$p < .001$**
Inability of therapy adherence	25		0.9 (0.5–1.4)	**$p < .001$**	3.06	21.4	10.9–41.8	**$p < .001$**

Note: Significant *P*-values are shown in bold to emphasise them.
Abbreviation: CI, confidence interval.
[a]Patients, who received a resection.

For therapy adherence, an influence on median DOS and PFS was also observed ($p = .01$; $p < .05$). Patients with the inability of therapy adherence had the shortest median DOS and PFS compared to patients who could fully adhere to the ITB recommendations (0.6 vs. 1.2 years; 0.4 vs. 0.9 years, cf. Figure 2B,D). A CCI >8 and an ECOG >0 were associated with significantly shorter median DOS (1.6 vs. 0.6 years, $p = .03$; 1.3 vs. 0.5 years, $p = .03$). Likewise, median PFS was significantly lower in patients with a CCI higher than 8 (0.6 vs. 0.3 years, $p < .01$), whereas no difference was found for ECOG. Localisation, gender and age did not significantly influence DOS or PFS (cf. Table 4). Regarding patient characteristics, metastasised patients with inability to follow the ITB recommendations ($n = 15$) did not differ in age, sex, performance status and resection status in comparison to the remaining study cohort (data not shown).

4 | DISCUSSION

This work demonstrates that adherence and the ability to adhere to multimodal treatment plans by an ITB are associated with improved outcomes for STS patients. These factors add to the well-established risk factors, such as elevated CCI, localisation and R-status, that were also of prognostic relevance concerning DOS and PFS in our cohort. High-grade histology was significantly associated with shorter PFS.

The benefit of complete adherence to the ITB recommendations was demonstrated in a prolonged DOS and PFS, which was mainly seen for localised and less prominent for metastasised disease. The omission of a recommended TM was associated with a poorer prognosis. Disregarding histological grading, the group of non-adherent patients did not differ significantly from the remaining study cohort in terms of potential risk factors. The highest risk of mortality and progression was found in the subgroup that did not have the opportunity to follow the ITB recommendations. This may be at least partly explained by the finding that these patients showed more risk factors for an aggressive disease course. Naturally, this group must be considered separately, and no clear conclusions about the effectiveness of the ITB may be drawn. In metastasised disease, it was noticeable that almost half of the patients suffered from rapid progression or complications and were not able to follow the ITB recommendations. A difference in the risk profile was not observed here. The proportion of patients who received an ITB recommendation after >30 days did not differ within the various adherence groups. Therefore, a delay in ITB presentation is unlikely to cause the inability to implement the ITB recommendations.

Consequently, the statistical analysis revealed an association with a shorter DOS and PFS for non-adherent patients as well as for patients inable to follow the ITB's recommendations. Although the number of patients with localised disease was considerably smaller, they also demonstrated shorter survival. Sarcoma patients benefit from interdisciplinary therapeutic concepts and specialised care in certified centres, which has been demonstrated in several studies and has thus created the scientific basis for these fundamental therapeutic principles.[19] Interdisciplinary treatment at expert centres is associated with improved diagnostics, better

TABLE 3 Multivariate survival analysis localised tumour stage.

Tumour specific overall survival (number of cases $n = 173$, events $= 32$)				
	Cox regression			
Variable	Beta	HR	95%-CI	*p*-value[a]
Localisation				
Extremities	Ref.			
Trunk	0.98	2.7	1.2–6.1	**$p = .02$**
Head/neck	0.22	1.3	0.4–4.1	$p = .71$
Charlson Comorbidity Index				
=2	Ref.			
>2	0.55	1.7	0.8–3.8	$p = .16$
Adherence to therapy recommendations				
Complete implementation	Ref.			
Partial implementation of 1 therapy modality	0.56	1.8	0.4–8.6	$p = .47$
Omission of ≥1 therapy modality	1.67	5.3	1.7–16.4	**$p < .01$**
Inability of therapy adherence	3.07	21.5	8.5–54.7	**$p < .001$**
Progression-free survival (number of cases $n = 172$, events $= 51$)				
	Cox regression			
Variable	Beta	HR	95%-CI	*p*-value[a]
Sex				
Female	Ref.			
Male	−0.35	0.7	0.4–1.3	$p = .25$
Localisation				
Extremities	Ref.			
Trunk	0.51	1.7	0.9–3.1	$p = .12$
Head/neck	0.03	1.0	0.4–2.8	$p = .95$
Histologic grading				
Low-grade	Ref.			
High-grade	0.17	1.2	0.5–2.9	$p = .71$
Charlson Comorbidity Index				
=2	Ref.			
>2	0.31	1.4	0.7–2.6	$p = .35$
Adherence to therapy recommendations				
Complete implementation	Ref.			
Partial implementation of 1 therapy modality	1.31	3.7	1.4–10.2	**$p = .01$**
Omission of ≥1 therapy modality	1.38	4.0	1.6–9.7	**$p < .01$**
Inability of therapy adherence	2.90	18.1	8.5–38.2	**$p < .001$**

