

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer**

**Das Sarkom der Extremität und des Retroperitoneums:
eine retrospektive Analyse**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sabine Gerstner

aus Würzburg

Würzburg, September 2009

Referent : Prof. Dr. med. D. Meyer

Koreferent : Prof. Dr. med. H. Einsele

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung :

13. Juli 2010

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	- 1 -
1.1 Definition	- 1 -
1.2 Epidemiologie und Ätiologie	- 1 -
1.3 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad	- 3 -
1.4 Stadieneinteilung nach UICC und prognostische Faktoren	- 5 -
1.5 Tumorbiologie	- 8 -
1.6 Diagnostik	- 9 -
1.6.1 Klinische Aspekte: Beschwerdesymptomatik	- 9 -
1.6.2 Apperative, bildgebende Diagnostik des Primärtumors und lokale Tumorausbreitungsdiagnostik/ Fernmetastasen	- 10 -
1.7 Primäre Therapie	- 11 -
2. Fragestellung	- 12 -
3. Material und Methode	- 13 -
4. Ergebnisse	- 17 -
4.1 Darstellung des Gesamtkollektivs	- 17 -
4.1.1 Ätiologie: vorherige Strahlentherapie	- 17 -
4.1.2 Lokalisation des Primärtumors	- 17 -
4.1.3 Histologische Subtypen	- 18 -
4.1.4 Vergleich der Überlebenskurven unterschieden nach Lokalisation des Primärtumors	- 19 -
4.2 Extremitätensarkome	- 22 -
4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung (Demographische Daten)	- 22 -
4.2.2 Tumorlokalisierung innerhalb der Extremitätengruppe	- 23 -
4.2.3 Beschwerdesymptomatik	- 23 -
4.2.4 Aufnahmezustand	- 24 -
4.2.4.1 Dignitätssicherung bei Patienten mit Aufnahmeanlass zur Tumorabklärung	- 25 -
4.2.4.2 Aufnahmezustand Nachresektion	- 26 -
4.2.5 Primäre Therapie und Resektionsradikalität nach Enneking	- 27 -
4.2.6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC	- 28 -
4.2.6.1 TNM-Klassifikation	- 28 -
4.2.6.2 Stadieneinteilung nach UICC 1997 und 2002	- 29 -
4.2.7 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad	- 30 -
4.2.8 Lokalrezidiv nach R0-Resektion und lokalrezidivfreies Intervall (relapsefree intervall)	- 31 -
4.2.8.1 Auftreten eines Lokalrezidiv in Abhängigkeit zur Resektionsradikalität	- 33 -
4.2.8.2 Vergleich von Aufnahmeanlass Tumorabklärung und Aufnahmeanlass Nachresektion in Bezug auf Lokalrezidiv bei R0-Resektion	- 34 -
4.2.8.3 Lokalrezidiv nach primärer Therapie Vergleich der Gruppen 1 und 2	- 35 -
4.2.8.4 Therapie des ersten Lokalrezidiv und Auftreten weiterer Lokalrezidive	- 38 -
4.2.9 Fernmetastasen nach primärer Therapie	- 39 -
4.2.10 Überleben	- 40 -

4.2.10.1 Überleben nach Stadieneinteilung der UICC 2002	- 42 -
4.2.10.2 Überleben nach primärer Therapie, ein Vergleich der Gruppen 1 und 2	- 43 -
4.3 Retroperitoneale Sarkome	- 45 -
4.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung (Demographische Daten)	- 45 -
4.3.2 Beschwerdesymptomatik	- 46 -
4.3.3 Primäre Therapie und Resektabilität	- 47 -
4.3.4 TNM – Klassifikation, Stadieneinteilung UICC 2002 und maximaler Tumordurchmesser	- 49 -
4.3.4.1 TNM - Klassifikation	- 49 -
4.3.4.2 Stadieneinteilung nach UICC 2002 und 1997	- 50 -
4.3.5 Stadieneinteilung UICC 2002 und Klassifikation nach van Dalen	- 51 -
4.3.6 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad	- 53 -
4.3.7 Lokalrezidivfreies Intervall (relapsefree intervall) und Therapie des ersten lokalen Rezidiv	- 54 -
4.3.8 Fernmetastasen nach Primärtherapie	- 56 -
4.3.9 Überleben	- 58 -
4.3.9.1 Vergleich der histologischen Klassifikationen in Bezug auf das Überleben	- 60 -
4.3.9.2 Vergleich der Malignitätsgrade in Bezug auf das Überleben	- 61 -
4.3.9.3 Vergleich der Stadieneinteilungen in Bezug auf das Überleben	- 63 -
4.3.9.4 Vergleich der Resektionsradikalitäten in Bezug auf das Überleben	- 65 -
5. Diskussion	- 67 -
5.1 Gesamtkollektiv	- 67 -
5.1.1 Ätiologie	- 67 -
5.1.2 Lokalisation des Primärtumors	- 69 -
5.1.3 Histologische Klassifikation	- 70 -
5.1.4 Vergleich der Tumorlokalisationen in Bezug auf das Überleben	- 72 -
5.2 Extremitätensarkome	- 74 -
5.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	- 74 -
5.2.2 Tumorlokalisation innerhalb der Extremitätengruppe	- 74 -
5.2.3 Beschwerdesymptomatik	- 75 -
5.2.4 Aufnahmezustand	- 76 -
5.2.4.1 Dignitätssicherung bei Patienten mit Aufnahmeanlass zur Tumorabklärung	- 76 -
5.2.4.2 Aufnahmezustand Nachresektion	- 78 -
5.2.5 Primäre Therapie	- 79 -
5.2.6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC	- 87 -
5.2.6.1 TNM - Klassifikation	- 87 -
5.2.6.2 Stadieneinteilung nach UICC 1997 und 2002	- 87 -
5.2.7 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad	- 89 -
5.2.8 Lokalrezidiv nach R0-Resektion und lokalrezidivfreies Intervall	- 90 -
5.2.8.1 Auftreten eines lokalen Rezidivs in Abhängigkeit zur Resektionsradikalität	- 90 -
5.2.8.2 Vergleich von Aufnahmeanlass Tumorabklärung und Aufnahmeanlass Nachresektion in Bezug auf Lokalrezidiv bei R0-Resektion	- 91 -
5.2.8.3 Lokalrezidiv nach primärer Therapie ein Vergleich der Gruppen 1 und 2	- 93 -
5.2.8.4 Therapie des ersten lokalen Rezidiv und Auftreten weiterer Lokalrezidive	- 94 -
5.2.9 Fernmetastasen nach primärer Therapie	- 95 -
5.2.10 Überleben	- 95 -
5.2.10.1 Überleben nach Stadieneinteilung der UICC 2002	- 97 -
5.2.10.2 Überleben nach primärer Therapie Vergleich der Gruppen 1 und 2	- 97 -
5.3 Retroperitoneale Sarkome	- 99 -
5.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	- 99 -
5.3.2 Beschwerdesymptomatik	- 99 -
5.3.3 Primäre Therapie und Resektabilität	- 100 -

5.3.4 TNM – Klassifikation, Stadieneinteilung nach UICC und maximaler Tumordurchmesser _____	- 104 -
5.3.4.1 TNM-Klassifikation _____	- 104 -
5.3.4.2 Stadieneinteilung nach UICC 2002 und 1997 _____	- 105 -
5.3.5 Stadieneinteilung UICC 2002 und Klassifikation nach van Dalen _____	- 106 -
5.3.6 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad _____	- 108 -
5.3.7 Lokalrezidivfreies Intervall (relapsefree intervall) und Therapie des ersten lokalen Rezidiv _____	- 109 -
5.3.8 Fernmetastasen nach Primärtherapie _____	- 111 -
5.3.9 Überleben _____	- 111 -
5.3.9.1 Vergleich der histologischen Klassifikation in Bezug auf das Überleben _____	- 113 -
5.3.9.2 Vergleich der Malignitätsgrade in Bezug auf das Überleben _____	- 114 -
5.3.9.3 Vergleich der Stadieneinteilungen in Bezug auf das Überleben _____	- 114 -
5.3.9.4 Vergleich der Resektionsradikalitäten in Bezug auf das Überleben _____	- 116 -
6. Zusammenfassung _____	- 118 -
7. Literatur, Abbildungsverzeichnis _____	- 121 -
8. Anhang _____	- 138 -

1. Einleitung

1.1 Definition

Der Begriff Weichteilsarkome umfasst alle malignen, nicht-epithelialen, extraskelettalen Tumoren des retikuloendothelialen Systems, der Glia und des Stützgewebes der Eingeweide, sowie spezifischer Organe. Das neuroektodermale Gewebe des peripheren und autonomen Nervensystems ist dabei mit eingeschlossen [1].

Sie sind somit Tumoren mit einer mesenchymalen Differenzierung und kommen hauptsächlich im Binde- und Stützgewebe sowie in der Muskulatur vor, d.h. in den Abkömmlingen des pluripotenten Mesenchyms des Embryos [2].

Die malignen mesenchymalen Tumoren werden bis auf wenige Ausnahmen (z. B. malignes Mesotheliom) als Sarkom bezeichnet. Bis auf Chondro- und Osteosarkome, sind Sarkome oft weich und von fischfleischartigen Aussehen (griechisch: sarx = Fleisch). Daher auch der griechische Name „sarkoma“, was fleischartige Wucherung bedeutet. 200 nach Christus beschrieb Galen (AD 129-199) in seinen Abhandlungen diese „sarkoma“ bereits als krebsartig und warnte vor chirurgischer Intervention, aufgrund häufiger Wiederkehr der Tumoren [3].

Die Einteilung erfolgt in Analogie zu den gutartigen Varianten, wobei das Präfix die zelluläre Differenzierung der Tumorzellen angibt [2]. Heute ist, entsprechend dem englischen Terminus „soft tissue sarcoma“ (STS) auch der Begriff „Weichgewebssarkom“ gebräuchlich.

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Weichteilsarkome sind eine relativ seltene Gruppe von Tumoren, die nur etwa 1% aller Malignome des Erwachsenenalters und 15% des Kindesalters ausmachen [4;5].

Die Inzidenz dieser bösartigen Erkrankung liegt bei nur 1,5 bis 2 Krankheitsfällen pro 100.000 Einwohner jährlich. Die Mortalitätsrate wird auf 30% bis 50% geschätzt [6-8].

Die relative Häufigkeit und Ansprechraten der verschiedenen Subtypen unterscheiden sich in Abhängigkeit des Patientenalters. So sprechen zum Beispiel die Sarkome des Kindesalters insbesondere Rhabdomyosarkome viel häufiger auf Chemotherapie an, als die des Erwachsenenalters [9]. Weichteilsarkome können grundsätzlich in allen Körperregionen entstehen, jedoch entwickeln sie sich bei Erwachsenen am häufigsten, d.h. in ungefähr 50% der Fälle an den Extremitäten [6;10;11]. Hierbei gilt der ventrale Oberschenkel als Region der höchsten Sarkominzidenz [12].

Des Weiteren kann der Tumor im Kopf- bzw. Halsbereich, am Körperstamm, mediastinal oder retroperitoneal bzw. intraabdominal lokalisiert sein.

Für die Mehrheit aller Patienten mit Weichteilsarkomen bleibt die Ätiologie des malignen Weichgewebstumors unbekannt. Eine Ursache scheint in wenigen Fällen erkennbar. In der Literatur werden unterschiedliche prädisponierende Faktoren beschrieben:

1. Genetische Syndrome, wie die Neurofibromatose Typ I. Hier liegt das Lebenszeitrisiko einen malignen Nervenscheidentumor zu entwickeln bei 10% [13]. Bei Keimbahnmutationen des p53-Tumorsuppressorgens im Rahmen des Li-Fraumeni-Syndrom wurde über das Auftreten von Sarkomen berichtet [14;15].
2. Ionisierende Strahlen (sog. Strahlensarkome im vorbestrahltem Gebiet) und Lymphödeme sind als ätiologische Faktoren anerkannt, werden jedoch selten beobachtet [16].
3. Eine Assoziation zwischen Sarkomen und viralen Infektionen, z.B. dem Epstein-Barr Virus bei AIDS, und dem Leiomyosarkom gilt als erwiesen [17]. Bekannt ist ebenfalls ein gehäuftes Vorkommen des Kaposi Sarkoms mit dem Acquired Immunodeficiency Syndrome.

4. Chemikalien wie z. B. alkylierende Substanzen, Polyvinylchlorid und Arsen wurden häufig als Kausalfaktoren angenommen, jedoch sind Daten, die für eine Assoziation bestimmter Substanzen mit der Entstehung von Weichteilsarkomen sprechen, nicht eindeutig [18-20].

Zudem gilt, dass bösartige Weichgewebstumoren de novo entstehen, sich also nicht durch eine maligne Transformation aus gutartigen Weichgewebstumoren entwickeln. Die einzige Ausnahme stellt das Neurofibrom dar, welches insbesondere im Zusammenhang mit einer Neurofibromatose Typ I Recklinghausen zu einem malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) transformieren kann [2].

1.3 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad

Die histologische Klassifikation der Weichgewebstumoren erfolgt nach ihrer zellulären Differenzierung und nicht nach ihrem Herkunftsgewebe [2]. Die aktuelle Klassifikation der Weichteiltumoren wurde Ende 2002 vorgestellt und hat weitgehend Zustimmung gefunden. Die wichtigsten Neuerungen zeigen sich in einer verbesserten begrifflichen Abgrenzung bezüglich des biologischen Verhaltens, sowie einer grundlegend veränderten Beurteilung der fibrohistozytären und perivaskulären Tumoren, der Einführung zahlreicher, erst im vergangenen Jahrzehnt identifizierter Entitäten und einer Ausweitung der Kategorie „unklassifizierte Differenzierung“ [21].

Es werden ca. 50 verschiedene Weichgewebstumoren unterschieden. Eine annähernd komplette Auflistung der vielfältigen histologischen Subtypen findet sich im Kapitel 8. Anhang.

Tabelle 1 zeigt eine vereinfachte Übersicht:

Tabelle 1: Typisierung der Weichgewebstumoren (nach WHO, 2002) [22].

Lipomatöse Tumoren	z. B. Liposarkom
Fibroblastäre/myofibroblastäre Tumoren	z. B. Fibrosarkom, Myxofibrosarkom
So genannte fibrohistiozytäre Tumoren	z. B. malignes fibröses Histiocytom
Glattmuskuläre Tumoren	z. B. Leiomyosarkom
Skelettal muskuläre Tumoren	z. B. Rhabdomyosarkom
Vaskuläre Tumoren	z. B. Angiosarkom, Hämangioendotheliom („intermediäre Malignität“)
Extraskelettale Ewing-Sarkome/PNET	
Extraskelettale chondroosäre Tumoren	z. B. extraskelettales Osteosarkom
Perivaskuläre Tumoren (selten!)	z.B. maligner Glomustumor, malignes Myoperizytom, malignes Hämangioperizytom
Tumoren unklarer Differenzierung	z. B. synoviales Sarkom, malignes Mesenchymom, Klarzellsarkom
Neurale Tumoren	z. B. MPNST

In der Vergangenheit hatte sich in multivarianten Analysen gezeigt, dass die Aussagekraft des Malignitätsgrades bezüglich des weiteren Verlaufes der Erkrankung größer ist als die der alleinigen histologischen Diagnose, da die Mehrheit der Weichgewebssarkome mit identischem Malignitätsgrad trotz der großen phänotypischen Variationsbreite meist vergleichbare prognostische Eigenschaften aufweist [4].

Zur Bestimmung des histopathologischen Malignitätsgrades werden verschiedene Beurteilungskriterien und Einteilungen verwendet. Diese beruhen vorrangig auf Parametern wie Zellularität, zellulärem Pleomorphismus, Mitoserate und Nekrosengrad [23].

Die Auswertung dieser Parameter führt letztendlich zur Einstufung in einen der in Tabelle 2 aufgeführten histopathologischen Malignitätsgrade:

Tabelle 2: Histologisches Grading von Weichteilsarkomen (nach UICC, 2002) [22]

Gx: Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1: gut differenziert
G2: mäßig differenziert
G3: schlecht differenziert
G4: undifferenziert

Das Drei-Stufen-Graduierungssystem der French Federation of Cancer Centers hat sich in den letzten Jahren als das Fähigkeitste erwiesen und findet so weit verbreitet Anwendung [23;24]. Ausschlaggebend sind hier der Grad der Zelldifferenzierung, Ausmaß der Tumornekrose und Anzahl der Mitosen. Vier-Stufen-Graduierungssysteme kommen ebenso zum Einsatz [25].

Die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) empfiehlt neuerlich die Unterscheidung von lediglich zwei Malignitätsgraden [22], die in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Tabelle 3: Umsetzungstabelle für Drei- und Vierstufensysteme in das Zweistufen-Graduierungssystem [22].

2-Grad-System	3-Grad-System	4-Grad-System
Low-Grade	Grad 1	Grad 1
		Grad 2
High-Grade	Grad 2	Grad 3
	Grad 3	Grad 4

1.4 Stadieneinteilung nach UICC und prognostische Faktoren

Zur morphologischen Diagnostik gehört auch die Klassifikation des Tumors nach dem TNM-System. Die T-Kategorie wird nach der Größe (kleiner oder größer 5

cm Durchmesser – T1 oder T2) und dem Sitz (oberhalb oder unterhalb der oberflächlichen Faszie gelegen – T1a/T2a oder T1b/T2b) bestimmt. Ein oberflächlicher Tumor ist vollständig oberhalb der Faszie lokalisiert und infiltriert diese nicht.

Ein tiefer Tumor ist entweder ausschließlich unterhalb der Faszie lokalisiert oder oberhalb der Faszie und infiltriert diese. Retroperitoneale, mediastinale und Weichteilsarkome des Beckens werden als tiefe Tumoren klassifiziert.

Die N- und M-Kategorien reflektieren das Vorhandensein (N1, M1) oder Fehlen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (N0, M0).

Aus der Kombination von Malignitätsgrad und TNM-Klassifikation ergibt sich die Stadieneinteilung der malignen Weichgewebstumoren.

1997 wurde in der UICC–Stadieneinteilung der STS erstmals die Unterscheidung oberflächlich und tief gelegener Tumor als zusätzlichen Prognosefaktor berücksichtigt (Tabelle 4a). Die Bedeutung wird durch die fernmetastasenfreie 5- bzw. 12- Jahres-Überlebensraten verdeutlicht. Gaynor et al. beschrieben 1992 in einer retrospektiven Analyse mit Extremitäten-Weichteilsarkomen eine metastasenfreie 12-Jahresüberlebensrate von ca. 25% bzw. ca. 65% für Patienten mit tiefen bzw. oberflächlichen Tumorsitz eines G3/G4-Tumors, größer 5 cm [26].

Tabelle 4a: Stadieneinteilung nach UICC 1997

Stadieneinteilung (nach UICC 1997):			
Stadium IA	G1,2 T1a N0 M0 G1,2 T1b N0 M0	Stadium IIC	G3,4 T2a N0 M0
Stadium IB	G1,2 T2a N0 M0	Stadium III	G3,4 T2b N0 M0
Stadium IIA	G1,2 T2b N0 M0	Stadium IV	jedes G, jedes T, N1 M0 jedes G, jedes T, jedes N M1
Stadium IIB	G3,4 T1a N0 M0 G3,4 T1b N0 M0		

Die seit 2002 definierte Stadieneinteilung ist folgende (Tabelle 4b):

Tabelle 4b: Stadieneinteilung nach UICC 2002

Stadieneinteilung (nach UICC 2002):					
Stadium IA	low grade T1a	N0 M0	Stadium IIB	high grade T2a	N0 M0
	low grade T1b	N0 M0			
			Stadium III	high grade T2b	N0 M0
Stadium IB	low grade T2a	N0 M0			
	low grade T2b	N0 M0	Stadium IV	jedes Grading, jedes T, N1 M0 jedes G, jedes T, jedes N M1	
Stadium IIA	high grade T1a	N0 M0			
	high grade T1b	N0 M0			

Im Vergleich zur UICC -Stadieneinteilung von 1997 mit sieben verschiedenen Stadien umfasst die Einteilung aus dem Jahre 2002 sechs Stadien. 1997 hatte man große low grade Tumore nach tiefem oder oberflächlichem Sitz in unterschiedliche Gruppen eingeteilt, damals Stadien IB und IIA. Diese werden in der Einteilung von 2002 zur Gruppe IB zusammengefasst.

Sinnvoll erscheint dies, da große oberflächliche Läsionen äußerst selten sind, wie in einer retrospektiven Studie von Pisters et al. mit 1041 Extremitätensarkomen bestätigt wird [27].

Somit umfasst Stadium I (A und B) alle niedrig malignen Tumoren. Die Stadien II (A und B) und III erlauben eine differenzierte Betrachtung der hochgradig malignen Tumoren nach Größe und Sitz des Tumors zur oberflächlichen Faszie.

Die Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ist eine Kombination der für das Überleben entscheidenden Faktoren bei nichtmetastasierten Extremitätensarkomen: Malignitätsgrad, Sitz (tief oder oberflächlich) und Größe des Tumors. Große Untersuchungsreihen haben gezeigt, dass Malignitätsgrad und Größe von ähnlicher prognostischer Bedeutung sind [27;28]. Des Weiteren werden die Fünf-Jahres-Überlebensraten von histologischem Typ und Lokalisation beeinflusst [29].

Der Gebrauch der konventionellen Stadieneinteilung für retroperitoneale Sarkome ist prognostisch wenig zuverlässig.

Eine neues klinisches Klassifikationssystem präsentierte van Dalen et al. im Jahre 2004 [30], basierend auf Malignitätsgrad, Resektionsradikalität und An- bzw. Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen bzw. Fernmetastasen (Tabelle 4c).

Tabelle 4c: Neues postoperatives Klassifikationsschema nach van Dalen

<u>Neue Klassifikation nach van Dalen :</u>	
Stadium I	low grade, N0/M0, R0 + R1
Stadium II	high grade, N0/M0, R0 + R1
Stadium III	jedes Grading, N0/M0, R2
Stadium IV	jedes Grading, jedes R, N1/M1

1.5 Tumorbiologie

Bezeichnend für alle Sarkome ist ihr zunächst lokal verdrängendes Wachstum. Dies führt zur Begrenzung durch eine reaktive Randzone. Diese besteht aus Entzündungszellen, reichlich Tumorzellen, Ödem und komprimiertem fibrotischem Gewebe, das wie eine Pseudokapsel imponieren kann.

Ein weiteres Charakteristikum besteht in der ausgeprägten Neigung zu Rezidiven [31-33] und zum Ausbilden so genannter „Skip lesions“, Satellitenknoten, die in bis zu 5 cm Abstand vom Tumor ohne makroskopisch erkennbare Tumorkontinuität und ohne offensichtlichen Lymphgefäßbezug auftreten können. Dieser Entwicklung liegt nach Simon und Enneking [34] die Neigung der Tumoren zugrunde, die bindegewebige Pseudokapsel in mikroskopisch kleinen Arealen zu durchbrechen und in zarten Ausläufern in die Umgebung zu wachsen.

Dieses Wachstum erfolgt stets in Längsorientierung der begleitenden Hüllstrukturen, aber nicht quer zu diesen. Dies führt bei unzureichender Radikalität der chirurgischen Resektion zu der bei Sarkomen typischen hohen Rate lokaler Rezidive.

Lymphknotenmetastasen sind sehr selten. Sie treten in weniger als 3% aller Weichgewebssarkome im Erwachsenenalter auf [35].

Fernmetastasen stellen oftmals die zum Tode führende Endstrecke des Tumorleidens dar. Unter den visceralen Metastasen spielen diejenigen der Lunge die dominierende Rolle. Diese Metastasen treten vorwiegend bei Extremitätensarkomen auf, während die visceralen und retroperitonealen Tumoren durch Lebermetastasen gekennzeichnet sind [11;33;36].

1.6 Diagnostik

1.6.1 Klinische Aspekte: Beschwerdesymptomatik

Für alle Patienten ist eine ausführliche Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung erforderlich. Selbstverständlich gelten die bekannten Malignitätskriterien wie lokale Fixiertheit, Schmerz, schnelles Wachstum etc.

Aufgrund ihrer Lokalisation in meist expandierbarem Weichteilgewebe, ihrer Ausbreitung entlang präformierter Strukturen (Muskeln, Faszien, Nerven-Gefäßbündel) sowie ihrer geringen Inzidenz werden Weichteilsarkome oft erst spät diagnostiziert.

Dies betrifft vorrangig Sarkome mit intraabdomineller und retroperitonealer Tumorlokalisierung. Da diese Tumoren lange Zeit ohne größere Beeinträchtigung von Organen wachsen können und allenfalls eine unspezifische, als vertebragen gedeutete Schmerzsymptomatik oder unspezifische abdominale und

gastrointestinale Symptome hervorrufen [37;38], liegen nicht selten bis zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sehr große Neoplasien vor [39;40].

1.6.2 Apperative, bildgebende Diagnostik des Primärtumors und lokale Tumorausbreitungsdiagnostik/ Fernmetastasen

Die Sonographie lässt insbesondere bei oberflächlich lokalisierten Tumoren genaue Angaben zur Größe, zur Lokalisation, zur Konsistenz, zur Beziehung zu den Nachbarstrukturen und über ein möglicherweise infiltratives Tumorwachstum zu. Sie ist zudem von großer Nützlichkeit in der Nachsorge von Patienten mit Extremitätensarkomen bei der Fragestellung eines Rezidivs nach operativer Behandlung [41].

Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) wird derzeit als die Methode der Wahl angesehen [42-44]. Durch die Darstellung des Tumors in verschiedenen Ebenen und in unterschiedlichen Gewichtungen (T1/T2) ist in der Regel eine exakte anatomische Zuordnung möglich. Zudem vermittelt es die genauesten präoperativen Erkenntnisse über die Infiltration von Faszien, Gefäßen, Nerven, Gelenken und anderer Nachbarstrukturen [42]. Somit bietet das MRT derzeit den sichersten Informationsgewinn bei der Beurteilung eines Weichgewebstumors hinsichtlich Größe, Infiltration, Kompartimentzugehörigkeit und ist der Computertomographie (CT) überlegen.

Liegt der Verdacht auf einen malignen Weichgewebstumor vor, so muss je nach Lage und Größe des Tumors entschieden werden, ob eine Exzisions- oder Inzisions-Biopsie erfolgen muss. Diese sollte erst nach abgeschlossener bildgebender Diagnostik der Primärtumorregion erfolgen.

Sobald Diagnose und der Malignitätsgrad des Tumors bekannt sind, kann die Untersuchung der Regionen für eine potentielle Metastasierung erfolgen. Für G3-G4-Tumoren der Extremitäten ist die Lunge das am häufigsten von einer

Metastasierung betroffene Organ [36;45], für viscerale Tumoren ist dies die Leber [46]. Patienten mit visceralen Tumoren erhalten im Rahmen des initialen Abdomen-CT oder –MRT eine Darstellung der Leber.

Die Computertomographie bleibt derzeit die führende Bildgebung um einen möglichen Übergriff der Erkrankung auf die Lunge zu beurteilen [47].

Mit der Kernspintomographie ist es zurzeit nicht möglich pulmonale Metastasen zu identifizieren. Auch befallene Lymphknoten, die außerhalb des Untersuchungsfensters liegen, können nicht entdeckt werden.

Die Positronenemissionstomographie (PET) könnte diese Lücke schließen, da es eine Quantifizierung der biologischen Aktivität und ein Staging des gesamten Körpers ermöglicht [48].

1.7 Primäre Therapie

In der Therapie von Weichgewebssarkomen und fehlender Metastasierung hat nach wie vor die chirurgische Resektion die größte Bedeutung [37]. Während bis in die 70er Jahre - ein Sarkom nicht als strahlensensibel galt [49], konnten, vor allem auch mit verbesserten Bestrahlungsmodalitäten, erhebliche Erfolge der Bestrahlungsbehandlung erzielt werden. Noch viel seltener gibt es eine Indikation zur primären Chemotherapie. Hier werden Ansprechraten mit den Substanzen Doxorubicin und Ifosfamid von ca. 20 – 30 % berichtet [50-52].

2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der im Zeitraum von 1989 – 2003 an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg behandelten Patienten mit Extremitätensarkomen sowie retroperitonealen und intraperitonealen Sarkomen.

Mittels einer retrospektiven Datenanalyse der entsprechenden Krankenakten unter Anwendung von standardisierter Datenbank- und Statistiksoftware sollen wichtige klinisch-epidemiologische Faktoren wie Alters- und Geschlechtsverteilung, Tumorlokalisierung, Beschwerdesymptomatik, primäre Therapie sowie histologische Klassifikation und spezifische Tumorstadieneinteilung getrennt nach Weichteilsarkomen der Extremitäten und retro- bzw. intraperitonealen Sarkomen dargestellt werden.

Ausgehend von und basierend auf dieser Datenerhebung soll dann das onkologische Ergebnis der Sarkomtherapie in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven sowie in Bezug auf das Gesamtüberleben der jeweiligen Patientengruppen aufgezeigt werden.

Die Resultate dieser Datenerhebung sollen im Hinblick auf Faktoren, welche die Prognose und das Überleben dieser Patienten verbessern, beleuchtet werden.

Die erhobenen Daten werden unter kritischer Darstellung der aktuellen internationalen Literatur zum Thema Weichteilsarkome des Erwachsenenalters diskutiert und sollen somit einen wichtigen Beitrag zur Qualitätssicherung der chirurgisch-onkologischen Behandlung von Patienten mit Weichteilsarkomen an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg liefern.

3. Material und Methode

Diese retrospektive Studie umfasste 82 Patienten, die in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg aufgrund eines Weichteilsarkoms primär behandelt wurden.

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2003. Hier ergab sich eine Patientenzahl von 67 Patienten, die sich bezüglich ihrer Tumorlokalisation unterschieden haben. Die Häufigkeiten der verschiedenen Lokalisationsgruppen Extremitäten, Retroperitonealraum, Körperstamm und Kopf/Hals werden in Abschnitt 4.1.2 erläutert. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen für die beiden letztgenannten Gruppen wurde auf diese in der weiteren Abhandlung nicht eingegangen. Es wurde entschieden eine detaillierte Darstellung der Patienten mit Extremitätensarkomen und retroperitonealen Sarkomen vorzunehmen.

Da für die Chirurgische Klinik die Weichteilsarkome des Retroperitoneums von besonderem Interesse waren, gingen für die Untersuchung dieser Lokalisationsgruppe zusätzlich 15 Patienten aus der Zeit 01.01.1989 bis 31.12.1995 in die Studie ein. Es ergab sich daher ein Patientengut von 36 Patienten, die in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg operiert wurden. Die Ergebnisse dieser Patienten wurden in Abschnitt 4.3 erläutert.

Gegenstand dieser Erhebung sollten die Sarkome des Erwachsenenalters sein. Fast alle unserer Patienten waren älter als die hierfür geforderten 16 Jahre. Lediglich zwei der betroffenen Personen waren jünger, nämlich vier und zehn Jahre. Wir hatten uns entschlossen sie in unsere Untersuchung aufzunehmen, da es sich bei diesen Tumoren nicht um das im Kindesalter typische embryonale Rhabdomyosarkom handelte. Dessen Therapie der Wahl ist eine multimodale Therapie unter Einschluss einer Chemotherapie. Bei unseren beiden Patienten lagen jedoch ein Synovialsarkom und ein Myxofibrosarkom vor, deren Therapie

im Kindesalter wie auch im Erwachsenenalter primär dem chirurgischen Vorgehen entspricht [2;4;53].

Die aus den Krankenakten erhobenen Daten wurden verschlüsselt und in einer mit Microsoft® Access 2002 erstellten Datenbank gesammelt. Für die Eingabe wurde eine Erfassungsmaske (Formular) erstellt, mit der folgende Daten erhoben wurden:

Alter bei Erkrankung	Geschlecht
Primärdiagnose/ Rezidiv	Datum der ersten Beschwerden
Datum der Diagnosestellung	Vorherige Strahlentherapie
Lokalisation des Primärtumors	Tumorgröße
Art der Symptome	Kompartimentzugehörigkeit
Diagnostik	Dignitätssicherung
Ort des Primäreingriffes	Histologische Klassifikation
Histologischer Malignitätsgrad	TNM – Klassifikation
Klassifikation nach van Dalen	Art der primären Therapie
Resektionsradikalität/ Einteilung nach Enneking	Daten zu Rezidiven Sterbedatum
Lokalisation von vorhandenen Fernmetastasen	Tumorbedingter Tod

Durch Kontaktaufnahme mit dem jeweils zuletzt behandelnden Hausarzt konnte außer bei einem Patienten die Komplettierung der Daten bzw. Überlebenszeiten erfolgen. Da die letzte Aktualisierung im Oktober 2004 stattfand, wurde somit bei Patienten, die bis dahin nicht verstorben waren, der 01.10.2004 als Endpunkt der Beobachtung festgesetzt.

Ein Teil der Auswertung wurde mit Access vorgenommen. Um weitere Fragestellungen zu beantworten und um statistische Aussagen treffen zu können, wurden die Datensätze in das Statistikprogramm SPSS 12.0.1 übertragen.

Kategoriale Merkmale wie Geschlecht, histologische Klassifikation und Malignitätsgrad wurden als absolute Häufigkeiten und Prozentwerte bezogen auf die Gesamtzahl der beobachteten Patienten dargestellt. Für die Wiedergabe quantitativer Untersuchungsergebnisse bot sich bei einem kleinen Kollektiv der Median an, da er von extremen Werten (Ausreißern) kaum beeinflusst wird [54].

Wegen der eventuellen Vergleichbarkeit mit Angaben in der Literatur wurde neben dem Median der arithmetische Mittelwert zur Darstellung der Untersuchten benutzt.

Von besonderem Interesse waren das krankheitsspezifische Überleben und das rezidivfreie Intervall unserer Patienten. Als Anfang der Überlebenszeit wurde der Zeitpunkt des Therapiebeginns definiert. Das Ende war die letzte Nachbeobachtung oder das Datum des Todes jeder Ursache (echte Überlebenszeit). Im Gegensatz hierzu bezeichnete man in unserem Falle als krankheitsspezifisches Überleben den Zeitraum vom Beginn der Primärtherapie bis zum Tod durch einen malignen Weichgewebstumor. Patienten, die aufgrund anderer Ursachen verstarben oder bei denen das Ereignis Tod bis zum Ende der Beobachtung nicht eingetreten war, gelten als zensierte Werte.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode lässt sich trotz der Zensierung für jedes Zeitintervall die Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines Patienten berechnen. Die entscheidende Idee dieser Methode ist, dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle definieren und nicht, dass die Beobachtungsintervalle fest vorgegeben sind. Ein neues Zeitintervall wird dadurch definiert, dass ein Patient verstirbt. Für jedes Zeitintervall wird die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt, falls er schon bis zum Beginn des neuen Zeitintervalls überlebt hat. Die Gesamtwahrscheinlichkeit dafür, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, lässt sich dann darstellen als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten [55].

Die Kaplan-Meier-Schätzung wird graphisch als geschätzte Überlebensfunktion dargestellt. Aufgrund der einzelnen Beobachtungen imponiert sie als Treppenfunktion. Aus dieser Kaplan-Meier-Kurve lassen sich problemlos spezielle Überlebensraten, wie z.B. die Ein-Jahres-Überlebensrate ablesen. Umgekehrt lassen sich aus der Graphik auch spezielle Überlebenszeiten ablesen, z. B. die mediane Überlebenszeit bei Überlebenswahrscheinlichkeit 0,5 =50% [55].

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode ist es ebenso möglich das rezidivfreie Intervall und die Wahrscheinlichkeit der Rezidivfreiheit zu berechnen und darzustellen. Hierzu wurde in unserer Untersuchung an Stelle des tumorbedingten Todes das Auftreten eines lokalen Rezidivs definiert. Für die Berechnung des rezidivfreien Intervalls wurde das Diagnosedatum des jeweiligen Rezidivs herangezogen [55].

Für den Vergleich verschiedener Überlebensfunktionen erfolgte der Test auf Signifikanz durch den Log Rank Test [55]. Dieser ist das Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche. Mit diesem Test lässt sich statistisch überprüfen, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist. Die größte Wahrscheinlichkeit einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zu entdecken hat der Log-Rank-Test, wenn die Ereignisraten in den verschiedenen Gruppen proportional zu einander sind.

Einen schnellen Eindruck zur Proportionalitätsannahme erhält man bei den Kaplan-Meier-Kurven dadurch, dass, wenn sie sich kreuzen, eindeutig eine Abweichung von der Proportionalität gegeben ist. In diesem Falle ist die Anwendung des Log-Rank-Test nicht sinnvoll [56].

Die maximale Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau = α) liegt hier bei 0,05%. Ist der p-Wert kleiner als das festgesetzte Signifikanzniveau, so liegt eine statistische Signifikanz zum Niveau α vor.

4. Ergebnisse

4.1 Darstellung des Gesamtkollektivs

4.1.1 Ätiologie: vorherige Strahlentherapie

Bei keinem Patienten unserer Untersuchungsgruppe war eine Neurofibromatose Typ I oder ein Li-Fraumeni-Syndrom bekannt oder diagnostiziert worden. Eine HIV-Infektion war ebenfalls bei keinem der Patienten bekannt.

Von den insgesamt 67 Patienten war lediglich ein Patient (1,5%) zuvor strahlentherapeutisch im Tumorgebiet des nun neu diagnostizierten Weichteilsarkoms behandelt worden.

4.1.2 Lokalisation des Primärtumors

In 55,2% der Fälle, dies entspricht 37 Patienten, und somit am häufigsten war der Tumor an den Extremitäten lokalisiert.

In intraabdomineller bzw. retroperitonealer Lage befanden sich 31,3% (21 Patienten) der Tumoren.

Bei 10,5% (sieben Patienten) handelte es sich um Sarkome am Körperstamm, diese befanden sich ausschließlich subkutan und infiltrierten die oberflächliche Faszie nicht, und bei 3,0% (zwei Patienten) war der Tumor im Kopf- bzw. Halsbereich lokalisiert (Abbildung 1).

