

**Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie
der Universität zu Lübeck**

Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck

Sarkome: Epidemiologie und operative Therapie.
Eine retrospektive Studie anhand eines Patientenkollektivs
am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von

Susanne Thiel

aus Essen

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Kleemann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Krüger

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.03.2016

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Inhaltsverzeichnis | I |
| Abkürzungsverzeichnis | V |
| | |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Geschichte | 1 |
| 1.2 Definition | 1 |
| 1.3 Epidemiologie | 1 |
| 1.4 Ätiologie | 2 |
| 1.5 Klinische Symptomatik | 2 |
| 1.6 Histologische Entitäten | 3 |
| 1.6.1 Liposarkome | 4 |
| 1.6.2 Leiomyosarkome | 7 |
| 1.6.3 Maligne fibröse Histiozytome (MFH) / Not otherwise specified (NOS) | 7 |
| 1.6.4 Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) | 8 |
| 1.6.5 Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) | 10 |
| 1.6.6 Synovialsarkome | 10 |
| 1.6.7 Fibrosarkome | 11 |
| 1.6.8 Periphere primitive neuroektodermale Tumoren (PNET) | 12 |
| 1.6.9 Sarkome des Knochens | 12 |
| 1.6.9.1 Osteosarkome | 12 |
| 1.6.9.2 Chondrosarkome | 12 |
| 1.6.10 Intermediär maligne Tumoren | 13 |
| 1.6.10.1 Dignität | 13 |
| 1.6.10.2 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) | 13 |
| 1.6.10.3 Desmoidfibromatosen | 14 |
| 1.7 TNM-Klassifikation, Resektionsstatus und Stadieneinteilung | 14 |
| 1.8 Prognostische Faktoren | 15 |
| 1.8.1 Lokalisation | 15 |
| 1.8.2 Tumorgröße | 16 |
| 1.8.3 Grading | 16 |
| 1.8.4 Lokalrezidive | 16 |
| 1.8.5 Lymphknotenmetastasen | 17 |
| 1.8.6 Fernmetastasen | 17 |
| 1.9 Morphologische Diagnostik | 18 |
| 1.9.1 Immunhistochemie | 18 |
| 1.9.2 Molekulardiagnostik | 19 |
| 1.10 Bildgebende Diagnostik | 19 |
| 1.11 Biopsie | 20 |
| 1.12 Therapie | 21 |
| 1.12.1 Chirurgische Intervention | 21 |
| 1.12.2 Strahlentherapie | 22 |
| 1.12.3 Chemotherapie | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 2. Fragestellung | 23 |
| 3. Material und Methodik | 24 |
| 3.1 Patientenkollektiv | 24 |
| 3.2 Datenerfassung | 24 |
| 3.3 Erhobene Daten | 25 |
| 3.3.1 Allgemeine Patientendaten | 26 |
| 3.3.2 Auswahl histologischer Entitäten | 26 |
| 3.3.3 Resektionsstatus | 27 |
| 3.3.4 Tumorgröße | 27 |
| 3.3.5 Tumorlokalisation | 27 |
| 3.3.6 Stadieneinteilung | 27 |
| 3.3.7 Chirurgische Therapie | 28 |
| 3.4 Statistische Auswertungen | 28 |
| 4. Ergebnisse | 29 |
| 4.1 Beschreibung der Patientengruppe | 29 |
| 4.1.1 Geschlechterverteilung | 29 |
| 4.1.2 Altersverteilung | 29 |
| 4.1.3 Durchgeführte Operationen | 29 |
| 4.1.4 Sarkomlokalisation | 30 |
| 4.2 Histologie | 31 |
| 4.2.1 Histologie in Abhängigkeit vom Geschlecht | 32 |
| 4.2.2 Altersabhängige Histologie | 32 |
| 4.2.3 Häufigkeit der Liposarkom-Subtypen | 33 |
| 4.2.4 Lokalisation der Liposarkom-Subtypen | 33 |
| 4.2.5 Patientenalter bei Liposarkom-Subtypen | 33 |
| 4.3 Grading | 34 |
| 4.4 Tumorgröße | 35 |
| 4.4.1 Tumorgröße bei Primärtumoren und Rezidiven | 35 |
| 4.4.2 Tumorgröße bei Extremitätenlokalisation | 35 |
| 4.4.3 Tumorgröße bei abdominalem / retroperitonealem Primärtumor | 36 |
| 4.5 Metastasen | 36 |
| 4.5.1 Metastasierung innerhalb des Patientenkollektivs | 36 |
| 4.5.2 Geschlechterverteilung und Alter bei metastasiertem Tumor | 37 |
| 4.5.3 Lokalisation des Primärtumors bei Metastasen | 37 |
| 4.5.4 Histologie bei Metastasen | 37 |
| 4.5.5 Liposarkom-Subtypen und Metastasen | 38 |
| 4.5.6 Grading bei Metastasen | 38 |
| 4.6 Lymphknotenmetastasen | 38 |
| 4.7 Stadieneinteilung bei Primärtumoren | 39 |
| 4.8 Chirurgische Therapie | 40 |
| 4.8.1 Resektionsstatus | 40 |
| 4.8.2 Kompartimentresektion | 41 |

| | |
|--|-----------|
| 4.8.3 Amputationen | 42 |
| 4.9 Postoperative Komplikationen | 42 |
| 4.9.1 Minorkomplikationen | 42 |
| 4.9.2 Majorkomplikationen | 43 |
| 4.10 Intraoperative Erythrozytengabe | 43 |
| 4.11 Verweildauer im Krankenhaus und auf Intensivstation | 44 |
| 4.12 Postoperativer Kostaufbau | 45 |
| 4.13 Adjuvante Therapie | 45 |
| 4.13.1 Adjuvante Therapie innerhalb des Patientenkollektivs | 45 |
| 4.13.2 Adjuvante Therapie nach Tumorhistologie | 46 |
| 4.14 Rezidive | 47 |
| 4.14.1 Rezidive im Patientenkollektiv | 47 |
| 4.14.2 Resektionsstatus der vorherigen Operation | 47 |
| 4.14.3 Rezidivlokalisierung | 48 |
| 4.14.4 Grading bei Rezidiven | 48 |
| 4.14.5 Histologie der Rezidive | 49 |
| 4.14.6 TumorgroÙe vor Rezidivoperation | 49 |
| 4.14.7 Adjuvante Therapie vor Rezidiventstehung | 50 |
| 4.15 Mortalität | 51 |
| 4.15.1 Mortalität des gesamten Patientenkollektivs | 51 |
| 4.15.2 Überlebensrate | 51 |
| 4.15.3 Mortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht | 52 |
| 4.15.4 Mortalität in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung | 52 |
| 4.15.5 Mortalität in Abhängigkeit von der Histologie | 53 |
| 4.15.6 Mortalität in Abhängigkeit vom Grading | 54 |
| 4.15.7 Mortalität in Abhängigkeit von der TumorgroÙe und letzter Operation | 55 |
| 4.15.8 Mortalitätsrate nach Tumorstadien | 56 |
| 4.15.9 Mortalität in Abhängigkeit von Metastasen | 56 |
| 4.15.10 Mortalität in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen | 57 |
| 4.15.11 Mortalität in Abhängigkeit vom Resektionsstatus | 58 |
| 4.15.12 Mortalität in Abhängigkeit von Rezidiven | 59 |
| 4.15.13 Mortalität in Abhängigkeit von Kompartimentresektionen | 59 |
| 4.15.14 Mortalität in Abhängigkeit von Amputationen | 60 |
| 4.15.15 Mortalität in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen | 60 |
| 4.15.16 Mortalität in Abhängigkeit von der Krankenhausverweildauer | 60 |
| 4.15.17 Mortalität in Abhängigkeit vom Aufenthalt auf der Intensivstation | 61 |
| 4.15.18 Mortalität in Abhängigkeit vom Kostaufbau | 62 |
| 4.15.19 Mortalität bei intraoperativen Erythrozytengabe | 63 |
| 4.15.20 Mortalität in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie | 63 |
| 5. Diskussion | 65 |
| 5.1 Geschlechter- und Altersverteilung | 65 |
| 5.2 Lokalisation | 65 |
| 5.3 Histologie | 65 |
| 5.3.1 Häufigkeit der Entitäten | 65 |
| 5.3.2 Histologie nach Geschlecht | 66 |

| | |
|---|------------|
| 5.3.3 Histologie nach Alter | 66 |
| 5.3.4 Liposarkom-Subtypen | 67 |
| 5.3.4.1 Alter in Abhängigkeit von den Subtypen | 67 |
| 5.3.4.2 Lokalisationen in Abhängigkeit von den Subtypen | 67 |
| 5.4 Problematik histologischer Einordnung | 68 |
| 5.4.1 Wechsel der Entität bei Rezidiv | 68 |
| 5.4.2 Zuordnung einer Entität | 69 |
| 5.5 Grading | 69 |
| 5.6 Tumorgröße | 69 |
| 5.7 Rezidive | 70 |
| 5.8 Fernmetastasen | 73 |
| 5.9 Lymphknotenmetastasen | 75 |
| 5.10 Mortalität | 75 |
| 5.10.1 Tumorlokalisation | 75 |
| 5.10.2 Tumorgröße | 76 |
| 5.10.3 Tumorhistologie | 77 |
| 5.10.4 Tumorgrading | 78 |
| 5.10.5 Resektionsstatus | 79 |
| 5.10.6 Tumorrezidiv | 79 |
| 5.10.7 Fernmetastasen | 79 |
| 5.10.8 Lymphknotenmetastasen | 80 |
| 5.11 Postoperative Mortalität | 80 |
| 5.11.1 Postoperative Komplikationen | 80 |
| 5.11.2 Stationäre Aufenthaltsdauer | 80 |
| 5.11.3 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation | 81 |
| 5.11.4 Kostenaufbau | 81 |
| 5.11.5 Intraoperative Erythrozytengabe | 81 |
| 5.11.6 Adjuvante Therapie | 82 |
| 5.11.7 Kompartimentresektionen | 82 |
| 5.11.8 Amputationen | 83 |
| 6. Resümee | 84 |
| 7. Zusammenfassung | 88 |
| 8. Literaturverzeichnis | 89 |
| 9. Abbildungsnachweise | 95 |
| 10. Anhang | 96 |
| 11. Danksagung | 107 |
| 12. Lebenslauf | 108 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|---|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ASI | Aktive spezifische Immunisierung |
| BH korrigiert | Korrektur nach der Bonferroni-Holm-Prozedur |
| CQT n. P. | Chi-Quadrat Test nach Pearson |
| CT | Computertomografie |
| d | Tage |
| G | Grading |
| GIST | Gastrointestinaler Stromatumor |
| DFSP | Dermatofibrosarcoma protuberans |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| FNCLCC | La Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer |
| HPF | High power field |
| GI-Trakt | Gastrointestinaltrakt |
| J | Jahre |
| JÜR | Jahres-Überlebensrate |
| LK | Lymphknoten |
| Lok. | Lokalisation |
| M | Metastase (hämatogene Metastasierung) |
| Max. | Maximum |
| MFH | Malignes Fibröses Histiocytom |
| MPNST | Maligner Peripherer Nervenscheidentumor |
| MRT | Magnetische Resonanztomografie |
| MSKCC | Memorial Sloan-Kettering Cancer Center |
| MW | Mittelwert |
| N | Nodus (Lymphknotenmetastasierung) |
| NR | Nachresektion |
| NOS | Not otherwise specified |
| Op | Operation |
| Pat. | Patient |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| PDGRF | Platelet-derived growth factor |
| PE | Probeexzision |
| PT | Primärtumor |
| R | Residualtumor |
| Retro. | Retroperitoneum |
| Rez | Rezidiv |
| RR | Rezidivrate |
| rT1 | Rezidiv Tumorgröße bis 5 cm |
| rT2 | Rezidiv Tumorgröße über 5 cm |
| S. | Seite |
| SD | Standardabweichung |
| T | Tumorgröße |
| UPS | undifferenziertes pleomorphes Sarkom |
| vs. | versus |
| WHO | World Health Organization |
| Wo | Woche |

1 Einleitung

1.1 Geschichte

Der Begriff Sarkom kommt aus dem Griechischen und bedeutet „fleischige Wucherung“. Erstmalige Beschreibungen von Sarkomen stammen von Severinus (1580–1637) und Morgagni (1682–1771). Zunächst wurde der Begriff „soft cancer“ vom schottischen Chirurgen Wardrop (1782–1869) eingeführt. In seinem Buch *Surgical Observations* (1816) verwendete Charles Bell (1772–1842) zur Abgrenzung von Karzinomen den Begriff „soft tissue sarcoma“. 1804 veröffentlichte der englische Chirurg und Anatom John Abernethy (1764–1831) die erste Sarkomklassifikation [11].

1.2 Definition

Sarkome sind definiert als eine inhomogene Gruppe maligner Tumoren, die aus mesenchymalen Zellen entstehen [79]. Es werden zwei Hauptgruppen unterschieden: Weichgewebs- und Knochensarkome. Die WHO-Klassifikation von 2002 teilt Weichgewebssarkome aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Normalgeweben in über 50 histologische Subtypen ein. Zu den Knochensarkomen zählen das Ewing-Sarkom, das Chondrosarkom und das Osteosarkom. Eine Ausnahme bildet das extraskelettale Osteosarkom, das definitionsgemäß ein Weichgewebssarkom ist [24].

1.3 Epidemiologie

Weichteilsarkome machen bei Erwachsenen 1% und bei Kindern und Jugendlichen 6-7% aller malignen Neoplasien aus [5, 83]. Bei einer jährlichen Inzidenz von 1-4,7/100.000 Einwohnern beträgt die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland etwa 2500-3500 pro Jahr. Die jährliche Mortalität liegt bei 0,6-0,8/100.000 Einwohnern. Die Inzidenz benigner Weichgewebstumoren beträgt dagegen 300/100.000 pro Jahr [35,50,74,79]. In einer europaweiten Studie („RARECARE project“) wurden im Zeitraum 1995-2002 45.568 Fälle registriert, davon waren 84% Weichgewebs- und 14% Knochensarkome. Die altersstandardisierte, jährliche Inzidenzrate folgt nach dieser Studie einem Nord-Ostgefälle mit einer nordeuropäischen Inzidenz von 4,7/100.000 Einwohnern bis zu einer osteuropäischen Inzidenz von 3,3/100.000 Einwohnern [79]. In den USA werden geringere Inzidenzraten angegeben: Nach einer Datensammlung des „National Cancer Institute“ im Zeitraum 1975-2009 wurde eine Inzidenzrate von

0,5/100.000 Einwohnern berechnet [60]. Angaben des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) zufolge liegt die Rate bei 1,7/100.000 Einwohnern, unter dem Vorbehalt, dass die wahre Inzidenz momentan unterschätzt werde [11]. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose beträgt je nach Literaturangaben 63-65 Jahre [24,67]. Je nach Studie wird keine Geschlechterpräferenz [11] oder eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts [24, 61] diskutiert.

1.4 Ätiologie

Bei den meisten diagnostizierten Sarkomen ist die Pathogenese unklar. Als sichere Risikofaktoren gelten Toxine wie Polyvinylchlorid, Chlorophenol und Arsen sowie ionisierende Strahlung [4]. Weitere Risikofaktoren sind eine Immundefizienz und Virusinfektionen: Das Kaposi-Sarkom steht in Zusammenhang mit dem humanen Herpes-Virus 8. Das Epstein-Barr-Virus begünstigt bei immundefizienten Personen die Entstehung von Leiomyosarkomen. 2,8% der Sarkome entstehen im Rahmen einer hereditären Genese [64] durch Onkogenamplifikationen, Mutation von Tumorsuppressorgenen und Chromosomentranslokationen, zum Beispiel das Li-Fraumeni-Syndrom (Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens p 53) und das Gardner-Syndrom (Variante der familiären adenomatösen Polyposis) [2,5,7]. Das Sarkomrisiko für Überlebende des hereditären Retinoblastoms (Keimbahnmutation im RB1-Gen) ist nach einer Studie an 963 Retinoblastom-Patienten 184-fach erhöht [4,45]. Die Neurofibromatose von Recklinghausen Typ I (Mutation des Neurofibromatose-Typ-I-Gens) ist mit 74% die häufigste hereditäre Ursache eines Sarkoms [64]. Sarkome entstehen – im Unterschied zur bekannten Adenom-Karzinom-Sequenz – aus undifferenzierten Stammzellen, die primär maligne sind. Daher sind z.B. Lipome keine Vorläufertumoren der Liposarkome. Zudem können Sarkome in Lokalisationen entstehen, wo kein entsprechendes Grundgewebe vorhanden ist (Beispiel: extraossäres Osteosarkom) [7]. Ausnahmen sind die malignen peripheren Nerventumoren, die aus einem vorbestehenden benignen Neurofibrom entstehen können [23].

1.5 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation des Sarkoms. An den Extremitäten nimmt der Patient im Verlauf eine meist schmerzlose Schwellung oder Verhärtung wahr. Da die Kompartimente der distalen Extremitäten kleiner sind als an den proximalen Extremitäten, werden hier Schwellungen früher

auffällig. Dagegen erreichen Sarkome der proximalen Extremitäten, vor allem im Oberschenkelkompartiment, eine erhebliche Größe, bevor Symptome auftreten.

Leitsymptome von Sarkomen sind Schwellung, lokaler Schmerz und langfristig Funktionsverlust [5,30,35]. In intraperitonealer oder retroperitonealer Lage bestehen lange Zeit wenige, unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, schnelles Sättigungsgefühl, Übelkeit und Erbrechen, ungenau lokalisierbare Schmerzen im Abdomen oder Rücken, Missempfindungen an den unteren Extremitäten, venöse Stauungen oder Atembeschwerden. Die Beschwerden werden hauptsächlich durch Verdrängung benachbarter Strukturen ausgelöst. Häufig wird die abdominelle Raumforderung bei einer bildgebenden Untersuchung als Zufallsbefund diagnostiziert. Daher weisen die meisten Primärtumoren bei ihrer Erstdiagnose einen Durchmesser von über 10 cm auf [74,90].

Da Sarkome sehr selten auftreten und relativ spät Symptome verursachen, werden oft Fehldiagnosen gestellt. Häufig erfolgt z.B. zunächst eine offene Hämatomausräumung, die erst postoperativ zur richtigen histologischen Diagnose führt. Da die korrekte Ersttherapie die Prognose entscheidend beeinflusst, wird bei unklarer Diagnose – vor allem in der typischen Oberschenkelregion – die Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum empfohlen [51].

1.6 Histologische Entitäten (vgl. Tabelle 8.1 im Anhang)

Nach der Klassifikation der WHO von 2002 werden insgesamt über 50 Subtypen von Sarkomen unterschieden [24]. Dabei sind differenzierte Sarkome entsprechend ihrer Ähnlichkeit zu physiologischen Zelltypen und Geweben eingeteilt. Entscheidend für die Klassifikation ist nicht die Gewebeherkunft des Sarkoms, sondern welche Ähnlichkeit die differenzierten Tumorzellen zu Normalgeweben entwickelt haben [38]. So werden adipozytische, glattmuskuläre und skelettmuskuläre, fibroblastische und myofibroblastische, fibrohistiozytische, perizytische, vaskuläre und chondroossäre Tumoren unterschieden. Entdifferenzierte Sarkome, die keinem Normalgewebe histologisch ähneln, bilden eine eigene Gruppe. Hierzu gehören z.B. das alveoläre Weichteilsarkom und das Synovialsarkom [39,58]. Zur Häufigkeitsverteilung der Subtypen von Sarkomen variieren die Angaben je nach Studie. Tabelle 1.1 zeigt die ermittelten histologischen Häufigkeitsverteilungen der weltweit größten Datensammlung von 8647 Sarkompatienten am MSKCC über einen Zeitraum von 28 Jahren:

| Histologie | Patienten / Gesamtanzahl | Anteil |
|---|--------------------------|--------|
| Liposarkom | 1713 von 8647 | 20% |
| Leiomyosarkom | 1229 von 8647 | 14% |
| Undifferenziertes pleomorphes Sarkom | 1215 von 8647 | 14% |
| Gastrointestinaler Stromatumor | 676 von 8647 | 8% |
| Synovialsarkom | 467 von 8647 | 5% |
| Myxofibrosarkom | 445 von 8647 | 5% |
| Fibrosarkom | 225 von 8647 | 3% |
| Maligner peripherer Nervenscheidentumor | 238 von 8647 | 3% |
| Andere Subtypen | 2439 von 8647 | 28% |

Tab. 1.1: Daten MSKCC 1982-2010 [11].

In einer Studie an 2064 Patienten (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database 1988-2004) wurden die häufigsten Histologien bei Sarkombefall des Retroperitoneums ermittelt: 32% Liposarkome, 29% Leiomyosarkome und 11% maligne fibröse Histiocytozytome [82].

Im Folgenden beschreibe ich die einzelnen Tumorentitäten, die bei den von mir analysierten Patienten vorkommen.

1.6.1 Liposarkome

Liposarkome (s. Abb. 1 und 2) entstehen am häufigsten im Bereich des Oberschenkels, am zweithäufigsten im Retroperitoneum. Weitere typische Lokalisationen sind die Leistengegend, Schulter und Oberarm [11,47,50].

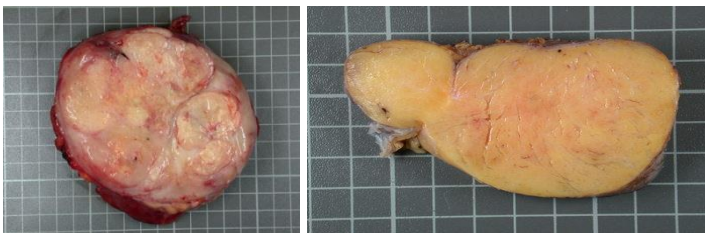


Abb. 1 und 2: Liposarkom vs. Lipom (links „bunte, fischfleischartige Nekroseanteile“, rechts ein „benignes Lipom mit homogen gelber Farbe und bindegewebiger Kapsel“) aus: [96,97]

Histologisch werden Liposarkome in weitere Subtypen unterteilt: In der MSKCC-Studie war am häufigsten das hochdifferenzierte Liposarkom vertreten (43%), gefolgt vom myxoid-rundzelligen Liposarkom (24%) und dedifferenzierten Liposarkom (21%), am seltensten kam das pleomorphe Sarkom vor (8%) [11]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren mit einem

Häufigkeitsgipfel bei 50-70-Jährigen. Es gibt keine Geschlechterpräferenz [11,47]. Das entscheidende histologische Merkmal aller Liposarkome sind uni- oder multivakuoläre Lipoblasten (s. Abb. 3 und 4).

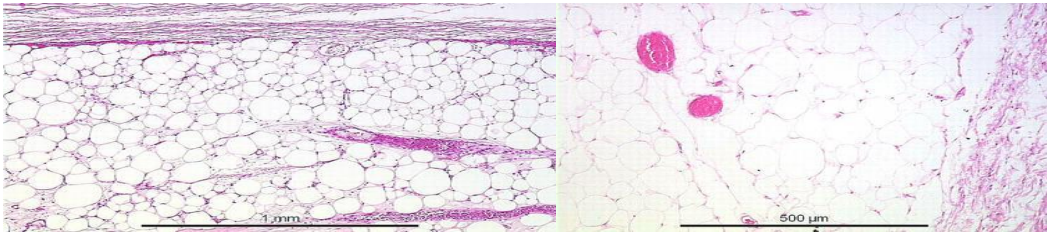


Abb. 3 und 4: Links Histologie Liposarkom („Fettvakuolen mit starken Größenschwankungen, verstärkte Vaskularisierung durch kleine, sich unregelmäßig verzweigende Kapillaren“) vs. rechts Lipom („reife univakuoläre Fettzellen mit schmalen, komprimiertem, peripher gelegenem, monomorphem Kern und geringer Vaskularisierung“) aus: [98,99]

Vor allem ältere Patienten erkranken am **hochdifferenzierten Liposarkom** (Durchschnittsalter 59 Jahre) [47]. Es unterscheidet sich von benignen Lipomen durch Kernatypien und eine inhomogene Größe der Lipoblasten (s. Abb. 5) [7]. In 60% der Fälle entwickelt sich ein Lokalrezidiv, dagegen werden nie Metastasen gebildet. Entsprechend seiner Lokalisation wird das hochdifferenzierte Liposarkom unterschiedlich bezeichnet: In superfizieller Lage an den Extremitäten handelt es sich um ein atypisches Lipom, im tiefen Weichgewebe um einen atypischen, lipomatösen Tumor. Um auf die Gefahr unbeherrschbar großer Rezidive im Retroperitoneum hinzuweisen, sollte jedoch bei retroperitonealer Lokalisation stets die Bezeichnung hochdifferenziertes Liposarkom verwendet werden [42,47]. Die 5-JÜR beträgt 90%, die Angaben zur 10-JÜR variieren je nach Literatur zwischen 60% [41] und 80% [11].

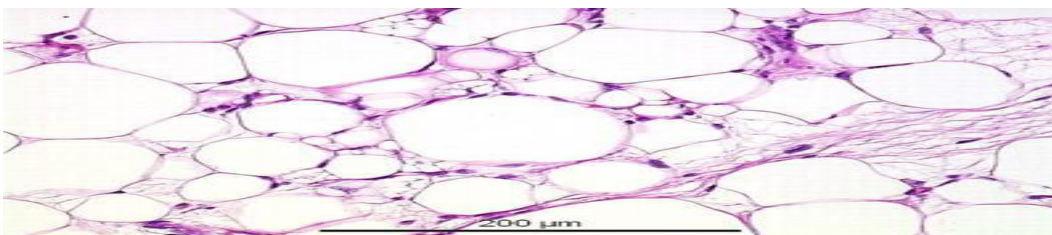


Abb. 5: „Hochdifferenziertes Liposarkom mit reifen Fettzellen und Lipoblasten. Lipoblasten haben hyperchromatische, atypische Kerne und ein multivakuolisiertes Zytoplasma“ aus: [100]

Das **dedifferenzierte Liposarkom** betrifft oft jüngere Patienten zwischen 30-40 Jahren und ist am häufigsten im Retroperitoneum lokalisiert, die Extremitäten sind sehr selten betroffen [11]. Es besteht aus Anteilen eines hochdifferenzierten

Liposarkoms und Anteilen eines nicht-lipomatösen Sarkoms. Zu 90% lässt sich die Dedifferenzierung schon im Primärtumor nachweisen, nur 10% der Liposarkome dedifferenzieren im Verlauf einer Rezidivbildung. Lokalrezidive entstehen in 40% der Fälle. Bei einer Metastasierungsrate von 20% beträgt die 5-JÜR je nach Literatur 40-70%, die 10-JÜR 40-50% [11,41,47].

Hoch- und dedifferenzierte Liposarkome werden molekularagnostisch einer gemeinsamen Tumorfamilie zugeordnet, da sie Ring- und Riesenmarker-Chromosomen bilden. Es kommt zur Amplifikation von Genen (MDM2, CDK4, HMCIC), die auf der chromosomalen Region 12q14-15 lokalisiert sind [11, 24, 47].

Patienten mit **myxoid-rundzelligem Liposarkom** (s. Abb. 6) sind bei Erstdiagnose durchschnittlich 50 Jahre alt [47]. Der Tumor entsteht am häufigsten in tiefer Lage am Oberschenkel [11]. Die Prognose ist abhängig vom Ausmaß der maligneren rundzelligen Tumoranteile: Bei rein myxoiden Liposarkomen liegt die 5-JÜR um 90%, beim myxoid-rundzelligem Mischtyp zwischen 40-50%, beim rein rundzelligen Tumor um 25% [41]. Zwar ist die Rezidivneigung im Vergleich zu den anderen Subtypen geringer (14%), jedoch kommt es abhängig vom Anteil der rundzelligen Tumorzellen in 23-58% der Fälle zu Metastasen [47]. Sind mehr als 5% runde Zellen im Tumor nachweisbar, so steigt das Metastasierungsrisiko signifikant an [11]. Das myxoide-rundzellige Liposarkom weist in mehr als 90% der Fälle eine spezifische chromosomale Translokation (12;16) auf [24].

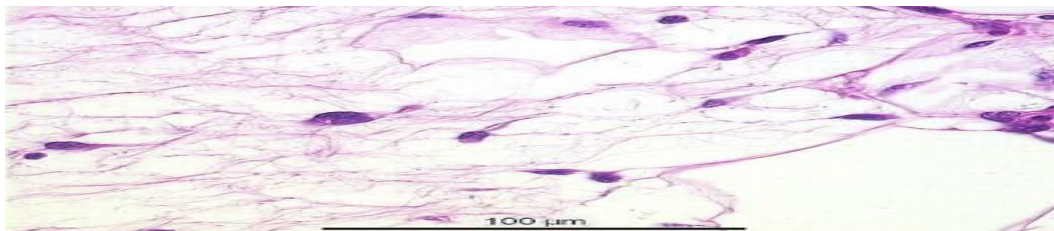


Abb. 6: „Myxoides Stroma: Die Tumorzellen sind polygonal und spindelförmig und haben kaum Ähnlichkeit zu Fettzellen“ aus: [101]

Das **pleomorphe Liposarkom** betrifft vor allem ältere Patienten und ist am häufigsten in den Extremitäten lokalisiert [11,24]. Es wird histologisch durch den Nachweis multivakuolärer Lipoblasten von anderen pleomorphen Sarkomen unterschieden. Bei diesem Subtyp treten 22% Lokalrezidive und 30-50% Metastasen auf. 50-60% der Patienten überleben die folgenden 10 Jahre [7,11,42, 47]. Bevorzugte Metastasenlokalisation ist die Lunge. Typischerweise ist der Verlauf im Vergleich zu anderen Liposarkomsubtypen rasch progredient [24].

1.6.2 Leiomyosarkome

Leiomyosarkome (s. Abb. 7) zeigen je nach Lokalisation ein unterschiedliches malignes Verhalten [11]. 40-50% der Leiomyosarkome befinden sich in abdominalen, retroperitonealen und pelvinalen Lokalisation [41]. 66-75% der betroffenen Patienten sind weiblich und zwischen 50-70 Jahre alt [46]. Bei Diagnosestellung ist der Tumor typischerweise bereits größer als 10 cm. Eine komplette Resektion ist aufgrund der Lokalisation selten möglich. Sowohl Lokalrezidive als auch Metastasen mit bevorzugter Lokalisation in Lunge und Leber senken die Überlebensrate [24]. Intraabdominale und retroperitoneale Leiomyosarkome haben mit 20-30% die niedrigste 5-JÜR [40].

Ein Drittel der Leiomyosarkome entstehen im subkutanen und tiefen Weichgewebe der Extremitäten mit bevorzugter Lokalisation am Oberschenkel. Männer im Alter zwischen 50-70 Jahren sind besonders häufig betroffen. Mit einer 5-JÜR von 60-65% ist die Prognose relativ gut [41]. Metastasen entstehen in etwa 50% der Fälle [7], typischerweise sind sie in der Lunge, seltener in der Haut, im Weichgewebe oder im Knochen lokalisiert [24].

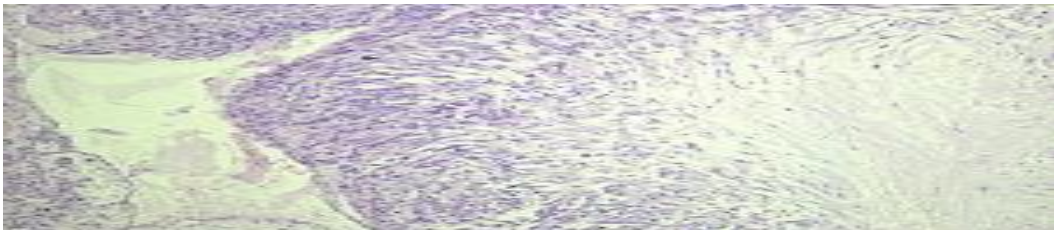


Abb. 7: „Leiomyosarkom: Lokalisation an der unteren Extremität, Nekrose in der Nähe zu einem Blutgefäß“ aus: [102]

Kutane Leiomyosarkome machen ein Fünftel aller Leiomyosarkome aus. Sie bilden keine Metastasen und haben daher die beste Prognose [7,41].

Die seltenen **vaskulären Leiomyosarkome** entwickeln sich aus Arterien und großen bis mittelgroßen Venen. Mehr als 50% der vaskulären Leiomyosarkome haben ihren Ursprung in der Vena cava inferior mit einer 5-JÜR von 37-55% [46]. Bei diesen sind zu 80-90% Frauen betroffen, andere vaskuläre Leiomyosarkome zeigen keine Geschlechterpräferenz.

1.6.3 Maligne fibröse Histiocytozome (MFH) / Not otherwise specified

Seit etlichen Jahren wird über das MFH (s. Abb. 8) als eigenständige Tumorentität diskutiert. Der Name MFH leitet sich von der Auffassung ab, die Tumorzellen als Histiocyten zu klassifizieren, welche sich fakultativ in Fibroblasten umwandeln

könnten. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass das pleomorphe MFH aus unterschiedlichen Sarkomtypen durch Entdifferenzierung entsteht, so dass Zweifel an einer eigenständigen Entität des MFH berechtigt sind [39]. Vor 15 Jahren galt das MFH mit einem Anteil von 40% noch als das häufigste Sarkom. Auf der Basis der heutigen immunhistochemischen und molekularen Diagnostik, die mögliche Zeichen einer ursprünglichen Differenzierung weit genauer nachweisen kann, lassen sich jedoch nur etwa 5% der Sarkome als MFH-Subtyp klassifizieren [55]. Die WHO schlägt deshalb vor, solche Sarkome konsequenterweise nicht als MFH, sondern als undifferenzierte pleomorphe Sarkome (UPS) bzw. „not otherwise specified“ (NOS) zu bezeichnen [39,56]. Diese Einordnung als UPS bzw. NOS ist eine immunhistochemische und molekular diagnostische Ausschlussdiagnose. Metastasen entstehen in 40-50% der Fälle [55], Rezidive sind relativ selten (25% in 10 Jahren), die 10-JÜR beträgt 60% [11].

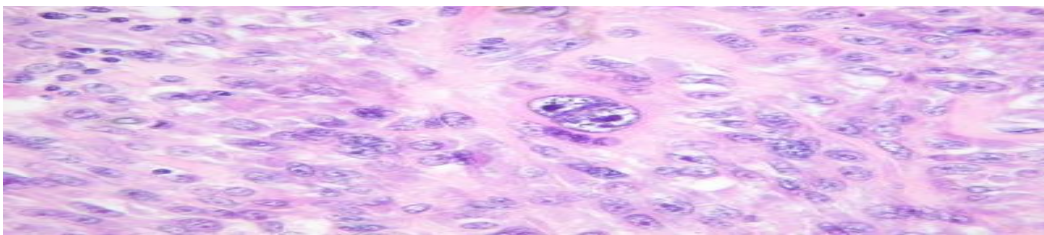


Abb. 8: UPS – „Buntes Bild aus großen und kleinen pleomorphen Tumorzellen mit ovalen oder spindelförmigen Zellkernen. Morphologisch haben die ovalen Zellformen Ähnlichkeit mit Histiozyten, daher die ursprüngliche Einteilung als histiozytärer Tumor. Die immunhistochemischen Marker für histiozytäre Zellen (wie auch alle andere Differenzierungsmarker) sind jedoch negativ“ aus: [103]

1.6.4 Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Gastrointestinale Stromatumoren (s. Abb. 9 und 10) sind meistens im GI-Trakt lokalisiert, seltener im übrigen Abdomen oder Retroperitoneum. Sie sind die häufigsten mesenchymalen gastrointestinalen Tumoren (etwa 1% aller Tumoren in dieser Region). Überwiegend sind Patienten im Alter von 55-65 Jahren betroffen, Männer etwas häufiger als Frauen. Häufigste Lokalisation ist der Magen (60-70%), gefolgt vom Dünndarm (20-30%), Kolorektum (5-10%) und Duodenum (6%). Ösophagus und Appendix sind in weniger als 1% der Fälle betroffen [1,11,85].

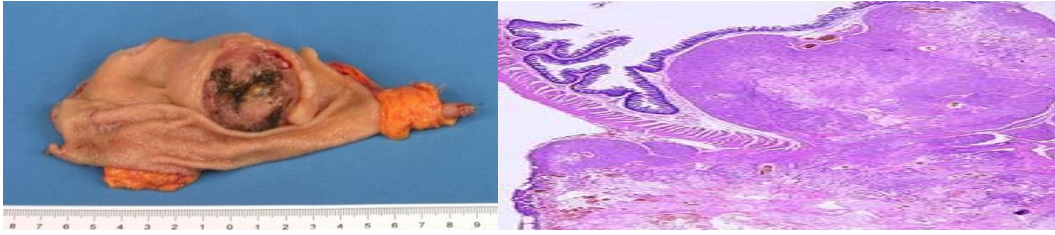


Abb. 9 und 10: links Magenwandresektat mit GIST, rechts Histologie aus: [104,105]

Ursprünglich wurden GIST als Leiomyosarkome des GI-Traktes definiert. Aus prognostischen und therapeutischen Gründen ist eine Abgrenzung zu Leiomyosarkomen relevant geworden. Mit immunhistochemischen Methoden können mittlerweile myogene (Leiomyosarkome) und neurogene (MPNST) Tumorentitäten von GIST differenziert werden. Das Leiomyosarkom ist noch immer das häufigste Sarkom im Ösophagus, typischerweise auch kolorektal in der Muscularis mucosae lokalisiert, jedoch im restlichen GI-Trakt sehr selten.

GIST entstehen aus den interstitiellen Cajalzellen (Schrittmacherzellen) in der Muscularis propria und um die Auerbach-Plexus [59]. Die Diagnose basiert auf immunhistochemischen Markern (CD117, CD34, DOG1 = Discovered on GIST-1) [54,87]. In 80% der Fälle liegt eine c-KIT-Mutation vor, bei 10% eine PDGFR α -Mutation (Platelet-derived Growth Factor Receptor- α), bei weiteren 10% lassen sich keine Mutationen nachweisen (Wildtyp). Beide Mutationen bewirken den Funktionsgewinn einer Rezeptor-Tyrosinkinase, die z.B. im Rahmen der c-KIT-Mutation dauerhaft aktiviert wird [1,48,85]. Zur Therapie wird der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib eingesetzt [85].