Note: Significant *P*-values are shown in bold to emphasise them.
Abbreviations: CI, confidence interval for the hazard ratio; HR, hazard ratio; Ref. reference group.
[a]*p*-value of each individual variable.

surgical outcomes, lower recurrence rates and prolonged survival.[19] In addition, Blay et al. observed that patients treated at expert centres or presented in an ITB more frequently exhibited unfavourable characteristics and yet benefited from a better outcome than patients treated outside centres.[13,20] However, our project reveals a particularly vulnerable patient group with a high-risk profile who suffers from impaired outcomes and an aggressive disease course, which, despite optimised interdisciplinary therapy management, appears to be currently unalterable. As we refuse to accept this as an irrevocable circumstance, we hereby emphasize the need to deepen our understanding of sarcomas' clinical course to personalise therapeutic approaches.

The ITB ensures a structured exchange between all involved disciplines. However, regarding the benefit of an ITB, the literature shows partly contradictory results: Blay et al. published a study on >12,000 STS patients, demonstrating that a pre-therapeutic ITB

TABLE 4 Univariate survival analysis metastasised tumour stage.

Tumour-specific overall survival									
	Log rank-test					Cox regression			
Variable	Number of cases *n*	Events	Mean in years (95%-CI)	Median in years (95%-CI)	*p*-value	Beta	HR	95%-CI	*p*-value
Sex	33	24							
Female	12		1.4 (0.5–2.2)	1.0 (0.5–1.4)		Ref.			
Male	21		1.1 (0.6–1.6)	0.7 (0.0–1.3)	$p = .47$	0.32	1.4	0.6–3.2	$p = .46$
Age	33	24							
<60 years	16		1.3 (0.4–2.2)	0.7 (0.5–0.8)		Ref.			
>60 years	17		1.2 (0.7–1.7)	1.0 (0.6–1.3)	$p = .79$	−0.11	0.9	0.4–2.0	$p = .8$
Localisation	33	24							
Extremities	8		1.1 (0.6–1.6)	0.8 (0.5–1.0)		Ref.			
Trunk	21		1.2 (0.6–1.8)	0.9 (0.5–1.3)		0.12	1.1	0.4–3.1	$p = .82$
Head/neck	4		1.0 (0.2–1.9)	0.2 (–)	$p = .86$	−0.28	0.8	0.1–3.9	$p = .74$
Charlson Comorbidity Index	33	24							
=8	24		1.6 (0.9–2.3)	1.0 (0.5–1.6)		Ref.			
>8	9		0.6 (0.3–0.8)	0.4 (0.4–0.5)	**$p = .03$**	1.00	2.7	1.1–6.8	**$p = .03$**
ECOG	24	18							
=0	17		1.3 (0.6–2.0)	1.0 (0.6–1.3)		Ref.			
≥1	7		0.5 (0.1–0.8)	0.4 (0.0–0.7)	**$p = .03$**	1.11	3.0	1.1–8.5	**$p = .04$**
Adherence to therapy recommendations	32	24							
Complete implementation	9		2.2 (0.9–3.5)	1.2 (0.9–1.6)		Ref.			
Partial implementation of 1 therapy modality	3		1.9 (0.4–3.4)	1.2 (0.5–1.9)		0.35	1.4	0.3–7.5	$p = .68$
Omission of ≥1 therapy modality	4		1.2 (0.1–2.3)	0.6 (–)		0.73	2.1	0.4–10.7	$p = .38$
Inability of therapy adherence	16		0.6 (0.4–0.8)	0.5 (0.2–0.7)	**$p = .01$**	1.7	5.5	2.0–15.0	**$p < .001$**
Progression-free survival									
	Log rank-test					Cox regression			
Variable	Number of cases *n*	Events	Mean in years (95%-CI)	Median in years (95%-CI)	*p*-value	Beta	HR	95%-CI	*p*-value
Sex	28	24							
Female	12		0.6 (0.4–0.7)	0.5 (0.3–0.7)		Ref.			
Male	16		0.7 (0.3–1.1)	0.3 (0.2–0.5)	$p = .95$	0.03	1.0	0.4–2.5	$p = .95$
Age	28	24							
<60 years	13		0.5 (0.4–0.7)	0.4 (0.2–0.6)		Ref.			
>60 years	15		0.8 (0.3–1.2)	0.5 (0.2–0.8)	$p = .53$	−0.28	0.8	0.3–1.8	$p = .53$
Localisation	28	24							
Extremities	7		0.5 (0.3–0.6)	0.4 (0.4–0.5)		Ref.			
Trunk	20		0.7 (0.3–1.1)	0.4 (0.1–0.6)		−0.21	0.8	0.3–2.2	$p = .68$
Head/neck	1		1.5 (–)	1.5 (–)	$p = .48$	−1.34	0.3	0.0–2.5	$p = .24$
Charlson Comorbidity Index	28	24							
=8	21		0.8 (0.4–1.2)	0.6 (0.4–0.9)		Ref.			
>8	7		0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0–0.26)	**$p < .01$**	1.5	4.5	1.6–12.3	**$p < .01$**
ECOG	19	17							
=0	15		0.5 (0.3–0.6)	0.5 (0.4–0.7)		Ref.			
≥1	4		0.4 (0.0–0.9)	0.2 (0.0–0.4)	$p = .89$	−0.10	0.9	0.3–3.3	$p = .89$