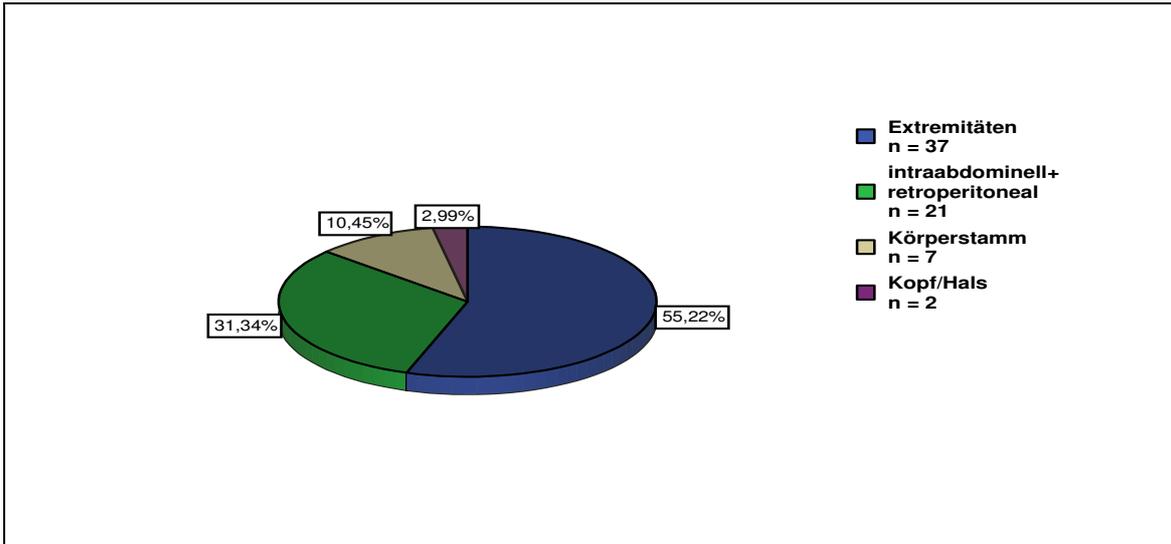


Abbildung 1: Lokalisation des Primärtumors im gesamten Patientengut in Prozentangabe

4.1.3 Histologische Subtypen

Im hier vorgestellten Patientengut fanden sich 13 verschiedene histologische Subklassifikationen. Abbildung 2 demonstriert diese mit Angabe der Häufigkeit in Zahlen- und Prozentangaben.

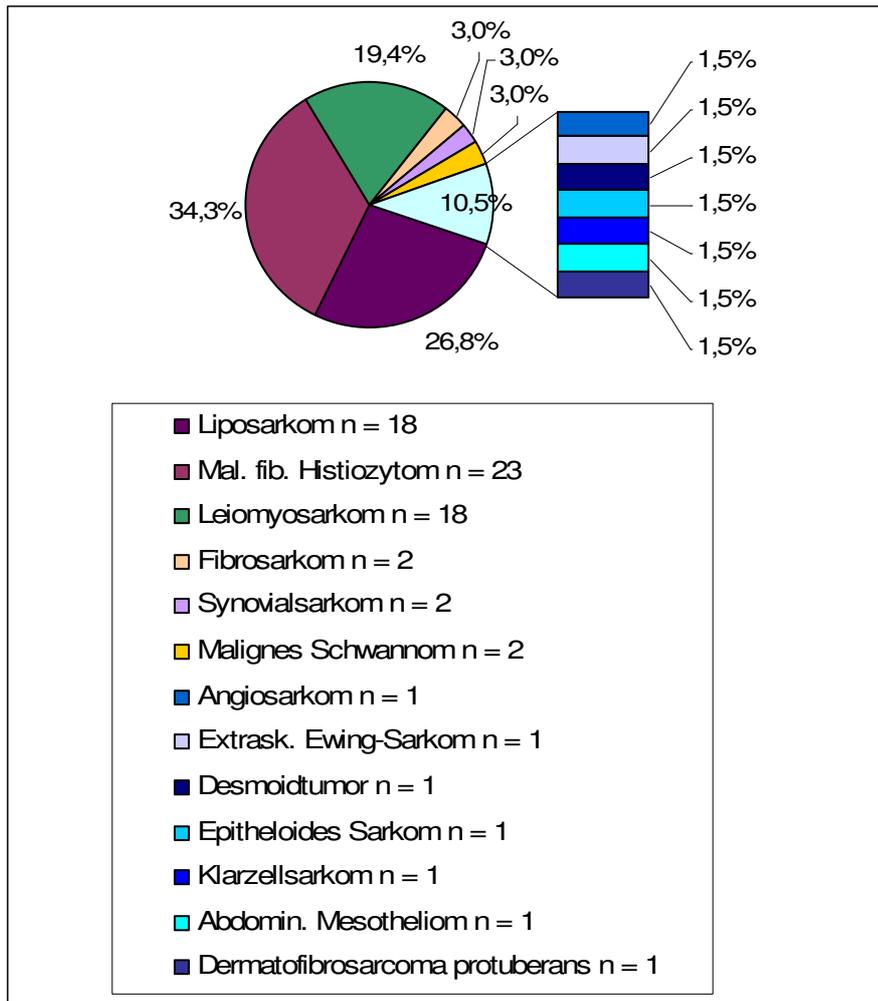


Abbildung 2: Häufigkeit (in %) der histologischen Klassifikationstypen im gesamten Patientengut.

4.1.4 Vergleich der Überlebenskurven unterschieden nach Lokalisation des Primärtumors

Prognostische Faktoren sollen eine zuverlässige Aussage über das Überleben der Patienten ermöglichen. Sie dienen somit als Entscheidungshilfe, wenn Intensität und Invasivität der Therapie für den einzelnen Fall festgelegt werden. Zudem sind sie auch bei der Identifikation neuer therapeutischer Angriffspunkte von Nutzen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen erscheint es nicht sinnvoll die Patienten mit Tumorlokalisierung am Körperstamm und im Kopf/Hals-Bereich in dieser Abhandlung weiter zu berücksichtigen.

Somit ergibt sich für diese Analyse eine Gesamtzahl von insgesamt 58 Patienten. Die 37 Patienten mit Extremitätenlokalisierung werden mit den 21 Patienten mit retroperitonealer Tumorlokalisierung verglichen (Abbildung 3).

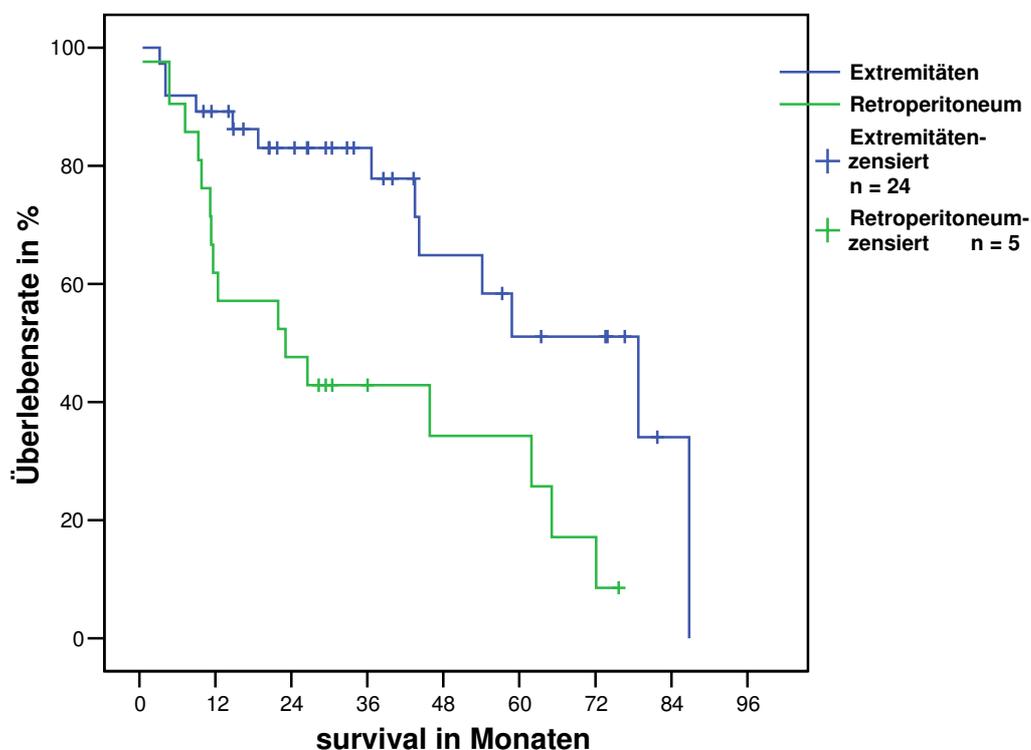


Abbildung 3: Graphische Darstellung des krankheitsspezifischen Überlebens aufgeteilt nach Tumorlokalisierung.

Gesamt: 58; zensiert: 29 (50,0%), gültig: 29 (50,0%).

Tumorlokalisierung an Extremitäten: gesamt: 37 zensiert: 24 (64,9%), gültig: 13 (35,1%).

Intraabdominal bzw. retroperitoneal: gesamt: 21, zensiert: 5 (23,8%), gültig: 16 (76,2%).

P = 0,0029

Für Patienten mit Tumorlokalisation an den Extremitäten bzw. im Retroperitonealraum ergaben sich folgende Überlebensraten (Tabelle 5):

Tabelle 5: Überlebensraten für das gesamte Patientenkollektiv unterschieden nach Tumorlokalisation

	<u>Extremitäten:</u>	<u>Retroperitonealraum:</u>
<u>Ein-Jahres-Überlebensrate</u>	86,2%	57,1%
<u>Zwei-Jahres-Überlebensrate</u>	81,8%	47,6%
<u>Fünf-Jahres-Überlebensrate</u>	51,1%	25,7%

Die Faktoranalyse nach Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,0029. Die Tumorlokalisation ist somit ein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben unseres Patientenkollektivs. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass bei 31 gültigen Fällen und 30 zensierten Fällen die statistische Aussagekraft nur sehr begrenzt ist.

Da aber ein deutlicher Unterschied im Überleben der beiden Tumorlokalisationsgruppen vorhanden ist, werden in der weiteren Abhandlung die Sarkome der Extremitäten (4.2) und die Sarkome des Retroperitoneums (4.3) getrennt von einander dargestellt.

4.2 Extremitätensarkome

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung (demographische Daten)

Diese Untersuchungsgruppe umfasste 37 Patienten, die im Zeitraum 01.01.1996 bis 31.12.2003 in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg aufgrund eines Weichteilsarkoms primär behandelt wurden.

Es handelte sich um 22 männliche (59,5%) und 15 weibliche Patienten (40,5%).

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag im Mittelwert bei 59,4 Jahren. Das mediane Alter bei Erkrankung war 65,6 Jahre. Der jüngste Patient war vier Jahre, der Älteste 84 Jahre alt.

Die Mehrheit der Betroffenen, nämlich 24 Patienten (64,8%), war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 60 und 79 Jahren alt (siehe Abbildung 4).

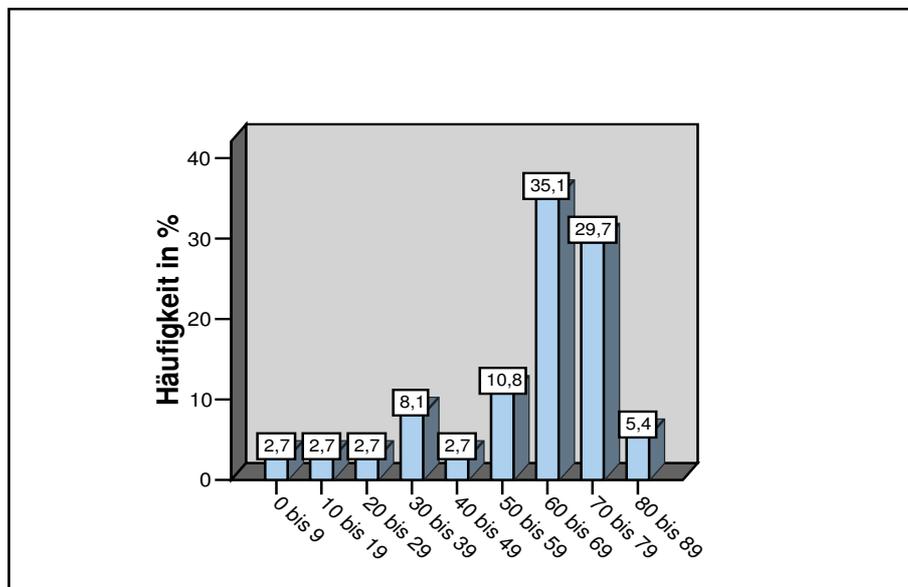


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung des Alters in Jahren, dargestellt in Gruppen

4.2.2 Tumorlokalisation innerhalb der Extremitätengruppe

In 73,0% der Fälle, dies entspricht 27 Patienten, und somit am häufigsten war der Tumor an der unteren Extremität lokalisiert. An der oberen Extremität zeigten sich die Tumoren in 27,0% der Fälle (10 Patienten). Abbildung 5 zeigt eine genaue Darstellung der Lokalisation.

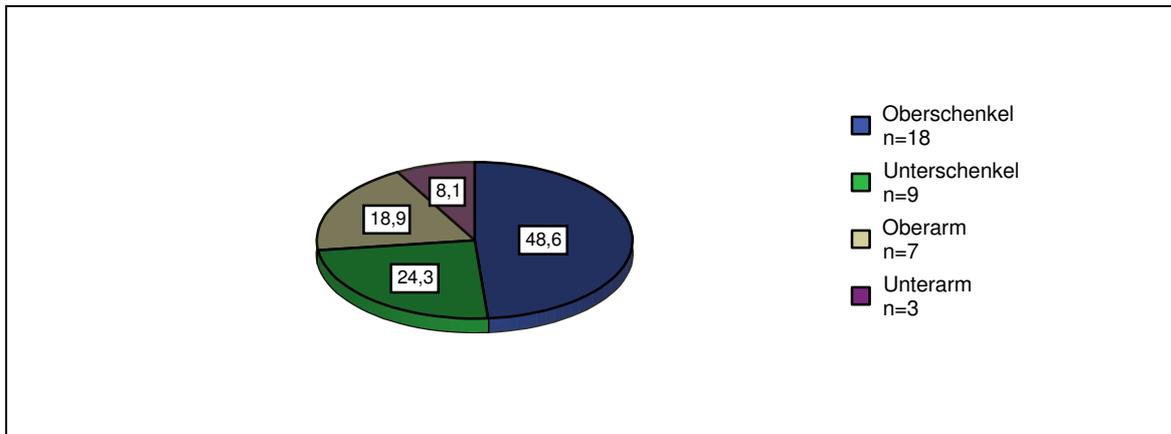


Abbildung 5: Häufigkeiten (in %) der Tumorlokalisation innerhalb der Extremitätengruppe

4.2.3 Beschwerdesymptomatik

Alle Patienten gaben Beschwerden an. Hier stellte der schmerzlose, aber sicht- und tastbare Tumor mit 89,2% (33 Patienten) die weitaus häufigste Symptomatik dar (Abbildung 6). Die restlichen 10,8% (4 Patienten) klagten über eine schmerzhafte Schwellung.

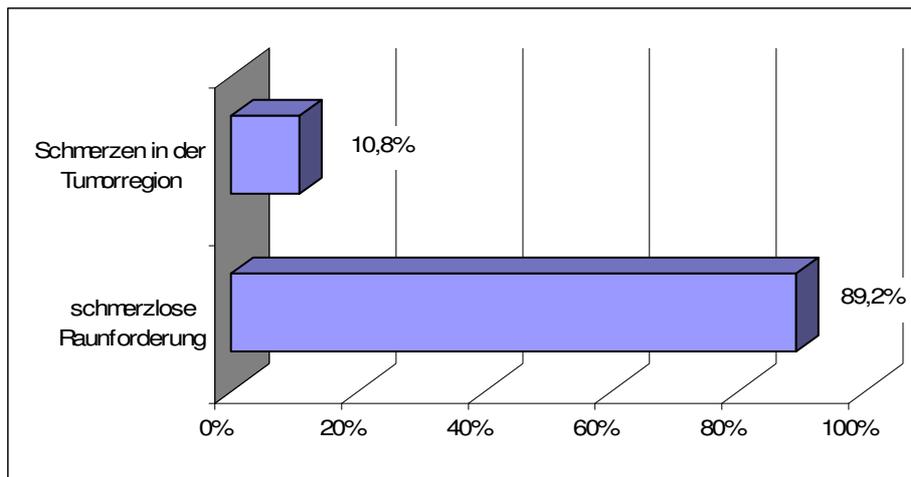


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Beschwerdesymptomatik

4.2.4 Aufnahmezustatus

Wie in Abbildung 7 dargestellt, war bei fünf Patienten (13,6%) zur Tumorabklärung extern eine Biopsie entnommen worden. Nachdem die histopathologische Beurteilung ein Sarkom ergab, wurden diese Patienten primär in der Universitätsklinik Würzburg behandelt.

15 Patienten (40,5%) waren zur Tumorabklärung vorstellig geworden.

17 Patienten (45,9%) kamen nach operativer Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus zur Nachresektion.

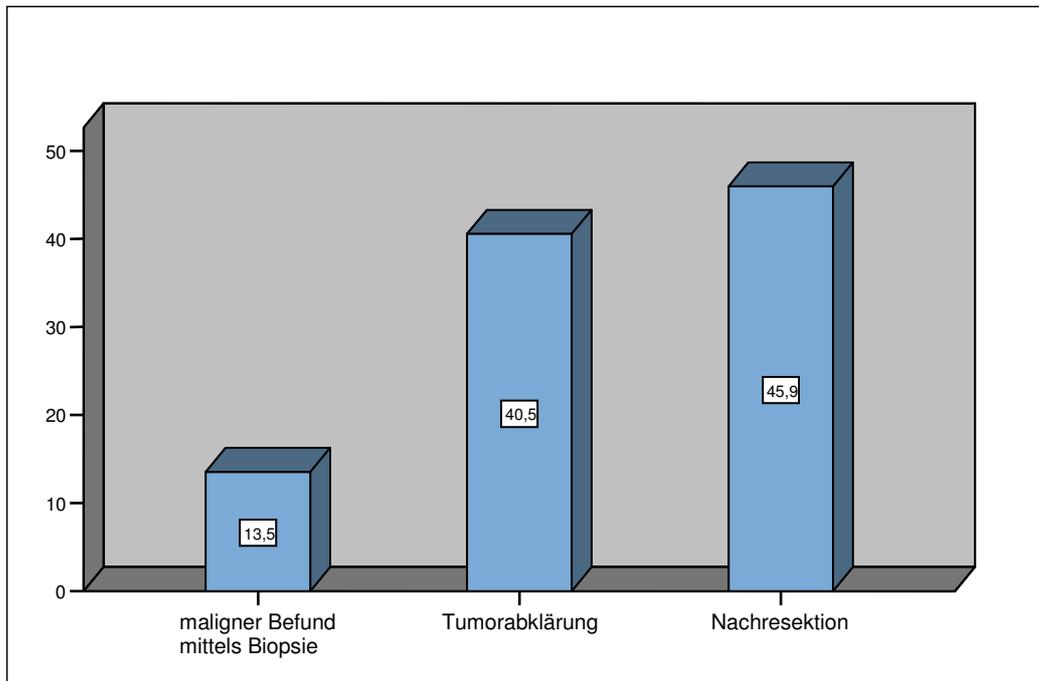


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung (in %) des Aufnahmestatus

4.2.4.1 Dignitätssicherung bei Patienten mit Aufnahmeanlass zur Tumorabklärung

Bei den 15 Patienten, deren Aufnahme in die chirurgische Universitätsklinik Würzburg zur Tumorabklärung erfolgte, hatte man sich in zehn Fällen (66,7%) für eine Biopsieentnahme entschieden. Bei den restlichen fünf Patienten erfolgte die Dignitätssicherung in zwei Fällen (13,3%) durch postoperative pathologische Beurteilung und bei drei Patienten (20,0%) mittels Schnellschnittbegutachtung.

Setzt man die Verfahren zur Dignitätssicherung in Bezug zu dem Jahr der Diagnosestellung, stellt man fest, dass man sich in den späteren Jahren

häufiger zu einer präoperativen Dignitätssicherung via Biopsie entschlossen hatte.

Im Zeitraum von 1996 bis 1999, in dem vier Patienten zur Tumorabklärung vorstellig wurden, hatte man einmal die Dignität durch eine Biopsieentnahme bestimmt (25%), zweimal durch eine Operation und pathologische Beurteilung via Schnellschnitt und einmal durch eine Operation mit postoperativer pathologischer Beurteilung.

Zwischen 2000 und 2003 kam es zu elf Tumorabklärungen. Neunmal in Form einer Biopsieentnahme, dies entspricht 81,8%. Jeweils einmal nahm man eine Operation mit pathologischer Schnellschnittbeurteilung bzw. postoperativer pathologischer Beurteilung vor.

4.2.4.2 Aufnahmezustatus Nachresektion

17 Patienten (45,9%) wurden zur Nachresektion nach operativer Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus aufgenommen. In den meisten Fällen hatte man eine benigne Läsion vermutet. Bei sechs dieser Patienten war die externe Excision sogar ohne abgeschlossene Bildgebung erfolgt. Diese sechs Tumoren waren alle kleiner als fünf Zentimeter.

Von den Patienten, deren Aufnahme zur Nachresektion erfolgte, waren insgesamt zwölf Tumoren (70,6%) dieser Gruppe kleiner als fünf Zentimeter und fünf Tumoren (29,4%) größer als fünf Zentimeter.

4.2.5 Primäre Therapie und Resektionsradikalität nach Enneking

Im untersuchten Patientengut kamen folgende Therapieoptionen zum Einsatz:

1. Operation und postoperative Strahlentherapie	14 (37,8%)
2. alleinige Operation	15 (40,6%)
3. Operation und postoperative Chemotherapie	1 (2,7%)
4. Operation, präoperative + postoperative Chemotherapie	1 (2,7%)
5. Operation und postoperative Strahlen- und Chemotherapie	2 (5,4%)
6. alleinige Chemotherapie	1 (2,7%)
7. Operation, Afterloadingtherapie und postoperative Radiatio	3 (8,1%)

Von den 37 Patienten, die in der chirurgischen Universitätsklinik primär behandelt wurden, konnten 32 Patienten (86,5%) R0 reseziert werden, davon 18 (56,3%) mit einer weiten Resektion. Hierbei ist das Resektat allseitig von einer gesunden Gewebeschicht umgeben, jedoch können mehrere Zentimeter vom Tumor entfernt Tumorzellnester zurückbleiben. Bei 14 Patienten (43,7%) war eine radikale Resektion erreicht worden. Dies bedeutet, dass der Tumor en bloc mit dem befallenen Kompartiment entfernt werden konnte.

In einem Fall (2,7%) wurde eine intraläsionale Resektion vorgenommen, was einer R2-Resektion entspricht. In zwei Fällen (5,4%) kam es zu marginalen, folglich R1- Resektionen.

Bei einem Patienten (2,7%) entschloss man sich zu einer Amputation. Und bei einem Patienten (2,7%) verzichtete man auf eine operative Therapie, aufgrund progredienten Tumorleidens unter Chemotherapie. Eine graphische Darstellung zeigt Abbildung 8.

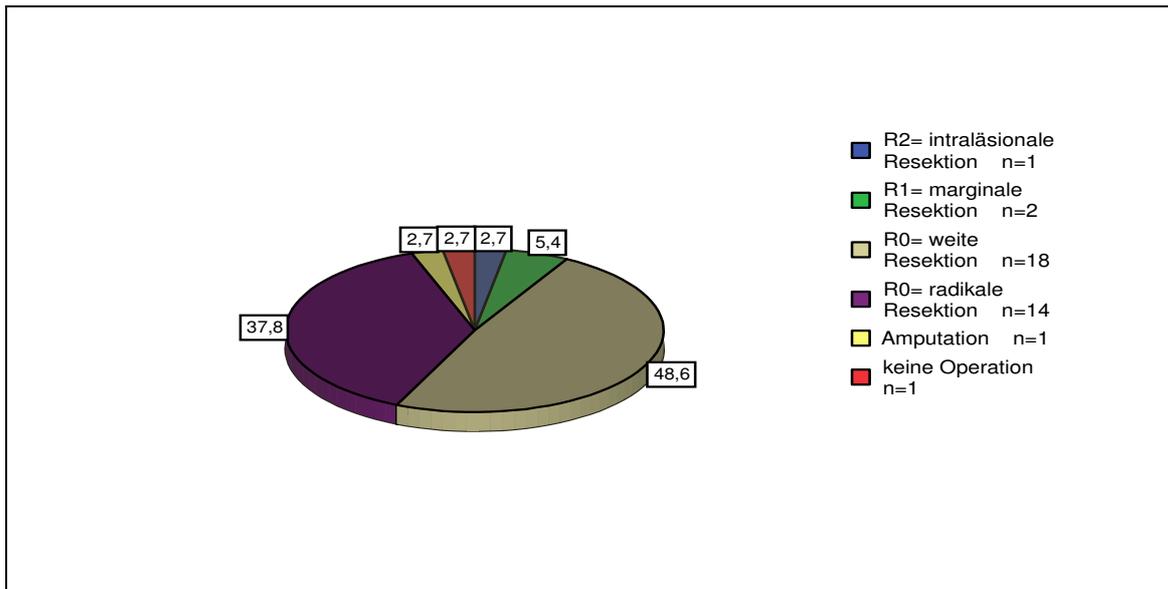


Abbildung 8: Häufigkeiten der Resektionsradikalität nach Enneking in %

4.2.6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC

4.2.6.1 TNM-Klassifikation

T = Tumorgroße

Die Angaben zur Tumorgroße wurden den Befunden der bildgebenden Diagnostik CT bzw. MRT entnommen sowie der postoperativen histopathologischen Befundung.

Innerhalb der Patientengruppe mit Extremitätenlokalisation hatten 17 Patienten (45,9%) einen Tumor, der kleiner fünf Zentimeter war.

Bei 20 dieser Patienten (54,1%) zeigten die Tumoren eine Größe von mehr als fünf Zentimeter.

a/b = Lage des Tumors zur oberflächlichen Faszie

Von den insgesamt 37 diagnostizierten Tumoren befanden sich sechs (16,2%) ausschließlich oberhalb der oberflächlichen Faszie. 31 Tumoren (83,8%) waren unterhalb der Faszie lokalisiert oder infiltrierten diese.

N = Regionäre Lymphknoten

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose war bei keinem der Patienten ein Befall regionärer Lymphknoten festgestellt worden.

M = Fernmetastasen

Bei drei Patienten (8,1%) mussten bereits Fernmetastasen diagnostiziert werden. In allen drei Fällen handelte es sich um Lungenmetastasen. Die Metastasen wurden bei keinem der Patienten entfernt, aufgrund schlechten Allgemeinzustandes oder Inoperabilität der Filiae.

4.2.6.2 Stadieneinteilung nach UICC 1997 und 2002

Aus den oben aufgeführten Kriterien ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung für die Stadieneinteilung der UICC von 1997 und 2002 (Tabellen 6a und 6b).

Table 6a: Stadieneinteilung nach UICC 2002 innerhalb der Extremitätengruppe

<u>Stadien nach UICC 2002</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>	<u>Prozentualer Anteil</u>
IA (low, T1a/b, N0, M0)	5	13,5%
IB (low, T2a/b, N0, M0)	6	16,2%
IIA (high, T1a/b, N0, M0)	10	27,0%
III (high, T2b, N0, M0)	13	35,1%
IV (jed. G, jed. T, N1/M1)	3	8,1%

Table 6b: Stadieneinteilung nach UICC 1997 innerhalb der Extremitätengruppe

<u>Stadien nach UICC 1997</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>	<u>Prozentualer Anteil</u>
IA (low, T1a/b, N0, M0)	5	13,5%
IB (low, T2a, N0, M0)	1	2,7%
IIA (low, T2b, N0, M0)	5	13,5%
IIB (high, T1a/b, N0, M0)	10	27,0%
III (high, T2b, N0, M0)	13	35,2%
IV (jed. G, jed. T, N1/M1)	3	8,1%

Vergleicht man die Aufteilung unserer Patienten in die verschiedenen Stadien der beiden Einteilungen, fällt auf, dass der Patient, der für 1997 in Stadium IB eingeteilt wurde, nun mit den fünf Patienten, die Stadium IIA ausmachten, in der Stadieneinteilung von 2002 zu Stadium IB zusammengefasst wurde. Des Weiteren führte die Neudefinition der Stadien zu keiner Veränderung der Patientenzuordnung.

4.2.7 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad

Wie in Abbildung 9 veranschaulicht, findet sich hier als häufigster Subtyp das maligne fibröse Histiocytom mit 18 Patienten (48,6%), gefolgt vom Liposarkom mit elf Patienten (29,7%), dann mit je zwei Patienten (5,4%) das Leiomyosarkom und Synovialsarkom. Jeweils bei einem Patienten (2,7%) wurde ein Fibrosarkom, epitheloides Sarkom, malignes Schwannom und Klarzellsarkom diagnostiziert.

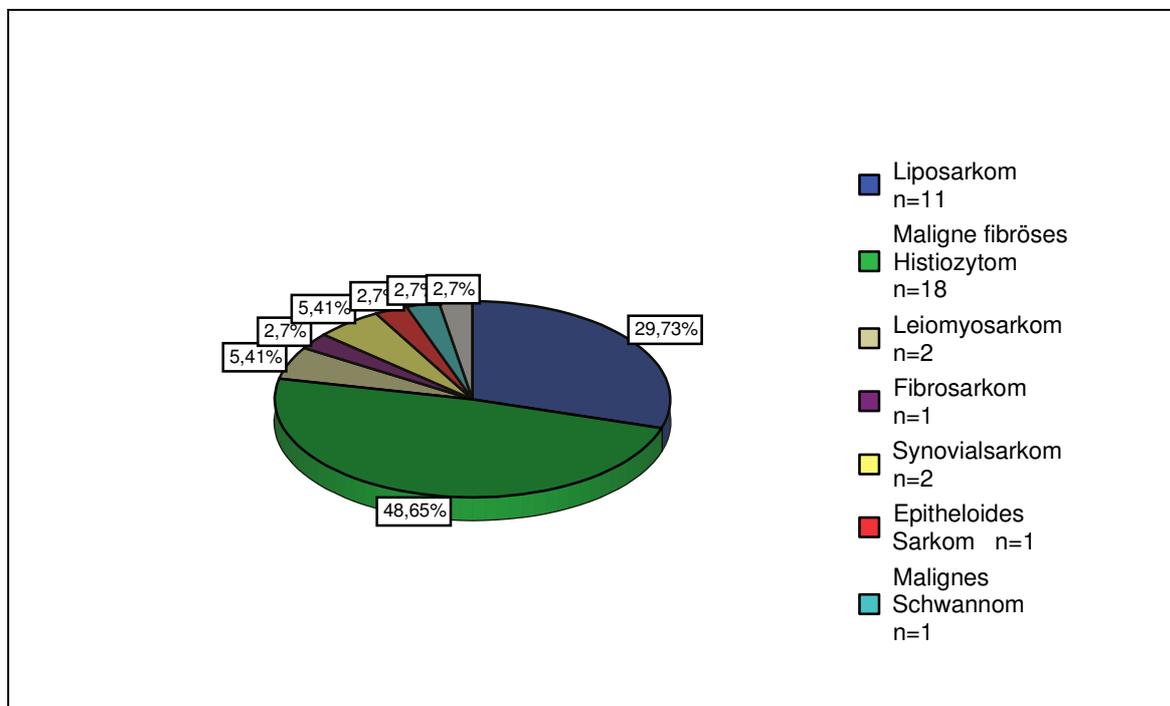


Abbildung 9: Häufigkeiten (%) der histologischen Klassifikationstypen innerhalb der Extremitätengruppe

In der Extremitätengruppe waren 11 (29,7%) Tumoren als niedrig maligne einzustufen und 25 (67,6%) als hochgradig maligne, lediglich bei einem Patienten (2,7%) war der Malignitätsgrad nicht bestimmbar (Abbildung 10).

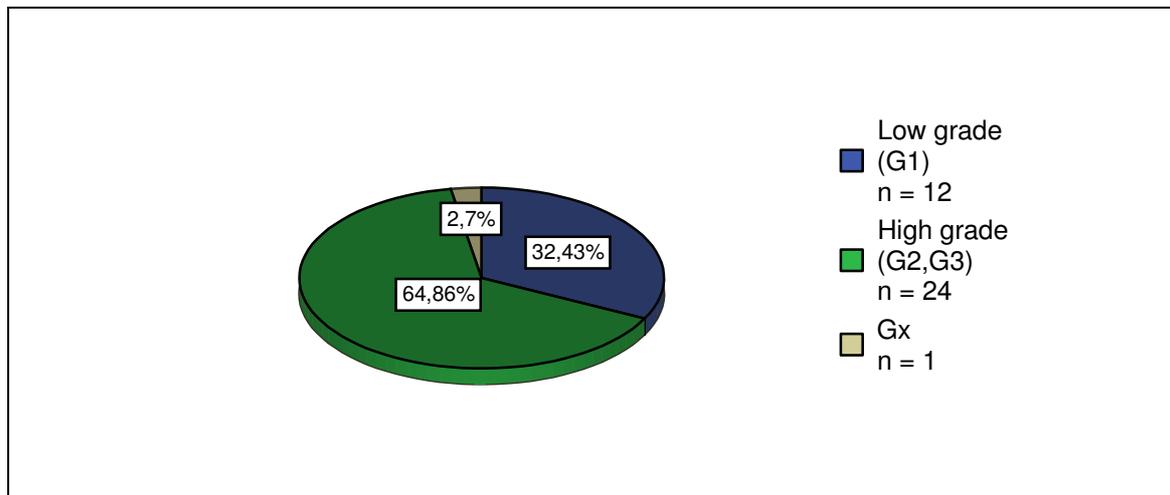


Abbildung 10: Häufigkeiten der histologischen Malignitätsgrade innerhalb der Extremitätengruppe

4.2.8 Lokalrezidiv nach R0-Resektion und lokalrezidivfreies Intervall (relapsefree intervall)

Der durchschnittliche (mittlere) Nachbeobachtungszeitraum (NBZ) für die Patienten mit Extremitätenlokalisierung lag bei 36,2 Monaten, was 3,02 Jahren entspricht. Das Minimum waren ca. drei Monate und der Patient, der am längsten beobachtet werden konnte, überlebte 87 Monate in kompletter Remission. Als mediane Beobachtungszeit ergeben sich 30,4 Monate (2,5 Jahre).

Von den 32 Patienten, die R0 reseziert werden konnten, entwickelten acht Patienten (25,0%) ein lokales Rezidiv.

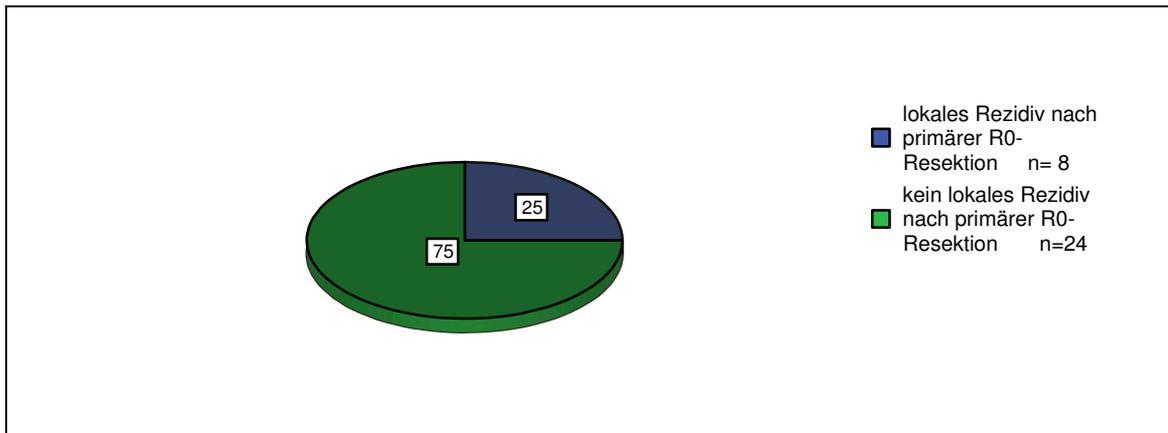


Abbildung 11: Häufigkeit eines lokalen Rezidivs nach primärer R0-Resektion

Bei den acht Patienten, die nach einer R0–Resektion ein lokales Rezidiv entwickelten, lag das mediane rezidivfreie Intervall bei 9,6 Monaten. Im Durchschnitt (Mittelwert) ergeben sich 8,6 Monaten.

Es handelte sich um zwei niedrig maligne und sechs hochgradig maligne Sarkome. Nach histologischer Klassifikation betrachtet, ergaben sich sechs maligne fibröse Histiozytome und jeweils ein Synovialsarkom und Liposarkom.

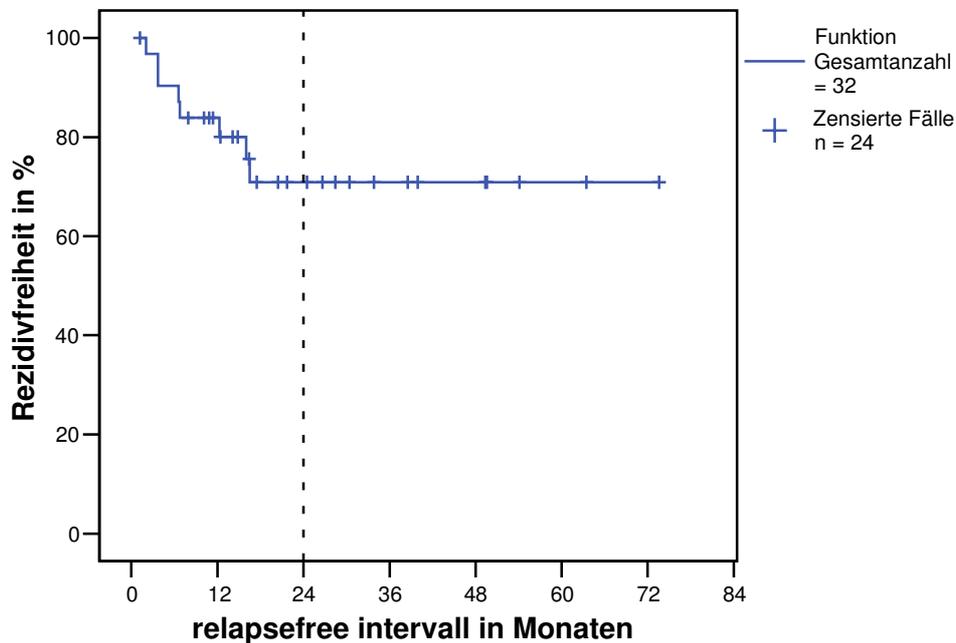


Abbildung 12: Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln in Prozent. + symbolisieren die Patienten, die frei von lokalen Rezidiven blieben. NBZ im Mittel 36,2 Monate. Medianer NBZ 30,4 Monate.

Betrachtet man Abbildung 12, fällt auf, dass alle acht Rezidivfälle im Zeitraum von zwei Jahren nach primärer Therapie auftraten.

4.2.8.1 Auftreten eines Lokalrezidivs in Abhängigkeit der Resektionsradikalität

Von 32 Patienten, die R0 reseziert werden konnten, entwickelten acht Patienten (25,0%) ein lokales Rezidiv. Alle acht Patienten waren einer weiten Resektion unterzogen worden. Dies entspricht 44,4% der 18 Patienten, die einer weiten Resektion unterzogen wurden.

Von 14 Patienten mit radikaler Resektion trat in keinem Fall ein lokales Rezidiv auf (Abbildung 13).