Bei Erstdiagnose eines GIST zeigen bis zu 50% der Patienten bereits Metastasen. Häufigste Lokalisationen sind das Peritoneum, das Omentum und die Leber [59, 71]. GIST sind strahlenresistent, die Ansprechrate einer konventionellen Chemotherapie bei Metastasen liegt unter 5%. Vor Einführung der Therapie mit Imatinib lag daher die 2-JÜR von fortgeschrittenen GIST bei 20%, unter Imatinib konnte sie auf 80% gesteigert werden. Aktuell beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit bei metastasiertem GIST 60 Monate, die 5-JÜR liegt bei 45% [70]. Durch eine adjuvante Therapie mit Imatinib nach kompletter Resektion eines KIT-positiven GIST konnte die Rezidivrate signifikant gesenkt werden (Rezidivfreie 1-JÜR 98% vs. 83% bei Placebo) [18].

1.6.5 Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST)

Maligne periphere Nervenscheidentumoren gehen aus peripheren Nerven hervor oder weisen eine Nervenscheidendifferenzierung auf.

Häufigste Lokalisation ist der Körperstamm (50%), gefolgt von den Extremitäten (30%) und der Hals- und Kopfregion (20%).

Ein sicherer Risikofaktor ist die Neurofibromatose Typ 1 (s. Abb. 11): 4,6-10% der Patienten entwickeln einen MPNST. Am häufigsten sind junge Männer im dritten Lebensjahrzehnt betroffen (Median: 33 Jahre). Insgesamt entstehen zwei Drittel aller MPNST aus einer benignen Vorstufe, dem Neurofibrom (s. Abb. 12), typischerweise im Bereich des N. ischiadicus, am Plexus brachialis und in lumbosakraler Lokalisation. Nach R0-Resektion treten in 50% der Fälle Lokalrezidive auf. Fernmetastasen werden in 40-80% der Fälle beobachtet, vor allem in Lunge, Leber und Lymphknoten. Die 5-JÜR liegt bei 50-60%, sinkt jedoch in Kombination mit einer Neurofibromatose und bei strahlenindiziertem MPNST auf 20% [2,11,78].

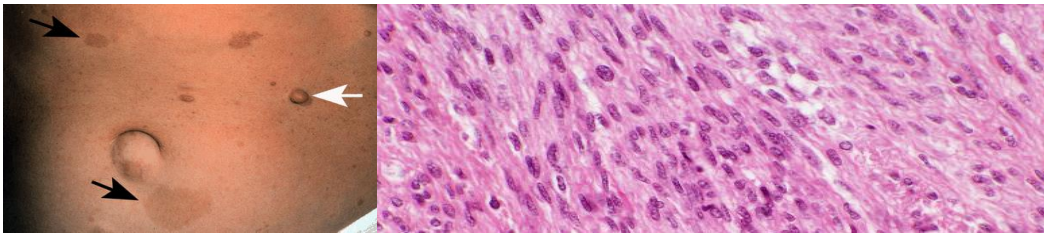


Abb. 11 und 12: links „Neurofibromatose Typ 1 mit multiplen Café au lait - Flecken (schwarze Pfeile) und einem sessilen Neurofibrom (weißer Pfeil)“, rechts Histologie aus: [106,107]

In der Klassifikation der WHO von 2002 werden MPNST nicht als Sarkome, sondern als Neoplasien des peripheren Nervensystems klassifiziert, da sie nicht eine mesenchymale, sondern eine neuroektodermale Differenzierung aufweisen [9, 39]. Dagegen werden nach einem Beschluss des Kollegiums der Amerikanischen Pathologen („Cancer Committee“) von 2011 periphere Nervenscheidentumoren wieder als Sarkome klassifiziert [38].

1.6.6 Synovialsarkome

Da die Morphologie dieses Tumors histologisch der Tunica synovialis aus der Embryonalzeit ähnelt, entstand die Bezeichnung Synovialsarkom (s. Abb. 13). Jedoch entwickelt sich das Sarkom nur zu 5% aus der Tunica synovialis und weist auch keine synoviale Differenzierung auf [7,39].



Abb. 13: „Synovialsarkom: Wandinfiltration der V. femoralis“ aus: [108]

Zu 60% sind die unteren Extremitäten betroffen, davon wiederum zu 30% das Kniegelenk. Seltener sind die oberen Extremitäten mit 23% und der Kopf- und Halsbereich mit 10% Ursprung eines synovialen Sarkoms. In 15-20% der Fälle wird Knochengewebe vom Tumor infiltriert. Es erkranken eher männliche Patienten (Männer-Frauen-Verhältnis 1,2:1) im Alter von 10-40 Jahren [7].

In 50% der Fälle treten sogenannte klassische biphasische Synovialsarkome auf. Ihre Architektur besteht aus epithelial-karzinomatösen und spindelzellig-sarkomartigen Zellen. Ebenso häufig sind monophasische Synovialsarkome zu finden, die entweder nur aus spindelzelligen oder – selten – nur aus epithelartigen Tumorzellen bestehen [7,41]. Schlecht differenzierte Synovialsarkome können molekularbiologisch nachgewiesen werden. Spezifisch ist die Translokation $t(X;18)$ mit Bildung eines Fusionsgens (SSX1-Gen bzw. SSX2-Gen), bei 95% der Synovialsarkome kann ein aus dieser Fusion hervorgehendes artspezifisches Transkriptionsprodukt nachgewiesen werden. Die Hälfte aller Synovialsarkome metastasiert, zu etwa 94% in die Lunge, Lymphknoten sind zu 10% betroffen. 20% der Patienten entwickeln Lokalrezidive [7,11,43]. Die 5-JÜR beträgt 70%, nach 10 Jahren leben noch 55% der Patienten [11].

1.6.7 Fibrosarkome

Ein Fibrosarkom wird am häufigsten bei 40-60-jährigen Patienten diagnostiziert. Histologisch setzt sich dieser Tumor aus fibroblastischen Spindelzellen und Kollagenfasern zusammen, die typischerweise in einem sogenannten Fischgrätenmuster angeordnet sind. Das Fibrosarkom tritt bevorzugt am Körperstamm oder an den proximalen Extremitäten auf. Die Prognose ist stark abhängig vom Malignitätsgrad: Lokalrezidive treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 12-79% auf, Metastasen entstehen bei 9-63% der Patienten, bevorzugt in der Lunge und in der Wirbelsäule, selten dagegen in den Lymphknoten. Die 5-JÜR beträgt 39-54% [24,41].

1.6.8 Periphere primitive neuroektodermale Tumoren (PNET)

Die Tumorfamilie PNET/extraskellettales Ewing-Sarkom zeichnet sich durch eine chromosomale Translokation aus (in 90% der Fälle handelt es sich um die Translokation t(11;22)(q24;q12) mit einer EWS-FLI1-Genfusion). PNET weisen eine neurogene Differenzierung auf, das extraskellettales Ewing-Sarkom ist undifferenziert, dazwischen liegen weitere Übergangsformen. Am häufigsten sind Patienten im Alter von 10-30 Jahren betroffen. Typische Lokalisation sind der Körperstamm (vor allem paravertebral) und die untere Extremität. Die Prognose ist mit einer 5-JÜR von 20% bei allen Subtypen der Tumorfamilie gleich schlecht [41].

1.6.9 Sarkome des Knochens

1.6.9.1 Osteosarkome

Das Osteosarkom ist der häufigste primäre, maligne Knochentumor mit Osteoid-bildenden Tumorzellen. Je nach radiologischer und histologischer Morphologie werden Osteosarkome in Subtypen eingeteilt. Zu 90% treten konventionelle bzw. zentrale Osteosarkome auf, weitere Subtypen wie z.B. das juxtakortikale Osteosarkom sind selten. Vor allem jugendliche Patienten sind vom konventionellen Osteosarkom betroffen, 60% sind bei Diagnosestellung jünger als 25 Jahre. Männer erkranken häufiger als Frauen (m:w = 3:2). Typische Lokalisation ist die Metaphyse (91%), etwa am distalen Femur, an der proximalen Tibia oder am proximalen Femur und Humerus. Metastasen entstehen am häufigsten in der Lunge, am zweithäufigsten im Knochen [24]. Bei etwa 80% der Patienten ist bei Diagnosestellung bereits eine hämatogene Metastasierung (zu 80-90% in der Lunge) erfolgt, jedoch ist diese nur in 10-20% der Fälle radiologisch nachweisbar. Osteosarkome reagieren sensibel auf eine Chemotherapie, jedoch nicht auf eine Strahlentherapie. Ohne adjuvante Therapie überleben etwa 20% der operierten Patienten die nächsten 10 Jahre, unter Chemotherapie kann die 10-JÜR auf 64% gesteigert werden. 30-40% der Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose überleben die nächsten 5 Jahre, bei Rezidiven sind es nur 10-20% [21].

1.6.9.2 Chondrosarkome

Chondrosarkome sind mit einem Anteil von 20% die dritthäufigsten malignen Knochentumoren. Sie bilden eine knorpelige Matrix, jedoch kein Osteoid. 90% der Chondrosarkome sind primäre Tumoren. Sekundäre Tumoren entstehen aus

benignen Vorstufen wie dem Enchondrom. Der Häufigkeitsgipfel des primären Chondrosarkoms liegt bei 50-70-jährigen Patienten, das männliche Geschlecht ist leicht bevorzugt betroffen. Häufigste Lokalisation sind die Beckenknochen (vor allem das Os ilium) und die proximalen Anteile von Femur und Humerus. Die 5-JÜR ist abhängig vom Grading (G1 89% vs. G2-3 53%) und vom Resektionsstatus, da Chondrosarkome weder strahlen- noch chemosensibel sind [24].

1.6.10 Intermediär maligne Tumoren

1.6.10.1 Dignität

Weichgewebstumoren werden in drei Kategorien eingeteilt: Die ursprüngliche Einteilung in maligne und benigne Tumoren wurde durch die Zwischenstufe „intermediäre Malignität“ ergänzt. Innerhalb der Kategorie der intermediär malignen Tumoren werden wiederum zwei Subtypen unterschieden. Der erste Subtyp entspricht der in der Pathologie bekannten Kategorie „Semimalignität“. Es handelt sich also um einen Tumor, der lokal aggressiv wächst, aber niemals Metastasen bildet. Typische Vertreter dieser Kategorie sind die superfizialen und tiefen Fibromatosen. Der zweite Subtyp beinhaltet Tumoren, die zwar ein Metastasierungspotenzial besitzen, aber bei weniger als 2% der Patienten tatsächlich Metastasen bilden (z.B. dermofibroblastische Tumoren, diffuse tenosynoviale Riesenzelltumoren) [42].

1.6.10.2 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Nach Einteilung der WHO-Klassifikation 2002 ist das DFSP ein fibroblastischer Hauttumor. Zwar gibt es eine eigene Klassifikation für Hauttumoren, jedoch wächst das DFSP auch in die Schichten des Weichgewebes ein und wird daher oft in der Literatur im Rahmen der Weichgewebetumoren mit aufgeführt [9,24]. Das DFSP ist intermediär maligne, lokal aggressiv mit Rezidivneigung und seltener Metastasierung (<1%) [11,84]. Häufigste Lokalisationen sind der Körperstamm, die Leistenregion und die untere Extremität. Die Diagnose wird durch molekularen Nachweis der Translokation t(17;22) erbracht. Rezidive treten je nach Resektionsstatus bei 20-50% der Patienten auf. In 10-15% der Fälle kommt es zur malignen Transformation in ein Fibrosarkom oder in ein undifferenziertes pleomorphes Sarkom mit Tendenz zur hämatogenen Metastasierung [9,11].

1.6.10.3 Desmoidfibromatosen

Desmoidfibromatosen werden auch „aggressive oder tiefe Fibromatosen“ genannt. Es handelt sich um klonale fibroblastische Zellproliferationen, die im tiefen Weichgewebe infiltrativ wachsen, eine Rezidivneigung aufweisen, jedoch wegen fehlender Metastasierung als „intermediär maligne“ eingestuft werden [24]. Am häufigsten sind die Extremitäten betroffen (MSKCC-Studie: 31%), gefolgt vom Abdomen (16%). Auslöser der Fibromatose können hormonelle Faktoren, ein Trauma oder genetische Mutationen sein [11,24]. 10% der Patienten mit Familiärer Adenomatöser Polyposis entwickeln durch Verlust des APC-Gens eine Desmoidfibromatose [11,32]. 30% der Erkrankten erleiden ein Lokalrezidiv innerhalb von 10 Jahren. Weniger als 2% der Patienten versterben, jedoch liegt die 10-JÜR bei intraabdominaler und retroperitonealer Lokalisation bei 75% [11].

1.7 TNM-Klassifikation, Resektionsstatus und Stadieneinteilung

Anhand klinischer Daten werden Sarkome nach dem TNM-System (2010) klassifiziert. Durch Kombination des ermittelten Malignitätsgrades und der TNM-Klassifikation erfolgt eine Stadienzuordnung (vgl. Tab. 8.2 im Anhang).

Die T-Kategorie teilt Sarkome nach ihrer Größe in T1 (bis 5cm) und T2 (ab 5cm) ein. Das Suffix „a“ kennzeichnet eine superfizielle Lage, „b“ bezeichnet eine tiefe Lage. Sarkome mit intrathorakaler, intraperitonealer, retroperitonealer, oder pelvischer Lokalisation sowie in der Kopf-Hals-Region sind grundsätzlich als „tief“ definiert. Tumoren an den Extremitäten und am Körperstamm, die muskuläre Faszien oder die Muskulatur infiltrieren, gehören ebenfalls zu den tiefen Sarkomen. Die N-Kategorie beschreibt Lymphknotenmetastasen, die bei Sarkomen von erwachsenen Patienten selten sind. Ihr Auftreten führt aufgrund der schlechten Prognose zur Einteilung in Stadium III. Die M-Kategorie bezeichnet das Vorhandensein von Fernmetastasen, was zur Einstufung in Stadium IV führt [38]. Obwohl die Infiltration von Knochen und neurovaskulären Strukturen eine schlechte Prognose hat, werden diese Parameter zur Stadieneinteilung nicht berücksichtigt. Auch typische molekulare Marker einzelner Sarkome haben noch keinen sicheren Stellenwert in der Prognose [95]. Ergänzend zur TNM-Klassifikation wird mit der R-Klassifikation angegeben, ob nach chirurgischer Resektion ein Residualtumor vorhanden ist: R0 bedeutet eine Tumorentfernung im

Gesunden, bei R1 sind mikroskopische, bei R2 makroskopische Tumorreste im Operationsgebiet verblieben [38].

1.8 Prognostische Faktoren

Die Prognose wird vor allem durch die Primärlokalisierung, die Tumorgöße und Tumortiefe, die Histopathologie und die Entstehung von Fern- und Lymphknoten-Metastasen beeinflusst. Bei Sarkomen in retroperitonealer und abdominaler Lage wird die Überlebensrate vom Auftreten eines Lokalrezidivs bestimmt, in den Extremitäten ist vor allem das Auftreten von Fernmetastasen entscheidend [11].

1.8.1 Lokalisation

Häufigste Lokalisation von Weichgewebssarkomen sind die Extremitäten, die Literaturangaben variieren zwischen 41% (MSKCC) [11] und 75% (WHO 2002) [24]. Dabei ist die untere Extremität (s. Abb. 14) – vor allem im Bereich des Oberschenkels – am häufigsten betroffen (MSKCC: 29% untere vs. 12% obere Extremität) [11]. Patienten mit einem Extremitätensarkom haben eine 5-JÜR von 60-76% [11,68]. Zweithäufigste Lokalisation ist mit etwa 25% das Abdomen (s. Abb. 15), gefolgt vom Retroperitoneum (15%) [5,50].



Abb. 14 und 15: Links Sarkomlokalisierung an der unteren Extremität, rechts abdominal aus: [109,110]

Grundsätzlich ist ein Großteil aller im Retroperitoneum auftretenden Tumoren maligne (80%), Sarkome sind dabei mit einem Anteil von einem Drittel aller retroperitonealen Tumoren ungewöhnlich häufig vertreten [90]. Verglichen mit der Extremitätenlokalisierung hat die retroperitoneale Lage eine schlechtere Prognose [75, 86]: Die 5-JÜR beträgt etwa 45%, die 10-JÜR 30% [11].

Nach Angaben der WHO sind ein Drittel der in den Extremitäten und an der Rumpfwand lokalisierten Sarkome oberflächlich und zwei Drittel tief gelegen [24]. Nach Auswertung von 8578 Patienten des MSKCC waren nur 13% der Tumoren superfizial und 87% in tiefer Lage lokalisiert. Eine tiefe Lokalisation senkt die 10-JÜR um weitere 5% [11].

1.8.2 Tumorgröße

Der prognostische Wert der Tumorgröße ist abhängig von der Lokalisation. Im Abdomen und im Retroperitoneum werden Raumforderungen erst spät symptomatisch, während Schwellungen an den Extremitäten relativ früh bemerkt werden [24]. Zum Zeitpunkt der ersten Operation sind durchschnittlich 38% der Sarkome größer als 10 cm, 31% zwischen 5-10 cm und weitere 31% bis 5 cm groß. Über 80% der Patienten mit einer Tumorgröße bis 5 cm bleiben auch bei schlecht differenziertem Tumor rezidivfrei. Die Überlebensrate wird bei hochdifferenzierten Tumoren dieser Größe kaum vermindert (10-JÜR ca. 98%), bei schlecht differenzierten Tumoren sinkt die 10-JÜR auf etwa 80%. Wenn schlecht differenzierte Tumoren größer als 5 cm sind, beträgt die 10-JÜR etwa 70%, bei einer Größe über 8 cm 60% und bei über 10 cm Größe unter 50% [11].

1.8.3 Grading (vgl. Tab. 8.3 und 8.4 im Anhang)

In Europa werden Sarkome nach dem FNCLCC-Schema (French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) eingestuft. Hauptkriterien zur Graduierung des Tumors sind die Anzahl der Mitosen, das Ausmaß der Nekrosen und die Differenzierung des Tumors. Zu jedem Kriterium werden Punkte vergeben, die in der Summe den Malignitätsgrad des Sarkoms ergeben. Nicht anwendbar ist dieses Schema bei Kindern sowie bei bestimmten entdifferenzierten Sarkomen wie z.B. dem epitheloiden Sarkom oder dem alveolären Weichteilsarkom, weil kein Zusammenhang zwischen errechnetem Malignitätsgrad und tatsächlichem Krankheitsverlauf besteht [40]. Insgesamt kommen hochmaligne Tumoren häufiger vor als niedrigmaligne. Im Rahmen der MSKCC-Studie hatten 65% der Patienten einen hochmalignen Tumor [11]. Nach Einschätzungen der WHO sind bis zu 75% der Sarkome hochmaligne [24].

1.8.4 Lokalrezidive

Das Risiko für ein Lokalrezidiv hängt vom Ausmaß der Resektion ab. In einer Studie von Dingess et al. (1994) entwickelten 13% der Patienten nach R0-Resektion ein Rezidiv, 24% nach R1-Resektion und 77% nach R2-Resektion [12, 20]. Rezidive kommen am häufigsten in retroperitonealer Lokalisation vor. Typischerweise entstehen sie im Abdomen und Retroperitoneum relativ spät: 40% der Patienten entwickeln erst 10 Jahre nach der Operation ein Rezidiv, nachdem sie mindestens 5 Jahre rezidivfrei waren [34]. Auch bei R0-Resektion ist die

Rezidivrate relativ hoch: Nach 5 Jahren sind 60% und nach 10 Jahren 40% der Patienten rezidivfrei. Hauptrisikofaktoren für eine Rezidivbildung nach erfolgreicher R0-Resektion sind die Tumorgröße und das Grading [11]. Beim Auftreten eines Rezidivs wächst die Gefahr, dass der Tumor dedifferenziert (etwa 40% der Fälle) und Fernmetastasen bildet. Mit jeder Rezidivresektion nimmt die Rate an R0-Resektionen ab [11,75].

Bei radikaler R0-Resektion – vor allem im Bauchraum – müssen eine daraus resultierende erhöhte Morbidität und Mortalität bedacht werden. In einer Studie von Park et al. konnte gezeigt werden, dass nur Patienten mit niedriger Tumorwachstumsrate ein besseres Überleben nach radikaler Resektion aufweisen, so dass bei hoher Wachstumsrate (>1cm pro Monat) den Patienten die Folgen einer radikalen Resektion hätten erspart bleiben können [62].

Haupttrisikofaktoren, ein Rezidiv an den Extremitäten zu entwickeln, sind ein Lebensalter über 50 Jahre, ein bereits aufgetretenes Rezidiv, bestimmte histologische Subtypen (MPNST und Fibrosarkome) sowie eine erfolgte R1-Resektion [68]. Die Rezidivfreiheit von Sarkompatienten bei Lokalisation in den Extremitäten liegt nach 5 Jahren bei 80%, nach 10 Jahren bei 75% [11]. Langzeitbeobachtungen des MSKCC ergaben, dass ein Lokalrezidiv nach durchschnittlich 19 Monaten auftritt. 65% der Rezidive treten nach 2 Jahren und 90% nach 4 Jahren auf. Prognosebestimmend sind das rezidivfreie Intervall und die Rezidivgröße. So liegt die 4-JÜR bei 81%, wenn die rezidivfreie Zeit über 16 Monate beträgt und der Tumor kleiner als 5 cm ist. Sobald ein größeres Rezidiv in kürzerer Zeit entsteht, sinkt die 4-JÜR auf 18% [11].

1.8.5 Lymphknotenmetastasen

Weniger als 5% der Sarkome bilden Lymphknotenmetastasen, davon größtenteils Sarkome mit epitheloider Differenzierung (30-40%) [38], Rhabdomyosarkome (15-30%), Synovialsarkome (10%) [80] und Klarzellensarkome (50%) [38].

Beim Auftreten von Lymphknotenmetastasen beträgt die 5-JÜR etwa 40%, die 10-JÜR 20% [11].

1.8.6 Fernmetastasen

Beim Auftreten von Fernmetastasen beträgt die 5-JÜR nur 20%. Ist zusätzlich eine Lymphknotenmetastasierung nachweisbar, sinkt die 5-JÜR auf 15%.

Je nach Literaturangabe werden bei 10-23% der Patienten Fernmetastasen diagnostiziert [11, 24]. Das Auftreten von Fernmetastasen ist assoziiert mit dem Grading des Tumors. Etwa 50% der schlecht differenzierten Tumoren bilden Fernmetastasen innerhalb der ersten 5 Jahre, bei hochdifferenzierten Tumoren treten innerhalb von 10 Jahren weniger als 10% Fernmetastasen auf [11].

Die Lunge ist mit 70% der häufigste Ort von Fernmetastasen eines Sarkoms [76]. Das Risiko für Lungenmetastasen ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors (65% bei Patienten mit Primärtumor in den Extremitäten). Auch bestimmte Histologien tendieren dazu, in die Lunge zu metastasieren. Die drei häufigsten sind Leiomyosarkome (21%), undifferenzierte pleomorphe Sarkome (18%) und synoviale Sarkome (14%) [6,11]. Folgende Parameter erhöhen das Risiko von Extremitätensarkomen, Lungenmetastasen zu entwickeln: eine Tumorgöße über 5 cm, ein hohes Grading, Leiomyosarkome als Subtyp und Rezidive [68]. Patienten mit Lungenmetastasen haben ein medianes Überleben von 15 Monaten, 25% überleben die folgenden 3 Jahre. Nach totaler Resektion steigt das mediane Überleben auf 33 Monate und die 3-JÜR auf 46%. Jedoch kann nur bei etwa 22% der Patienten eine totale Resektion durchgeführt werden. Patienten mit inkompletter Metastasenresektion zeigen aber nur ein marginal besseres Überleben als Patienten ohne Resektion. [6,11].

Retroperitoneale und viszerale Tumoren metastasieren vor allem in die Leber [76]. Risikofaktoren für die Entstehung von Lebermetastasen sind: eine retroperitoneale Lokalisation des Primärtumors, hohes Tumorigradung, junges Lebensalter (≤ 50 Jahre) [34] und die Histologie (Leiomyosarkom, GIST) [19,24]. Die 5-JÜR bei Lebermetastasen beträgt ohne vollständige Resektion 4%. Nach einer Studie von DeMatteo (2001) beträgt das mediane Überleben nach R0-Resektion 39 Monate, 88% der Patienten überleben das erste Jahr, 50% das dritte und 30% das fünfte Jahr [19]. Je nach Studie werden die Überlebensraten nach R0-Resektion von Lebermetastasen auch deutlich niedriger angegeben (5-JÜR 17,5%, medianes Überleben 32 Monate) [76].

1.9 Morphologische Diagnostik

1.9.1 Immunhistochemie

Die Immunhistochemie gehört mittlerweile zur Routinediagnostik. Diese Technik ist praktikabel geworden, weil eine Fixierung und Paraffineinbettung des

Präparates zur Diagnostik ausreichend sind und eine große Auswahl von Antikörpern zur Verfügung steht. Antikörper ermöglichen zwar keine eindeutige Diagnose, liefern jedoch in Verbindung mit der Standarduntersuchung eines HE-Präparates wichtige Zusatzinformationen. Neuerdings wurden Antikörper entwickelt, die gegen tumorspezifische Proteine gerichtet sind. Dazu gehören aus Genfusionen neu entstandene Proteine wie das FLI-1-Protein von Ewing-Sarkomen bzw. PNET. Differenzierte und entdifferenzierte Liposarkome zeigen häufig ein spezifisches Genomprofil mit Amplifikationen im Chromosom 12. Der Nachweis eines MDM-2- und oft auch eines CDK4-Proteins kann immunhistochemisch erbracht werden [16, 39].

1.9.2 Molekulardiagnostik

Die Genexpressionsanalyse wird bei Sarkomen durchgeführt, die weder morphologisch, immunhistochemisch noch durch den Nachweis spezifischer Genveränderungen klassifizierbar sind. Durch Analyse von genetischen Clustern, die für einzelne Tumorfamilien spezifisch sind, können entdifferenzierte Sarkome ihrer Ursprungsart zugeordnet werden, falls sie dieses Expressionsmuster noch besitzen [39].

Etwa 50% der Sarkome lassen sich anhand relativ spezifischer Genveränderungen in vier Gruppen einteilen. Zur ersten Gruppe gehören Sarkome mit spezifischen chromosomalen Translokationen (10-15%), typischerweise Ewing-Sarkome und Synovialsarkome. In der zweiten Gruppe werden Mutationen (20%) nachgewiesen, die meistens spezifisch aktivierende Funktionen besitzen, wie zum Beispiel bei GIST. Seltener treten Deletionen auf, die typisch für Rhabdomyosarkome sind. Charakteristisch für die dritte Gruppe sind spezifische Genamplifikationen. Liposarkome weisen meist eine Amplifikation des MDM-2-Proteins und des CDK4-Proteins auf. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Entdifferenzierung, Aggressivität und Überexpressivität dieser Gene. Die vierte Gruppe setzt sich aus pleomorphen, hochmalignen Sarkomen mit komplexen aneuploiden Karyotypen zusammen [16,55].

1.10 Bildgebende Diagnostik

Die Magnetresonanztomographie (s. Abb. 16) gilt als die sensitivste bildgebende Methode zur Diagnostik von Weichgewebstumoren [83]. Gaskin und Helms (2004) zeigen, dass die MRT hochsensitiv zur Diagnose eines Liposarkoms ist [26].

Durch einen typischen Signalcharakter in der Fettsättigungstechnik gelingt die Unterscheidung zwischen Lipomen und hochdifferenzierten Liposarkomen [5,80]. Auch im Rahmen der Biopsie- und Resektionsplanung übertrifft die MRT andere bildgebende Verfahren. So besitzen einige heterogen aufgebaute Sarkome Areale mit benignen und malignen Zellen, wobei sich die malignen Bereiche durch Kontrastmittelaufnahme in der MRT deutlich abheben, so dass falsch-negative Biopsieergebnisse vermieden werden können [83]. Ein zur Resektionsplanung wichtiges Gewebe, das sich in der MRT gut darstellen lässt, ist das peritumorale Ödem. White et al. zeigen, dass die Tumorzellen bei 66% der hochmalignen Sarkome in dieser Zone liegen [88].

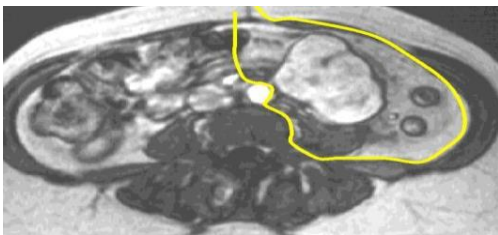


Abb. 16: „MRT zur Ausdehnungsdiagnostik“ aus: [111]

1.11 Biopsie

Ziel der Biopsie ist die Entnahme repräsentativen Gewebes aus geeigneten Arealen des Tumors. Biopsien sollten aus dem Randbereich des Tumors entnommen werden, wo sich die Angiogenesezone befindet, die als Pseudokapsel in der MRT deutlich dargestellt wird. Dieser Bereich ist für den Pathologen das aussagekräftigste Gewebe. Eine Biopsie ohne vorherige abklärende Diagnostik ist kontraindiziert, wenn der Tumor größer als 2cm^3 ist oder eine Faszien- bzw. Leitungsbahninfiltration vorliegt. [81] Der Zugang sollte sorgfältig geplant werden, so dass der Biopsiekanal innerhalb des zukünftigen Resektionsgebietes liegt, um eine Tumorzellverschleppung mit Narbenrezidiven und Metastasen im Biopsiekanal zu vermeiden. Eine Markierung bzw. Tätowierung erleichtert das Wiederaufinden der Biopsiestelle, vor allem wenn (z.B. bei einer neoadjuvanten Therapie) der Eingriff länger zurückliegt [83]. Falsch geplante Probeexzisionen können zur Ausweitung des Resektionsgebietes, erschwerten Rekonstruktionen und im schlimmsten Fall zur Notwendigkeit einer Amputation führen. Um dies zu verhindern, sollte die Kontaminierung des Gewebes auf ein Kompartiment beschränkt bleiben, Gefäße und Nerven sollten gemieden werden. Bei

Extremitätenlokalisation des Tumors sollte eine möglichst kurze Inzision in Längsrichtung zur geplanten Resektion erfolgen [69].

1.12 Therapie

1.12.1 Chirurgische Intervention

Ziel der Operation ist zum einen die komplette Entfernung des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand von 2-5cm, zum anderen ein größtmöglicher Funktionserhalt von Organen und Extremitäten. Gerade an den Extremitäten führt der geforderte Sicherheitsabstand teilweise zu schweren Funktionseinbußen.

Weichgewebetumoren breiten sich zügig longitudinal z.B. entlang von Faszengrenzen innerhalb des Kompartiments aus, ein Wachstum über Kompartimentgrenzen erfolgt relativ spät. Daher wird als Standard bei Sarkomen in den Extremitäten die weite Resektion bzw. die kompartmentorientierte Resektion angesehen. Der Abstand des Tumorrandes vom gesunden Gewebe ist weniger ausschlaggebend als die Qualität des dazwischenliegenden Gewebes. Als sichere Grenzschichten gelten Muskelfaszien, intermuskuläre Septen, Periost, Gelenkkapseln, Perineurium und Adventitia.

Zur klassischen Kompartimentresektion gehört die Entfernung des gesamten seitlich umgebenden Gewebes inklusive des Ursprungs und Ansatzes der Muskeln. Komplette Kompartimentresektionen werden nur noch selten durchgeführt, da der Schaden und Funktionsverlust immens sind, es jedoch keinen Nachweis einer im Vergleich zu weniger ausgedehnten Resektionen signifikant geringeren Rezidivrate gibt.

Eine standardmäßige Lymphknotenausräumung im Rahmen der Sarkomresektion ist in den meisten Fällen nicht indiziert. Vor allem Rhabdomyosarkome, Synovial-Sarkome, Klarzellsarkome und epitheloidzellige Sarkome entwickeln jedoch häufig Lymphknotenmetastasen, so dass die präoperative Markierung des Sentinel-Lymphknotens mit anschließender histologischer Begutachtung sinnvoll ist.

Bei einer Nachresektion muss davon ausgegangen werden, dass Tumorzellen im ehemaligen Tumorbett vorhanden sind und alle zuvor eröffneten Gewebe kontaminiert wurden. Da bei einer Revision das ehemalige Operationsgebiet nicht eröffnet werden darf, entsteht ein deutlich größerer Gewebedefekt als durch die Primäroperation [57].

1.12.2 Strahlentherapie

Bis zum Jahr 1982 war eine Amputation die Standardtherapie bei Extremitätenbefall von Sarkomen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass extremitätenerhaltende Operationen mit anschließender Radiatio ein gleichwertiges Outcome wie Amputationen haben [72]. Yang et al. wiesen 1998 nach, dass die Rezidivrate sowohl hochmaligner als auch niedrigmaligner Weichgewebssarkome durch adjuvante Strahlentherapie signifikant gesenkt wird [91]. Bei niedrigmalignen Tumoren ist die postoperative Strahlentherapie vor allem deswegen sinnvoll, weil große Rezidivoperationen mit hoher Morbidität und Verlust der Funktionalität vermieden werden können. So gelingt es in 80-100% der Fälle, Lokalrezidive von primären G1-Tumoren zu verhindern [12,20].

1.12.3 Chemotherapie

Die Auswertung mehrerer Metaanalysen ergab eine um 4-11% verbesserte Überlebensrate durch adjuvante Chemotherapie. Patienten profitieren vor allem dann, wenn der Tumor einen hohen Malignitätsgrad (G2-3) hat, eine tiefe Lokalisation aufweist und größer als 5cm ist. Auch bei Rezidiven und Metastasen wird eine Chemotherapie empfohlen. Es kommen hauptsächlich Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin) und Alkylanzien (Ifosfamid) zum Einsatz [9,33]. Die histologische Entität hat einen entscheidenden Einfluss auf die Chemosensitivität: Typische pädiatrische Tumoren wie das Ewing-Sarkom oder das Rhabdomyosarkom reagieren sehr sensibel auf Zytostatika. Von den Weichgewebesarkomen des Erwachsenen sind vor allem das Synovialsarkom und das myxoid-rundzellige Liposarkom chemosensibel [11].

2 Fragestellung

Unter dem Begriff „Sarkom“ wird eine heterogene Gruppe von zahlreichen Tumorentitäten zusammengefasst.

Die chirurgische und adjuvante Therapie stellt eine Herausforderung dar, da diese Tumoren äußerst selten auftreten und ihre Therapie daher keinen Routineeingriff bedeutet. Andererseits müssen bei der Therapieplanung zahlreiche Parameter wie Lokalisation, Histologie und Grading berücksichtigt werden, so dass nahezu jeder dieser seltenen Tumoren einen Einzelfall darstellt.

In der Klinik für Allgemeinchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) Campus Lübeck stellten sich im Zeitraum 1995-2010 insgesamt 116 Sarkom-Patienten mit teilweise rezidivierenden Tumoren vor. In der vorliegenden Studie wurden die Daten dieser Patienten retrospektiv analysiert mit dem Ziel, signifikante Prognosefaktoren in diesem heterogenen Patientenkollektiv zu detektieren und mit anderen publizierten Studien zu vergleichen.

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit geklärt werden:

- Entsprechen die Sarkomentitäten und -parameter des Patientenkollektivs den Beobachtungen anderer Studien?
- Können signifikante, prognostische Tumorparameter identifiziert werden, die für Therapieentscheidungen (z.B. die Radikalität des chirurgischen Eingriffs oder eine adjuvante Therapie) von Bedeutung sind?
- Lassen sich prognostische Vorteile durch bestimmte chirurgische Therapien (radikale Kompartimentresektion, erfolgreiche R0-Resektion) und adjuvante Therapien (Chemotherapie vs. Strahlentherapie) erzielen?
- Kann das Outcome der Patienten anhand von postoperativen Variablen (z.B. Aufenthaltsdauer im Krankenhaus) prognostiziert werden?
- Welche Parameter haben einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate der Sarkompatienten?

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Ich habe in der Datenbank des UK-SH Campus Lübeck eine Stichwortsuche unter den Begriffen „Sarkom“ und „Weichgewebstumor“ durchgeführt. Die Anfrage erbrachte im untersuchten Zeitraum von 1995 bis 2010 insgesamt 177 Treffer. Das chirurgische Archiv stellte die entsprechenden Patientenakten zur Verfügung. Von diesen 177 Patienten habe ich 61 Patienten von der Studie ausgeschlossen. 21 Patienten hatten eine andere Diagnose (Karzinome, Lymphome, Abszesse, eine Kalziumpyrophosphatarthropathie sowie eine Osteomyelitis). 9 Patienten hatten ein benignes Lipom. Bei 15 Patienten wurde zwar ein Sarkom diagnostiziert, sie erhielten jedoch im untersuchten Zeitraum operativ nur einen zentralen Venenkatheter oder die Implantation bzw. Entfernung eines Portsystems zur Chemotherapie. Weitere 2 Sarkompatienten wurden lediglich im Rahmen einer Stomaanlage operiert. 2 Patienten wurden nicht in der Allgemeinchirurgie, sondern in der plastischen Chirurgie operiert. 2 Patienten waren bereits vor dem untersuchten Zeitraum an einem Sarkom (Osteosarkom und myxoid-rundzelliges Liposarkom) erkrankt und wurden mit Verdacht auf Metastasen operiert, der histologische Befund erwies sich jedoch in beiden Fällen als negativ. Eine Patientin hatte diffuse Lebermetastasen im Rahmen eines Leiomyosarkoms des Magens (Erstdiagnose 1993), nach Biopsieentnahme wurde eine palliative Chemotherapie angestrebt. 9 Patientenakten konnten vom chirurgischen Archiv nicht zur Verfügung gestellt werden. Es verbleiben 116 Sarkompatienten, bei denen im genannten Zeitraum mindestens eine Sarkomoperation durchgeführt wurde.

3.2 Datenerfassung

Ich habe alle Daten den Patientenakten entnommen und Arztbriefe, OP-Berichte, Anästhesieprotokolle sowie die Befunde der Pathologie und Radiologie ausgewertet. Das Patientenüberleben war nur dann aus den Patientenakten zu entnehmen, wenn die Patienten während ihres Aufenthaltes im UK-SH verstorben sind (das trifft in meinem Kollektiv für 8 Patienten zu). Informationen zum Langzeitüberleben der Patienten erhielt ich, indem ich im April 2012 beim jeweiligen Einwohnermeldeamt das Datum des möglichen Todeszeitpunktes erfragte. Eine Online-Auskunft konnte ich bei 62 Patienten beziehen. Bei 46

Patienten stellte ich die Anfrage per Post, da Daten aus der Zeit vor dem Jahr 2000 in den Ämtern nicht digitalisiert sind. Zu zwei Patienten konnten die Ämter keine Auskunft geben (ein Patient war Asylant, der das Land verlassen musste, eine Patientin lebte im Ausland). In zwei Fällen beantwortete das jeweilige Einwohnermeldeamt die Anfrage nicht. Da die Ämter keine Auskunft über die Todesursache erhalten, konnte ich diesbezüglich keine Informationen gewinnen.