TABLE 4 (Continued)

Progression-free survival									
	Log rank-test					Cox regression			
Variable	Number of cases *n*	Events	Mean in years (95%-CI)	Median in years (95%-CI)	*p*-value	Beta	HR	95%-CI	*p*-value
Adherence to therapy recommendations	28	24							
Complete implementation	9		0.8 (0.5–1.1)	0.9 (0.4–1.4)		Ref.			
Partial implementation of 1 therapy modality	3		1.6 (0.0–3.2)	0.8 (0.1–1.4)		0.08	1.1	0.2–5.7	$p = .93$
Omission of ≥1 therapy modality	4		0.5 (0.2–0.8)	0.3 (0.0–0.7)		1.67	5.2	1.3–21.7	**$p = .02$**
Inability of therapy adherence	12		0.4 (0.2–0.5)	0.4 (0.0–0.6)	**$p < .05$**	1.77	5.9	2.2–15.7	**$p < .001$**

Note: Significant *P*-values are shown in bold to emphasise them.
Abbreviation: CI, confidence interval.

was associated with a better surgical outcome and a lower local recurrence rate.[13] In an early French study by Ray-Coquard et al., fewer local recurrences were observed if a pre-therapeutic ITB had taken place.[12] In contrast, Marec-Bérard et al. could not identify ITB presentation as prognostically relevant.[21] Further data analyses by Netsarc observed a lower recurrence risk with pre-therapeutic ITB presentation but a higher mortality risk. The authors discussed that an adverse prognostic factor may not have been considered or that the presented patients were particularly complex cases.[20]

Our study focused mainly on adherence to the ITB recommendations. This subject has been addressed in only few comparable studies: A retrospective study of Ewing-sarcoma patients by Kreyer et al. found 77% adherence to the ITB recommendations. In patients with metastatic disease, compliance with the ITB recommendations was associated with improved OS. In contrast, no correlation was observed between survival and surgical outcome in localised disease.[22] Another study by Hollunder et al. investigated adherence to the ITB recommendations in 320 sarcoma cases. In this analysis, 59% of the ITB recommendations were implemented entirely, and 15% partially. Exceptions occurred in 9% of the cases because of physicians' decisions, due to side effects or comorbidities, and patient wishes. However, 18% of the patients died before therapy started.[23]