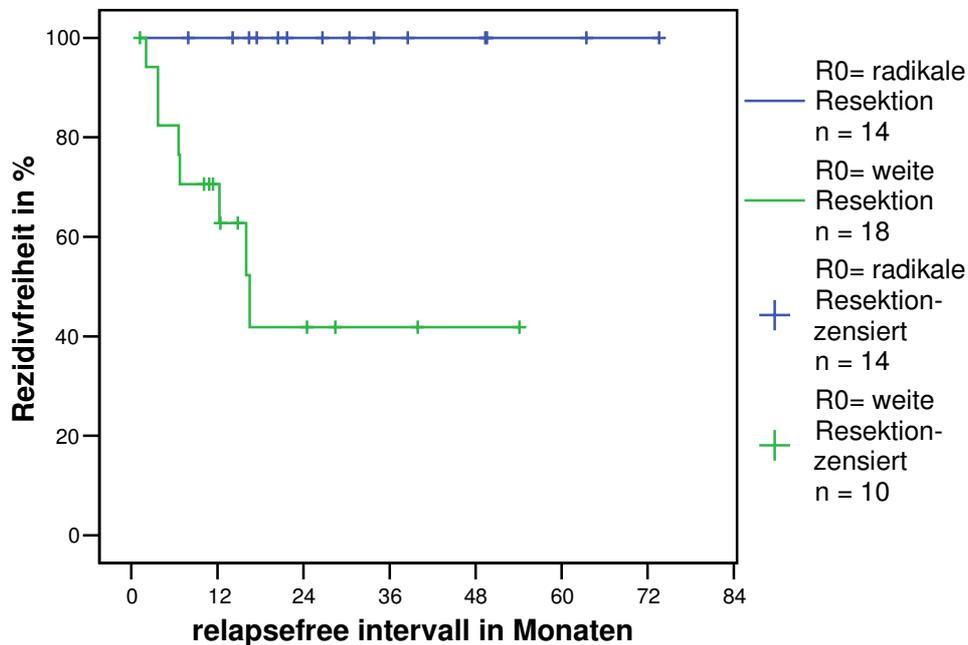


Abbildung 13: Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln in Prozent unterschieden nach weiter oder radikaler Resektion + symbolisieren die Patienten, die frei von lokalen Rezidiven blieben. NBZ im Mittel 36,2 Monate. Medianer NBZ 30,4 Monate. Log rang Test: $p = 0,016$

4.2.8.2 Einfluss von Aufnahmegrund „Tumorabklärung“ und Aufnahmegrund „Nachresektion“ auf Lokalrezidiv bei R0-Resektion

Von den 15 Patienten mit Aufnahme zur Tumorabklärung war bei 14 (93,3%) eine R0-Resektion möglich. Ein lokales Rezidiv zeigten zwei Patienten dieser Gruppe, dies entspricht 14,3%. Bei diesen zwei Patienten war nur in einem Fall eine Biopsie entnommen worden.

Von den 17 Patienten mit Aufnahme zur Nachresektion konnte bei 16 Patienten (94,1%) eine R0-Resektion vorgenommen werden. In einem Fall (5,9%) war

eine R1-Resektion möglich. Von den 16 R0-resezierten Patienten entwickelten sechs Patienten (37,5%) ein lokales Rezidiv (Abbildung 14).

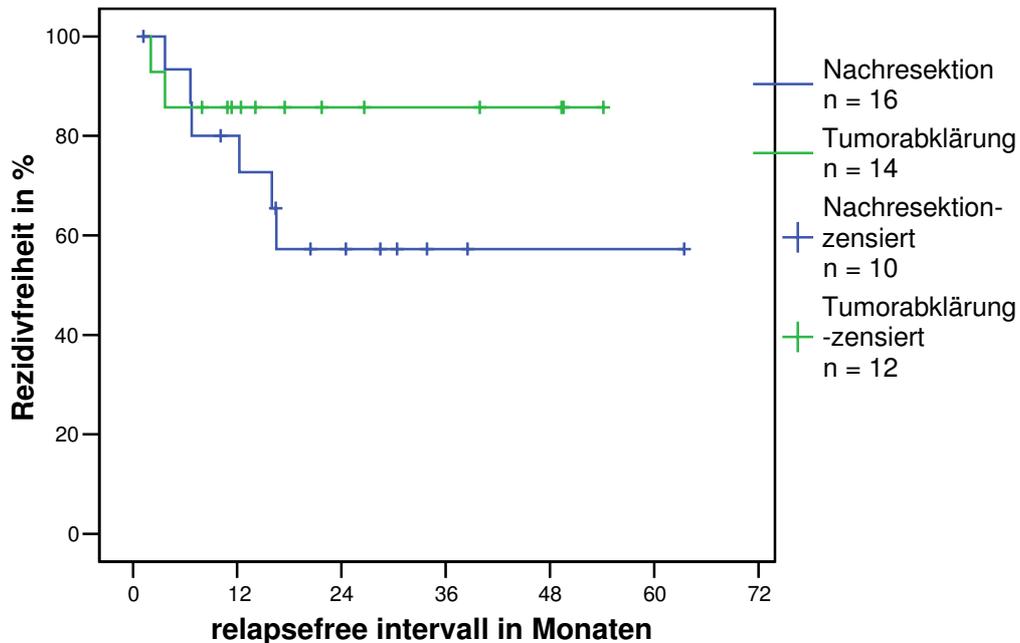


Abbildung 14: Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln in Prozent unterschieden nach Aufnahmezustus.
 + symbolisieren die Patienten, die frei von lokalen Rezidiven blieben.
 NBZ im Mittel 36,2 Monate. Medianer NBZ 30,4 Monate.
 Log rang Test: $p = 0,2426$

4.2.8.3 Lokalrezidiv nach primärer Therapie Vergleich der Gruppen 1 und 2

Die Patienten waren in den Gruppen der verschiedenen Therapieoptionen sehr heterogen verteilt. Da es aber nur Sinn hat Gruppen mit ähnlichen Fallzahlen zu vergleichen, bietet sich hier ein Vergleich der Gruppen eins und zwei an.

Von 14 Patienten aus Therapiegruppe 1 (Operation und adjuvante perkutane Radiatio) konnten 13 R0 reseziert werden, keiner von diesen entwickelte ein lokales Rezidiv. Ein Patient in dieser Gruppe bekam eine R1 Resektion. Bei

diesem wurde keine erneute Tumorprogredienz festgestellt, bevor er 19 Monate nach Beginn der primären Therapie verstarb.

Von den 14 Patienten aus Therapiegruppe 2 (alleinige Operation) konnten 13 Patienten R0 reseziert werden, sechs Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv. Die restlichen sieben Patienten blieben frei von Lokalrezidiven. Die beiden Patienten, bei denen eine R1 bzw. R2 Resektion erfolgte, zeigten nach drei bzw. vier Monaten eine Tumorprogredienz. Eine Darstellung dieser Ergebnisse zeigt Abbildung 15a.

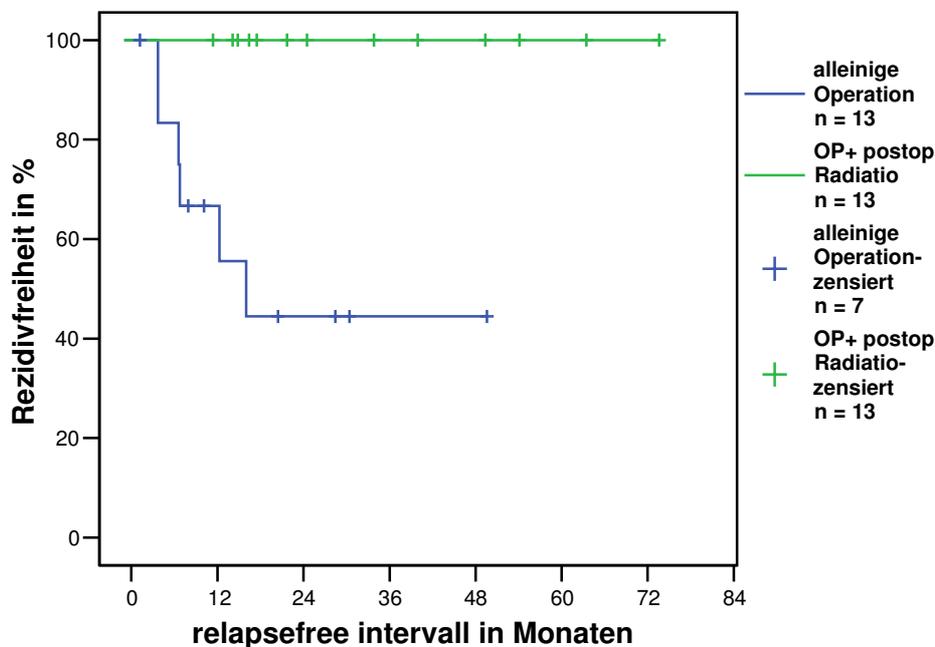


Abbildung 15a: Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln (%), unterschieden nach rein operativer Therapie und Operation in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie. + symbolisieren die Patienten, die frei von lokalen Rezidiven blieben (=zensierte Fälle). NBZ im Mittel 36,2 Monate. Medianer NBZ 30,4 Monate.
P = 0,0013

In Anbetracht der Tatsache, dass von den Patienten mit radikaler Resektion keiner ein lokales Rezidiv zeigte, von den Patienten mit weiter Resektion jedoch 44,4%, stellt sich die Frage nach einer adjuvanten Strahlentherapie im Vergleich zur Resektionsradikalität.

Von den insgesamt 14 Patienten, die eine radikale Resektion bekamen, wurden acht Patienten einer postoperativen perkutanen Strahlentherapie unterzogen, vier bekamen ausschließlich eine operative Therapie und bei zweien entschloss man sich zu weiteren additiven Verfahren wie Chemotherapie und Brachytherapie. Keiner dieser Patienten entwickelte ein Rezidiv. Unter Brachytherapie, auch Afterloading-Verfahren genannt, versteht man eine Form der intrakavitären Strahlentherapie. In das zu bestrahlende Körperteil wird ein leerer Applikator eingelegt und anschließend folgt die automatische Einbringung des Radionuklids. Die Bestrahlung des Tumors ist so mit nur geringer Belastung des umliegenden Gewebes möglich.

18 Patienten hatten eine weite R0-Resektion, hiervon wurden fünf mit dem Konzept Operation und postoperative perkutane Radiatio behandelt und neun mit alleiniger Operation. Die restlichen vier Patienten wurden mittels anderer Therapieansätze behandelt.

Dem zu Folge haben die fünf Patienten mit weiter Resektion und postoperativer Radiatio kein lokales Rezidiv entwickelt. Hingegen von neun rein operativ behandelten Patienten zeigten sechs Patienten ein lokales Rezidiv. Die graphische Darstellung hierzu findet sich in Abbildung 15b.

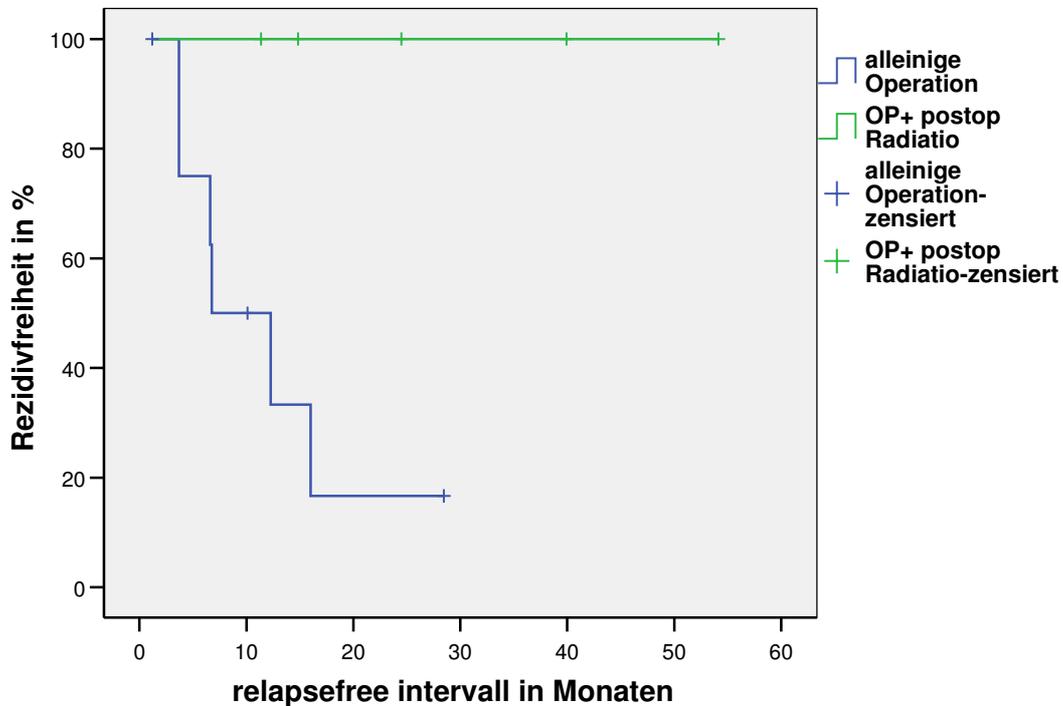


Abbildung 15b: Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln (%), innerhalb der Patienten, die einer weiten Resektion unterzogen wurden, unterschieden nach rein operativer Therapie und Operation in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie. + symbolisieren die Patienten, die frei von lokalen Rezidiven blieben (=zensierte Fälle).

Gesamt: 14; zensiert: 8 (57,1%), gültig: 6 (42,9%).

Alleinige operative Therapie gesamt: 9, zensiert: 3 (33,3%), gültig: 6 (66,7%).

OP und postoperative Radiatio gesamt: 5, zensiert: 5 (100,0%), gültig: 0 (0,0%).

NBZ im Mittel 36,2 Monate. Medianer NBZ 30,4 Monate.

Lok rank Test: $p = 0,015$

4.2.8.4 Therapie des ersten Lokalrezidivs und Auftreten weiterer Lokalrezidive

Acht der primär R0 resezierten Patienten hatten ein lokales Rezidiv entwickelt. Bei einem Patienten (12,5%) verzichtete man auf eine chirurgische Intervention, da es zusätzlich zu einer pulmonalen Metastasierung gekommen war. Dieser Patient bekam eine alleinige Chemotherapie und verstarb nach weiteren zwei Monaten.

Bei den restlichen sieben Patienten konnte eine R0-Resektion des Rezidivs vorgenommen werden. Sechs Patienten bekamen zusätzlich eine adjuvante Strahlentherapie perkutan bzw. als Afterloadingtherapie.

Abbildung 16 ist zu entnehmen, dass in der weiteren Beobachtung vier Patienten (57,1%) frei von Lokalrezidiven blieben. Bei dreien (42,9%) zeigte sich ein zweites lokales Rezidiv. Bei einem Patienten (33,3%) kam es zu einem dritten lokalen Rezidiv.

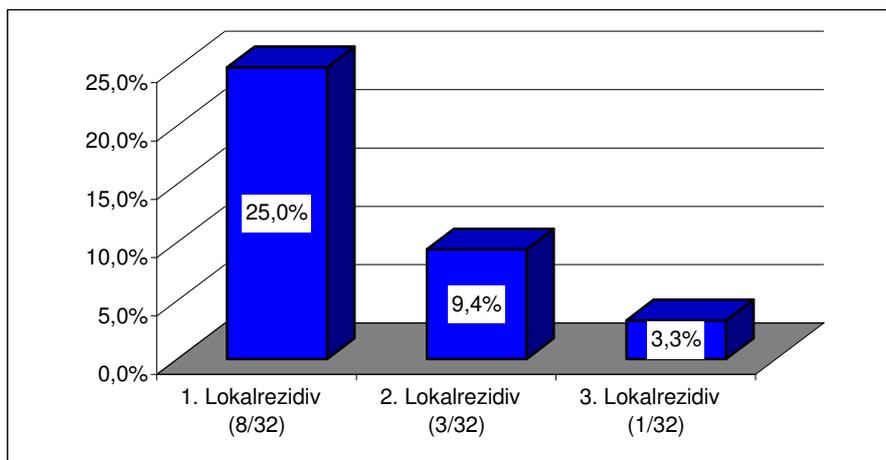


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Lokalrezidivhäufigkeit

4.2.9 Fernmetastasen nach primärer Therapie

Nach primärer Therapie entwickelten neun (24,3%) der 34 primär fernmetastasenfreien Patienten hämatogene Tumormetastasen. In sechs dieser Fälle (66,7%) kam es zu pulmonaler Metastasierung. Ein Patient zeigte cerebrale Filiae (11,1%), ein Patient Lymphknotenmetastasen und ein Patient Weichteilmastasen an der oberen Extremität bei Lokalisation des Primärtumors an der unteren Extremität (11,1%).

Von den neun Patienten, die im Verlauf Fernmetastasen entwickelten, lag bei sieben (77,8%) ein hoch maligner Tumor vor. Das mediane fernmetastasenfreie Intervall war 18,0 Monate, im Mittel lag es bei 22,1 Monaten (Abbildung 17).

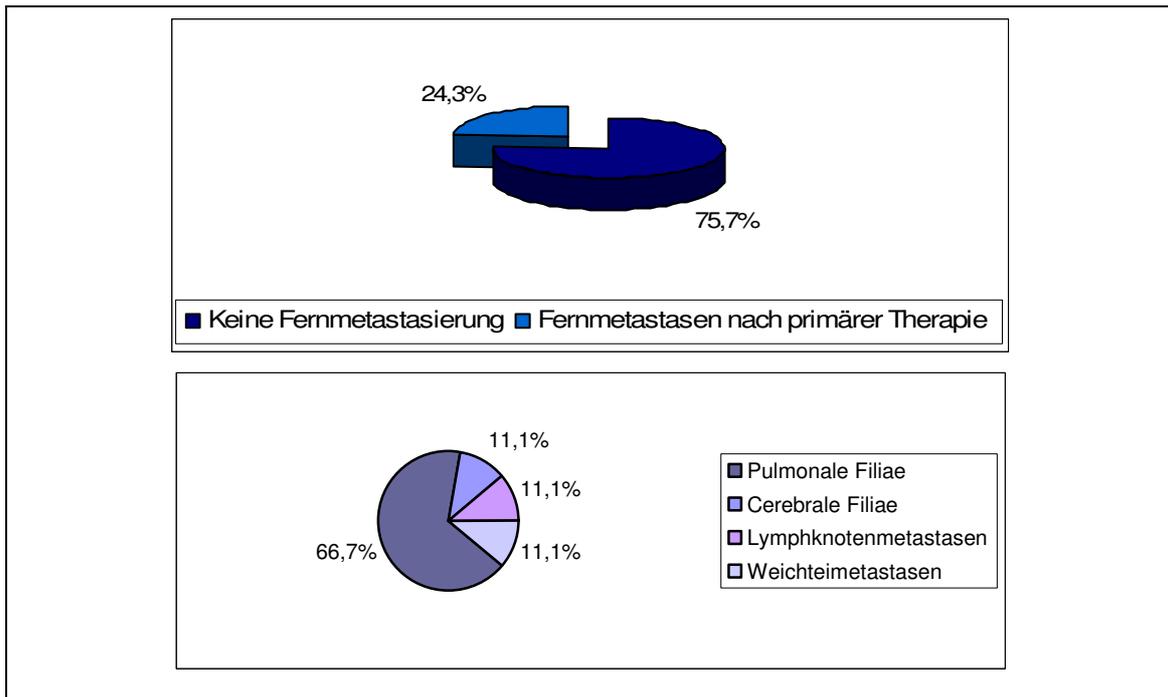


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung von Fernmetastasen innerhalb der Extremitätengruppe

4.2.10 Überleben

Von den insgesamt 37 Patienten in dieser Gruppe sind 13 Patienten (35,1%) tumorbedingt verstorben. Drei Patienten (8,1%) verstarben nicht aufgrund ihres Tumorleidens und 21 Patienten (56,8%) lebten bis zum Endpunkt der Beobachtung noch.

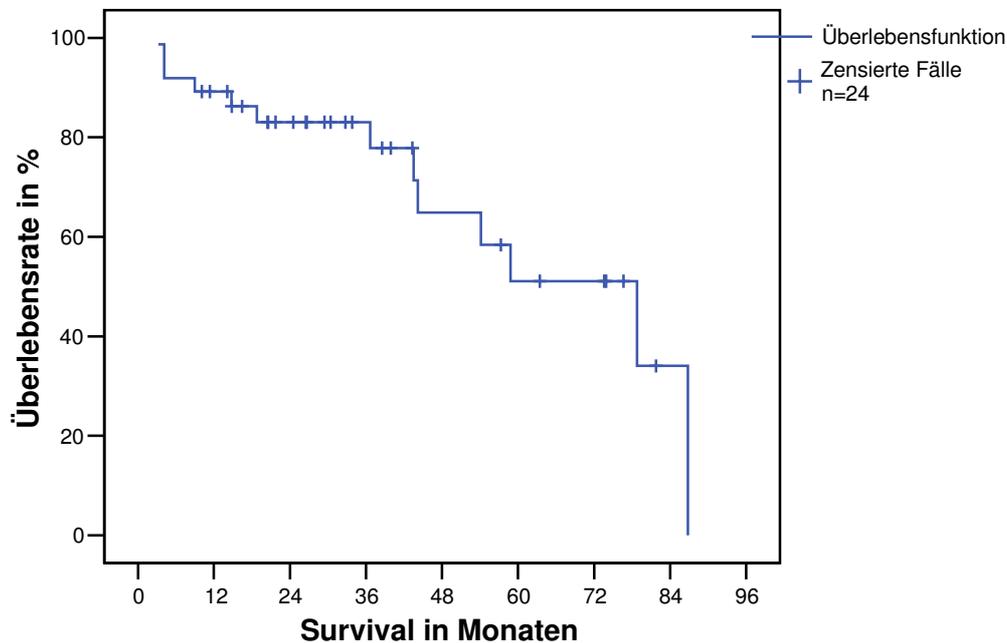


Abbildung 18: Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens bei Tumorlokalisation an den Extremitäten. Gesamt 37, zensiert: 24 (64,9%), gültig: 13 (35,1%). + symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (=zensierte Fälle).

Die kürzeste Überlebenszeit zeigte ein Patient mit drei Monaten und der längste Zeitraum bis zum tumorbedingten Tod waren 87 Monate. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 60 Monate (48-72 Monate), dies entspricht fünf Jahren und die mediane Überlebenszeit 79 Monate (47-111 Monate), folglich 5,6 Jahre.

Aus der Kaplan-Meier-Schätzung zur Überlebensanalyse (Abbildung 18) ergaben sich für unsere Patienten mit Extremitätensarkomen folgende Werte zu den Überlebensraten:

Tabelle 7: Überlebensraten nach Kaplan-Meier der Extremitätengruppe

Ein – Jahres – Überlebensrate	86,2%
Fünf – Jahres – Überlebensrate	51,1%

34 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der primären Therapie in einem nicht metastasierten Tumorstadium. Davon sind 11 (32,4%) tumorbedingt bis zum Ende der Beobachtung verstorben.

Hiervon hatten fünf Patienten (45,5%) Fernmetastasen entwickelt. Bei einem Patienten (9,1%) kam es zu lokalen Rezidiven bzw. Tumorprogredienz und gleichzeitig Fernmetastasen.

Bei vier der Betroffenen (36,3%) stellten lokale Rezidive, genauer gesagt damit verbundene Komplikationen den Endpunkt ihrer Krankengeschichte dar.

Ein Patient (9,1%) war kurz nach der Operation noch auf der Intensivstation verstorben, dieser hatte sich bereits vor der primären Therapie in stark reduziertem Allgemeinzustand befunden.

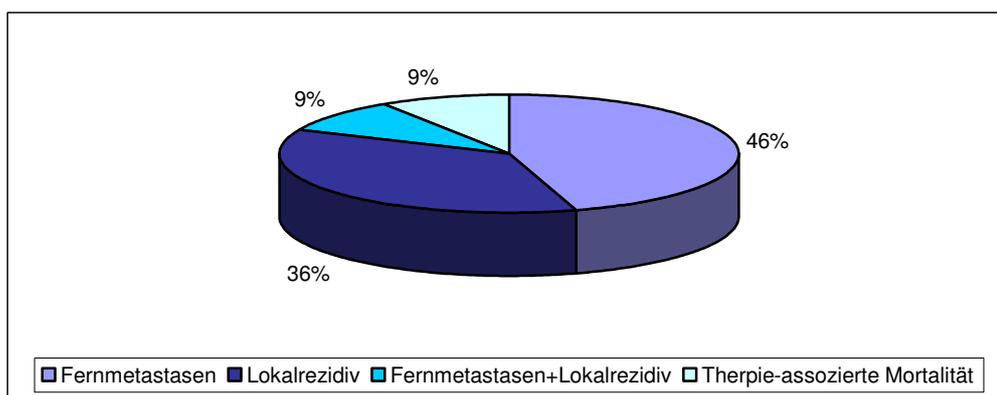


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der Todesursache innerhalb der Extremitätengruppe

4.2.10.1 Überleben nach Stadieneinteilung der UICC 2002

Die Stadieneinteilung soll dem behandelnden Arzt ermöglichen, prognostische Schlüsse über die Überlebenschancen des Patienten zu ziehen. Abbildung 20 zeigt das Überleben unserer Patienten mit Extremitätensarkom in Abhängigkeit zur Stadienzugehörigkeit nach UICC.

Wie zu erwarten, sind die Tumorstadien III und IV diejenigen mit der schlechtesten Prognose. I schneidet als das günstigste Stadium ab.

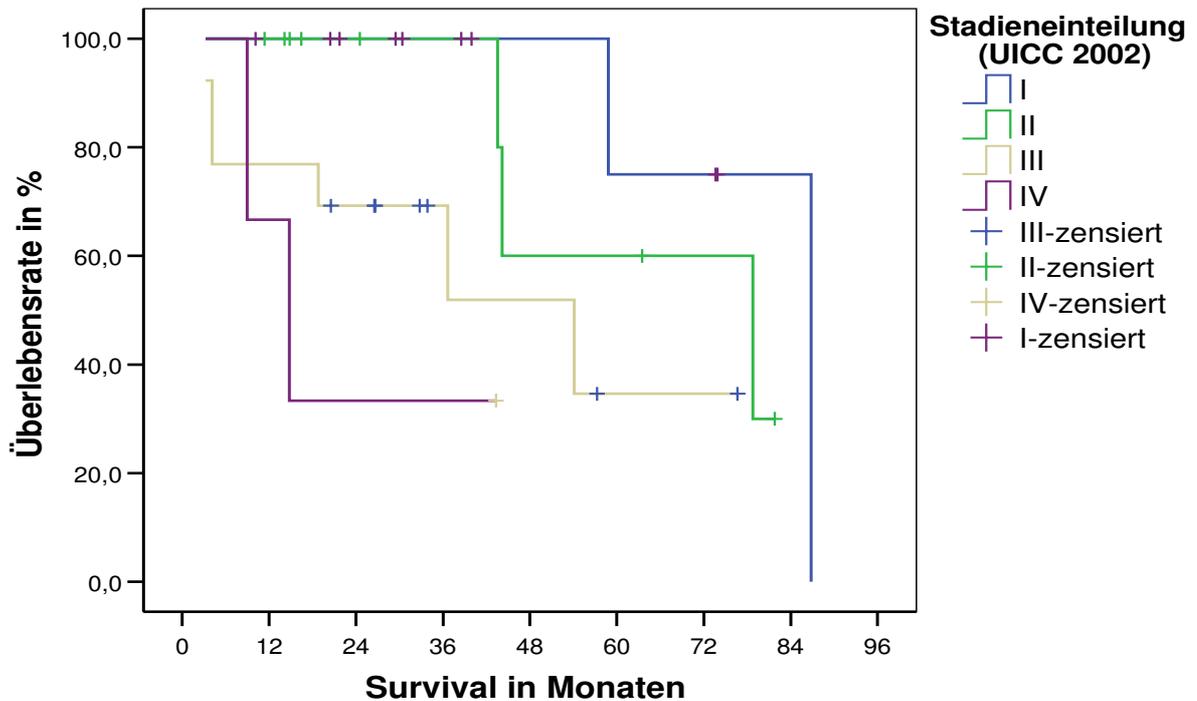


Abbildung 20: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach Tumorstadien der UICC 2002. + symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (= zensierte Fälle). Gesamt: 37 (100%), gültig: 13 (35,1%), zensiert: 24 (64,9%).

I = gesamt: 11 (100%), gültig: 2 (18,2%), zensiert: 9 (81,8%).

II = gesamt: 10 (100%), gültig: 3 (30%), zensiert: 7 (70%).

III = gesamt: 13 (100%), gültig: 6 (46,2%), zensiert: 7 (53,8%).

IV = gesamt: 3 (100%), gültig: 2 (66,7%), zensiert: 1 (33,3%).

NBZ im Mittel 36,2 Monate. Medianer NBZ 30,4 Monate.

Log rang Test: $p = 0,016$

4.2.10.2 Überleben nach primärer Therapie, ein Vergleich der Gruppen 1 und 2

Für einen Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug zur primären Therapie bietet sich der Vergleich zwischen Operation in Kombination mit Strahlentherapie (Gruppe 2) und alleiniger operativer Behandlung (Gruppe 1) mit jeweils 13 R0 resezierten Patienten an. Hierbei zeigt Therapiegruppe 2 eine

bessere Fünf-Jahres-Überlebensrate (75,2%) als Therapiegruppe 1 (58,1%), dargestellt in Abbildung 21.

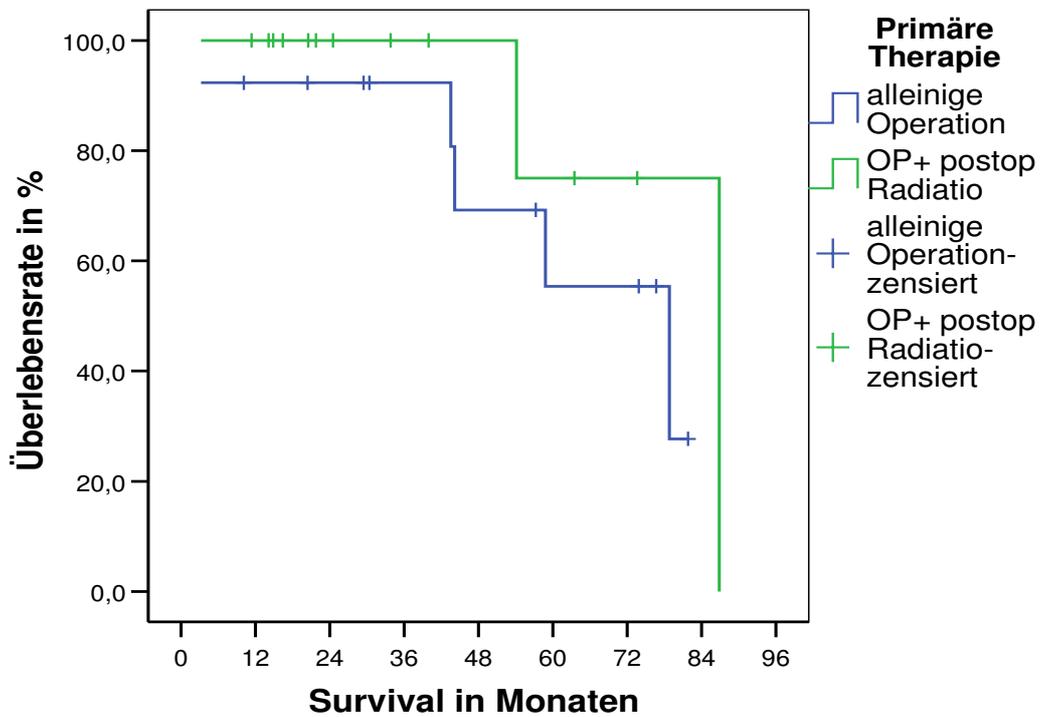


Abbildung 21: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach primärer Therapie. + symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (= zensierte Fälle). Gesamt: 26 (100%), gültig: 7 (26,9%), zensiert: 19 (73,1%).
Alleinige Operation = gesamt: 13 (100%), gültig: 5 (38,5%), zensiert: 8 (61,5%).
OP + Radiotherapie = gesamt: 13 (100%), gültig: 2 (15,4%), zensiert: 11 (84,6%).
NBZ im Mittel 36,2 Monate. Medianer NBZ 30,4 Monate.
Log rang Test: p = 0,270

4.3 Retroperitoneale Sarkome

4.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung (demographische Daten)

Im Zeitraum von 01.01.1996 bis 31.12.2003 wurden 21 Patienten aufgrund eines retroperitonealen Weichteilsarkoms primär in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg behandelt. Da für die Chirurgische Klinik die Weichteilsarkome des Retroperitoneums von besonderem Interesse waren, gingen zusätzlich 15 Patienten aus der Zeit 01.01.1989 bis 31.12.1995 in die Studie ein. Somit ergab sich eine Gesamtzahl von 36 Patienten.

Hierbei handelte es sich um 20 Frauen (55,6%) und 16 Männer (44,4%).

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag im Mittelwert bei 57,8 Jahren. Das mediane Alter bei Erkrankung war 60,6 Jahre. Der jüngste Patient war zehn Jahre, der Älteste 80 Jahre alt.

Die größte Gruppe der Patienten (n = 11) befand sich mit einem Anteil von 30,6% in der Altersgruppe zwischen 60 bis 69 Lebensjahren. Gefolgt von den Altersgruppen 50 bis 59 und 70 bis 79 Lebensjahren mit jeweils acht Patienten (22,2%).

Fasst man diese drei Gruppen zusammen, fällt auf, dass insgesamt 75,0% (n = 27), also drei Viertel aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 50 und 79 Jahren alt waren.

Die übrigen Altersgruppen waren, wie Abbildung 22 verdeutlicht, nur gering vertreten.

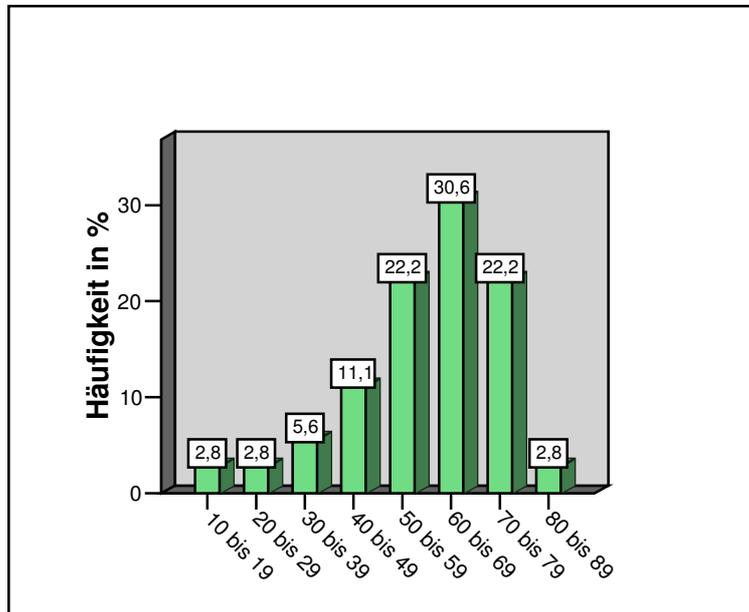


Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung des Alters in Jahren, dargestellt in Gruppen

4.3.2 Beschwerdesymptomatik

Bei dem Patientenkollektiv mit retroperitonraler Tumorlokalisation finden sich zwölf Patienten (33,3%), die beschwerdefrei geblieben waren. Bei diesen wurden die Malignome in Rahmen gynäkologischer bzw. urologischer Vorsorgeuntersuchung (11 Patienten) oder Restaging bei bekannter anderer maligner Tumorerkrankung (1 Patient) entdeckt. Elf Patienten (30,5%) klagten über unspezifische abdominelle Beschwerden wie Druck- bzw. Völlegefühl oder gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Durchfall.

Neun Patienten (25,0%) gaben Schmerzen in der Tumorregion an. Bei zwei Patienten (5,6%) war es zu vertebrogenen Beschwerden gekommen.

Lediglich ein Patient (2,8%) klagte über eine schmerzlose Raumforderung und bei einem Patienten (2,8%) führte das Tumorleiden zu einem Ileus.

Abbildung 23 stellt die Häufigkeitsverteilung der Beschwerdesymptomatik als Balkendiagramm dar.

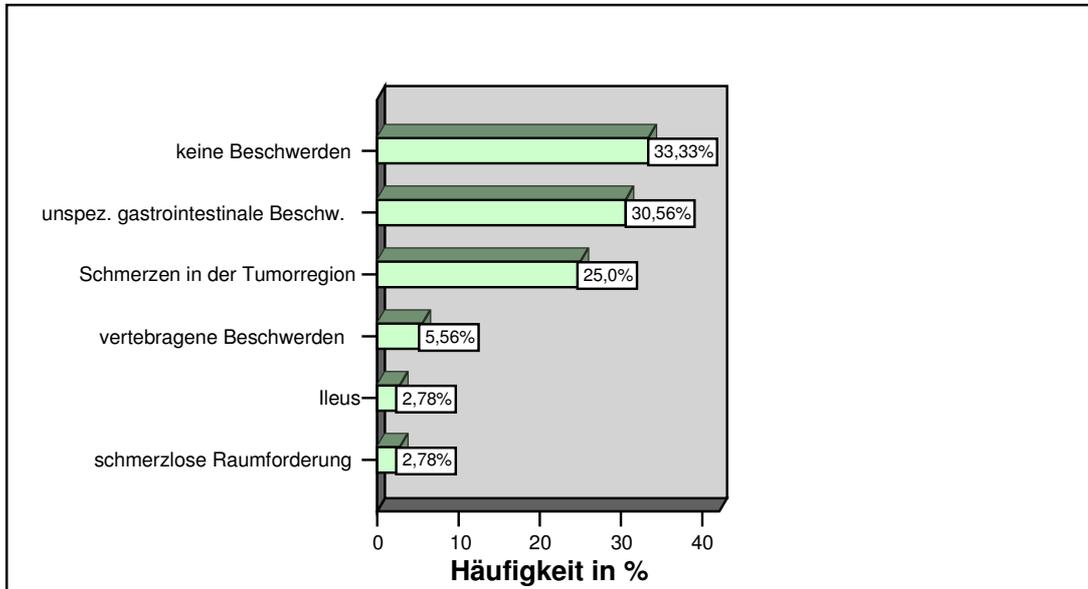


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Beschwerdesymptomatik

4.3.3 Primäre Therapie und Resektabilität

Als Möglichkeiten der primären Therapie ergaben sich in dem von uns untersuchten Patientengut folgende Therapieoptionen:

1. Operation und postoperative Strahlentherapie	7 (19,4%)
2. alleinige Operation	16 (44,4%)
3. Operation und postoperative Chemotherapie	7 (19,4%)
4. Operation und postoperative Radiochemotherapie	1 (2,8%)
5. Operation und Afterloadingtherapie	1 (2,8%)
6. Operation, Afterloadingtherapie und postoperative Radiatio	3 (8,4%)
7. Operation, präoperative Strahlen- und Chemotherapie, sowie postoperative Afterloadingtherapie	1 (2,8%)

Somit erhielten von den 36 Patienten mit retroperitonealer Tumorlokalisation 16 Patienten (44,4%) primär eine rein chirurgische Therapie. 20 Patienten (55,6%) bekamen zusätzlich zum operativen Vorgehen eine adjuvante bzw. neoadjuvante Therapie.