3.3 Erhobene Daten

Aus den beschriebenen Quellen wurden die in Tab. 3.1 gezeigten Daten erhoben.

| Allgemeine Daten | Erhobene Daten / Gesamtanzahl Patienten | Anteil |
|---|---|--------|
| Geschlecht | 116/116 | 100% |
| Patientenalter bei erster Operation | 116/116 | 100% |
| Metastasen / Staging | 100/116 | 86% |
| Tumorlokalisation * | 114/114 | 100% |
| Operationsform | 116/116 | 100% |
| Präoperative Daten | | |
| Neoadjuvante Therapie** | 174/174 | 100% |
| Intraoperative Daten | | |
| Erythrozytenkonzentrate intraoperativ | 179/179 | 100% |
| Postoperative Daten | | |
| Resektionsstatus *** | 161/175 | 92% |
| LK-Resektion | 116/116 | 100% |
| Kompartimentresektion **** | 58/58 | 100% |
| Amputation | 5/5 | 100% |
| Histologie | 116/116 | 100% |
| Grading | 101/116 | 87% |
| Tumorgröße beim Primärtumor und Rezidiv | 128/130 | 99% |
| Stadieneinteilung Primärtumor | 53/56 | 95% |
| Krankenhausaufenthalt | | |
| Komplikationen | 179/179 | 100% |
| Stationäre Aufenthaltsdauer** | 174/174 | 100% |
| Dauer Intensivaufenthalt** | 174/174 | 100% |
| Dauer bis zum Kostenaufbau** | 174/174 | 100% |
| Adjuvante Therapie** | 174/174 | 100% |
| Gesamtüberleben | 112/116 | 97% |

Tab. 3.1: Erhobene Daten im Zeitraum 1995-2010 aus der Datenbank des UK-SH Campus Lübeck und den Registern der Einwohnermeldeämter.

* Ausgeschlossen: Acht Patienten mit Metastasen ohne Primärtumor. Doppelt aufgeführt: 6 Patienten mit Lokalisationswechsel bei Rezidiv

** 5 von 179 Operationen als Zweitoperation im Rahmen eines einzigen stationären Aufenthalts.

*** 4 von 179 Operationen als Lymphadenektomie ohne Angaben zum R-Status.

**** Mehrfachnennung bei 40 Tumoren in Extremitätenlokalisation.

3.3.1 Allgemeine Patientendaten

Anhand von Geburtsdatum, Operationsdatum und Todesdatum konnte ich sowohl das Alter bei Erstoperation, als auch die Überlebenszeit in Monaten ermitteln. Berücksichtigt wurden vollständige Monate seit der letzten Operation.

3.3.2 Auswahl histologischer Entitäten

Da sich durch pathologisch und zytogenetisch verbesserte Untersuchungsmethoden immer neue Erkenntnisse zu den Sarkomsubtypen ergeben, findet man in der Literatur eine sehr uneinheitliche Auswahl der untersuchten histologischen Entitäten. So können Sarkome in Weichgewebs-, Knochen- und Hauttumoren unterteilt werden. Diese stammen alle aus einer primitiven pluripotenten Mesenchymzelle und gehören so durch ihre Histogenese zur Familie der Sarkome. Die MPNST haben dagegen eine neuroektodermale Differenzierung und gehörten in der WHO Klassifikation von 2002 nicht mehr zur Sarkomfamilie, was jedoch von amerikanischen Pathologen in Frage gestellt wurde (vgl. Abschnitt 1.6.5). Zudem werden vor allem bei den Weichgewebstumoren in einigen Studien die intermediär malignen Tumoren miteinbezogen.

In meine Studie habe ich alle Weichgewebs-, Knochen- und Hautsarkome sowie die intermediär malignen Weichgewebstumoren eingeschlossen. Benigne Tumoren – vor allem die häufig auftretenden Lipome – wurden ausgeschlossen.

Tab. 3.2 zeigt die in meiner Studie vorkommenden histologischen Entitäten:

| Sarkome (mesenchymale Differenzierung) | |
|---|---|
| Weichgewebs-sarkome | Liposarkom |
| | Leiomyosarkom |
| | Undifferenziertes pleomorphes Sarkom / MFH |
| | Synoviales Sarkom |
| | Gastrointestinaler Stromatumor |
| | Fibrosarkom |
| | Peripherer primitiver neuroektodermaler Tumor |
| | Epitheloides Sarkom |
| | Extraskeletales Ewing-Sarkom |
| | Klarzellsarkom |
| | Carcinosarkom, |
| | Rhabdomyosarkom |
| | Hochmaligner klein- und rundzelliger desmoplastischer Tumor |
| | Hochmalignes Angiosarkom |
| Knochensarkome | Osteosarkom |
| | Chondrosarkom |
| Hautsarkom | Dermatofibrosarcoma protuberans |

| | |
|--|--|
| | (intermediär maligne) |
| Neuroektodermale Differenzierung | |
| | Maligner peripherer Nervenscheidentumor |
| Intermediär maligne Weichgewebstumoren (mesenchymale Differenzierung) | |
| | Dermatofibrosarcoma protuberans |
| | Desmoidfibromatose |
| | Riesenzelltumor |
| | Benignes zellreiches kutanes fibröses Histiozytom. |

Tab. 3.2: Histologische Entitäten der Studie

3.3.3 Resektionsstatus

Als R0-Resektion habe ich einen histopathologisch gesicherten Resektionsrand von 1mm zum Tumor definiert. Bei einer R1-Resektion ist der Tumor resektionsrandbildend (<1mm Abstand), bei einer R2-Resektion sind makroskopisch sichtbare Tumoranteile im Operationsgebiet verblieben.

3.3.4 Tumorgröße

Tumoren bis zu einer Größe von 5 cm habe ich als T1 definiert, ab einer Größe über 5 cm als T2. Informationen zur Lage des Tumors (superficial /tief) konnte ich den Operations- und Pathologieberichten nicht entnehmen.

3.3.5 Tumorlokalisierung

Die Tumorlokalisierung habe ich anhand von 114 Patienten ausgewertet.

8 Patienten wurden diesbezüglich ausgeschlossen, weil sie nur Metastasen bei bereits vor Beginn der Studie entferntem Primärtumor hatten.

In sechs Fällen wechselte ein Rezidiv die Lokalisation: zweimal vom Retroperitoneum zum Becken, und je einmal vom Becken zum Abdomen, vom Oberschenkel zum Abdomen sowie vom Abdomen zur Bauchdecke und vom Abdomen zur Inguinalregion. Diese neuen Lokalisationen habe ich mitgezählt. Die Lokalisationen Abdomen und Retroperitoneum habe ich zusammengefasst, da den Operationsberichten keine eindeutige Abgrenzung zu entnehmen war.

3.3.6 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung der Primärtumoren habe ich die 7. Auflage (2010) des American Joint Committee on Cancer (AJCC) verwendet [22]. Bei unklarem oder unbekanntem M-Status bin ich von nicht-vorhandenen Fernmetastasen ausgegangen. In drei Fällen wählte ich bei ungenauen Gradingangaben (z.B. G2-3) das jeweils höhere Grading.

3.3.7 Chirurgische Therapie

Bei den 40 Patienten mit Tumoren in Extremitätenlokalisierung habe ich die Kompartimentresektion anhand der Operations- und Pathologieberichte auf Vollständigkeit überprüft. Komplette Kompartimentresektionen beinhalten alle Muskeln mit Ursprung und Ansatz innerhalb einer Muskelloge. Die Bezeichnung „fast komplett“ habe ich gewählt, wenn alle zum Kompartiment zugehörigen Muskeln mitreseziert wurden, jedoch partielle Muskelanteile erhalten blieben. Der Begriff „partielle Resektion“ bedeutet, dass nicht alle Muskeln des jeweiligen Kompartiments angeschnitten wurden. Patienten mit Resektionen in mehreren Kompartimenten wurden mehrfach gezählt.

3.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel-Tabellen übertragen, kodiert und mittels der Statistik-Software SPSS (für Windows) ausgewertet.

Bei fortlaufenden Variablen mit Normalverteilung erfolgt die Angabe von Mittelwert Minimum/Maximum, Median, Spannweite und Standardabweichung.

Mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde untersucht, ob eine Häufigkeitsverteilung einer kategorialen Variablen stochastisch unabhängig von einer anderen Variablen ist. Als Irrtumswahrscheinlichkeit für die p-Werte wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Die Nullhypothese (H_0 : die Merkmale sind stochastisch unabhängig) wird bei einem Wert von $p < 0,05$ abgelehnt und die Alternativhypothese (H_1 : die Merkmale sind stochastisch abhängig) als gültig angenommen. Bei kleinen Fallzahlen (Erwartungswerte < 5) erfolgte die Korrektur nach Yates, um eine Verminderung der statistischen Signifikanz zu vermeiden.

Bei Mehrfachvergleichen entsteht eine Alphafehler-Kumulierung (Kumulation falschpositiver Ergebnisse), so dass eine Korrektur nach Bonferroni-Holm erfolgte.

Zur Darstellung des Langzeitüberlebens nach erster und letzter Operation erfolgte eine Schätzung nach der Methode von Kaplan-Meier. Zensierte Überlebenszeiten wurden verwendet, wenn das Endereignis zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht eingetreten war. Mittels Log-Rank Test erfolgte die Signifikanzberechnung der zu vergleichenden Überlebensraten (Signifikanzniveau 5%). Die mediane Überlebenszeit gibt den Zeitpunkt an, zu dem 50% der Patienten verstorben sind. Liegt der Kaplan-Meier-Schätzer bis zum Ende der Studienzeit über 50%, ist eine mediane Überlebenszeit nicht ermittelbar.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patientengruppe

4.1.1 Geschlechterverteilung



Abb. 4.1: Geschlechterverteilung (n = 116)

Von den insgesamt 116 Patienten sind 59 (51%) männlich und 57 (49%) weiblich (Abb. 4.1). Die Geschlechterverteilung entspricht demnach $m : w = 1,04 : 1$.

4.1.2 Altersverteilung

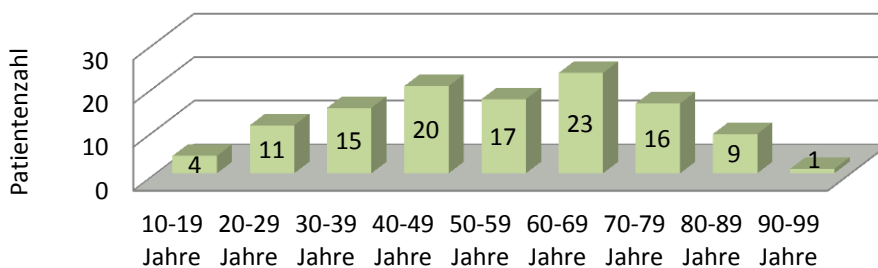


Abb 4.2: Altersverteilung bei erster Sarkom-Op am UK-SH Lübeck

Die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Operation (Abb. 4.2) umfasst eine Altersspanne von 16 bis 94 Jahren (Range: 78 Jahre). Der Median liegt bei 53,5, der Mittelwert bei 53,34 Jahren (Standardabweichung: 18,65).

4.1.3 Durchgeführte Operationen

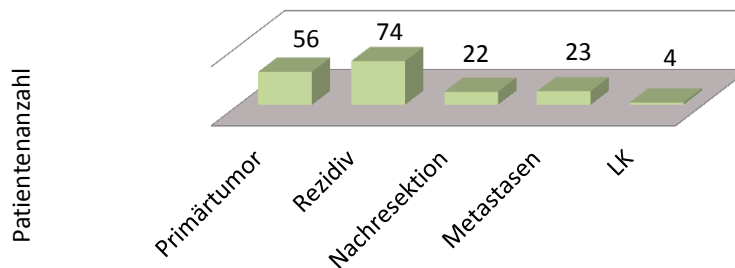


Abb. 4.3: Durchgeführte Operationen (n = 179)

Im Zeitraum der Studie von 1995-2010 wurden insgesamt 179 Operationen an 116 Sarkompatienten durchgeführt (Abb. 4.3). Davon wurden 56 (31%) primär aufgetretene Sarkome und 74 (41%) Rezidive operiert sowie 23 (13%) Metastasen

und 22 (12%) Nachresektionen. Bei 19 von 22 Patienten erfolgte die Nachresektion nach einer auswärts durchgeführten R1-Operation. Bei 3 Patienten fand die vorausgehende R1-Operation am UK-SH Lübeck statt. In vier Operationen wurde ausschließlich eine Lymphadenektomie durchgeführt.

4.1.4 Sarkomlokalisationen

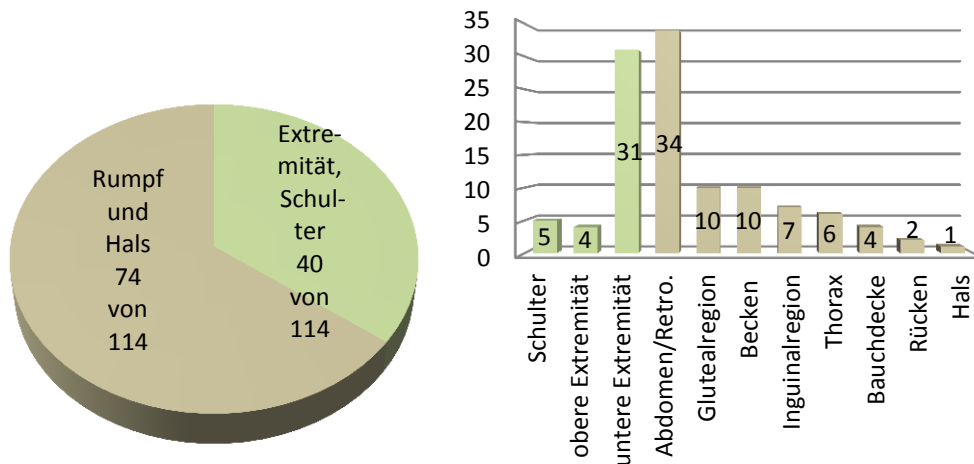


Abb. 4.4: Sarkomlokalisationen (n = 114)

Abb. 4.5: Absolute Häufigkeiten einzelner Lokalisationen (abzüglich 8 Patienten mit ausschließlich Metastasen, 6 Lokalisationswechsel bei Rezidiv)

Wie Abb. 4.4 und 4.5 zeigen, sind 74 Sarkome (65%) am Rumpf lokalisiert, davon 34 (30%) im Abdomen und Retroperitoneum, und jeweils 10 (9%) in der Gluteal- und Beckenregion. In absteigender Reihenfolge schließen sich Inguinalregion (7Pat./6%), Thorax (6Pat./5%), Rücken (2Pat./2%) und Hals (1Pat./1%) an. 40 Sarkome (35%) sind an den Extremitäten und an der Schulter lokalisiert. Die unteren Extremitäten sind mit 31 Patienten (27%) in etwa gleich häufig betroffen wie das Abdomen/Retroperitoneum. Es folgen die Schulter (5Pat./4%) und die oberen Extremitäten (4Pat./4%).

4.2 Histologie

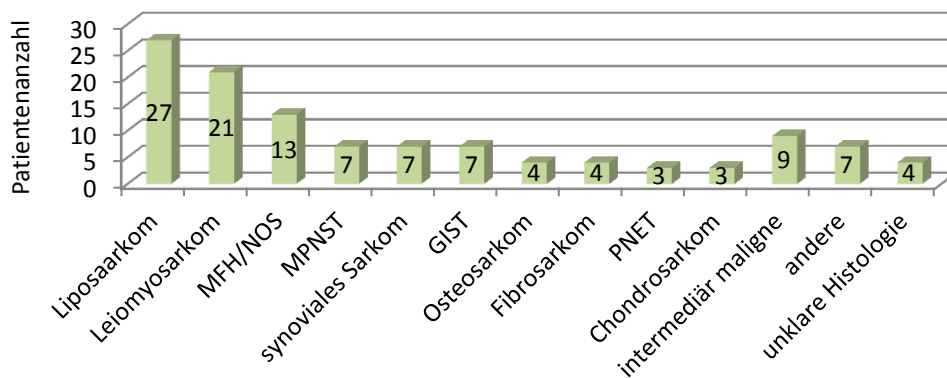


Abb. 4.6: Häufigkeitsverteilung histologischer Sarkomtypen (n = 116)

Die häufigsten aufgetretenen histologischen Sarkomtypen (Abb. 4.6) sind Liposarkome (27Pat./23%), Leiomyosarkome (21Pat./18%) und MFH/NOS (13 Pat./11%). Bei jeweils sieben Patienten (6%) wurden MPNST, synoviale Sarkome und GIST diagnostiziert. Weitere vorkommende histologische Subtypen sind das Osteosarkom und das Fibrosarkom (jeweils 4Pat./4%), der PNET (3Pat./3%) und das Chondrosarkom (3 Pat./3%). Intermediär maligne Tumoren traten bei neun Patienten (8%) auf: 3-mal ein Dermatofibrosarcoma protuberans, 3 Desmoidfibromatosen, 2 Riesenzelltumoren und 1 benignes zellreiches kutanes fibröses Histiozytom. Seltene Sarkomtypen, die jeweils nur bei einem Patienten vorkamen, sind das epitheloide Sarkom, das extraskelettale Ewing-Sarkom, das Klarzellsarkom, das Carcinosarkom, das embryonale Rhabdomyosarkom, der hochmaligne klein- und rundzellige desmoplastische Tumor und das hochmaligne Angiosarkom. Im Verlauf der Studie änderten die Pathologen bei drei Patienten die histologische Klassifikation des Sarkoms bei erneuter Analyse eines Rezidivs. Bei zwei Patienten wurde ein vermeintlicher MPNST in ein Liposarkom und ein Fibrosarkom geändert. Bei einer weiteren Patientin änderte sich die Histologie vom entdifferenzierten Liposarkom zum undifferenzierten Spindelzellsarkom (NOS). In vier Fällen war eine eindeutige histologische Zuordnung nicht möglich. In den Jahren 2007-08 misslang in zwei Fällen eine Differenzierung zwischen einem dedifferenzierten Liposarkom und einem undifferenzierten pleomorphen Sarkom (NOS). 2004 konnte in einem Fall nicht zwischen myxoidem Sarkom (NOS) und stark regressiv verändertem Leiomyosarkom unterschieden werden. Schließlich blieb im Jahr 2008 unklar, ob ein gering differenziertes, teilweise myxoides Liposarkom oder ein Myxofibrosarkom vorlag.

4.2.1 Histologie in Abhängigkeit vom Geschlecht

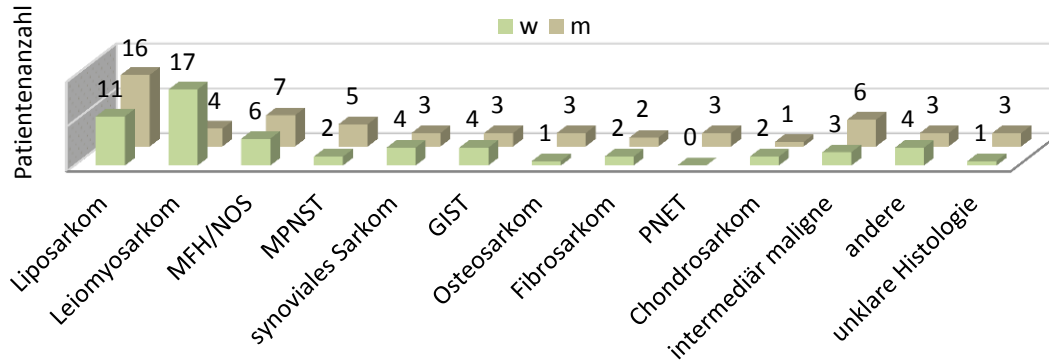


Abb. 4.7: Histologie nach Geschlecht (n = 116)

Histologien mit einer deutlichen Geschlechterpräferenz (Abb. 4.7) sind Leiomyosarkome (17Pat./81% der betroffenen Patienten sind weiblich) und Liposarkome (11Pat./59% der betroffenen Patienten sind männlich). Auch das MPNST (5Pat./71%) und intermediäre Tumoren betreffen gehäuft männliche Patienten (6Pat./67%). Zu den Tumoren, die ausschließlich bei männlichen Patienten der Studiengruppe aufgetreten sind, gehören das Dermatofibrosarkoma protuberans (in der Gruppe der intermediär malignen Tumoren) und der PNET.

4.2.2 Altersabhängige Histologie (siehe Tabelle 8.5 im Anhang)

Im höheren Lebensalter gehäuft auftretende histologische Subtypen sind das Liposarkom (Max. 60-69J, MW 60,19J, Median 62J) und das Leiomyosarkom (Max. 60-69J, MW 64,86J, Median 68J). Das MFH/NOS hat zwei Häufigkeitsgipfel: zum einen in der Gruppe der 40-49 Jährigen (MW 47J), zum anderen in der Gruppe der 70-79 Jährigen (MW 72,25J). In jüngerem Lebensalter treten vor allem das Synoviale Sarkom (MW 32,15J, Median 35J), das Osteosarkom (MW 33,25J, Median 33,5J) und der PNET (MW 28J, Median 25J) auf. Auch die seltenen, jeweils nur bei einem Patienten vorkommenden histologischen Subtypen (Kategorie „andere“) wurden hauptsächlich bei Patienten unter 40 Jahren diagnostiziert (MW 28,14J, Median 28J). Der GIST ist ein Tumor des mittleren Lebensalters (MW und Median 48J).

4.2.3 Häufigkeit der Liposarkom-Subtypen

| Subtyp Liposarkom | Anzahl / Gesamtzahl | Anteil |
|-------------------|---------------------|--------|
| Hochdifferenziert | 10 von 27 | 37% |
| Dedifferenziert | 3 von 27 | 11% |
| Myxoid-rundzellig | 12 von 27 | 44% |
| Pleomorph | 1 von 27 | 4% |
| Keine Angaben | 1 von 27 | 4% |

Tabelle 4.1: Liposarkomsubtypen (n = 27)

Der häufigste Subtyp der Liposarkome ist das myxoid-rundzellige Liposarkom (44%), an zweiter Stelle folgt das hochdifferenzierte Liposarkom (37%), dedifferenzierte Liposarkome hatten 3 Patienten (11%), das pleomorphe Liposarkom trat bei einem Patienten (4%) auf (Tabelle 4.1).

4.2.4 Lokalisation der Liposarkom-Subtypen

| Liposarkom | Extremitäten | Abdomen/Retro. | Andere Lokalisation |
|-------------------|--------------|----------------|---------------------|
| Hochdifferenziert | 4 | 3 | 3 |
| Dedifferenziert | 0 | 1 | 2 |
| Myxoid-rundzellig | 6 | 1 | 5 |
| Pleomorph | 1 | 0 | 0 |
| Keine Angaben | 0 | 1 | 0 |

Tabelle 4.2: Lokalisation der Liposarkom-Subtypen (n = 27)

Tabelle 4.2 zeigt, dass sich 50% der myxoid-rundzelligen Liposarkome an den Extremitäten befanden und nur 8% im Abdomen/Retroperitoneum. Das hochdifferenzierte Liposarkom war zu 40% an den Extremitäten lokalisiert und zu 30% im Abdomen/Retroperitoneum. Beim dedifferenzierten Liposarkom war die abdominale Lokalisation zu 33% betroffen.

4.2.5 Patientenalter bei den Liposarkom-Subtypen

| Subtyp Liposarkom | Mittleres Alter | Medianes Alter |
|-------------------|-----------------|----------------|
| Hochdifferenziert | 57 Jahre | 57,5 Jahre |
| Dedifferenziert | 75 Jahre | 72 Jahre |
| Myxoid-rundzellig | 61 Jahre | 63,5 Jahre |
| Pleomorph | 48 Jahre | 48 Jahre |
| Keine Angaben | 51 Jahre | 51 Jahre |

Tabelle 4.3: Patientenalter bei Liposarkom-Subtypen (n = 27)

Wie aus Tabelle 4.3 ersichtlich, erkrankte der jüngste Patient mit einem Liposarkom (48 Jahre) am pleomorphen Subtyp. Patienten mit einem hochdifferenzierten Tumor waren eher jüngeren Alters (MW 57J), mit dedifferenziertem Tumor dagegen deutlich älter (MW 75 J). Das myxoid-rundzellige Liposarkom wurde vor allem bei Patienten im mittleren Lebensalter diagnostiziert (MW 61J).

4.3 Grading

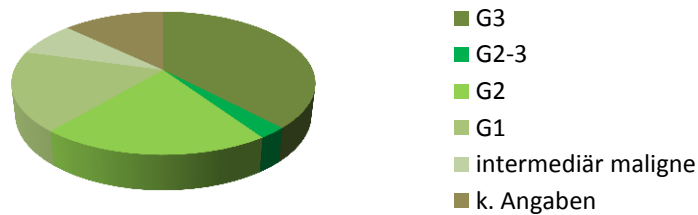


Abb. 4.8: Grading der Tumoren (n = 116)

Wie Abb. 4.8 veranschaulicht, finden sich am häufigsten G3-Tumoren im Patientenkollektiv (44Pat./38%), gefolgt von G2-Tumoren (24Pat./21%) und G1-Tumoren (21Pat./18%). Bei 3 Patienten (2%) stufte der Pathologe den Tumor als G2-3 ein. 9 Patienten (8%) hatten einen intermediär malignen Tumor. Bei 15 Patienten (13%) fehlten Angaben zum Grading.

| Histologie | Anzahl / Gesamtzahl | Anteil |
|--------------------------|---------------------|--------|
| Liposarkom G 1 | 13 von 27 | 48% |
| Liposarkom G 2 | 6 von 27 | 22% |
| Liposarkom G 3 | 5 von 27 | 19% |
| Liposarkom k. Angaben | 3 von 27 | 11% |
| Leiomyosarkom G1 | 2 von 21 | 10% |
| Leiomyosarkom G2 | 5 von 21 | 24% |
| Leiomyosarkom G3 | 11 von 21 | 52% |
| Leiomyosarkom k. Angaben | 3 von 21 | 14% |
| MFH G1 | 1 von 13 | 8% |
| MFH G2 | 3 von 13 | 23% |
| MFH G3 | 9 von 13 | 69% |

Tabelle 4.4: Grading nach Histologie

Ich habe die drei häufigsten Tumorhistologien hinsichtlich des Gradings ausgewertet (Tabelle 4.4). Das Liposarkom, der häufigste Tumor im Patientenkollektiv, ist zu 48% hoch differenziert, zu 22% mäßig differenziert und zu 19% schlecht differenziert ausgeprägt. Das Leiomyosarkom ist meistens schlecht differenziert (52%), mäßige (24%) und hohe (10%) Differenzierung der Tumorzellen finden sich seltener. Das maligne fibröse Histiocytozom ist zu 69% schlecht differenziert. Mäßig differenzierte (23%) und hoch differenzierte (8%) MFH-Befunde treten deutlich seltener auf.

4.4 Tumorgröße

4.4.1 Tumorgröße bei Primärtumoren und Rezidiven

| | Anzahl | Anteil |
|------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Primärtumor insgesamt | 56 von 179 Operationen | 31% |
| T1 | 6 von 56 | 11% |
| T2 | 49 von 56 | 88% |
| keine Angaben | 1 von 56 | 2% |
| Rezidiv insgesamt | 74 von 179 Operationen | 41% |
| rT1 | 23 von 74 | 31% |
| rT2 | 50 von 74 | 68% |
| keine Angaben | 1 von 74 | 1% |

Tabelle 4.5: Tumorgröße bei Primärtumoren und Rezidiven

Tabelle 4.5 zeigt, dass 6 der 56 Primärtumoren (11%) als T1 eingestuft wurden und 49 (88%) als T2 (MW 14,68cm, SD 8,72cm, Median 12cm, Spannweite 3-40cm). Von den 74 Rezidivtumoren waren 23 (31%) bis 5 cm groß und 50 (68%) über 5 cm groß (MW 11,35cm, SD 6,96cm, Median 8,25cm, Spannweite 0,2-30cm). 3 der über 5 cm großen Rezidive waren inoperabel, so dass nur eine Probenentnahme erfolgte.

4.4.2 Tumorgröße bei Extremitätenlokalisierung

| Tumorgröße | Patienten / Gesamtzahl | Anteil |
|-------------------|-------------------------------|---------------|
| T1 | 3 von 40 | 7% |
| T2 | 19 von 40 | 47% |
| Rezidiv T1 | 2 von 40 | 5% |
| Rezidiv T2 | 4 von 40 | 10% |
| Nachresektion | 11 von 40 | 28% |
| keine Angaben | 1 von 40 | 3% |

Tab. 4.6: Tumorgröße an den Extremitäten (n = 40)

Ich habe jeweils die erste Operation am UK-SH Lübeck von Patienten mit Tumor in Extremitätenlokalisierung ausgewertet (Tabelle 4.6). Sowohl bei Primärtumoren als auch bei Rezidiven überwiegt eine Tumorgröße von über 5 cm (MW 13,41cm, SD 8,07cm, Median 12cm, Spannweite 1,5-30cm). 47% aller Extremitätentumoren werden dementsprechend als T2 bzw. 10% als rT2 eingestuft. T1- und rT1-Tumoren sind mit 7% und 5% relativ selten vertreten. Nachresektionen im Bereich der Extremitäten machen 28% der Operationen aus. 86% (19 von 22) Patienten mit Primärtumor an den Extremitäten haben einen T2-Tumor, nur 14% (3 von 22) einen T1-Tumor.

4.4.3 Tumorgröße bei abdominalem / retroperitonealem Primärtumor

20 Patienten hatten einen Primärtumor im Abdomen bzw. Retroperitoneum, bei 7 dieser 20 Patienten (35%) waren mindestens zwei Tumorknoten entfernt worden. T1-Tumoren kamen in dieser Lokalisation nicht vor. Die Tumorgröße lag im Mittel bei 19cm (SD 10,15cm, Median 16,5cm, Spannweite: 8,5-40cm). 6 Tumoren (30%) waren größer als 5cm, weitere 6 größer als 10 cm, 8 Tumoren (40%) waren bei Erstoperation über 20cm groß, davon 4 (20%) 20-30cm und 4 (20%) 30-40cm.

4.5 Metastasen

4.5.1 Metastasierung innerhalb des Patientenkollektivs

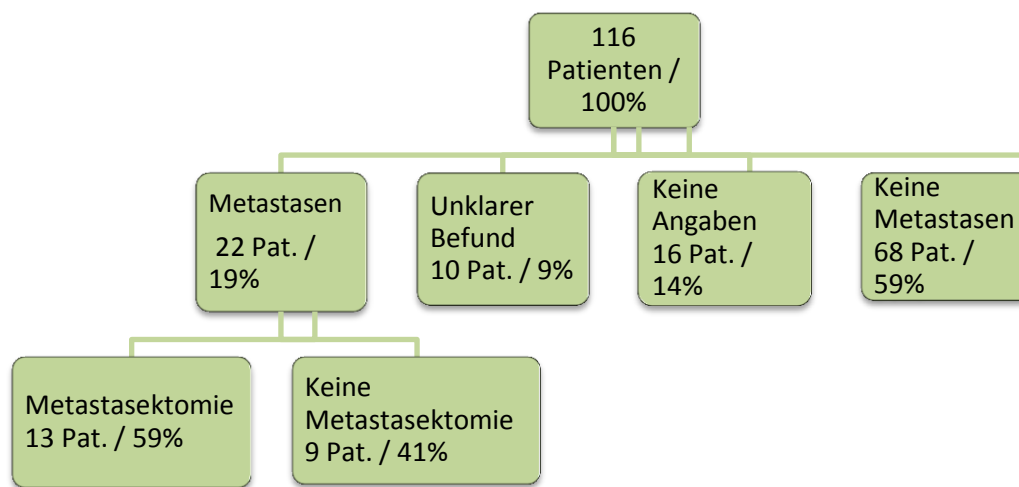


Abb.4.9: Patienten mit Metastasen und Metastasektomie

Die Metastasierung in meinem Patientenkollektiv wird in Abb. 4.9 graphisch dargestellt. 68 Patienten (59%) hatten keine nachweisbaren Metastasen. Bei 16 Patienten (14%) fehlen in den Patientenakten Angaben zum Staging. Bei weiteren 10 Patienten (9%) war der bilddiagnostische Befund unklar. In 9 dieser 10 Fälle zeigten sich pulmonal bzw. pleural metastasensuspekte Raumforderungen in der thorakalen CT, in 1 Fall wurde ergänzend zur CT eine PET mit unauffälligem Befund durchgeführt. Als Verlaufskontrolle wurde jeweils eine CT in 3 Monaten empfohlen. Bei einem Patienten fiel in der Skelettszintigraphie eine auffällige Nuklidbelegung im Bereich der Rippe auf. Hier wurde eine Röntgenkontrolle im Verlauf empfohlen. 22 Patienten (19%) hatten bilddiagnostisch nachweisbare Metastasen. Bei 13 dieser 22 Patienten (59%) erfolgte eine Metastasektomie mit bis zu drei Operationen pro Patient, bei 9 dieser 22 Patienten (41%) wurde nur der Primärtumor operiert. Bei einem Patienten erfolgte aufgrund der bildgebenden

Diagnostik eine Lungenkeilresektion, die Histologie erbrachte jedoch keinen Nachweis von Tumorzellen. 8 Patienten waren nur wegen ihrer Metastasen in Behandlung, weil der Primärtumor bereits vor Studienbeginn entfernt worden war.

4.5.2 Geschlechterverteilung und Alter bei metastasiertem Tumor

Männer und Frauen sind mit jeweils 11 Patienten gleich häufig betroffen. Da in der Studie männliche Patienten insgesamt häufiger vorkommen, treten Metastasen etwas häufiger bei weiblichen Patienten auf (19,3% bei Frauen, 18,6% bei Männern). Das mittlere Alter beträgt 47,9 Jahre (Median 49J, Range: 18-79J).

4.5.3 Lokalisation des Primärtumors bei Metastasen

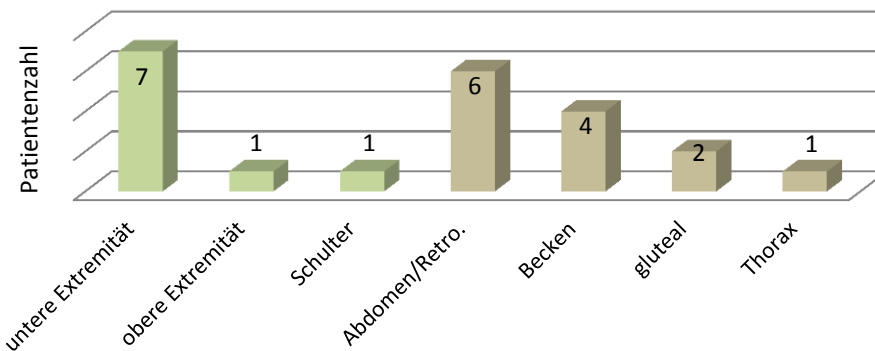


Abb. 4.10: Lokalisation des Primärtumors bei Metastasen (n = 22)

Metastasen entstehen am häufigsten aus Primärtumoren mit Lokalisation an den unteren Extremitäten (7Pat./32%). Die zweithäufigste Ursprungslokalisierung ist das Abdomen/Retroperitoneum (6Pat./27%), gefolgt vom Becken (4Pat./18%). Weitere Ursprungslokalisationen wie die Glutealregion (2Pat./9%) sowie obere Extremität, Schulter und Thorax (jeweils 1Pat./5%) sind seltener (Abb.4.10).

4.5.4 Histologie bei Metastasen

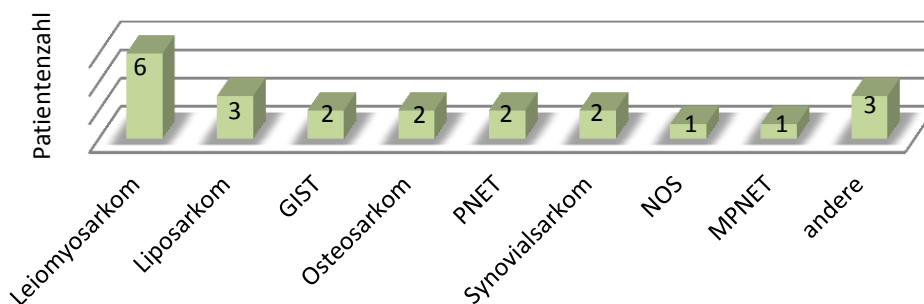


Abb. 4.11: Histologie bei Metastasen. Nicht dargestellt: bilddiagnostischer Verdacht einer Metastasierung (2 x Liposarkom, 2 x Fibrosarkom, 2 x MPNST, 1 x Leiomyosarkom, 1 x Osteosarkom, 1 x Chondrosarkom, 1 x Dermatofibrosarkoma protuberans)

Häufigste Histologie bei Metastasen (Abb. 4.11) ist das Leiomyosarkom (6Pat./27%), gefolgt vom Liposarkom (3Pat./14%). Höchstes Metastasierungspotenzial haben PNET und Osteosarkom, gefolgt vom Leiomyosarkom (Tabelle 4.7).

| Histologie | Patienten / Gesamtzahl | Anteil |
|----------------|------------------------|--------|
| PNET | 2 von 3 | 66,7% |
| Osteosarkom | 2 von 4 | 50% |
| Leiomyosarkom | 6 von 21 | 28,6% |
| GIST | 2 von 7 | 28,6% |
| Synovialsarkom | 2 von 7 | 28,6% |
| MPNST | 1 von 7 | 14,3% |
| Liposarkom | 3 von 27 | 11,1% |
| NOS | 1 von 13 | 7,7% |

Tabelle 4.7: Metastasierungspotenzial nach Histologie

4.5.5 Liposarkom-Subtypen und Metastasen

Alle Metastasen von Liposarkomen traten beim myxoid-rundzelligen Subtyp auf (3 von 12 Pat., 25%). Bei einem weiteren Patienten zeigte sich der bilddiagnostische Verdacht einer Metastase.

4.5.6 Grading bei Metastasen

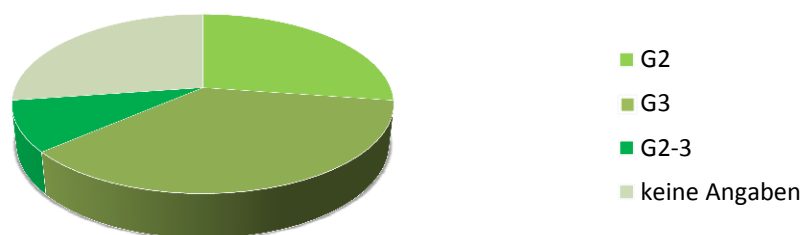


Abb. 4.12: Grading bei Metastasen (n = 22)

Von 22 Patienten mit metastasiertem Sarkom (Abb. 4.12) hatten 8 Patienten (37%) einen G3-Tumor, 6 (27%) einen G2-Tumor. G1-Tumoren bildeten keine Metastasen. Bei 2 Patienten (9%) konnte das Grading nicht genau festgelegt werden (G 2-3). In 6 Pathologieberichten (27%) fehlen Angaben zum Grading.

4.6 Lymphknotenmetastasen

| Lymphknoten-Resektion | Patienten / Gesamtzahl | Anteil |
|-----------------------|------------------------|--------|
| Keine | 65 von 116 | 56% |
| LK - Resektion | 51 von 116 | 44% |
| pN1 | 13 von 116 | 11% |
| pN0 | 38 von 116 | 33% |

Tabelle 4.8: Lymphknotenstatus aller Patienten

Bei 65 der 116 Patienten (56%) wurden in keiner Operation Lymphknoten entfernt. Bei den übrigen 51 Patienten (44%) wurden nach mindestens einer Operation die regionalen Lymphknoten durch den Pathologen beurteilt. Bei 38 Patienten (33%) fiel der pathologische Befund negativ aus, in 13 Fällen (11%) zeigte sich ein Lymphknotenbefall (Tabelle 4.8).

In 14 von insgesamt 179 Operationsberichten (8%) differierten die Angaben des Chirurgen über resezierte Lymphknoten von den Befunden des Pathologen.

Von den 13 Patienten mit Lymphknotenbefall hatten 3 Patienten (23%) ein Leiomyosarkom und weitere 3 Patienten (23%) ein MFH/NOS. In zwei Fällen (15%) war der Tumor so entdifferenziert, dass die histologische Einteilung in MFH/NOS bzw. Leiomyosarkom oder Liposarkom nicht gelang. Jeweils einmal betroffen (8%) waren folgende Histologien: GIST, MPNST, klein- und rundzelliger desmoplastischer Tumor, Angiosarkom und epitheloides Sarkom. In 6 von 13 Fällen (46%) lag der Primärtumor im Abdomen/Retroperitoneum, in 2 Fällen (15%) in der Glutealregion. Jeweils einmal (8%) waren folgende Lokalisationen betroffen: Becken, Leiste, Schulter, obere sowie untere Extremität.

4.7 Stadieneinteilung bei Primärtumoren

| Stadium | Patientenzahl/ Patienten mit Primärtumor | Anteil |
|------------------------------------|--|--------|
| Stadium IA T1 G1 N0 M0 | 2 von 56 | 4% |
| Stadium IB T2 G1 N0 M0 | 11 von 56 | 20% |
| Stadium IIA T1 G3 N0 M0 | 2 von 56 | 4% |
| Stadium IIB T2 N0 M0 G2 | 7 von 56 | 13% |
| Stadium III T2 N0 M0 G3 | 15 von 56 | 27% |
| Stadium III jedes T G N1 M0 | 5 von 56 | 9% |
| Stadium IV jedes T G N M1 | 7 von 56 | 13% |
| fehlende Angaben | 3 von 56 | 5% |
| Intermediär maligne | 4 von 56 | 7% |

Tabelle 4.9: Stadieneinteilung bei Primärtumoren (n = 56)

Bei den 56 Patienten, die an einem Primärtumor operiert wurden, konnte ich eine Stadieneinteilung (AJCC 2010) vornehmen (Tabelle 4.9). Die meisten Tumoren (36%) wurden im Stadium III erstdiagnostiziert.

4.8 Chirurgische Therapie

4.8.1 Resektionsstatus

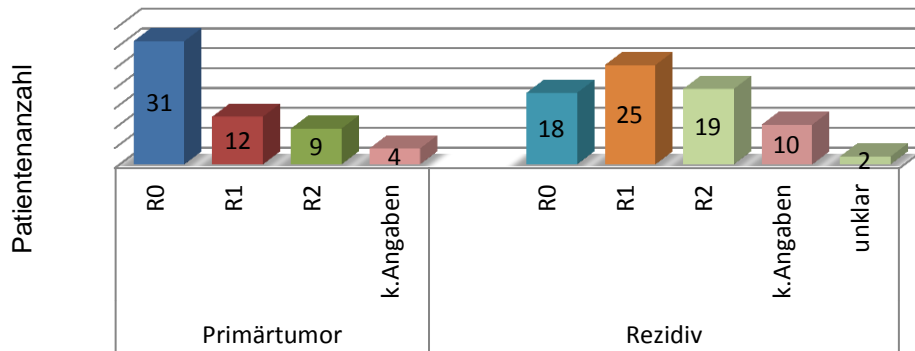


Abb.4.13: Häufigkeit der R0-, R1- und R2-Resektion beim Primärtumor und Rezidiv

Von den 56 Primärtumor-Operationen (Abb. 4.13) wurde in 31 Fällen (55%) eine R0-Resektion durchgeführt, 12 Operationen (22%) ergaben R1-Resektionen, 9 (16%) R2-Resektionen. In vier Fällen (7%) fehlen im Pathologiebericht Angaben zum R-Status. Bei den 74 Rezidivoperationen traten gehäuft R1-Resektionen auf (25 Fälle/34%), gefolgt von R2-Resektionen (19 Fälle/26%) und R0-Resektionen (18 Fälle/24%). In 10 Fällen (13%) fehlen die Angaben. In 2 Fällen (3%) konnte der Resektionsrand wegen unzureichender Markierung nicht beurteilt werden.

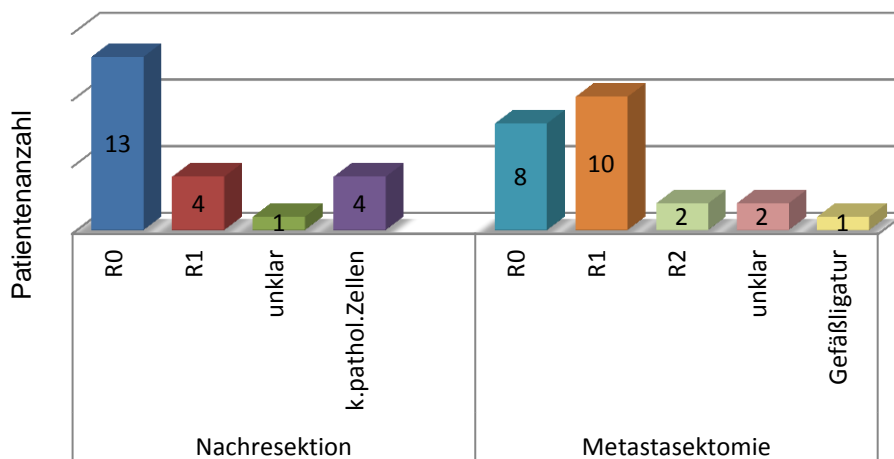


Abb. 4.14: Häufigkeit der R0-, R1- und R2-Resektion bei Nachresektionen und Metastasektomien

Insgesamt wurden 22 Nachresektionen durchgeführt (Abb. 4.14). Diese Patienten waren nach R1- oder R2-Resektionen von außerhalb überwiesen worden. In vier Fällen waren zuvor zwei auswärtige R1-Resektionen durchgeführt worden. Drei Patienten waren zur Erstoperation (R1-Resektion) am UK-SH Lübeck.

Bei 13 Patienten (59%) konnte eine R0-Resektion durchgeführt werden, bei 4 Patienten (18%) wurde erneut eine R1-Resektion erreicht, bei weiteren 4

Patienten (18%) waren histologisch keine pathologischen Zellen nachweisbar. In einem Fall (5%) war die Markierung des Resektionsrandes unzureichend.

Es wurden insgesamt 23 Metastasektomien durchgeführt. Davon waren 35% (8 Operationen) R0-Resektionen und 43% (10 Operationen) R1-Resektionen. In 2 Fällen (9%) fand eine R2-Resektion statt, in weiteren 2 Fällen (9%) war der Resektionsstatus nicht ermittelbar. In vier Fällen wurde eine Thermoablation durchgeführt, 2 Patienten erhielten diese im Rahmen der Metastasektomie, 2 weitere wegen inoperabler Verhältnisse. Schließlich wurde in einem Fall (4%) nach einer intraoperativen Lebervolumetrie als Therapieoption die einseitige Ligatur der Pfortaderäste gewählt, weil bei Durchführung der geplanten Hemihepatektomie das verbleibende Leberparenchym zu klein gewesen wäre.

4.8.2 Kompartimentresektion (siehe Tabelle 8.6 im Anhang)

Die in Operations- und Pathologieberichten beschriebenen Muskelresektionen habe ich in der im Anhang gezeigten Tabelle 8.6 nach Lokalisation und Kompartiment geordnet. Außerdem habe ich eine Unterteilung anhand des Ausmaßes der Kompartimentresektion vorgenommen. Als „fast komplett“ habe ich Kompartimentresektionen bezeichnet, in denen alle zugehörigen Muskeln mitreseziert wurden, jedoch partielle Muskelanteile erhalten blieben. Patienten mit Resektionen in mehreren Kompartimenten werden mehrfach aufgeführt. Von den Resektionen an den Extremitäten ist mit 13 von 58 Fällen (22%) das ventrale Kompartiment des Oberschenkels am häufigsten betroffen. Davon war in 8 Fällen (62%) die Kompartimentresektion partiell, in 3 Fällen (23%) fast komplett und in 2 Fällen (15%) vollständig. Das mediale und das dorsale Oberschenkelkompartiment wurden in jeweils 8 Fällen (14%) reseziert. In beiden Kompartimenten erfolgte die partielle Ausräumung in 7 Fällen (88%), die komplette Ausräumung jeweils in einem Fall (13%). Der M. sartorius, der in einer eigenen Loge verläuft, wurde 7-mal (12%) reseziert, in 5 dieser 7 Fälle (71%) komplett. Am Unterschenkel wurden nur zwei Patienten operiert. In einem Fall (2%) wurde die laterale Loge vollständig ausgeräumt, im anderen Fall (2%) wurde die ventrale Loge partiell reseziert. Das Glutealkompartiment (7 Fälle/12%) und der Schultergürtel (4Fälle/7%) wurden jeweils partiell operiert.

4.8.3 Amputationen

5 der 116 Patienten (4%) erhielten eine Amputation. In 2 Fällen wurde eine tarsometatarsale Fußamputation nach Lisfranc durchgeführt, in weiteren 2 Fällen eine Schultergelenksexartikulation. 1 Patient erhielt eine Oberschenkelamputation.

4.9 Postoperative Komplikationen

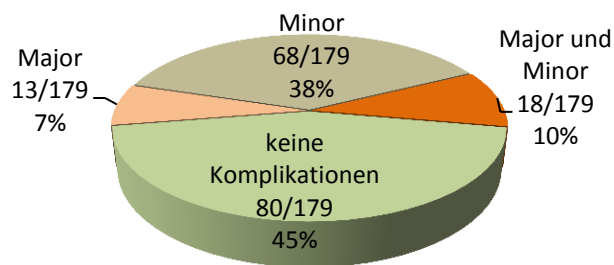


Abb. 4.15: Postoperative Komplikationen (n = 179)

Es werden zwei Formen postoperativer Komplikationen unterschieden (Abb. 4.15). Alle Komplikationen, die eine erneute Operation erforderlich machen, werden zu den Majorkomplikationen gezählt. Minorkomplikationen können dagegen konservativ behandelt werden. Bei 80 der insgesamt 179 Operationen (45%) gestaltete sich der postoperative Verlauf komplikationslos. Nach 68 Operationen (38%) traten im postoperativen Verlauf Minorkomplikationen und nach 13 Operationen (7%) Majorkomplikationen auf. Nach 18 Operationen (10%) kam es postoperativ sowohl zu Major- als auch zu Minorkomplikationen.

4.9.1 Minorkomplikationen (Details siehe Abb. 8.7 im Anhang)

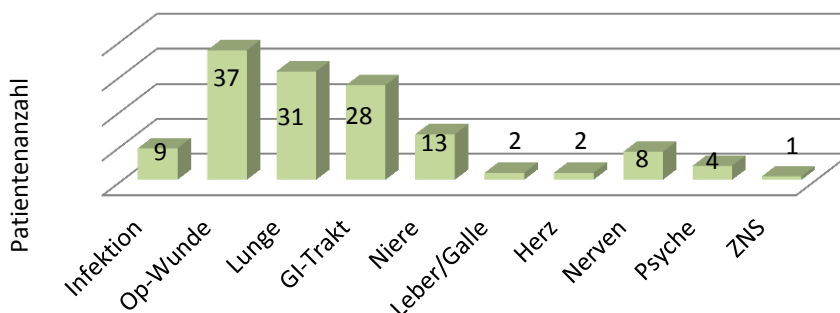


Abb. 4.16: Minor-Komplikationen nach Lokalisation (n = 135)

Bei 86 Operationen traten im Anschluss insgesamt 135 Minorkomplikationen auf (Abb. 4.16). Am häufigsten betroffen waren die Op-Wunde (Entzündung, Blutung, Wundheilungsstörung), die Lunge (Pleuraerguss, Pneumothorax, postoperative

Pneumonie) und der Gastrointestinaltrakt (Übelkeit und Erbrechen, Diarrhöen, Subileussyndrom).

4.9.2 Majorkomplikationen (Details siehe Abb. 8.8 im Anhang)

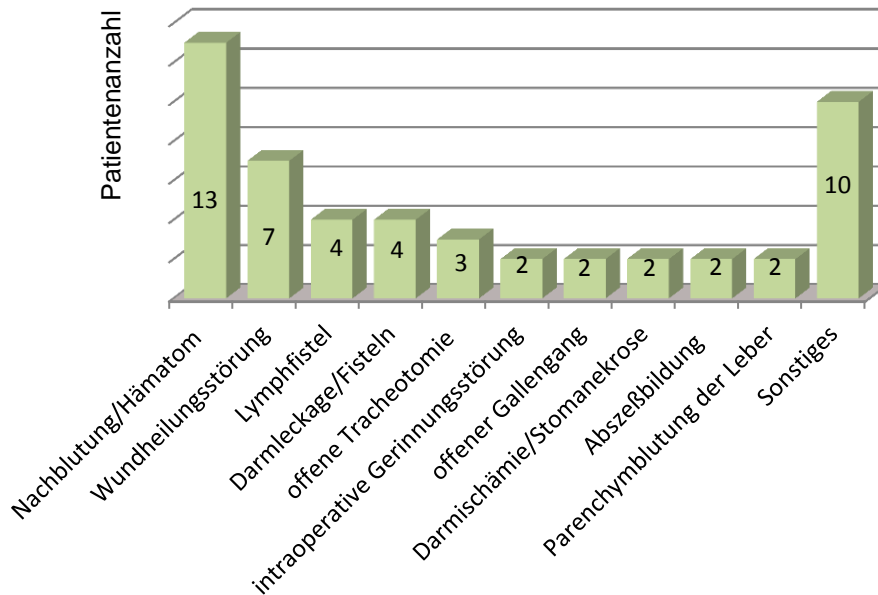


Abb. 4.17: Postoperative Majorkomplikationen (n = 31)

„Sonstiges“: Wundnekrose, postoperatives Kompartmentsyndrom, Platzbauch, Peritonitis, Sepsis, Ureterverletzung, Stauungsniere, nekrotisierende Pankreatitis, Pleuraempyem mit Atelektase, pAVK-Stadium III nach Resektion der A. iliaca externa.

Abb. 4.17 stellt die häufigsten Majorkomplikationen dar. Unter „Sonstiges“ werden Komplikationen aufgeführt, die jeweils nur bei einem Patienten auftraten. Bei 61% (19 Fälle) der aufgetretenen Majorkomplikationen genügte eine weitere Operation, bei 39% (12 Fälle) mussten mehrere Operationen erfolgen, um die Komplikationen zu therapieren – im komplikationsreichsten Fall waren es 9 Re-Operationen .

4.10 Intraoperative Erythrozytengabe

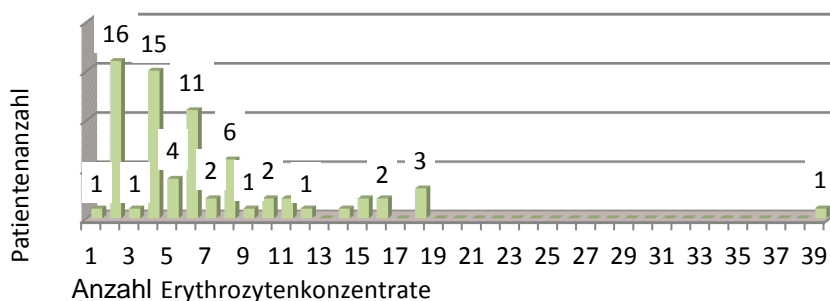


Abb. 4.18: intraoperative Erythrozytengabe (n = 71; MW 6,7 EK, SD: 5,8 EK, Median: 5 EK, Range: 1-39 EK)

Bei 108 von 179 Operationen (60%) wurden keine Erythrozytenkonzentrate (EK) gegeben, in 59 von 179 Fällen (33%) wurden bis zu 10 EK, und in 12 Fällen (7%) mehr als 10 EK gegeben (Abb. 4.18).

4.11 Verweildauer im Krankenhaus und auf Intensivstation

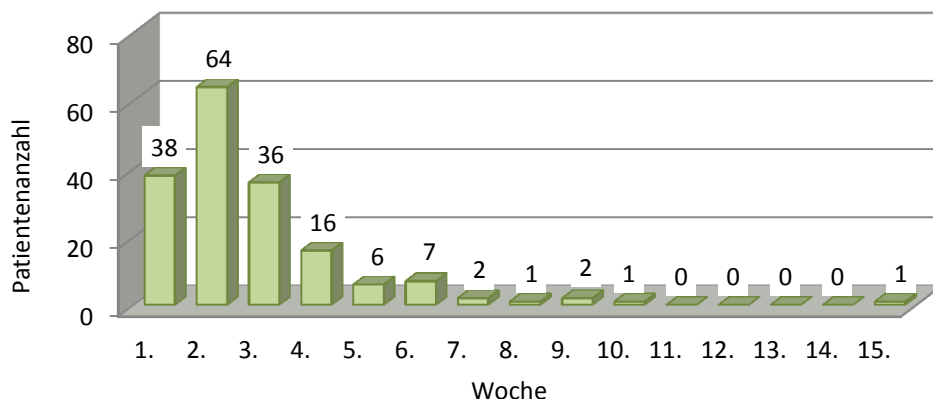


Abb. 4.19: Postoperative stationäre Aufenthaltsdauer in Wochen (n = 174; MW: 16d, SD: 13,3d Median: 13d, Range: 102d, Min: 2d, Max: 104d)

Insgesamt wurde die stationäre Aufenthaltsdauer nach 174 Operationen ausgewertet (Abb 4.19). Berechnet wurde der Zeitraum vom Operationstag bis zum Tag der Entlassung. Zwei Patienten verstarben postoperativ auf Station, 2 weitere wurden gegen ärztlichen Rat vorzeitig entlassen. 5 Operationen wurden nicht berücksichtigt, weil es sich um Zweitoperationen (z.B. Metastasektomie nach Primärtumor-Operation) im Rahmen eines stationären Aufenthalts handelte. 79% der Patienten (138 Fälle) wurden innerhalb der ersten drei Wochen entlassen, die meisten von ihnen (64 Fälle/37%) innerhalb der zweiten Woche, 22% (38 Fälle) innerhalb der ersten Woche und 21% (36 Fälle) im Laufe der dritten Woche nach Operation. 9% der Patienten (16 Fälle) wurden erst in der vierten postoperativen Woche entlassen, 11% (20 Fälle) waren länger als einen Monat in stationärer Behandlung. Die kürzeste Aufenthaltsdauer betrug 2 Tage (3 Fälle), die längste 104 Tage (1 Fall).

90 Patienten (52%) wurden postoperativ auf der Intensivstation betreut (Median: 2d, MW: 3,4d, Range: 78d, Min.: 0d, Max.: 78d). Mehr als die Hälfte dieser Patienten (50Pat./56%) blieb zwei Tage auf Intensivstation, 23% (22Pat.) wurden innerhalb der ersten Woche auf Normalstation verlegt, 7% (6Pat.) innerhalb der zweiten Woche und jeweils 6% (5Pat.) innerhalb der dritten bzw. vierten Woche. Drei Patienten waren länger als vier Wochen auf der Intensivstation, die längste Verweildauer endete in der zwölften Woche nach Operation und betrug 78 Tage.

4.12 Postoperativer Kostaufbau

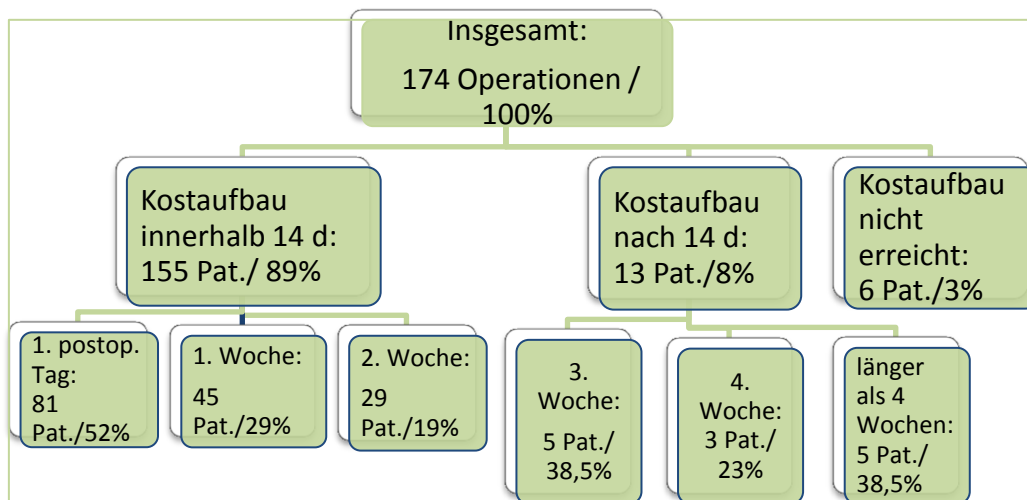


Abb. 4.20: Postoperativer Kostaufbau (n= 174)

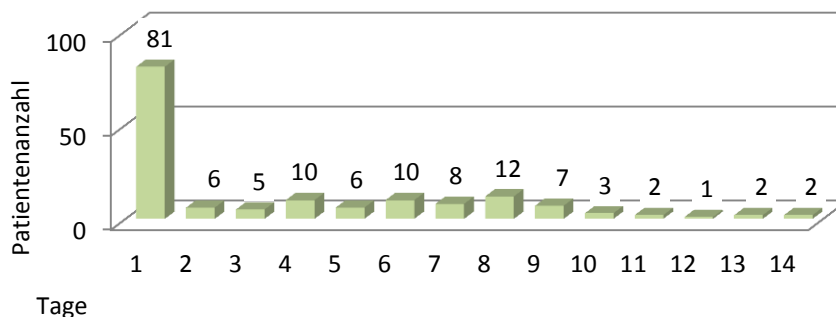


Abb. 4.21: Postoperativer Kostaufbau der ersten 14 Tage (n = 155, abzüglich 5 Operationen als Zweitoperation im Rahmen eines stationären Aufenthaltes; MW: 5,6d, SD: 8,9, Median 2d, Range 84d, Min: 1d, Max: 85d)

Als gelungener Kostaufbau (Abb. 4.20/4.21) gilt die Ernährung mit Leichtkost. 89% der Patienten (155/174Pat.) konnten innerhalb der ersten 14 Tage Leichtkost zu sich nehmen, 8% (13Pat.) erst zu einem späteren Zeitpunkt, 3% (6Pat.) konnten zum Zeitpunkt der Entlassung noch keine Leichtkost essen.

4.13 Adjuvante Therapie

4.13.1 Adjuvante Therapie innerhalb des Patientenkollektivs

| Therapie | Patienten/ Gesamtzahl | Anteil |
|--------------------------|--------------------------|--------|
| Keine Therapie | 80 von 174 | 46% |
| Chemotherapie | 30 von 174 | 17% |
| Radiatio | 27 von 174 | 16% |
| Chemo und Radiatio | 13 von 174 | 7% |
| ASI | 4 von 174 | 2% |
| Hyperthermie | 1 von 174 | 1% |
| Abgelehnt/ nicht möglich | 4 von 174 | 2% |

| | | |
|---------------|------------|----|
| Kombinationen | 10 von 174 | 6% |
| Andere | 5 von 174 | 3% |

Tabelle 4.10: Adjuvante Therapie nach 174 Operationen

Bei 94 von 174 ausgewerteten Operationen (54%) folgte eine adjuvante Therapie (Tabelle 4.10). Nach 70 Operationen (40%) wurden die konventionellen adjuvanten Therapien (Chemo- und Strahlentherapie) eingesetzt, und zwar zu etwa gleichen Anteilen Chemotherapie (30 Patienten/17%) und Strahlentherapie (27 Patienten/16%). Bei 13 Patienten/7% wurden Chemo- und Strahlentherapie kombiniert. Nach 20 Operationen (12%) folgte die Anwendung weiterer adjuvanter Therapien: 4 Patienten/2% erhielten eine Aktive Spezifische Immuntherapie (ASI), weitere 10 Patienten/6% wurden mit einer Kombination adjuvanter Therapien (Hyperthermie, ASI, Brachytherapie mit Chemotherapie oder Radiatio) behandelt. 1 Patient/1% erhielt als einzige adjuvante Therapie eine Hyperthermiebehandlung. Zu den Therapien, die in Tabelle 4.12 unter „Andere“ (5 Fälle/3%) aufgeführt werden, gehören in 4 Fällen die medikamentöse Therapie mit Imatinib sowie in einem Fall die Gabe von Tamoxifen und Thalidomid zur palliativen Therapie eines Chondrosarkoms. 4 Patienten (2%) lehnten eine adjuvante Therapie ab.

4.13.2 Adjuvante Therapie nach Tumorhistologie (Tabelle 8.9 im Anhang).

Beim Fibro- und Osteosarkom wurden alle Patienten im Verlauf adjuvant therapiert. Jeweils nur ein Patient mit einem GIST (1 von 7Pat./14%) und ein Patient mit einem MFH/NOS (1 von 13Pat./8%) wurden postoperativ nicht weiterbehandelt. Weitere Tumorhistologien, nach denen meist eine adjuvante Therapie erfolgte, sind das synoviale Sarkom, „andere“ Histologien, die nur einmalig vorkommen, sowie „unklare“ Histologien (siehe Tabelle 8.9 im Anhang). Bei folgenden Histologien war die chirurgische Tumorentfernung in den meisten Fällen die einzige Therapie: Intermediär maligne Tumoren (8 von 9Pat./89%), Chondrosarkom (2 von 3Pat./67%) und Liposarkom (15 von 27Pat./56%). Als adjuvante Therapie wurde beim Lipo- und Leiomyosarkom sowohl die Chemo-, als auch die Strahlentherapie gewählt, die Strahlentherapie wurde leicht präferiert (Liposarkom: 13% vs. 10%, Leiomyosarkom: 21% vs. 18%). Beim synovialen Sarkom war die häufigste adjuvante Therapie die Chemotherapie (40%), beim MFH/NOS die Radiatio (33%) und beim Osteosarkom Kombinationen (60%). Da die Zulassung des Tyrosinkinasehemmers Imatinib als adjuvante Therapie des

GIST erst 2009 erfolgte, ist die beim GIST unter „Andere“ aufgeführte Imatinibtherapie nur nach 4 von 13 Operationen (31%) eingesetzt worden.

4.14 Rezidive

4.14.1 Rezidive im Patientenkollektiv

| Rezidivoperationen | Anzahl Patienten |
|--|------------------|
| Nach Primärtumor-Op: | |
| Ein Rezidiv | 6 |
| Zwei Rezidive | 2 |
| Fünf Rezidive | 1 |
| Rezidiv und Metastase | 1 |
| Rezidiv, Metastase und Metastasenrezidiv | 1 |
| Nach Rezidiv-Op: | |
| 1 Rezidiv | 1 |
| 2 Rezidive | 1 |
| 3 Rezidive | 2 |
| 13 Rezidive | 1 |
| Nach Metastasektomie: | |
| 1 Metastasenrezidiv | 3 |
| 2 Metastasenrezidive | 2 |
| Tumorrezidiv und Metastasenrezidiv | 1 |
| Nach Nachresektion: | |
| 2 Rezidive | 1 |

Tabelle 4.11: Rezidive (n = 23)

23 von 116 Patienten (20%) entwickelten im Zeitraum der Studie Rezidive (Tabelle 4.11). 48% (11Pat.) der Rezidive entstanden nach Primäroperation, 22% (5Pat.) nach Rezidivoperation, 26% (6Pat.) waren Metastasenrezidive nach Metastasektomie. Ein Patient (4%) entwickelte zwei Rezidive nach vorangegangener Nachresektion.

4.14.2 Resektionsstatus der vorherigen Operation

Insgesamt wurden 52 Rezidive von 23 Patienten operiert (Tabelle 4.12). Bei 16 Rezidiven (31%) war zuvor eine R0-Resektion durchgeführt worden, bei 17 (33%) eine R1-Resektion und bei 13 (25%) eine R2-Resektion. Bei 4 Rezidiven (8%) fehlt eine Angabe über den Resektionsstatus der vorhergehenden Operation. Bei jeweils einer Operation mit nachfolgendem Rezidiv (2%) waren keine Tumorzellen nachweisbar bzw. der Resektionsrand war unzureichend markiert, so dass eine Aussage zum R-Status nicht möglich war.

| Resektionsstatus | Anzahl/ Patienten | Anteil |
|-------------------|-------------------|--------|
| R0 | 16 von 52 | 31% |
| R1 | 17 von 52 | 33% |
| R2 | 13 von 52 | 25% |
| keine Angaben | 4 von 52 | 8% |
| keine Tumorzellen | 1 von 52 | 2% |
| unklar | 1 von 52 | 2% |

Tabelle 4.12: R-Status vor Rezidiv (n = 52)

4.14.3 Rezidivlokalisierung

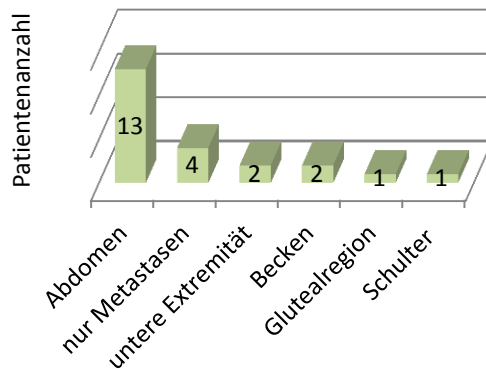


Abb. 4.22: Lokalisation der Rezidive (n = 23)

In 13 von 23 Fällen (57%) lag der Primärtumor bei Rezidiventstehung im Abdomen, in jeweils 2 Fällen (9%) in den unteren Extremitäten und im Becken, in jeweils einem Fall (4%) in der Gluteal- und Schulterregion (Abb. 4.22). 4 Patienten (17%) entwickelten Rezidivmetastasen nach Metastasektomie.

4.14.4 Grading bei Rezidiven

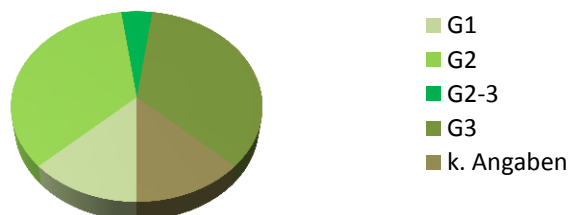


Abb. 4.23: Grading der Rezidive (n = 23)

74% (17 Pat.) der Rezidivtumoren hatten einen hohen Malignitätsgrad: 35% (8Pat.) wurden als G2, 4% (1Pat.) als G2-3 und weitere 35% (8Pat.) als G3 eingestuft (Abb. 4.23). In 13% (3Pat.) der Fälle hatte der Tumor einen niedrigen Malignitätsgrad, bei weiteren 13% (3Pat.) fehlen Angaben zum Grading.

4.14.5 Histologie der Rezidive

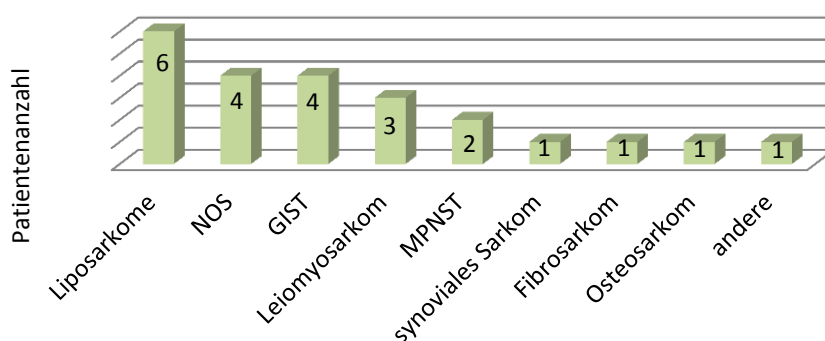


Abb. 4.24: Histologie der Rezidive (n = 23)

Am häufigsten kam es zu Rezidivbildungen (Abb. 4.24) beim Liposarkom (6 Fälle/26%), gefolgt vom NOS und GIST (jeweils 4 Fälle/18%) sowie Leiomyosarkom (3 Fälle/13%) und MPNST (2Fälle/9%). Die Histologie mit der höchsten Rezidivrate ist das GIST (4 von 7/57%), es folgen das NOS (4 von 13/31%) und der MPNST (2 von 7/29%). Eine Rezidivrate von jeweils 25% (1 von 4) haben das Fibrosarkom und das Osteosarkom, eine Rezidivrate von jeweils 25% zeigt das Liposarkom (6 von 2), und eine Rezidivrate von jeweils 14% haben das Leiomyosarkom (3 von 21) und das synoviale Sarkom (1 von 7).

4.14.6 Tumorgroße vor Rezidivoperation

| Tumorgroße | Patienten/Gesamtzahl | Anteil |
|--------------------|----------------------|--------------|
| Primärtumor | 11 | 27,5% |
| T1 | 1 von 11 | 9% |
| T2 | 10 von 11 | 91% |
| Rezidiv | 29 | 72,5% |
| Rezidiv T1 | 7 von 29 | 24% |
| Rezidiv T2 | 22 von 29 | 76% |

Tab 4.13: Tumorgroße vor Rezidiventstehung

Im Verlauf der Studie sind insgesamt 39 Lokalrezidive (abzüglich der Metastasenrezidive) neu aufgetreten. Ich habe die Tumorgroßen vor Entstehung der neuen Rezidive ausgewertet (Tabelle 4.13). 11 Rezidive (27,5%) sind aus Primärtumoren entstanden, 29 (72,5%) aus vorherigen Rezidiven. 91% der Primärtumoren sowie 76% der vorherigen Rezidive waren über 5 cm groß.

Ich habe außerdem den Anteil der Tumorgroßen vor Rezidiventstehung zu allen Tumorgroßen der Studie ins Verhältnis gesetzt (Tabelle 4.14). Aus einem vorbestehenden Rezidiv entsteht demnach zu 40% erneut ein Rezidiv. T1-Rezidive bis zu 5 cm Größe bilden zu 30% weitere Rezidive, T2-Rezidive über

5 cm Größe zu 44%. Aus einem Primärtumor entsteht zu 20% ein Rezidiv, in Abhängigkeit von der Größe sind es 17% aus T1-Tumoren und 20% aus T2-Tumoren. Unabhängig von zugrundeliegenden Primär- oder Rezidivtumoren entstehen Rezidive zu 28% (8 von 37) aus bis zu 5 cm großen Tumoren (T1) und zu 32% (32 von 99) aus über 5 cm großen Tumoren (T2).

| Tumorgröße | Rezidiventstehung/ Gesamtanzahl | Anteil |
|--------------------|--|---------------|
| Primärtumor | 11 von 55 | 20% |
| T1 | 1 von 6 | 17% |
| T2 | 10 von 49 | 20% |
| Rezidiv | 29 von 73 | 40% |
| Rezidiv T1 | 7 von 23 | 30% |
| Rezidiv T2 | 22 von 50 | 44% |

Tabelle 4.14: Rezidiventstehung in Abhängigkeit von der Tumorgröße (zur Gesamtanzahl der Primärtumoren und der Rezidive fehlt jeweils eine Angabe)

4.14.7 Adjuvante Therapie vor Rezidiventstehung

| Therapie | Patienten / Gesamtzahl | Anteil |
|-----------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Keine adjuvante Therapie | 27 von 52 | 52% |
| Chemotherapie | 10 von 52 | 19% |
| Strahlentherapie | 3 von 52 | 6% |
| Chemo- und Strahlentherapie | 2 von 52 | 4% |
| Hyperthermie | 1 von 52 | 2% |
| ASI | 2 von 52 | 4% |
| Chemo und Hyperthermie | 2 von 52 | 4% |
| Chemotherapie und ASI | 1 von 52 | 2% |
| Abgelehnt/nicht möglich | 1 von 52 | 2% |
| Imatinib-Therapie | 2 von 52 | 4% |
| Chemo- und Brachytherapie | 1 von 52 | 2% |

Tabelle 4.15: Adjuvante Therapie vor Rezidiventstehung (n = 52)

Vor Entstehung eines Rezidivs erhielten die Patienten in 27 Fällen (52%) überhaupt keine adjuvante Therapie, 10 Patienten (19%) hatten zuvor eine Chemotherapie, 3 Patienten (6%) eine Strahlentherapie, jeweils 2 Patienten (4%) wurden zuvor mit einer Chemo- und Strahlentherapie, einer ASI, einer Chemotherapie mit Hyperthermie sowie mit Imatinib behandelt (Tabelle 4.15). 33% (27 von 80) der nicht adjuvant therapierten Operationen hatten ein Rezidiv zur Folge. 33% (10 von 30) der operierten Tumoren mit adjuvanter Chemotherapie bildeten ein Rezidiv. 15% (2 von 13) entwickelten ein Rezidiv nach kombinierter Chemo- und Strahlentherapie, 11% (3 von 27) nach adjuvanter Radiatio.

4.15 Mortalität

4.15.1 Mortalität des gesamten Patientenkollektivs

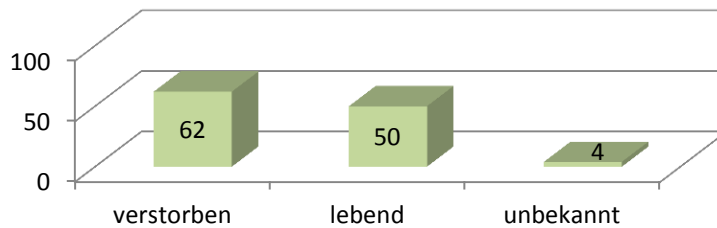


Abb.4.25: Mortalität im Gesamtkollektiv (n = 116)

62 von 116 Patienten (54%) waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben, 50 (43%) lebten noch, bei 4 Patienten (3%) gab es keine Angaben (Abb. 4.25).

4.15.2 Überlebensrate

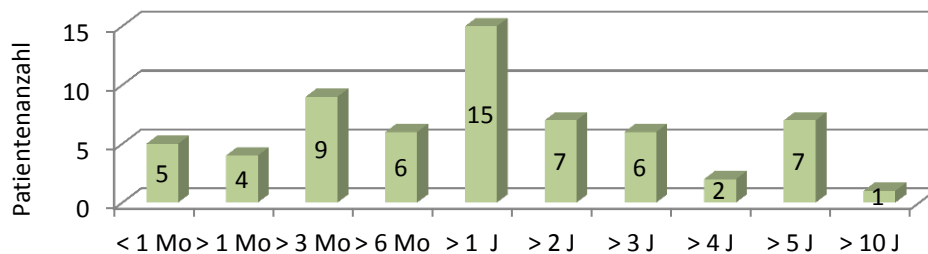


Abb. 4.26: Überlebenszeit der verstorbenen Patienten (n = 62)

24 der 62 (39%) verstorbenen Patienten starben im ersten Jahr, 39 Patienten (63%) innerhalb der ersten 2 Jahre nach ihrer letzten Operation (Abb. 4.26).

Die 1-JÜR des gesamten Patientenkollektivs beträgt 79%, die 5-JÜR 52%, die 10-JÜR 46%, die mediane Überlebenszeit liegt bei 5,3 Jahren (Abb. 4.27).

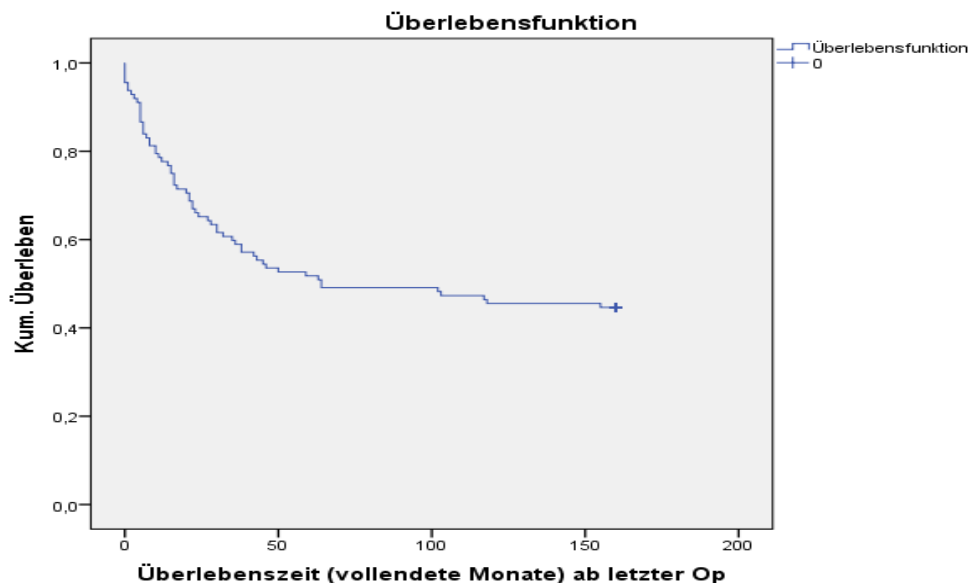


Abb. 4.27: Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs nach letzter Operation

| Zeitspanne seit der letzten Operation | lebende Patienten / alle lebenden Patienten | Anteil |
|--|--|---------------|
| 1 Jahr | 8 von 50 | 16% |
| 3 Jahre | 6 von 50 | 12% |
| 5 Jahre | 18 von 50 | 36% |
| 10 Jahre | 18 von 50 | 36% |

Tabelle 4.16: Zeitspanne seit der letzten Operation bei noch lebenden Patienten (n = 50)

Bei 18 der 50 noch lebenden Patienten (36%) lag die letzte Operation 10 Jahre zurück, bei weiteren 18 Patienten 5 Jahre, bei 14 Patienten (28%) weniger als 5 Jahre (Tabelle 4.16). Daher ist von einer Verminderung der 5-JÜR und 10-JÜR durch weitere Todesfälle auszugehen.

4.15.3 Mortalität in Abhängigkeit vom Geschlecht

Zur Auswertung der geschlechtsabhängigen Mortalität wurden die vier hinsichtlich des Überlebens unbekanntes Krankheitsverläufe nicht berücksichtigt (1 männlich, 3 weiblich). 29 von 58 (50%) männlichen sowie 33 von 57 (58%) weiblichen Patienten sind verstorben. Das Geschlechterverhältnis beträgt demnach m:w = 1: 1,34. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht in Bezug auf das Überleben (CQT n. P., p=0.2372).

4.15.4 Mortalität in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

| Lokalisation | Verstorbene / Gesamtzahl | Anteil |
|---------------------|---------------------------------|---------------|
| Abdomen/Retro. | 23 von 31 | 74% |
| Glutealregion | 7 von 10 | 70% |
| Becken | 5 von 8 | 63% |
| Schulter | 3 von 5 | 60% |
| Inguinalregion | 3 von 6 | 50% |
| obere Extremität | 2 von 4 | 50% |
| Rücken | 1 von 2 | 50% |
| untere Extremität | 11 von 29 | 38% |
| Bauchdecke | 0 von 3 | 0% |
| Thorax | 0 von 5 | 0% |
| Hals | 0 von 1 | 0% |
| Metastasen | 7 von 8 | 88% |

Tabelle 4.17: Mortalität nach Tumorlokalisation bei erster Operation (abzüglich 4 unbekannter Verläufe: 1x Abdomen/Retroperitoneum, 1x Thorax, 2x untere Extremität).

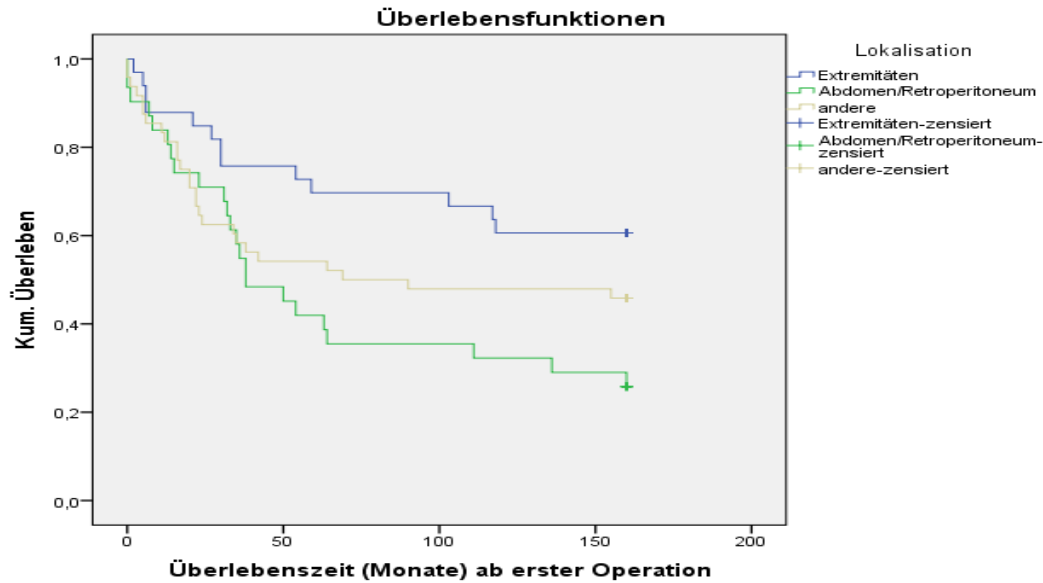


Abb. 4.28: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Lokalisation (Mediane ÜZ: Abd./Retro.= 3,2J, Andere= 5,8J, Extremitäten= nicht beurteilbar. Signifikanz: $p=0.032$)

Wie Tabelle 4.17 und Abb. 4.28 zeigen, haben Patienten mit Tumorlokalisierung im Abdomen/Retroperitoneum eine signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit Tumorlokalisierung an den Extremitäten (CQT n. P., BH korrigiert $p=0.0151$). Zwischen den Lokalisationen Abdomen/Retroperitoneum und „Andere“ (= alle außer Abdomen/Retroperitoneum und Extremitäten) bzw. Extremitäten und „Andere“ zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Überleben (CQT n. P., BH korrigiert $p=0,1100$ bzw. $p=0,1911$). Bei Multilokalität des Tumors ist im Vergleich zu Unilokalität die Mortalität signifikant erhöht (CQT n. P $p= 0,0023$).

4.15.5 Mortalität in Abhängigkeit von der Histologie

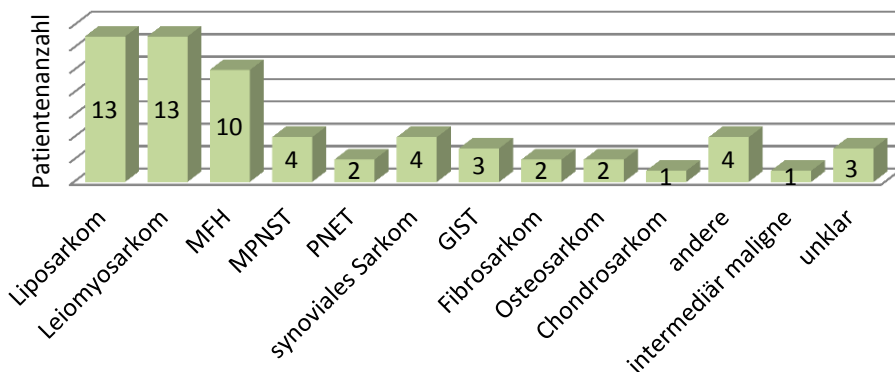


Abb. 4.29: Anzahl Verstorbener abhängig von der Histologie des Tumors (n = 62)

Es konnte kein signifikanter Einfluss der Histologie (Liposarkom, Leiomyosarkom, MFH sowie unter „Andere“ zusammengefasste weitere Histologien) auf das

Überleben der Patienten nachgewiesen werden (CQT n. P. $p=0.2869$, Kaplan-Meier Kurve: siehe Anhang Abb. 8.10). Häufigste Histologien bei verstorbenen Patienten sind das Liposarkom, das Leiomyosarkom und das MFH (Abb. 4.29).

| Histologie | Verstorbene / Gesamtzahl | Anteil |
|---------------------|--------------------------|--------|
| MFH | 10 von 13 | 77% |
| Unklare Histologie | 3 von 4 | 75% |
| Osteosarkom | 2 von 3 | 67% |
| PNET | 2 von 3 | 67% |
| Andere | 4 von 6 | 67% |
| Leiomyosarkom | 13 von 21 | 62% |
| MPNST | 4 von 7 | 57% |
| Synoviales Sarkom | 4 von 7 | 57% |
| GIST | 3 von 6 | 50% |
| Fibrosarkom | 2 von 4 | 50% |
| Liposarkom | 13 von 27 | 48% |
| Chondrosarkom | 1 von 3 | 33% |
| Intermediär maligne | 1 von 8 | 13% |

Tabelle 4.18: Mortalität nach Histologie (abzüglich unbekannter Verläufe mit jeweils 1x GIST, Osteosarkom, „Andere“ und Intermediär maligne)

Die höchste Mortalitätsrate nach Histologie (Tabelle 4.18) zeigt das MFH (77%), das zudem die dritthäufigste Histologie im Patientenkollektiv ist. An zweiter Stelle (75%) folgen unklare Histologien (von undifferenzierten Sarkomen). Die höchste Mortalitätsrate innerhalb der Liposarkom-Gruppe hatten Patienten mit einem myxoid-rundzelligen Subtyp (58%), gefolgt vom hochdifferenzierten (50%) und dedifferenzierten (33%) Liposarkom.

4.15.6 Mortalität in Abhängigkeit vom Grading

| Grading | Verstorbene/Gesamtzahl | Anteil |
|-------------|------------------------|--------|
| intermediär | 1 von 8 | 12,5% |
| G 1 | 7 von 20 | 35% |
| G 2 | 16 von 24 | 67% |
| G 2-3 | 1 von 3 | 33% |
| G 3 | 31 von 43 | 72% |
| k. Angaben | 6 von 14 | 43% |

Tabelle 4.19: Mortalität nach Grading (abzüglich unbekannter Verläufe mit jeweils 1x intermediär, G1, G3 und k. Angaben)

Das Tumorigradung G3 vs. G1 hat einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (CQT n. P., BH korrigiert $p=0.0406$) mit 72% vs. 35% verstorbener Patienten (Tabelle 4.19 und Abb. 4.30). Für G2 vs. G1 bzw. G3 vs. G2 konnten keine signifikanten Unterschiede im Überleben nachgewiesen werden ($p=0.1100$ bzw.

p= 0.9537). Die Mortalität in Abhängigkeit vom Grading habe ich jeweils nach den häufigsten Histologien noch weiter unterteilt (siehe Anhang Tabelle 8.11-8.13).

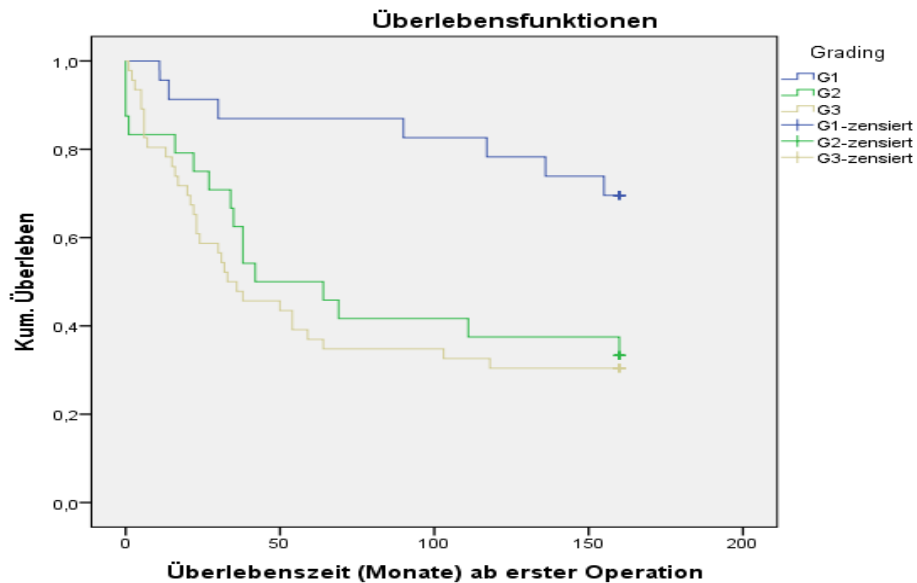


Abb. 4.30: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Grading (Mediane ÜZ: G3=2,8J, G2=3,5J, G1=nicht beurteilbar; Signifikanz: p= 0.005)

4.15.7 Mortalität in Abhängigkeit von Tumorgröße und letzter Operation

| Tumor | Verstorbene / Gesamtzahl | Anteil |
|--------------------------------|--------------------------|--------|
| T1 | 1 von 4 | 25% |
| T2 | 20 von 37 | 54% |
| Rezidiv T1 | 2 von 10 | 20% |
| Rezidiv T2 | 12 von 13 | 92% |
| k. Angaben zum T (Primärtumor) | 0 von 1 | 0% |
| Nur Nachresektion | 4 von 18 | 22% |
| Primärtumor und Nachresektion | 0 von 2 | 0% |
| Nur Metastasen (eine Op) | 4 von 4 | 100% |
| Inoperabel | 1 von 1 | 100% |
| Rezidive im Verlauf der Studie | 18 von 22 | 82% |

Tabelle 4.20: Mortalität nach letzter Operation (n=112, abzüglich der unbekanntenen Verläufe: 1x T2, 2x RezidivT2, 1x Rezidiv im Verlauf)

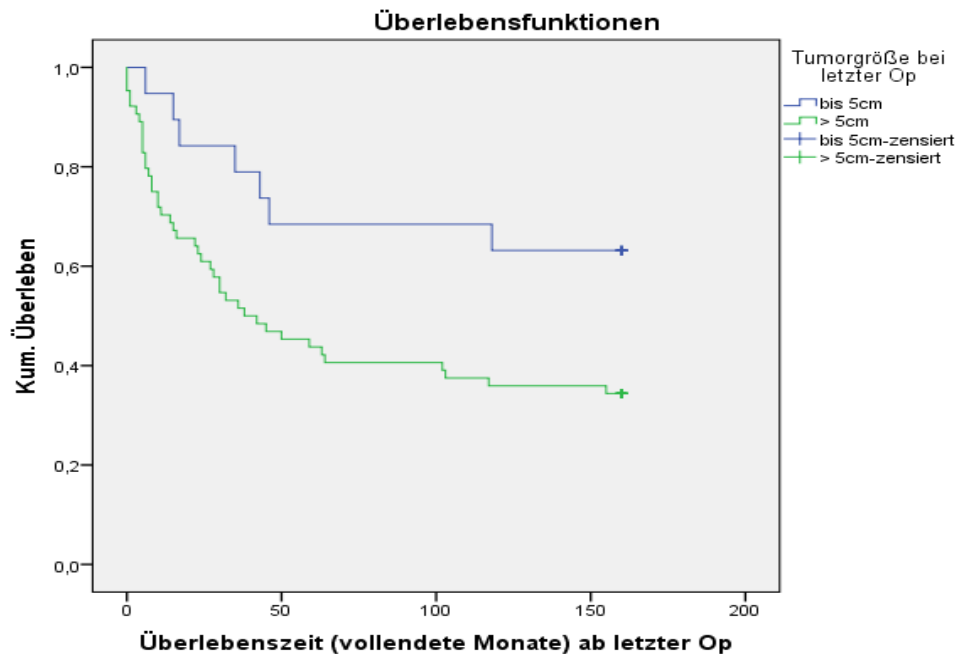


Abb. 4.31: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der TumorgroÙe (Mediane ÜZ: <5cm= nicht beurteilbar, >5cm= 3,2J. Keine Signifikanz: $p=0.025$)

Es zeigt sich in Abb. 4.31 eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer TumorgroÙe über 5 cm bei letzter Operation (CQT n. P. $p= 0.0251$). Wie aus Tabelle 4.20 hervorgeht, haben Primärtumoren und Rezidive (als Erstoperation am UK-SH Lübeck) bis 5 cm GröÙe eine niedrige Mortalitätsrate (25% und 20%). Bei Primärtumoren über 5 cm GröÙe verstarben 54%, bei Rezidiven dieser GröÙe 92% der Patienten.

4.15.8 Mortalitätsrate nach Tumorstadien

Je höher das Tumorstadium, desto höher steigt die Mortalitätsrate an. Abweichend hiervon haben die Patienten mit kleinem Tumor und hohem Grading (Stadium IIA) eine höhere Sterblichkeit (mit 50%) als die Patienten mit großem Tumor und niedrigem Grading (Stadium IIB) mit 43% (siehe Anhang Tabelle 8.14).

4.15.9 Mortalität in Abhängigkeit von Metastasen

| Metastasen | Verstorbene/Gesamtzahl | Anteil |
|------------------|------------------------|--------|
| Keine Metastasen | 32 von 66 | 49% |
| Metastasen | 20 von 22 | 91% |
| keine Angaben | 5 von 15 | 33% |
| Unklarer Befund | 5 von 9 | 56% |

Tabelle 4.21: Mortalität nach Metastasen (abzüglich der 4 unbekanntten Verläufe mit 2x keine Metastasen, 1x keine Angaben, 1x unklarer Befund)

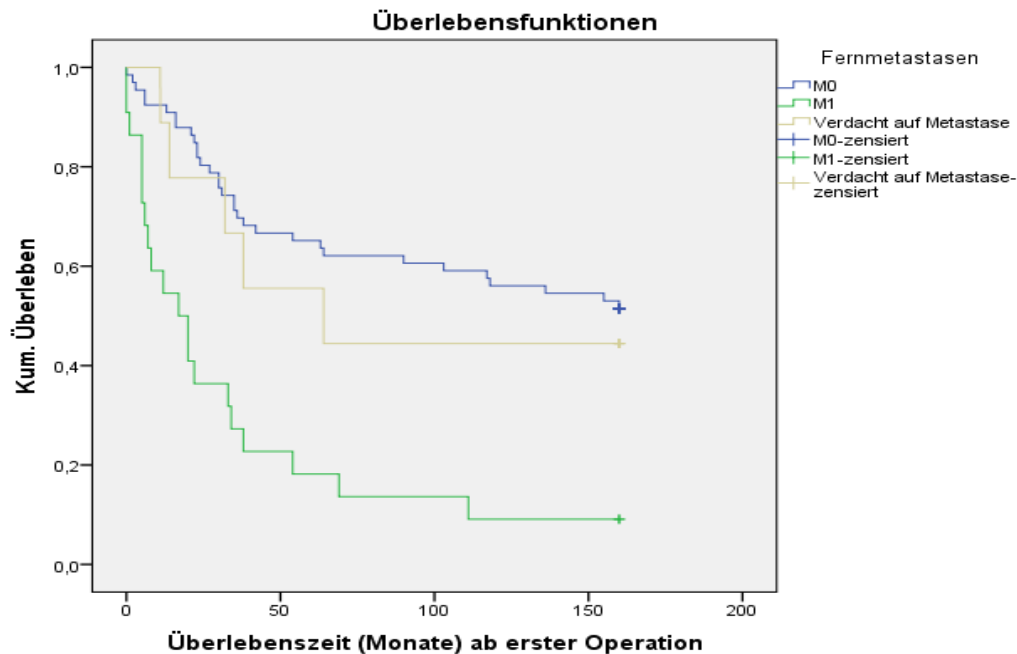


Abb. 4.32: Überlebenszeit in Abhängigkeit von Fernmetastasen (Mediane ÜZ: M0= nicht beurteilbar, M1= 1,4J, bilddiagnostischer Metastasenverdacht= 5,3J. Signifikanz: p=0.00)

Es zeigt sich in Abb. 4.32 und Tabelle 4.21 eine signifikant erhöhte Mortalität bei Nachweis von Fernmetastasen (CQT n. P., BH korrigiert p=0.0014). So verstarben 49% der Patienten ohne Nachweis von Fernmetastasen, jedoch 91% bei gesicherten Fernmetastasen. Bei bilddiagnostischem Verdacht auf Metastasen zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne Metastasen (CQT n. P., BH korrigiert p=0.6906).

4.15.10 Mortalität in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen

| LK-Resektion | Verstorbene/Gesamtzahl | Anteil |
|-----------------|------------------------|--------|
| Keine Resektion | 27 von 61 | 44% |
| LK - Resektion | 35 von 51 | 69% |
| pN1 | 11 von 13 | 85% |
| pN0 | 24 von 38 | 63% |

Tabelle 4.22: Mortalität nach Lymphknotenmetastasen

Patienten mit Lymphknotenmetastasen sind häufiger verstorben als Patienten ohne Nachweis eines Lymphknotenbefalls (85% vs. 63%; keine Signifikanz im Yates' Chi-Quadrat Test, p= 0.2744; siehe Kaplan Meier Kurve im Anhang Abb. 8.15). Je häufiger Lymphknoten entnommen und histologisch beurteilt wurden (Tabelle 4.22), umso höher steigt die Mortalitätsrate (69% bei LK-Resektion vs. 44% bei Patienten ohne LK-Resektion).

4.15.11 Mortalität in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

| R-Status nach letzter Op | Verstorbene / Gesamtzahl | Anteil |
|----------------------------------|--------------------------|--------|
| R0 | 23 von 50 | 46% |
| R1 | 17 von 29 | 59% |
| R2 | 15 von 15 | 100% |
| Keine Angaben | 4 von 9 | 44% |
| unklar | 3 von 5 | 60% |
| Nachresektion: keine Tumorzellen | 0 von 4 | 0% |

Tabelle 4.23: Mortalität nach Resektionsstatus nach letzter Op (abzüglich 4 unbekannter Verläufe mit 1xR1, 2xR2, 1x keine Angaben)

Der Resektionsstatus (Tabelle 4.23 und Abb. 4.33) nach der letzten Operation hat einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität (CQT n. P., $p=0.0007$). Die Mortalität ist signifikant erhöht bei R2- vs. R1- sowie bei R2- vs. R0-Resektionen (Yates' Chi-Quadrat Test, BH korrigiert $p=0.0016$ bzw. CQT n. P., BH korrigiert $p=0.0016$). Bei einer R1- vs. R0-Resektion zeigt sich kein signifikanter Unterschied für das Überleben (CQT n. P., BH korrigiert $p=0.2795$): So verstarben 100% der Patienten nach R2-Resektion, 59% nach R1- und 46% nach R0-Resektion.

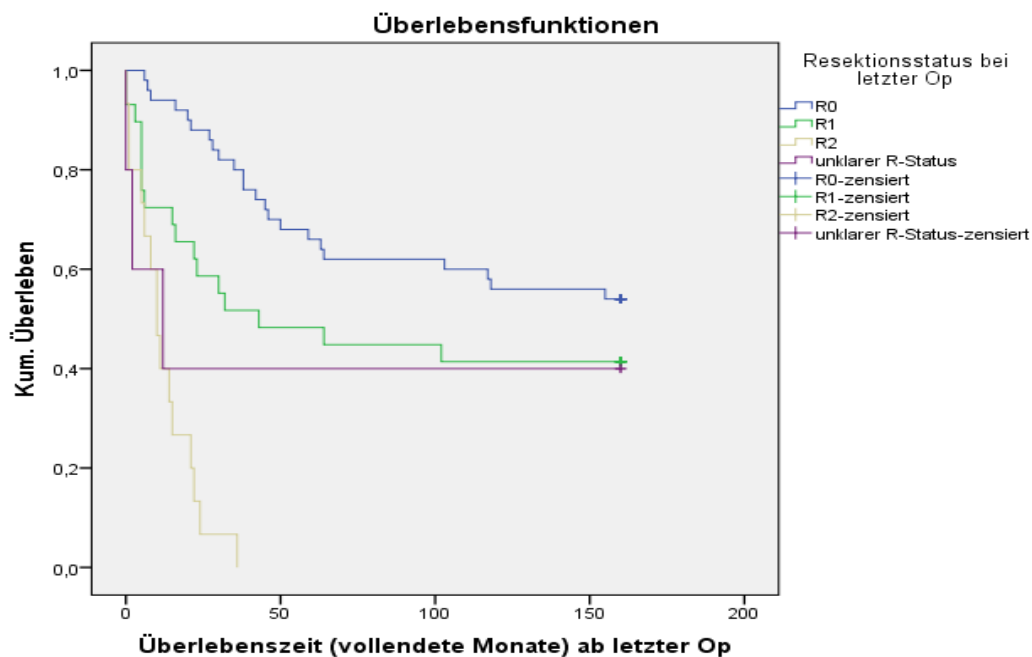


Abb. 4.33: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Resektionsstatus (Mediane ÜZ: R0= nicht beurteilbar, R1= 3,6J, R2= 0,8J, unklar= 1J. Signifikanz: $p=0.00$)

4.15.12 Mortalität in Abhängigkeit von Rezidiven

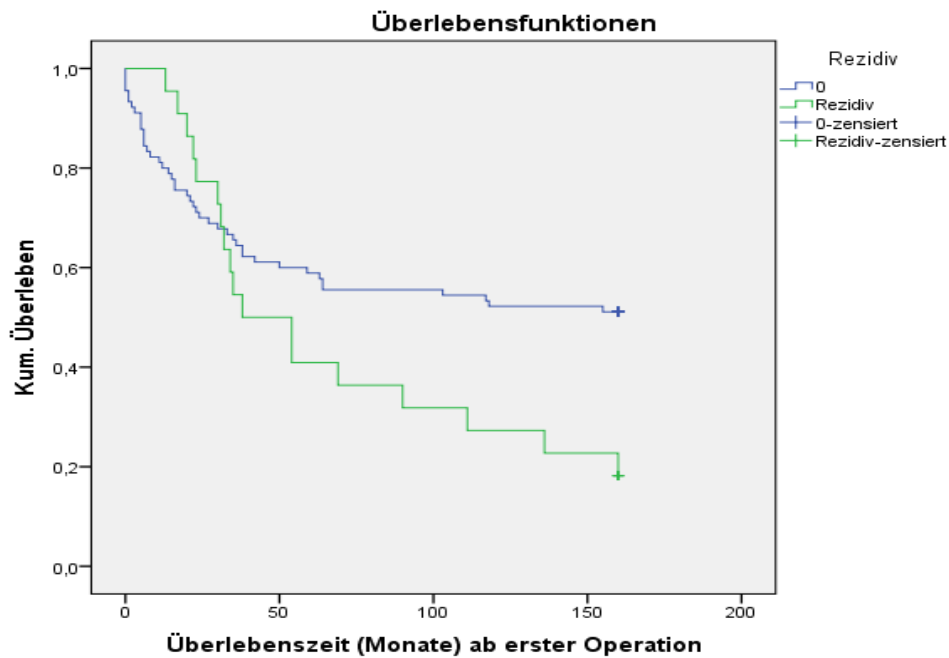


Abb. 4.34: Überlebenszeit in Abhängigkeit von Rezidiven (Mediane Überlebenszeit: kein Rezidiv= nicht beurteilbar, Rezidiv= 3,2J. Signifikanz $p=0.041$)

4 von 22 Patienten (18%), die während der Studienzeit an mindestens einem Rezidiv operiert wurden, haben überlebt. Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Mortalität beim Auftreten eines Rezidivs während des Zeitraums der Studie (CQT n. P. $p=0.0054$), und die mediane Überlebenszeit sinkt auf 3,2 Jahre bei Auftreten eines Lokalrezidivs (Abb. 4.34).

4.15.13 Mortalität in Abhängigkeit von Kompartimentresektionen

Im Rahmen der chirurgischen Therapie wurden selten vollständige Kompartimentresektionen durchgeführt (siehe Tabelle 8.16 im Anhang). Bei Tumoren im ventralen, medialen und dorsalen Kompartiment sowie im M. satorius wurde in 8 von 41 Fällen (20%) das Kompartiment vollständig ausgeräumt, es verstarben 5 dieser 8 Patienten (63%). Bei 24 von 41 Patienten (59%) wurde der Tumor mit Sicherheitsabstand ausgeschält, das Kompartiment nur partiell entfernt. Es verstarben 8 dieser 24 Patienten (33%). Das Glutealkompartiment wurde nur partiell ausgeräumt. 4 von 7 Patienten (57%) verstarben. Auch beim Befall des M. iliopsoas wurde der Muskel in allen 5 Fällen nur partiell entfernt, 4 der 5 Patienten verstarben (80%).

Es konnte kein signifikanter Unterschied für das Überleben zwischen partieller und kompletter Resektion nachgewiesen werden (Yates' Chi-Quadrat Test $p = 1.0000$).

4.15.14 Mortalität in Abhängigkeit von Amputationen

Alle 5 Patienten, die amputiert worden sind, waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben. Durchgeführt wurden zwei tarso-metatarsale Amputationen, zwei Schultergelenksexartikulationen und eine Oberschenkelamputation.

4.15.15 Mortalität in Abhängigkeit von postoperativen Komplikationen

| Komplikation | Verstorbene/ Gesamtzahl | Anteil |
|-----------------------|----------------------------|--------|
| Major (evtl. + Minor) | 18 von 23 | 78% |
| Keine | 26 von 52 | 50% |
| Minor | 18 von 37 | 49% |

Tabelle 4.24: Mortalität nach postoperativen Komplikationen (abzüglich unbekannter Verläufe mit 1x Minorkomplikation, 3x keine Komplikation)

Patienten, die im Rahmen ihrer letzten Operationen keine oder nur Minor-Komplikationen entwickelten, verstarben zu 50% bzw. 49%, Reoperationen wegen Komplikationen führten zum Anstieg der Mortalitätsrate auf 78% (Tabelle 4.24). Der Einfluss einer Majorkomplikation auf die Mortalität ist im Vergleich zu Patienten ohne Komplikation nicht signifikant (CQT n. P., BH korrigiert $p=0.0658$).

4.15.16 Mortalität in Abhängigkeit von der Krankenhausverweildauer

Wie Tabelle 4.25 und Abb. 4.35 zeigen, ist die Mortalität bei Patienten, die nach der letzten Operation eine stationärer Aufenthaltsdauer von bis zu einer Woche hatten, signifikant geringer als bei Patienten, die bis zu 2 Wochen bzw. länger als 2 Wochen stationär blieben (CQT n. P., BH korrigiert $p=0.0024$ bzw. $p=0,0010$). Es ergab sich kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität bei einer stationären Aufenthaltsdauer von 2 Wochen gegenüber einem länger als 2 Wochen dauernden Aufenthalt (CQT n. P., BH korrigiert $p=0.7346$).

| Stationäre Aufenthaltsdauer | Verstorbene / Gesamtzahl | Anteil |
|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| 1 Woche | 6 von 26 | 23% |
| 2 Wochen | 24 von 38 | 63% |
| 3 Wochen | 11 von 19 | 58% |
| 4 Wochen | 9 von 13 | 69% |
| > 4 Wochen | 12 von 16 | 75% |

Tabelle 4.25: Mortalität nach stationärer Aufenthaltsdauer (abzüglich unbekannter Verläufe mit 1x 2Wochen, 2x 3 Wochen, 1x4Wochen)

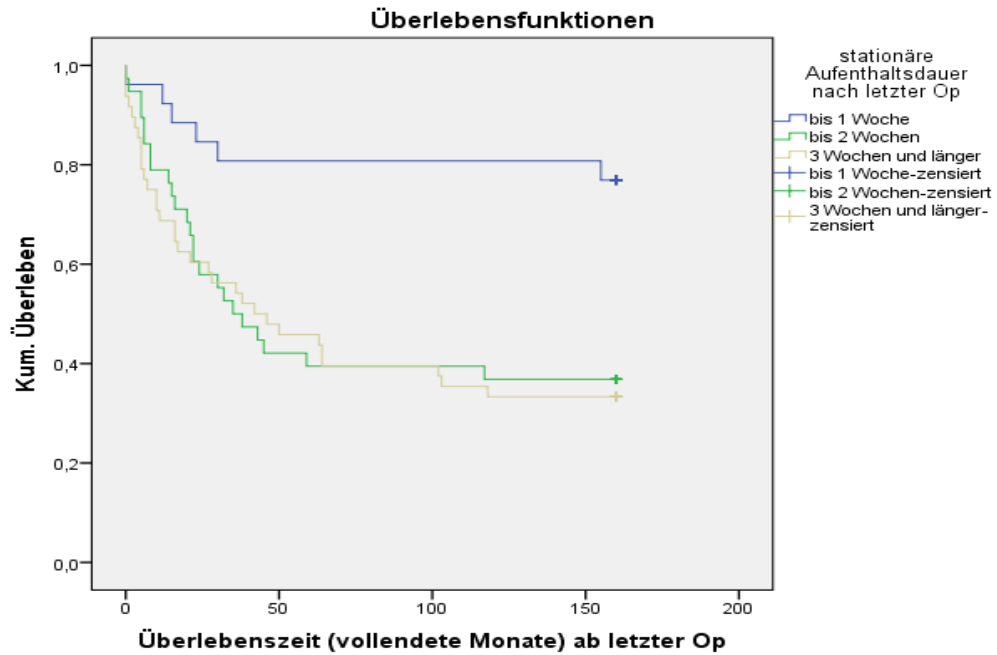


Abb. 4.35: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der stationären Aufenthaltsdauer (Mediane ÜZ: bis 1 Wo= nicht beurteilbar, bis 2 Wo= 2,9J, >2 Wo= 3,5J. Signifikanz: $p=0.003$)

4.15.17 Mortalität in Abhängigkeit vom Aufenthalt auf der Intensivstation

| Aufenthaltsdauer | Verstorbene/Gesamtzahl | Anteil |
|------------------|------------------------|--------|
| 0 Tage | 25 von 60 | 42% |
| bis 1 Woche | 22 von 36 | 61% |
| > 1 Woche | 15 von 16 | 94% |

Tabelle 4.26: Mortalität nach Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

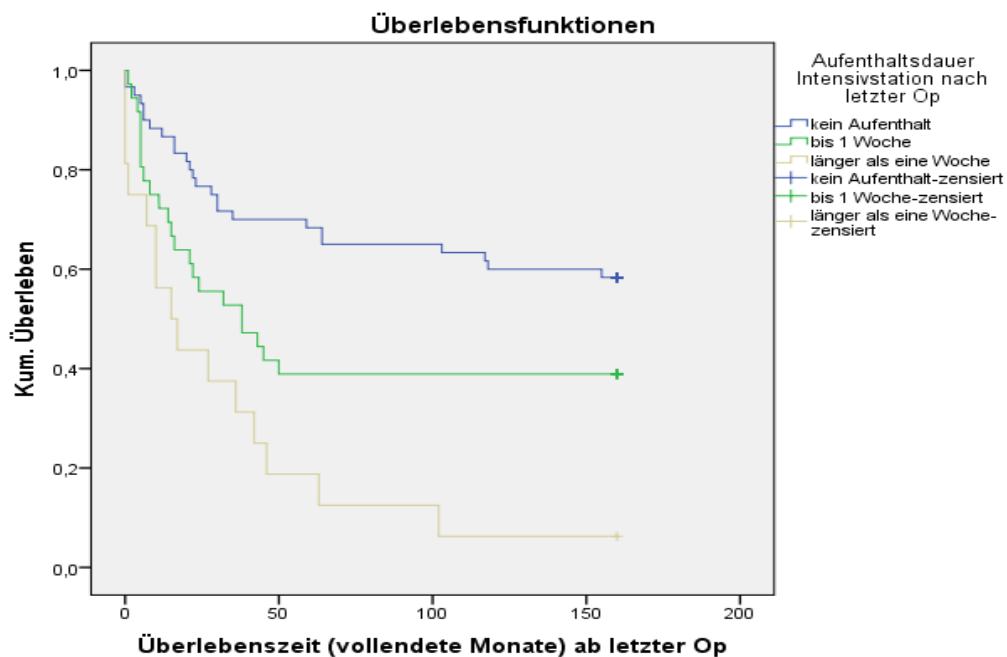


Abb. 4.36: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (Mediane ÜZ: keine = nicht beurteilbar, bis 1 Wo= 3,2J, >1 Wo= 1,3J. Signifikanz: $p=0.00$)

Eine Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (Tabelle 4.26) von bis zu einer Woche hat keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne intensivstationäre Behandlung (42% vs. 61%; CQT n. P., BH korrigiert $p= 0.0650$). Ein signifikanter Einfluss lässt sich jedoch bei einem länger als 1 Woche dauernden Aufenthalt auf der Intensivstation feststellen (CQT n. P., BH korrigiert $p= 0.0006$). Bei protrahiertem Intensivaufenthalt verkürzt sich die mediane Überlebenszeit auf 1,3 Jahre (Abb. 4.36).

4.15.18 Mortalität in Abhängigkeit vom Kostaufbau

| Kostaufbau | Verstorbene/Gesamtzahl | Anteil |
|----------------|------------------------|--------|
| 1. Tag | 28 von 63 | 44% |
| 1. Woche | 12 von 21 | 57% |
| 2. Woche | 10 von 15 | 67% |
| 3. Woche | 4 von 4 | 100% |
| 4. Woche | 3 von 3 | 100% |
| > 4 Wochen | 2 von 3 | 67% |
| Nicht erreicht | 3 von 3 | 100% |

Tabelle 4.27: Mortalität nach Kostaufbau

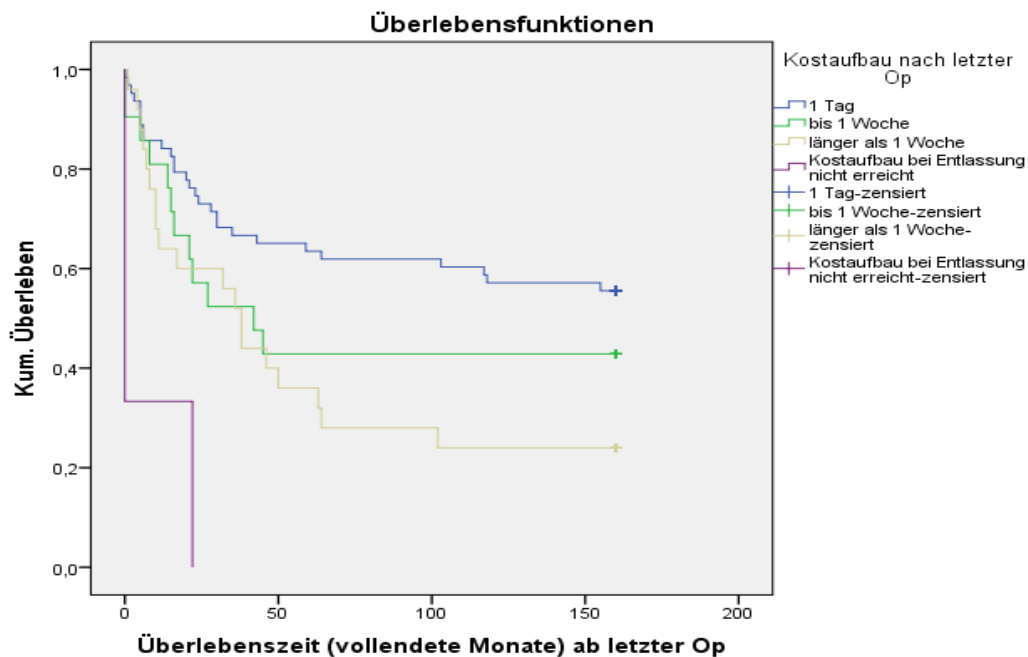


Abb. 4.37: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Kostaufbau (Mediane ÜZ: 1Tag = nicht beurteilbar, bis 1 Wo= 3,5J, länger als 1 Wo= 3,2J. Signifikanz: $p = 0.000$)

Patienten, die bis zu einer Woche für den Kostaufbau (Abb.4.37 und Tabelle 4.27) benötigten, haben keine signifikant höhere Mortalität als Patienten mit sofortigem Kostaufbau (CQT n. P., BH korrigiert $p= 0.3130$). Ein Kostaufbau von 2 Wochen oder länger erhöht die Mortalität signifikant (CQT n. P., BH korrigiert $p= 0.0076$).

4.15.19 Mortalität bei intraoperativer Erythrozytengabe

| EK-Gabe | Verstorbene/Gesamtzahl | Anteil |
|------------|------------------------|--------|
| keine | 24 von 64 | 38% |
| bis 10 EK | 31 von 39 | 80% |
| über 10 EK | 7 von 9 | 78% |

Tabelle 4.28: Mortalität nach intraoperativer Erythrozytengabe (n = 48)

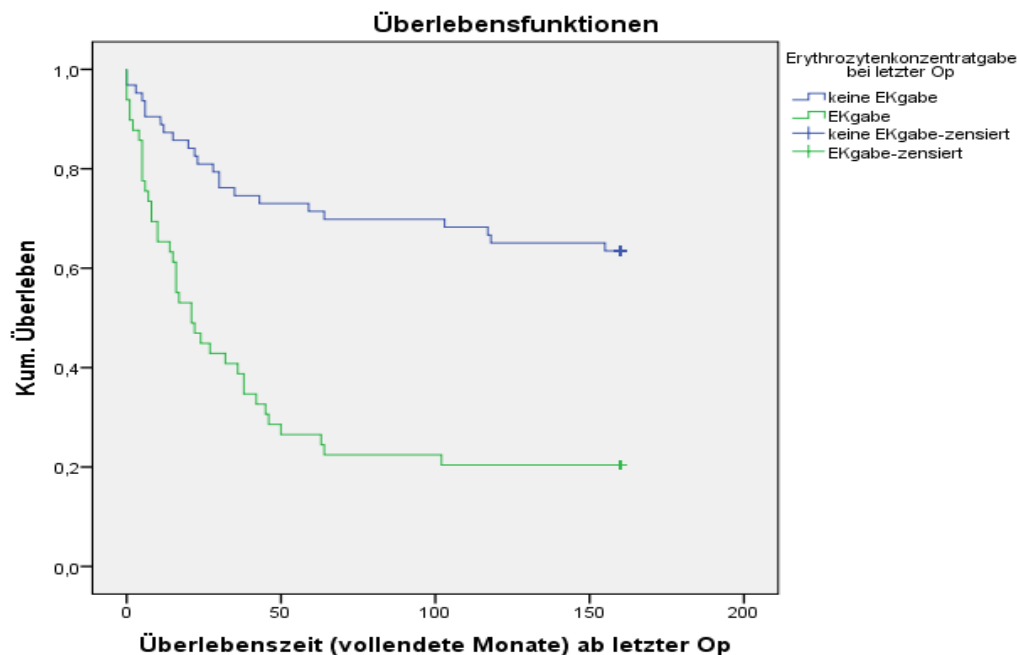


Abb. 4.38: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Erythrozytengabe (Mediane ÜZ: keine EK-Gabe = nicht beurteilbar, EK-Gabe= 1,8J. Signifikanz: p= 0.000)

48 Patienten (43%) erhielten während ihrer letzten Operation Erythrozytenkonzentrate (Tabelle 4.28). Patienten, die intraoperativ eine Erythrozytengabe benötigten, haben eine signifikant erhöhte Mortalität (CQT n. P. p= 0.0000), die mediane Überlebenszeit liegt bei 1,8 Jahren (Abb. 4.38).

4.15.20 Mortalität in Abhängigkeit von einer adjuvanten Therapie

| Adjuvante Therapie | Verstorbene/ Gesamtzahl | Anteil |
|-----------------------|----------------------------|--------|
| keine | 24 von 47 | 51% |
| Chemotherapie | 16 von 18 | 89% |
| Radiatio | 8 von 22 | 36% |
| Radiochemotherapie | 5 von 11 | 46% |
| ASI | 2 von 2 | 100% |
| Kombination mit Chemo | 4 von 6 | 67% |
| andere | 2 von 3 | 67% |
| abgelehnt | 1 von 3 | 33% |

Tabelle 4.29: Mortalität nach adjuvanter Therapie (abzüglich unbekannter Verläufe mit 2x Chemotherapie, 1x Radiochemotherapie, 1x keine Therapie; Kombination mit Chemotherapie = Hyperthermie, Brachytherapie, ASI)

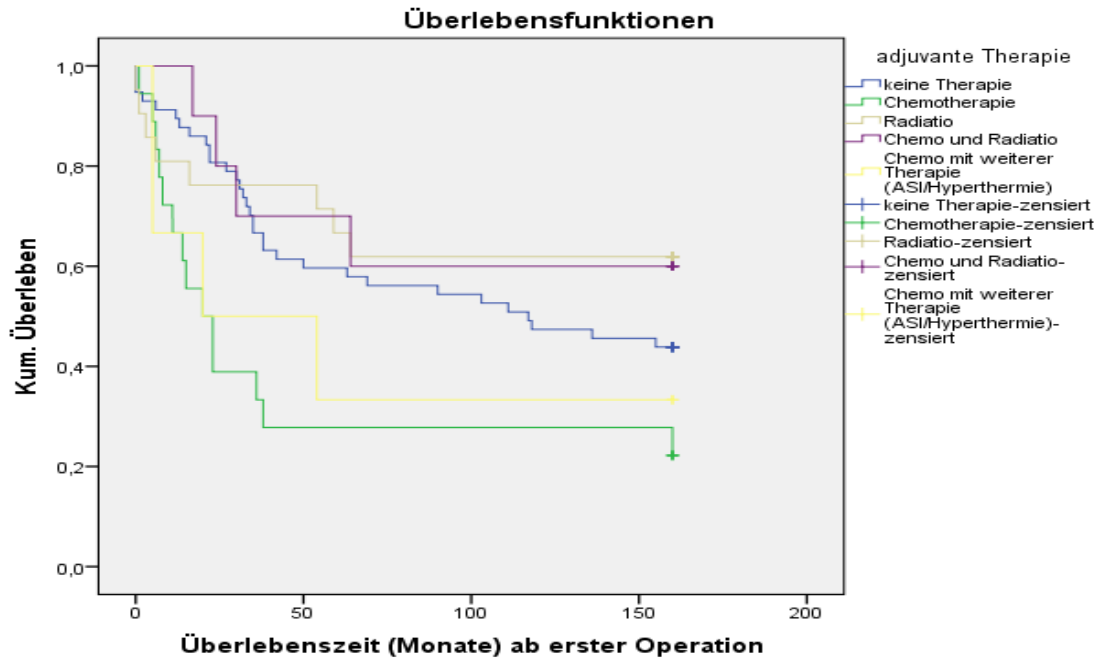


Abb. 4.39: Überlebenszeit in Abhängigkeit von adjuvanter Therapie (Mediane ÜZ: Radiatio sowie Radiatio und Chemo= nicht beurteilbar, Chemo sowie Chemo und weitere Therapie= 1,7J, keine Therapie= 9,8J. Signifikanz: $p= 0.032$)

Wie aus Tabelle 4.29 hervorgeht, waren 51% der Patienten, die nach der letzten Operation keine adjuvante Therapie erhalten hatten, zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben. Beide Patienten mit aktiver spezifischer Immunisierung (ASI) und 89% der Patienten mit adjuvanter Chemotherapie verstarben. Auch Kombinationen von Hyperthermie, Brachytherapie oder ASI mit einer Chemotherapie hatten eine hohe Mortalitätsrate von 67%. Die niedrigste Mortalitätsrate zeigten Patienten nach adjuvanter Radiochemotherapie (46%) und nach adjuvanter Strahlentherapie (36%). Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie benötigten, hatten eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zu Patienten mit adjuvanter Radiatio bzw. ohne adjuvante Therapie (Yates' Chi-Quadrat Test, BH korrigiert $p= 0.0115$ bzw. CQT n. P $p= 0.0115$).

Nach adjuvanter Chemotherapie war die mediane Überlebenszeit mit 1,7 Jahren am niedrigsten (Abb. 4.39).

5 Diskussion

5.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Die in meinem Patientenkollektiv beobachtete Geschlechterverteilung mit einer leichten Prädominanz des männlichen Geschlechts (51%) entspricht den Beobachtungen der WHO [24]. Auch Daten einer großen japanischen Studie mit über 6900 Sarkompatienten zeigen, dass Männer geringfügiger häufiger betroffen sind als Frauen (2,8 vs. 2,6/100.000 Einwohner) [61]. Die Daten der weltweit größten Studie (MSKCC, 8647 Sarkome) zeigen dagegen eine leichte Präferenz des weiblichen Geschlechts (51% vs. 49%). Wie auch vom MSKCC festgestellt, ist aber keine eindeutige Geschlechterpräferenz nachweisbar [11].

Das Durchschnittsalter in meinem Gesamtkollektiv liegt mit 53 Jahren rund 10 Jahre niedriger als das in der Literatur beschriebene Durchschnittsalter [24,67].

5.2 Lokalisation

Die Tumorlokalisationen meines Patientenkollektivs sind vergleichbar mit den Daten des MSKCC. Werden Wechsel der Tumorlokalisationen im Verlauf nicht berücksichtigt, so haben 37% der Patienten einen Primärtumor an den Extremitäten (MSKCC 41%), davon 78% an der unteren Extremität (MSKCC 71%) [11]. Eine abdominale/retroperitoneale Tumorlokalisation ist in meinem Kollektiv mit 30% etwas seltener als in der Literatur angegeben (37-40%) [5,11,50].

5.3 Histologie

5.3.1 Häufigkeit der Entitäten

Die am häufigsten vorkommenden histologischen Entitäten meines Patientenkollektivs zeigen eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie sie auch bei den Patienten der MSKCC-Studie beobachtet wurde: Liposarkome 23% (MSKCC 20%), Leiomyosarkome 18% (MSKCC 14%), MFH/NOS 11% (MSKCC 14%). Seltener Subtypen stimmen in ihrer Häufigkeit ebenfalls mit den Literaturangaben überein: GIST 6% (MSKCC 8%), synoviale Sarkome 6% (MSKCC 5%), Fibrosarkome 4% (MSKCC 3%). Der MPNST ist mit 6% deutlich häufiger vertreten als in der MSKCC-Studie (3%). Seltener (unter „andere Histologien“ zusammengefasste) Entitäten sind in meinem Patientenkollektiv mit 26% weniger häufig zu finden als in der Studie des MSKCC (33%) [11].

5.3.2 Histologie nach Geschlecht

Leiomyosarkome betreffen bevorzugt das weibliche Geschlecht. Laut Literaturangaben sind 66-75% [46], in meinem Patientenkollektiv sogar 81% der Patienten mit einem Leiomyosarkom weiblich. Der MPNST wird gehäuft bei jungen Männern diagnostiziert, in meinem Kollektiv sind 71% der Patienten männlich. Liposarkome haben in anderen Studien keine Geschlechterpräferenz gezeigt [11,24,41], in meinem Patientenkollektiv sind jedoch 59% der Betroffenen männlich. Der maligne periphere neuroektodermale Tumor und das Dermatofibrosarkoma protuberans sind jeweils nur bei männlichen Patienten meines Kollektivs aufgetreten. In der Literatur findet sich bei beiden Tumoren keine Geschlechterpräferenz [11,24,41,84]. Das Osteosarkom wird nach WHO-Angaben etwas häufiger bei Männern beobachtet, in meinem Kollektiv ist das männliche Geschlecht mit 75% deutlich häufiger betroffen. Das Chondrosarkom befällt nach Literaturangaben ebenfalls mit leichter Präferenz männliche Patienten [24], in meinem Kollektiv sind jedoch 67% der betroffenen Patienten weiblich.

5.3.3 Histologie nach Alter

Ältere Patienten erkranken vor allem am Liposarkom, am Leiomyosarkom und am MFH/NOS. Das durchschnittliche Erkrankungsalter von Liposarkom-Patienten liegt in meinem Kollektiv mit 60 Jahren etwa 5 Jahre höher als in anderen Studien ermittelt [11,47]. Die Leiomyosarkom-Patienten entsprechen mit ihrem Durchschnittsalter von 65 Jahren dem angegebenen Durchschnittsalter in anderen Patientenkollektiven [46]. Das MFH/NOS betrifft nach Angaben der WHO vor allem über 40-jährige Patienten mit einem Maximum bei 50-60-Jährigen [24]. Dementsprechend lassen sich zwei Häufigkeitsgipfel in meinem Kollektiv beobachten (40-49 Jahre und 70-79 Jahre, Mittelwert 72 Jahre), jedoch tritt das Altersmaximum etwa 10 Jahre später auf als von der WHO beschrieben. Verglichen mit anderen Studien waren Patienten mit einem Fibrosarkom ebenfalls im Durchschnitt etwa 10 Jahre älter (Mittelwert 64,5 Jahre) [41]. Dagegen waren Patienten mit GIST in meiner Studie rund 10 jünger (Mittelwert 48 Jahre) als in der Literatur beschrieben [11]. Das Chondrosarkom wird laut WHO vor allem bei Patienten über 50 Jahren diagnostiziert. Durch die niedrige Patientenzahl und ein Minimum von 37 Jahren (1 Patientin) ist der Mittelwert (50 Jahre) in meinem Kollektiv nach unten verschoben.

Tumoren, die jüngere Patienten betreffen, sind der PNET, der MPNST, das synoviale Sarkom und das Osteosarkom. Das Durchschnittsalter beim PNET (28 Jahre) und beim synovialen Sarkom (35 Jahre) entspricht den Angaben anderer Studien [7,41]. Das Durchschnittsalter beim MPNST liegt mit 44 Jahren (Median 36 Jahre) deutlich höher als in anderen Patientenkollektiven (Median 33 Jahre) [11]. Grund für das erhöhte Erkrankungsalter in meiner Studie sind 3 Patienten (2 davon weiblich) im Alter von 55, 56 und 88 Jahren, während 4 männliche Patienten (davon einer mit Neurofibromatose Typ I) dem typischen Erkrankungsalter entsprechen (Median 27 Jahre). Auch das Osteosarkom, das typischerweise bei unter 26-Jährigen diagnostiziert wird [21], betrifft in meiner Studie eher ältere Patienten (Mittelwert 33 Jahre).

5.3.4 Liposarkom-Subtypen

Die Häufigkeiten der einzelnen Liposarkom-Subtypen in meinem Patientenkollektiv unterscheiden sich von der MSKCC-Studie [11]. Am häufigsten war das myxoid-rundzellige Liposarkom mit 44% vertreten (im MSKCC am zweithäufigsten mit 24%), gefolgt vom hochdifferenzierten Liposarkom mit 37% (im MSKCC am häufigsten mit 43%). Das dedifferenzierte (11% vs. 21%) und das pleomorphe Sarkom (4% vs. 8%) waren in meinem Kollektiv deutlich seltener als im MSKCC.

5.3.4.1 Alter in Abhängigkeit von den Subtypen

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose des hochdifferenzierten Liposarkoms liegt bei 59 Jahren, im Patientenkollektiv sind die Patienten durchschnittlich 2 Jahre jünger. Jüngere Patienten sind laut Literatur typischerweise vom dedifferenzierten Liposarkom betroffen, im Patientenkollektiv waren jedoch vor allem die ältesten Patienten von diesem Subtyp betroffen (Mittelwert 75 Jahre). Auch Patienten mit dem myxoid-rundzelligen Liposarkom waren im Durchschnitt 11 Jahre älter (61 Jahre) als in anderen Patientenkollektiven beschrieben [11, 47].

5.3.4.2 Lokalisationen in Abhängigkeit von den Subtypen

In der Literatur [11] werden das myxoid-rundzellige und das pleomorphe Liposarkom als Tumoren mit häufiger Extremitätenlokalisierung beschrieben. In meinem Patientenkollektiv liegen dementsprechend 50% des myxoid-rundzelligen Subtyps sowie auch das einzige pleomorphe Liposarkom im Bereich der Extremitäten. Die klassischen Subtypen mit abdominaler und retroperitonealer Lokalisation sind das hochdifferenzierte und das dedifferenzierte Liposarkom. In

meinem Kollektiv sind diese Subtypen jedoch relativ selten in abdominaler Lokalisation zu finden (30% bzw. 33%).

5.4 Problematik histologischer Einordnung

5.4.1 Wechsel der Entität bei Rezidiv

Die ursprüngliche pathologische Klassifizierung dreier Sarkome wurde nach Analyse aufgetretener Rezidive geändert.

Vor allem die ursprüngliche Diagnose MPNST bereitete Probleme und wurde im Verlauf in ein Liposarkom und ein Fibrosarkom geändert. Die histopathologische Diagnostik eines MPNST gehört zu den schwierigsten unter den Sarkomen, da alle Differenzierungen der Nervenöhle unter dem Begriff MPNST zusammengefasst werden (z.B. Schwann-Zelle, perineurale Zelle, Fibroblasten). Dementsprechend ist die Verwechslung mit einem Fibrosarkom nachvollziehbar [37]. Die Verwechslung mit einem myxoiden Liposarkom ist dadurch zu erklären, dass MPNST wie auch myxoide Liposarkome spindelförmige Tumorzellen aufweisen [11]. Zudem können die Lipoblasten als klassisches Merkmal des Liposarkoms bei der myxoiden Variante fehlen. Eine Diagnose kann dann nur durch den Nachweis der spezifischen chromosomalen Translokation (12;16) (siehe Einleitung 1.9.2) erbracht werden [41]. Die betreffende Fehldiagnose in meinem Kollektiv wurde ursprünglich 1998 gestellt, also zu einem Zeitpunkt, als die Klassifizierung der Sarkome noch nicht molekulardiagnostisch erfolgte.

Der dritte Entitäts-Wechsel erfolgte vom entdifferenzierten Liposarkom zum undifferenzierten Spindelzellsarkom (NOS). Die Architektur des entdifferenzierten Liposarkoms ist prädisponierend für falsche Klassifizierungen: Neben adipozytischen Tumorzellarealen ist auch eine nicht-lipogene Sarkomkomponente vorhanden. Dieser Tumorbereich beinhaltet andere Histologien wie z.B. Anteile eines Myxofibrosarkoms, eines Osteosarkoms, etc. Typischerweise kann auch ein undifferenziertes pleomorphes Sarkom ein solches nicht-lipogenes Tumoreal bilden und unter Umständen falsch klassifiziert werden. Molekulardiagnostisch lässt sich dann beim Fehlen spezifischer Genamplifikationen mit Ring- und Riesenmarkerchromosomen (siehe Einleitung 1.6.1 und 1.9.2) ein Liposarkom ausschließen [24,65].

5.4.2 Zuordnung einer Entität

Vier Sarkome meiner Studie konnten histologisch nicht eindeutig einer Entität zugeordnet werden. In zwei Fällen konnte erneut das dedifferenzierte Liposarkom nicht vom undifferenzierten pleomorphen Sarkom abgegrenzt werden. Ebenfalls misslang die Abgrenzung eines stark regressiv veränderten Leiomyosarkoms vom undifferenzierten pleomorphen Sarkom. In der Regel ist die Identifizierung des Leiomyosarkoms immunhistochemisch durch Desmin und glattmuskuläres Aktin unproblematisch. Bei starker Regression und Verlust der positiven Immunhistochemie sowie möglichen epithelioiden und myxoiden Veränderungen kann die eindeutige Diagnose eines Leiomyosarkoms jedoch schwierig werden [11,37,41]. Bei der vierten unklaren Histologie waren die fraglichen Entitäten entweder ein dedifferenziertes, teilweise myxoides Liposarkom oder ein Myxofibrosarkom. Auch hier erklärt sich die Problematik einerseits aus dem dedifferenzierten Liposarkom mit der nicht-lipogenen Sarkomkomponente und den fehlenden Lipoblasten bei myxoider Komponente, andererseits aus der histologischen Präsentation des Myxofibrosarkoms bei hohem Grading: Es zeigen sich dann neben Nekrosen und zellulärer Pleomorphie auch ausgeprägte myxoide Tumorareale [9,11,37,41].

5.5 Grading

Niedrigmaligne Sarkome sind insgesamt seltener als hochmaligne: 61% der Patienten in meinem Kollektiv haben einen G2- oder G3-Tumor. Die Häufigkeit ist jedoch geringer als in der Literatur beschrieben (65-75%) [11,24,44]. Allerdings fehlen bei 13% der Patienten die Grading-Angaben, so dass die Anzahl von G2- und G3 Tumoren in meiner Studie eventuell falsch-niedrig ist.

5.6 Tumorgröße

In meinem Patientenkollektiv waren 88% der Primärtumoren über 5 cm groß. Nur 11% der Patienten wurden frühzeitig bei einer Tumorgröße von bis zu 5 cm operiert. In der Studie des MSKCC wurden wesentlich mehr Patienten mit einem T1-Tumor (31%) operiert. Ursache für diesen prognostisch bedeutsamen Unterschied könnte einerseits ein erhöhtes Bewusstsein für Sarkome bei einweisenden Ärzten im Umfeld der weltweit größten Sarkomstudie sein. Andererseits konnte im Rahmen der MSKCC-Studie gezeigt werden, dass in Extremitätenlokalisation T1-Tumoren häufiger auftreten (34% vs. 31% in allen

Lokalisationen), während Tumoren über 10 cm Größe seltener vertreten sind (34% vs. 38% in allen Lokalisationen). Als Begründung wird eine früher auftretende Symptomatik an den Extremitäten angenommen [11]. In meinem Patientenkollektiv liegt die Häufigkeit von T2-Primärtumoren jedoch auch bei alleiniger Betrachtung in Extremitätenlokalisierung bei 86% (vs. 88% in allen Lokalisationen). Eine mögliche Begründung für die niedrige Anzahl von T1-Tumoren in meiner Studie ist, dass einige kleinere Tumoren (12% aller Operationen) im Rahmen einer Fehldiagnose auswärts voroperiert worden waren. Dementsprechend wurden 28% aller Patienten mit Tumor in Extremitätenlokalisierung im Rahmen einer Nachresektion als Erstoperation am UK-SH Lübeck vorstellig.

Bei Rezidiven, die sowohl im Rahmen der Erstvorstellung am UK-SH Lübeck, als auch im Verlauf des Studienzeitraums operiert worden sind, ist der Anteil von T1- und T2-Tumoren im Vergleich zu den Primärtumoren verschoben: 31% der Rezidive (vs.11%) sind T1-Tumoren, 68% (vs. 88%) sind T2-Tumoren. Es ist anzunehmen, dass im Rahmen der Tumornachsorge Rezidive frühzeitig detektiert und zudem mit korrekter Diagnose operiert wurden.

Von den 20 Primärtumoren in abdominalen und retroperitonealen Lokalisationen waren alle größer als 5cm: 40% hatten eine Größe über 20cm, 30% zwischen 10-20cm und weitere 30% zwischen 5-10 cm. Mit einer medianen Tumorgöße von 16,5cm (Mittelwert 19cm) sind die Tumoren in dieser Lokalisation kleiner als in anderen Studien mit medianen Größen von 17,5cm - 26cm [2,27,44,77].

5.7 Rezidive

Je nach Studie ist die Rezidiventstehung abhängig von der Tumorlokalisierung, einem hohen Grading, der Tumorgöße und einer Tumordinfiltration der Resektionsränder. Zudem werden erfahrene Operationszentren als prognostisch positiv bewertet [8,11,53]. In meinem Patientenkollektiv befinden sich abzüglich der Metastasenrezidive 68% der Lokalrezidive im Abdomen und Retroperitoneum. 38% aller abdominalen und retroperitonealen Tumoren haben im Verlauf der Studienzeit ein Lokalrezidiv gebildet. In der Literatur wird eine höhere Rate für die Rezidiventwicklung in retroperitonealer Lokalisation angegeben: Je nach Studie entsteht in dieser Lokalisation in 40-80% der Fälle ein Rezidiv [8].

74% der Rezidive in meinem Kollektiv wurden als mäßig- oder hochmaligne eingestuft. Ein hohes Tumorigradung in retroperitonealer Lokalisation wird in einigen Studien als prognostisch relevant erachtet [8, 53], in anderen Studien zeigt

sich dagegen keine positive Assoziation mit der Entstehung eines Lokalrezidivs [77]. Sawamura et al. führten 15 Jahre lang Nachuntersuchungen an 867 operierten Sarkompatienten durch. Ein hohes Tumorgrading führte in ihrer Studiengruppe zu einer hohen Rezidivinzidenz innerhalb der ersten zwei Jahre, Patienten mit niedrigem Grading hatten dagegen eine konstante Inzidenzrate über 10 Jahre [73]. Es ist anzunehmen, dass unterschiedlich lange Zeiträume der Nachsorge zu unterschiedlichen Ergebnissen einzelner Studien führen.

Vorbestehende Tumoren vor einer Rezidiventstehung sind in meinem Kollektiv zu 91% (bei Primärtumoren) bzw. zu 75% (bei vorherigen Lokalrezidiven) über 5 cm groß. Insgesamt entwickelte sich bei 28% der Tumoren bis 5 cm Größe und bei 32% der Tumoren über 5 cm Größe ein Rezidiv. Die relative hohe Rezidivrate bei T1-Tumoren steht im Widerspruch zur Literatur (20% Rezidive bei T1) [11,29], erklärt sich jedoch durch das starke Überwiegen von Rezidiv-T1-Tumoren (7 der 8 T1-Tumoren), die also relativ früh im Rahmen von Nachsorge-Untersuchungen diagnostiziert wurden. Dementsprechend bildeten nur 17% der T1-Primärtumoren, aber 30% der T1-Rezidivtumoren im Verlauf ein Rezidiv.

Unabhängig von ihrer Größe rezidierten Tumoren, die bereits Rezidive gebildet hatten, in meinem Kollektiv häufiger als Primärtumoren (40% vs. 20%). Bereits in anderen Studien wurde ein vorhergehendes Rezidiv als prognostisch ungünstig für eine weitere Rezidivbildung herausgestellt [11,68]. Begründen lassen sich diese Zahlen einerseits durch die in der Literatur beschriebene zunehmende Entdifferenzierung bei bis zu 40% der Rezidive [11,75] mit entsprechend aggressiverem Verhalten des Tumors. Andererseits nimmt die Rate der erfolgreichen R0-Resektionen mit jedem weiteren Rezidiv ab [11,31,74,75]. 10 von 18 Patienten mit Lokalrezidiv (abzüglich der Metastasenrezidive) hatten einen Primärtumor bei Erstoperation am UK-SH Lübeck. Von dieser Gruppe hatten 70% eine R0-Resektion im Rahmen der Erstoperation. Dieser Wert ist niedriger als in anderen Studien beschrieben (z.B. im MSKCC 82% R0-Resektionen bei Erstoperation) [8, 11, 53, 68], jedoch aufgrund meiner niedrigen Fallzahlen nicht vergleichbar. Von den 8 Rezidivpatienten hatten dagegen nur 2 Patienten (25%) eine R0-Resektion (im MSKCC 78%) [11, 53, 68].

Die Tendenz zu einer sinkenden R0-Resektion mit jeder weiteren Operation ist auch in meinem Patientenkollektiv nachvollziehbar. So hatten bei der zweiten Rezidiv-Operation 22% und bei der dritten Rezidiv-Operation nur noch 18% der

Patienten eine R0-Resektion. In der Literatur wird je nach Studie ein wesentlich eindrücklicheres Gefälle der R0-Resektionen beschrieben. Im Zeitraum von 1982 bis 1997 wurden 500 Patienten des MSKCC mit folgenden R0-Resektionsraten operiert: 80% bei Erstoperation, 57% beim 1. Rezidiv, 33% beim 2. Rezidiv, 14% beim 3. Rezidiv [53, 68]. Bei Auswertung eines größeren Zeitraums von 1982 bis 2010 im MSKCC konnten wesentlich bessere Ergebnisse erzielt werden: 82% bei Erstoperation, 78% beim 1. Rezidiv, 73,5% beim 2. Rezidiv, 71% beim 3. Rezidiv [11]. Es ist anzunehmen, dass die chirurgische Erfahrung, die über Jahrzehnte hinweg im Rahmen der größten Sarkomstudie gesammelt wurde, eine wesentliche Rolle spielt und daher die R0-Resektionen in meinem Kollektiv niedriger ausfallen. Um den Einfluss des Resektionsstatus auf die Rezidiventstehung beurteilen zu können, habe ich den jeweiligen Resektionsstatus der letzten Operation vor einer Rezidivbildung ausgewertet. Es gibt keine signifikant seltenere Rezidiventstehung nach R0-Resektionen verglichen mit R1-Resektionen (Rezidiv nach R0 in 16 Fällen/31% vs. Rezidiv nach R1 in 17 Fällen/33%). Diese Zahlen stehen im Widerspruch zu anderen Studien, in denen freie Resektionsränder als prognostisch bedeutsam für eine Rezidivfreiheit bewertet wurden [8,53,68,77,92]. Die Rezidivrate nach R2-Resektion fällt mit 25% falsch-niedrig aus, da bei palliativer Therapie nach R2-Resektion unabhängig vom weiteren Tumorprogress nicht unbedingt ein chirurgischer Krankenhausaufenthalt folgt.

Nach Angaben anderer Studien bilden Liposarkome im Retroperitoneum am häufigsten Lokalrezidive [29]. Auch in meinem Patientenkollektiv gehen die meisten Rezidive des Abdomens und Retroperitoneums (4 von 13 Fällen/31%) aus einem Liposarkom hervor, gefolgt vom GIST (3 von 13 Fällen/23%) und vom MFH/NOS (2 von 13 Fällen/15%). Die Gesamtrezidivrate der Liposarkome in dieser Lokalisation liegt in meinem Patientenkollektiv bei 57% (4 von 7 Fällen) und entspricht dem Ergebnis einer Studie von Gronchi et al. an 167 Patienten mit retroperitonealem Weichgewebssarkom (5-Jahres-Liposarkomrezidivrate 57.7%) [29]. Die Rezidivrate des GIST liegt mit 50% innerhalb der Ergebnisse des MSKCC mit einer 5-Jahresrezidivrate von 52% bei einjähriger adjuvanter Imatinibtherapie bzw. von 44% bei dreijähriger adjuvanter Therapie [11].

Wegen niedriger Fallzahlen fällt die Gesamtrezidivrate des MFH/NOS mit 67% (2 Rezidive von insgesamt 3 Tumoren in dieser Lokalisation) in meiner Studie

unverhältnismäßig hoch aus (im MSKCC nach 5 Jahren 30%, nach 10 Jahren 40% Rezidive) [11].

Viele Studien konnten einen Zusammenhang zwischen adjuvanter Strahlentherapie und lokaler Rezidivfreiheit nachweisen [12,20,34,91]. Andere Autoren berichten allerdings lediglich von einem verlängerten rezidivfreien Intervall ohne Einfluss auf die Rezidivrate [31]. Auch in meinem Patientenkollektiv profitierten die Patienten von einer adjuvanten Radiatio: Vor Rezidiventstehung hatten die meisten Patienten entweder keine adjuvante Therapie (27Patienten/52%) oder eine adjuvante Chemotherapie (10Patienten/19%), nur 6% (3Pat.) hatten eine adjuvante Radiatio erhalten. Die Rezidivrate nach adjuvanter Strahlentherapie ist mit 11% wesentlich geringer als nach adjuvanter Chemotherapie mit 33% oder ohne adjuvante Therapie mit ebenfalls 33%.

Durchschnittlich vergehen 15,5 Monate (Median 11 Monate, Range 3-51 Monate), bis ein Lokalrezidiv im Verlauf meiner Studie auftritt. Die rezidivfreie Zeit liegt damit geringfügig unter den Daten, die Gockel et al. 2006 für retroperitoneale Sarkomrezidive ermittelten (Median 13,5 Monate) [28]. Ursache hierfür ist vor allem ein besonderer Einzelfall in meinem Kollektiv. Dieser Patient wurde 1999 erstmals an einem hochdifferenzierten, retroperitonealen Liposarkomrezidiv am UK-SH Lübeck operiert und entwickelte im Verlauf des Studienzeitraums 13 Re-Rezidive. Davon traten 9 Rezidive in weniger als 12 Monaten auf, so dass der Patient von 1999-2010 bis zu zweimal pro Jahr operiert wurde.

5.8 Fernmetastasen

19% meiner Patienten hatten eine Fernmetastasierung. In einer retrospektiven Studie von Sawamura et al. lag die Metastaseninzidenz mit 23% geringfügig höher [73]. Sowohl in anderen Studien als auch in meinem Patientenkollektiv ist die Filialisierung abhängig von der Tumorlokalisation, der Histologie und vom Grading [11,24,76]. 8 von 40 Patienten mit Primärtumor an den Extremitäten hatten in meiner Studie Lungenmetastasen (davon 5 Patienten nur mit Metastasektomie während des Studienzeitraums). Wegen niedriger Fallzahlen ist der Anteil der Fernmetastasierung bei Extremitätenlokalisation in meinem Patientenkollektiv niedriger als in anderen Studien (20% vs. 26%). Auch der Anteil der Extremitätentumoren bei bestehenden pulmonalen Metastasen ist geringer als in großen Studien ermittelt (50% vs. 65% in der MSKCC-Studie). Alle Daten zeigen jedoch, dass die Extremitäten die vorrangige Ursprungslokalisation für pulmonale

Metastasen sind [11]. Der häufigste histologische Subtyp bei Lungenmetastasen ist sowohl in meinem Patientenkollektiv (25%) als auch in anderen Studien (MSKCC 21%) das Leiomyosarkom [11,24,68]. In der Studie des MSKCC steht an zweiter Stelle das undifferenzierte pleomorphe Sarkom (18% aller Lungenmetastasen), gefolgt vom Liposarkom (12%). In meinem Patientenkollektiv hatte nur ein Patient ein metastasiertes undifferenziertes pleomorphes Sarkom (6% aller Lungenmetastasen), dagegen hatten 3 Patienten (19%) ein Liposarkom. Ursache für die Differenz zur MSKCC-Studie könnte einerseits die niedrige Fallzahl sein, andererseits die oben beschriebene Problematik, zwischen entdifferenzierten Liposarkomen und undifferenzierten pleomorphen Sarkomen zu unterscheiden. Alle Liposarkome, bei denen Metastasen nachgewiesen wurden, gehören zum myxoid-rundzelligen Subtyp.

25- 33% der in meiner Studie auftretenden myxoid-rundzelligen Liposarkome (mit computertomographischem Verdacht) haben Metastasen gebildet. Damit liegt die Metastasierungsrate dieses Subtyps innerhalb der Literaturangaben (23-58%) [47]. Die anderen metastasenbildenden Liposarkom-Subtypen waren in meinem Kollektiv selten vertreten. 2 der 3 dedifferenzierten Liposarkome und das einzige pleomorphe Liposarkom waren in der CT metastasenverdächtig. Bei Annahme eines positiven Metastasenbefunds würde somit die Metastasierungsrate dieser Subtypen weit oberhalb der Literaturangaben liegen (Metastasierungsraten beim dedifferenzierten Liposarkom 20%, beim pleomorphen Liposarkom 30-50%) [7,47]. Sämtliche Lebermetastasen entstanden in meinem Patientenkollektiv aus Tumoren mit Primärlokalisierung im Abdomen/Retroperitoneum oder Becken. Die Metastasierungsrate in abdominaler und retroperitonealer Lokalisation liegt mit 12% über der mit 8% ermittelten Rate in der Literatur [11]. Sowohl in großen Studien als auch in meinem Patientenkollektiv sind die häufigsten histologischen Subtypen bei Lebermetastasierung das Leiomyosarkom und der GIST (61% im MSKCC vs. 71% in meinem Kollektiv) [19]. Wie bereits in anderen Studien beobachtet [11,24,68], zeigt sich das Grading auch in meinem Kollektiv als prognostisch relevant für die Entstehung von Fernmetastasen: Alle Metastasen entwickelten sich aus einem Tumoren mit einem hohen Grading. Der größte Anteil (37%) von metastasierten Tumoren wurde als G3 eingestuft. Niedrigmaligne G1-Tumoren haben in meinem Patientenkollektiv keine Fernmetastasen gebildet.

5.9 Lymphknotenmetastasen

Die Häufigkeit von LK-Metastasen bei Sarkompatienten ist in meinem Kollektiv mit 11% größer als in den Literaturangaben mit unter 5% [11,38,41] bis maximal 10,8% [25,36]. Die Sarkomhistologien, die nodal metastasierten, entsprechen jedoch nicht den typischen Entitäten, die in anderen Studien zu einem Lymphknotenbefall tendieren. So wurden in meinem Kollektiv 23% der LK-Metastasen von Leiomyosarkomen gebildet, und bei 14% aller Leiomyosarkome wurde ein Lymphknotenbefall nachgewiesen. In der aktuellen MSKCC-Studie bildeten nur 2,7% der Leiomyosarkome LK-Metastasen, in einer Metaanalyse von Mazon et al. (1987) 4% und in einer älteren Metaanalyse von Weingrad et al. (1978) immerhin 10,9% [11,25]. Diese Diskrepanz zu anderen Studien lässt sich nicht begründen, denn auch der früher als Leiomyosarkom diagnostizierte GIST in meinem Kollektiv metastasiert äußerst selten in die Lymphknoten [59]. Das MFH/NOS macht weitere 23% der LK-Metastasen aus. Insgesamt streuen 23% der Tumoren dieser Entität in die Lymphknoten. Vergleiche mit älteren Studien sind wegen der beschriebenen Klassifikationsänderung nicht sinnvoll. In der aktuellen MSKCC-Studie traten jedoch in dieser Entität keine LK-Metastasen auf. Weitere LK-Metastasen meiner Studie traten pro Entität jeweils nur einmal auf, darunter auch typische nodal streuende Entitäten wie das Angiosarkom, das laut MSKCC-Studie zu 13,5% die Lymphknoten befällt [11,25], und das epitheloide Sarkom, das je nach Studie zu 16-40% [11,25,38] nodal metastasiert.

5.10 Mortalität

5.10.1 Tumorlokalisation

Ich habe die prognosebestimmenden Parameter für das Überleben in meinem Patientenkollektiv untersucht. Wie bereits in anderen Studien beschrieben, hat die Tumorlokalisation einen prognostisch signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die Mortalitätsrate bei abdominaler und retroperitonealer Tumorlokalisation liegt in meinem Kollektiv bei 74%, während nur 39% der Patienten mit einem Tumor in Extremitätenlokalisation verstarben. Ähnliche Daten wurden in der MSKCC-Studie erhoben: Nach 10 Jahren waren 75% der Patienten mit abdominalem und retroperitonealem Tumor verstorben, von den Patienten mit Tumor in Extremitätenlokalisation jedoch nur 35% [11]. Ursache hierfür ist einerseits die rechtzeitige Diagnostik und Therapie eines Tumors in Extremitätenlokalisation durch frühzeitig auftretende Symptomatik im begrenzten Raum der

Muskelkompartimente. Andererseits neigen Tumoren des Abdomens und Retroperitoneums lokalisationsbedingt zur Infiltration bzw. Ummauerung lebenswichtiger innerer Organe mit konsekutiver Inoperabilität sowie zu einer ungehinderten Streuung der Tumorzellen, da natürliche Barrieren wie Faszien fehlen. Da eine ähnliche Problematik im Becken besteht, haben Tumoren in pelviner Lokalisation mit 63% ebenfalls eine hohe Mortalitätsrate. Die Tumorlokalisierung im Glutealkompartiment hat in meinem Patientenkollektiv die zweithöchste Mortalitätsrate (70%). Der Musculus gluteus maximus ist der voluminöseste Muskel des Menschen, so dass Symptome erst spät wahrgenommen werden, zudem erstreckt er sich vom Rücken bis zum Oberschenkel, so dass eine weite Tumorzellstreuung möglich ist.

In meinem Patientenkollektiv traten multifokale Tumorknoten in abdominaler und retroperitonealer Lokalisation häufiger auf als in der Literatur beschrieben (35% vs. 20%) [3,44]. Bei Auftreten der multifokalen Tumorknoten war die Mortalität signifikant erhöht. In einer Studie an 393 Patienten konnten Anaya et al. 2009 nachweisen, dass Multilokalität von retroperitonealen Tumoren die 5-JÜR erheblich senkt (31% vs. 60% bei Unilokalität), und dass zudem die Anzahl der Tumorknoten einen weiteren prognostisch ungünstigen Faktor darstellt [3].

5.10.2 Tumorgröße

Bereits in anderen Studien wurde die Tumorgröße als weiteres signifikantes prognostisches Merkmal identifiziert. In der MSKCC-Studie verstarben je nach Differenzierungsgrad des Tumors 2- 20% der Patienten mit einem Tumor bis 5 cm Größe [11]. In meinem Patientenkollektiv ist die Mortalitätsrate höher: Bei Primäroperation eines Tumors der Größe T1 verstarben 25% der Patienten, bei einem T1-Rezidiv 20%. Die Unterschiede zur Literatur sind durch geringe Fallzahlen, aber auch – wie oben erläutert – durch eingeschränkte operative Erfahrungen am UK-SH Lübeck begründbar. Das bessere Überleben bei einem T1-Rezidiv basiert auf Nachsorgeuntersuchungen, die eine rechtzeitige Operation ermöglichen. Zudem ist die Größe eines T1-Rezidivs ein Hinweis auf eine niedrigmaligne Tumorphistologie mit langsamem Tumorwachstum. Auch bei Tumoren über 5 cm hatten die Patienten meines Kollektivs ein schlechteres Überlebensresultat als im MSKCC: Je nach Tumorgröße verstarben dort 30-50% der Patienten an einem T2-Tumor [11]. Am UK-SH Lübeck verstarben dagegen 54% der Patienten bei einem Primärtumor der Größe T2, bei einem T2-Rezidiv

jedoch 92%. Traten mehrere Rezidive im Verlauf auf, lag die Mortalitätsrate am UK-SH Lübeck unabhängig von der Tumorgröße bei 82%.

Nachresektionen nach auswärtigen bzw. am UK-SH Lübeck durchgeführten R1-Resektionen zeigten gute Resultate mit einer geringen Mortalitätsrate von 22% (nach auswärtiger Primäroperation) bzw. 0% (bei Primäroperation am UK-SH Lübeck). Bei unklarem Resektionsstatus ist es daher empfehlenswert, die Indikation für eine Reoperation großzügig zu stellen.

5.10.3 Tumorhistologie

In meinem Patientenkollektiv ließ sich kein signifikanter Einfluss der Histologie auf das Überleben nachweisen. Häufigste Tumorhistologien bei verstorbenen Patienten sind Leiomyosarkome und Liposarkome (jeweils 21%) sowie undifferenzierte pleomorphe Sarkome (16%).

Insgesamt 62% der Patienten mit einem **Leiomyosarkom** sind verstorben. Bei Tumorlokalisierung im Abdomen und Retroperitoneum zeigte sich eine höhere Mortalitätsrate von 86%. Die Daten stimmen mit den Literaturangaben überein: In abdominalen und retroperitonealen Lokalisationen wurde eine 5-JÜR von höchstens 20-30% beobachtet [40]. Bei Extremitätenlokalisierung verstarben dagegen nur 33% Patienten meines Kollektivs. Dieser Wert entspricht der in der Literatur angegebenen 5-JÜR von 60-65% [41]. Bei anderen Tumorlokalisationen war das Gesamtüberleben der Patienten mit 27% ebenfalls niedrig.

Patienten mit einem **Liposarkom** hatten insgesamt eine vergleichsweise niedrige Mortalitätsrate von 48%. Bei Unterteilung in weitere Liposarkomsubtypen verstarben die meisten Patienten in Folge eines myxoid-rundzelligen Liposarkoms. Die in meinem Kollektiv beobachtete Überlebensrate von 42% liegt im unteren Bereich der in anderen Studien angegebenen 10-Jahres-Überlebensraten bei myxoid-rundzelligen Liposarkomen von 40-66% [47]. Da die Malignität vom Anteil der rundzelligen Tumorzellen abhängt, ist eine stärkere Ausprägung der rundzelligen Tumorkomponente in meinem Patientenkollektiv anzunehmen. Das hochdifferenzierte Liposarkom hat laut Literatur ein gutes Outcome mit einer 10-JÜR von 60-80% [11,41]. In meiner Studie verstarben jedoch 50% der Patienten mit diesem Liposarkomsubtypen. Eine mögliche Erklärung ist neben niedriger Fallzahlen, dass das hochdifferenzierte Liposarkom im Vergleich zu den anderen Subtypen mit 30% am häufigsten im Abdomen und Retroperitoneum lokalisiert ist. Das dedifferenzierte Liposarkom hat eine schlechte Prognose mit einer 10-JÜR

von 40-50% [11,41,47]. Bei nur drei betroffenen Patienten in meinem Kollektiv ist die Überlebensrate von 33% nicht aussagekräftig. Ebenso wenig kann das Überleben eines einzigen Patienten mit einem pleomorphen Liposarkom valide ausgewertet werden.

Ein **MFH/pleomorphes undifferenziertes Sarkom** haben nur 33% der Betroffenen in meinem Patientenkollektiv überlebt. In der MSKCC-Studie wurde eine wesentlich bessere 10-JÜR von 60% angegeben [11]. Die Überlebensrate der MSKCC-Studie könnte aber falsch-hoch sein, da die Patientendaten im Zeitraum 1982-2010 erhoben wurden, die Auflösung der Entität „MFH“ jedoch erst 2002 erfolgte. Eine falsch hohe Überlebensrate wäre so z.B. durch das myxoide MFH (jetzt als eigene Entität Myxofibrosarkom genannt, siehe Einleitung 1.6.3) mit einer 10-JÜR von 70% zu erklären.

5.10.4 Tumorgrading

In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass ein hohes Tumorgrading prognostisch signifikant ungünstig ist und mit reduziertem Gesamtüberleben der Patienten assoziiert ist [8,27,29,44,53,60,62,68]. Lewis et al. konnten zudem 1999 zeigen, dass das hohe Grading nur in den ersten 5 Jahren prognostisch relevant ist und das weitere 10-Jahres-Überleben dann vom Resektionsstatus bestimmt wird [52]. Das Tumorgrading in meinem Patientenkollektiv zeigt ebenfalls eine prognostische Signifikanz für das Gesamtüberleben der Patienten. Die Mortalitätsrate steigt von 33% bei G1-Tumoren auf 67% bei G2-Tumoren und bis zu 71% bei G3-Tumoren. Ich habe den Einfluss des Gradings auf die Mortalitätsrate einzelner Histologien untersucht. Beim Leiomyosarkom hat das Grading eine besonders eindrückliche Auswirkung auf die Überlebensrate: Alle Patienten überlebten, wenn das Leiomyosarkom als G1 eingestuft wurde, dagegen verstarben 80% bzw. 73% bei einem G2- bzw. G3-Tumor. Patienten mit einem Liposarkom versterben häufig an der rezidivierenden, operabel nicht beherrschbaren Ausdehnung des Tumors, auch wenn der eigentliche Tumor histologisch niedrigmaligne ist [11,41]. Dies spiegelt sich in meinem Kollektiv mit einer relativ hohen Mortalitätsrate von 39% bei G1-Liposarkomen (vs. 0% bei G1-Leiomyosarkomen) wider. Die Mortalitätsrate bei G3-Liposarkomen entspricht dagegen mit 80% der von hochmalignen Leiomyosarkomen.

5.10.5 Resektionsstatus

Ein weiterer signifikanter Risikofaktor für das Gesamtüberleben ist eine unvollständige R1- und R2-Tumorresektion [8,15,27,52,53,62,68,77,92]. Auch in meinem Kollektiv war die Überlebensrate nach R0-Resektion mit 54% am günstigsten, jedoch war das Überleben nicht signifikant günstiger nach R0-Resektionen im Vergleich zu R1-Resektionen. Keung et al. (2014) konnten zeigen, dass R1-Resektionen im Vergleich zu R2-Resektionen einen prognostisch signifikanten Überlebensvorteil haben [44]. Diese Beobachtung bestätigt sich signifikant in den Daten meiner Patienten: Bei einer R1-Resektion bzw. bei unklarem Resektionsstatus überlebten 41% bzw. 40% der Patienten. Wurde dagegen nur eine R2-Resektion durchgeführt, verstarben alle Patienten.

5.10.6 Tumorrezidiv

Wie sich auch in meinem Kollektiv zeigt, konnte bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs die Überlebensrate und Überlebensdauer von Sarkompatienten signifikant senkt [8,10,15,28,29,53,62,68,92]. Park et al. haben 2009 die Rezidiv-Wachstumsgeschwindigkeit und die Rezidivgröße als weitere, prognostisch signifikante Faktoren für das Patientenüberleben identifiziert [62]. Die Gesamtüberlebensrate der Patienten, die im Verlauf meiner Studie ein Rezidiv entwickelten, liegt bei 17%. Patienten, die sich mit einem bereits bestehenden Rezidiv zu einer Operation am UK-SH Lübeck vorstellten, verstarben je nach Tumorgröße zu 20% bei T1-Tumoren und zu 100% bei T2-Tumoren.

5.10.7 Fernmetastasen

Beim Auftreten von Fernmetastasen fällt die Überlebensrate signifikant ab. [11,19,24,53,82]. Patienten der MSKCC-Studie hatten nach Auftreten von Fernmetastasen eine 5-JÜR von 20% [11]. In meinem Kollektiv überlebten 51% der metastasenfreien Patienten, bei Nachweis von Fernmetastasen sinkt die Überlebensrate auf 9%. Patienten mit bilddiagnostischem Verdacht auf Fernmetastasierung zeigten eine erniedrigte Gesamtüberlebensrate von 44%. Die Gesamtüberlebensrate bei metastasenfreien Patienten ist vermutlich falsch-niedrig, da 15 Patienten mit fehlenden Angaben zu möglichen Metastasen nicht mitberücksichtigt wurden. Vor allem bei niedrigmalignen, kleinen Tumoren wurde am ehesten auf eine ausführliche bildgebende Diagnostik verzichtet. Die

korrigierte Gesamtüberlebensrate bei angenommener Metastasenfreiheit dieser Patienten würde 54% betragen.

5.10.8 Lymphknotenmetastasen

Bei fehlender Fernmetastasierung ist ein Lymphknotenbefall der wichtigste prognostische Risikofaktor für das Gesamtüberleben [25,36]. Patienten mit Lymphknotenmetastasen hatten in der MSKCC-Studie eine 5-JÜR von 40%, nach 10 Jahren lebten noch 20% [11]. Aus meinen Daten lässt sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachweisen. Es überlebten 15% der Patienten mit positivem Nodalstatus. Die Gesamtüberlebensrate bei tumorfreien Lymphknoten liegt bei 37%. Jedoch ist dieser Wert falsch-niedrig, da nur bei Histologien mit typischem Lymphknotenbefall, bei hochmalignen Tumoren und bei klinischem oder bilddiagnostischem Verdacht eines Lymphknotenbefalls gezielt Lymphknoten reseziert wurden.

5.11 Postoperative Mortalität

5.11.1 Postoperative Komplikationen

Die Auswertung meiner Patientendaten zeigt ein Absinken der Überlebensrate von 51% auf 22%, sobald ein Patient wegen Komplikationen reoperiert werden musste. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Leichte Komplikationen wie Infektionen oder Wundheilungsstörungen hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Mortalitätsrate bei Minorkomplikationen 49% vs. 50% ohne Komplikationen).

5.11.2 Stationäre Aufenthaltsdauer

Meine Patienten verbrachten im Durchschnitt 16 Tage (Median 13 Tage) postoperativ im Krankenhaus. Lehnert et al. ermittelten entsprechende mediane Verweildauern von 12 Tagen bei Primärtumoroperation bzw. von 13 Tagen bei Rezidivoperation [49]. Patienten, die innerhalb der ersten postoperativen Woche entlassen wurden, hatten in meinem Kollektiv mit 77% die höchste Überlebensrate und einen signifikanten Überlebensvorteil. Bei einer Aufenthaltsdauer von bis zu 3 Wochen lag die Überlebensrate nur noch bei 39%, bei über 4 Wochen dauerndem Krankenhausaufenthalt bei 25%. Ursächlich hierfür ist, dass prognostisch ungünstige Faktoren wie eine abdominale und retroperitoneale Tumorlokalisation, ein großer Tumor oder postoperative Komplikationen zu einem verlängerten stationären Aufenthalt führen.

5.11.3 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Ein weiterer postoperativer, prognostisch relevanter Faktor ist die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation. Dauerte der intensivstationäre Aufenthalt länger als eine Woche, so liegt die Überlebensrate in meinem Patientenkollektiv bei 9%. Hier ließ sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachweisen. Für einen Intensivaufenthalt bis zu einer Woche Dauer zeigte sich kein signifikanter Einfluss. Die Gesamtüberlebensrate fällt jedoch bei Patienten mit Intensivaufenthalt im Vergleich zum Gesamtkollektiv von 58% auf 39%. Auch hier haben prognostische Faktoren wie Größe und Lokalisation des Tumors, aber auch die Komorbidität der Patienten einen Einfluss auf die intensivstationäre Verweildauer.

5.11.4 Kostaufbau

Ein weiterer prognostischer Faktor ist der Kostaufbau. Eine signifikant erhöhte Mortalität ließ sich in meinem Kollektiv bei einer über eine Woche verzögerten Nahrungsaufnahme nachweisen. Bei sofortigem postoperativem Kostaufbau beträgt die Überlebensrate 56%. Mit jeder Woche eines verzögerten Kostaufbaus sinkt die Überlebensrate: Gelingt der Kostaufbau innerhalb der ersten Woche, liegt sie bei 43%, ist der Kostaufbau innerhalb der zweiten Woche möglich, fällt die Überlebensrate auf 33% und bei einem Kostaufbau ab der dritten Woche auf 8%. Der Kostaufbau wird maßgeblich von der abdominalen und retroperitonealen Tumorlokalisierung beeinflusst. Zudem fallen komplexe Operationen und deren Komplikationen sowie ausgedehnte Tumorgößen mit Infiltration oder Ummauerung innerer Organe ins Gewicht.

5.11.5 Intraoperative Erythrozytengabe

Lehnert et al. konnten 2009 nachweisen, dass der operative Blutverlust ein eigenständiger, signifikanter Risikofaktor für ein verkürztes Gesamtüberleben ist [49]. Auch in meinem Kollektiv stellte sich die intraoperative Erythrozytengabe als signifikanter Faktor für die Mortalität heraus. Meine Daten zeigen, dass das Volumen des Blutverlustes nicht entscheidend ist. Sobald Erythrozytenkonzentrate intraoperativ gegeben werden müssen, sinkt die Überlebensrate von 62% auf 20% (bei Gabe von bis zu 10 EK) bzw. auf 22% (bei Gabe von mehr als 10 EK) ab.

5.11.6 Adjuvante Therapie

Aufgrund der zahlreichen Sarkomentitäten, die sich sowohl im Grading als auch im Ansprechen auf adjuvante Therapien unterscheiden, ist ein allgemeiner Vergleich der adjuvanten Therapien fragwürdig.

In mehreren Studien und Metaanalysen zeigt sich, dass die adjuvante Chemotherapie einen Überlebensvorteil von 4-11% erbringt [9,33,66,94]. Jedoch wird der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Weichgewebssarkomen kontrovers diskutiert. In einigen Studien misslang der Nachweis eines verbesserten Gesamtüberlebens von Sarkompatienten nach Chemotherapie [13,14,89]. In meinem Patientenkollektiv hatten Patienten nach adjuvanter Chemotherapie die geringste Überlebensrate (11%) aller Patienten. Es konnte eine signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit einer adjuvanten Radiotherapie sowie ohne adjuvante Therapie nachgewiesen werden. Nur die aktive spezifische Immunisierung (ASI) bei zwei verstorbenen Patienten zeigte ein noch schlechteres Ergebnis. Ohne eine adjuvante Therapie überlebten dagegen 49% der Patienten. Auch Kombinationstherapien wie Hyperthermie oder Brachytherapie ergänzend zur Chemotherapie erbrachten bei einer Gesamt-Überlebensrate von 33% keinen Vorteil. Die einzigen adjuvanten Therapien, die im Vergleich zu Patienten ohne adjuvante Therapie einen (nicht-signifikanten) Überlebensvorteil bewirkten, waren die Radiochemotherapie mit einer Überlebensrate von 54% und die Strahlentherapie mit einer Überlebensrate von 64%. Aufgrund dieser Werte sollte die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie kritisch gestellt werden. Studien zur adjuvanten Strahlentherapie zeigen, dass dadurch sowohl die Rezidivrate gesenkt [91] als auch das Gesamtüberleben verbessert werden kann [14]. Die Indikation einer Strahlentherapie sollte insbesondere bei niedrigmalignen Tumoren in Erwägung gezogen werden, um die Entstehung von Rezidiven zu vermeiden [12,20].

5.11.7 Kompartimentresektionen

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob eine Kompartimentresektion mit entsprechenden Funktionsverlusten der betroffenen Muskelgruppen sinnvoll ist. Ein sicherer Vorteil durch eine niedrigere Lokalrezidivrate konnte nicht nachgewiesen werden [57]. In einigen Studien wird von einer reduzierten Lokalrezidivrate berichtet [63,93]. Jedoch wurde gleichzeitig eine eingeschränkte

Lebensqualität bei den Patienten festgestellt [63]. Eine andere Studie beschreibt ausgeprägte Wundheilungsstörungen [93].

In meinem Patientenkollektiv konnte ich keinen Überlebensvorteil durch eine komplette statt partielle Kompartimentresektion feststellen. Im Gegenteil liegt die Überlebensrate nach partieller Resektion bei 67%, nach kompletter Kompartimentresektion dagegen nur bei 37%. Zu bedenken ist jedoch, dass bei malignen Histologien und hohem Grading am ehesten eine vollständige Kompartimentresektion durchgeführt wird und daher das Outcome partieller und vollständiger Kompartimentresektionen nur schwer vergleichbar ist.

5.11.8 Amputationen

1982 konnten Rosenberg et al. nachweisen, dass die postoperative Radiatio nach extremitätenerhaltender Operation gleichwertig zur Amputation ist [72]. In meinem Patientenkollektiv verstarben alle fünf Patienten, die eine Amputation erhalten hatten. Zwei Patienten stellten sich am UK-SH Lübeck mit einem Zweitrezidiv vor, zwei weitere Patienten mit einem Erstrezidiv. Eine Patientin wurde im Rahmen der Primärtumoroperation amputiert. Bei zwei Patienten waren bereits auswärts Lungenmetastasen diagnostiziert und eine adjuvante Chemotherapie begonnen worden. Die Daten sind jedoch nicht verwertbar in Bezug auf eine Überlebensrate nach Amputation, da einerseits die Fallzahl zu niedrig ist, andererseits die Amputation meist nach vorausgehender chirurgischer bzw. adjuvanter Therapie durchgeführt wurde. Diese Maßnahme muss als letzter Versuch gewertet werden, ein Überleben dieser Patienten zu ermöglichen.

6 Resümee

Folgende Merkmale meines Patientenkollektives sind mit den Daten in der Literatur vergleichbar:

- Es lässt sich keine allgemeine Geschlechterpräferenz nachweisen, jedoch eine histologiebezogene Geschlechterpräferenz bei Leiomyosarkomen (81% weibliche Patienten) sowie beim MPNST und beim Osteosarkom (71% bzw. 75% männliche Patienten).
- Die Tumoren sind am häufigsten an den Extremitäten lokalisiert (37%), am zweithäufigsten im Abdomen/Retroperitoneum (30%).
- Die drei häufigsten Entitäten sind Liposarkome (23%), Leiomyosarkome (18%) und MFH/NOS (11%).
- Die meisten Sarkome (61%) weisen ein hohes Tumorgrading auf.

Nicht konform mit der Literatur sind folgende Merkmalsausprägungen:

- Die Patienten sind mit 53 Jahren im Durchschnitt 10 Jahre jünger als in anderen Studien beschrieben.
- Es zeigt sich eine Präferenz männlicher Patienten (59%) beim Liposarkom.
- T1-Tumorgrößen bei Primärtumoren sind unterdurchschnittlich häufig im Patientenkollektiv vertreten (11% vs. 31% in der Literatur).
- Multifokale Tumorknoten des Abdomens und Retroperitoneums mit schlechterer Prognose wurden häufiger in meinem Patientenkollektiv nachgewiesen als in der Literatur (35% vs. 20%).

Folgende Parameter beeinflussen das **Lokalrezidivrisiko**:

- Lokalisation: 68% der Rezidive entstehen im Abdomen und Retroperitoneum, das Rezidivrisiko in dieser Lokalisation liegt bei 38% (Literatur: 40-80%).
- Grading: 74% der Rezidivtumoren haben ein hohes Tumorgrading.
- Histologie: Liposarkome bilden, wie in anderen Studien bereits beschrieben, am häufigsten Rezidive. Die Rezidivrate von Liposarkomen in abdominaler/retroperitonealer Lokalisation beträgt 57%.
- Tumorgröße: Eine Tumorgröße über 5 cm erhöht das Risiko einer postoperativen Rezidiventstehung: 91% der vorausgehenden Primärtumoren und 75% der vorausgehenden Rezidivtumoren sind über 5 cm groß.

T1-Tumoren haben mit 28% ein höheres Rezidivrisiko als in der Literatur beschrieben (20%). T2-Tumoren bilden zu 32% Rezidive.

- Vorausgehende Rezidive: Rezidivtumoren bilden, wie auch in der Literatur beschrieben, häufiger Rezidive als Primärtumoren (40% vs. 20%).
- Resektionsstatus: Anders als in der Literatur beschrieben, hat der Resektionsstatus in meinem Kollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidiventstehung (31% nach R0-Resektion, 33% nach R1-Resektion).
- Adjuvante Therapie: Konform mit den Literaturangaben senkt die adjuvante Strahlentherapie das Rezidivrisiko auf 11% (vs. 33% ohne adjuvante Therapie bzw. nach adjuvanter Chemotherapie).

Folgende Parameter beeinflussen das **Metastasierungsrisiko**:

- Lokalisation: Tumoren an den Extremitäten bilden zu 20% (laut Literatur 26%), im Abdomen/Retroperitoneum zu 12% (in der Literatur 8%) Fernmetastasen.
- Histologie: Häufigste Histologie bei Fernmetastasen ist das Leiomyosarkom mit 25% aller Lungenmetastasen (Literatur: 21%) sowie (gemeinsam mit dem GIST) mit 71% aller Lebermetastasen (Literatur: 61%).
- Grading: Niedrigmaligne G1-Tumoren entwickeln keine Fernmetastasen. Der größte Anteil (37%) der metastasierten Tumoren wurde als G3 eingestuft.

Folgende Parameter beeinflussen die **Mortalität signifikant**:

- Lokalisation: Eine abdominale/retroperitoneale Tumorlokalisierung hat mit 74% (Literatur: 75%) eine höhere Mortalitätsrate als eine Extremitätenlokalisierung mit 39% (Literatur: 35%).
- Tumorgröße: Die Mortalitätsrate bei T1-Primärtumoren beträgt 25% bzw. bei T1-Rezidiven 20% (Literatur: 2-20%), und bei T2-Primärtumoren 54% bzw. bei T2-Rezidiven 92% (Literatur: 30-50%).
- Grading: Die Mortalitätsrate ist abhängig vom Grading: G1: 33%, G2: 67%, G3: 71%. Signifikanz besteht für G1 vs. G3.
- Resektionsstatus: Die Mortalitätsrate ist abhängig von der Vollständigkeit der Resektion (R0: 46%, R1: 59%, R2: 100%). Signifikanz besteht für R2 vs. R1 bzw. R2 vs. R0.

- Rezidive: Die Mortalitätsrate beträgt bei Rezidiven im Studienzeitraum 82% (die allgemeine Mortalitätsrate im Kollektiv liegt bei 54%).
- Metastasen: Fernmetastasen erhöhen die Mortalitätsrate auf 91% (Literatur: 80%), Lymphknotenmetastasen auf 85% (Literatur: 60% nach 5 Jahren, 80% nach 10 Jahren). Signifikanz besteht für Fernmetastasen.
- Stationäre Aufenthaltsdauer: Die Mortalitätsrate steigt mit der stationären Aufenthaltsdauer: bis zur 1. Woche: 33%, bis zur 3. Woche: 61%, über 4 Wochen: 75%). Signifikanz bei Aufenthalt über 1 Woche.
- Aufenthalt auf der Intensivstation erhöht die Mortalitätsrate von 42% auf 61%, bei einem Intensivaufenthalt länger als 1 Woche auf 91%. Signifikanz besteht für eine Verweildauer über 1 Woche.
- Kostaufbau: Die Mortalitätsrate ist assoziiert mit dem Kostaufbau: sofortiger Kostaufbau 44%, in der 1. Woche 57%, in der 2. Woche 77%, in der 3. Woche 92%. Signifikanz besteht für Kostaufbau über 1 Woche.
- Intraoperative Erythrozytengabe: Bei intraoperativer EK-Gabe steigt die Mortalitätsrate von 38% auf 79%.
- Adjuvante Therapie: Die Mortalitätsrate nach adjuvanter Radiatio beträgt 36%, nach adjuvanter Radiochemotherapie 46% und nach adjuvanter Chemotherapie 89%. Patienten mit Chemotherapie haben eine signifikant höhere Mortalität als mit Radiatio oder ohne adjuvante Therapie.

Folgende Parameter beeinflussen die **Mortalität nicht-signifikant**:

- Geschlecht: Das Geschlechterverhältnis verstorbener Patienten beträgt männlich : weiblich = 1: 1,34.
- Histologie: Am häufigsten sind Patienten mit folgenden Histologien verstorben: Leiomyosarkome (21%), Liposarkome (21%), undifferenzierte pleomorphe Sarkome (16%). Das höchste Mortalitätspotenzial haben Leiomyosarkome in abdominaler/retroperitonealer Lokalisation (86% Mortalitätsrate vs. 70-80% in der Literatur). In Extremitätenlokalisation ist die Mortalitätsrate wesentlich niedriger (33%, in der Literatur 35-40%). Die Mortalitätsrate von undifferenzierten pleomorphen Sarkomen liegt bei 77% (Literatur: 40%), von Liposarkomen bei 48% (Literatur: je nach Subtyp 20-60%).

- Postoperative Komplikationen: Die Mortalitätsrate steigt bei Reoperation von 49% auf 78%.
- Kompartimentresektionen: Die Mortalitätsrate beträgt nach partieller Kompartimentresektion 33%, nach kompletter Kompartimentresektion 63%.
- Amputationen: Alle Patienten verstarben nach erfolgter Amputation.

7 Zusammenfassung

Sarkome sind seltene, heterogene Tumoren, die sich hinsichtlich der Malignität, der Prognose und des Therapieansprechens deutlich unterscheiden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse folgender Aspekte: Patientendaten, Sarkomeigenschaften, Therapie und Follow-up sowie prognostische Faktoren in Bezug auf das Rezidivrisiko, die Fernmetastasierung und das Gesamtüberleben.

Im Studienzeitraum 1995-2010 wurden 116 Patienten mit einem Sarkom in der Klinik für Allgemeinchirurgie am UK-SH Lübeck vorstellig. Es wurden insgesamt 179 Operationen durchgeführt, davon 56 Primärtumor- und 74 Rezidivresektionen, 22 Nachresektionen, 23 Metastasektomien und 4 Lymphadenektomien.

Das Patientenkollektiv umfasst 59 Männer und 57 Frauen im durchschnittlichen Alter von 53 Jahren. Folgende Tumoreigenschaften waren im Kollektiv am häufigsten vertreten: Extremitätenlokalisierung (37%), Größe über 5 cm (88%), Liposarkome (23%), hohes Grading (61%).

Das Lokalrezidivrisiko ist erhöht bei abdominalen Lokalisation, Größe über 5 cm, histologischem Liposarkom und hohem Grading.

Das Fernmetastasierungsrisiko ist erhöht bei Extremitätenlokalisierung, histologischem Leiomyosarkom und hohem Grading.

Die Mortalität ist signifikant erhöht bei abdominalen Lokalisation, Größe über 5 cm, hohem Grading, Fernmetastasierung, Entstehung von Lokalrezidiven und unvollständiger Resektion.

Folgende postoperative Parameter erhöhen die Mortalität signifikant: eine protrahierte Krankenhausverweildauer, ein protrahierter Aufenthalt auf der Intensivstation, ein verzögerter Kostenaufbau, die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten und eine adjuvante Chemotherapie.

8 Literaturverzeichnis

1. Agaimy A, Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J ClinExpPathol*3 (2010) S. 461-471
2. Alldinger I, Alexander A, Knoefel W T, Weichteilsarkome des Retroperitoneums. *Allgemein- und Viszeralchirurgie*2date1 (2010) S. 19-34
3. Anaya DA, Lahat G, Liu J, Xing Y, Cormier JN, Pisters PW, Lev DC, Pollock RE, Multifocality in retroperitoneal sarcoma: a prognostic factor critical to surgical decision-making. *Ann Surg*49 (2009) S. 137–142
4. Beger C, Schlegelberger B, Weichgewebesarkome im Rahmen genetischer Syndrome, Kapitel 4, S.38-41, In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011
5. Berger F, Winkler EC, Ruderer C, Reiser MF, Moderne bildgebende Diagnostik bei Weichteilsarkomen. *Chirurg*80 (2009) S. 175–185
6. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF, Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg.* 229 (1999) S. 602–610
7. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Pathologie, S. 1109-1122, 4. Auflage, München: Elsevier 2008
8. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, Laplanche A. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol.*27 (2009) S. 31-37
9. Breitensteiner M, Dominkus M, Amann G, Bildgebende Diagnostik und Therapie der Weichteiltumoren, Stuttgart: Thieme-Verlag 2008
10. Brennan MF, Lessons learned from the study of soft tissue sarcoma. *Int J Surg*11 (2013) S. 8-10
11. Brennan MF, Antonescu CR, Maki RG, Management of Soft Tissue Sarcoma, New York: Springer-Verlag 2013
12. Budach V, Prä- und postoperative Strahlentherapie, Kapitel 14, S.174-185, In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011
13. Bui-Nguyen B, Ray-Coquard I, Chevreau C, Penel N, Bay JO, Coindre JM, Cupissol D, Italiano A, Bonichon F, Lotz JP, Thyss A, Jimenez M, Mathoulin-Pélissier S, Blay JY, High-dose chemotherapy consolidation for chemosensitive advanced soft tissue sarcoma patients: an open-label, randomized controlled trial. *Ann Oncol* 23 (2012) S. 777-784
14. Cai L, Mirimanoff RO, Mouhsine E, Guillou L, Leyvraz PF, Leyvraz S, Gay B, Matzinger O, Ozsahin M, Zouhair A, Prognostic Factors in Adult Soft Tissue Sarcoma Treated with Surgery Combined with Radiotherapy: A Retrospective Single-Center Study on 164 Patients. *Rare Tumors* 5 (2013) S. 55
15. Canter R J, Qin L-X, Ferrone C R, Maki R G, Singer S, Brennan M F, Why do patients with low-grade soft tissue sarcoma die? *Ann Surg Oncol*15 (2008) S. 3550–3560
16. Chibon F, Coindre JM, Sarkome: Gensignaturen. *Der Pathologe* 32 (2011) S. 32–39

17. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 58 (1986) S. 306-309
18. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K, Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373 (2009) S.1097–104
19. DeMatteo R, Shah A, Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH, Brennan MF, Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg.* 234 (2001) S.540-547
20. Dinges S, Budach V, Budach W, Feldmann HJ, Stuschke M, Sack H, Local recurrences of soft tissue sarcomas in adults: a retrospective analysis of prognostic factors in 102 cases after surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 30A (1994) S.1636-1642
21. Dürr HR, Tunn PU, Schütte J, Hartmann JT, Budach V, Werner M, Seltene Knochentumoren der Extremitäten. *Onkologe* 15 (2009) S. 277-291
22. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 17 (2010) S. 1471-1474
23. Fang Y, Elahi A, Denley RC, Rao, PH, Brennan, Murray F, Jhanwar SC, Molecular characterization of permanent cell lines from primary, metastatic and recurrent malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) with underlying neurofibromatosis-1. *Anticancer Res* 29 (2009) S.1255-1262
24. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Hrsg), WHO classification of soft tissue tumours: pathology and genetics: tumors of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon 2002
25. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg.* 218 (1993) S. 72-77
26. Gaskin C M, Helms C A, Lipomas, Lipoma Variants, and Well-Differentiated Liposarcomas (Atypical Lipomas): Results of MRI Evaluations of 126 Consecutive Fatty Masses. *AJR* 182 (2004) S. 733–739
27. Gholami S, Jacobs CD, Kapp DS, Parast LM, Norton JA, The value of surgery for retroperitoneal sarcoma. *Sarcoma* (2009) S. 605840
28. Gockel I, Oberholzer K, Gönner U, Mantai S, Junginger T, Retroperitoneal Sarcomas: Diagnostic and Therapy. *zentralbl chir* 131 (2006) S. 223-229
29. Gronchi A, Casali PG, Fiore M, Mariani L, Lo Vullo S, Retroperitoneal soft tissue sarcomas: Patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer*100 (2004) S. 2448-2455
30. Gump V, Klinisches Krebsregister: Comprehensive Cancer Center Freiburg, Kodierhilfe (2010)
31. Gyorki DE, Brennan MF, Management of recurrent retroperitoneal sarcoma. *J. Surg. Oncol.* 109 (2014) S. 53-59
32. Half E, Bercovich D, Rozen P, Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 22 (2009) S. 123-130
33. Hartmann JT, Schütte J, (Neo-)adjuvante medikamentöse Therapie, Kapitel 17, S.218-225 In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011

34. Heslin M J, Lewis J J, Nadler E, Newman E, Woodruff J M, Casper E S, Leung D, Brennan MF, Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 15 (1997) S. 2832-2839
35. Jähne J, Weichteilsarkome – (noch) eine Domäne der chirurgischen Therapie. *DerChirurg* 80 (2009) S. 173-174
36. Johannesmeyer D, Smith V, Cole DJ, Esnaola NF, Camp ER, The impact of lymph node disease in extremity soft-tissue sarcomas: a population-based analysis. *Am J Surg* 206 (2013) S. 289-295
37. John R, Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AF, Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors: Expert Consult, 6. Auflage, Philadelphia: Elsevier-Saunders 2013
38. Katenkamp D, Histologische Klassifikation von Weichgewebstumoren und Stadieneinteilung gemäß TNM-System. *Der Pathologe* 32 (2011) S. 8-13
39. Katenkamp D, Katenkamp K, Moderne morphologische Diagnostik und aktuelle Klassifikation von Weichteilsarkomen. *Der Chirurg* 80 (2009) S. 186-193
40. Katenkamp D, Katenkamp K, Pathologie der Weichgewebssarkome. *Der Onkologe* 15 (2009) S. 352-358
41. Katenkamp D, Katenkamp K, Pathologie maligner Weichgewebetumoren, Kapitel 2, S. 9-22, In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011
42. Katenkamp K, Katenkamp D, Weichgewebstumoren. Neue Gesichtspunkte zur Klassifikation und Diagnostik. *DtschÄrztebl Int.* 106 (2009) S. 632-636
43. Katenkamp K, Richter P, Slatosch T, Katenkamp D, Berndt A, Diagnostik des Synovialsarkoms. Simultane t(X;18) FISH- und SYT/SSX-RT-PCR-Analyse. *Der Pathologe* 26 (2005) S. 111-116
44. Keung E Z, Hornick J L, Bertagnolli M M, Baldini E H, Raut C P, Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery. *J Am Coll Surg* 218 (2014) S. 206-217
45. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni J Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst.* 99 (2007) S. 24-31
46. Kreft B, Flacke S, Zhou H, Textor J, Remig J, Schild HH, Bildgebende Diagnostik von vaskulären Leiomyosarkomen. *Fortschr Röntgenstr* 176 (2004) S.183-190
47. Kuhnen C, Lehnhardt M, Steinau H-U, Müller KM, Liposarkome. Aspekte zur Pathomorphologie – eine Analyse von 209 Tumoren. *DerChirurg* 75 (2004) S.1151-1158
48. Lasota J, Miettinen M, Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 53 (2008) S. 245-266
49. Lehnert T, Cardona S, Hinz U, Willeke F, Mechttersheimer G, Treiber M, Herfarth C, Buechler MW, Schwarzbach MHM, Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Local control and survival. *Eur J Surg Oncol.* 35 (2009) S. 986-993
50. Lehnhardt M, Kuhnen C, Drücke D, Homann H-H, Joneidi Jafari H, Steinau H-U, Liposarkome der Extremitäten. Aktuelle Aspekte zur chirurgischen Therapie – Eine Analyse von 167 Patienten. *DerChirurg* 75 (2004) S. 1182-1190

51. Leinung S, Schönfelder M, Würfl P, Differentialdiagnose von Weichteilsarkomen. Zehnjahresanalyse eines Zentrums mit 490 unter Weichteilsarkomverdacht zugewiesenen Patienten. *Der Chirurg* 75 (2004) S. 1159-1164
52. Lewis JJ, Leung D, Casper ES, Woodruff J, Hajdu SI, Brennan MF, Multifactorial analysis of long-term follow-up (more than 5 years) of primary extremity sarcoma. *Arch Surg* 134 (1999) S. 190-194
53. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF, Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 228 (1998) S. 355-365
54. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD, Monoclonal Antibody DOG1.1 Shows Higher Sensitivity Than KIT in the Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors, Including Unusual Subtypes. *Am J Surg Pathol* 33 (2009) S. 437-446
55. Mechttersheimer G, Renner M, Penzel R, Schirmacher P, Pleomorphe High-grade-Sarkome der Weichgewebe. Ist die Subklassifikation zeitgemäß? *Der Pathologe* 32 (2011) S. 47-56
56. Meister P, Das malignefibröse Histiozytom. Undifferenziertes pleomorphes Sarkom oder pleomorphes Fibrosarkom? *Der Pathologe* 26 (2005) S. 127-133
57. Melcher I, Schaser KD, Weichgewebetumoren der Extremitäten, Operative Verfahren, Kapitel 8, S.76-89, In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011
58. Merkelbach-Bruse S, Wardelmann E, Künstlinger H, Büttner R, Schildhaus H-U, Molekulare Methoden in der Sarkomdiagnostik. *Der Pathologe* 32 (2011) S. 24-31
59. Miettinen M, Lasota J, Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 130 (2006) S. 1466-1478
60. Ng V Y, Scharschmidt, T J, Mayerso, J L, Fisher J L, Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. *Anticancer Res* 33 (2013) S. 2597-2604
61. Nomura E, Loka A, Tsukuma H, Incidence of soft tissue sarcoma focusing on gastrointestinal stromal sarcoma in Osaka, Japan, during 1978-2007. *Jpn J Clin Oncol* 43 (2013) S. 841-845
62. Park J O, Qin L X, Prete FP, Antonescu C, Brennan MF, Singer S, Predicting outcome by growth rate of locally recurrent retroperitoneal liposarcoma: the one centimeter per month rule. *Ann Surg* 250 (2009) S. 977-982
63. Peiper M, Matthaei H, Bölke E, Zurakowski D, Orth K, Heinecke A, Knoefel W, Compartmental resection for subfascial extremity soft tissue sarcoma and quality of life in long-term survivors. *Wien Klin Wochenschr* 123 (2011) S. 488-495
64. Penel N, Grosjean J, Robin YM, Vanseymortier L, Clisant S, Adenis A, Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. *Sarcoma* (2008) S.459-486
65. Penzel R, Schirmacher P, Renner M, Mechttersheimer G, Molekularpathologie maligner Weichgewebetumoren Kapitel 3, S.24-35, In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011
66. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M, A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft tissue sarcoma. *Cancer* 113 (2008) S. 573-581
67. Petersen I, Günther B, Nitsche K, Subhi F, Knösel T, Altendorf-Hofmann A, Katenkamp D, Neues aus dem Jenaer Weichteiltumor-Register. *Der Pathologe* 32 (2011) S. 40-46

68. 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* 14 (1996) S.1679-1689
69. Rechl H, Wörtler K, Weirich G, Specht K, Grading R, Weichteilsarkome. *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. Orthopäde* 35 (2006) S. 1269-1278
70. Reichardt P, Aktuelles rund um Imatinib. Aktuelle Therapiekonzepte und zukünftige Entwicklungen bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). *Beilage zu Onkologie* 27 (2004) S. 1-6
71. Reichardt P, Pink D, Mrozek A, Lindner T, Hohenberger P, Gastrointestinale Stromatumore (GIST). *Z Gastroenterol* 42 (2004) S. 327-331
72. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, DeMoss EV, Seipp C, Sindelar WF, Sugarbaker P, Wesley R, The treatment of softtissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 196(1982) S.305-315
73. Sawamura C, Matsumoto S, Shimoji T, Okawa A, Ae K, How long should we follow patients with soft tissue sarcomas? *Clin Orthop Relat Res* 472 (2014) S. 842-848
74. Schimmack S, Büchler MW, Weitz J, Chirurgische Therapie der Weichteilsarkome des Stammes und der Körperhöhlen. *DerChirurg* 80 (2009) S. 202-208
75. Schlag PM, Hartmann JT, Retroperitoneale Weichgewebetumoren, Kapitel 10, S.108-111, In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011
76. Schwan A, Rückert J, Schlag PM, Fernmetastasen in Lunge und Leber, Kapitel 13, S. 154-167, In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011
77. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF, Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg.* 238 (2003) S. 358-371
78. Stark A, Hugo H-H, Buhl R, Mehdorn HM, Tumoren peripherer Nerven. *DtschÄrztebl* 99 (2002) S. 928–933
79. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, Casali PG, Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 49 (2013) S. 684-695
80. Stroszczyński C, Kittner T, Radiologische Diagnostik, Kapitel 5, S.46-52, In: Schlag PM, Hartmann JT, Budach V, Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag 2011
81. Taeger G, Ruchholtz S, Schütte J, Nast-Kolb D, Diagnostik und Therapiestrategie bei Weichteilsarkomen. *Unfallchirurg* 107 (2004) S. 601-618
82. Tseng W, Martinez SR, Tamurian RM, Borys D, Canter RJ, Histologic type predicts survival in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Res* 172 (2012) S. 123-130
83. Tunn P-U, Gebauer B, Fritzmann J, Hünerbein M, Schlag PM, Weichteilsarkome. Aktuelle multimodale Diagnostik als Basis einer differenzierten operativen Therapie. *DerChirurg* 75 (2004) S. 1165-1173

84. Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P, Mentzel T, Garbe C, Breuninger H, Dermatofibrosarcoma protuberans: Short German guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges* 6 (2008) S. 17-18
85. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Büttner R, Hohenberger P, Reichardt P, Schildhaus H-U, Relevanz molekularpathologischer Befunde für die Diagnose, Prognose und Therapie von gastrointestinalen Stromatumoren. *onkopipeline1* (2008) S. 3-7
86. Weiss SW, Rao VK, Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 16 (1992) S.1051-1058
87. West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, Zhu S, Ball CA, Nielsen TO, Patel R, Goldblum JR, Brown PO, Heinrich MC, Rijn M, The Novel Marker, DOG1, Is Expressed Ubiquitously in Gastrointestinal Stromal Tumors Irrespective of KIT or PDGFRA Mutation Status. *Am J Pathol* 165 (2004) S.107-113
88. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, Blackstein M, Kandel RA, Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 61 (2005) S.1439-1445
89. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, Leahy M, Van Coevorden F, Verweij J, Hogendoorn PC, Ouali M, Marreaud S, Bramwell VH, Hohenberger P, Adjuvant chemotherapy with doxorubicine, ifosfamide and lenograstim for resected soft tissue sarcoma (EORTC 62931), a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 31 (2012) S. 1045-1054.
90. Wong S, Brennan MF, Therapeutisches Management intraabdomineller und retroperitonealer Weichgewebssarkome. *Der Chirurg* 75 (2004) S. 1174-1181
91. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA, Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16(1998) S.197-203
92. Youssef E, Fontanesi J, Mott M, Kraut M, Lucas D, Mekhael H, Ben-Josef E, Long-term outcome of combined modality therapy in retroperitoneal and deep-trunk soft-tissue sarcoma: analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 54 (2002) S. 514-519
93. Zhao Z, Yu S, Xu L, Zhang X, Ye Z, Analysis of surgical treatment of soft tissue sarcomas of the adductor compartment. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*35 (2013) S. 231-233
94. [Autorenkollektiv ohne namentliche Angaben], Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 350 (1997) S. 1647-1654
95. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adult-soft-tissue-sarcoma/HealthProfessional/page1/AllPages>, Zugriff: 14.05.2012

8. Abbildungsnachweise

96. Abb.1: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/fm/s002_a.jpg
97. Abb.2: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/fm/s002_a.jpg
98. Abb.3: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/fe/s004_b.jpg,
99. Abb.4: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/fe/s003_b.jpg
100. Abb.5: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/fe/s004_c.jpg
101. Abb.6: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/fe/s004_d.jpg
102. Abb.7: <http://www.w525k8xoj.homepage.t-online.de/sarkome/assets/images/Bild16.jpeg>
103. Abb.8: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/patho/pub/data/mu/s011_c.jpg
104. Abb.9: <http://chilearning.charite.de/typo3temp/pics/5b267b07a3.jpg>
105. Abb.10: <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getthu-img.cfm?id=999>
106. Abb.11: <http://radiographics.rsna.org/content/25/2/455/F1.medium.gif>
107. Abb.12: http://www.pathologypics.com/Uploads/Mid/MID_papalas%20-26.jpg
108. Abb.13: <http://www.w525k8xoj.homepage.t-online.de/sarkome/assets/images/Bild17.jpeg>
109. Abb.14: <http://www.sarkome.de>
110. Abb.15: <http://latina-press.com/media/2010/09/tumor3.jpg>
111. Abb.16: <http://www.sarkome.de/faelle/chiko004.jpg>

Zugriff jeweils am 26.04.2013

9. Anhang

Tabelle 9.1:

Histologie: Einteilung der Weichteiltumoren nach WHO 2002 mit Beschränkung auf intermediäre und maligne Formen [3]:

1. Adipocytic Tumours

- **Intermediate (locally aggressive)**
Atypical lipomatous tumour / well differentiated liposarcoma
- **Malignant**
Dedifferentiated liposarcoma
Myxoid liposarcoma
Round cell liposarcoma
Pleomorphic liposarcoma
Mixed-type liposarcoma
Liposarcoma, not otherwise specified

2. Fibroblastic / Myofibroblastic Tumours

- **Intermediate (locally aggressive)**
Superficial fibromatoses
Desmoid type fibromatoses
Lipofibromatosis
- **Intermediate (rarely metastasizing)**
Solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma
(incl. Lipomatous haemangiopericytoma)
Inflammatory myofibroblastic tumour
Low grade myofibroblastic sarcoma
Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma
Infantile fibrosarcoma
- **Malignant**
Adult fibrosarcoma
Myxofibrosarcoma
Low grade fibromyxoid sarcoma
Hyalinizing spindle cell tumour
Sclerosing epitheloid fibrosarcoma

3. So-called Fibrohistiocytic Tumours

- **Intermediate (rarely metastasizing)**
Plexiform fibrohistiocytic tumour
Giant cell tumour of soft tissue
- **Malignant**
Pleomorphic "MFH"/Undifferentiated pleomorphic sarcoma
Giant cell "MFH"/Undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells
Inflammatory „MFH"/Undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation

4. Smooth Muscle Tumours

- **Malignant**
Leiomyosarcoma

5. Pericytic (Perivascular) Tumours

- **Malignant**
Malignant Glomustumour

6. Skeletal Muscle Tumours

- **Malignant**
Embryonal rhabdomyosarcoma (incl. spindle cell, botryoid, anaplastic)
Alveolar rhabdomyosarcoma
Pleomorphic rhabdomyosarcoma

7. Vascular Tumours

- **Intermediate (locally aggressive)**
Kaposiform haemangioendothelioma
- **Intermediate (rarely metastasizing)**
Retiform haemangioendothelioma
Papillary intralymphatic angioendothelioma
Composite Hemangioendothelioma
Kaposi Sarcoma
- **Malignant**
Epithelioid haemangioendothelioma
Angiosarcoma of the soft tissue

8. Tumours of the peripheral Nerves

- **Malignant**
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)

9. Chondro-osseous Tumours

- **Malignant**
Mesenchymal chondrosarcoma
Extraskeletal osteosarcoma

10. Tumours of uncertain Differentiation

- **Intermediate (rarely metastasizing)**
Angiomatoid fibrous histiocytoma
Ossifying fibromyxoid tumours
Mixed tumour
Myoepithelioma
Parachordoma
- **Malignant**
Synovial sarcoma
Epithelioid sarcoma
Alveolar soft part sarcoma
Clear cell sarcoma of soft tissue
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
PNET
Extraskeletal Ewing tumour
Desmoplastic small round cell tumour
Extrarenal rhabdoid tumour
Malignant mesenchymoma
Intimal sarcoma

Tabelle 9.2: Stadieneinteilung TNMG (AJCC)

| | | | | |
|---------------------|---------|---------|----|---------|
| Stadium IA | T1a | N0 | M0 | G1, Gx |
| | T1b | N0 | M0 | G1, Gx |
| Stadium IB | T2a | N0 | M0 | G1, Gx |
| | T2b | N0 | M0 | G1, Gx |
| Stadium II A | T1a | N0 | M0 | G2, G3 |
| | T1b | N0 | M0 | G2, G3 |
| Stadium II B | T2a | N0 | M0 | G2 |
| | T2b | N0 | M0 | G2 |
| Stadium III | T2a | N0 | M0 | G3 |
| | T2b | N0 | M0 | G3 |
| | Jedes T | N1 | M0 | Jedes G |
| Stadium IV | Jedes T | Jedes N | M1 | Jedes G |

Tabelle 9.2: AJCC-Stadieneinteilung maligner Weichgewebstumoren (modifiziert nach Edge) [22]

Tabelle 9.3: FNCLCC Grading-System

| Gradingparameter | Punkte |
|--|---------------|
| Tumordifferenzierung | |
| Ausgeprägte Ähnlichkeit mit ausdifferenziertem Ursprungsgewebe (z.B. hochdifferenziertes Liposarkom) | 1 |
| Histologische Einordnung eindeutig (z.B. myxoides Liposarkom) | 2 |
| Undifferenzierte Sarkome oder unsicherer histologischer Typ | 3 |
| Anzahl der Mitosen | |
| 0-9/10 High-Power Fields (HPF) | 1 |
| 10-19/10 HPF | 2 |
| ≥ 20/ 10 HPF | 3 |
| Tumornekrose | |
| keine Nekrose | 0 |
| weniger als 50% Tumornekrose | 1 |
| mehr als 50% Tumornekrose | 2 |

Tab 9.3: FNCLCC Grading-System: Definition der Gradingparameter

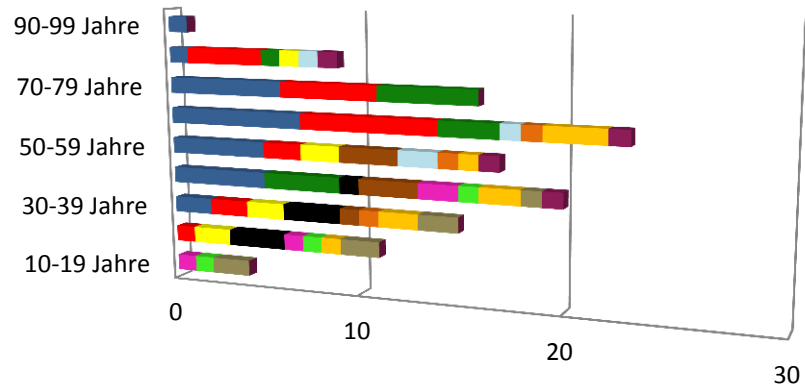
(modifiziert nach Coindre) [17]

Tabelle 9.4: Punkte zur Tumordifferenzierung im FNCLCC Grading-System

| 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|-----------------------------------|--|---|
| Hochdifferenziertes Liposarkom | Myxoides Liposarkom | Rundzelliges Liposarkom |
| Hochdifferenziertes Fibrosarkom | Konventionelles Fibrosarkom | Pleomorphes Liposarkom |
| Hochdifferenziertes Leiomyosarkom | Konventionelles Leiomyosarkom | Undifferenziertes Fibrosarkom |
| | Myxofibrosarkom | Undifferenziertes/ pleomorphes/epitheloides Leiomyosarkom |
| | Pleomorphes MFH mit storiformem Muster | Pleomorphes/embryonales/ alveoläres Rhabdomyosarkom |
| | Angiosarkom | Osteosarkom |
| | | PNET |
| | | Synovialsarkom |
| | | Mesenchymales Chondrosarkom |
| | | Klarzellsarkom |
| | | Epitheloides Sarkom |
| | | Riesenzell-MFH |
| | | Inflammatorische MFH |
| | | MFH ohne Wachstumsmuster |

Tabelle 9.4: FNCLCC Grading-System: Tumordifferenzierung nach Histologie
(modifiziert nach Coindre) [17]

Tabelle 9.5: Altersabhängige Histologie



| | 10-19 Jahre | 20-29 Jahre | 30-39 Jahre | 40-49 Jahre | 50-59 Jahre | 60-69 Jahre | 70-79 Jahre | 80-89 Jahre | 90-99 Jahre |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| ■ Liposarkom | 0 | 0 | 2 | 5 | 5 | 7 | 6 | 1 | 1 |
| ■ Leiomysarkom | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 7 | 5 | 4 | 0 |
| ■ MFH/NOS | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 3 | 5 | 1 | 0 |
| ■ MPNST | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| ■ synoviales Sarkom | 0 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ■ GIST | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ■ Osteosarkom | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ■ Fibrosarkom | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| ■ PNET | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ■ Chondrosarkom | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ■ intermediär | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| ■ andere | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ■ unklare Histologie | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |

Tabelle 9.5: absolute Häufigkeiten der unterschiedlichen Histologien in Abhängigkeit vom Alter

Tabelle 9.6: Kompartimentresektion

| Lokalisation | Kompartiment | Anzahl Patienten |
|---------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Oberschenkel | Ventrales Kompartiment | 13 |
| | komplett | 2 |
| | fast komplett | 3 |
| | partiell | 8 |
| | Mediales Kompartiment | 8 |
| | komplett | 1 |
| | fast komplett | 0 |
| | partiell | 7 |
| | Dorsales Kompartiment | 8 |
| | komplett | 1 |
| | fast komplett | 0 |
| | partiell | 7 |
| | M. Sartorius | 7 |
| | komplett | 5 |
| partiell | 2 | |
| Unterschenkel | Ventrales Kompartiment | |
| | partiell | 1 |
| | Laterales Kompartiment | |
| Glutealregion | Glutealkompartiment | 7 |
| | komplett | 0 |
| | partiell | 7 |
| Oberarm | Ventrales Kompartiment | 2 |
| | komplett | 0 |
| | fast komplett | 1 |
| | partiell | 1 |
| | Dorsales Kompartiment | 1 |
| | komplett | 0 |
| | fast komplett | 1 |
| | partiell | 0 |
| Unterarm | Oberflächliche Beugerloge | |
| | partiell | 1 |
| Schulter | Schultergürtel | |
| | partiell | 4 |
| Hüfte | M. iliopsoas | |
| | partiell | 5 |

Tabelle 9.6: Kompartimentresektionen

Abbildung 9.7: Minorkomplikationen im Detail

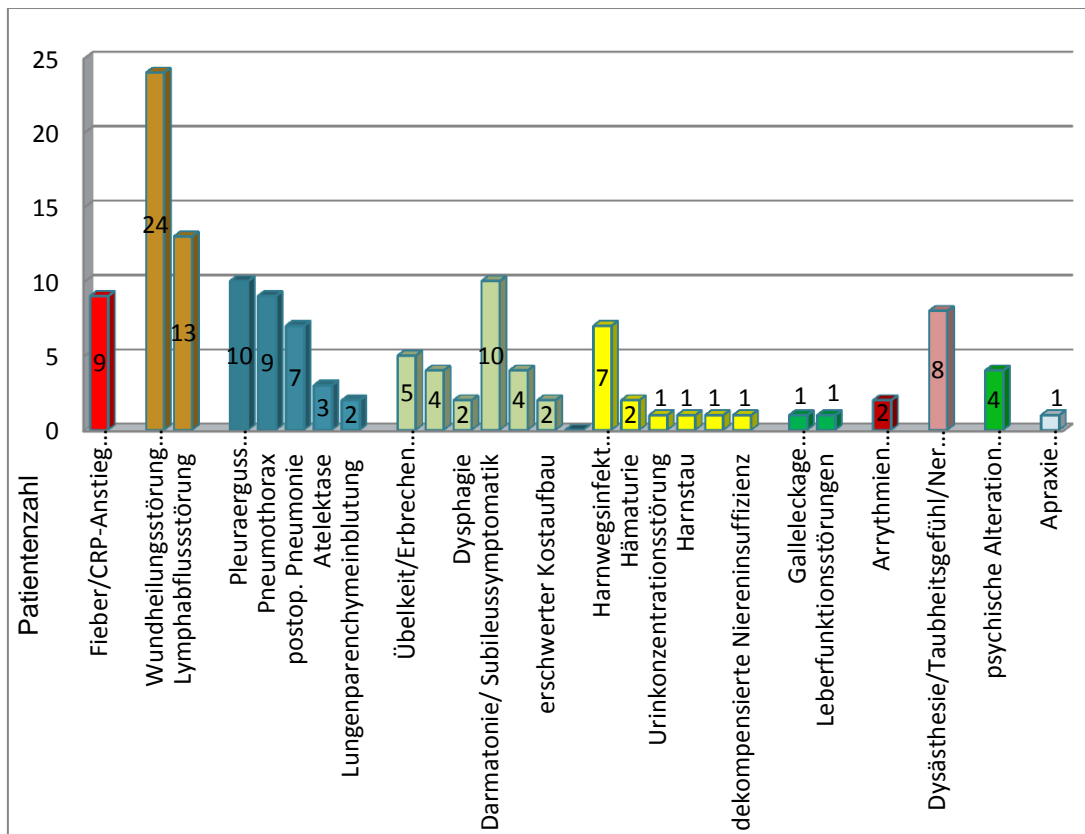


Abb. 9.7: Minorkomplikationen im Detail

Abbildung 9.8: Majorkomplikationen

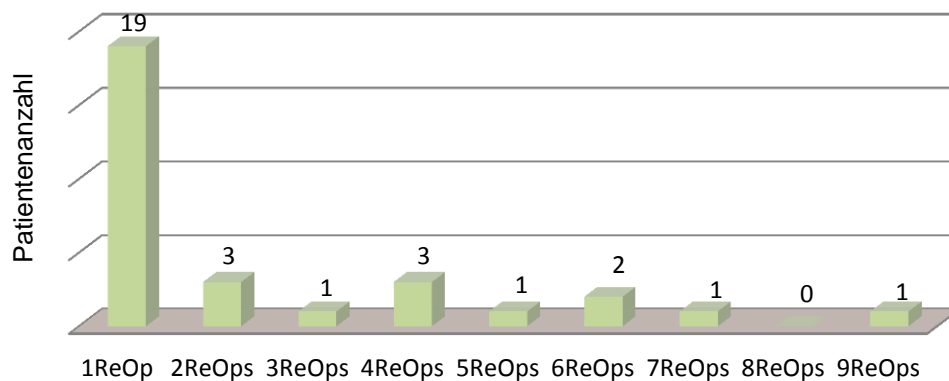


Abb. 9.8: Anzahl der Re-Operationen nach aufgetretenen Majorkomplikationen, n = 31

Tabelle 9.9: Adjuvante Therapie nach Histologie

| | Lipos. | Leiomyo s. | MFH/NOS | MPNST | PNET | Synoviales S. | GIST | Fibros. | Osteos. | Chondros. | Intermediär | Andere | Unklare Histo |
|---|--------------|---------------|-------------|-------------|------------|------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|---------------|
| Patienten | 27 | 21 | 13 | 7 | 3 | 7 | 7 | 4 | 4 | 3 | 9 | 7 | 4 |
| Keine adjuvante Therapie | 15/27 56% | 9/21 43% | 1/13 8% | 3/7 43% | 1/3 33% | 2/7 29% | 1/7 14% | 0/4 0% | 0/4 0% | 2/3 67% | 8/9 89% | 1/7 14% | 1/4 25% |
| Operationen | 52 | 28 | 21 | 10 | 3 | 10 | 13 | 7 | 5 | 3 | 9 | 9 | 4 |
| K. Therapie | 33/52 63% | 14/28 50% | 6/21 29% | 6/10 60% | 1/3 33% | 2/10 20% | 5/13 38% | 1/7 14% | X | 2/3 67% | 8/9 89% | 1/9 11% | 1/4 25% |
| Radiatio | 7/52 13% | 6/28 21% | 7/21 33% | 1/10 10% | X | 1/10 10% | X | 2/7 29% | X | X | 1/9 11% | 2/9 22% | X |
| Chemo | 5/52 10% | 5/28 18% | 4/21 19% | 1/10 10% | X | 4/10 40% | 3/13 23% | 3/7 43% | 1/5 20% | X | X | 2/9 22% | 2/4 50% |
| Radiochemo | 1/52 2% | 2/28 7% | 1/21 9% | 1/10 10% | 1/3 33% | 1/10 10% | X | 1/7 14% | 1/5 20% | X | X | 2/9 22% | 1/4 25% |
| ASI | 2/52 4% | X | 1/21 5% | 1/10 10% | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Hyperthermie | X | X | X | X | X | X | 1/13 8% | X | X | X | X | X | X |
| Kombinationen | 3/52 6% | X | X | X | 1/3 33% | 2/10 20% | X | X | 3/5 60% | X | X | 1/9 11% | X |
| Abgelehnt | 1/52 2% | 1/28 4% | 1/21 5% | X | X | X | X | X | X | X | X | 1/9 11% | X |
| Andere | X | X | X | X | X | X | 4/13 31% | X | X | 1/3 33% | X | X | X |

Tab. 9.9: Adjuvante Therapie nach Histologie

Abb. 9.10 Mortalität in Abhängigkeit von der Histologie

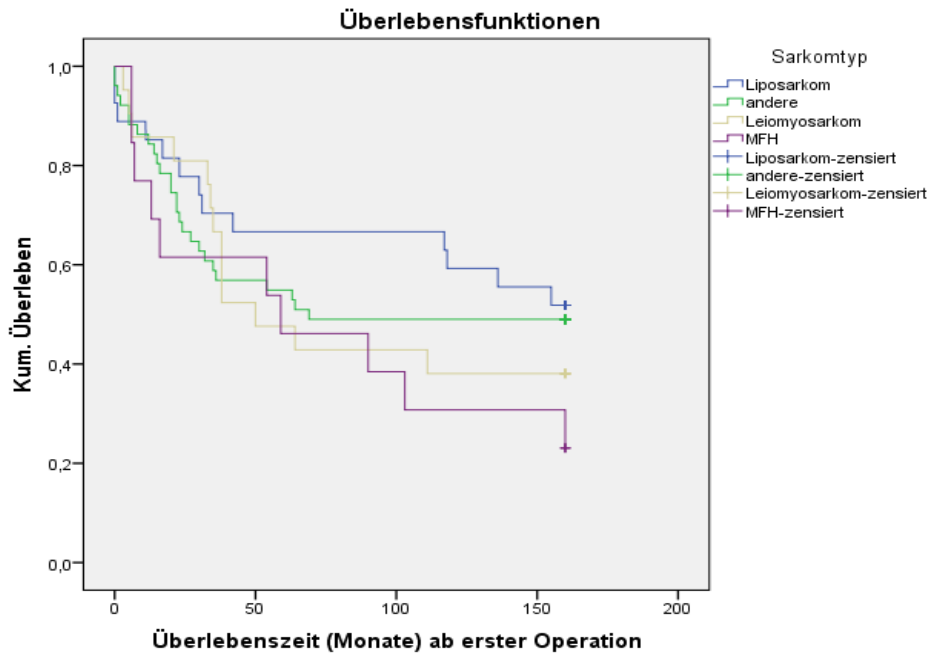


Abb. 9.10: Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Histologie, Mediane ÜZ: MFH= 4,9J, Leiomyosarkom= 4,2J, Andere= 5,8J, Liposarkom= nicht beurteilbar. Keine Signifikanz: $p= 0,422$

Tabelle 9.11: Grading des Liposarkoms

| Histologie | Verstorbene / Gesamtzahl | Anteil |
|-------------------|--------------------------|--------|
| Liposarkom | Insgesamt 13 von 27 | 48% |
| G 1 | 5 von 13 | 39% |
| G 2 | 4 von 6 | 67% |
| G 3 | 4 von 5 | 80% |
| k. Angaben | 0 von 3 | 0% |

Tabelle 9.11: Mortalität nach Liposarkom-Grading

Tabelle 9.12: Grading des Leiomyosarkoms

| Histologie | Verstorbene/Gesamtzahl | Anteil |
|----------------------|------------------------|--------|
| Leiomyosarkom | Insgesamt 13 von 21 | 62% |
| G 1 | 0 von 2 | 0% |
| G 2 | 4 von 5 | 80% |
| G 3 | 8 von 11 | 73% |
| k. Angaben | 1 von 3 | 33% |

Tabelle 9.12: Mortalität nach Leiomyosarkom-Grading

Tabelle 9.13: Grading des MFH

| Histologie | Verstorbene / Gesamtzahl | Anteil |
|------------|--------------------------|--------|
| MFH | Insgesamt 10 von 13 | 77% |
| G 1 | 1 von 1 | 100% |
| G 2 | 1 von 3 | 33% |
| G 3 | 8 von 9 | 89% |
| k. Angaben | 0 von 0 | 0% |

Tab 9.13: Mortalität nach MFH-Grading

Tabelle 9.14: Mortalitätsrate nach Stadieneinteilung

| Stadium | Verstorbene/ Gesamtzahl | Anteil |
|--------------------------------|----------------------------|--------|
| Stadium IA T1 G1 N0 M0 | 0 von 2 | 0% |
| Stadium IB T2 G1 N0 M0 | 3 von 10 | 30% |
| Stadium IIA T1 G3 N0 M0 | 1 von 2 | 50% |
| Stadium IIB T2 N0 M0 G2 | 3 von 7 | 43% |
| Stadium III T2 N0 M0 G3 | 10 von 15 | 67% |
| Stadium III jedes T G N1 M0 | 4 von 5 | 80% |
| Stadium IV jedes T G N M1 | 6 von 7 | 86% |

Tab. 9.14: Mortalität nach Stadium, n = 48

Abb. 9.15: Mortalität in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen

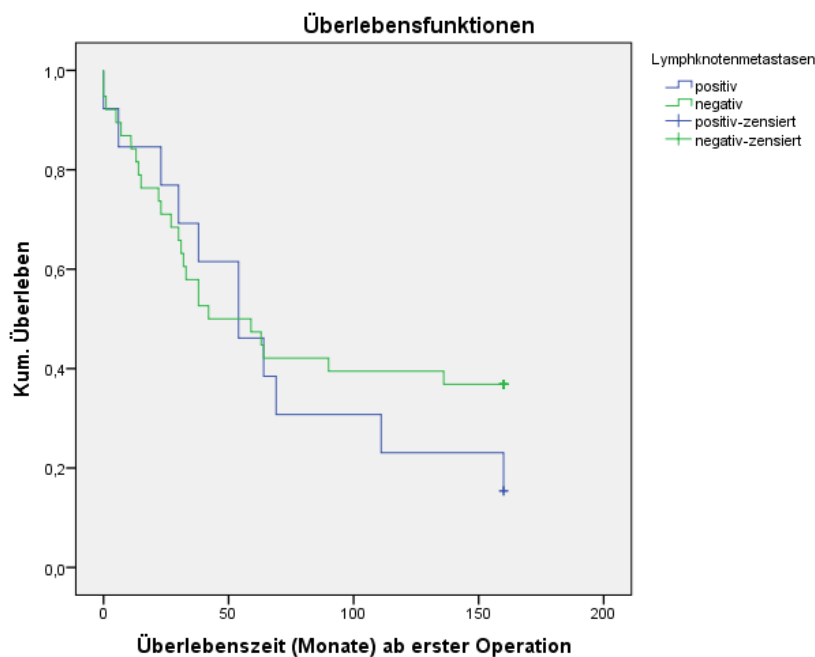


Abb. 9.15: Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen, Mediane ÜZ: N0=3,5J, N1=4,5J. Keine Signifikanz: $p=0,446$

Tabelle 9.16: Mortalität nach Kompartimentresektion

| Kompartiment | Verstorbene/ Gesamtzahl | Anteil |
|---|--------------------------------|---------------|
| Oberschenkel ventrales Kompartiment | 7 von 13 | 54% |
| komplett | 1 von 2 | 50% |
| fast komplett | 3 von 3 | 100% |
| partiell | 3 von 8 | 38% |
| Oberschenkel mediales Kompartiment | 3 von 8 | 38% |
| komplett | 1 von 1 | 100% |
| fast komplett | 0 | |
| partiell | 2 von 7 | 29% |
| Oberschenkel dorsales Kompartiment | 2 von 8 | 25% |
| komplett | 1 von 1 | 100% |
| fast komplett | 0 | |
| partiell | 1 von 7 | 14% |
| M. Sartorius | 4 von 7 | 57% |
| komplett | 2 von 5 | 25% |
| partiell | 2 von 2 | 100% |
| Unterschenkel ventrales Kompartiment | | |
| partiell | 0 von 1 | 0% |
| Unterschenkel laterales Kompartiment | | |
| komplett | 0 von 1 | 0% |
| Glutealkompartiment | | |
| partiell | 4 von 7 | 57% |
| Oberarm ventrales Kompartiment | 1 von 2 | 50% |
| komplett | 0 | |
| fast komplett | 1 von 1 | 100% |
| partiell | 0 von 1 | 0% |
| Oberarm dorsales Kompartiment | 1 von 1 | 100% |
| komplett | 0 | |
| fast komplett | 1 von 1 | 100% |
| partiell | 0 | |
| Unterarm oberflächliche Beugerloge | | |
| partiell | 0 von 1 | 0% |
| Schultergürtel | | |
| partiell | 2 von 4 | 50% |
| M. iliopsoas | | |
| partiell | 4 von 5 | 80% |

Tabelle 9.16: Mortalität in Abhängigkeit von Kompartimentresektionen

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Markus Kleemann herzlich danken für die Überlassung dieses Themas, für die hervorragende Beratung und Hilfestellung bei der Entstehung dieser Arbeit sowie für die Zeit zur Durchsicht und Korrektur.

Außerdem danke ich Frau Claudia Killaitis aus der Abteilung Dokumentation und Statistik der Klinik für Chirurgie sowie Herrn Dr. Friedrich Pahlke für ihre Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Schließlich möchte ich den freundlichen Mitarbeitern aus dem chirurgischen Archiv meinen Dank dafür aussprechen, dass sie mir die Patientenakten zur Verfügung gestellt haben.

11. Lebenslauf

Name: Susanne Yvonne Thiel
Geburtsdatum: 25.07.1980
Geburtsort: Essen, Nordrhein-Westfalen



Schulzeit

1986-1990 Katholische Grundschule St. Agatha, Dorsten
1990-1994 Katholisches Gymnasium St. Ursula, Dorsten
1994-1999 Musisches Gymnasium Essen-Werden, Abitur

Musikstudium

2000-2003 Harfenstudium bei Prof. C. Michel an der Musikhochschule Zürich
2003-2006 Harfenstudium bei Prof. M. Stange an der Musikhochschule Stuttgart,
Abschluss der Künstlerischen Ausbildung (Note: sehr gut)
2006-2007 Harfenstudium bei Alex Bonnet am Conservatorium van Amsterdam

Medizinstudium

2007-2013 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
31.08.2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
2012/2013 Praktisches Jahr: Kantonsspital Luzern (Innere Medizin),
Geriatriezentrum Rotes Kreuz Lübeck (Wahlfach Geriatrie),
Sana Kliniken Lübeck (Chirurgie)
10.12. 2013 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)

Beruf

5/2014-3/2015 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin, St. Josef-Hospital
Gelsenkirchen
Seit 6/2015 Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin, Christophorus-Kliniken
Coesfeld / Dülmen