Further studies on the role of the ITB focussing on other tumour entities resulted in similar observations: The University of Leipzig, Germany, studied a cohort of 1246 patients with gastrointestinal tract carcinomas. In 64% of cases, the ITB recommendations were fully implemented. The main reasons for non-adherence were comorbidities and patient refusal. In patients with palliative intended therapy, deviations from the ITB recommendations were more frequently observed.[24] Ranganashyam et al. described a cohort of 221 patients with head and neck tumours. Adherence to therapy was documented in 78%. Remarkably, the reasons for non-adherence in 22% were patient refusal in the majority of cases (74%), and disease-specific factors in 22%. Non-adherent patients also showed a shorter OS, although it should be noted that this group more often displayed an advanced disease.[25]

Hence, a therapy adherence of 69% in patients with localised disease in our cohort is comparable with the range in the exemplary studies mentioned above. However, in metastasised disease, our data on therapy adherence in only 30% significantly deviates from the existing data, possibly due to the low number of cases.

Additional potential pitfalls in interpreting the role of the ITB in STS treatment in our study are that other known risk factors should have been taken into account within the scope of a retrospective data collection. Unfortunately, not all specific risk factors could be entirely collected: The ECOG was missing in 30% of cases. However, due to data incompleteness, we opted against its inclusion in the multivariate survival analysis to ensure a better cohort representation. Consequently, the results should be interpreted with caution due to the unaccounted performance status. Additionally, tumour size, a prognosis-determining variable, was not considered. The observation periods were very short in some cases due to loss of contact. Thus, the outcome and the therapy adherence of these respective patients could not be included in the analysis. The partial quantitative measurement of therapy adherence should also be viewed cautiously, as the TM could only be compared to a limited extent. Furthermore, a potential confounding factor might have been the heterogeneity of the study cohort. Differences in patients´ characteristics and in particular in the histological subtype as well as the grading inevitably lead to different therapy concepts, making the recommendations of the ITB only partially comparable. Our study cohort included histologic subtypes (e.g., hemangioendothelioma or solitary fibrous tumour) that frequently show a less aggressive disease course. We intentionally included these patients, recognizing that these individuals are discussed in real-life ITB and are included in the specifications by the German Cancer Society.[16] Furthermore, they may also demonstrate a malignant disease course, which was also observed in our study. According to prevailing guidelines, interdisciplinary treatment is deemed essential in those cases.[9] Desmoid tumours were not considered due to their merely locally aggressive properties without metastatic potential.[1]

In addition, introduction to the ITB was not performed pre-therapeutically for all cases. For example, if a sarcoma resection had

already been performed and a re-resection was not indicated, this TM was not considered in the ITB recommendations and, thus not in the evaluation of adherence. Taking this heterogeneity into account, we performed a subgroup analysis including patients with localised disease without prior therapeutic intervention and recommendation of at least two TMs. In accordance with our previously presented results, the univariate analysis showed a shorter DOS when one or more TM could not be implemented (Supplementary Material Table S2). The reasons for the considerable proportion of interventions prior to ITB presentation are presumably due to the comparatively old data from a system that is subject to a continuous learning process. Since the start of treatment of the first patient in this cohort, multiple efforts have been made at our sarcoma centre to consistently implement quality features of sarcoma treatment such as pre-therapeutic ITB presentation. Additionally, due to their diverse clinical presentation, sarcomas are initially seen by a variety of disciplines and here too, awareness and sensitivity to the possibility of a sarcoma diagnosis is a long learning process.

Furthermore, this study primarily focuses on the ITB for therapy management. The complex diagnostic procedures for suspected sarcoma cases, or the entire treatment, requiring, for example, a close collaboration among surgeons, pathologists, and radiologists for a successful resection,[3] are marginally portrayed. Therefore, this work provides just a partial perspective on the significance of interdisciplinarity in STS treatment, emphasizing the need for a more comprehensive representation of the entire process.

Summarising our analysis, non-adherence was associated with a higher risk of recurrence and mortality, underscoring the importance of following the ITB recommendations. In addition, we observed a subgroup with a high-risk profile that could not be appropriately treated because of rapid progression or treatment complications. It is essential that specific patient characteristics not considered in the analysis might have been present and should be investigated in future studies. It remains evident that known risk factors such as the histologic subtype, histological grading, tumour size, localisation and general condition of the patient are still predominant determinants for the development of a therapeutic concept as well as for the prognostic assessment of the sarcoma disease.