Von den insgesamt 36 Patienten der Retroperitonealgruppe die primär operativ behandelt wurden, war bei 13 der Betroffenen (36,1%) eine R0-Resektion möglich.

In zehn Fällen (27,8%) konnte eine R1-Resektion vorgenommen werden.

Bei 13 Personen (36,1%) kam es zu einer R2-Resektion. Hiervon wurde bei sechs Patienten der Eingriff als explorative Laparotomie beendet, da der Tumor sich intraoperativ als inoperabel gezeigt hatte. Die Gründe hierfür waren die Infiltration in Leberhilus, Retroperitonealgefäße oder Nieren (Abbildung 24).

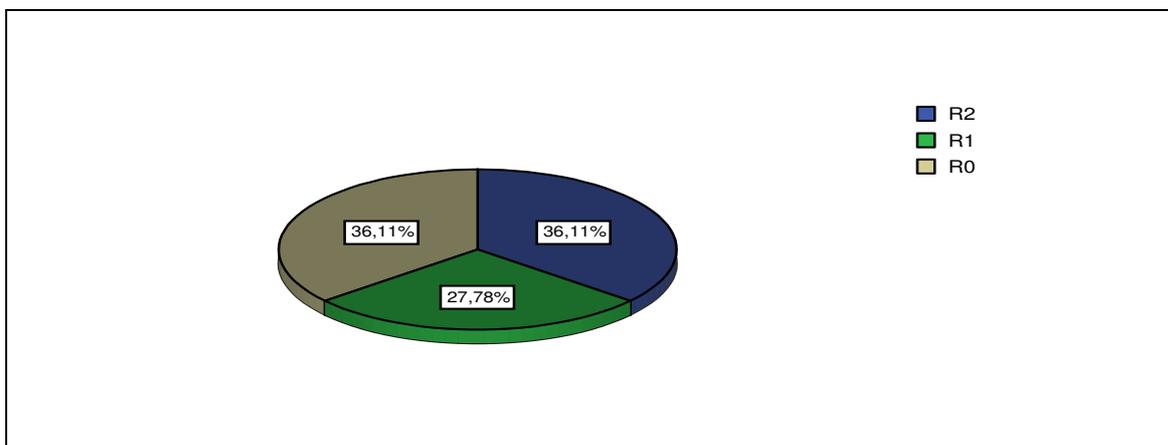


Abbildung 24: Häufigkeit der verschiedenen Resektionsradikalitäten innerhalb aller Patienten der Retroperitonealgruppe

4.3.4 TNM – Klassifikation, Stadieneinteilung UICC 2002 und maximaler Tumordurchmesser

4.3.4.1 TNM - Klassifikation

T = Tumorgroße

In der Retroperitonealgruppe überwiegen die Tumoren mit einem Durchmesser größer fünf Zentimeter. Dies war bei 34 Patienten (94,4%) der Fall und lediglich zwei Tumoren (5,6%) waren kleiner/gleich fünf Zentimeter.

Sehr häufig zeigten sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch sehr große Tumorgebilde. Der maximale Durchmesser des größten Tumors lag bei 56,3 cm, das Operationspräparat hatte ein Tumorgewicht von 13 Kilogramm.

Der Mittelwert der maximalen Tumorgroße aller Geschwülste lag bei 21,6 cm, der Median bei 20,5 cm. Abbildung 25 stellt die Häufigkeitsverteilung der Tumordurchmesser in 10cm - Schritten dar. Die größte Gruppe, nämlich 13 Patienten (36,1%) hatten einen Tumordurchmesser zwischen 21 und 30 Zentimeter.

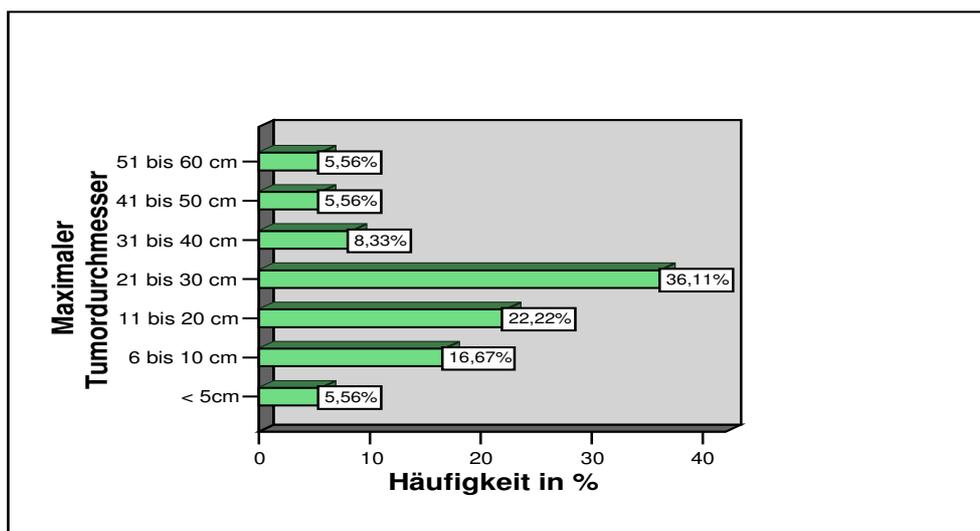


Abbildung 25: Häufigkeit des maximalen Tumordurchmessers in Prozent

N = Regionäre Lymphknoten befallen

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose zeigten nur drei der 36 Patienten (8,3%) befallene regionäre Lymphknoten. Es handelte sich dabei jeweils um ein hochgradig malignes Leiomyosarkom, ein hochgradig malignes Schwannom und einen kleinzelligen desmoplastischen Tumor.

M = Fernmetastasen

Bei sieben Patienten (19,4%) fanden sich bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen. In drei Fällen befanden sich die Tochtergeschwülste in der Leber und in zwei Fällen in der Blase. Bei den restlichen zwei Patienten war es bereits zu einer Peritonealkarzinose gekommen.

4.3.4.2 Stadieneinteilung nach UICC 2002 und 1997

Wie bereits in der Einleitung unter Punkt 1.4 dargestellt, war es 2002 zu einer Neuordnung der 1997 erstellten UICC Stadieneinteilung gekommen. Hierbei umfasst Stadium I (A und B) alle niedrig malignen Tumoren. Die Stadien II (A und B) und III erlauben eine differenzierte Betrachtung der hochgradig malignen Tumoren nach Größe und Sitz des Tumors zur oberflächlichen Faszie. Doch für die Einteilung der retroperitonealen Sarkome hat dies keine Veränderungen bedeutet, da sie generell als tief sitzend zu bezeichnen sind. Tabelle 8 zeigt die Verteilung unserer Patienten bezüglich der Stadien.

Tabelle 8: Stadieneinteilung nach UICC 2002 innerhalb der Retroperitonealgruppe

<u>Stadien nach UICC 2002</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>	<u>Prozentualer Anteil</u>
IA (low,T1,N0,M0)	1	2,8%
IB (low,T2,N0,M0)	9	25,0%
IIA (high,T1,N0,M0)	1	2,8%
III (high,T2,N0,M0)	16	44,4%
IV (jed. G, jed. T, N1/M1)	9	25,0%

Da die retroperitonealen Sarkome meist eine Größe von über fünf Zentimeter Durchmesser besitzen - in unserem Patientengut waren lediglich zwei der Malignome (5,6%) kleiner als fünf Zentimeter - ist der Prognosefaktor Tumorgöße kleiner oder größer fünf Zentimeter hier nur von geringer Aussagekraft. Folglich steht als Merkmal für die Stadieneinteilung alleine der Malignitätsgrad und die An- bzw. Abwesenheit von Metastasen zur Verfügung.

4.3.5 Stadieneinteilung UICC 2002 und Klassifikation nach van Dalen

Um die Relevanz der Resektionsradikalität zu berücksichtigen, formulierte van Dalen 2004 ein Klassifikationssystem, das auf Malignitätsgrad, An- bzw. Abwesenheit von Metastasen sowie der Resektionsradikalität basiert. Die von ihm aufgestellte Einteilung unterscheidet vier Stadien. Tabelle 9a stellt die verschiedenen Stadien sowie die Häufigkeitsverteilung für unsere Patienten dar.

Tabelle 9a: Neue postoperative Klassifikation innerhalb der Untersuchungsgruppe

<u>Klassifikation nach van Dalen</u>	<u>Patientenanzahl</u>	<u>Anteil in %</u>
I = (low grade, N0/M0, R0+R1)	8	22,2%
II = (high grade, N0/M0, R0+R1)	12	33,3%
III = (jed. Grading, N0/M0, R2)	7	19,4%
IV = (jed. Grading, jed. R, N1/M1)	9	25,0%

Vergleicht man die Tabellen 9a und 9b, wird deutlich, dass die Klassifikation van Dalens eine klare Zuordnung der Patienten in eines der vier Stadien ermöglicht. Es entstehen weitgehend gleich starke Gruppen. Kein Stadium enthält nur einen Patienten, wie bei UICC Stadium IA und IIA geschehen. Enthält eine Vergleichsgruppe lediglich einen Patienten, ist ein auch nur annähernd sinnvoller Vergleich verschiedener Gruppen nicht möglich.

Table 9b: Stadieneinteilung nach UICC 2002 innerhalb der Untersuchungsgruppe

Stadien nach UICC 2002	Patientenanzahl	Anteil in %
IA = (low grade,T1b,N0/M0)	1	2,8%
IB = (low grade,T2b,N0/M0)	9	25,0%
IIA = (high grade,T1b,N0/M0)	1	2,8%
III = (high grade,T2,N0/M0)	16	44,4%
IV = (jed. Grading, jed. T,N1/M1)	9	25,0%

Die Stadien IV beider Systeme entsprechen sich selbstverständlich, da das ausschlaggebende Kriterium in beiden die Anwesenheit von Fernmetastasen und/ oder Lymphknotenmetastasen darstellt. Zwischen den übrigen Tumorstadien kommt es jedoch zu beachtlichen Verschiebungen innerhalb der Patientenzuordnung (siehe Abbildung 26).

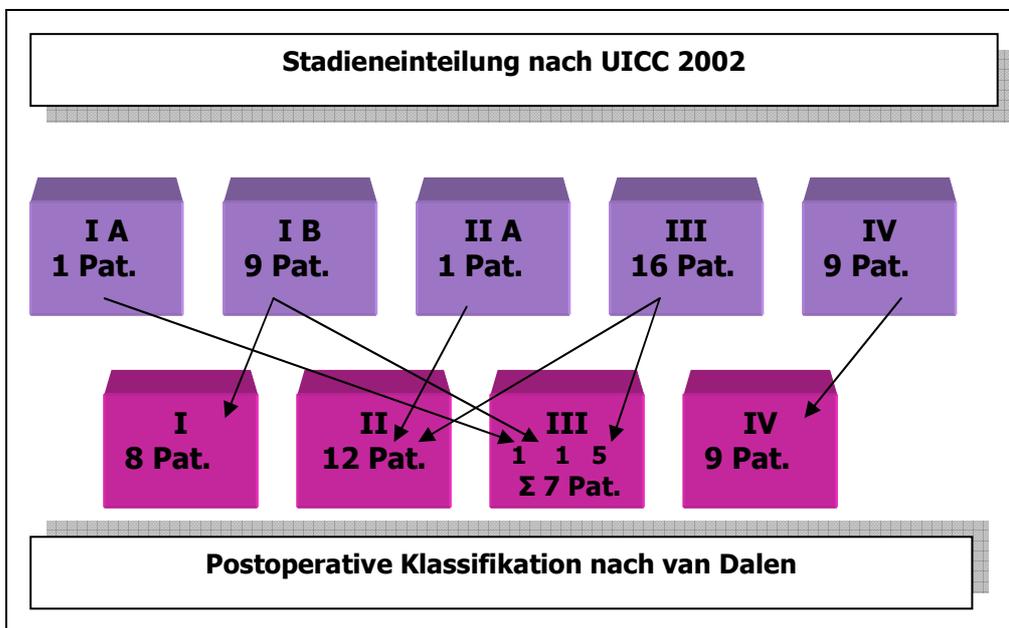


Abbildung 26: Darstellung der unterschiedlichen Stadienzugehörigkeit von Patienten für einen Vergleich der Stadieneinteilung UICC und der Klassifikation nach van Dalen

4.3.6 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad

In der Retroperitonealgruppe finden sich als häufigste histologische Subtypen das Liposarkom und das Leiomyosarkom mit jeweils 14 Patienten (38,9%). Danach folgt das maligne fibröse Histiocytyom mit fünf Patienten (13,9%), sowie mit je einem Patienten das maligne Schwannom, das abdominelle Mesotheliom und der kleinzellige desmoplastische Tumor (je 2,8%) (Abbildung 27).

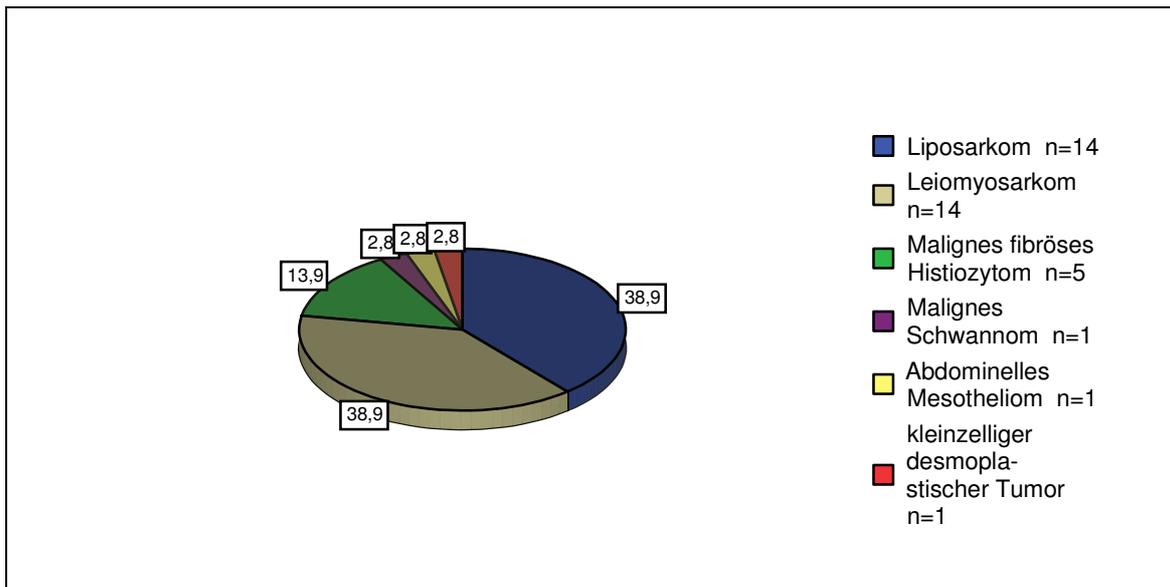


Abbildung 27: Häufigkeiten (in %) der histologischen Klassifikationstypen innerhalb der Retroperitonealgruppe

Wie in Abbildung 28 veranschaulicht, waren in der Patientengruppe mit retroperitonealer bzw. intraabdomineller Lage zehn (27,8%) der untersuchten Sarkome als niedrig maligne und 25 (69,4%) als hochgradig maligne einzustufen.

Im Falle des kleinzelligen desmoplastischen Tumors war die Einteilung in einen der Malignitätsgrade nicht möglich, daher wurde der Tumor als Gx befunden.

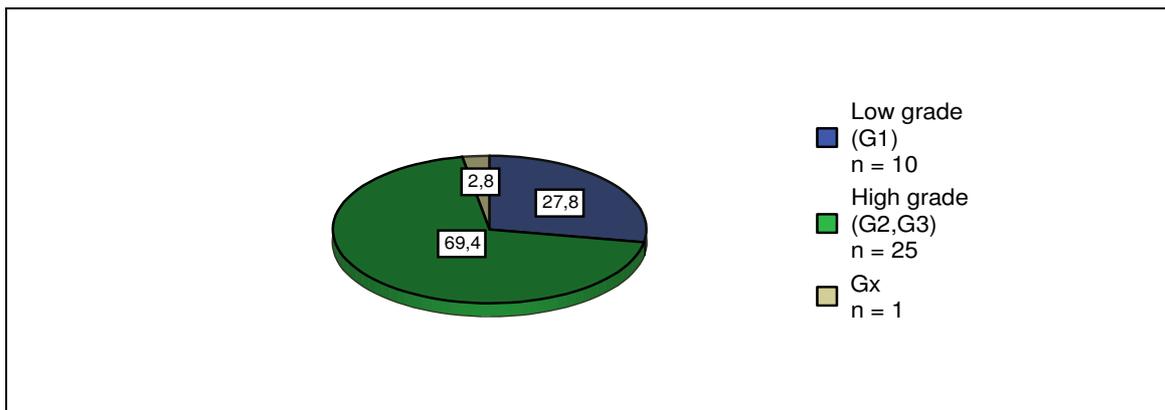


Abbildung 28: Häufigkeiten (in %) der histologischen Malignitätsgrade innerhalb der Retroperitonealgruppe

4.3.7 Lokalrezidivfreies Intervall (relapsefree intervall) und Therapie des ersten lokalen Rezidivs

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum (NBZ) für die Patienten mit retroperitonealer Tumorlokalisierung lag bei 40,4 Monaten, dies entspricht 3,4 Jahren. Das Minimum waren ca. zwei Wochen und der Patient, der am längsten beobachtet werden konnte, überlebte 150 Monate und war am Ende der Beobachtung nicht verstorben. Als mediane Beobachtungszeit ergeben sich 28,9 Monate (2,4 Jahre).

Von den insgesamt 13 Patienten, die R0 reseziert wurden, entwickelten sechs Patienten (46,2%) ein lokales Rezidiv. Dieses zeigte sich frühestens fünf und spätestens 58 Monate post operationem.

Das lokalrezidivfreie Intervall lag im Median bei 43,0 Monaten, dies entspricht 3,9 Jahren. Der Mittelwert betrug 55,0 Monate, also 4,6 Jahre.

Von den sechs Patienten erlitten drei Patienten mehrere Rezidive.

Im Falle einer R1-Resektion (n=10) zeigten acht Patienten ein lokales Rezidiv. Das rezidivfreie Intervall betrug im Mittelwert und Median 32 Monate.

Für die weitere Betrachtung wurden R0 und R1 resezierten Patienten in eine Gruppe, der „kompletten makroskopischen Resektion (CMR)“ zusammengefasst. Somit ergeben sich 23 Patienten, von denen 14 (60,1%) im Verlauf der Beobachtung ein lokales Rezidiv entwickelten. Das mediane rezidivfreie Intervall sind 32,2 Monate, der Mittelwert 34,1 Monate (Abbildung 29).

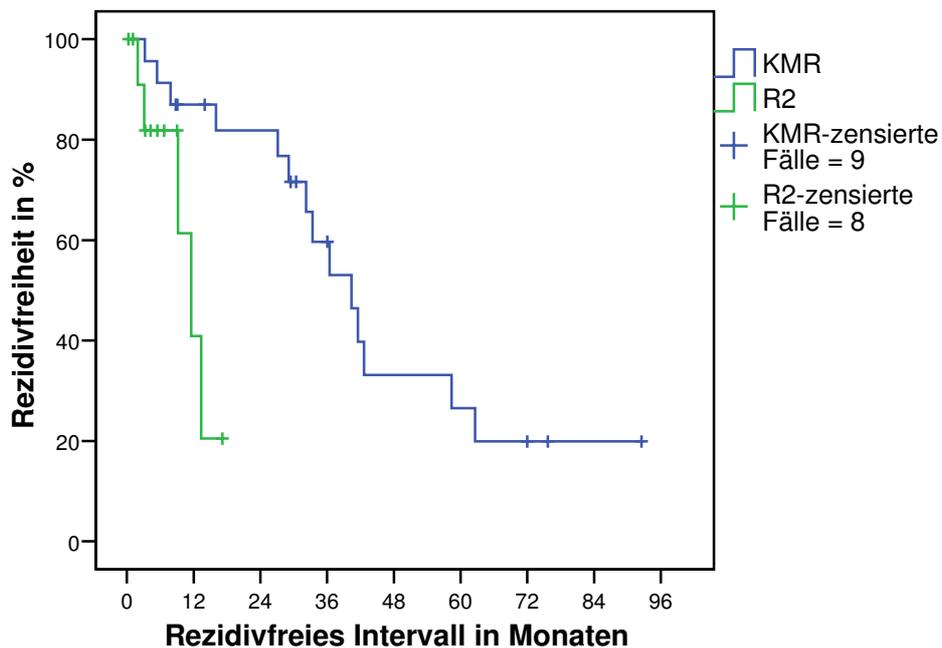


Abbildung 29: Graphische Darstellung des lokalrezidivfreien Intervalls unterschieden nach kompletter makroskopischer Resektion und nicht kompletter makroskopischer Resektion. Gesamt: 36; zensiert: 17 (42,2%), gültig: 19 (57,8%). NCMR (R2): gesamt: 13, zensiert: 8 (61,5%), gültig: 5 (38,5%). CMR (R1 und R0): gesamt: 23, zensiert: 9 (39,1%), gültig: 14 (60,9%). + symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (=zensierte Fälle). NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate. Log rang Test: p=0,0069

In den sechs Fällen mit Lokalrezidiv nach R0-Resektion konnte in einem Fall lediglich ein Debulking mit R2-Ergebnis vorgenommen werden, dieser Patient verstarb vier Monate später.

Ein weiterer Patient erhielt ebenfalls eine Operation mit R2-Ergebnis und einer adjuvante Chemotherapie, jedoch schon fünf Monate später erforderte das Tumorwachstum eine erneute operative Behandlung.

Einmal konnte eine R1-Resektion vorgenommen werden; es erfolgte keine adjuvante Therapie. Nach 32 Monaten war eine erneute operative Behandlung notwendig.

Bei drei Patienten wurde ein R0-Ergebnis erreicht. Davon wurden zwei Patienten rein operativ behandelt, in einem dieser Fälle mussten zusätzlich Fernmetastasen diagnostiziert werden; dieser Patient verstarb vier Monate später.

Der zweite Patient mit R0-Resektion und rein operativer Behandlung verstarb nicht, blieb rezidivfrei und konnte neun Jahre nach beobachtet werden.

Der dritte Patient mit R0-Ergebnis erhielt zusätzlich postoperativ eine Afterloadingtherapie, hier wurde nach 25 Monaten ein erneutes lokales Rezidiv festgestellt.

4.3.8 Fernmetastasen nach Primärtherapie

Neun Patienten (25,0%) hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen. Vor Beginn der primären Therapie waren somit 27 Patienten (75,0%) frei von Fernmetastasen. Von diesen entwickelten nach primärer Therapie zehn Patienten (37,0%) Fernmetastasen.

In vier Fällen fanden sich die Metastasen in der Leber, in zwei Fällen in der Blase, jeweils einmal in der Lunge sowie als intra- und epidurale Metastasen, Peritonealkarzinose und lymphogener Metastasierung.

Unterscheidet man nach der histologischen Graduierung des Tumors waren acht (80%) Tumoren als hochmaligne einzustufen und zwei (20,%) als niedrig maligne.

Bezüglich der Resektionsradikalität waren zwei Patienten (20%) einer „nicht kompletten makroskopischen Resektion“ (NCMR = R2) unterzogen worden und acht (80%) einer „kompletten makroskopischen Resektion“ (CMR = R0/R1).

Für die 27 Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung frei von Fernmetastasen waren, betrug das fernmetastasenfreie Intervall im Median 44 Monate und im Mittelwert 52,3 Monate.

Das fernmetastasenfreie Intervall der 10 Patienten, die eine Fernmetastasierung zeigten, lag im Median bei 9 Monaten, im Mittelwert bei 21,5 Monaten.

Die Fünf-Jahres-Fernmetastasenfreie Überlebensrate gibt die Wahrscheinlichkeit an, fünf Jahre nach Primärdiagnose noch frei von Fernmetastasen zu sein. Abbildung 30 zeigt die Fünf-Jahres-Fernmetastasenfreie Überlebensrate unserer Patienten. Sie lag bei ca. 50%.

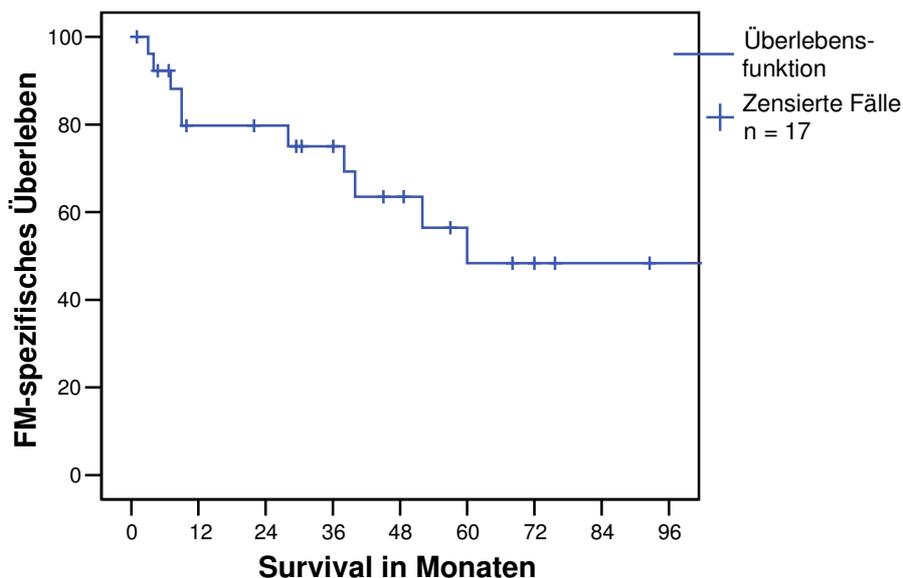


Abbildung 30: Graphische Darstellung des Fernmetastasen-spezifischen Überlebens bei retroperitonealer Tumorlokalisation. Gesamt 27, zensiert: 17 (62,9%), gültig: 10 (37,1%). + symbolisieren die Patienten, die keine Fernmetastasen entwickelten (=zensierte Fälle), meist aufgrund eines frühen tumorbedingten Todes (Lokalrezidiv, Folgekomplikationen). Fünf-Jahre-Fernmetastasen-spezifisches Überleben 48,4%. NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate.

4.3.9 Überleben

Von den insgesamt 36 Patienten dieser Gruppe sind 28 Patienten (77,8%) tumorbedingt verstorben. Sechs Patienten (16,6%) lebten bis zum Endpunkt der Beobachtung. Ein Patient (2,8%) verstarb nicht tumorbedingt. Bei einem Patienten (2,8%) konnten dies bezüglich keine Informationen gewonnen werden (Abbildung 31).

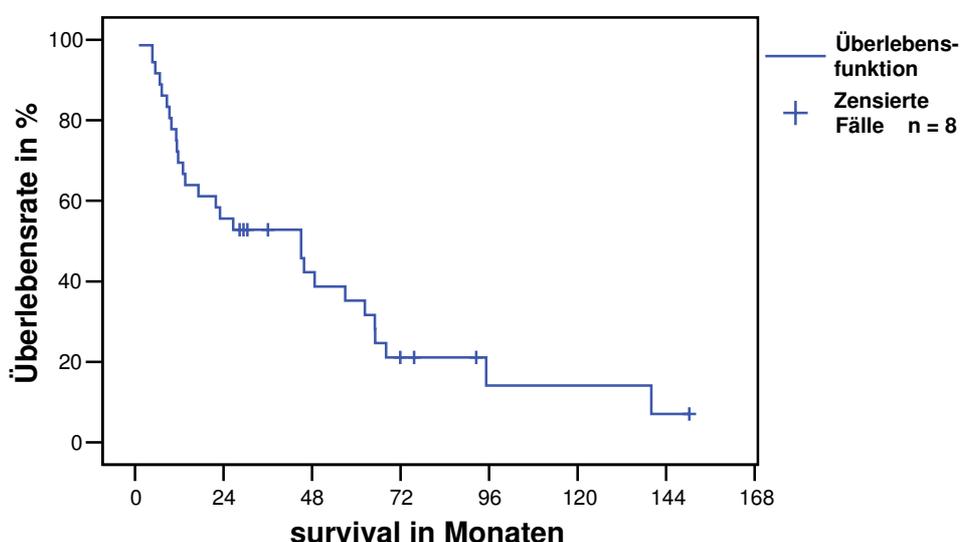


Abbildung 31: Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens bei retroperitonealer Tumorlokalisation. Gesamt 36, zensiert: 8 (22,2%), gültig: 28 (77,8%). NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate.

Die kürzeste Überlebenszeit zeigte ein Patient mit einem Monat und die längste Zeit bis zum tumorbedingten Tod waren 140 Monate, dies entspricht 11,7 Jahren.

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 50,0 Monate, dies entspricht 4,2 Jahren; die mediane Überlebenszeit 45,0 Monate, folglich 3,8 Jahre.

Aus der Kaplan-Meier-Schätzung zur Überlebensanalyse (Abbildung 31) ergaben sich für unsere Patienten mit retroperitonealer Tumorlokalisation folgende Überlebensraten:

Tabella 10: Überlebensraten nach Kaplan-Meier der Retroperitonealgruppe

Ein – Jahres – Überlebensrate	69,4%
Zwei – Jahres – Überlebensrate	55,6%
Fünf – Jahres – Überlebensrate	31,7%

27 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der primären Therapie in einem nicht metastasierten Tumorstadium. Davon sind 19 (70,4%) tumorbedingt bis zum Ende der Beobachtung verstorben.

Hiervon hatten drei Patienten (15,8%) Fernmetastasen entwickelt. Bei fünf Patienten (26,3%) kam es zu lokalen Rezidiven bzw. Tumorprogredienz und gleichzeitiger Fernmetastasierung.

Bei elf (9 nach CMR, 3 nach R2) der Betroffenen (57,9%) stellten lokale Rezidive bzw. Tumorprogredienz den Endpunkt ihrer Krankengeschichte dar (Abbildung 32).

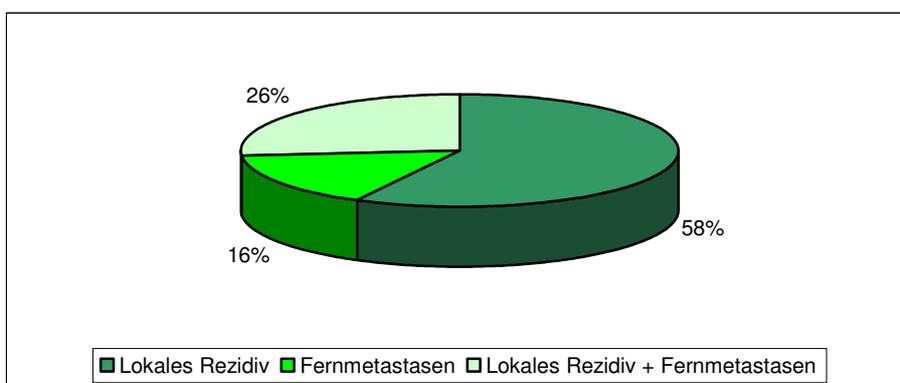


Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung der „Todesursache“ innerhalb der Retroperitonealgruppe

4.3.9.1 Einfluss der histologischen Klassifikationen auf das Überleben

Drei der histologischen Subtypen waren mit nur jeweils einem Patienten vertreten. Die Patienten mit malignem Schwannom bzw. abdominellem Mesotheliom verstarben bald nach Beginn der primären Therapie (nach 12 bzw. 5 Monaten). Der Patient, dessen Tumor als kleinzellig und desmoplastisch befundet worden war, verstarb nach 62 Monaten.

Für eine Gegenüberstellung bieten sich die drei histologischen Typen mit den in unserer Untersuchung höchsten Fallzahlen an. Dies sind das Liposarkom und das Leiomyosarkom mit jeweils 14 Patienten und das maligne fibröse Histiozytom mit fünf Patienten. Signifikante Unterschiede bezüglich des Überlebens lassen sich nicht feststellen (Abbildung 33). Die Graphik könnte den Eindruck vermitteln, dass es zwischen den Leiomyosarkomen und Liposarkomen einen signifikanten Unterschied gibt, jedoch finden sich hier erhebliche Unterschiede in der Zuordnung in die beiden Malignitätsgrade. So wurden alle 14 Leiomyosarkomen als hochgradig maligne befunden. Während im Falle der 14 Liposarkomen nur fünf hochgradig und neun als niedrig maligne beurteilt wurden.

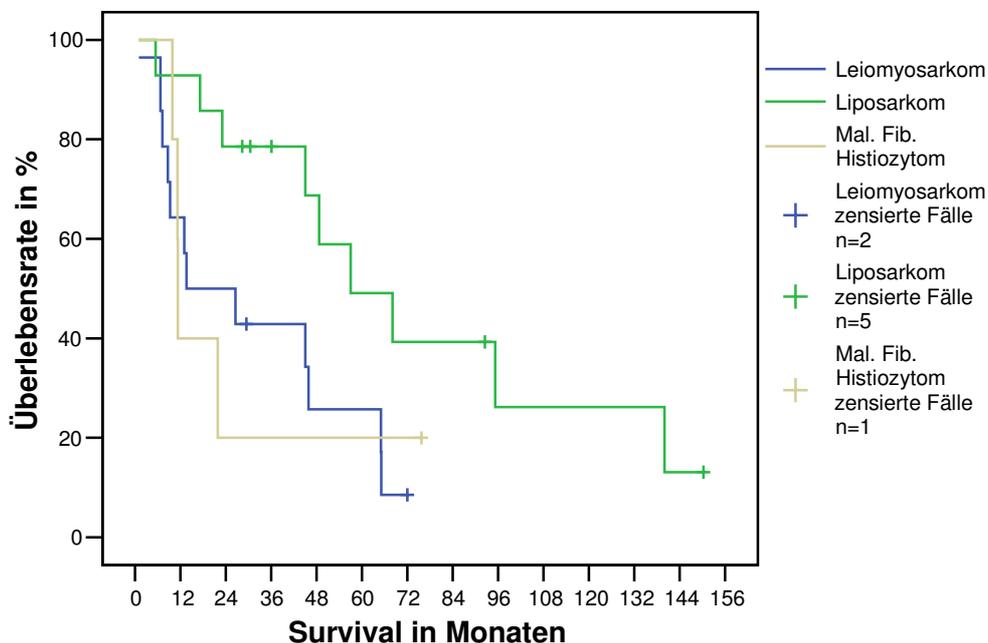


Abbildung 33: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach histologischen Subtypen. Gesamt: 33; zensiert: 8 (24,2%), gültig: 25 (75,8%).
Leiomyosarkom: gesamt: 14, zensiert: 2 (14,3%), gültig: 12 (85,7%).
Liposarkom: gesamt: 25, zensiert: 4 (16,0%), gültig: 21 (84,0%).
Malignes fibröses Histiozytom: gesamt: 5, zensiert: 1 (20,0%), gültig: 4 (80,0%)
 + symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (=zensierte Fälle). NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate.
 Log Rang Test: $p=0,0695$.

4.3.9.2 Einfluss des Malignitätsgrades auf das Überleben

Für diesen Vergleich wurde ein Patient nicht berücksichtigt, da bei diesem die Zuordnung in einen der Malignitätsgrade nicht möglich war. Das histologische Präparat war mit Gx befunden worden. Somit handelt es sich bei dieser Untersuchung um insgesamt 35 Patienten.

Untersucht man den Einfluss der Malignitätsgrade niedrig maligne und hoch maligne auf das Überleben der Patienten, zeigt sich nach Kaplan-Meier folgendes Diagramm (Abbildung 34). Es wird ein signifikanter Unterschied für

das Outcome der Betroffenen deutlich, zum Vorteil der Tumoren mit niedrig malignem Befund ($P=0,0007$).

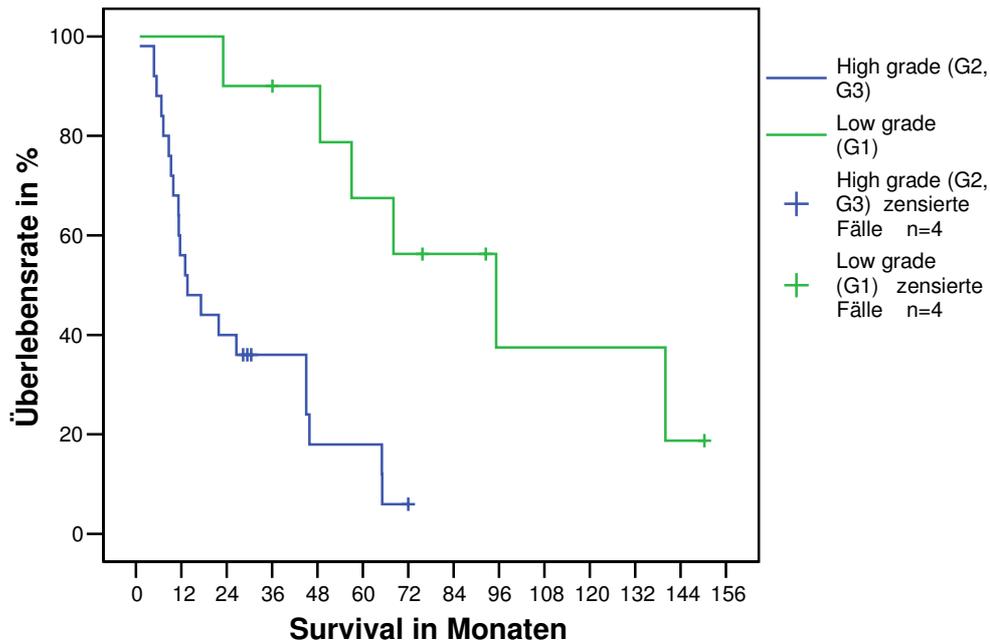


Abbildung 34: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach Malignitätsgraden low grade (G1) und high grade (G2, G3).

Gesamt: 35; zensiert: 8 (22,9%), gültig: 27 (77,1%).

Low grade (G1): gesamt: 10, zensiert: 4 (40,0%), gültig: 6 (60,0%).

High grade (G2, G3): gesamt: 25, zensiert: 4 (16,0%), gültig: 21 (84,0%).

+ symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (=zensierte Fälle). NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate.

Log Rang Test: $p=0,0007$

4.3.9.3 Einfluss der Stadieneinteilungen auf das Überleben

Mit Hilfe der Stadieneinteilung versucht man prognostische Schlüsse für das Überleben der Betroffenen zu ziehen. Graphische Darstellungen für die verschiedenen Stadien beider Klassifikationssysteme lassen sich den Abbildungen 35 und 36 entnehmen.

Hier sieht man im Falle der UICC Stadieneinteilung von 2002 einen nahezu parallelen Kurvenverlauf der Stadien III und IV mit vielen Überkreuzungen für die ersten 20 Monate. Zudem findet sich im Tumorstadium II nur ein Patient. Beides macht eine Prüfung auf Signifikanz unmöglich.