5 | CONCLUSION

This study presents the first comprehensive analysis of therapy adherence in STS patients at a large Comprehensive Cancer Centre in Germany. The results demonstrate the importance of interdisciplinary treatment in the framework of an ITB and confirm its independent clinical and prognostic value. This project also outlines the potential constraints and ongoing challenges inherent in the progressively optimized landscape of interdisciplinary sarcoma therapy. While larger cohorts are warranted for validation, we further emphasise focusing STS treatment at certified sarcoma centres and enhancing commitment to pursuing therapy adherence following the mandatory discussion of cases within certified ITBs.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Annika Strönisch: Conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; methodology; project administration; resources; visualization; writing – original draft; writing – review and editing. **Daniel Rau:** Writing – original draft; writing – review and editing. **Silvan Wittenberg:** Resources; writing – review and editing. **David Kaul:** Resources; writing – review and editing. **Georgios Koulaxouzidis:** Writing – original draft; writing – review and editing. **Robert Öllinger:** Resources; writing – review and editing. **Maximilian von Laffert:** Resources; writing – review and editing. **Armin Jarosch:** Resources; writing – review and editing. **Frederik Schäfer:** Resources; writing – review and editing. **Ulrich Keilholz:** Resources; writing – review and editing. **Lars Bullinger:** Resources; writing – original draft; writing – review and editing. **Sven Märdian:** Writing – original draft; writing – review and editing. **Jana Striefler:** Conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; methodology; project administration; resources; supervision; validation; visualization; writing – original draft; writing – review and editing. **Anne Flörcken:** Conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; methodology; project administration; resources; supervision; validation; visualization; writing – original draft; writing – review and editing.

ACKNOWLEDGEMENTS

The continuous support of the Charité Comprehensive Cancer Centre enabled the project. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets supporting the findings of this study can be retrieved from the corresponding author based on reasonable request.

ETHICS STATEMENT

Our study has been performed with institutional ethical review board approval of the Ethics Committee of Charité Universitätsmedizin Berlin (Approval Number EA2/240/20) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all patients in accordance with institutional guidelines.

ORCID

Annika Strönisch https://orcid.org/0000-0002-0961-4602

REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours. Soft Tissue and Bone Tumours*. Vol 3. 5th ed. International Agency for Research on Cancer (WHO); 2020.
2. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-695. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.011
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). A. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/044OL. 2022. https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/adulte-weichgewebesarkome/.

4. Lahat G, Tuvin D, Wei C, et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2739-2748. doi:10.1245/s10434-008-9970-6
5. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1679-1689. doi:10.1200/JCO.1996.14.5.1679
6. Trovik CS, Bauer HC, Alvegård TA, et al. Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian sarcoma group register. *Eur J Cancer*. 2000;36(6):710-716. doi:10.1016/s0959-8049(99)00287-7
7. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, Baerentzen S, Pedersen AB, Keller J. Prevalence and prognostic impact of comorbidity in soft tissue sarcoma: a population-based cohort study. *Acta Oncol*. 2014;53(9):1188-1196. doi:10.3109/0284186X.2014.888494
8. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, et al. Prognostic factors for local recurrence and mortality in adult soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall: a cohort study of 922 consecutive patients. *Acta Orthop*. 2014;85(3):323-332. doi:10.3109/17453674.2014.908341
9. Gronchi A, Miah AB, Tos APD, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1348-1365. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.006
10. Erhebungsbogen Sarkomzentren–Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft. Dokumente, DKG (Accessed August 23, 2021). https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html.
11. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 1996;32(2):269-273. doi:10.1016/0959-8049(95)00520-X
12. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2004;15(2):307-315. doi:10.1093/annonc/mdh058
13. Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2852-2859. doi:10.1093/annonc/mdx484
14. Blay JY, Italiano A, Penel N, et al. 1316O improved nationwide survival of sarcoma patients 10 years after establishment of the NET-SARC+ reference center network. *Ann Oncol*. 2022;33:S1145-S1146. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.1449
15. GTDS. Gießen Tumour Documentation System (Accessed December 31, 2022). http://imigtds.med.uni-giessen.de/gtds/gtdsengl.htm.
16. Kennzahlenbogen Sarkomzentren – Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft. Dokumente | DKG (Accessed February 29, 2024). https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html.
17. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
19. Strönisch A, Märdian S, Flörcken A. Centralized and interdisciplinary therapy Management in the Treatment of sarcomas. *Life*. 2023;13(4):979. doi:10.3390/life13040979
20. Blay JY, Honoré C, Stoeckle E, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1143-1153. doi:10.1093/annonc/mdz124
21. Marec-Bérard P, Aho S, Berger C, et al. Clinical management of adolescents and young adults suffering from sarcoma in the French Rhône-Alpes region: a prospective exhaustive cohort with 10 years follow up. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(7):1301-1309. doi:10.1016/j.ejso.2020.03.218
22. Kreyer J, Ranft A, Timmermann B, et al. Impact of the interdisciplinary tumor Board of the Cooperative Ewing Sarcoma Study Group on local therapy and overall survival of Ewing sarcoma patients after induction therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27384. doi:10.1002/pbc.27384
23. Hollunder S, Herrlinger U, Zipfel M, et al. Cross-sectional increase of adherence to multidisciplinary tumor board decisions. *BMC Cancer*. 2018;18:936. doi:10.1186/s12885-018-4841-4
24. Krause A, Stocker G, Gockel I, et al. Guideline adherence and implementation of tumor board therapy recommendations for patients with gastrointestinal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(3):1231-1240. doi:10.1007/s00432-022-03991-6
25. Rangabashyam MS, Lee SY, Tan SY, et al. Adherence of head and neck squamous cell carcinoma patients to tumor board recommendations. *Cancer Med*. 2020;9(14):5124-5133. doi:10.1002/cam4.3097