In der Klassifikation nach van Dalen kommt es zu vier nahezu gleich starken Gruppen. Diese zeigen für die Überlebenschancen signifikante Unterschiede. Allerdings stellt sich hier das Tumorstadium III als das schlechteste dar und nicht, wie man annehmen würde, das Stadium IV. Hierzu siehe auch Tabelle 11.

Tabelle 11: Darstellung des Outcome für die verschiedenen Stadien beider Klassifikationssysteme

Stadien	Tumorbed.	Mittleres Überleben	Medianes Überleben	Ein - Jahres- ÜLR	Zwei - Jahres- ÜLR	Fünf - Jahres- ÜLR
UICC 2002	Tod (%)	(Monate)	(Monate)			
I	60%	94	95	k. D.	90%	67,5%
II	100%	= 1 Pat. Tod	nach 46 Mt.	k. D.	k. D.	k. D.
III	75%	30	14	56,3%	43,8%	10,9%
IV	100%	24	13	55,6%	22,2%	11,1%
Van Dalen						
I	50%	110	95	k. D.	k. D.	85,7%
II	66,7%	41	45	83,3%	66,7%	13,3%
III	100%	15	9	28,6%	14,3%	0%
IV	100%	24	13	55,6%	22,2%	11,1%

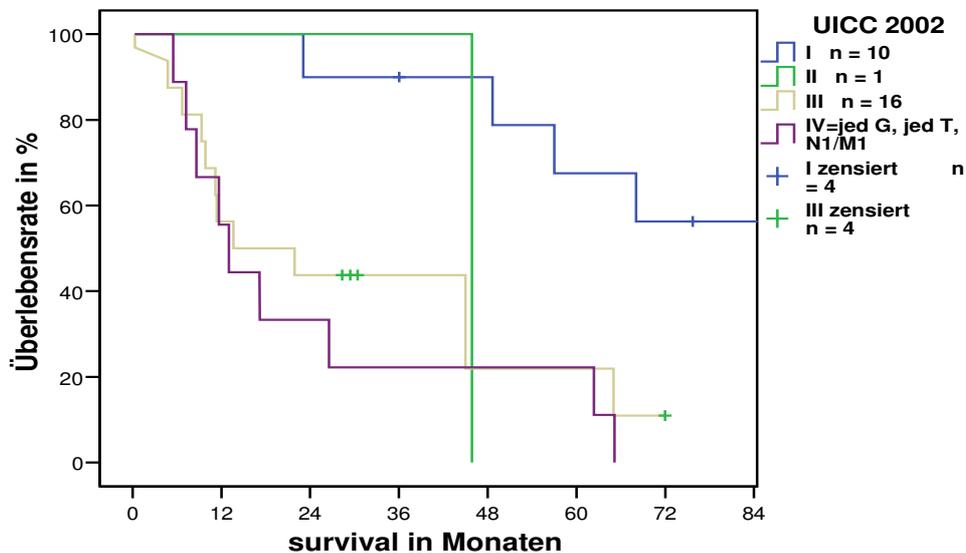


Abbildung 35: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach Tumorstadien der UICC. + symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (=zensierte Fälle). NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate.
Log rang Test: $p = 0,157$

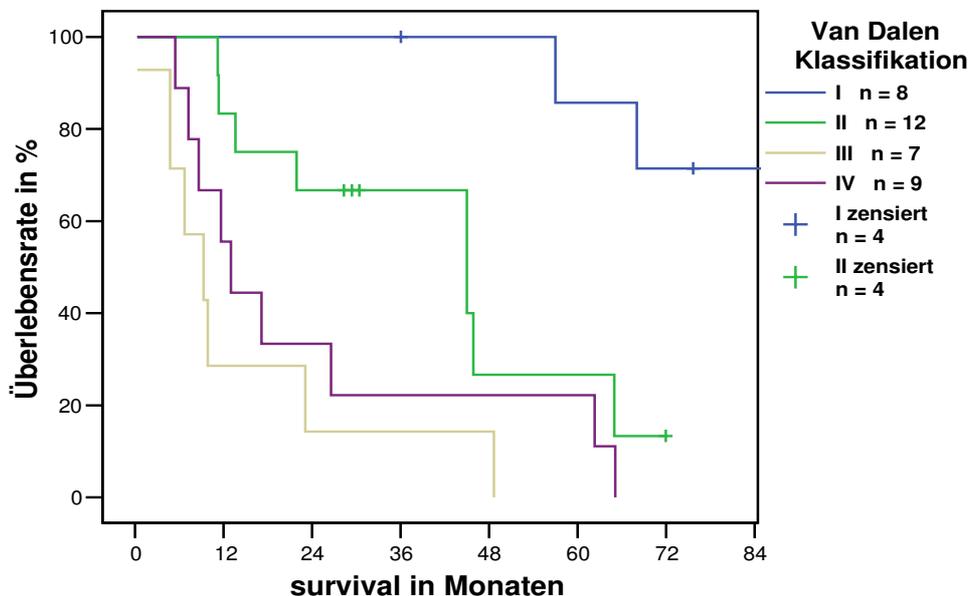


Abbildung 36: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach Stadien der van Dalen Klassifikation. + symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (=zensierte Fälle). NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate.
Log rang Test: $p = 0,000$

4.3.9.4 Einfluss der Resektionsradikalität auf das Überleben

Versucht man den Einfluss der Resektionsradikalität auf das Überleben der Patienten darzustellen, ergibt sich nach Kaplan-Meier folgendes Diagramm (Abbildung 37):

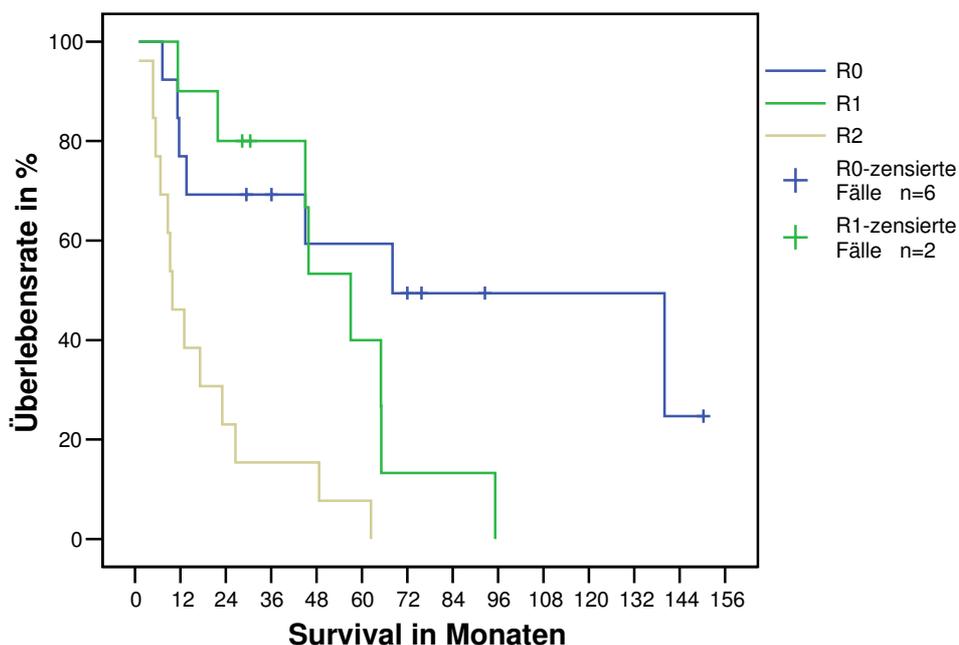


Abbildung 37: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach R0, R1 und R2. Gesamt: 36; zensiert: 8 (22,2%), gültig: 28 (77,8%). + symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (=zensierte Fälle). NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate. Log rang Test: $p=0,0069$

Die R2-Resultate zeigen mit Abstand das schlechteste Ergebnis. Da sich die Kurven der R1- und R0-Resektionen mehrfach kreuzen, kann kein signifikanter Unterschied bewiesen werden. Ab 48 Monaten lässt sich für das Überleben der Patienten ein signifikanter Unterschied zugunsten der R0 Ergebnisse feststellen. Da sich zwischen R1 und R0 erst spät ein signifikanter Unterschied für das Überleben zeigt, erscheint es sinnvoll R1 und R0 unter dem Begriff „komplette

makroskopische Resektion“ zusammenzufassen und im Vergleich zur „nicht kompletten makroskopischen Resektion“ (=R2) darzustellen (Abbildung 38). Hierbei lässt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil der CMR erkennen.

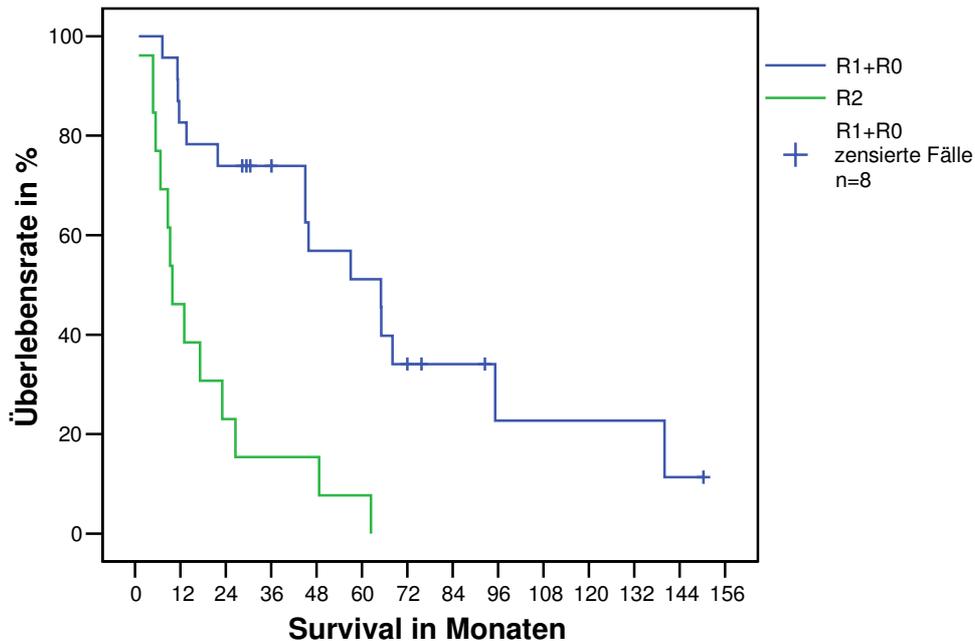


Abbildung 38: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach kompletter makroskopischer Resektion (R1 und R0) und nicht kompletter makroskopischer Resektion (R2). Gesamt: 36; zensiert: 8 (22,2%), gültig: 28 (77,8%).
nicht komplette makroskopische Resektion (R2): gesamt: 13, zensiert: 0, gültig: 13 (100,0%).
komplette makroskopische Resektion (R1 und R0): gesamt: 23, zensiert: 8 (34,8%), gültig: 17 (65,2%).
+ symbolisieren die Patienten, die nicht tumorbedingt verstorben sind (=zensierte Fälle).
NBZ im Mittel 40,4 Monate und medianer NBZ 28,9 Monate.
Log rang Test: $p = 0,0000$

5. Diskussion

5.1 Gesamtkollektiv

5.1.1 Ätiologie

Bei keinem unserer Patienten war eine Neurofibromatose Typ I oder ein Li-Fraumeni-Syndrom bekannt oder diagnostiziert worden. Ebenso war bei keinem der Patienten eine HIV-Infektion bekannt; eine Untersuchung dahingehend wurde nicht vorgenommen. Als einziger prädisponierender Faktor war eine vorausgegangene Strahlentherapie im Tumorgebiet des Sarkoms bei 1,5% der Patienten zu ermitteln gewesen.

Gemäß der Literatur machen die mit Strahlentherapie assoziierten Sarkome weniger als 5% aller malignen Weichteilsarkome aus [16].

Im Gegensatz zu Karzinomen zeigen zahlreiche Weichteilsarkome chromosomale Translokationen, die neben ihrer pathogenetischen Bedeutung auch zur diagnostischen Einordnung genutzt werden können [2]. Über den Mechanismus der reziproken Translokation werden an den Bruchstellen der Chromosomen Gene neu zusammengelagert (Fusionsgen), wodurch die Bildung eines einzigartigen chimärischen RNA-Transkriptes erfolgt. Das Protein, das durch dieses Fusionsgen kodiert wird, kann einem aberranten (verfremdeten) Transkriptionsfaktor entsprechen, der die Transkription von verschiedenen Suppressorgenen dereguliert und somit das biologische Verhalten des Tumors beeinflusst [47].

In den letzten Jahren wurde offensichtlich, dass sich Sarkome anhand ihrer Genetik in zwei große Gruppen unterscheiden lassen [57;58]:

- ❖ Sarkome mit spezifischen genetischen Veränderungen/Mutationen und für gewöhnlich einfachen Karyotypen. Dies beinhaltet Fusionsgene, durch reziproke Translokation, sowie spezifische Punktmutationen.
- ❖ Sarkome mit nichtspezifischen genetischen Veränderungen und komplexen chromosomalen Imbalanzen, die sich in zahlreichen Verlusten und Zugewinnen von genetischem Material darstellen.

Im Falle der Sarkome stellen die chromosomalen Translokationen die Mehrheit der spezifischen Genmutationen dar. Bis heute wurden elf verschiedene Genfusionen identifiziert, die in zwölf verschiedenen Sarkomtypen nachgewiesen werden konnten [59].

Somit könnte die Genfusion die Erklärung für das Entstehen von ca. einem Drittel aller Sarkome sein [58]. Zumeist handelt es sich bei der chromosomalen Translokation um ein zufälliges Ereignis, doch in seltenen Fällen kann sie mit durch Radiotherapie induzierten DNA-Schäden im Zusammenhang stehen [60].

Zu den Sarkomen mit komplexen chromosomalen Imbalanzen ohne spezifische Translokationen gehören das Osteosarkom, das malignes fibröses Histiozytom, das Liposarkom (außer dem myxoiden Subtyp), das Angiosarkom, das Leiomyosarkom, das Fibrosarkom des Erwachsenenalters und das skelettale Chondrosarkom. Sie zeigen keine spezifischen Translokationen [61]. Die Inaktivierung der p53-Kontrollstelle scheint hier die ausschlaggebende Rolle zu spielen. Sie scheint der entscheidende Unterschied zu den Sarkomen mit einfachen und spezifischen genetischen Veränderungen zu sein. Bei diesen tritt sie selten auf. Kann sie jedoch nachgewiesen werden, ist sie ein starker prognostischer Faktor, der mit einem signifikant kürzeren Überleben bei Synovialsarkome [62], myxoiden Liposarkomen [63], Ewingsarkomen [64], sowie malignen peripheren Nervenscheidentumoren [65] einhergeht.

5.1.2 Lokalisation des Primärtumors

In unseren Ergebnissen befanden die Malignome in 55,2% der untersuchten Patientenfälle und somit in mehr als der Hälfte die Extremitäten.

In intraabdomineller bzw. retroperitonealer Lage befanden sich 31,3% der Tumoren.

Bei 10,5% der Fälle handelte es sich um Sarkome am Körperstamm und lediglich bei 3,0% der Patienten war der Tumor im Kopf- oder Halsbereich lokalisiert.

Unsere Prozentangaben weichen nur in geringem Maße von den Ergebnissen anderer Studien ab. So nennen Lawrence et al. und Heslin et al. [66;67] 10-20% als Häufigkeit für den retroperitonealen Tumorsitz, hier wurde allerdings zwischen intraabdomineller und retroperitonealer Lage der Sarkome unterschieden. In unserer Studie wurde darauf verzichtet.

In mehreren Studien fanden sich die Weichteilsarkome bei Erwachsenen in ungefähr 50% der Fälle an den Extremitäten [6;10;11].

Azzarelli et al. gibt ebenfalls die Extremitäten als häufigsten Ort der Sarkomlokalisierung an [10]. Brennan et al. [11] beobachtete in seiner retrospektiven Studie von 1993 folgende Verteilung: untere Extremitäten: 53%, Kopf und Hals: 5%, retro- und intraabdominal: 27%, Körperstamm: 9%, thorakal: 6%.

In einer retrospektiven Analyse an 3.968 Patienten mit Weichgewebssarkomen, die zwischen Juli 1982 und Juni 1999 am Memorial Sloan Kettering Center behandelt wurden [4] ergaben sich diese Werte: Extremitäten: 45,7%, retroperitoneal/ intraabdominal: 31,5%, Körperstamm: 10,7%, andere: 12,1%. Somit zeigt sich die Verteilung der Tumorlokalisierung in unserem Patienten kollektiv vergleichbar mit Ergebnissen von Studien, mit einer höheren Patientenzahl.

5.1.3 Histologische Klassifikation

In unserem Gesamtkollektiv fanden sich 13 verschiedene histologische Weichteilsarkomsubtypen. Die mit Abstand häufigsten Typen waren das maligne fibröse Histiozytom mit 34,3%, das Liposarkom mit 26,8% und das Leiomyosarkom mit 19,4%. Die restlichen 10 Subtypen zeigten sich selten, so kamen jeweils in 3,0% der Fälle das Fibrosarkom, Synovialsarkom und das maligne Schwannom vor. Bei 10,5% der Patienten konnten andere Sarkome diagnostiziert werden, hierbei handelte es sich mit je 1,5% um ein Angiosarkom, extraskelettales Ewing-Sarkom, Klarzellsarkom, epitheloides Sarkom, abdominelles Mesotheliom, Desmoidtumor und ein Dermatofibrosarcoma protuberans.

Unsere Prozentangaben liegen insgesamt etwas höher, vergleicht man sie mit einer Analyse von 3.968 Patienten mit Weichgewebssarkomen, die zwischen Juli 1982 und Juni 1999 am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center behandelt wurden. Dort wurden folgende Ergebnisse erhoben: Liposarkom 19,5%, Leiomyosarkom 18,1%, Fibrosarkom 10,4%, Synovialsarkom 7,1%, malignes fibröses Histiozytom 17,9%, maligner peripherer Nervenscheidentumor 3,5%, andere 23,5% [4].

Jedoch sind in dieser Analyse, wie in unserer Untersuchung, die häufigsten histologischen Subtypen das Liposarkom, das maligne fibröse Histiozytom und das Leiomyosarkom.

In vielen Studien werden Desmoidtumoren und das Dermatofibrosarcoma protuberans ausgeschlossen, da sie als Semimalignome gelten [26]. Da in unserem Falle das Dermatofibrosarkom und der Desmoidtumor bei Patienten diagnostiziert wurden, deren Tumor am Körperstamm lokalisiert waren, gehen sie auch bei uns nicht in die weitere Beurteilung ein.

Die Histologie ist von der anatomischen Lokalisation abhängig: Die typischen Subtypen bei Extremitätentumoren sind Liposarkome und malignes fibröses Histiozytom (MFH), während retroperitoneale Sarkome fast ausschließlich

Leiomyosarkome oder Liposarkome darstellen. Das Alter der Patienten ist ebenfalls von Bedeutung für die Histopathologie. Tumoren des Kindesalters sind am häufigsten embryonale Rhabdomyosarkome. Synoviale Sarkome treten häufiger bei jungen Erwachsenen (<35 Jahre) auf, während das maligne fibröse Histiozytom (MFH) und das Liposarkom bei älteren Patienten die dominierende Rolle spielen [4].

Um die diagnoseweisende zelluläre Differenzierung zu erkennen, ist in 70-75% der Fälle die konventionell-lichtmikroskopische Begutachtung in Form eines HE-Präparates ausreichend [2].

2002 wurde eine aktualisierte Version der Weichteiltumorklassifikation vorgestellt. Eine Neuordnung war notwendig geworden, da es in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte in der histopathologischen Diagnostik der Weichteilsarkome gegeben hatte, mit deren Hilfe die Beschreibung von früher unbekanntem Entitäten möglich wurde [21]. Dies wirft vor allem für das maligne fibröse Histiozytom (MFH) neue Aspekte auf. Dieses einstmals am häufigsten diagnostizierte Sarkom des Erwachsenenalters, wird nun als Ausschlussdiagnose betrachtet, synonym mit dem Begriff des undifferenzierten pleomorphen Sarkoms. Viele Sarkome, die früher als pleomorph eingestuft wurden, können mittlerweile aufgrund der Fortschritte der Diagnostik sinnvoll bestimmten Subtypen zugeordnet werden.

So wurden von Fletcher et al. [68] 100 in seinem Institut einst als MFH klassifizierte Sarkome histologisch, immunhistochemisch und wenn möglich neu beurteilt. Für 84 der Präparate konnten spezifische Hinweise einer Differenzierung nachgewiesen werden. Die beiden häufigsten Diagnosen waren das Myxofibrosarkom (n=22) und das Leiomyosarkom (n=20).

Das Myxofibrosarkom wird heute als eigene Entität angesehen, welches in der Vergangenheit als myxoides malignes fibröses Histiozytom der Entität des MFH zugeordnet wurde und im Vergleich mit den anderen Varianten des malignen fibrösen Histiozytoms eine bessere Prognose besaß [2;22;47]. Somit stellt das so genannte MFH in der Zukunft keine klar abgrenzbare Entität dar, sondern ist

ein Sammelbegriff für undifferenzierte pleomorphe Sarkome (non otherwise specified = NOS). Dies trifft lediglich auf fünf Prozent aller Sarkome des Erwachsenenalters zu [21].

Da sich der Erhebungszeitraum unserer Analyse vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2003 erstreckt; und im Falle der Retroperitonealsarkome sogar bis ins Jahr 1989 zurückgeht, wurden bei dieser retrospektiven Untersuchung die damals festgesetzten histologischen Befunde bzw. Formulierungen z.B. malignes fibröses Histiozytom beibehalten.

In der Vergangenheit hatte sich gezeigt, dass die Aussagekraft des Malignitätsgrades bezüglich der Prognose dieser Erkrankung größer ist als die der alleinigen histologischen Diagnose. Dies ist zum Teil durch die Schwierigkeit bedingt, große Patientenkollektive mit den entsprechenden Subtypen in Studien auf ihre biologischen Charakteristika hin zu untersuchen [2]. So ist aus therapeutischer Sicht bis heute die Klassifizierung der Sarkome gemäß ihrer histologischen Malignitätsgrade von entscheidender Rolle.

Zur Bestimmung des histopathologischen Malignitätsgrades werden verschiedene Beurteilungskriterien und Einteilungen verwendet. Das Drei-Stufen-Graduierungssystem der French Federation of Cancer Centers hat sich in den letzten Jahren als das zuverlässigste erwiesen. Die UICC empfiehlt neuerlich die Unterscheidung von lediglich zwei Malignitätsgraden [22]. Die Häufigkeitsverteilung in unserem Patientengut wird differenziert nach Tumorlokalisierung in den entsprechenden Kapiteln behandelt.

5.1.4 Einfluss der Tumorlokalisationen auf das Überleben

Bei einem Vergleich der Tumorlokalisationen Extremitäten und retroperitoneale Lage in unserem Patientengut zeigte sich im Hinblick auf das Überleben ein

klarer Vorteil für die Extremitätenlokalisation mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 51,1%. Für die retroperitonealen Sarkome beträgt diese 25,7%.

Die Faktoranalyse nach Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,0029. Die Tumorlokalisation ist somit ein signifikanter Prognosefaktor für das Überleben unseres Patientenkollektivs. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass bei 31 gültigen Fällen und 30 zensierten Fällen die statistische Aussagekraft nur sehr begrenzt ist.

Jedoch wird dieses Ergebnis in mehreren Studien mit weit größeren Patientenkollektiven bestätigt [69-74].

Folglich ist für retroperitoneale Sarkome die Lokalisation selbst bereits ein prognostischer Faktor [72]. Als logische Konsequenz müssen somit diese gesondert von den Extremitätensarkomen betrachtet werden.

5.2 Extremitätensarkomen

5.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Für die Tumorlokalisation an den Extremitäten zeigt sich mit 59,5% männlichen und 40,5% weiblichen Patienten eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechtes. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Gronchi et al., Lewis et al. und Eibler et al. überein [71;75;76].

Unsere Ergebnisse für das Durchschnittsalter von 59,4 Jahren im Mittelwert und 65,6 Jahren im Median bzw. dem Altersgipfel von 60 bis 69 Lebensjahren von anteilmäßig 35,1% der Gesamtpatientenzahl liegen im Vergleich mit denen anderer Gruppen etwas höher [26;71;75;76]. Diese geben für den Altersgipfel die fünfte Lebensdekade an. Der Grund für jene geringe Abweichung liegt wohl in der niedrigen Fallzahl unseres Kollektivs. Eine weitere Erklärung liegt darin, dass die Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen in den Studien variieren. So ist in unserem Patientengut am häufigsten das maligne fibröse Histiozytom vertreten, welches seinen Altersgipfel im späten Erwachsenenalter hat.

5.2.2 Tumorlokalisation innerhalb der Extremitätengruppe

In unserer Studie war in den meisten Fällen (73,0%) der Tumor an der unteren Extremität lokalisiert. Nur 27,0% der Malignome wurden an der oberen Extremität diagnostiziert. Bei Lewis et al. [71] zeigt sich mit einer Lokalisation der Sarkome von 71,0% an der unteren Extremität und 29,0% an oberer Extremität eine fast identische Verteilung. Brennan et al. spricht ebenfalls von einem Anteil von zwei Drittel der Tumoren an unterer Extremität für seine Patienten mit Extremitätensarkomen [12]. In der Literatur herrscht

Einstimmigkeit darüber, dass bei Erwachsenen sich Sarkome am häufigsten, ungefähr zu 50%, an den Extremitäten entwickeln [6; 11; 10]. Hierbei gilt die untere Extremität, insbesondere der ventrale Oberschenkel als Region mit der höchsten Sarkominzidenz [12].

5.2.3 Beschwerdesymptomatik

Das häufigste Symptom bei Tumorlokalisation an den Extremitäten ist lange Zeit die zunächst schmerzlose Raumforderung (Tumor).

Je nach Lokalisation treten subjektive Beschwerden erst auf, wenn durch Größenzunahme angrenzende Strukturen (Nerven, Gefäße, Muskeln) komprimiert werden, z. B. Schmerzen, neurologische Ausfälle, sekundäre Thrombosen, Funktionsstörungen von Muskeln, Sehnen oder Gelenken [53]. Treten neben Tumor und Dolor noch weitere klassische lokale Entzündungszeichen (Calor, Rubor) auf, liegt die häufigste Fehldiagnose „Entzündung“ nahe, mit den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen wie lokale Antiphlogistika oder systemische Antibiotikatherapie oder Inzision. Besonders bei niedrig malignen Tumoren erstreckt sich die Größenzunahme über einen langen Zeitraum und so werden sie häufig als fälschlicherweise benigne Läsionen beurteilt. Solch eine Fehleinschätzung verzögert das Zuführen des Patienten zu einem Spezialisten und weiterführender Diagnostik [77].

In dem von uns untersuchten Patientengut war es bei allen Patienten zu Beschwerden gekommen. Hier stellte der schmerzlose, aber sicht- und tastbare Tumor mit 89,2% die häufigste und typische Symptomatik dar. Die restlichen 10,8% der Patienten klagten über eine schmerzhaftige Schwellung.

Tukiainen et al. [78] berichtet ebenfalls über die schmerzlose Schwellung als mit Abstand häufigste Beschwerdesymptomatik. Im Vergleich hierzu gibt Hoos et al. [4] an, dass nur 66,7% der Patienten sich mit einer schmerzlosen

Schwellung vorstellten, Schmerzen in der Tumorregion wurden von 33,3% der Patienten angegeben.

5.2.4 Aufnahmezustand

Bei insgesamt 20 Patienten (54,1%) konnte die Therapie primär in der Universitätsklinik Würzburg geplant werden. Bei den restlichen 17 Patienten (45,9%) war bereits auswärts der Versuch unternommen worden den Tumor operativ zu entfernen. Sie wurden zur Nachresektion aufgenommen.

Zu einem ähnlichen Anteil gelangte Clasby et al. [79]. In seiner retrospektiven Studie waren in nicht spezialisierten Krankenhäusern bei zwei Drittel der Fälle eine marginale Resektion vorgenommen worden. Fast die Hälfte der Betroffenen erhielt keine adäquate Nachbehandlung in Form einer Radiotherapie oder einer Re-exzision mit einem weiten Resektionsergebnis im Sinne der Einteilung nach Enneking.

5.2.4.1 Dignitätssicherung bei Patienten mit Aufnahmeanlass zur Tumorabklärung

Erfolgte die Aufnahme der Patienten in die Chirurgische Klinik der Universität Würzburg zur Tumorabklärung, entschloss man sich in der Mehrheit der Fälle (66,7%) für die präoperative Biopsie zur Dignitätssicherung. Es zeigte sich, dass sich vor allem in den späteren Jahren für dieses Verfahren entschieden wurde.

Generell sollte jeder Weichgewebstumour im Erwachsenenalter, der symptomatisch ist, neu auftritt und über mehr als vier Wochen bestehen bleibt, an Größe zunimmt oder größer als 5 cm ist, biopsiert werden [37]. Dabei ist die Biopsietechnik von Bedeutung.

Im Falle eines unkompliziert gelegenen kleinen Tumor (bis < 3cm) noch unbekannter Dignität kann dieser unter Beachtung der in Tabelle 12 genannten Grundprinzipien in toto entfernt werden (Exzisionsbiopsie). Wichtig ist, dass der Tumor – wenn auch kein onkologisch korrekter Sicherheitsabstand eingehalten werden muss – sicher im Gesunden entfernt wird.

Wird aus einer Exzisionsbiopsie die Diagnose eines malignen Tumors gestellt, so muss in jedem Fall die onkologisch angemessene Nachresektion erfolgen [80].

Tabelle 12: Notwendige Sicherheitskautele zur Vermeidung der Tumorkontamination in der Umgebung bei Inzisions- und Excisionsbiopsie [81]

- Eingehen auf dem kürzesten Weg, um nicht Gewebe, das bei der nachfolgenden radikalen Operation geschont werden kann, durch Tumorkontamination zu gefährden
- Vermeidung unnötiger Traumatisierung
- sichere Blutstillung, um Tumorzell dissemination im Rahmen einer Hämatombildung zu vermeiden
- keine weit durch das Gewebe geführten Drainagen
- keine weit gestochenen Hautnähte, sondern fortlaufende Intrakutannähte
- longitudinale Schnittführung

Für jeden Extremitätentumor >5cm wird eine Schnittbiopsie mit longitudinaler Incision bevorzugt, um eine spätere weiträumige Lokalexzision zu ermöglichen. In unserem Patientengut wurde lediglich bei einem Patienten, der zur Nachresektion kam, auswärts eine Exzision in transversaler Schnittführung durchgeführt. Die Inzision sollte oberflächennah, zentral über dem Tumor vorgenommen werden und so gewählt sein, dass zum Zeitpunkt der definitiven Resektion die Biopsienarbe en bloc mit dem Tumor exzidiert werden kann.

Die Inzisionsbiopsie galt zwar lange Zeit als Goldstandard für die Diagnostik der tief liegenden Weichteiltumoren, jedoch wuchs in den vergangenen Jahren das Vertrauen in die minimal invasiven Techniken zur Gewebegewinnung. So verzeichnete das Memorial Sloan Kettering Cancer Center Hospital einen Anstieg der Kernnadelbiopsien von 10% in 1991 zu 80% in 1995 [82]. Die

verwendeten Biopsienadeln besaßen einen Durchmesser von 14 Gauge und ermöglichten mit ihrem größeren Außendurchmesser, im Vergleich zu einer Feinnadelbiopsie bzw. Feinstanzbiopsie, die Möglichkeit repräsentatives Gewebe für Histologie und Zytologie zu gewinnen. Die Ergebnisse von über 500 Patienten des Royal Marsden Hospital zeigten, dass mit Hilfe der Kernnadelbiopsien die korrekte Unterscheidung von benignen und malignen Weichgewebstumoren mit einer Sensitivität von > 98% gelang [83].

Der histologische Subtyp und Malignitätsgrad kann in 80% durch Kernnadelbiopsie (11-16 Gauge) korrekt bestimmt werden [82;83]. Die Feinnadelbiopsie (20–28 Gauge) ist nicht effektiv zur Diagnostik von Weichgewebstumoren, da das begrenzte Probenvolumen die Bestimmung von Grading und Subklassifizierung der Sarkomen erschwert. Sie ist allerdings zur Diagnosesicherung bei Rezidivverdacht geeignet [84].

Borden et al. [47] fordert nach wie vor einen häufigeren Gebrauch von initial offenen Biopsien, nicht nur um die Genauigkeit in Bestimmung von Grading und histologischer Diagnose zu optimieren, sondern auch um unbehandeltes Gewebe für die Zytogenetik zu gewinnen und Gefrierschnitte anfertigen zu können.

5.2.4.2 Aufnahmezustatus Nachresektion

Bei 45,9% der Patienten erfolgte die Aufnahme in die Chirurgische Universitätsklinik Würzburg zur Nachresektion. In den meisten Fällen hatte man im auswärtigen Krankenhaus eine benigne Läsion angenommen und kein malignes Geschehen vermutet. Bei sechs dieser Patienten war die externe Exzision sogar ohne abgeschlossene Bildgebung erfolgt. Diese sechs Tumoren waren alle kleiner als fünf Zentimeter. Generell waren in der Mehrheit dieser Fälle (70,6%) die Tumoren kleiner fünf Zentimeter.

Besonders bei niedrig malignen Tumoren erstreckt sich die Größenzunahme über einen langen Zeitraum, und sie werden so häufig als benigne Läsionen fehl beurteilt. Solch eine Fehleinschätzung verzögert das Zuführen des Patienten zu einem Spezialisten und weiterführender Diagnostik [77].

Gustafson et al. kam in einer vergleichenden Studie mit 375 Patienten zu dem Ergebnis, dass die primäre Behandlung in einem spezialisierten Zentrum für die Patienten eine dreifach niedrigere Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln bietet. Auch sind weniger bis keine Nachresektion notwendig [85]. Außerdem kommt es in einer spezialisierten Institution seltener zu Fehldiagnosen, da ein erfahrener Chirurg sehr wahrscheinlich repräsentatives Gewebe gewinnen wird, welches durch einen mit diesen seltenen Malignomen vertrauten Pathologen beurteilt wird [77].

5.2.5 Primäre Therapie

Wie im Ergebnisteil dargestellt, wurden bei unseren Patienten sieben verschiedene Therapieoptionen in Erwägung gezogen. Dabei stechen die Konzepte alleiniger operativer Ansatz und Operation plus postoperative Strahlentherapie mit 40,6% und 37,8% hervor. Die weiteren Optionen betreffen maximal bis zu drei Patienten, so dass in diesen Fällen lediglich Einzelfallbetrachtungen möglich sind.

Chirurgische Therapie. In den 70er Jahren war die Amputation die Standardtherapie für die Extremitätensarkome. Dies änderte sich 1982, als eine randomisierte Studie des National Cancer Institute zeigte, dass nach funktionserhaltender Chirurgie in Verbindung mit Strahlentherapie die lokale Rezidivrate bei 15% lag und sich so kein Unterschied zur Rückfallrate einer primären Amputation fand [86]. Mit der Aufnahme von multimodalen Therapiekonzepten in den 80er Jahren sank die Amputationsrate auf unter 10%

und die Rate für lokale Rezidive von Patienten nach extremitätenerhaltender Chirurgie sank auf 5-15%. Heutzutage sind Amputationen nur noch bei fünf bis zehn Prozent der Sarkompatienten notwendig [87].

Ziel der operativen Therapie sollte heute die R0-Resektion des Tumors unter maximaler Erhaltung der Funktion sein. Eine R0-Resektion mit oder ohne Radiotherapie stellt die beste Möglichkeit eines kurativen Ansatzes dar. Der erforderliche Sicherheitsabstand zur Seite und zur Tiefe hin wird in der Literatur diskutiert. Allgemein akzeptiert werden 4 cm zur Seite und 2 cm zur Tiefe. Zumindest sollte ein nach allen Seiten freier Resektatrand angestrebt werden [12;53].

Bei einer Resektion entlang der Pseudokapsel muss mit mikroskopischen Tumorresten gerechnet werden. Die Lokalrezidivrate liegt bei 60 bis 90%. Bei weiter Resektion ist zwar allseits eine gesunde Gewebeschicht vorhanden, aber auch hier können am Satellitenknoten (sog. Skip lesions) benachbarte Tumorzellnester, mehrere Zentimeter vom Tumor entfernt, zurückbleiben [88].

Der geforderte Abstand von 2 cm zur Tiefe hin ist auf Grund der Nachbarschaft vitaler Strukturen in vielen Fällen nicht ohne weiteres zu realisieren, so dass sich die von Simon und Enneking [49] entwickelte Technik der Kompartimentresektion, zur Standardvorgehensweise bei Extremitätensarkomen entwickelt hat.

Am Beispiel der Extremitätensarkome hat Enneking die Begriffe intraläsionale, marginale, weite und radikale Resektion bzw. Amputation definiert [34].

Intraläsionales Vorgehen bedeutet Präparation durch den Tumor oder seine reaktive Randzone, die reichlich Tumorzellen enthält. Somit entspricht dies einer R2-Resektion.

Eine marginale Resektion erfolgt entlang der Pseudokapsel. Hier muss mit einem mikroskopischen Tumorrest, entspricht R1-Resektion, gerechnet werden. Bei der weiten Resektion ist das Resektat allseitig von einer gesunden Gewebeschicht umgeben. Allerdings können am Satellitenknoten, so genannte

Skip lesions, benachbarte Tumorzellnester mehrere Zentimeter vom Tumor entfernt zurückbleiben. Man spricht von einer R0-Resektion.

Im Falle der radikalen Resektion wird der Tumor en bloc mitsamt dem befallenen Kompartiment, unter Mitnahme aller Gewebestrukturen, entfernt. Folglich liegt ebenfalls eine R0-Resektion vor.

Eine Amputation erfordert zumeist die Resektion des proximalen Gelenkes. Die Amputation stellt per se kein radikaleres Vorgehen dar als die Kompartimentresektion [34].

Die klassische Kompartimentresektion lässt sich jedoch nur bei Tumoren, die innerhalb von Muskellogen lokalisiert sind, durchführen. Anatomische Regionen, die eine kompartimentale Resektion gut ermöglichen, sind die ventrale und die dorsale Oberschenkelseite, die Wade und die Oberarmstreckseite.

In manchen Regionen des Körpers sind kompartimentale Resektionen generell nicht möglich, so zum Beispiel im Bereich des Knie- oder Ellenbogengelenkes. Hochmaligne oder große Tumoren verlassen sehr häufig ihr Kompartiment und infiltrieren benachbarte Kompartimente. In diesen Fällen ist eine kompartimentgerechte Resektion durchzuführen [4].

Eine kompartimentgerechte Resektion bedeutet, in anatomischen Einheiten zu denken und bei der Tumorsektion auf die Mitnahme benachbarter Strukturen bzw. Grenzschichten zu achten. Per definitionem muss bei der kompartimentgerechten Resektion von einer nur weiten Resektion ausgegangen werden.