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Strönisch A, Rau D, Wittenberg S, et al. Therapy adherence after interdisciplinary tumour board discussion is associated with improved outcome in soft tissue sarcoma: A Charité Comprehensive Cancer Centre analysis. *Int J Cancer*. 2024;1-15. doi:10.1002/ijc.35201

Therapy adherence after interdisciplinary tumour board discussion is associated with improved outcome in soft tissue sarcoma – a Charité Comprehensive Cancer Centre analysis.

Research article - Supplementary material

Annika Strönisch, Daniel Rau, Silvan Wittenberg, David Kaul, Georgios Koulaxouzidis, Robert Öllinger, Maximilian von Laffert, Armin Jarosch, Frederik Schäfer, Ulrich Keilholz, Lars Bullinger, Sven Märdian, Jana Striefler and Anne Flörcken

Content:

- Supplementary material Table 1 – Therapy and outcome
- Supplementary material Table 2 - Subgroup* analysis - Univariate survival analysis localised tumour stage for disease-specific overall and progression-free survival

SUPPLEMENTARY MATERIAL TABLE 1 Therapy and outcome

Administered therapy modality number n	Localised tumour stage n=188	Metastasised tumour stage n=33
Resection	170 (90.4%)	20 (60.6%)
primary resection	119 (63.3%)	5 (15.2%)
after neoadjuvant therapy	50 (26.6%)	5 (15.2%)
palliative	1 (0.5%)	10 (30.3%)
Chemotherapy	70 (37.2%)	27 (81.9%)
neoadjuvant	58 (30.9%)	5 (15.2%)
adjuvant	5 (2.7%)	1 (3.0%)
neoadjuvant and adjuvant	3 (1.6%)	1 (3.0%)
palliative	4 (2.1%)	20 (60.6%)
Radiotherapy	82 (43.6%)	7 (21.2%)
neoadjuvant	4 (2.1%)	-
adjuvant	77 (41.0%)	1 (3.0%)
palliative	1 (0.5%)	6 (18.2%)
Regional deep hyperthermia	51 (27.1%)	3 (9.1%)
neoadjuvant	47(25.0%)	3 (9.1%)
adjuvant	4 (2.1%)	-
Outcome after primary therapy	n=188	n=33
complete remission	146 (77.7%)	2 (6.1%)
partial remission	10 (5.3%)	5 (15.2%)
stable disease	2 (1.1%)	3 (9.1%)
progression	20 (10.6%)	19 (57.6%)
unknown	10 (5.3%)	4 (12.1%)
Outcome after curative intended surgery	n=168	n=10
R0-Status	136 (81.0%)	6 (60.0%)
R1-Status	22 (13.1%)	1 (10.0%)
Unclear or greater than R1	10 (5.9%)	3 (30.0%)

SUPPLEMENTARY MATERIAL TABLE 2 Subgroup* analysis - Univariate survival analysis localised tumour stage