Für unsere Patienten ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei der großen Mehrheit (86,5%) war eine R0-Resektion möglich. Davon waren 56,3% weite Resektionen, das sind 48,6% aller Patienten. Eine radikale Resektion erfolgte bei 37,8% der Patienten, das sind 43,7% der R0-Resektionen. Bei 2,7% musste man es bei einer intraaläsionalen Resektion belassen. In 5,4% der Fälle kam es zu einer marginalen Resektion. Eine Amputation war in 2,7% der Fälle nötig.

Die Rate der R0-Resektionen unserer Klinik ist mit denen großer Sarkomzentren vergleichbar, so berichtet Gronchi et al. [76] in seiner Studie mit 642 Patienten von einem Anteil der R0-Resektionen von 86,6%.

Strahlentherapie. Die primäre Strahlentherapie ist selten indiziert und auf Situationen beschränkt, in denen der Patient eine Operation nicht tolerieren würde oder der Tumor nicht resektabel ist. Der Einsatz der Strahlentherapie erfordert hohe Dosen (70-75 Gy) und führt in 30-60% der Fälle zur passageren Kontrolle des Tumorwachstums [89], ist aber nicht als prinzipiell kurativ anzusehen.

Die adjuvante Strahlentherapie kann zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle führen [37]. In einer Untersuchung von 164 Patienten, mit Sarkomlokalisierung an Extremität oder Körperstamm und CMR zeigte Pisters et al. [90] ein 10 Jahre lokal krankheitsfreies Überleben für die adjuvante Brachytherapie von 83% im Vergleich zu 67% für Patienten mit alleiniger operativer Behandlung. In einer anderen Untersuchung von Yang et al. [91] reduzierte die postoperative perkutane Radiatio die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv bei hochmalignen Extremitätensarkomen nach CMR, im Vergleich zu alleiniger operativer Behandlung, allerdings ohne einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben.

Die in dieser Studie gefundene geringe Rezidivrate niedrig maligner Sarkome auch bei ausschließlich operativer Therapie bestätigte sich auch in anderen Studien.

Eine Radiotherapie wird daher bei hochgradig malignen Tumoren der Extremitäten (außer die Schnittränder liegen weit im Gesunden) und für mittelgradig maligne Extremitätentumoren mit knapp im Gesunden liegenden oder positiven Resektionsrändern in Betracht gezogen [92]. Dies trifft auch im Fall lokaler Rezidive primär geringgradig maligner Tumoren zu.

Die perkutane Radiatio kann sowohl präoperativ als auch postoperativ erfolgen. Beide Applikationsformen haben ihre Vor- und Nachteile. Zusätzlich unterscheiden sie sich im Dosisvolumen. Eine geringere Gesamtdosis (50 Gy) wird bei präoperativer Applikation benötigt. Postoperativ wird für gewöhnlich eine Dosis von 60-66 Gy verabreicht. O´Sullivan et al. [93] zeigte in seiner Studie eine identische lokale Kontrollrate von 93% bei prä- und postoperativer Gabe. Die Extremitätenfunktion und das Allgemeinbefinden waren in beiden Gruppen gleich. Folglich muss zwischen Wundheilungsstörungen der präoperativen Gabe und einem erhöhten Risiko späterer Komplikationen, wie Ödemen und stärkerer Fibrose, bei postoperativer Radiatio abgewogen werden.

Nach wie vor gilt, dass die lokale Tumorkontrolle zwar durch eine radikalere chirurgische Intervention, adjuvante Brachytherapie oder externe Bestrahlung verbessert werden kann, das Gesamtüberleben jedoch nicht signifikant beeinflusst wird [91;94;95].

Chemotherapie. Noch viel seltener gibt es eine Indikation zur primären Chemotherapie. Hier werden Ansprechraten von ca. 20 bis 30% berichtet [50-52], die aber nur von wenigen Autoren in überwiegend kleinen Studien erreicht wurden. Die Chemosensitivität variiert in Abhängigkeit vom Subtyp. Die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens und das Überleben werden beeinflusst von Malignitätsgrad des Tumors, dem Alter des Patienten, dem Allgemeinzustand und dem Ausmaß der Metastasierung [96].

Für die meisten Patienten mit einem nicht resektablen oder metastasiertem Krankheitsgeschehen gilt ein palliativer Ansatz. Die am häufigsten singulär eingesetzte chemotherapeutische Substanz sind Doxorubicin und Ifosfamid [97].

Eine auf individuellen Patientendaten beruhende Metaanalyse (Sarcoma Metaanalysis Collaboration; 1997) beschreibt eine signifikante Risikoreduktion

hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven (27%) und dem Auftreten von Fernmetastasen (30%) als Vorteil der adjuvanten Doxorubicin basierten Chemotherapie, aber keinen Vorteil hinsichtlich der Gesamtüberlebensrate.[98]

Tabelle 13: Adjuvante Chemotherapie bei Weichteilsarkomen des Erwachsenenalters – Ergebnisse der Metaanalyse 1568 Patienten aus 14 randomisierten Studien (SMAC, 1997)[98]

Parameter	Hazard ratio	p-Wert	Absoluter Vorteil nach zehn Jahren
Lokalrezidivfreies Überleben	0,73	0,016	6% (75% → 81%)
Fernmetastasenfreies Überleben	0,70	0,0003	10% (60% → 70%)
Rezidivfreies Überleben (gesamt)	0,75	0,0001	10% (45% → 55%)
Gesamtüberleben	0,89	0,121	4% (50% → 54%)

Eine adjuvante Chemotherapie kann auf individueller Basis bei Patienten mit Hochrisiko-Extremitätensarkom oder bei Patienten mit stammnahem Hochrisiko-Sarkom und unzureichender Möglichkeit einer lokalen Tumorkontrolle erwogen werden. So zeigte Frustaci et al. 2001 in einer Studie mit 104 Patienten einen Vorteil der adjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des krankheitsfreiem Überleben (48 vs. 16 Monate, $p= 0,04$) und dem Gesamtüberleben (75 vs. 46 Monaten, $p= 0,03$). Jedoch 60% der Patienten rezidierten und starben an der metastasierten Erkrankung [99].

Ende 2003 wurde die randomisierte Phase-III-EORTC-Studie 62931 „Randomised trial of adjuvant chemotherapy with high-dose Doxorubicin, Ifosfamide and rhG – CSF in high grade soft tissue sarcomas“ abgeschlossen.

In den bis jetzt publizierten Ergebnissen zeigte sich weder eine Verbesserung der lokalen Kontrolle noch ein Überlebensvorteil[100].

Table 14: EORTC Study 62931, n = 350 Patients, 1995-2003 (48% > 50 Jahre, 55% männlich, Histologien: 16% Leiomyo-, 13% Lipo-, 11% MFH, 11% Synovialsarkome, 60% G3)[100]

	Keine Chemotherapie (n = 176)	Chemotherapie (n = 174)
5 - Jahre rezidivfreies Überleben	53%	51%
Gesamtüberleben	69%	64%

Eine wichtige neue Therapieoption für die Behandlung eines Rezidivs ist das Medikament Trabectedin. Es verdoppelt die mediane Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem Weichteilsarkom (WTS), die auf die bis dato verfügbaren Therapien nicht mehr adäquat ansprechen.

Trabectedin wurde als erste Substanz speziell für die Therapie von WTS zugelassen. Der therapeutische Erfolg der Substanz wird wesentlich auf den bislang einzigartigen Wirkmechanismus zurückgeführt. Trabectedin bindet an die sog. ‚minor groove‘ der DNA und führt die Zellen in den programmierten Zelltod. Die Zulassung bezieht sich auf Patienten, die nach Behandlung mit Doxorubicin und Ifosfamid rezidivieren und für die keine zuverlässig wirksame Therapieoption mehr zur Verfügung steht. Speziell Patienten mit Leiomyosarkom und Liposarkomen scheinen von Trabectedin zu profitieren.

Die Krankheitsstabilisierung ist neben der objektiven Remission ein wichtiger prognostischer Faktor für Patienten mit metastasiertem WTS. Gut die Hälfte der Patienten erreicht unter Trabectedin noch einmal mindestens eine Krankheitsstabilisierung. Die gepoolten Daten aus drei Phase-II-Studien mit Trabectedin als Monotherapie zeigen bei insgesamt 183 Patienten eine mediane Überlebenszeit von 10,3 Monaten und eine 1-Jahres-Überlebensrate von 47,5%. Dies entspricht einer Verdopplung der bislang erreichten medianen Überlebenszeit nach Anthrazyklin-Behandlung. Für den klinischen Alltag hat sich die 3-wöchentliche Trabectedin-Gabe (1,5 mg/m², 24h-Inf.) etabliert, die in der

randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie (STS-201) der wöchentlichen Gabe (0,58 mg/m², 3h-Inf.) überlegen war.[101]

Targeted Molecular Therapy. Eine ermutigende Entwicklung zeichnet sich durch die Anwendung von Therapeutika gegen spezifische molekulare Zielstrukturen ab. Ein hervorragendes Beispiel hierfür sind die gastrointestinale Stromatumoren (GIST). Laut Hirota et al. [102] werden sie weitgehend durch Aktivierung von Mutationen im Protoonkogen KIT, einem Tyrosin-Kinase-Rezeptor, hervorgerufen. Der immunhistochemische Nachweis des Proteins KIT ist eine zuverlässige Methode den Tumor zu identifizieren [103]. Der Tyrosin-kinase-inhibitor Imatinib ist die Methode der Wahl in der Behandlung von fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten GIST.

Andere Subtypen von Weichteilsarkomen mit spezifischen Zielmolekülen sind mittlerweile identifiziert worden. So finden sich beim Dermatofibrosarkoma protuberans und dem verwandten Riesenzellfibrosarkom Fusionsgene von Kollagen Typ 1a und Platelet-derived growth factor beta (PDGFB). Das resultierende Fusionprotein wird zu funktionellem PDGFB [104]. Da Imatinib den PDGFB-Rezeptor hemmt, könnte es nützlich in der Behandlung des Dermatofibrosarkoma protuberans sein [105].

Zusätzliche Optionen. Bei Extremitätentumoren ist alternativ die Indikation zu einer isolierten (hyperthermen) Extremitätenperfusion mit Zytostatika/ Zytokinen (Melphalan, TNF alpha) zu prüfen. Der Erhalt der Extremität ist in 80% ausgewählter Patienten durch isolierte Extremitätenperfusion möglich, die andererseits einer Amputation oder funktionseinschränkender Behandlung hätten unterzogen werden müssen [106;107]. Allerdings gibt es nur sehr wenige Zentren für diese aufwendigen Therapieformen.

5.2.6 TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung nach UICC

5.2.6.1 TNM - Klassifikation

T=Tumorgröße

Bei unseren Patienten ergab sich ein fast ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Tumoren mit einer Größe kleiner/gleich fünf Zentimeter (45,9%) und denen größer fünf Zentimeter (54,1%).

N=regionäre Lymphknoten

Befallene regionäre Lymphknoten waren bei keinem der von uns untersuchten Patienten festzustellen. Lymphknotenmetastasen stellen allgemein bei Sarkomen ein seltenes Ereignis dar. Sie treten in weniger als 3% aller Weichgewebssarkome im Erwachsenenalter auf [35].

M=Fernmetastasen

Bei 8,1% der Fälle musste bereits ein vorgeschrittenes Tumorstadium in Form von Lungenmetastasen diagnostiziert werden. Die Lunge stellt für die Sarkome der Extremitäten das am häufigsten von Metastasierung befallene Organ dar [45;108].

5.2.6.2 Stadieneinteilung nach UICC 1997 und 2002

In der 1997 als neu definierten UICC-Stadieneinteilung hatte man erstmals die Unterscheidung oberflächlich und tief gelegener Tumor als zusätzlichen Prognosefaktor berücksichtigt. Gaynor et al. [18] beschrieben 1992 in einer retrospektiven Analyse metastasenfremde 12-Jahresüberlebensraten von ca. 25% bzw. ca. 65% für Patienten mit tiefen bzw. oberflächlichen Tumorsitz eines G3/G4-Tumors, größer 5 cm.

Im Vergleich zur UICC-Stadieneinteilung von 1997 mit sieben verschiedenen Stadien umfasst die Einteilung aus dem Jahre 2002 sechs Stadien. 1997 hatte man große niedrig maligne Tumoren nach tiefem oder oberflächlichem Sitz in unterschiedliche Gruppen eingeteilt, damals Stadien IB und IIA. Diese werden in der Einteilung von 2002 zur Gruppe IB zusammengefasst.

Sinnvoll erscheint dies, da große oberflächliche Läsionen äußerst selten sind, wie in einer retrospektiven Studie von Pisters et al. mit 1041 Extremitätensarkomen bestätigt wird [27].

Somit umfasst Stadium I (A und B) alle niedrig malignen Tumoren. Und die Stadien II (A und B) und III erlauben eine differenzierte Betrachtung der hochgradig malignen Tumoren nach Größe und Sitz des Tumors zur oberflächlichen Faszie [109].

Ordnet man unsere Patienten in die verschiedenen Tumorstadien der Einteilung von 1997 zu, befindet sich nur ein Patient im Stadium IB, welches die großen niedrig malignen Tumoren in oberflächlicher Position symbolisiert. Diese sind wie oben schon angemerkt, selten. Ist eine Gruppe mit wenigen oder sogar nur einem Patienten besetzt, lassen sich keine statistischen Tests auf Signifikanz durchführen.

In der Stadieneinteilung von 2002 scheint dieses Problem gelöst, da auf dieses Stadium verzichtet wird bzw. anders definiert wird. In unserem Patientengut ergab sich das Stadium III als jenes mit der höchsten Fallzahl, 35,1% der Patienten wurden hier zugeteilt. Dies sind große hochmaligne Tumoren in tiefer Lokalisation.

Für die Stadien I und II bietet die Stadieneinteilung von 2002 eine bessere Zuordnung der Patienten und ermöglicht statistische Analysen [109].

5.2.7 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad

Im Falle der Extremitätentumoren hatte sich in unserem Patientengut als häufigster Typus das maligne fibröse Histiocytom mit 48,6% gezeigt, gefolgt vom Liposarkom mit 29,7%, dann mit jeweils 5,4% das Leiomyosarkom und Synovialsarkom. Mit jeweils 2,7% waren das Fibrosarkom, epitheloides Sarkom, malignes Schwannom und Klarzellsarkom vertreten.

Dass die häufigsten Subtypen bei Extremitätensarkomen Liposarkome und MFH sind, entspricht der allgemeinen Lehrmeinung [4]. Folglich sind unsere Angaben mit denen anderer Studien vergleichbar, beispielsweise gibt Eibler et al. [75] als prozentuale Häufigkeiten für das maligne fibröse Histiocytom 35% und für das Liposarkom 26% an. Was die weiteren Histologien angeht, gibt es Unterschiede, dies ist aber aufgrund der Vielzahl von histologisch definierbaren Sarkomtypen und deren Seltenheit nicht zu vermeiden.

Auf die Problematik des Begriffes malignes fibröses Histiocytom MFH ist unter Punkt 5.1.3 ausführlich eingegangen worden. Es ist zu erwarten, dass im Zuge der genaueren Differenzierung dieses histologischen Subtyps seine Häufigkeit abnimmt.

In der Extremitätengruppe waren 11 (29,7%) der Tumoren als niedrig maligne einzustufen und 25 (67,6%) als hochgradig maligne, lediglich bei einem Patienten (2,7%) war der Malignitätsgrad nicht bestimmbar. Gronchi et al. [76] gibt für Extremitätenlokalisation eine Verteilung der niedrigmalignen mit 28% und hochmalignen mit 72% an. Weitere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse [26;94].

5.2.8 Lokalrezidiv nach R0-Resektion und lokalrezidivfreies Intervall

25,0% der Patienten, die als primäre Therapie ein R0-Ergebnis bekamen, zeigten im Verlauf ein lokales Rezidiv. Gronchi et al. [76] gibt für sein Kollektiv in 23,2% der Fälle ein Rezidiv nach R0-Resektion an, im Median 15 Monate. In unserer Untersuchungsgruppe lag das rezidivfreie Intervall im Median bei 9,6 Monaten. Auffällig war, dass alle Rezidive sich im Verlauf der ersten zwei Jahre nach primärer Therapie ereigneten. Auch dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, bei denen mehr als zwei Drittel aller lokalen Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre auftraten [29].

5.2.8.1 Auftreten eines lokalen Rezidivs in Abhängigkeit zur Resektionsradikalität

In unserer Untersuchung entwickelten 25,0% der R0 resezierten Patienten ein lokales Rezidiv. Alle diese Patienten waren einer weiten Resektion unterzogen. Dies entspricht 44,4% der weiten Resektionen. Hingegen zeigte kein Patient mit radikaler R0-Resektion ein lokales Rezidiv. Diese bedeutet, dass in unserem Patientengut eine radikale Resektion eine geringere Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv hatte.

Bei weiter Resektion ist zwar allseits eine gesunde Gewebeschicht vorhanden, da aber hier am Satellitenknoten (sog. Skip lesions) benachbarte Tumorzellnester mehrere Zentimeter vom Tumor entfernt zurückbleiben können, beträgt die Lokalrezidivrate ohne additive Therapie ca. 40% [32;84;110].

Direkte Vergleiche zwischen radikaler und weiter Resektion sind in der Literatur nur wenige zu finden. Ein Grund ist wohl, dass bei vielen retrospektiven Studien der Untersuchungszeitraum sehr weit gefasst ist, oft 20 bis 30 Jahre, um hohe Fallzahlen zu erreichen. Dies macht allerdings die Unterteilung in radikale und weite Resektion schwer bis unmöglich, da die Einteilung nach Enneking erst in

den achtziger Jahren veröffentlicht wurde und sich nicht allorts sofort durchsetzte [76].

So wird in den meisten Veröffentlichungen von R0-Resektion oder kompletter Resektion mit negativen Schnitträndern gesprochen, ohne sich zur Differenzierung von radikaler und weiter Resektion zu äußern. Deshalb fordern verschiedene Autoren eine standardisierte Nomenklatur und eine Berücksichtigung des chirurgischen Procedere in der Stadieneinteilung. Dies könnte auch zu neuen Richtlinien für den Einsatz der Radiotherapie führen [111].

Einigkeit besteht dahingehend, dass das Ziel der operativen Therapie die R0-Resektion des Tumors unter maximaler Erhaltung der Funktion sein sollte. Eine R0-Resektion mit oder ohne Radiotherapie stellt die beste Möglichkeit eines kurativen Ansatzes dar.

Interessanterweise beobachteten Sadoski et al., dass das Ausmaß des freien Schnittrandes ($\leq 1\text{mm}$ oder $> 1\text{mm}$) nur einen geringen Einfluss auf die lokale Kontrolle hat [112]. Dies lässt einen Vorteil für einen negativen Schnittrand vermuten.

Der generell nachteilige Einfluss positiver Schnittränder, auch wenn eine Strahlentherapie durchgeführt wurde, wird von vielen Autoren bestätigt [86;112-116].

5.2.8.2 Vergleich von Aufnahmeanlass Tumorabklärung und Aufnahmeanlass Nachresektion in Bezug auf Lokalrezidiv bei R0-Resektion

In unserem Patientengut zeigt sich ein leichter Vorteil in Bezug auf das lokale Rezidiv für die Patienten, deren Aufnahme zur Tumorabklärung erfolgte und die in der Mehrheit Biopsien zur Dignitätssicherung bekamen, im Vergleich zu den Patienten, deren Aufnahme zur Nachresektion erfolgte. Hier waren ungeplante Exzisionen vorgenommen worden, teilweise sogar ohne Bildgebung. In unserem Kollektiv entwickelten Patienten, die primär in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg operiert wurden und in der Mehrheit eine

Dignitätssicherung via präoperativer Biopsieentnahme erfuhren, seltener ein lokales Rezidiv.

In den Studien anderer Autoren war der Unterschied geringer, Fiore et al. [117] kommt zu dem Schluss, dass Überleben und Rezidivwahrscheinlichkeit der Patienten, die eine Nachresektion erfuhren nahezu gleich waren mit Ergebnissen von Patienten, bei denen eine geplante Resektion erfolgte [76;118-121]. Die Nachresektion muss jedoch auf jeden Fall erfolgen. So berichtet Bell et al. [122] von einer lokalen Kontrollrate von nur 50% bei Patienten, die nach einem ungeplanten Eingriff lediglich strahlentherapeutisch nachbehandelt wurden und keine Re-Exzision erfuhren. Die Erfahrungen des Memorial Sloan Kettering Cancer Center fassen Alektiar et al. [118] zusammen: Hier wurden Patienten, die zur Nachresektion aufgenommen waren, einer Re-Exzision und postoperativer Strahlentherapie unterzogen. Die Fünf-Jahres-Rate der lokalen Tumorkontrolle lag bei 80%; im Vergleich dazu zeigten Patienten, die primär in dieser Institution behandelt wurden, eine Rate von 85%.

Die Frage der Dignitätssicherung vor einem Eingriff darf aufgrund dieser Ergebnisse nicht in Vergessenheit geraten. Denn der erste Eingriff erschwert den zweiten. Der Verlust der natürlichen anatomischen Gegebenheiten, dichtes Narbengewebe, das schwer von Tumorgewebe abgrenzbar ist, das Fehlen der Tumormasse, welches visuellen und taktilen Informationsgewinn über Ausmaß der Resektion bedeutet, erschweren erheblich die Re-Exzision [81]. Somit sollte zur Klärung der Dignität in jedem Falle eine Biopsie erfolgen.

5.2.8.3 Lokalrezidiv nach primärer Therapie ein Vergleich der Gruppen 1 und 2

Die Ergebnisse unserer Untersuchungsgruppe zeigen deutliche Hinweise, dass die Anwendung adjuvanter Strahlentherapie bei einem weitem Resektionsergebnis zu einer besseren lokalen Kontrolle führt.

In verschiedenen großen Studien kam man zu dem Ergebnis, dass eine adjuvante Radiatio bei hochmalignen Tumoren der Extremitäten (außer die Schnittränder liegen weit im Gesunden) und für mittelgradig maligne Extremitätentumoren mit knapp im Gesunden liegenden oder positiven Resektionsrändern zu empfehlen ist [37]. In einer Untersuchung von 164 Patienten mit Sarkomlokalisierung an Extremität oder Körperstamm und CMR zeigte Pisters et al. [90] ein 10 Jahre lokal krankheitsfreies Überleben für die adjuvante Brachytherapie von 83% im Vergleich zu 67% für Patienten mit alleiniger operativer Behandlung (CMR). In einer anderen Untersuchung von Yang et al. [91] reduzierte postoperative perkutane Radiatio die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv bei hochmalignen Extremitätensarkomen im Vergleich zu alleiniger operativer Behandlung (CMR), allerdings ohne einen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben. Die in dieser Studie gefundene geringe Rezidivrate niedrig maligner Sarkome auch bei ausschließlich operativer Therapie bestätigte sich auch in anderen Studien.

Wie in Punkt 5.2.8.1 diskutiert, hat der Status des Schnittrandes ebenfalls ausschlaggebenden Einfluss. Zusammen mit der Strahlentherapie gilt er als signifikanter Prognosefaktor für die Rezidivsituation. Die Lokalrezidivrate nach weiter Exzision plus postoperativer Radiotherapie ist vergleichbar mit der Rate bei radikaler Resektion ohne postoperative Radiotherapie ($\leq 15-20\%$).

Doch obwohl die lokale Tumorkontrolle zwar durch eine radikalere chirurgische Intervention, adjuvante Brachytherapie oder externe Bestrahlung verbessert

werden kann, wird das Gesamtüberleben der Extremitätensarkome jedoch nicht signifikant beeinflusst [91;94;95].

5.2.8.4 Therapie des ersten lokalen Rezidivs und Auftreten weiterer Lokalrezidive

Acht der primär R0 resezierten Patienten hatten ein lokales Rezidiv entwickelt. Bei einem Patient (12,5%) verzichtete man auf eine chirurgische Intervention, da es zusätzlich zu einer pulmonalen Metastasierung gekommen war.

Bei den restlichen sieben Patienten konnte eine R0-Resektion des Rezidivs vorgenommen werden. Sechs Patienten bekamen zusätzliche adjuvante Strahlentherapie perkutan bzw. als Afterloadingtherapie.

In der weiteren Beobachtung blieben vier Patienten (57,1%) frei von Lokalrezidiven.

Wird ein lokales Rezidiv festgestellt, sollte nach entsprechendem Staging ein Patient mit einem isolierten lokalen Rezidiv erneut reseziert werden. Die Ergebnisse dieser Vorgehensweise sind gut und ca. zwei Drittel der Patienten bleiben im weiteren Verlauf frei von Lokalrezidiven und überleben mehr als fünf Jahre [4].

Die meisten Weichteilsarkomrezidive (60-80%) sind einer erneuten funktionserhaltenden Tumorsektion mit oder ohne plastisch-rekonstruktiven Maßnahmen zugänglich, die bei tumorfreien Resektionsrändern Überlebensraten von 46-70% ermöglichen. Zusätzlich zur Tumorsektion muss individuell abgestimmt die prä-, intra- oder postoperative Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder Hyperthermie eingesetzt werden. Die Auswahl der Therapiemodalität hängt letztlich von den apparativen Möglichkeiten und individuellen Gegebenheiten des Rezidivs (Größe, Lokalisation und Beziehung zu umliegenden anatomischen Strukturen) ab [123-125].

Postoperativ sollte die adjuvante Strahlentherapie eingesetzt werden. Die Dosis hängt von der bereits verwendeten Applikationsmethode und dem Ausmaß der bereits stattgefundenen Bestrahlung ab [91;94;95].

5.2.9 Fernmetastasen nach primärer Therapie

34 Patienten waren bei Diagnosestellung frei von Fernmetastasen. Hiervon entwickelten 24,9% nach primärer Therapie Fernmetastasen. Davon waren bei Erstdiagnose 77,8% der Tumoren als hoch maligne eingestuft worden. Das fernmetastasenfreie Intervall lag im Median bei 18,0 Monaten. In 66,7% der Fälle mit Fernmetastasierung handelte es um pulmonale Metastasen.

Für hochgradig maligne Tumoren der Extremitäten ist die Lunge das am häufigsten von einer Metastasierung betroffene Organ [36;45]. Sie ist der einzige Lokalisationsort von Metastasen bei annähernd 50% aller Patienten [36;45].

Gronchi et al. [76] erzielt in einer retrospektiven Studie mit 911 Patienten vergleichbare Ergebnisse. 27,4% Fernmetastasen nach primärer Therapie, davon 70,8% Lungenmetastasen mit einem fernmetastasenfreien Intervall von 14 Monaten (Median).

5.2.10 Überleben

Von den insgesamt 37 Patienten dieser Gruppe sind 13 Patienten (35,1%) tumorbedingt verstorben. Im gesamten Patientengut lag die Überlebenszeit im Mittel bei 60 und im Median bei 79 Monaten. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate war 51,1%.

Bei Pitcher et al. [126] verstarben 30% der Patienten tumorbedingt. Eine andere Untersuchungsgruppe von Popov et al. [127] erzielte eine Fünf-Jahres-

Überlebensrate 75%. Von ähnlichen Ergebnissen berichten andere Veröffentlichungen [128;129].

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von 51,1% für unser Patientengut lässt sich durch die geringe Patientenzahl und vor allem dadurch erklären, dass viele Patienten überlebten und so die Berechnung auf eine sehr geringe Anzahl von Fällen beruht. Für Extremitätensarkome müsste der Rekrutierungszeitraum weiter gefasst werden, um bei dieser seltenen Malignomart ausreichend Events (Patienten, die Aufgrund eines tumorbedingten Todes verstarben) für eine Analyse zu bekommen.

In der Literatur gelten hoher Malignitätsgrad, großer Tumordurchmesser, tiefe Tumorlokalisation, positive Schnittränder des Resektionspräparates sowie Fernmetastasen als unabhängige negative Prognosefaktoren für das krankheitsspezifische Überleben bei Extremitätensarkomen des Erwachsenenalters [26;27;94;130-133].

Im Falle der Extremitätensarkome stellt für gewöhnlich das systemische Krankheitsgeschehen die Ursache für den tumorbedingten Tod dar [134]. Dies zeigt sich ebenfalls in unserer Untersuchung. So können mit 46% fast die Hälfte aller tumorbedingten Todesfälle auf eine hämatogene Aussaat des Malignoms zurückgeführt werden.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum für unser Patientenkollektiv mit Extremitätenlokalisation lag bei 36,2 Monaten, dies entspricht 3,02 Jahren. Als mediane Beobachtungszeit ergeben sich 30,4 Monate (2,5 Jahre). Somit ist unsere Fünf-Jahres-Überlebensraten als geschätzt bzw. extrapoliert zu bezeichnen.

Zu dieser kurzen Nachbeobachtungszeit bleibt zu sagen, dass der Auswertungszeitraum nur sieben Jahre betrug.

Denn die Extremitätensarkome besitzen im Vergleich zu den retroperitonealen Sarkomen eine weit bessere Überlebenswahrscheinlichkeit. So hätte man einen sehr viel längeren Zeitraum veranschlagen müssen, um eine ausreichende Anzahl an gültigen Fällen für die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (=

tumorbedingte Todesfälle) zu erreichen. Dies hätte jedoch die definitive Aussage zur Resektionsradikalität (radikal/weite Resektion) deutlich erschwert, da sich die Ende der 70 er Jahre veröffentlichte Einteilung nach Enneking nur langsam durchgesetzt hatte.

Zur Betrachtung der Rezidivsituation erscheint der Beobachtungszeitraum ausreichend, da die Mehrheit der Rezidive in den ersten zwei Jahren nach primärer Therapie auftritt [29].

5.2.10.1 Überleben nach Stadieneinteilung der UICC 2002

Wie bereits unter Punkt 5.2.6.2 erläutert, ermöglicht die Stadieneinteilung von 2002 eine besser verteilte Zuordnung der Patienten in die einzelnen Stadien. Dies bietet die Grundlage für statistische Analysen. Im Falle unserer Patienten hat die Kaplan-Meier-Kurve rein darstellenden Charakter, da bei insgesamt 64,9% zensierten Patienten die statistische Aussagekraft stark eingeschränkt ist und somit ein Test auf Signifikanz nicht sinnvoll erscheint. Bei den zensierten Fällen handelte es sich um 21 Patienten (56,8%), die bis zum Ende der Nachbeobachtung nicht verstorbenen waren und drei Patienten (8,1%), die tumorbedingt verstarben.

Erwartungsgemäß zeigte sich auch bei unseren Patienten Stadium I als das Günstigste und Stadium IV als dasjenige mit der schlechtesten Prognose. In der Literatur werden Fünf-Jahres-Überlebensraten von ca. 90, 70, 50 und 10 bis 20% für die Stadien I,II,III und IV angegeben [29].

5.2.10.2 Überleben nach primärer Therapie Vergleich der Gruppen 1 und 2

Beim Vergleich unseres Patientengutes im Bezug auf die jeweilige primäre Therapieoption scheint eine operative Herangehensweise in Kombination mit Strahlentherapie bei einer Fünf-Jahresüberlebensrate von 75,2% von Vorteil zu

sein. Denn die Therapiegruppe von rein operativ behandelten Patienten erlangte lediglich eine Fünf-Jahresüberlebensrate von 58,1%.

Mit einem Anteil von 73,1% zensierter Fälle kann dieser Vergleich nicht repräsentativ sein.

Nach wie vor gilt, dass die lokale Tumorkontrolle zwar durch eine radikalere chirurgische Intervention, adjuvante Brachytherapie oder externe Bestrahlung verbessert werden kann, das Gesamtüberleben jedoch nicht signifikant beeinflusst wird [91;94;95].

5.3 Retroperitoneale Sarkome

5.3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Falle dieser Tumorlokalisation zeigt sich eine leichte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts in Form von 55,6% Frauen und 44,4% Männer. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Erzen et al. [135] in ihrer retrospektiven Studie überwiegen sehr deutlich die weiblichen Patienten. Hingegen berichten Mendenhall et al. [136] über ein ausgeglichenes Verhältnis der Geschlechterverteilung in ihrem Patientengut.

Das Alter unserer Patienten lag im Mittelwert bei 57,8 Jahren und im Median bei 60,6 Jahren. Die größte Gruppe unserer Patienten (30,6%) befand sich im Alter zwischen 60 bis 69 Lebensjahren. Erzen et al. [135] geben für ihre Untersuchungsgruppe im Mittel 51,4 Jahre an. In anderen Untersuchungen finden sich Werte für den Median zwischen 53 und 60 Jahren [72;137-139].

5.3.2 Beschwerdesymptomatik

Aufgrund ihrer Lokalisation in meist expandierbarem Weichteilgewebe und ihrer geringen Inzidenz werden die Weichteilsarkome des Retroperitoneums oft erst spät diagnostiziert, da diese Tumoren lange Zeit ohne größere Beeinträchtigung von Organen wachsen können und allenfalls eine unspezifische, als vertebragen gedeutete Schmerzsymptomatik oder unspezifische abdominale und gastrointestinale Symptome bestehen [37;38].

Zu diesem Punkt lassen sich nur sehr schwer Ergebnisse anderer Untersuchungen finden. Lediglich Lewis et al. [72] äußern sich zur Beschwerdesymptomatik ihrer Untersuchungsgruppe von 500 Patienten und

beobachteten folgende Häufigkeiten: einen abdominalen Tumor bei 80% der Patienten, neurologische Symptome an der unteren Extremität bei 42% und Schmerzen bei 37%. Hier waren Mehrfachnennungen möglich und das Symptom abdominaler Tumor erscheint sehr undifferenziert. Leider werden keine Angaben darüber gemacht, ob der Tumor schon tastbar war oder als Zufallsbefund in einem bildgebenden Verfahren gefunden wurde oder sich über gastrointestinale Beschwerden bemerkbar machte.

In unserem Patientengut waren 33,3% der Patienten beschwerdefrei geblieben, folglich wurde das Malignom als Zufallsbefund entdeckt.

30,5% der Patienten klagten über unspezifische abdominelle Beschwerden wie Druck- bzw. Völlegefühl oder gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Durchfall.

25,0% der Betroffenen gaben Schmerzen in der Tumorregion an. Bei 5,6% der Patienten war es zu vertebralem Beschwerden gekommen.

Nur in 2,8% der Fälle wurde über eine schmerzlose, aber tastbare Raumforderung geklagt und bei 2,8% führte das Tumorleiden zu einem Ileus.

5.3.3 Primäre Therapie und Resektabilität

Für unsere Patienten ergaben sich sieben verschiedene Therapieoptionen. In vier dieser Therapiegruppen finden sich nur zwischen einem und drei Patienten. Dies spiegelt die generelle Problematik in der Entscheidungsfindung für ein Therapiekonzept wieder. Der Arzt und der Patient werden mit einer steigenden Anzahl therapeutischen Optionen konfrontiert, zu denen Langzeitergebnisse fehlen. Ein einheitliches Behandlungskonzept existiert nicht. Es liegt lediglich nur eine Vielzahl von Behandlungsprotokollen vor, die sich in vielen Parametern unterscheiden [111].

Chirurgische Therapie. Nach wie vor gilt für die retroperitonealen und viszeralen Sarkome die operative Intervention mit dem Ziel der kompletten Resektion des Tumors als Standardtherapie [38;72;140]. Dies lässt sich erklären durch die sehr begrenzte Wirksamkeit der Chemotherapie und die Schwierigkeit, den Tumor isoliert, ohne ernsthafte Schädigung benachbarter Gewebe, mit adäquaten Dosen zu bestrahlen, sowie der Resistenz des Tumors auf die Bestrahlung [72].

Aufgrund ihres oftmals großen Durchmessers und lokal fortgeschrittener Ausbreitung sind diese Malignome chirurgisch oft schwierig zu behandeln. Die meisten Studien geben eine komplette Resektabilität von 50% bis 67% an [136]. Ungefähr 75% der retroperitonealen Sarkompatienten benötigen En-bloc-Resektionen, einschließlich Organen und Gefäßstrukturen [89-91]. Nieren, Nebennieren, Kolon, Pankreas und Milz sind diejenigen Organe, welche am häufigsten bei der Resektion eines Sarkoms mit entfernt werden müssen [136]. Die komplette Resektion des Primärtumors ist der wichtigste und ausschlaggebende Faktor für ein langfristiges krankheitsfreies Überleben [134]. Eine palliative, makroskopisch nicht komplette Tumorentfernung sollte nur bei anders nicht angehbaren Symptomen wie der Schmerzsymptomatik oder zur Beseitigung von intestinalen Obstruktionsbeschwerden in Erwägung gezogen werden.

Auf die Frage nach der Resektionsradikalität geben die meisten Studien eine komplette Resektabilität von 50% bis 67% an [4]. Hier zeigt sich eine weitere Besonderheit der retroperitonealen Sarkome. Generell gilt die übliche pathologische R-Klassifizierung:

R0 = kein Residualtumor

R1 = Residualtumor nur mikroskopisch nachweisbar

R2 = Residualtumor schon makroskopisch nachweisbar

Im Fall der Sarkome spricht man jedoch von „complete macroscopic resection (CMR)“, worunter R0 und R1 Resektionen subsumiert werden. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass eine exakte mikroskopische Beurteilung des

Schnitttrandstatus dieser Resektionspräparate aufgrund der sehr großen Tumoren und ihrer komplexen dreidimensionalen Orientierung sehr schwierig ist [72;133;141-143].

Die R2-Resektion wird meist als nicht komplette makroskopische Resektion bezeichnet. In manchen Fälle aber auch als lokale Resektion.

Leider führt dies oft zu einem nicht einheitlichen Gebrauch dieser Begriffe oder unklarer Benennung der Resektionsergebnisse, so dass ein Vergleich der Studienergebnisse oft nur sehr eingeschränkt oder gar unmöglich ist. Manche Autoren verwenden den Begriff radikale Resektion oder weite Resektion, was bei retroperitonealer Lokalisation des Tumors aufgrund der fehlenden Kompartimentzugehörigkeit keinen Sinn ergibt. Wieder andere Autoren bezeichnen die CMR als marginale Exzision, da sie der Meinung sind, dass im Falle der retroperitonealen Lokalisation die Resektion immer durch die reaktive Randzone hindurch vollzogen wird und so die Schnittländer positiv sein müssten [72].

In unserer Untersuchung konnten 36,1% der Patienten einer R0-Resektion unterzogen werden, das heißt, hier wurden vom Pathologen die Schnittländer als tumorfrei beurteilt. Bei 27,8% kam es zu einem R1-Ergebnis, hier reichte Tumorgewebe an den Präparatrand heran. In 36,1% der Fälle musste es bei einer R2-Resektion belassen werden. Diese Ergebnisse sind nur gering niedriger als die von Erzen et. al. [135]. Sie berichten in ihrer Veröffentlichung, dass es in 50,8% der Fälle zu einem R0-Ergebnis kam. R1 bei 38,5% der Behandelten. R2-Ergebnisse bei 10,7%.

Hiermit erreichen wir ähnliche Werte wie große Untersuchungen [73]. Dort schwanken die Angaben zwischen 41,0% [144] und 78,0% [145].

Strahlentherapie. Eine verbesserte lokale Kontrolle durch Strahlentherapie könnte vielleicht einen großen Einfluss auf das Überleben haben. Obwohl der

Vorteil von adjuvanter Strahlentherapie bei Extremitätensarkomen zur lokalen Kontrolle von hochgradig malignen Tumoren der Extremitäten (außer die Schnittländer liegen weit im Gesunden) und für mittelgradig maligne Extremitätentumoren mit knapp im Gesunden liegenden oder positiven Resektionsrändern [92] gezeigt werden konnte, gibt es keine einheitliche Meinung über den routinemäßigen Gebrauch bei retroperitonealen Sarkomen. Untersuchungen, die den adjuvanten Gebrauch der Strahlentherapie bei retroperitonealen Sarkomen vorschlagen, sind aufgrund kleiner Fallzahlen, nicht randomisierten Studiendesigns und dem unterschiedlichen Gebrauch von präoperativer oder postoperativer Gabe und verschiedener Boost-Techniken, wie intraoperative Radiotherapie oder Brachytherapie schwierig zu interpretieren [146-149].

Zudem stellen die meist großen Bestrahlungsfelder und die Dosisrestriktion aufgrund der sensiblen Strukturen im Zielvolumen eine Herausforderung dar. Die präoperative oder intraoperative Applikation in Verbindung mit einer Dünndarmverlagerung könnten die Darmtoxizität der Bestrahlung verhindern oder zumindest verringern [148]. Ein weiterer Vorteil dieser Anwendung ist, dass der gesamte Tumor einschließlich der peritonealen Umhüllung, in die Strahlentherapie eingeschlossen wird, bevor es zur potentiellen Streuung von Tumorzellen während der Operation kommen kann [150]. Jedoch sind diese neueren Entwicklungen erst in geringem Maße im klinischen Alltag zur Anwendung gekommen, daher liegen noch keine Langzeitergebnisse vor. Doch lassen die oben erwähnten Fortschritte für die Zukunft hoffen.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass jene neoadjuvanten Therapieoptionen leider die spätere histologische Beurteilung erschweren [21].

Chemotherapie. Diese Behandlungsform ist weiterhin nur als adjuvantes Verfahren oder als palliativer Ansatz bei nicht resektablen Tumor oder metastasierten Krankheitsgeschehen qualifiziert. Die Chemosensitivität variiert generell in Abhängigkeit vom Subtyp. Mit Ausnahme des Rhabdomyosarkoms

und des Ewing-Sarkoms beeinflusst der Gebrauch adjuvanter Chemotherapie den Verlauf der Erkrankung nur wenig [53].

Für die meisten Patienten mit einem nicht resektablen oder metastasierten Krankheitsgeschehen gilt ein palliativer Ansatz. Die am häufigsten eingesetzten chemotherapeutischen Substanzen sind Doxorubicin und Ifosfamid [97].

5.3.4 TNM – Klassifikation, Stadieneinteilung nach UICC und maximaler Tumordurchmesser

5.3.4.1 TNM-Klassifikation

T = Tumorgroße

Bei 34 Patienten (94,4%) unserer Untersuchungsgruppe war der Tumor größer als fünf Zentimeter und nur bei zwei Patienten (5,6%) kleiner oder gleich fünf Zentimeter groß. Diese Zahlen werden in Studien anderer Autoren bestätigt [72;138].

N = regionäre Lymphknoten befallen

Nur drei unsere Patienten (8,3%) zeigten bei Primärdiagnose befallene regionäre Lymphknoten. In der Untersuchung von Stoeckle et. al. [138] waren 5% der Untersuchten betroffen.

Dies geht mit der Erfahrung konform, dass Lymphknotenmetastasen sehr selten sind. In zwei großen retrospektiven Analysen konnten jene übereinstimmend in ca. 10% der Fälle gefunden werden [151;152].

In einer prospektiv angelegten Analyse des Memorial Sloan Kettering Institutes [35] wurden dagegen bei 1772 Patienten nur in 2,6% aller Sarkome Lymphknotenmetastasen beobachtet, wobei zwischen verschiedenen

histologischen Typen Unterschiede festgestellt wurden. So metastasierten Angiosarkome in 13,5%, embryonale Rhabdomyosarkome in 13,6% und epitheloidzellige Sarkome in 16,7% der Fälle. Unsere drei Patienten mit befallenen regionären Lymphknoten zeigten keine dieser genannten Histologien.

Grundsätzlich ist bei der Operation des Primarius eine systematische Lymphknotendisektion nicht zu fordern, dies gilt auch für die oben angegebenen histologischen Typen mit erhöhtem Risiko. Allerdings ist eine klinische und sonographische sowie gegebenenfalls auch computertomographische Untersuchung der regionalen Lymphknoten bei der Erstdiagnose und auch bei Nachsorgeuntersuchungen in jedem Fall angezeigt [108;153;154].

M = Fernmetastasen

Bei sieben Patienten (19,4%) fanden sich bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen. In drei Fällen befanden sich die Tochtergeschwülste in der Leber. Und in zwei Fällen in der Blase. In der Literatur finden sich Angaben zwischen 6% und 20% [138;139]. Als häufigster Ort der hämatogenen Metastasierung gilt die Leber [11;33;36;138].

5.3.4.2 Stadieneinteilung nach UICC 2002 und 1997

Aus der Kombination von Malignitätsgrad und TNM-Klassifikation ergibt sich die Stadieneinteilung der malignen Weichgewebstumoren.

Wie bereits unter Punkt 5.2.6.2 dargestellt, war es 2002 zu einer Neuordnung der 1997 erstellten UICC Stadieneinteilung gekommen, was aber nur zu geringen Veränderungen führte, die zudem nur im Falle der Extremitätensarkome Auswirkungen hatten.

Für die retroperitonealen Sarkome bietet die neue Stadieneinteilung von 2002 keine Vorteile. Der Gebrauch der konventionellen Stadieneinteilung für retroperitoneale Sarkome bleibt prognostisch wenig zuverlässig [53].

Aufgrund ihres oftmals ausgeprägten Durchmesser (im Durchschnitt 17 cm) und lokal fortgeschrittener Ausbreitung sind diese Malignome chirurgisch oft schwierig anzugehen [4].

Der maximale Durchmesser des größten Tumors unserer Patienten lag bei 56,3 cm, dieses Operationspräparat hatte ein Gewicht von 13 Kilogramm.

Der Mittelwert der maximalen Tumorgöße aller Geschwülste lag bei 21,6 cm und der Median bei 20,5 cm. Zum Vergleich geben Stoeckle et al. [138] für ihr Patientenkollektiv Werte zwischen zwei und 70 cm an, dies bedeutet im Median einen Tumordurchmesser von 15 cm. Erzen et al. [135] berichten über Tumordurchmesser von 3,5 bis 50 cm und geben einen Mittelwert von 18 cm an. Kilkenny [145] gibt in seiner Studie nur die Tumormasse an, welche beim größten Präparat 10,8 Kilogramm entsprach.

Da retroperitoneale Sarkome meist weit über fünf Zentimeter Durchmesser besitzen, ist der Prognosefaktor Tumorgöße kleiner oder größer fünf Zentimeter bei diesen Tumoren nur von geringer Aussagekraft. Folglich steht als Merkmal für die Stadieneinteilung allein der Malignitätsgrad und die An- bzw. Abwesenheit von Metastasen zur Verfügung.

5.3.5 Stadieneinteilung UICC 2002 und Klassifikation nach van Dalen

Die Stadieneinteilung der UICC für retroperitoneale Sarkome bleibt weiter Gegenstand von Diskussionen.

Da die retroperitonealen Sarkome generell als tief beurteilt werden und meist weit über fünf Zentimeter Durchmesser besitzen, in unserem Patientengut waren lediglich zwei der Malignome (5,6%) kleiner als fünf Zentimeter, sind die

Prognosefaktoren oberflächlicher oder tiefer Sitz bezüglich der Faszie und die Tumorgröße kleiner oder größer fünf Zentimeter hier nur von geringer Bedeutung. Folglich steht als Merkmal für die Stadieneinteilung alleine der Malignitätsgrad und die An- bzw. Abwesenheit von Metastasen zur Verfügung.

Die komplette Resektion des Primärtumors gilt jedoch als der wichtigste und ausschlaggebende Faktor für ein langfristiges krankheitsfreies Überleben [134]. Um die Relevanz der Resektionsradikalität zu berücksichtigen, formulierte van Dalen ein postoperatives Klassifikationssystem, das auf Malignitätsgrad, An- bzw. Abwesenheit von Metastasen, sowie des Resektionsstatus basiert. Die von ihm aufgestellte Einteilung unterscheidet vier Stadien. Diese vergleicht er in seiner Veröffentlichung von 2004 anhand zweier Patientengruppen mit dem AJCC Stadiensystem. Sein System führte zu einer gleichmäßigeren Verteilung der Patienten in die Stadien. Dies ist vor allem bei Patientenkollektiven mit kleinen Fallzahlen von Vorteil, da so Vergleiche zwischen den Gruppen möglich sind und Signifikanztests durchgeführt werden können [136]. Zudem konnte er nachweisen, dass die von ihm definierten Gruppen sich in ihren Überlebensraten signifikant unterscheiden.

Vergleicht man die Verteilung unserer Patienten in die TNM-Klassifikation mit jener in der Klassifizierung von Dalens, wird deutlich, dass die Klassifikation von Dalens eine klare Zuordnung der Patienten in eines der vier Stadien ermöglicht. Es entstehen weitgehend gleich starke Gruppen. Kein Stadium enthält nur einen Patienten, wie hier bei UICC Stadium IA und IIA geschehen. Daher ist hier eine statistische Stellungnahme in Bezug auf Signifikanz möglich.

Die Stadien IV beider Systeme entsprechen sich selbstverständlich, da das ausschlaggebende Kriterium in beiden die Anwesenheit von Fernmetastasen darstellt. Zwischen den übrigen Tumorstadien kommt es doch zu beachtlichen Verschiebungen innerhalb der Patientenzuordnung.

So zeigt sich bei der Einteilung nach van Dalen Stadium III als das mit der höchsten Fallzahl. Hingegen für die TNM-Klassifikation ist das Stadium II das Häufigste. Auch dies entspricht den Ergebnisse von van Dalen. Bemerkenswert

ist auch das zwei Patienten, die für die TNM-Klassifikation zu Stadium I gehören, nun in das Stadium III eingeordnet werden mussten, da bei diesen nur ein R2-Ergebnis erreicht werden konnte. Diese Zuteilung erscheint sinnvoll, da beide nach 23 und 48 Monaten tumorbedingt verstarben.

5.3.6 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad

Die häufigsten histologischen Subtypen waren das Leiomyosarkom und das Liposarkom mit einem Anteil von jeweils 38,9% der Fälle. Sehr viel seltener vertreten als bei den Extremitätensarkomen war das maligne fibröse Histiozytom mit 13,9%. Dies ist ein zu erwartendes Ergebnis, da sich im Falle von retroperitonealen Sarkomen die Tumoren fast ausschließlich als Leiomyosarkome und Liposarkome darstellen [4]. Kommen andere Histologien in einem Kollektiv vor, handelt es sich oft um Einzelfälle oder äußert geringe Fallzahlen, was es wieder erschwert, diesbezüglich Aussagen zu treffen.

In unserem Patientengut überwiegen die hochmalignen Tumoren mit 69,5%. Andere Studien berichten über einen Anteil der hochmalignen Tumoren von 59,0% [135] oder 64,0% [72]. Das Überwiegen der hochmalignen Tumoren bei retroperitonealer Lokalisation lässt sich durch das oft riesige Ausmaß der Tumoren erklären. Die unglaublich großen Tumormassen weisen mitunter ein völlig entdifferenziertes Wachstum auf, so dass sie als hochgradig maligne einzustufen sind, oder eine Zuordnung nicht möglich ist [30].

5.3.7 Lokalrezidivfreies Intervall und Therapie des ersten lokalen Rezidivs

36,1% der Patienten wurden primär mit einem R0-Ergebnis reseziert. Davon entwickelten sechs der Betroffenen (46,2%) ein lokales Rezidiv. Das lokalrezidivfreie Intervall lag im Median bei 43,0 Monaten und im Mittelwert bei 55,0 Monaten.

Von den zehn R1 resezierten Patienten zeigten acht Patienten (80,0%) ein Lokalrezidiv, das eine Indikation zur Behandlung darstellte. Das rezidivfreie Intervall für diese Fälle betrug im Mittelwert 32 Monate (Median 32 Monate).

Die Fünf-Jahres-Lokalrezidivrate ist 37% für Patienten mit primär retroperitonealen Sarkomen. Aufgeteilt nach R0 und R1 waren die Fünf-Jahres-Lokalrezidivraten 15% für R0-Resektionen und 88% für R1-Ergebnisse [135].

In Anlehnung an die anderen Veröffentlichungen, haben wir uns entschlossen, die Frage der lokalen Rezidivsituation unter dem Aspekt der kompletten makroskopischen Resektion zu betrachten.

Bei 23 Patienten war dies möglich. Davon zeigten im Verlauf der Beobachtung 14 Patienten (60,1%) ein lokales Rezidiv. Das rezidivfreie Intervall betrug median 32,2 Monate, im Mittelwert 34,1 Monate.

Diese Werte entsprechen annähernd den Ergebnissen von Pirayesh [144] et al. und Makela et al. [155] die eine Rezidivrate von 55% bzw. 57% angeben mit einem rezidivfreien Intervall von 11 Monaten. Andere Studien berichten von Raten zwischen 46% [156] bis 72% [39].

Die Fünf-Jahres-Rezidivrate für CMR liegt in unserem Patientengut bei 26,5%. Für R2 Resektionen lassen sich hier keine Ergebnisse ermitteln, da alle Patienten früh verstarben und somit nicht lange genug beobachtet werden konnten.

Ein anderer Artikel berichtet über eine lokale Rezidivrate bei lokaler Resektion von 56,0% und bei Patienten mit weiter Resektion von einer Rate von nur

15,0% [156]. Dieser Autor definiert für sein Kollektiv die weite Resektion, als Resektion mit einem freien Resektatrand von $\geq 2\text{cm}$.

In den sechs Fällen mit Lokalrezidiv nach R0-Resektion konnte bei drei Patienten ein R0 Ergebnis erreicht werden. Zwei Patienten wurden rein operativ behandelt, in einem Fall wurden zusätzlich Fernmetastasen diagnostiziert. Dieser Patient verstarb vier Monate später. Im zweiten Fall verstarb der Patient nicht, blieb rezidivfrei und konnte neun Jahre beobachtet werden.

Der dritte Patient mit R0 Ergebnis, erhielt zusätzlich postoperativ eine Afterloadingtherapie, hier musste nach 25 Monaten ein erneutes lokales Rezidiv festgestellt werden.

Im Falle der lokalen Rezidivsituation ist bei retroperitonealer Lokalisation erneut die R0 – Resektion bzw. komplette makroskopische Resektion anzustreben [139]. War bei der Behandlung des Primärtumors keine Strahlentherapie erfolgt, kann sie in der Rezidivbehandlung erfolgen. Man orientiert sich hierbei an den Konzepten der lokalen Kontrolle für Extremitätensarkome. Allerdings steht man hierbei den bekannten Problemen gegenüber, die diese Tumorlokalisierung bietet [148]. Aufgrund der Toxizität für das Dünndarmgewebe muss die Dosis von 60 – 65 Gy über 6 – 7 Wochen auf 45 – 50 Gy über fünf Wochen reduziert werden. Im Falle der Extremitätensarkome hatte sich die präoperative Anwendung der geringeren Dosis als effektiv erwiesen. Aber leider nimmt sie keinen Einfluss auf makroskopische Tumorreste [136].

5.3.8 Fernmetastasen nach Primärtherapie

Vor Beginn der primären Therapie waren 27 Patienten frei von Fernmetastasen. Von diesen entwickelten nach primärer Therapie zehn Patienten (37,0%) Fernmetastasen. In 40% dieser Fälle fanden sich Lebermetastasen.

Das fernmetastasenfreie Intervall der 27 Patienten betrug im Mittelwert 52,3 Monate und im Median 44 Monate.

Im Falle der 10 Patienten mit einer Fernmetastasierung lag das fernmetastasenfreie Intervall im Median bei neun Monaten, im Mittelwert bei 21,5 Monaten. Somit lag die fernmetastasenfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate in unserem Patientengut bei 48,4%.

Stoeckle et al. [138] berichten von einer Rate von 67% bei 145 primär unbehandelten Patienten.

5.3.9 Überleben

Von den insgesamt 36 Patienten dieser Gruppe sind 28 Patienten (77,8%) tumorbedingt verstorben. Im gesamten Patientengut lag die Überlebenszeit hierbei im Mittel bei 55,0 Monaten und im Median bei 45,0 Monaten. Die geschätzte Fünf-Jahres-Überlebensrate war somit 31,5%.

Bei Lewis et al. [72] verstarben 40,6% der Patienten tumorbedingt. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate war 54%. Die Untersuchungsgruppe von Erzen et al. [135] erzielten eine Fünf-Jahres-Überlebensrate 52%. Makela et al. [155] erreichten ebenfalls eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 31%, ihr Kollektiv hatten eine Fallzahl von 32 Patienten und ist somit gut mit unserer Untersuchungsgruppe vergleichbar, die mediane Überlebenszeit lag bei 36 Monaten.

27 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der primären Therapie in einem nicht metastasierten Tumorstadium, davon sind 19 (70,4%) tumorbedingt bis zum Ende der Beobachtung verstorben.

Für die Mehrheit dieser Patienten, nämlich 57,9% stellten lokale Rezidive bzw. Tumorprogredienz den Endpunkt ihrer Krankengeschichte dar.

Erzen et al. [135] geben für Patienten ihrer Untersuchungsgruppe, deren Todesursache das fortgeschrittene lokale Tumorgeschehen war, einen Anteil von 41% an.

Im Fall retroperitonealer Sarkome gelten als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben der Malignitätsgrad des Tumors, sowie die An- oder Abwesenheit von Fernmetastasen [27;157]. Zusätzlich ist die retroperitoneale Lokalisation selbst bereits ein prognostischer Faktor [4].

Im Unterschied zu den Extremitätensarkomen, ist die Mehrheit der Todesfälle ein Resultat der lokalen Krankheitsprogression [134]. Daher ist die komplette Resektion des Primärtumors der wichtigste und ausschlaggebende Faktor für ein langfristiges krankheitsfreies Überleben [134]. Dieser wird jedoch weiterhin in der UICC Tumorstadieneinteilung von 2002 nicht berücksichtigt.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum für die Patienten mit retroperitonealer Tumorlokalisation lag bei 40,4 Monaten, dies entspricht 3,4 Jahren. Als mediane Beobachtungszeit ergeben sich 28,9 Monate (2,4 Jahre). Somit sind unsere Fünf-Jahres-Überlebensraten als geschätzt bzw. extrapoliert zu bezeichnen.

Zu dieser sehr kurzen Beobachtungszeit, trotz eines Rekrutierungszeitraumes von 14 Jahren, bleibt zu sagen, dass außer einem, alle Patienten nachverfolgt werden konnten. Jedoch verstarben 11 Patienten (30,6%) bereits im Verlauf des ersten Jahres nach primärer Therapie. Dies spiegelt den sehr aggressiven Verlauf dieser Erkrankung wieder.

5.3.9.1 Vergleich der histologischen Klassifikation in Bezug auf das Überleben

Für unser Patientengut mit retroperitonealer Tumorlokalisierung hatte sich ein Vergleich der häufigsten histologischen Subtypen angeboten. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens feststellen ($p=0,0695$). Dies war zu erwarten gewesen, da es bisher der allgemeinen Lehrmeinung entspricht, dass aufgrund ihrer biologischen Gemeinsamkeiten die Vielzahl histologischer Subtypen für klinische Probleme von untergeordneter Bedeutung ist [12]. Als Grund vermutete man zum Teil die Schwierigkeit große Patientenkollektive mit den entsprechenden Subtypen in Studien auf ihre biologischen Charakteristika hin zu untersuchen [2;4].

Die Unterscheidung von Subtypen innerhalb der histologischen Sarkomtypen besitzt wegen der unterschiedlichen Prognose Relevanz. Dies wird deutlich am Beispiel der Liposarkome. So handelt es sich beim „gut differenzierten“ Liposarkom um lokal aggressive Neoplasien von „intermediärer“ Malignität, die zu lokalen Rezidiven, aber praktisch nie zu Metastasen neigen und somit bei chirurgischer vollständiger Resektion eine Heilung erzielt werden kann [1]. Das myxoide Liposarkom weist in der Regel einen geringen Malignitätsgrad auf, jedoch sind das rund- oder spindelzellige sowie pleomorphe und entdifferenzierte Liposarkome meist hochgradig maligne.

So finden sich bei den Tumoren unseres Patientenkollektives erhebliche Unterschiede in der Zuordnung in die beiden Malignitätsgrade. So wurden alle 14 Leiomyosarkome als hochgradig maligne befundet. Während im Falle der 14 Liposarkome nur fünf hoch maligne und neun als niedrig maligne beurteilt wurden.

5.3.9.2 Vergleich der Malignitätsgrade in Bezug auf das Überleben

Hier ließ sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil der niedrig malignen Sarkome zeigen. ($p=0,0007$). Der Malignitätsgrad gilt als ein unabhängiger prognostischer Faktor [4;53;76].

Für unsere Patienten ergaben sich folgende Werte: für die hochmalignen Tumoren: Ein-Jahres-Überlebensrate: 56,0%, Zwei-Jahresüberlebensrate: 40,0%, Fünf-Jahresüberlebensrate: 12,0%.

Für die niedrig malignen Tumoren: Ein-Jahres-Überlebensrate: 100,0% Zwei-Jahresüberlebensrate: 90,0%, Fünf-Jahresüberlebensrate: 67,5%.

Die Fünf-Jahresüberlebensrate für die Untersuchungsreihe Storms et. al. lag bei Patienten mit G1 bei 74% [73]. Während in anderen Berichten sich Werte fanden von 60% [69] bis 85% [138]. Für Patienten mit hochmalignen Tumoren ergab sich bei Storm et. al. [73] eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 24%. In anderen Veröffentlichungen finden sich Werte von 27% [69] bis 38% [138].

5.3.9.3 Vergleich der Stadieneinteilungen in Bezug auf das Überleben

Die Seltenheit des Stadiums II der TNM-Klassifikation verhindert jegliche statistische Stellungnahme bezüglich des Überlebens. Das gleiche Problem stellte sich van Dalen, da in seinen beiden Patientengruppen das Stadium II nur einen Patienten bzw. zwei Patienten beinhaltete.

Bei der Gruppeneinteilung nach van Dalens Klassifikation ließ sich in unserem Patientengut ein signifikanter Unterschied für das Überleben nachweisen. Allerdings schneidet das Tumorstadium III als schlechtestes ab. Dies lässt sich durch die geringe Fallzahl unserer Studie erklären. Da diese Gruppe nur acht Patienten umfasst, haben wir darauf verzichtet zwischen Debulking und explorativer Laparotomie mit Biopsie zu unterscheiden. Die Fünf-

Jahres-Überlebensrate für Stadium I unserer Patienten ist mit der Single-Center-Group van Dalens vergleichbar.

Van Dalen wandte seine neue Klassifikation an zwei Patientengruppen an. Hierbei handelte es sich um eine so genannte Multi-Center-Group (MCG), deren Daten aus der niederländischen nationalen Tumordatenbank kamen. Somit fasste er Patientendaten zusammen, die in verschiedenen Institutionen behandelt worden waren. Die Patienten der zweiten, als Single-Center-Group (SCG) benannten Patientengruppe, waren alle im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center primär behandelt worden.

Seine Ergebnisse zeigten einen Behandlungsvorteil für Patienten, die in einem spezialisierten Tumorzentrum behandelt worden sind. Besonders stark spiegelt sich dies in den Überlebensraten für Stadium I wieder.

Table 15: Übersicht der Fünf-Jahres-Überlebensraten unserer Patienten (CUW) eingeteilt in TNM-Klassifikation (TNM) und in Van Dalen-Klassifikation (VDC); sowie den Vergleichsgruppen Multi-Center-Group (MCG) und Single-Center-Group (SCG) der Van Dalen Veröffentlichung von 2004 [30].

	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>
<u>VDC MCG</u>	<u>68%</u>	<u>46%</u>	<u>24%</u>	<u>0%</u>
<u>TNM MCG</u>	<u>61%</u>	<u>0%</u>	<u>33%</u>	<u>0%</u>
<u>VDC SCG</u>	<u>89%</u>	<u>40%</u>	<u>26%</u>	<u>17%</u>
<u>TNM SCG</u>	<u>83%</u>	<u>100%</u>	<u>31%</u>	<u>17%</u>
<u>VDC CUW</u>	<u>85,7%</u>	<u>13,3%</u>	<u>0%</u>	<u>11,1%</u>
<u>TNM CUW</u>	<u>67,5%</u>	<u>k. D.</u>	<u>10,9%</u>	<u>11,1%</u>

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die Einteilung nach Van Dalen ein sinnvolles Instrument für die Einschätzung der Prognose von Weichteilsarkomen darstellt. Gerade bei Malignomen mit geringer Inzidenz ist es wichtig, dass ein Klassifikationssystem eine klare Zuordnung der Patienten ermöglicht, die in eine weitgehend gleichmäßige Gruppenstärke resultiert. Nur unter diesen Voraussetzungen ist eine statistische Analyse möglich. In seiner Untersuchung konnte er zudem zeigen, dass die von ihm definierten Gruppen sich signifikant in ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit unterscheiden. Dies untermauert den

prognostischen Stellenwert der Resektionsradikalität und lässt eine Berücksichtigung dieser in einem Klassifikationssystem für Weichteilsarkome als sinnvoll und wünschenswert erscheinen.

5.3.9.4 Vergleich der Resektionsradikalitäten in Bezug auf das Überleben

Unterscheidet man nach Resektionsradikalität, ergaben sich für unsere Patienten mit R0-, R1- und R2- Ergebnissen folgende Fünf-Jahresüberlebensraten 60,0%, 40,0% und 8,0%. Man sieht, dass die R2-Resultate mit Abstand das schlechteste Ergebnis erzielen.

Makela et al. [155] bzw. Kilkenny [145] erlangten in ihren Untersuchungen eine Fünf-Jahresüberlebensrate von 64% bzw. 58% für Patienten mit R0-Resektion.

Erzen et. al. [135] geben für R0-Resektionen eine Fünf-Jahresüberlebensrate von 75,0% an, im Vergleich deutlich höher als für R1-Resultate mit 25%. Ihre Aussage, dass die Ergebnisse für R1-Resektionen nicht viel besser als für R2-Resektionen ist, können wir weder mit unseren Ergebnissen noch denen anderer Autoren nachvollziehen. Allerdings hatten sie noch einmal eine Unterscheidung vorgenommen, ob im Falle der R2-Resektion ein Debulking vorgenommen wurde, oder ob lediglich als explorative Laparotomie mit Biopsie beendet wurde. Karakousis et al. [156] beschreiben eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21% für ihre Patienten mit R2-Ergebnis.

Da sich in unserer Untersuchung die Kaplan-Meier-Kurven für die R1- und R0-Resektionen mehrfach kreuzen, ist die Anwendung des Log-rank-Tests nicht sinnvoll.

Vielmehr folgten wir anderen Veröffentlichungen die keinen Unterschied zwischen R0 und R1 Resektionen machen, sondern diese unter dem Begriff „complete macroscopic resection (CMR)“ zusammenfassen.

Hier lässt sich ein signifikanter Vorteil für die komplette makroskopische Resektion nachweisen. $P=0,0000$. Die Fünf-Jahresüberlebensraten betragen für die CMR bzw. NCMR 52,0% bzw. 8,0% in unserem Patientengut. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Autoren, so geben Storm et al.

[73] eine Fünf-Jahresüberlebensrate von 54,0% für 560 Patienten mit kompletter makroskopischer Resektion an. Andere Autoren berichten von Werten zwischen 40% [39] bis 64% [72].

6. Zusammenfassung

Maligne Weichgewebstumoren des Erwachsenenalters sind mit 1% aller Malignome sehr selten und können grundsätzlich in allen Körperregionen entstehen. Am häufigsten entwickeln sie sich an den Extremitäten, gefolgt von den Sarkomen des Retroperitoneums.

Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie besteht unverändert eine schlechte Prognose. Diese ist einerseits in der zum Teil aggressiven Biologie und andererseits durch das Fehlen früher Symptome begründet.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Krankenakten von insgesamt 82 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 1989 bis 2003 aufgrund eines malignen Weichteilsarkoms in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg primär behandelt wurden.

Aufgrund der doch deutlich schlechteren Prognose von Patienten mit retroperitonealen Sarkomen im Vergleich zu Patienten mit Sarkomen der Extremität, erfolgte getrennt in diese beiden Hauptgruppen die Analyse der relevanten klinisch-epidemiologischen Parameter sowie die Darstellung der onkologisch relevanten Ergebnisse in Bezug auf Rezidivrate und Überleben nach multimodaler Therapie.

Sarkome der Extremität zeigten sich in der von uns untersuchten Patientengruppe prädominant an der unteren Extremität (73%) und wurden aufgrund der Lokalisation meist in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert. Das maligne fibröse Histiozytom (48,6%) und das Liposarkom (29,7%) stellten die beiden häufigsten histologischen Entitäten dar.

Die chirurgische Resektion hat nach wie vor die größte therapeutische Bedeutung. Bei der großen Mehrheit unserer Patienten (86,5%) konnte eine R0-Resektion erreicht werden. Gemäß der von Simon und Enneking entwickelten Technik der Kompartimentresektion waren hiervon 56,3% weite

Resektionen und 43,7% radikale Resektionen. Eine Amputation musste nur in 2,8% der Fälle vorgenommen werden.

24,9% unserer Patienten entwickelten im Verlauf Fernmetastasen. In 66,7% dieser Fälle handelte es sich um pulmonale Filiae. Dieses systemische Krankheitsgeschehen stellte meist (54,6% unserer Patienten) die Ursache für den tumorbedingten Tod dar. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von 51,1% für das untersuchte Patientenkollektiv ist im Vergleich zur internationalen Fachliteratur niedrig, möglicherweise ist dies auch durch die relativ niedrige Patientenanzahl und viele zensierte Fälle, d.h. nicht tumorbedingt verstorbene Patienten, zu begründen.

Die adjuvante postoperative Strahlentherapie führte zu einer signifikanten Reduktion des Lokalrezidivs, hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Aufgrund fehlender Frühsymptome lag bei den im Rahmen dieser Studie analysierten Patienten mit retroperitonealen Sarkomen bei Diagnosestellung meist schon ein fortgeschrittenes lokales Tumorgeschehen vor. Der mediane Tumordurchmesser lag bei 20,5 cm, knapp 70% der Tumoren waren als hochgradig maligne einzustufen.

Das Leiomyosarkom und das Liposarkom waren mit jeweils 38,9% die häufigsten histologischen Entitäten in der Gruppe der retroperitonealen Sarkome.

Die chirurgische Resektion ist nach wie vor die Therapie der Wahl. In 63,9% konnte eine komplette makroskopische Resektion erreicht werden. Die Radiotherapie hat aufgrund der großen Zielfläche mit notwendiger Reduktion der Strahlendosis aufgrund strahlensensibler Strukturen im Zielvolumen (z.B. Darmteile) nicht den therapeutischen Stellenwert, den sie bei der Behandlung von Extremitätensarkomen genießt.

60,1% der makroskopisch komplett rezesierten Patienten zeigte im Verlauf ein lokales Rezidiv. Das mediane rezidivfreie Intervall betrug 32,2 Monate.

Nach primärer Therapie entwickelten 37,0% unserer Patienten Fernmetastasen, wobei es sich in 40,0% dieser Fälle um hepatische Metastasen handelte. Für die Mehrheit der tumorbedingt verstorbenen Patienten (57,9%) stellten Lokalrezidive bzw. Tumorprogredienz den Endpunkt ihrer Krankengeschichte dar. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag bei 31,5%.

Die in 2002 neu überarbeitete TNM-Stadieneinteilung der UICC bietet für die retroperitonealen Sarkome keine Verbesserung. Nur Malignitätsgrad und An- bzw. Abwesenheit von Fernmetastasen stehen hier als Kriterien zur Verfügung. Van Dalen formulierte ein Klassifikationssystem, welches die Resektionsradikalität als zusätzliches Kriterium berücksichtigt. Die von ihm definierten Gruppen unterscheiden sich in unserem Patientengut signifikant in ihrem Langzeitüberleben.

Die Gegenüberstellung von Extremitätensarkomen und Sarkomen des Retroperitoneums zeigt deren unterschiedlichen Krankheitsverlauf. Patienten mit Extremitätensarkomen können von einer kombinierten Therapie aus chirurgischer Resektion und Strahlentherapie im Hinblick auf die Lokalrezidivrate profitieren. Ihre Prognose wird bestimmt durch das Auftreten von pulmonalen Metastasen.

Patienten mit retroperitonealen Sarkomen können weit weniger häufig strahlentherapeutisch behandelt werden. Zudem führt eine anatomisch bedingte eingeschränkte Resektionsfähigkeit häufiger zum Lokalrezidiv, das dann prognoseentscheidend ist.

Wie bereits bei den GIST in exemplarischer Weise verwirklicht, könnten Fortschritte in der Molekularbiologie und Zytogenetik neue Therapieoptionen aufzeigen, welche die nach wie vor schlechte Prognose für Patienten mit Weichteilsarkomen verbessern helfen.

7. Literaturverzeichnis, Abbildungsverzeichnis

1. **Issels, R, Lindner I.H., Licht, T., Röper, B., Nathrath, M., and Sauer, H. Weichteilsarkome aus Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Knochentumoren und Weichteilsarkome. Tumorzentrum München und W.Zuckerscherdt Verlag. 2004. München.**

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

2. **Böcker, W., Denk, H., and Heitz, U. Pathologie. 2001. München Jena, Urban Fischer.**

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

3. **Brunner, F. G. Pathologie und Therapie der Geschwülste in der antiken Medizin bei Celsus und Galen. Juris Dr. und Verlag. 1977. Zürich.**

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

4. **Hoos, A., Lewis, J. J., and Brennan, M. F. [Soft tissue sarcoma: prognostic factors and multimodal treatment]. *Chirurg* 71:787-794, 2000.**
5. **Jemal, A., Tiwari, R. C., Murray, T., Ghafoor, A., Samuels, A., Ward, E., Feuer, E. J., and Thun, M. J. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J. Clin.* 54:8-29, 2004.**
6. **Brennan, M., Alektiar, K. M., and Maki, R. G. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Williams &Wilkins. 1841-1891. 2001. Philadelphia.**

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

7. **Greenlee, R. T., Hill-Harmon, M. B., Murray, T., and Thun, M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J. Clin.* 51:15-36, 2001.**
8. **Weitz, J., Antonescu, C. R., and Brennan, M. F. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J. Clin. Oncol.* 21:2719-2725, 2003.**

9. Arndt, C. A. and Crist, W. M. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N. Engl. J. Med.* 341:342-352, 1999.
10. Azzarelli, A. Surgery in soft tissue sarcomas. *Eur. J. Cancer* 29A:618-623, 1993.
11. Brennan, M. F. [Surgical therapy and prognosis of soft tissue sarcoma]. *Chirurg* 64:449-454, 1993.
12. Rohrborn, A. and Roher, H. D. [Surgical aspects in the multidisciplinary treatment of soft tissue sarcomas]. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 87:1050-1060, 1998.
13. Strong, L. C., Williams, W. R., and Tainsky, M. A. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. *Am. J. Epidemiol.* 135:190-199, 1992.
14. Li, F. P., Fraumeni, J. F., Jr., Mulvihill, J. J., Blattner, W. A., Dreyfus, M. G., Tucker, M. A., and Miller, R. W. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 48:5358-5362, 1988.
15. Sorensen, S. A., Mulvihill, J. J., and Nielsen, A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 314:1010-1015, 1986.
16. Brady, M. S., Gaynor, J. J., and Brennan, M. F. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch. Surg.* 127:1379-1385, 1992.
17. McClain, K. L., Leach, C. T., Jenson, H. B., Joshi, V. V., Pollock, B. H., Parmley, R. T., DiCarlo, F. J., Chadwick, E. G., and Murphy, S. B. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N. Engl. J. Med.* 332:12-18, 1995.
18. Fingerhut, M. A., Halperin, W. E., Marlow, D. A., Piacitelli, L. A., Honchar, P. A., Sweeney, M. H., Greife, A. L., Dill, P. A., Steenland, K., and Suruda, A. J. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N. Engl. J. Med.* 324:212-218, 1991.
19. Hoar, S. K., Blair, A., Holmes, F. F., Boysen, C. D., Robel, R. J., Hoover, R., and Fraumeni, J. F., Jr. Agricultural herbicide use

and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 256:1141-1147, 1986.

20. Wingren, G., Fredrikson, M., Brage, H. N., Nordenskjold, B., and Axelson, O. Soft tissue sarcoma and occupational exposures. *Cancer* 66:806-811, 1990.
21. Fletcher, C. D. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 48:3-12, 2006.
22. Arbogast, S. Mikroskopische Befundung aus Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Knochentumoren und Weichteilsarkomen. Tumorzentrum München und W.Zuckerschwerdt Verlag München. 2004. München.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

23. Guillou, L., Coindre, J. M., Bonichon, F., Nguyen, B. B., Terrier, P., Collin, F., Vilain, M. O., Mandard, A. M., Le, D., V, Leroux, A., Jacquemier, J., Duplay, H., Sastre-Garau, X., and Costa, J. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 15:350-362, 1997.
24. Brown, F. M. and Fletcher, C. D. Problems in grading soft tissue sarcomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 114 Suppl:S82-S89, 2000.
25. Greene, FL, Page, DL, and Fleming, ID. AJCC cancer staging manual. Springer-Verlag. 6. 2002. New York.

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

26. Gaynor, J. J., Tan, C. C., Casper, E. S., Collin, C. F., Friedrich, C., Shiu, M., Hajdu, S. I., and Brennan, M. F. Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J. Clin. Oncol.* 10:1317-1329, 1992.
27. Pisters, P. W., Leung, D. H., Woodruff, J., Shi, W., and Brennan, M. F. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J. Clin. Oncol.* 14:1679-1689, 1996.