Tumour-specific overall survival

	Log rank-test				Cox regression			
Variable	Number of cases n	Events	Mean in years (95%-CI)	p-value	Beta	HR	95%-CI	p-value
Sex	78	14		p=0.65				
female	43		4.8 (4.1-5.4)		Ref.			
male	35		4.5 (3.8-5.2)		0.24	1.3	0.4-3.6	p=0.65
Age	78	14		p=0.98				
<60 years	38		4.6 (3.9-5.2)		Ref.			
>60 years	40		4.7 (4.0-5.4)		0.01	1.0	0.4-2.9	p=0.99
Localisation	78	14		p=0.03				
extremities	52		5.1 (4.6-5.6)		Ref.			
trunk	19		3.6 (2.4-4.8)		1.34	3.8	1.3-11.4	p=0.02
head/neck	7		3.6 (2.6-4.6)		0.26	1.3	0.2-10.8	p=0.80
Histologic grading	73	14		p=0.61				
Low-grade	3		3.4 (1.0-5.7)		Ref.			
High-grade	70		4.6 (4.1-5.1)		-0.53	0.6	0.8-4.5	p=0.61
Charlson comorbidity Index	78	14		p=0.22				
=2	58		4.9 (4.3-5.4)		Ref.			
>2	20		3.3 (2.5-4.2)		0.68	2.0	0.7-5.9	p=0.22
ECOG	60	13		p=0.22				
=0	51		4.5 (3.9-5.1)		Ref.			
≥1	9		3.3 (1.4-5.1)		0.79	2.2	0.6-8.1	p=0.23
R-status**	64	6		p<0.001				
R0	56		5.4 (5.1-5.7)		Ref.			
R1/R2/RX	8		3.2 (1.5-4.9)		2.84	17.0	3.1-93.7	p<0.01
Adherence to therapy recommendations	74	14		p<0.001				
Complete implementation	40		5.5 (5.2-5.8)		Ref.			
Partial implementation of 1 therapy modality	9		4.5 (3.1-5,9)		2.00	7.2	1.0-51.5	p=0.05
Omission of ≥1 therapy modality	8		2.4 (1.9-2.9)		2.10	8.0	1.1-58.5	p=0.04
Inability of therapy adherence	17		1.6 (1.0-2.2)		3.23	25.3	5.2-122.3	p<0.001

Progression-free survival								
	Log rank-test				Cox regression			
Variable	Number of cases n	Events	Mean in years (95%-CI)	p-value	Beta	HR	95%-CI	p-value
Sex	74	30		p=0.31				
female	41		3.0 (2.2-3.7)		Ref.			
male	33		3.8 (2.9-4.6)		-0.39	0.7	0.3-1.4	p=0.31
Age	74	30		p=0.72				
<60 years	37		3.2 (2.4-4.0)		Ref.			
>60 years	37		3.5 (2.7-4.4)		-0.13	0.9	0.4-1.8	p=0.72
Localisation	74	30		p=0.06				
extremities	50		3.7 (3.0-4.4)		Ref.			
trunk	18		2.5 (1.2-3.7)		0.91	2.5	1.1-5.5	p=0.02
head/neck	6		2.5 (1.2-3.9)		0.40	1.5	0.4-5.1	p=0.52
Histologic grading	71	28	3.2 (0.7-5.8)	p=0.77				
Low-grade	3		3.4 (2.7-4.0)		Ref.			
High-grade	68				0.29	1.3	0.2-10.0	p=0.78
Charlson comorbidity Index	74	30		p=0.07				
=2	54		3.6 (3.0-4.3)		Ref.			
>2	20		2.1 (1.2-3.0)		0.69	2.0	0.9-4.3	p=0.08
ECOG	58	25		p=0.69				
=0	49		3.2 (2.5-3.9)		Ref.			
≥1	9		2.7 (0.9-4.5)		0.22	1.2	0.4-3.6	p=0.70
R-status**	61	20		p<0.01				
R0	53		4.1 (3.5-4.7)		Ref.			
R1/R2/RX	8		2.0 (0.7-3.4)		1.33	3.8	1.4-9.9	p<0.01
Adherence to therapy recommendations	74	30		p<0.001				
Complete implementation	41		4.5 (3.9-5.1)		Ref.			
Partial implementation of 1 therapy modality	9		2.0 (0.6-3.4)		1.90	6.7	2.3-19.6	p<0.001
Omission of ≥1 therapy modality	8		1.6 (1.0-2.3)		1.51	4.5	1.3-15.2	p=0.01
Inability of therapy adherence	16		1.0 (0.4-1.5)		2.80	16.4	6.3-42.8	p<0.001

Subgroup criteria: no therapy before tumour board presentation, recommendation of ≥2 therapy modalities
**Patients, who received a resection. CI Confidence interval

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

1. **Strönisch A**, Rau D, Wittenberg S, Kaul D, Koulaxouzidis G, Öllinger R, et al. Therapy adherence after interdisciplinary tumour board discussion is associated with improved outcome in soft tissue sarcoma: A Charité Comprehensive Cancer Centre analysis. International Journal of Cancer [Internet]. [cited 2024 Oct 17];n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.35201

2. **Strönisch A**, Märdian S, Flörcken A. Centralized and Interdisciplinary Therapy Management in the Treatment of Sarcomas. Life [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Apr 11];13(4):979. Available from: https://www.mdpi.com/2075-1729/13/4/979

3. Schmuck RB, Lippens E, Wulsten D, Garske DS, **Strönisch A**, Pratschke J, et al. Role of extracellular matrix structural components and tissue mechanics in the development of postoperative pancreatic fistula. J Biomech. 2021 Nov 9;128:110714.

4. Gogolok J, Seidel E, **Strönisch A**, Reutzel-Selke A, Sauer IM, Pratschke J, et al. Characterization of Pancreatic and Biliary Cancer Stem Cells in Patient-derived Tissue. Anticancer Res. 2020 Mar;40(3):1267–75.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich von Herzen bei Prof. Anne Flörcken bedanken. Ihre unerschöpfliche Unterstützung, ihr Engagement, ihre Zeit für hilfreiche Gespräche und ihr breiter Erfahrungsschatz haben meine Promotion maßgeblich geprägt. Doch war sie mir nicht nur eine außerordentliche Mentorin während meiner Promotion, so hat sie mich auch in meinem Werdegang als Ärztin und meiner persönlichen Entwicklung begleitet. Die Zusammenarbeit war für mich stets eine wertvolle und bereichernde Erfahrung, sodass ich mich freue, diese auch in zukünftigen Projekten fortzuführen und zu vertiefen.
Ebenso großer Dank gilt PD Dr. Jana Striefler, die mir auch aus der Ferne immer in allen Belangen, vom akribischen Korrekturlesen bis zu komplexen fachlichen Fragen, zur Seite stand. Ihre Unterstützung und ihr Rat haben mir sehr geholfen, diese Arbeit möglich zu machen.
Auch Herrn Prof. Bullinger möchte ich an dieser Stelle danken, der mich und diese Arbeit durch hilfreiche Anmerkungen und Diskussionsanregungen stets tatkräftig unterstützt hat und so dieser Arbeit weitere Tiefe verliehen werden konnte.
Mein tiefster Dank gilt auch meinen Eltern, die mich von klein auf mit Liebe und Fürsorge begleitet haben. Sie haben mich ermutigt und mir alles mitgegeben, darunter auch die notwendige Hartnäckigkeit, um diese Herausforderung zu meistern. Danken möchte ich auch meinem Bruder Timo, der mich durch seine liebe Art und große wissenschaftlicher Begeisterung immer wieder motiviert hat.
Ganz besonderen Dank auch an meine Freunde: Lieben Dank an Julia, die immer ein offenes Ohr, klugen Gedanken oder einen aufbauenden Schokoriegel zur Hand hatte. Besonders danke ich auch Anna und Chris und denke an all die schönen Unternehmungen, fröhlichen und redseligen Abende, die wir miteinander verbracht haben. Und ich danke der ganzen GKSHP-Gruppe, die durch die vielen gemeinsamen Momente beim Spielen, Fahrradtouren und Ausflügen so viel Kraft gespendet hat. Ihr seid immer eine unersetzliche Unterstützung.
Zuletzt möchte ich meinem Mann, Sebastian, danken, der mich in jeder Hinsicht liebevoll und unermüdlich unterstützt hat. Dies hat mich durch diese intensive Zeit getragen hat – ohne ihn wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.