28. Ramanathan, R. C., A'Hern, R., Fisher, C., and Thomas, J. M. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann. Surg. Oncol.* 6:57-69, 1999.
29. Stojadinovic, A., Leung, D. H., Allen, P., Lewis, J. J., Jaques, D. P., and Brennan, M. F. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J. Clin. Oncol.* 20:4344-4352, 2002.
30. van Dalen, T., Hennipman, A., Van Coevorden, F., Hoekstra, H. J., van Geel, B. N., Slootweg, P., Lutter, C. F., Brennan, M. F., and Singer, S. Evaluation of a clinically applicable post-surgical classification system for primary retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 11:483-490, 2004.
31. Heise, H. W., Myers, M. H., Russell, W. O., Suit, H. D., Enzinger, F. M., Edmonson, J. H., Cohen, J., Martin, R. G., Miller, W. T., and Hajdu, S. I. Recurrence-free survival time for surgically treated soft tissue sarcoma patients. Multivariate analysis of five prognostic factors. *Cancer* 57:172-177, 1986.
32. Peiper, M., Zurakowski, D., and Zornig, C. [Local recurrence of soft tissue sarcoma of the extremities and trunk]. *Langenbecks Arch. Chir* 380:333-339, 1995.
33. Potter, D. A., Glenn, J., Kinsella, T., Glatstein, E., Lack, E. E., Restrepo, C., White, D. E., Seipp, C. A., Wesley, R., and Rosenberg, S. A. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 3:353-366, 1985.
34. Simon, M. A. and Enneking, W. F. The management of soft-tissue sarcomas of the extremities. *J. Bone Joint Surg. Am.* 58:317-327, 1976.
35. Fong, Y., Coit, D. G., Woodruff, J. M., and Brennan, M. F. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann. Surg.* 217:72-77, 1993.
36. Gadd, M. A., Casper, E. S., Woodruff, J. M., McCormack, P. M., and Brennan, M. F. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 218:705-712, 1993.

37. Brennan, M. F., Casper, E. S., Harrison, L. B., Shiu, M. H., Gaynor, J., and Hajdu, S. I. The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 214:328-336, 1991.
38. Lewis, J. J. and Brennan, M. F. Soft tissue sarcomas. *Curr. Probl. Surg.* 33:817-872, 1996.
39. Alvarenga, J. C., Ball, A. B., Fisher, C., Fryatt, I., Jones, L., and Thomas, J. M. Limitations of surgery in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Br. J. Surg.* 78:912-916, 1991.
40. Dalton, R. R., Donohue, J. H., Mucha, P., Jr., van Heerden, J. A., Reiman, H. M., and Chen, S. P. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surgery* 106:725-732, 1989.
41. Choi, H., Varma, D. G., Fornage, B. D., Kim, E. E., and Johnston, D. A. Soft-tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for detection of local recurrence after surgery. *AJR Am. J. Roentgenol.* 157:353-358, 1991.
42. Demas, B. E., Heelan, R. T., Lane, J., Marcove, R., Hajdu, S., and Brennan, M. F. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 150:615-620, 1988.
43. Kransdorf, M. J., Jelinek, J. S., Moser, R. P., Jr., Utz, J. A., Brower, A. C., Hudson, T. M., and Berrey, B. H. Soft-tissue masses: diagnosis using MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 153:541-547, 1989.
44. Sundaram, M., McGuire, M. H., and Herbold, D. R. Magnetic resonance imaging of soft tissue masses: an evaluation of fifty-three histologically proven tumors. *Magn Reson. Imaging* 6:237-248, 1988.
45. Billingsley, K. G., Burt, M. E., Jara, E., Ginsberg, R. J., Woodruff, J. M., Leung, D. H., and Brennan, M. F. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann. Surg.* 229:602-610, 1999.
46. Geer, R. J., Woodruff, J., Casper, E. S., and Brennan, M. F. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. *Arch. Surg.* 127:1285-1289, 1992.

47. Borden, E. C., Baker, L. H., Bell, R. S., Bramwell, V., Demetri, G. D., Eisenberg, B. L., Fletcher, C. D., Fletcher, J. A., Ladanyi, M., Meltzer, P., O'Sullivan, B., Parkinson, D. R., Pisters, P. W., Saxman, S., Singer, S., Sundaram, M., van Oosterom, A. T., Verweij, J., Waalen, J., Weiss, S. W., and Brennan, M. F. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. *Clin. Cancer Res.* 9:1941-1956, 2003.

48. Jones, D. N., McCowage, G. B., Sostman, H. D., Brizel, D. M., Layfield, L., Charles, H. C., Dewhirst, M. W., Prescott, D. M., Friedman, H. S., Harrelson, J. M., Scully, S. P., and Coleman, R. E. Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using fluorine-18-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 37:1438-1444, 1996.

49. Suit, H. Regaud Lecture, Granada 1994. Tumors of the connective and supporting tissues. *Radiother. Oncol.* 34:93-104, 1995.

50. Casali, P., Pastorino, U., Azzarelli, A., Bertulli, R., Zucchinelli, P., Devizzi, L., and Santoro, A. Perspectives on anthracyclines plus ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 31 Suppl 2:S228-S232, 1993.

51. Elias, A., Ryan, L., Aisner, J., and Antman, K. H. Mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine (MAID) regimen for adults with advanced sarcoma. *Semin. Oncol.* 17:41-49, 1990.

52. Schutte, J., Mouridsen, H. T., Steward, W., Santoro, A., van Oosterom, A. T., Somers, R., Blackledge, G., Verweij, J., Dombernowsky, P., Thomas, D., and . Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 31 Suppl 2:S204-S209, 1993.

53. Clark, M. A., Fisher, C., Judson, I., and Thomas, J. M. Soft-tissue sarcomas in adults. *N. Engl. J. Med.* 353:701-711, 2005.

54. Lange, S. and Bender, R. Median oder Mittelwert. *Dtsch Med Wochenzeitschr* 126: 2001.

55. Ziegler, A., Lange, S., and Bender, R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenzeitschr* 127: 2002.

56. Ziegler, A., Bender, R., and Lange, S. Überlebenszeitanalyse: Der log-Rang-Test. *Dtsch Med Wochenschr* 129: 2004.
57. Dutrillaux, B. [Karyotype, aging, and cancer types: are they linked?]. *Bull. Cancer* 87:19-23, 2000.
58. Mitelman, F. Recurrent chromosome aberrations in cancer. *Mutat. Res.* 462:247-253, 2000.
59. Bennicelli, J. L. and Barr, F. G. Chromosomal translocations and sarcomas. *Curr. Opin. Oncol.* 14:412-419, 2002.
60. van de, R. M., Barr, F. G., Xiong, Q. B., Salhany, K. E., Fraker, D. L., and Fisher, C. Radiation-associated synovial sarcoma. *Hum. Pathol.* 28:1325-1328, 1997.
61. Sharpless, N. E., Ferguson, D. O., O'Hagan, R. C., Castrillon, D. H., Lee, C., Farazi, P. A., Alson, S., Fleming, J., Morton, C. C., Frank, K., Chin, L., Alt, F. W., and DePinho, R. A. Impaired nonhomologous end-joining provokes soft tissue sarcomas harboring chromosomal translocations, amplifications, and deletions. *Mol. Cell* 8:1187-1196, 2001.
62. Antonescu, C. R., Leung, D. H., Dudas, M., Ladanyi, M., Brennan, M., Woodruff, J. M., and Cordon-Cardo, C. Alterations of cell cycle regulators in localized synovial sarcoma: A multifactorial study with prognostic implications. *Am. J. Pathol.* 156:977-983, 2000.
63. Antonescu, C. R., Tschernyavsky, S. J., Decuseara, R., Leung, D. H., Woodruff, J. M., Brennan, M. F., Bridge, J. A., Neff, J. R., Goldblum, J. R., and Ladanyi, M. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin. Cancer Res.* 7:3977-3987, 2001.
64. Abudu, A., Mangham, D. C., Reynolds, G. M., Pynsent, P. B., Tillman, R. M., Carter, S. R., and Grimer, R. J. Overexpression of p53 protein in primary Ewing's sarcoma of bone: relationship to tumour stage, response and prognosis. *Br. J. Cancer* 79:1185-1189, 1999.
65. de Alava, E., Antonescu, C. R., Panizo, A., Leung, D., Meyers, P. A., Huvos, A. G., Pardo-Mindan, F. J., Healey, J. H., and Ladanyi,

- M. Prognostic impact of P53 status in Ewing sarcoma. *Cancer* 89:783-792, 2000.
66. Heslin, M. J., Lewis, J. J., Nadler, E., Newman, E., Woodruff, J. M., Casper, E. S., Leung, D., and Brennan, M. F. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J. Clin. Oncol.* 15:2832-2839, 1997.
 67. Lawrence, W., Jr. Operative management of soft tissue sarcomas: impact of anatomic site. *Semin. Surg. Oncol.* 10:340-346, 1994.
 68. Fletcher, C. D., Gustafson, P., Rydholm, A., Willen, H., and Akerman, M. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. *J. Clin. Oncol.* 19:3045-3050, 2001.
 69. Jaques, D. P., Coit, D. G., Hajdu, S. I., and Brennan, M. F. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Ann. Surg.* 212:51-59, 1990.
 70. Karakousis, C. P., Proimakis, C., Rao, U., Velez, A. F., and Driscoll, D. L. Local recurrence and survival in soft-tissue sarcomas. *Ann. Surg. Oncol.* 3:255-260, 1996.
 71. Lewis, J. J., Leung, D., Heslin, M., Woodruff, J. M., and Brennan, M. F. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 15:646-652, 1997.
 72. Lewis, J. J., Leung, D., Woodruff, J. M., and Brennan, M. F. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann. Surg.* 228:355-365, 1998.
 73. Storm, F. K. and Mahvi, D. M. Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 214:2-10, 1991.
 74. Wang, Y. N., Zhu, W. Q., Shen, Z. Z., Li, S., and Liu, S. Y. Treatment of locally recurrent soft tissue sarcomas of the retroperitoneum: report of 30 cases. *J. Surg. Oncol.* 56:213-216, 1994.

75. Eilber, F. C., Brennan, M. F., Riedel, E., Alektiar, K. M., Antonescu, C. R., and Singer, S. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann. Surg. Oncol.* 12:228-236, 2005.
76. Gronchi, A., Casali, P. G., Mariani, L., Miceli, R., Fiore, M., Lo, V. S., Bertulli, R., Collini, P., Lozza, L., Olmi, P., and Rosai, J. Status of surgical margins and prognosis in adult soft tissue sarcomas of the extremities: a series of patients treated at a single institution. *J. Clin. Oncol.* 23:96-104, 2005.
77. Rydholm, A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ* 317:93-94, 1998.
78. Tukiainen, E., Bohling, T., and Huuhtanen, R. Soft tissue sarcoma of the trunk and extremities. *Scand. J. Surg.* 92:257-263, 2003.
79. Clasby, R., Tilling, K., Smith, M. A., and Fletcher, C. D. Variable management of soft tissue sarcoma: regional audit with implications for specialist care. *Br J Surg* 84:1692-1696, 1997.
80. Giuliano, A. E. and Eilber, F. R. The rationale for planned reoperation after unplanned total excision of soft-tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 3:1344-1348, 1985.
81. Khatri, V. P. and Goodnight, J. E., Jr. Extremity soft tissue sarcoma: controversial management issues. *Surg. Oncol.* 14:1-9, 2005.
82. Heslin, M. J., Lewis, J. J., Woodruff, J. M., and Brennan, M. F. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 4:425-431, 1997.
83. Hoerber, I., Spillane, A. J., Fisher, C., and Thomas, J. M. Accuracy of biopsy techniques for limb and limb girdle soft tissue tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 8:80-87, 2001.
84. Trovik, C. S., Bauer, H. C., Brosjo, O., Skoog, L., and Soderlund, V. Fine needle aspiration (FNA) cytology in the diagnosis of recurrent soft tissue sarcoma. *Cytopathology* 9:320-328, 1998.

85. Gustafson, P., Dreinhöfer, K., and Rydholm, A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery of 375 patients. *Acta Orthop Scand* 65:47-50, 1994.
86. Rosenberg, S. A., Tepper, J., Glatstein, E., Costa, J., Baker, A., Brennan, M., DeMoss, E. V., Seipp, C., Sindelar, W. F., Sugarbaker, P., and Wesley, R. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 196:305-315, 1982.
87. Clark, M. A. and Thomas, J. M. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol.* 4:335-342, 2003.
88. Gerrand, C. H., Wunder, J. S., Kandel, R. A., O'Sullivan, B., Catton, C. N., Bell, R. S., Griffin, A. M., and Davis, A. M. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J. Bone Joint Surg. Br.* 83:1149-1155, 2001.
89. Tepper, J. E. and Suit, H. D. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 56:475-479, 1985.
90. Pisters, P. W., Harrison, L. B., Leung, D. H., Woodruff, J. M., Casper, E. S., and Brennan, M. F. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 14:859-868, 1996.
91. Yang, J. C., Chang, A. E., Baker, A. R., Sindelar, W. F., Danforth, D. N., Topalian, S. L., DeLaney, T., Glatstein, E., Steinberg, S. M., Merino, M. J., and Rosenberg, S. A. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 16:197-203, 1998.
92. Mccarter, M. D., Jaques, D. P., and Brennan, M. F. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 11:11-22, 2002.
93. O'Sullivan, B., Davis, A. M., Turcotte, R., Bell, R., Catton, C., Chabot, P., Wunder, J., Kandel, R., Goddard, K., Sadura, A., Pater, J., and Zee, B. Preoperative versus postoperative

radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 359:2235-2241, 2002.

94. Lewis, J. J., Leung, D., Casper, E. S., Woodruff, J., Hajdu, S. I., and Brennan, M. F. Multifactorial analysis of long-term follow-up (more than 5 years) of primary extremity sarcoma. *Arch. Surg.* 134:190-194, 1999.
95. Pisters, P. W., Harrison, L. B., Woodruff, J. M., Gaynor, J. J., and Brennan, M. F. A prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in the management of low-grade soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *J. Clin. Oncol.* 12:1150-1155, 1994.
96. van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., Oosterhuis, J. W., Mouridsen, H., Crowther, D., Somers, R., Verweij, J., Santoro, A., Buesa, J., and Tursz, T. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 17:150-157, 1999.
97. Antman, K. H. Chemotherapy of advanced sarcomas of bone and soft tissue. *Semin. Oncol.* 19:13-20, 1992.
98. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 350:1647-1654, 1997.
99. Frustaci, S., Gherlinzoni, F., De Paoli, A., Bonetti, M., Azzarelli, A., Comandone, A., Olmi, P., Buonadonna, A., Pignatti, G., Barbieri, E., Apice, G., Zmerly, H., Serraino, D., and Picci, P. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin. Oncol.* 19:1238-1247, 2001.
100. Woll PJ, v. G. M. H. P. e. a. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma: Interim analysis of a randomised phase III trial. *J Clin. Oncol.* 25: 2007.

101. Cassier, P. A., Dufresne, A., Blay, J. Y., and Fayette, J. Trabectedin and its potential in the treatment of soft tissue sarcoma. *Ther. Clin. Risk Manag.* 4:109-116, 2008.
102. Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S., Kawano, K., Hanada, M., Kurata, A., Takeda, M., Muhammad, T. G., Matsuzawa, Y., Kanakura, Y., Shinomura, Y., and Kitamura, Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577-580, 1998.
103. Kindblom, L. G., Remotti, H. E., Aldenborg, F., and Meis-Kindblom, J. M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am. J. Pathol.* 152:1259-1269, 1998.
104. Shimizu, A., O'Brien, K. P., Sjoblom, T., Pietras, K., Buchdunger, E., Collins, V. P., Heldin, C. H., Dumanski, J. P., and Ostman, A. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type Ialpha1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res.* 59:3719-3723, 1999.
105. Maki, R. G., Awan, R. A., Dixon, R. H., Jhanwar, S., and Antonescu, C. R. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int. J. Cancer* 100:623-626, 2002.
106. Eggermont, A. M., de Wilt, J. H., and ten Hagen, T. L. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol.* 4:429-437, 2003.
107. Sijens, P. E., Eggermont, A. M., van Dijk, P. V., and Oudkerk, M. ³¹P magnetic resonance spectroscopy as predictor of clinical response in human extremity sarcomas treated by single dose TNF-alpha + melphalan isolated limb perfusion. *NMR Biomed.* 8:215-224, 1995.
108. Prat, J., Woodruff, J. M., and Marcove, R. C. Epithelioid sarcoma: an analysis of 22 cases indicating the prognostic significance of vascular invasion and regional lymph node metastasis. *Cancer* 41:1472-1487, 1978.

109. Brennan, M. F. Staging of soft tissue sarcomas. *Ann. Surg. Oncol.* 6:8-9, 1999.
110. Yang, J. C., Haworth, L., Sherry, R. M., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., Topalian, S. L., Steinberg, S. M., Chen, H. X., and Rosenberg, S. A. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.* 349:427-434, 2003.
111. Enneking, W. F., Spanier, S. S., and Goodman, M. A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin. Orthop. Relat Res.* 4-18, 2003.
112. Sadoski, C., Suit, H. D., Rosenberg, A., Mankin, H., and Efid, J. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J. Surg. Oncol.* 52:223-230, 1993.
113. Fagundes, H. M., Lai, P. P., Dehner, L. P., Perez, C. A., Garcia, D. M., Emami, B. N., Simpson, J. R., Kraybill, W. G., and Kucik, N. A. Postoperative radiotherapy for malignant fibrous histiocytoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23:615-619, 1992.
114. LeVay, J., O'Sullivan, B., Catton, C., Bell, R., Fornasier, V., Cummings, B., Hao, Y., Warr, D., and Quirt, I. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27:1091-1099, 1993.
115. Suit, H. D., Mankin, H. J., Wood, W. C., and Proppe, K. H. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 55:2659-2667, 1985.
116. Suit, H. D., Mankin, H. J., Wood, W. C., Gebhardt, M. C., Harmon, D. C., Rosenberg, A., Tepper, J. E., and Rosenthal, D. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 6:854-862, 1988.
117. Fiore, M., Casali, P. G., Miceli, R., Mariani, L., Bertulli, R., Lozza, L., Collini, P., Olmi, P., Mussi, C., and Gronchi, A. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann. Surg. Oncol.* 13:110-117, 2006.

118. Alektiar, K. M., Leung, D., Zelefsky, M. J., and Brennan, M. F. Adjuvant radiation for stage II-B soft tissue sarcoma of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 20:1643-1650, 2002.
119. Noria, S., Davis, A., Kandel, R., Levesque, J., O'Sullivan, B., Wunder, J., and Bell, R. Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity. *J. Bone Joint Surg. Am.* 78:650-655, 1996.
120. Pollack, A., Zagars, G. K., Goswitz, M. S., Pollock, R. A., Feig, B. W., and Pisters, P. W. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42:563-572, 1998.
121. Lewis, J. J., Leung, D., Espat, J., Woodruff, J. M., and Brennan, M. F. Effect of resection in extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 231:655-663, 2000.
122. Bell, R. S., O'Sullivan, B., Liu, F. F., Powell, J., Langer, F., Fornasier, V. L., Cummings, B., Miceli, P. N., Hawkins, N., Quirt, I., and . The surgical margin in soft-tissue sarcoma. *J. Bone Joint Surg. Am.* 71:370-375, 1989.
123. Budach, V., Stuschke, M., and Budach, W. Local recurrences of soft tissue sarcomas--a therapeutic challenge. *Recent Results Cancer Res.* 138:95-108, 1995.
124. Lawrence, W., Jr., Donegan, W. L., Natarajan, N., Mettlin, C., Beart, R., and Winchester, D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann. Surg* 205:349-359, 1987.
125. Singer, S., Antman, K., Corson, J. M., and Eberlein, T. J. Long-term salvageability for patients with locally recurrent soft-tissue sarcomas. *Arch. Surg* 127:548-553, 1992.
126. Pitcher, M. E., Ramanathan, R. C., Fish, S., A'Hern, R., and Thomas, J. M. Outcome of treatment for limb and limb girdle sarcomas at the Royal Marsden Hospital. *Eur. J. Surg. Oncol.* 26:548-551, 2000.
127. Popov, P., Tukiainen, E., Asko-Seljavaara, S., Huuhtanen, R., Virolainen, M., Virkkunen, P., and Blomqvist, C. Soft-tissue

sarcomas of the upper extremity: surgical treatment and outcome. *Plast. Reconstr. Surg.* 113:222-230, 2004.

128. Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W., Pollock, R. E., Patel, S. R., and Benjamin, R. S. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 97:2544-2553, 2003.
129. Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W., Pollock, R. E., Patel, S. R., Benjamin, R. S., and Evans, H. L. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. *Cancer* 97:2530-2543, 2003.
130. Coindre, J. M., Terrier, P., Bui, N. B., Bonichon, F., Collin, F., Le, D., V, Mandard, A. M., Vilain, M. O., Jacquemier, J., Duplay, H., Sastre, X., Barlier, C., Henry-Amar, M., Mace-Lesech, J., and Contesso, G. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 14:869-877, 1996.
131. Eilber, F. C., Rosen, G., Eckardt, J., Forscher, C., Nelson, S. D., Selch, M., Dorey, F., and Eilber, F. R. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 19:3203-3209, 2001.
132. Eilber, F. C., Rosen, G., Nelson, S. D., Selch, M., Dorey, F., Eckardt, J., and Eilber, F. R. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann. Surg.* 237:218-226, 2003.
133. Singer, S., Corson, J. M., Gonin, R., Labow, B., and Eberlein, T. J. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 219:165-173, 1994.
134. Bevilacqua, R. G., Rogatko, A., Hajdu, S. I., and Brennan, M. F. Prognostic factors in primary retroperitoneal soft-tissue sarcomas. *Arch. Surg.* 126:328-334, 1991.

135. Erzen, D., Sencar, M., and Novak, J. Retroperitoneal sarcoma: 25 years of experience with aggressive surgical treatment at the Institute of Oncology, Ljubljana. *J. Surg. Oncol.* 91:1-9, 2005.
136. Mendenhall, W. M., Zlotecki, R. A., Hochwald, S. N., Hemming, A. W., Grobmyer, S. R., and Cance, W. G. Retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 104:669-675, 2005.
137. Gronchi, A., Casali, P. G., Fiore, M., Mariani, L., Lo, V. S., Bertulli, R., Colecchia, M., Lozza, L., Olmi, P., Santinami, M., and Rosai, J. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution. *Cancer* 100:2448-2455, 2004.
138. Stoeckle, E., Coindre, J. M., Bonvalot, S., Kantor, G., Terrier, P., Bonichon, F., and Nguyen, B. B. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 92:359-368, 2001.
139. van Dalen, T., Hoekstra, H. J., van Geel, A. N., Van Coevorden, F., Albus-Lutter, C., Slootweg, P. J., and Hennipman, A. Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of cure for selected patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 27:564-568, 2001.
140. Siewert, J. R., Roder, J. D., and Fink, U. [Surgical therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas]. *Chirurg* 64:527-534, 1993.
141. Karakousis, C. P., Gerstenbluth, R., Kontzoglou, K., and Driscoll, D. L. Retroperitoneal sarcomas and their management. *Arch. Surg.* 130:1104-1109, 1995.
142. Rossi, C. R., Nitti, D., Foletto, M., Alessio, S., Seno, A., Segato, G., Mancino, G., De Marchi, F., Ninfo, V., and Lise, M. Management of primary sarcomas of the retroperitoneum. *Eur. J. Surg. Oncol.* 19:355-360, 1993.
143. Zornig, C., Weh, H. J., Krull, A., Schwarz, R., Dieckmann, J., Rehpenning, W., and Schroder, S. Retroperitoneal sarcoma in a series of 51 adults. *Eur. J. Surg. Oncol.* 18:475-480, 1992.

144. Pirayesh, A., Chee, Y., Helliwell, T. R., Hershman, M. J., Leinster, S. J., Fordham, M. V., and Poston, G. J. The management of retroperitoneal soft tissue sarcoma: a single institution experience with a review of the literature. *Eur. J. Surg. Oncol.* 27:491-497, 2001.
145. Kilkenney, J. W., III, Bland, K. I., and Copeland, E. M., III Retroperitoneal sarcoma: the University of Florida experience. *J. Am. Coll. Surg.* 182:329-339, 1996.
146. Alektiar, K. M., Hu, K., Anderson, L., Brennan, M. F., and Harrison, L. B. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47:157-163, 2000.
147. Gieschen, H. L., Spiro, I. J., Suit, H. D., Ott, M. J., Rattner, D. W., Ancukiewicz, M., and Willett, C. G. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50:127-131, 2001.
148. Jones, J. J., Catton, C. N., O'Sullivan, B., Couture, J., Heisler, R. L., Kandel, R. A., and Swallow, C. J. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 9:346-354, 2002.
149. Robertson, J. M., Sondak, V. K., Weiss, S. A., Sussman, J. J., Chang, A. E., and Lawrence, T. S. Preoperative radiation therapy and iododeoxyuridine for large retroperitoneal sarcomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 31:87-92, 1995.
150. Brennan, M. F. Retroperitoneal sarcoma: time for a national trial? *Ann. Surg. Oncol.* 9:324-325, 2002.
151. Mazon, J. J. and Suit, H. D. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 60:1800-1808, 1987.
152. Weingrad, D. N. and Rosenberg, S. A. Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. *Surgery* 84:231-240, 1978.

- 153. Bryan, R. S., Soule, E. H., Dobyns, J. H., Pritchard, D. J., and Linscheid, R. L. Primary epithelioid sarcoma of the hand and forearm. A review of thirteen cases. *J. Bone Joint Surg. Am.* 56:458-465, 1974.**
- 154. Maddox, J. C. and Evans, H. L. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer* 48:1907-1921, 1981.**
- 155. Makela, J., Kiviniemi, H., and Laitinen, S. Prognostic factors predicting survival in the treatment of retroperitoneal sarcoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 26:552-555, 2000.**
- 156. Karakousis, C. P., Velez, A. F., Gerstenbluth, R., and Driscoll, D. L. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann. Surg. Oncol.* 3:150-158, 1996.**
- 157. Soft Tissue Sarcoma. American Joint Committee on Cancer[Cancer Staging Manual, 6th ed]. 2002. Philadelphia: Lippincott-Raven.**

Ref Type: Catalog

Abbildung 1:	Lokalisation des Primärtumors im gesamten Patientengut in %	S. 18
Abbildung 2:	Häufigkeit in Prozent (%) der histologischen Klassifikationstypen im gesamten Patientengut	S. 19
Abbildung 3:	Graphische Darstellung des krankheitsspezifischen Überlebens aufgeteilt nach Tumorlokalisation	S. 20
Abbildung 4:	Häufigkeitsverteilung des Alters in Jahren dargestellt in Gruppen	S. 22
Abbildung 5:	Häufigkeiten in Prozent (%) der Tumorlokalisation innerhalb der Extremitätengruppe	S. 23
Abbildung 6:	Häufigkeitsverteilung der Beschwerdesymptomatik	S. 24
Abbildung 7:	Häufigkeitsverteilung in Prozent (%) des Aufnahmezustatus	S. 25

Abbildung 8:	Häufigkeiten der Resektionsradikalität nach Enneking in Prozent (%)	S. 28
Abbildung 9:	Häufigkeiten der histologischen Klassifikationstypen innerhalb der Extremitätengruppe in Prozent (%)	S. 30
Abbildung 10:	Häufigkeiten der histologischen Malignitätsgrade innerhalb der Extremitätengruppe	S. 31
Abbildung 11:	Häufigkeit eines lokalen Rezidivs nach primärer R0-Resektion	S. 32
Abbildung 12:	Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln in Prozent (%)	S. 33
Abbildung 13:	Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln in Prozent (%) unterschieden nach weiter oder radikaler Resektion	S. 34
Abbildung 14:	Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln in Prozent (%) unterschieden nach Aufnahmezustand	S. 35
Abbildung 15a:	Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln in Prozent (%) unterschieden nach rein operativer Therapie und Operation in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie	S. 36
Abbildung 15b:	Wahrscheinlichkeit ein lokales Rezidiv zu entwickeln in Prozent (%) innerhalb der Patienten, die einer weiten Resektion unterzogen wurden, unterschieden nach rein operativer Therapie und Operation in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie	S. 38
Abbildung 16:	Graphische Darstellung der Lokalrezidivhäufigkeit	S. 39
Abbildung 17:	Häufigkeitsverteilung von Fernmetastasen innerhalb der Extremitätengruppe	S. 40
Abbildung 18:	Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens bei Tumorlokalisation an den Extremitäten	S. 41
Abbildung 19:	Häufigkeitsverteilung der Todesursache innerhalb der Extremitätengruppe	S. 42
Abbildung 20:	Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach Tumorstadien der UICC 2002	S. 43

Abbildung 21:	Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach primärer Therapie	S. 44
Abbildung 22:	Häufigkeitsverteilung des Alters in Jahren, dargestellt in Gruppen	S. 46
Abbildung 23:	Häufigkeitsverteilung der Beschwerdesymptomatik	S. 47
Abbildung 24:	Häufigkeit der verschiedenen Resektionsradikalitäten innerhalb aller Patienten der Retroperitonealgruppe	S. 48
Abbildung 25:	Häufigkeit des maximalen Tumordurchmessers in Prozent (%)	S. 49
Abbildung 26:	Darstellung der unterschiedlichen Stadienzugehörigkeit von Patienten für einen Vergleich der Stadieneinteilung UICC und Klassifikation nach van Dalen	S. 52
Abbildung 27:	Häufigkeiten in Prozent (%) der histologischen Klassifikationstypen innerhalb der Retroperitonealgruppe	S. 53
Abbildung 28:	Häufigkeiten in Prozent (%) der histologischen Malignitätsgrade innerhalb der Retroperitonealgruppe	S. 54
Abbildung 29:	Graphische Darstellung des lokalrezidivfreien Intervalls unterschieden nach kompletter makroskopischer Resektion und nicht kompletter makroskopischer Resektion	S. 55
Abbildung 30:	Graphische Darstellung des fernmetastasen-spezifischen Überlebens bei retroperitonealer Tumorlokalisation	S. 57
Abbildung 31:	Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens bei retroperitonealer Tumorlokalisation	S. 58
Abbildung 32:	Häufigkeitsverteilung der „Todesursache“ innerhalb der Retroperitonealgruppe	S. 59
Abbildung 33:	Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach histologischen Subtypen	S. 60
Abbildung 34:	Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach histologischen Malignitätsgraden	S. 62
Abbildung 35:	Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden	S. 64

nach Tumorstadien der UICC

- Abbildung 36: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach Stadien der van Dalen Klassifikation S. 64
- Abbildung 37: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach R0, R1 und R2 s. 65
- Abbildung 38: Graphische Darstellung des Überlebens unterschieden nach kompletter makroskopischer Resektion (R0,R1) und nicht kompletter makroskopischer Resektion (R2) S. 66

8. Anhang

WHO – Klassifikation von Weichteiltumoren (2002)

Fibrous tumors

Benign

Nodular fasciitis (including intravascular and cranial types)

Proliferative fasciitis and myositis

Organ associated pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations

Ischemic fasciitis (atypical decubital fibroplasias)

Fibroma (dermal, tendon sheath, nuchal types)

Elastofibroma

Nasopharyngeal angiofibroma

Giant cell angiofibroma

Keloid

Desmoplastic fibroblastoma (collagenous fibroma)

Fibrous hamatoma of infancy

Infantile digital fibromatosis

Myofibroma and myofibromatosis

Hyalin fibromatosis

Gingival fibromatosis

Fibromatosis colli

Calcifying aponeurotic fibroma

Calcifying fibrous pseudotumor

Infantile-type fibromatosis

Intermediate

Adult-type fibromatosis

Superficial (including palmar, plantar, penile fibromatosis, knuckle pads)

Fibrohistiocytic tumors

Benign

Fibrous histiocytoma (cutaneous and deep)

Cellular

Epithelioid

Juvenile xanthogranuloma

Reticulohistiocytoma

Xanthoma

Extranodal (soft tissue) Rosai-Dorfman disease

Intermediate

Soft tissue giant cell tumor of low malignant potential

Plexiform fibrohistiocytic tumor

Atypical fibroxanthoma

Dermatofibrosarcoma protuberans

Giant cell fibroblastoma

Angiomatoid fibrous histiocytoma

Malignant

Malignant fibrous histiocytoma

Myxoid type

Giant cell type (malignant giant cell tumor of soft parts)

Stoneform-pleomorphic type

Inflammatory type

Lipomatous tumors

Benign

Lipoma (solitary, multiple, cutaneous, deep)

Angiolipoma

Deep (including extraabdominal, abdominal, intraabdominal, mesenteric, pelvic fibromatosis)

Inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory fibrosarcoma)

Infantile fibrosarcoma

Malignant

Adult-type fibrosarcoma

Usual type

Myxoid type (myxofibrosarcoma, low grade myxoid malignant fibrous histiocytoma)

Low grade fibromyxoid type with or without rosettes (low grade fibromyxoid sarcoma)

Sclerosing epitheloid type

Malignant

Well differentiated liposarcoma

Lipoma-like

Sclerosing

Inflammatory

Spindle cell

Myxoid-round cell liposarcoma

Pleomorphic liposarcoma

Dedifferentiated liposarcoma

Smooth muscle tumors and related lesions

Benign

Leiomyoma

Angiomyoma

Angiomyofibroma

Palisaded myofibroma

Intravenous leiomyomatosis

Leiomyomatosis peritonealis disseminata

Malignant

Leiomyosarcoma

Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors

Benign

Benign extragastrintestinal stromal tumor

Benign extragastrintestinal autonomic tumor

Malignant

Malignant extragastrintestinal stromal tumor

Malignant extragastrintestinal autonomic nerve tumor

Skeletal muscle tumors

Benign

Cardiac rhabdomyoma

Adult rhabdomyoma

Fetal rhabdomyoma

Myxoid (classic)

Myolipoma

Chondroid lipoma

Spindle cell/ pleomorphic lipoma

Angiomyolipoma

Myelolipoma

Hibernoma

Lipoblastoma or lipoblastomatosis

Lipomatosis

Diffuse lipomatosis

Cervical symmetric lipomatosis (Madelung's disease)

Pelvic lipomatosis

Intermediate

Atypical lipoma (well differentiated liposarcoma of superficial soft tissue, atypical lipomatous tumor)

Capillary hemangioma (including juvenile)

Cavernous hemangioma (including sinusoidal)

Venous hemangioma

Epitheloid hemangioma

Pyogenic granuloma

Acquired tufted hemangioma

Hobnail hemangioma

Spindle cell hemangioma

Lymphangioma

Lymphangiomyoma and lymphangiomyomatosis

Angiomatosis

Lymphangiomatosis

Intermediate

Epithelioid hemangioendothelioma

Hobnail hemangioendothelioma

Retiform type

Dabska type

Kaposiform hemangioendothelioma

Malignant

Angiosarcoma

Kaposi sarcoma

Perivascular tumors

Benign

Glomus tumor

Usual type

Glomangioma

Glomangiomyoma

Glomangiomas

Benign hemangiopericytoma/ solitary fibrous tumor

Myopericytoma

Malignant

Intermediate (cellular, juvenile)

Malignant

Embryonal rhabdomyosarcoma

Usual type

Botryoid type

Spindle cell type

Alveolar rhabdomyosarcoma

Pleomorphic rhabdomyosarcoma

Rhabdomyosarcoma with ganglion cells

(ectomesenchymoma)

Tumors of blood and lymph vessels

Benign

Papillary endothelial hyperplasia

Hemangioma

Well differentiated papillary mesothelioma

Malignant

Diffuse mesothelioma

Epithelial type

Sarcomatoid type

Biphasic type

Peripheral nerve sheath tumors and related

lesions

Benign

Traumatic neuroma

Glial heterotopia

Mucosal neuroma

Pacinian neuroma

Palisaded encapsulated neuroma

Morton's interdigital neuroma

Nerve sheath ganglion

Neuromuscular hamartoma

Neurofibroma and neurofibromatosis

Usual type

Diffuse

Plexiform

Epithelioid

Schwannoma and schwannomatosis

Usual type

Cellular schwannoma

Plexiform schwannoma

Degenerated (ancient) schwannoma

Epithelioid schwannoma

Neuroblastoma-like schwannoma

Melanotic schwannoma

Perineurioma

Intraneural perineurioma

Malignant glomus tumor

Malignant hemangiopericytoma/ solitary fibrous tumor

Synovial tumors

Benign

Tenosynovial giant cell tumor

Localized tumor

Diffuse type

Malignant

Malignant tenosynovial giant cell tumor

Mesothelial tumors

Benign

Adenomatoid tumor

Intermediate

Multicystic mesothelioma

MPNST arising in a ganglioneuroma

Malignant granular cell tumor

Clear cell sarcoma of the tendon and aponeurosis

Malignant melanocytic schwannoma

Ectopic ependymoma

Primitive neuroectodermal tumors & related lesions

Benign

Ganglioneuroma

Pigmented neuroectodermal tumor of the infancy

Malignant

Neuroblastoma

Ganglioneuroblastoma

Ewing's sarcoma/ primitive neuroectodermal tumor

Malignant pigmented neuroectodermal tumor of the inf.

Paraganglionic tumors

Benign

Panniculitis ossificans and myositis ossificans

Fibroosseous pseudotumor of the digits

Fibrodysplasia ossificans progressive

Extraskeletal chondroma or osteochondroma

Extraskeletal osteoma

Malignant

Extraskeletal chondrosarcoma

Well differentiated chondrosarcoma

Myxoid chondrosarcoma

Mesenchymal chondrosarcoma

Extraskeletal osteosarcoma

Miscellaneous tumors

Benign

Congenital granular cell tumor

Tumoral calcinosis

Juxtaarticular myxoma, Myxoma

Extraneural (soft tissue) perineurioma
Granular cell tumor
Neurothekeoma
Ectopic meningioma
Malignant
Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)
Usual type
MPNST with rhabdomyoblastic differentiation
(malignant Triton tumor)
Glandular malignant schwannoma
Epithelioid MPNST
MPNST arising a schwannoma

Aggressive angiomyxoma
Parachordoma, Amyloid tumor
Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor of soft parts
Intermediate
Ossifying fibromyxoid tumor of soft parts
Inflammatory myxohyaline tumor
Malignant
Synovialsarcoma
Epithelioid sarcoma
Desmoplastic small round cell tumor
Malignant extrarenal rhabdoid tumor
Alveolar soft part sarcoma

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. D. Meyer für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön gebührt Herrn Priv. – Doz. Dr. A. Thalheimer für die gute Betreuung bei der Entstehung der Arbeit. Er war ständiger Ansprechpartner und stand mit Rat und Tat zur Seite.

Herrn Priv.- Doz. Dr. P. Reimer danke ich für die der Korrektur des Manuskripts.

Meinen Eltern möchte ich für ihre Erziehung und die Ermöglichung des Studiums danken.

Im Besonderen möchte ich meiner Mutter für die vielen Stunden danken in denen sie mir bei der Überarbeitung des Manuskriptes half.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Gerstner
Vorname: Sabine
Wohnort: Würzburg

SCHULBILDUNG

09/1985 - 07/1989 Volksschule Margetshöchheim
09/1989 - 07/1996 Deutschhaus-Gymnasium Würzburg
09/1996 - 06/1998 Siebold-Gymnasium Würzburg

BERUFLICHER WERDEGANG

09/1998 - 07/2000 Ausbildung zur pharmazeutisch-technischen Assistentin in Würzburg
Abschluss: Erster Abschnitt der Staatlichen Prüfung

05/2000 – 05/2006 Studium der Humanmedizin an der Julius– Maximilians– Universität zu Würzburg

07/2006 – 04/2008 Weiterbildungsassistentin an der Mosel– Eifel– Klinik Bad Bertrich, Fachklinik für Venenerkrankungen

05/2008 – 04/2009 Assistenzärztin der radioonkologischen Station am Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier

seit 05/2009 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg