

Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen der Extremitäten und
Brustwand – retrospektiver Vergleich von adjuvanter und
neoadjuvanter Radiotherapie hinsichtlich des onkologischen
Outcomes und prognostischer Faktoren

Benjamin Wolfgang Schloßmacher

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe
2. apl. Prof. Dr. Thomas E. Schmid

Die Dissertation wurde am 25.08.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School am 20.12.2023 angenommen.

Technische Universität München



Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie im
Klinikum rechts der Isar München

Lehrstuhl für Orthopädie und Sportorthopädie

Dissertation

Eingereicht zur Erlangung des akademischen Grades doctor
medicinae (Dr. med.)

*„Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen der Extremitäten und
Brustwand – retrospektiver Vergleich von adjuvanter und
neoadjuvanter Radiotherapie hinsichtlich des onkologischen
Outcomes und prognostischer Faktoren“*

Benjamin Wolfgang Schloßmacher

Abstract

Question

Soft tissue sarcomas are a rare, but heterogenic group of malignant tumours. Besides the surgical resection of the tumour, radiotherapy presents a central role within the therapeutic concept. Until today it is uncertain if the preoperative or postoperative timing of radiation of the tumour is the better choice for survival of the patient. The intention of this study is to add data to the existing set of studies and be able to give a recommendation whether we should choose one modality over the other.

Methods

The set of patients consists of 170 patients who were treated for a soft tissue sarcoma of the extremities or trunk wall at the „Klinikum rechts der Isar“ between 2002 and 2017. They were recruited from the musculoskeletal tumour register of Munich. 51 patients were excluded due to primary chemotherapy (n=17), brachytherapy (n=16) or for local recurrence at first presentation at our Hospital (n=17). One patient was excluded due to a chondrosarcoma of the soft tissue (G4). Therefore, data 119 patients were finally analysed.

We documented typical oncologic outcome indicators such as overall-survival, disease-free-survival, disease specific data like grading of the tumour, histologic subtypes and gross tumour size. The retrospective, statistical analysis was done using SPSS.

Results and conclusions

The group consisted of 119 patients, 60 female and 59 male with a mean age of 58,0 years. Average follow-up was 4,4 years. 64 patients underwent preoperative radiotherapy, 55 underwent postoperative one. Grading was diagnosed as follows: Gx (n=1), G1 (n=9, myxoid liposarcoma and myxofibrosarcoma), G2 (n=41), G3 (n=68).

Tumour size, tumour grade, local recurrence and appearance of metastases at any time point had a significant impact on overall survival ($p < 0,05$).

Overall survival after a 5 year follow-up seemed to be better with the postoperative group (77,8 %; 95-CI 65,3-90,3) compared to the preoperative group (62,6 %; 95-CI 49,3-76,0) but the results did not reach a statistical significance ($p = 0,328$).

After 5 years, 44,4 % (95-CI 30,8-58,0) of patients in the preoperative group were free of metastasis contra 56,4 % (95-CI 41,3-71,5) in the postoperative group. No significant difference was showed ($p = 0,114$).

The rate of local recurrence appears to be less frequent in the preoperative group compared to the postoperative patients (94,3 % vs. 81,5 %; $p = 0,087$).

As a conclusion, we could not find any significant difference between preoperative and postoperative radiotherapy.

There are controversial thesis in literature concerning the timing of radiotherapy and no significant differences in overall survival have been found by several authors.

Therefore, a valid recommendation towards the timing can not be given. The decision will remain as a case-dependent intervention regarding the patient's status and the individual tumour entity.

Further prospective, randomised studies are needed.

Zusammenfassung

Fragestellung

Weichteilsarkome stellen eine seltene, jedoch sehr heterogene Gruppe maligner Tumore dar. Neben der chirurgischen Resektion des Tumors bildet die Strahlentherapie eine zentrale Säule im Therapiekonzept. Es ist jedoch bis dato fraglich, ob hierfür die neoadjuvante oder adjuvante Bestrahlung des Tumors besser geeignet ist. Ziel der Arbeit war es, den existierenden Datensatz an Studien zu dieser Thematik zu ergänzen und gegebenenfalls eine Empfehlung aussprechen zu können.

Methodik

Das Patientenkollektiv bestand aus 170 Patienten, die zwischen 2002 und 2017 im Klinikum rechts der Isar an einem Weichteilsarkom der Extremitäten oder Brustwand operiert und neoadjuvant oder adjuvant bestrahlt wurden. Generiert wurden die Patienten aus dem Muskuloskelettalen Tumorregister München. Ausgeschlossen wurden 51 Patienten, die bereits initial eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie (n=17) oder eine Brachytherapie (n=16) erhielten oder die Bestrahlung erst bei einem sekundären Eingriff oder Rezidiv durchgeführt wurde (n=17). Ein Patient wurde bei einem seltenen Chondrosarkom der Weichteile (G4) ausgeschlossen. Somit wurden final die Daten von 119 Patienten ausgewertet.

Erfasst wurden gängige onkologische Outcome-Indikatoren wie Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben sowie krankheitsspezifische Daten wie beispielsweise Grading, histologische Typisierung und die Tumorgöße. Die retrospektiven, statistischen Analysen erfolgten mittels SPSS.

Ergebnisse und Schlussfolgerung

Die analysierte Gruppe umfasste 119 Patienten, davon 60 Frauen und 59 Männer mit einem mittleren Alter von 58,0 Jahren. Das mittlere Follow-up lag bei 4,4 Jahren. Neoadjuvant wurden 64, adjuvant 55 Patienten bestrahlt. Das Grading teilte sich in Gx (n=1), G1 (n=9; 8x myxoide Liposarkome und 1x Myxofibrosarkom), G2 (n=41) und G3 (n=68) auf.

Die Tumorgöße, das Grading sowie das Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen hatten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,05$).

Für das Gesamtüberleben nach 5 Jahren ergaben die statistischen Analysen einen erkennbaren, jedoch nicht signifikanten Unterschied (neoadj.: 62,6 %; 95 %-KI 49,3-76,0 vs. adj.: 77,8 %; 95 %-KI 65,3-90,3; $p = 0,328$).

Metastasen-frei waren nach 5 Jahren in der neoadjuvanten Gruppe noch 44,4 % (95 %-KI 30,8-58,0), in der adjuvanten Gruppe 56,4 % (95 %-KI 41,3-71,5), jedoch auch ohne eine Signifikanz zu erreichen ($p=0,114$).

Rezidiv-frei waren nach 5 Jahren in der neoadjuvanten Gruppe 94,3 % bzw. 81,5 % in der adjuvanten Gruppe ($p=0,087$). Wenn man jedoch nur die R0-Resektionen der adjuvanten Gruppe betrachtet, sind es hier 88,9 %, die rezidiv-frei überlebten.

Insgesamt konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen präoperativer und postoperativer Strahlentherapie feststellen.

In der Literatur gibt es kontroverse Thesen über den Zeitpunkt der Strahlentherapie, und mehrere Autoren haben keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben festgestellt.

Daher kann keine gültige Empfehlung für den Zeitpunkt gegeben werden. Die Entscheidung bleibt eine fallabhängige Intervention unter Berücksichtigung des Patientenstatus und der individuellen Tumorentität.

Weitere prospektive, randomisierte Studien sind erforderlich.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	12
1.1 Definition	12
1.2 Epidemiologie.....	12
1.3 Ätiologie	14
1.4 TNM-Klassifikation, Grading und Staging	14
1.5 Entitäten.....	15
1.6 Klinik	19
1.7 Diagnostik	19
1.8 Therapie.....	23
1.9 Forschungsstand und -thema	27
2 Material und Methoden.....	29
2.1 Patientenkollektiv und Material	29
2.2 Methoden	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Deskriptive Statistik des gesamten Patientenkollektivs.....	33
3.2 Deskriptive Statistik der beiden Bestrahlungsgruppen	39
3.3 Überlebens-, Metastasierungs- und Lokalrezidiv-Raten mittels Kaplan-Meier-Analysen	45
4 Diskussion.....	86
4.1 Diskussion der Methoden	86
4.2 Diskussion der Ergebnisse	87
4.3 Ausblick.....	101
5 Literaturverzeichnis	102

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AJCC-Staging (8. Version) der Weichteilsarkome	23
Tabelle 2: Literaturübersicht zur neoadj. und adj. Bestrahlung bei Weichteilsarkomen	28
Tabelle 3: Erhobene Parameter	31
Tabelle 4: Metastasenlokalisationen im Gesamtkollektiv	38
Tabelle 5: Verteilung der Komplikationen im Gesamtkollektiv	38
Tabelle 6: Demografie im Gesamtkollektiv (neoadj./ adj.)	42
Tabelle 7: Komplikationen neoadjuvant vs. adjuvant	43
Tabelle 8: Parameter der 5 Jahre-Follow-Up-Gruppe (Überleben)	44
Tabelle 9: Überlebensrate nach Tumorgroße (AJCC-Klassifikation)	49
Tabelle 10: 5-Jahres-Überlebensraten neoadj./ adj. (AJCC-Klassifikation)	57
Tabelle 11: 5-Jahres-Überlebensraten neoadj./ adj. mind. 5 Jahre (AJCC-Klassifikation)	57
Tabelle 12: Metastasen-freies 5-Jahres-Überleben (AJCC-Klassifikation)	72

Abbildungsverzeichnis

Grafik 1: Unterteilung des Patientenkollektivs.....	30
Grafik 2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv.....	34
Grafik 3: Verteilung der histologischen Subtypen des Gesamtkollektivs	35
Grafik 4: Tumorlokalisationen	36
Grafik 5: Verteilung der histologischen Subtypen der neoadjuvanten Gruppe	40
Grafik 6: Verteilung der histologischen Subtypen der adjuvanten Gruppe	40
Grafik 7: Gesamtüberleben.....	45
Grafik 8: Überleben nach histologischem Subtyp	46
Grafik 9: Überleben nach Grading	47
Grafik 10: Überleben nach Tumorgröße (5cm-Cut-off).....	48
Grafik 11: Überleben nach Tumorgröße (AJCC-Klassifikation)	49
Grafik 12: Überleben nach Gewebetiefe	50
Grafik 13: Überleben nach Resektionsstatus.....	51
Grafik 14: Überleben nach Metastasierung.....	52
Grafik 15: Überleben nach Lokalrezidiven	53
Grafik 16: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt	54
Grafik 17: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur G3).....	55
Grafik 18: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur >5cm); mind. 5 Jahre Follow-Up.....	57
Grafik 19: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur R0)	58
Grafik 20: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur Metastasen)	59
Grafik 21: Metastasen-freies Gesamtüberleben.....	60
Grafik 22: Metastasen-freies Überleben nach histologischem Subtyp	62
Grafik 23: Metastasen-freies Überleben nach Grading	63
Grafik 24: Metastasen-freies Überleben nach Tumorgröße (5cm-Cut-Off).....	64
Grafik 25: Metastasen-freies Überleben nach Tumorgröße (AJCC-Klassifikation)	65
Grafik 26: Metastasen-freies Überleben nach Gewebetiefe	66

Grafik 27: Metastasen-freies Überleben nach Lokalrezidiven	67
Grafik 28: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt.....	68
Grafik 29: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur G2).....	70
Grafik 30: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur G3).....	71
Grafik 31: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur >5cm).....	72
Grafik 32: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur 5-10cm).....	73
Grafik 33: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur R0)	74
Grafik 34: Lokalrezidiv-freies Gesamtüberleben	75
Grafik 35: Lokalrezidiv-freies Überleben nach histologischem Subtyp	76
Grafik 36: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Tumorgröße (5cm-Cut-off)	77
Grafik 37: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Tumorgröße (AJCC-Klassifikation).....	78
Grafik 38: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Resektionsstatus	79
Grafik 39: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Metastasierung	80
Grafik 40: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt.....	81
Grafik 41: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur G2)	82
Grafik 42: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur >5cm)	83
Grafik 43: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur subfaszial).....	84
Grafik 44: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur R1).....	85

Abkürzungsverzeichnis

95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Atypischer lipomatöser Tumor
CT	Computertomographie
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
FNCCLC	Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
Gy	Gray (Einheit der Strahlendosis)
IGRT	<i>Image-guided</i> Radiotherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LR	Lokalrezidiv
M0	keine Metastasen
M1	Metastasen
Mx	Metastasierung nicht beurteilbar
MFH	Malignes Fibrohistozytom
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT	Magnetresonanztomographie
N0	kein Lymphknotenbefall
N1	Lymphknotenbefall
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar
p	Signifikanz
R0	Absetzungsrän­der des Tumors mikroskopisch frei von Tumorzellen
R1	Absetzungsrän­der des Tumors mikroskopisch nicht frei von Tumorzellen
R2	Zurückbleiben von makroskopischen Tumorresten in situ
Rx	Resektionsausmaß nicht beurteilbar
RTx	Radiotherapie
T1	Tumor ≤ 5cm
T2	Tumor > 5cm/ Tumor zwischen 5cm und 10cm
T3	Tumor 10cm bis 15cm
T4	Tumor >15cm
WHO	World Health Organization
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UPS	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom

1 Einleitung

Die folgende Arbeit befasst sich mit dem Vergleich von neoadjuvanter und adjuvanter Bestrahlung bei Weichteilsarkomen der Extremitäten und Brustwand hinsichtlich ihres onkologischen Outcomes und möglicher prognostischer Faktoren. Einleitend werden die Definition, die Epidemiologie, Ätiologie und Klassifikation der Weichteilsarkome vorgestellt. Weiterführend soll knapp der klinische Verlauf, die Diagnostik und Therapie dieser Gruppe von Erkrankungen beleuchtet werden.

Im Anschluss werden Material und Methoden vorgestellt, auf denen die nachfolgenden Ergebnisse beruhen. Diese sollen im vierten und letzten Abschnitt ausführlich diskutiert und in den aktuellen Forschungskontext gebracht werden.

Der Inhalt dieser Dissertation wurde in Teilen bereits publiziert (Muehlhofer et al. 2021). Im Rahmen der konkreten Inhalte wird jeweils darauf verwiesen.

1.1 Definition

Bei Weichteilsarkomen handelt es sich um maligne entartete Raumforderungen mit Ursprung im mesenchymalen Gewebe, die eine seltene, jedoch sehr heterogene Art von bösartigen Tumoren darstellen. Dem mesenchymalen Gewebe werden Binde-, Fett- und Muskelgewebe, Knochen, peripheres Nervengewebe sowie das Gewebe von Blut- und Lymphgefäßen zugeordnet. Knochensarkome werden meist von den Weichteilsarkomen getrennt betrachtet, und sind auch von der nachfolgenden Untersuchung ausgeschlossen.

1.2 Epidemiologie

Gemessen an allen Weichteiltumoren (benigne und maligne), stehen die Sarkome etwa im Verhältnis 1:100 den gutartigen mesenchymalen Raumforderungen gegenüber (Fletcher, Unni, and Mertens 2002). Die Inzidenz der Weichteilsarkome wird auf etwa 4,7/100.000 Personen in Europa geschätzt (Stiller et al. 2013). Laut dem RARECARE-Report von Stiller et al. wird die Inzidenz für Frauen mit 5,0/100.000 Personen im Vergleich zu 4,4/100.000 Personen für Männer etwas höher geschätzt, was durch die hohen Raten an Sarkomen des Uterus und der Brust zu Stande kommt (Stiller et al. 2013). Diese beiden Entitäten werden im Nachfolgenden nicht weiter berücksichtigt, da sie in den Bereich der Gynäkologie fallen. Levi et al. stellten schwankende Inzidenzraten zwischen 3,13-4,42/100.000 Personen von 1974 und 1994 fest (Levi et al. 1999). Toro et al. berichten von Inzidenzraten bis 4,6/100.000 für weiße Frauen bzw. 5,49/100.000 für weiße Männer und bis zu 6,26/100.000 bzw. 5,99/100.000 für die afroamerikanische Bevölkerung der USA (Toro et al. 2006).

Die weltweite Inzidenz der Weichteilsarkome bewegt sich zwischen 1,8 und 5,5/100.000 (Gustafson 1994).

Weichteilsarkome können an allen Strukturen entstehen, die Gewebe mesenchymalen Ursprungs enthalten. Problematisch ist, dass viele Studien unterschiedliche Lokalisationen mit einbeziehen und daraus resultierend nur bedingt vergleichbare Ergebnisse berichten. Im Überblick lässt sich die Verteilung folgendermaßen angeben: Auf die regulären Weichteile, also Extremitäten, Rumpf und Hals-Nacken-Region entfallen zwischen 37,1 und 49,6 %. Zweithäufigster Ort eines Weichteilsarkoms ist die Haut mit 14-20,8 %. Daran schließen sich mit jeweils 6-7 % die Sarkome des Retroperitoneums und des Uterus an (Toro et al. 2006; Mastrangelo et al. 2012; Levi et al. 1999).

Die Verteilung der histologischen Subtypen variiert ebenfalls stark zwischen den Studien, da - wie bereits erwähnt - häufig gynäkologische und ebenso viszerale bzw. retroperitoneale und dermale Sarkome eingeschlossen wurden.

Die Verteilung der Entitäten sieht folgendermaßen aus: Die häufigsten Subtypen bilden die Liposarkome (11,5-20,2 %), die Leiomyosarkome (13,0-23,9 %), sowie die pleomorphen Sarkome/MFH (14,0-19,1 %) (Choiu et al. 2011; Brennan et al. 2014; Mastrangelo et al. 2012; Toro et al. 2006; Wibmer et al. 2010). Angemerkt werden muss hier, dass durch die zurückliegenden Änderungen der Klassifikation der ehemaligen MFH bzw. heutigen pleomorphen Sarkome und der unklaren Definitionen dieser Entität vielfach die pathologischen Einteilungen nicht nach normierten Vorgaben erfolgten. Diese wurden entsprechend auch als Sarkom „not otherwise specified“ (NOS) gelistet und tauchen somit in den Häufigkeitsverteilungen an anderer Stelle auf.

Gustafson et al. beziehen sich in ihrer Studie nur auf Sarkome der Extremitäten und Brustwand. Ihre Analyse ergibt Raten von 41 % für MFH (heute: pleomorphes Sarkom), 13 % für Leiomyosarkome, 10 % Liposarkome und 7 % Synovialsarkome (Gustafson 1994).

In einer großen epidemiologischen Studie von Trovik et al. werden die Raten für den Zeitraum von 2007-2011 für Weichteilsarkome der Extremitäten und Brustwand folgendermaßen angegeben: Pleomorphe Sarkome (bzw. MFH) führen mit 24 %, gefolgt von Liposarkomen mit 22 % und Leiomyosarkomen mit 15 %. Myxofibrosarkome stellen mit 11 % eine größere Gruppe dar und auch Synovialsarkome kommen mit 6 % über die 5 %-Marke. Alle weiteren Entitäten stellen jeweils nur kleinere Anteile dar, bilden in Summe jedoch einen großen Block und stehen für die enorme Heterogenität dieser Tumorerkrankung (Trovik et al. 2017).

1.3 Ätiologie

Die Entstehung der Weichteilsarkome ist bis heute nicht geklärt. Vermutlich entstehen sie de novo aus pluripotenten, mesenchymalen Stammzellen durch genetische Veränderungen innerhalb der Zelle, die zu unkontrollierten Teilungsmechanismen führen (Bleloch et al. 2017). Was jedoch wiederum zu den genetischen Veränderungen führt, bleibt in weiten Teilen ungeklärt.

Ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung von Sarkomen ist zum Beispiel die ionisierende Strahlung. So konnte für Patienten, die sich auf Grund eines anderen Primärtumors einer Strahlentherapie unterziehen mussten, ein erhöhtes Risiko für sekundäre Sarkome nachgewiesen werden (Zahm and Fraumeni 1997). Ein weiterer bekannter Faktor ist eine HIV-Infektion bzw. die daraus resultierende Immunschwäche. Das hier entstehende Kaposi-Sarkom gilt als AIDS-definierende Erkrankung und ist eindeutig mit dem Virus assoziiert (Goncalves, Uldrick, and Yarchoan 2017). Da es sich hierbei aber primär um dermale und intestinale Manifestationen handelt, wurde diese Entität ausgeschlossen.

Für einzelne, seltene Fälle gibt es Hinweise auf genetische Faktoren wie familiäre Tumorerkrankungen, so zum Beispiel das Li-Fraumeni-Syndrom (Zahm and Fraumeni 1997).

1.4 TNM-Klassifikation, Grading und Staging

Klassifiziert werden Weichteilsarkome nach dem TNM-System. T steht hierbei für die Größe des Tumors und wird in T1 und T2 unterteilt, abhängig davon, ob er größer (T2) oder kleiner (T1) als 5 cm ist (Katenkamp 2011). Als Zusatz wurde bis zur aktuellen WHO-Klassifikation von 2020 dem T1- oder T2-Stadium noch ein „a“ oder „b“ hinzugefügt. Hierbei wurde die epifasziale oder subfasziale Lage des Tumors berücksichtigt. Somit fällt beispielsweise ein 3 cm großer, aber subfaszial gelegener Tumor als T1b in das Schema. Die Lagebeziehung des Tumors zur Faszie ist in der aktuellen Fassung nicht mehr berücksichtigt, somit entfällt die Zusatzbezeichnung „a“ oder „b“ (Anderson and Doyle 2021).

N bezieht sich auf den Lymphknotenstatus des Patienten und wird in Nx, N0 und N1 unterteilt. Lymphknotenmetastasen sind bei Weichteilsarkomen selten, sodass die regionären Lymphknoten nicht regelhaft mitreseziert werden. Werden dem Tumor benachbarte Lymphknoten mitreseziert und sind tumorfrei, wird ein N0 vergeben. Bei lokalen Lymphknotenmetastasen fließt ein N1 in die Klassifikation mit ein. Gehäuft wird dies jedoch nur bei epitheloiden Sarkomen und Klarzellsarkomen beobachtet (30-40 % bzw. ca. 50 % aller Fälle) (Katenkamp 2011).

Mit M wird eine mögliche Fernmetastasierung angegeben. Im Falle einer primären Metastasierung bei Diagnosestellung wird ein M1 vergeben, M0, falls die Staging-Untersuchungen unauffällig bleiben.

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation muss auch immer die Einteilung in einen Malignitätsgrad erfolgen. Dieser folgt dem französischen FNCLCC-System („*Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer*“).

Hierbei werden drei Faktoren berücksichtigt: Erstens die Differenzierung der potenziell entarteten Zellen (1-3 Punkte), zweitens die Anzahl der Mitosen (1-3 Punkte) und drittens der Anteil von Nekrosen am Präparat (0-2 Punkte). Durch eine Vergabe von Punkten zu jeder der drei Kategorien lässt sich am Ende eine Gesamtpunktzahl errechnen, welche wiederum in eine Einteilung in die drei Grade G1 (2-3 Punkte), G2 (4-5 Punkte) und G3 (6-8 Punkte) mündet (Petersen and Wardelmann 2016).

Diese wiederum ermöglichen eine Prognose bezüglich der Metastasierung, Lokalrezidiven und der Mortalität (Maretty-Nielsen 2014).

Als Einschränkung ist zu betonen, dass dieses System primär für Präparate funktioniert, die vorher keiner Therapie zugeführt wurden. Chemotherapien und auch Strahlentherapien führen zu starken histologischen Veränderungen, nach denen eine zuverlässige Graduierung des Tumors oft nicht mehr möglich ist (Petersen and Wardelmann 2016).

1.5 Entitäten

Einige Entitäten wurden bereits bei der Epidemiologie angesprochen. Insgesamt gibt es mittlerweile über 50 pathologisch differenzierte Subtypen von Weichteilsarkomen (Fletcher, Unni, and Mertens 2002; Anderson and Doyle 2021). Die häufigsten und entsprechend wichtigsten Entitäten werden im Folgenden besprochen.

1.5.1 Pleomorphe Sarkome

Die ehemals als maligne Fibrohistozytome (MFH) bekannten Tumore bilden die größte Entität der Weichteilsarkome an Extremitäten und Rumpf (Trovik et al. 2017; Pollack et al. 1998; Chou et al. 2011).

Hierbei handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren innerhalb der Weichteilsarkome. Der Begriff des pleomorphen malignen Fibrohistozytoms wurde bereits in der WHO-Klassifikation der Weichteil- und Knochentumore von 2002 (Fletcher, Unni, and Mertens 2002) verlassen und der Großteil dieser Tumore den pleomorphen Sarkomen zugeschrieben. Wie der Begriff „pleomorph“, also die Vielgestaltigkeit, bereits impliziert, können diese Sarkome verschiedenste Differenzierungen zeigen, ohne explizit einer Entität zugeordnet werden zu können. Ursprünglich wurde angenommen, dass das pleomorphe MFH eine weitere Entdifferenzierung eines MFH darstellte. Da sich jedoch viele dedifferenzierte Entitäten diese histologischen Muster teilen, ließen sich hier keine klaren Rückschlüsse auf das MFH ziehen (Fletcher et al. 2001).

Die Gruppe der pleomorphen Sarkome wird auch als möglicher „Sammeltopf“ für nicht differenzierbare Sarkome bezeichnet, da hier vielfach Tumore eingeordnet wurden, bei denen eine eindeutige Aussage ihrer Gewebeherkunft nicht möglich war (Meister 2005).

Prinzipiell lässt sich sagen, dass es sich bei pleomorphen Sarkomen um dedifferenzierte Tumore mit hohem Malignitätsgrad handelt, sie also meist eine schlechte Prognose haben und früh metastasieren (Nascimento and Raut 2008).

Klinisch werden diese Tumore wie fast alle Weichteilsarkome als schmerzlose, in diesem Fall schnell wachsende Schwellung an den Extremitäten apparent.

Die pleomorphen Sarkome treten meist bei Patienten älter als 40 Jahre auf und haben einen Peak ihrer Inzidenz im 6. und 7. Lebensjahrzehnt (Fletcher, Unni, and Mertens 2002; Winchester et al. 2018).

1.5.2 Liposarkome

Wie der Name bereits nahe legt, haben Liposarkome ihren Ursprung im adulten Fettgewebe. Sie werden in vier Subtypen unterteilt.

Das gut differenzierte Liposarkom (G1) bzw. auch atypischer lipomatöser Tumor (ALT) gilt nur noch als semi-maligner Tumor, welcher noch zu großen Teilen oder vollständig aus adultem Fettgewebe besteht, jedoch bereits Unterschiede in der Zellgröße und vereinzelte Kernatypien aufweist. Sie metastasieren im G1-Stadium nicht, neigen aber vereinzelt zu Lokalrezidiven und haben deshalb die Kategorie des semi-malignen Tumors erhalten. Es besteht jedoch, insbesondere bei den retroperitonealen Liposarkomen, das Risiko einer Entartung.

Das ALT macht etwa 40-45 % aller Liposarkome aus und stellt damit den häufigsten Subtyp der Liposarkome dar (Fletcher, Unni, and Mertens 2002).

Sie wurden auf Grund ihres semi-malignen Charakters und der nur äußerst selten durchgeführten Strahlentherapie aus der nachfolgenden Untersuchung ausgeschlossen.

Dedifferenzierte Liposarkome als zweiter Subtyp nehmen ihren Ursprung in ALTs. Zwar wird die Diagnose meist erst nach der Entartung gestellt und somit nicht erst im Verlauf ein Aufstieg vom G1- auf G2- oder G3-Tumor festgestellt, jedoch lässt sich am Präparat die Dedifferenzierung häufig nachvollziehen und G2-/G3-Areale liegen neben G1-Arealen.

Im Gegensatz zu ALTs treten dedifferenzierte Liposarkome gehäuft im Retroperitonealraum auf (3:1) und an den Extremitäten liegen sie meist subfaszial im tiefen Gewebe (Fletcher, Unni, and Mertens 2002).

Das Metastasierungsrisiko ist hier bereits deutlich größer und beträgt insbesondere retroperitoneal mehr als 20% (Lin et al. 2020).

Myxoide Liposarkome stellen einen eigenen Subtyp dar und bestehen aus runden bis ovalen Zellen nicht-lipogenen, mesenchymalen Ursprungs sowie Siegelzell-Lipoblasten in einem myxoiden Stroma. Hierbei handelt es sich um die zweithäufigste Art von Liposarkomen (>30 %) (Fletcher, Unni, and Mertens 2002). Sie treten vor allem an den Extremitäten im tiefen Muskelgewebe auf, nur selten retroperitoneal oder im Subkutangewebe.

Zuletzt sind die pleomorphen Liposarkome zu nennen, welche nur noch aus pleomorphen Lipoblasten bestehen, ohne Areale von gut differenzierten, lipomatösen Anteilen aufzuweisen. Sie machen etwa 5 % aller Liposarkome bzw. 20 % aller pleomorphen Sarkome aus. Sie treten meist bei Patienten älter als 50 Jahre auf mit gleichmäßiger Verteilung zwischen beiden Geschlechtern. Auch hier gibt es die meisten Tumore an der unteren Extremität, gefolgt von der oberen. Retroperitoneale Manifestationen sind selten (Fletcher, Unni, and Mertens 2002).

1.5.3 Leiomyosarkome

Leiomyosarkome zeigen im histologischen Bild vereinzelte Eigenschaften glatter Muskelzellen.

Durch das häufige Auftreten uteriner Leiomyosarkome machen sie einen signifikanten Teil aller viszeralen bzw. gynäkologischen Sarkome aus. Zudem stellen sie die häufigsten Sarkome der großen Blutgefäße dar (Fletcher, Unni, and Mertens 2002). Lässt man diese beiden Lokalisationen außer Acht, machen die Leiomyosarkome etwa 10-15 % aller Weichteilsarkome an Extremitäten und Brustwand aus (Fletcher, Unni, and Mertens 2002; Trovik et al. 2017).

1.5.4 Myxofibrosarkome

Charakteristisch für diese Entität sind in der Histologie maligne Fibroblasten, multinoduläres Wachstum und inkomplette fibröse Septen innerhalb eines myxoiden Stromas. Insgesamt ist das histologische Bild der Myxofibrosarkome jedoch sehr variabel mit vielen Pleomorphien. Sie stellen eines der häufigsten Sarkome des älteren Menschen dar. Sie können in jeder Alterlage auftreten, sind aber vor allem in der 6. bis 8. Lebensdekade vertreten und haben eine leichte männliche Prädominanz. Zu finden sind sie vor allem an den Extremitäten, auch hier mit einer Prädominanz an der unteren Extremität (Fletcher, Unni, and Mertens 2002).

Während die G1-Tumore nicht metastasieren, entwickeln in 20-35 % der Fälle die medium- und high-grade Tumore Fernmetastasen (Fletcher, Unni, and Mertens 2002).

1.5.5 Synovialsarkome

Anders als der Name erwarten lässt, entstehen Synovialsarkome nicht aus der Synovia. Es handelt sich hier um mesenchymale Spindelzell-Tumore, die verschiedenen epitheliale Differenzierungen aufweisen können (Fletcher, Unni, and Mertens 2002). So wurde auch schon die Umbenennung in ein Karzinosarkom oder Spindelzell-Karzinom des Weichgewebes vorgeschlagen. Aktuell werden sie in mono- oder biphasisch unterteilt. Dies bezieht sich auf das alleinige Auftreten einer Spindelzellkomponente oder das zusätzliche Vorliegen epithelialer Anteile.

Auftreten können Synovialsarkome an jeder Lokalisation, jedoch kommt auch diese Entität gehäuft an den Extremitäten vor. Weniger als 5 % haben ihren Ursprung an Gelenken oder einer Bursa. Für die Synovialsarkome existiert eine charakteristische chromosomale Translokation $t(X;18)(p11.2;q11.2)$ in annähernd allen Fällen, welche insbesondere für die eindeutige Diagnosestellung hilfreich ist (Brennan et al. 2014).

Sie machen etwa 5-10 % aller Weichteilsarkome aus und können in jedem Alter auftreten, stellen jedoch vorwiegend eine Entität des jungen Menschen mit einer leichten männlichen Prädominanz dar. 90 % der Fälle treten vor dem 50. Lebensjahr auf, vor allem zwischen 15 und 35 Jahren.

1.5.6 Rhabdomyosarkome

Sie werden in zwei Gruppen unterteilt – embryonale Rhabdomyosarkome und alveoläre Rhabdomyosarkome (RMS). Während der embryonale Subtyp die häufigste Weichteilsarkom-Entität und der dritthäufigste extrakranielle Tumor des Kindesalters ist (Dasgupta, Fuchs, and Rodeberg 2016), können alveoläre RMS in jedem Alter auftreten (Fletcher, Unni, and Mertens 2002). Das embryonale RMS tritt vorwiegend in der Kopf-/ Hals-Region und dem Urogenitaltrakt auf, das alveoläre vor allem am Rumpf und den Extremitäten. Histologisch weisen die beiden Subtypen Unterschiede auf. Das embryonale RMS entspricht größtenteils dem embryonalen Skelettmuskel, das alveoläre RMS ähnelt histologisch einem Lymphom mit partiellen Skelettmuskel-Differenzierungen (Fletcher, Unni, and Mertens 2002).

1.5.7 Weitere Entitäten

Zum Überbegriff gehören viele weitere Entitäten, insgesamt umfasst der Begriff des Weichteilsarkoms mittlerweile mehr als 50 Subtypen (Katz, Palmerini, and Pollack 2018). Zu ihnen gehören unter anderem auch das dem Gefäßendothel ähnelnde Angiosarkom, das Fibrosarkom, das epitheloide Sarkom, welches meist junge Erwachsene betrifft und leicht mit benignen, granulomatösen Raumforderungen verwechselt wird (Fletcher, Unni, and Mertens 2002) sowie das Klarzell-Sarkom mit einer melanozytären Differenzierung. Auch das eigentlich

mit Bezug zum Knochen und Gelenken vorkommende Chondrosarkom kann als extraskelettales Chondrosarkom der Weichteile auftreten.

1.6 Klinik

Die große Gefahr bei Weichteilsarkomen besteht darin, dass sie erst sehr spät erkannt werden. Sie treten meist als schmerzlose Schwellung in Erscheinung, ohne zwingend weitere Symptome wie beispielsweise eine B-Symptomatik zu zeigen. So ziehen sie langwierige diagnostische Prozesse nach sich, bis die Patienten schlussendlich an ein spezialisiertes Sarkom-Zentrum angebunden werden können. Häufig fallen die Sarkome auch nur durch Zufallsbefunde auf, wenn beispielsweise eine MRT-Bildgebung bei Gelenkbeschwerden oder nach einem Trauma durchgeführt wird. Zu Ausfallerscheinungen kommt es eigentlich nur, wenn der Tumor entscheidende Leitstrukturen umwächst oder infiltriert, beispielsweise den N. ischiadicus und somit zu sensorischen und motorischen Ausfällen im Versorgungsgebiet führt. Dies spricht bereits für ein infiltratives Wachstum und eine somit oft reduzierte Prognose (Engellau et al. 2005).

1.7 Diagnostik

Die Diagnostik sollte einem klaren Konzept folgen und in einem spezialisierten Sarkom-Zentrum erfolgen. Es wurde bereits in vielen Studien belegt, dass die interdisziplinäre, zentralisierte Versorgung der Sarkom-Patienten mit einem signifikant besseren Outcome korreliert (Gustafson, Dreinhöfer, and Rydholm 1994; Lazarides et al. 2019; Rydholm 1998). So sollte bereits bei Verdacht auf einen Weichteiltumor die Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum erfolgen, um dort von Beginn an die Behandlung steuern zu können.

Auf eine erste klinische Untersuchung folgt die Bildgebung mittels MRT und gegebenenfalls CT sowie eine anschließende Biopsie (Nadel-Biopsie oder offen), um eine exakte Entitätsbestimmung und Grading durchführen zu können. Diese sollte durch erfahrene Pathologen befundet werden sollte (Qureshi et al. 2012).

Der gesamte diagnostische und therapeutische Prozess sollte regelmäßig in interdisziplinären Tumorboards mit allen an der Behandlung Beteiligten besprochen werden (The 2014; Lazarides et al. 2019).

1.7.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung steht am Anfang eines jeden diagnostischen Prozesses. Hierbei sollte bei jedem Verdacht auf einen Weichteiltumor insbesondere nach der Wachstumsgeschwindigkeit gefragt werden, da diese ein Hinweis auf ein malignes Geschehen sein kann (Gilbert et al. 2009). Zudem sollten Fragen nach der B-Symptomatik und Schmerzen

nicht fehlen, auch wenn beides bei Weichteilsarkomen eher die Ausnahme darstellt. Auch die Verschieblichkeit gegenüber dem umliegenden Gewebe kann ein Hinweis auf ein malignes Geschehen sein – benigne Tumore lassen sich eher gut abgrenzen und verschieben, während maligne Tumore häufig verbacken wirken. Zuletzt ist auch die Dokumentation der tastbaren Tumorgröße unerlässlich, um einen potenziellen Verlaufsindikator zu haben. So wurden beispielsweise in Dänemark konkrete verdachtsauslösende Kriterien definiert, die eine weitere Tumorabklärung zur Folge haben. Hierzu zählen Weichteiltumore größer 5 cm sowie tief liegende und schnell wachsende Tumore (Dyrop et al. 2014).

1.7.2 Bildgebung

Bildgebend hat die MRT mit Kontrastmittel den höchsten Stellenwert, wenn es sich um einen Verdacht auf Sarkome der Weichteile handelt, da sie hier die beste Darstellung und Differenzierung des Gewebes ermöglicht. So lassen sich gegebenenfalls Verdachtsdiagnosen stellen oder die Einordnung in ein benignes oder malignes Geschehen vornehmen. Benigne Raumforderungen wie Hämangiome lassen sich beispielsweise bereits in einer MRT-Aufnahme identifizieren und auch gut differenzierte Liposarkome (ALT) weisen ein charakteristische Muster in der MRT auf, sodass hier gegebenenfalls sogar auf eine Biopsie verzichtet werden kann (Ilaslan et al. 2010).

Bei Kontraindikationen für die MRT können alternativ auch CT, konventionelles Röntgen und Sonografie zu Rate gezogen werden, wobei keine dieser Modalitäten die Sensitivität und Spezifität der MRT aufweist (Schütte et al. 2019).

Hinweise auf ein malignes Geschehen können die Größe sein (>5 cm), eine tiefe, subfasziale Lage und eine fehlende zentrale Kontrastmittelaufnahme, die auf zentrale Tumornekrosen hindeuten kann (Ilaslan et al. 2010). Zudem lassen sich in der MRT die umliegenden Strukturen und ein mögliches infiltrierendes Wachstum an Nerven und Gefäßen darstellen. Meist haben Weichteilsarkome eine Pseudo-Kapsel, die auf den ersten Blick eine klare Abgrenzung zum umliegenden Gewebe bildet, jedoch keine echte Barriere für Tumorzellen darstellt.

Neben der ersten Einschätzung der Tumorentität und dem Grading dient die Bildgebung zur Planung der Biopsie und Operation, da sie eine präzise Aussage über die Ausdehnung des Tumors ermöglicht.

1.7.3 Biopsie

Als nächster Schritt der Diagnostik steht die bioptische Gewinnung von Tumorgewebe an. Sie sollte immer erst nach der bildgebenden Diagnostik erfolgen.

Primär sollte diese als Inzisions- oder bildgebend gestützte Stanzbiopsie durchgeführt werden. In Zentren mit ausreichender Erfahrung kann diese auch als CT-gestützte Fein-Nadel-

Punktion durchgeführt werden (Schütte et al. 2019; The 2014). Exzisionsbiopsien sollten vermieden werden, bilden jedoch bei kleinen Raumforderungen <3 cm eine therapeutische Option, da hier die Wahrscheinlichkeit auf ein high-grade-Sarkom als gering zu betrachten ist (Schütte et al. 2019; The 2014).

Die Biopsie sollte immer in Rücksprache mit dem Operateur oder direkt durch diesen erfolgen. Der Biopsie-Kanal stellt potenziell kontaminiertes Gewebe dar und wird bei der endgültigen Resektion mit entfernt. Um hier kein zusätzliches Gewebe reseziieren zu müssen, sollte der Zugang im endgültigen Resektionsgebiet liegen. Wichtig ist wie bei jeder Biopsie, eine ausreichende Menge des Tumors zu gewinnen, um eine aussagekräftige Beurteilung des Gradings zu ermöglichen und beispielsweise nicht nur G1-Areale zu erreichen.

1.7.4 Pathologie

Anschließend wird das gewonnene Probenmaterial zur Pathologie weitergeleitet, um dort die notwendige Entitätsbestimmung durchzuführen. Eine Einteilung des Malignitätsgrades nach FNCLCC ist meist möglich, kann jedoch mangels ausreichendem Tumormaterial auch unmöglich sein oder nur ein vorläufiges Ergebnis liefern.

Die histologische Untersuchung sollte immer in Referenzzentren und von erfahrenen Pathologen durchgeführt werden (The 2014). Die Diagnostik erfolgt dann anhand eines Hämatoxylin-Eosin-Präparats und dem darin vorherrschenden Zelltyp. Zusätzlich können immunhistochemische und molekularpathologische Verfahren, beispielsweise die sogenannte FISH-Diagnostik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung), zur Anwendung kommen (Katenkamp 2011).

1.7.5 Staging

Sobald die Diagnose eines Weichteilsarkoms steht, muss weiter untersucht werden, ob bereits Fernmetastasen vorliegen, da diese einen entscheidenden Einfluss auf die weitere Therapie und Prognose haben (Billingsley et al. 1999).

Hierzu erfolgt standardmäßig ein CT-Thorax bei häufiger Fernmetastasierung der Sarkome in die Lunge (Potter et al. 1985). Weitere Staging-Untersuchungen bleiben optional und sind individuell abhängig vom histologischen Subtyp und dessen konkretem Metastasierungsmusters bzw. dem klinischen Beschwerdebild des Patienten.

Bei Fehlen weiterer Tumormanifestationen oder solitärer Metastasen mit kurativer Therapiemöglichkeit kann die definitive operative Resektion des Tumors und eine mögliche neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie sowie die anschließende Metastasenresektion geplant werden. Liegen jedoch bereits multiple Filiae vor, steht an erster Stelle die systemische Therapie, um einen Progress des Tumors aufzuhalten. Bei Ansprechen folgen dann die oben

genannten Schritte, jedoch geht eine Metastasierung mit einer drastisch reduzierten Lebenserwartung einher (Billingsley et al. 1999).

Das weithin anerkannteste Staging-System ist das des AJCC (American Joint Commission on Cancer). Hierbei fließen der Malignitätsgrad, die Größe sowie das Vorliegen von Lymphknoten- und Fernmetastasen mit ein.

2018 erschien die überarbeitete, achte Version des American Joint Commission on Cancer (AJCC) Staging-Systems, das auf dem TNM-System beruht und das Grading mit einbezieht. In der neuesten Ausführung wird ein größerer Wert auf die primäre Lokalisation des Tumors gelegt und es gibt entsprechend getrennte Staging-Tabellen für Weichteilsarkome: Extremitäten und Rumpf, Retroperitoneum, Kopf- und Hals-Region sowie viszerale Tumore (Tanaka and Ozaki 2019). Zudem wurde die Einteilung der Größen sowie der Gewebetiefe verändert. Während in der siebten Version nur ein Cut-off bei 5 cm gezogen und zwischen epi- und subfaszialer Lage differenziert wurde, gibt es nun vier Stufen (≤ 5 cm; >5 cm und ≤ 10 cm; >10 cm und ≤ 15 cm; >15 cm) und die Lage des Tumors zur Faszie wird nicht weiter berücksichtigt (Tanaka and Ozaki 2019).

Die TNM-Klassifikation in der folgenden Arbeit beruht noch auf dem alten System und wird auch mit dem alten Staging-System arbeiten. Stellenweise wird aber auf Grund der aktuellen Relevanz auch auf die neue Klassifikation eingegangen.

AJCC-Stadium	Kriterien	Beschreibung der Kategorien
IA	T1 N0 M0 G1 oder Gx	Der Tumor ist ≤5 cm (T1). Keine Streuung in regionäre Lymphknoten (N0) oder Fernmetastasen (M0). Der Tumor ist G1 oder Gx (nicht evaluierbar).
IB	T2, T3, T4 N0 M0 G1 oder Gx	Der Tumor ist: größer als 5 cm, aber nicht mehr als 10 cm (T2) oder größer als 10 cm, aber nicht mehr als 15 cm (T3) oder größer als 15 cm (T4). Keine Streuung in regionäre Lymphknoten (N0) oder Fernmetastasen (M0). Der Tumor ist G1 oder Gx (nicht evaluierbar).
II	T1 N0 M0 G2 oder G3	Der Tumor ist ≤5 cm (T1). Keine Streuung in regionäre Lymphknoten (N0) oder Fernmetastasen (M0). Der Tumor ist G2 oder G3.
IIIA	T2 N0 M0 G2 oder G3	Der Tumor ist größer als 5 cm, aber nicht mehr als 10 cm (T2). Keine Streuung in regionäre Lymphknoten (N0) oder Fernmetastasen (M0). Der Tumor ist G2 oder G3.
IIIB	T3 oder T4 N0 M0 G2 oder G3	Der Tumor ist: größer als 10 cm, aber nicht mehr als 15 cm (T3) oder größer als 15 cm (T4). Keine Streuung in regionäre Lymphknoten (N0) oder Fernmetastasen (M0). Der Tumor ist G2 oder G3.
IV	Jedes T N1 M0 Jedes G	Jede Tumorgröße (jedes T) und Streuung in regionäre Lymphknoten (N1). Keine Fernmetastasen (M0). Jedes G.
	ODER Jedes T Jedes N M1 Jedes G	Jede Tumorgröße (jedes T) und mögliche Streuung in regionäre Lymphknoten. Fernmetastasen, beispielsweise in die Lunge (M1). Jedes G.

Tabelle 1: AJCC-Staging (8. Version) der Weichteilsarkome

1.8 Therapie

Ziel der kurativen Therapie ist wie bei jeder Tumorerkrankung die Tumorfreiheit. Während dies früher, vor den Zeiten von Strahlen- und Chemotherapie, vor allem durch radikale Operationen erreicht wurde - häufig Amputationen, die massive Einschränkungen im Leben der Patienten bedeuteten - lassen sich heute Operationen deutlich konservativer durchführen – dank großer Fortschritte in Strahlen- und Chemotherapie (Suit and Spiro 1994; Rosenberg et al. 1982). Die Strahlentherapie ist als gängiges additives Verfahren bereits lange in der Sarkom-Therapie etabliert. Die Chemotherapie greift auf Grund meist geringer Sensibilitäten der Tumore erst in

der metastasierten, meist palliativen Situation in den Behandlungsprozess ein (Bleloch et al. 2017).

1.8.1 Operation

Die chirurgische Resektion des Tumors ist die zentrale Säule der Sarkom-Therapie.

Es wird zwischen marginaler, weiter und radikaler Resektion unterschieden. Marginal bedeutet, dass man knapp an der Tumorkapsel entlang reseziert, ohne diese zu verletzen. Weite Resektionen beziehen einen Sicherheitsabstand von 1-2 cm mit ein, um mögliche Tumorzellabsiedlungen mitzunehmen. Die radikale Resektion wiederum ist bei ausgedehnten Tumorbefunden indiziert, beispielsweise die Amputation, wenn das Gefäß-Nerven-Bündel nicht erhalten und somit nicht Bein-erhaltend operiert werden kann.

Zur pathologischen Bewertung der Resektionsränder werden diese in R0 (mikroskopisch tumorfrei), R1 (mikroskopische Tumorresiduen) und R2 (makroskopische Tumorresiduen) unterteilt. Bereits bei R1-Status ist das Krankheits-freie Überleben der Patienten signifikant reduziert. Insbesondere das Risiko für Lokalrezidive steigt signifikant an (Stojadinovic et al. 2002; Trovik et al. 2000; Marett-Nielsen 2014). Der sogenannte Rx-Status beschreibt einen nicht erhebaren Resektionsstatus. Gründe hierfür können fragmentierte oder in ihrer Ausrichtung nicht markierte Präparate sein.

Vor den 1960er-Jahren, galt die weite bzw. radikale Resektion als Goldstandard in der Therapie und vielfach musste amputiert werden.

Seit den frühen 1960er-Jahren hat die Strahlentherapie Einzug erhalten in die Therapie der Sarkome. Während diese davor als strahlenresistent galten, zeigten Studien, dass diese sehr wohl auf die Bestrahlung ansprechen und somit deutlich konservativere, Extremitäten-erhaltende Operationen ermöglichten (Suit, Russell, and Martin 1975; Suit and Spiro 1994; Frezza et al. 1992; Hintz et al. 1977; Rosenberg et al. 1982).

1.8.2 Strahlentherapie

Das Konzept der Strahlentherapie reicht bis zum Jahr 1897 zurück, als erstmals Röntgenstrahlung zu therapeutischen Zwecken verwendet wurde, damals jedoch nur an einem Naevus. Im Verlauf der Jahre erhielt zum einen das Wissen über Strahlenschäden und somit der Strahlenschutz Einzug in die Therapie, zum anderen entwickelten sich immer ausgereifere Methoden, die Strahlung auf ein bestimmtes Zielvolumen zu senden. Verwendung finden in der Strahlentherapie insbesondere die Gamma-, Röntgen- und Elektronenstrahlung. In den letzten Jahren fand zudem die Bestrahlung mit Protonen und Neutronen Einzug in die Therapie-Konzepte.

Während bis zu Beginn der 1960er-Jahre die Strahlentherapie keine Rolle in der Sarkom-Therapie spielte, wurde sie ab Mitte des Jahrzehnts immer bedeutender. Das Wissen, welche maximale Strahlung die unterschiedlichen Gewebe und Organe vertrugen und die Entwicklung der Schnittbildgebung mit CT und MRT in den 1970er und 1980er Jahren ermöglichten immer präzisere Bestrahlungen. Eine Studie von Rosenberg et al. stellte fest, dass es keinen Unterschied mehr im Outcome zwischen radikaler Resektion bzw. Amputation und der Kombination aus konservativer Operation und Bestrahlung des Tumorbetts gab (Rosenberg et al. 1982).

Insbesondere auf die lokale Kontrolle der Weichteiltumore zeigt die Strahlentherapie einen signifikant positiven Einfluss. Für das Gesamtüberleben konnte jedoch kein deutlicher Impact nachgewiesen werden (Jebsen et al. 2008; Yang et al. 1998).

Mit der Entwicklung der bildgestützten Strahlentherapie (image-guided radiotherapy, IGRT) und der Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) in den 80er und 90er Jahren machte die Radiotherapie nochmals einen enormen Sprung. Man konnte nun durch die Rotation der Strahlenquelle und die Modulation der Bestrahlungsfelder ein exaktes Zielvolumen treffen, ohne umliegenden Organen eine zu große Strahlendosis zukommen zu lassen. Durch die ständige Abgleichung der Bilder mit dem bestrahlten Volumen in der IGRT lässt sich die beabsichtigte Strahlendosis exakt auf das Tumolvolumen setzen (Gellermann 2014; Jebsen et al. 2008; Herrmann et al. 2019).

Die Strahlentherapie wird in der Behandlung der Weichteilsarkome vorwiegend perkutan, also mittels einer externen Strahlenquelle und durch die geschlossene Haut, durchgeführt (EBRT). Eine weitere etablierte Modalität, jedoch bei weitem nicht so weit verbreitet, ist die additive Brachytherapie (BT), bei der die Strahlenquelle direkt in das ehemalige Tumorbett verbracht wird und dort eine definierte Strahlendosis abgibt. Sie wurde vor allem in fraglichen R1- bzw. offensichtlichen R2-Situationen als high-dose-Boost eingesetzt, um mögliche Tumorresiduen zu vernichten. Hierfür konnte jedoch kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen werden (Albertsmeier et al. 2018).

Bei der neoadjuvanten EBRT liegen die gesamt applizierten Strahlendosen zwischen 45 und 50,4 Gy bzw. bei 50 und bis zu 80 Gy im adjuvanten Setting (Gellermann 2014).

Diese werden in einem Zeitraum von meist fünf bis sechs Wochen auf einzelne Sitzungen von ca. 2 Gy aufgeteilt.

Vorteile der neoadjuvanten Bestrahlung sind zum einen das kleinere Zielvolumen und die geringeren Strahlendosen (Clarkson and Ferguson 2004). Zudem besteht die Möglichkeit, mikroskopische, lokale Auswüchse des Tumors durch die Bestrahlung zu reduzieren und durch die gesamte Verkleinerung des Tumors die Operabilität zu verbessern (Wolfson 2005). Der vorwiegende Nachteil der neoadjuvanten Therapie liegt in den deutlich häufigeren Wundheilungsstörungen (Albertsmeier et al. 2018; O'Sullivan et al. 2002). Zusätzlich besteht

zumindest das theoretische Risiko, durch die Verzögerung der Resektion die Ausbreitung von Mikrometastasen zu fördern (Al-Absi et al. 2010). Nach der etwa 6 Wochen dauernden Bestrahlung folgt meist ein Zeitraum von drei bis maximal sechs Wochen bis zur Operation. Hierbei soll sich das Gewebe im Bestrahlungsfeld konsolidieren. Heilungsprozesse können in der Folge einsetzen, um insbesondere Wundheilungsstörungen vorzubeugen.

Auch die adjuvante Option bietet Vor- und Nachteile. Der Tumor kann durch die ausbleibende neoadjuvante Therapie histologisch exakt untersucht werden, was insbesondere in Zeiten einer individuelleren Therapie von zunehmender Bedeutung ist (Wolfson 2005). Ebenso kommt es zu keiner Verzögerung der Resektion.

Im Vergleich zur präoperativen Strahlentherapie wird adjuvant ein größeres Zielvolumen mit einer höheren Dosis bestrahlt, um einer postoperativ veränderten Anatomie Rechnung zu tragen und auch tatsächlich alle Tumorresiduen zu bestrahlen. Durch die höheren Dosen steigen jedoch auch die Raten an Langzeitkomplikationen wie Gewebsfibrosen und eingeschränkte Beweglichkeit der angrenzenden Gelenke (Davis et al. 2005).

Heutzutage ist die Strahlentherapie nicht mehr aus dem Konzept der Weichteilsarkome wegzudenken. Weiterhin umstritten ist jedoch, ob es Unterschiede zwischen der präoperativen oder postoperativen Bestrahlung gibt. Beides hat Vor- und Nachteile; ein signifikanter Impact auf das Gesamtüberleben, die Metastasierung oder die Lokalrezidiv-Rate konnten bisher für keinen Zeitpunkt nachgewiesen werden.

1.8.3 Chemotherapie

Die systemische Therapie spielt für lokale Weichteilsarkome eine untergeordnete Rolle, es gibt nur wenige chemosensible Sarkomentitäten. An einigen Zentren werden Chemotherapeutika zur Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber einer Radiotherapie eingesetzt oder in der lokal fortgeschrittenen Situation. Insgesamt ist der Einsatz der Chemotherapie in der nicht-metastasierten Situation umstritten und bisher konnten keine großen Studien einen Vorteil auf das Gesamt-Überleben zeigen (Gilbert et al. 2009; Woll et al. 2012; 'Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults' 2000).

Sobald jedoch Metastasen vorliegen, gewinnt die systemische Therapie an Relevanz. Gängige Chemotherapeutika sind Anthrazykline und Ifosfamid (The 2014). Es gilt, den systemischen Progress möglichst aufzuhalten oder zu bremsen und eine Resektion der Metastasen zu ermöglichen, soweit diese noch nicht disseminiert sind (Pasquali et al. 2016).

Aktuell gehen die onkologischen Therapieansätze in Richtung einer Histologie-fokussierten Therapie unter der Verwendung unterschiedlicher Chemotherapeutika. Diese zeigten in Zweit- und Drittlinientherapien innerhalb der verschiedenen Subtypen bessere Ansprechraten als die standardisierte Erstlinientherapie (Pasquali et al. 2016). Zudem wird an spezifischen

Immuntherapien geforscht, welche in ersten Studien positive Ergebnisse zeigten (Frezza, Stacchiotti, and Gronchi 2017).

1.8.3 Weitere therapeutische Verfahren

Weitere therapeutische Optionen sind die Hyper-/ Hypothermie sowie lokale Chemotherapie- und Embolisations-Verfahren.

1.9 Forschungsstand und -thema

Gegenstand der aktuellen Forschung ist, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Strahlentherapie gibt. Es existiert ein begrenzter und diverser Datensatz an Studien, die jedoch bis dato keine klaren Empfehlungen aussprechen konnten. Die einzige prospektiv randomisierte Studie von O'Sullivan et al. untersucht als primären Endpunkt den Einfluss des Bestrahlungszeitpunkts auf Wundheilungsstörungen und betrachtet das Gesamtüberleben nur sekundär (O'Sullivan et al. 2002). In zwei weiterführenden Studien der selben Forschungsgruppe wurde zudem der Einfluss auf das funktionelle Outcome analysiert (Davis et al. 2002; Davis et al. 2005). Die Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Rate an Wundheilungsstörungen in der neoadjuvanten Bestrahlungsgruppe höher, die Rate an Fibrosen und einer damit verbundenen Einschränkung der körperlichen Funktion jedoch niedriger als in der adjuvanten Gruppe ausfällt. Das Gesamtüberleben lag wiederum neoadjuvant leicht über der adjuvanten Gruppe, ohne hier von einer deutlichen Differenz sprechen zu können.

Weitere Studien betrachten das Outcome der beiden Bestrahlungsmodalitäten nur retrospektiv und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

So berichten Cheng et al. sowie Zagars et al., dass es keine signifikanten Unterschiede der beiden Modalitäten im Gesamtüberleben gibt. Zagars et al. weisen lediglich auf eine leicht erhöhte Rate an Langzeitkomplikationen in der postoperativen Gruppe hin (Cheng et al. 1996; Zagars et al. 2003a).

Frezza et al. stellen fest, dass es in der neoadjuvanten Gruppe deutlich mehr Metastasen gibt (44 % vs. 22,4 %), jedoch ohne p-Werte und somit eine mögliche Signifikanz in der Studie mit anzugeben. Zudem wird vermutet, dass dies an einer Überrepräsentation großer Tumore in der präoperativen Gruppe liegt (Frezza et al. 1992).

Pollack et al. hingegen weisen auf eine verringerte Rate an Lokalrezidiven in der präoperativen Gruppe im Vergleich zur postoperativen Gruppe hin (Pollack et al. 1998).

Sampath et al. stellen einen positiven Effekt der neoadjuvanten Bestrahlung auf die Gesamtmortalität fest und Suit et al. favorisieren ebenfalls die präoperative Option (Sampath et al. 2011; Suit et al. 1985).

Autor	Fälle (n)	Pro neoadj. RTx	Pro adj. RTx	Keine Empfehlung
O'Sullivan et al. (2002)	190			X
Suit et al. (1985)	170	X		
Frezza et al. (1992)	99			X
Cheng et al. (1996)	112		X	
Pollack et al. (1998)	293	X		
Zagars et al. (2003)	517			X
SamPATH et al. (2011)	821	X		
Jebsen et al. (2008)	1093			X

Tabelle 2: Literaturübersicht zur neoadj. und adj. Bestrahlung bei Weichteilsarkomen

Eine systematische Literatur-Analyse von Alberstmeier et al. kommt zu dem Schluss, dass die neoadjuvante Bestrahlung eine verbesserte lokale Kontrolle zur Folge hat, sowie ein leicht erhöhtes Gesamtüberleben, hier jedoch ohne eine Signifikanz zu erreichen ($p=0,06$). Es wird aber die deutlich erhöhte Wundkomplikationsrate (ca. Faktor 3) der präoperativen Modalität diskutiert und mit Hinblick auf die marginalen positiven Effekte weiterhin keine klare Empfehlung ausgesprochen (Alberstmeier et al. 2018).

Im Laufe der letzten Jahre zeichnete sich in der orthopädischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar bei der Behandlung von Weichteilsarkomen ein möglicherweise verbessertes Gesamtüberleben der adjuvant bestrahlten Patienten ab.

Um diesen Verdacht entweder bestätigen oder ausräumen und gegebenenfalls neue Erkenntnisse zur weiterhin umstrittenen wissenschaftlichen Situation beitragen zu können, wurde die folgende retrospektive Studie durchgeführt.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Material

Untersucht wurden im Rahmen der Studie die Akten von 170 Patienten, welche zwischen Januar 2002 und Dezember 2017 im Klinikum „Rechts der Isar“ (Rdl) aufgrund eines Weichteilsarkoms operiert und neoadjuvant oder adjuvant bestrahlt wurden.

Zunächst wurde eine Liste aller Patienten erstellt, die zwischen 2002 und 2017 im „Klinikum rechts der Isar“ an einem Weichteilsarkom behandelt wurden und im Tumorregister des muskuloskelettalen Zentrums gelistet sind. Dieses Tumorregister erfasst alle in München und Umland gemeldeten Fälle, um umfassende statistische und epidemiologische Analysen zu ermöglichen.

Diese erste Auswahl ergab ein Kollektiv von 516 Fällen. Anschließend galt es, alle Fälle, bei denen eine Strahlentherapie durchgeführt wurde, herauszufinden und in eine ausführliche Datenbank zu überführen. Aus diesem Kollektiv ergab sich wiederum eine Gruppe von 170 Patienten, aus der weitere 51 Patienten ausgeschlossen wurden, da diese entweder eine zusätzliche Chemotherapie (n=17) oder Brachytherapie (n=16) erhalten hatten oder erst bei einem Rezidiv oder sekundären Eingriff bestrahlt wurden (n=17). Ein Patient wurde auf Grund eines sehr seltenen Chondrosarkoms der Weichteile ausgeschlossen.

Einschlusskriterien für die Studie waren Folgende:

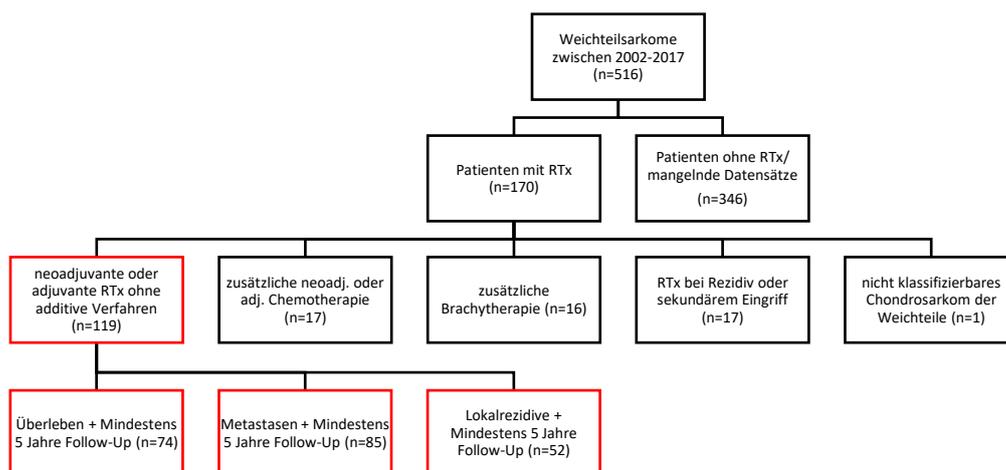
- Weichteilsarkom der folgenden histologischen Subtypen an Extremitäten und Brustwand: myxoides Liposarkom, dedifferenziertes Liposarkom, Leiomyosarkom, pleomorphes Sarkom (ehemals MFH), Myxofibrosarkom, Angiosarkom, Synovialsarkom (mono- und biphasisch), Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom, Klarzellsarkom, alveoläres Sarkom, maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST)
- am Klinikum Rdl erfolgte operative Resektion des Weichteilsarkoms
- neoadjuvant oder adjuvant erfolgte Strahlentherapie
- zwischen Januar 2002 und Dezember 2017

Ausgeschlossen wurden folgende Fälle:

- Benigne Tumore oder andere maligne Entitäten (einschließlich atypischem lipomatösem Tumor, kurz ALT bzw. gut differenziertes Liposarkom G1)
- Weichteilsarkome anderer Lokalisationen
- keine erfolgte Radiotherapie
- Radiotherapie mit palliativer Intention
- chirurgische Behandlung an anderer Institution
- zu geringe Datenlage bzw. nicht auffindbare Patientenakte

In der Hauptgruppe befinden sich 119 Patienten, welche nur neoadjuvant oder adjuvant bestrahlt wurden bei primärem Weichteilsarkom ohne vorangegangene Operation, ohne adjuvante Chemotherapie und ohne Brachytherapie, um mögliche Einflussfaktoren isolieren zu können bzw. ein möglichst vergleichbares Kollektiv der Gruppen zu erhalten. An dieser Hauptgruppe von 119 Fällen sollen auch möglichst alle hauptsächlichen Beobachtungen durchgeführt werden.

In einem zweiten Schritt wurden für die Überlebens-, Metastasierungs- und Lokalrezidivraten Gruppen gebildet, in denen entweder das zu untersuchende Ereignis auftrat bzw. das Mindest-Follow-Up 5 Jahre betrug. So entstanden nochmals drei Gruppen: Für das Überleben konnten 74 Patienten identifiziert werden, für die Metastasierung 85 und 52 für die Lokalrezidive. Hierbei galt es, durch den längeren Beobachtungszeitraum mögliche signifikante Unterschiede deutlicher darstellen zu können.



Grafik 1: Unterteilung des Patientenkollektivs

Erhobene Daten	
Parameter	Beschreibung
Alter bei Erstvorstellung	Alter in Jahren
Geschlecht	Männlich/ weiblich
Überleben	Ja/ nein
Follow-up	Zeit bis zum letzten Kontakt oder Tod
Histologischer Subtyp	Siehe Einschlusskriterien
Grading	Gx, G1, G2, G3
Biopsie	Datum der Biopsie
Operation	Datum der Primär-OP, Art der OP (marginal, weit, radikal), Zusätze (Amputation, Tumor-Endoprothese)
Primär-/ Sekundäreingriff	Primärer Eingriff oder erst bei Rezidiv oder ex domo-Resektion
Lokalisation	z.B. Oberschenkel, Unterarm, Brustwand, Fuß etc. (+ links/ rechts)
TNM-Klassifikation	Größe und Tiefe des Tumors (T1a, T1b, T2a, T2b), Lymphknotenstatus, Metastasen
Resektionsstatus	Rx, R0, R1, R2
Tumorgröße	Maximaler Tumordurchmesser (cm)
Folge-Eingriffe	Anzahl der Folge-Eingriffe über den gesamten Beobachtungszeitraum
Postoperative Komplikationen	Ja/ nein, Art der Komplikation (z.B. Infekt, Wundheilungsstörung, Bewegungseinschränkung etc.)
Strahlentherapie	Art (neoadjuvant, adjuvant, Brachytherapie), Datum, Zeitraum, Dosis (in Gray)
Chemotherapie	Art (neoadjuvant, adjuvant, palliativ), Datum
Metastasen	Lokalisation (pulmonal, Knochen, Weichteile, Lymphknoten, spinal, abdominell), Datum
Lokalrezidive	Datum (auch mehrfach)

Tabelle 3: Erhobene Parameter

2.2 Methoden

Für alle oben genannten Gruppen wurden ausführliche Daten gesammelt und dokumentiert. Die in Tabelle 2 aufgelisteten Parameter wurden aus Patientenakten, Pathologie-, Radiologie- und OP-Berichten sowie den Aufzeichnungen der interdisziplinären Tumorkonferenz erhoben. Die Patienten wurden allesamt zu Beginn mittels Excel erfasst. Es wurde soweit möglich auf absolute Vollständigkeit geachtet, sowie möglichst aktuelle Follow-Up-Zeitpunkte.

Anschließend wurde die Tabelle in das Statistikprogramm SPSS 25 (IBM, Armonk, NY, USA) übertragen, um dort die statistischen Auswertungen durchführen zu können.

Zu Beginn erfolgt eine ausführliche Erhebung der deskriptiven Statistik, um zum einen das Gesamtkollektiv präzise beschreiben und die Gruppen vergleichen zu können und mögliche auffällige Differenzen in der Verteilung zu entdecken. Die p-Werte werden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Als signifikant sind alle Ergebnisse mit $p < 0,05$ zu werten.

Die Überlebensraten werden mittels Kaplan-Meier-Kurven und dem dazugehörigen Log-Rank-Test erhoben. Hierfür wird das Gesamt-Follow-up als Beobachtungszeitraum definiert und anschließend nach verschiedenen Faktoren unterteilt, um deren Einfluss auf das Gesamtüberleben und das Metastasen- und Lokalrezidiv-freie Überleben abschätzen zu können. Patienten, die ohne Ereignis aus dem Zeitraum ausschieden, werden zensiert. Als signifikant werden Ergebnisse im Log-Rank-Test ab einem p-Wert von $p < 0,05$ bezeichnet.

Abschließend sollte im Rahmen der Cox-Regression auch eine Multivariat-Analyse durchgeführt werden, um mögliche Zusammenhänge oder Unabhängigkeiten der einzelnen Faktoren zu erfassen. Diese ist jedoch bei kleiner Studiengröße nicht aussagekräftig durchführbar.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des gesamten Patientenkollektivs

Das folgende Patientenkollektiv bildete ebenfalls die Grundlage für das Paper von Mühlhofer et al., in welchem bereits Teile der hier vorliegenden Ergebnisse publiziert wurden (Muehlhofer et al. 2021).

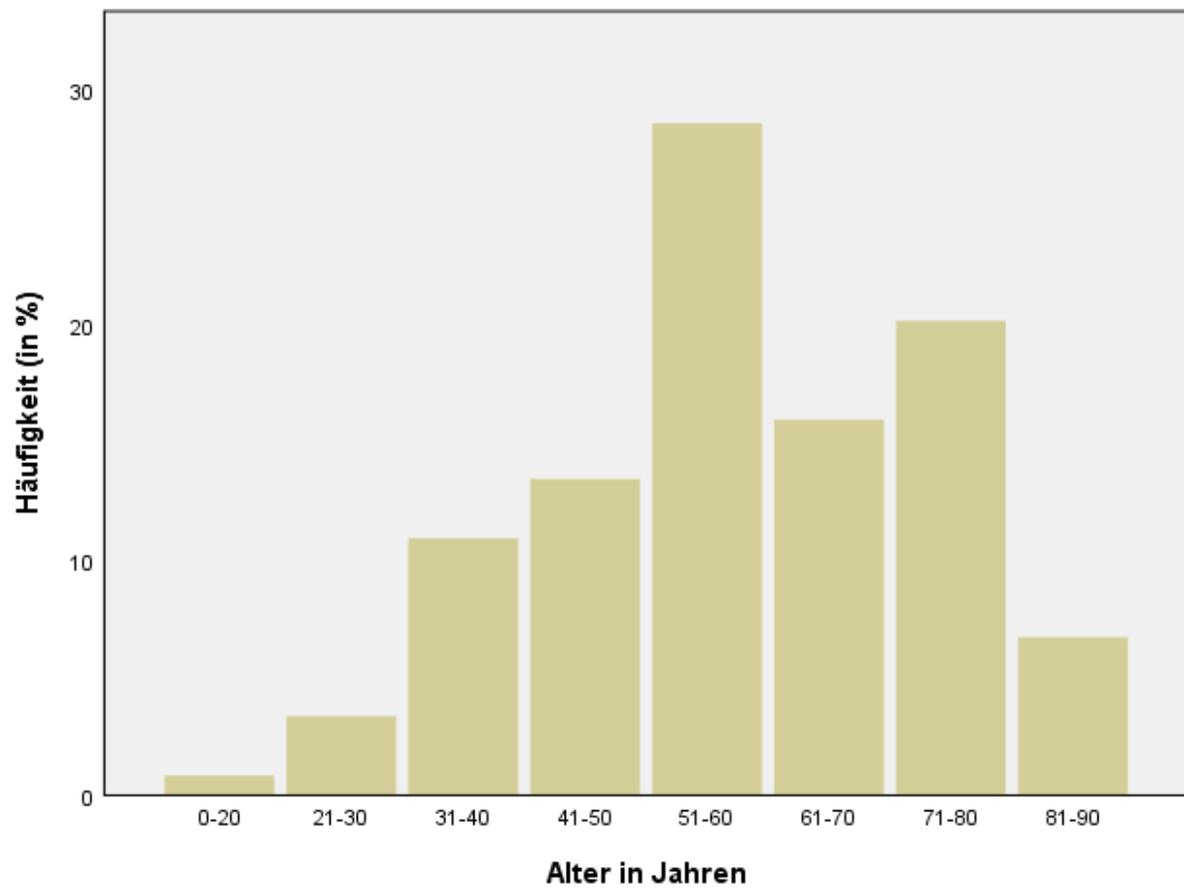
170 Patienten erfüllten die initialen Einschlusskriterien für die Datenerfassung. Hiervon wurde ein Kollektiv von 51 Patienten ausgeschlossen, die zusätzlich eine Chemotherapie (n=17) oder Brachytherapie (n=16) durchliefen oder erstmalig bei einem sekundären Eingriff oder Rezidiv bestrahlt wurden (n=17). Ein Patient wurde auf Grund eines sehr seltenen Chondrosarkoms der Weichteile ausgeschlossen.

Die 119 Patienten des Studienkollektivs teilen sich in 60 Frauen (50,4 %) und 59 Männer (49,6 %) auf. Der Altersmedian liegt bei 58,0 Jahren (18-89) mit zwei Spitzen zwischen 51-60 Jahren (28,6 %) und 71-80 Jahren (20,2 %), eine Verteilung der Altersgruppen lässt sich Grafik 2 entnehmen. Bei den männlichen Patienten ist der Altersmedian 58,0 Jahre (18-87), bei den weiblichen 58,5 Jahre (23-89). Der mittlere Follow-Up-Zeitraum beträgt 4,41 Jahre (0,3-16,2).

Für die zentrale Fragestellung dieser Arbeit werden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. In der präoperativ bestrahlten Gruppe befinden sich 64 Patienten, in der postoperativen Gruppe 55 Patienten.

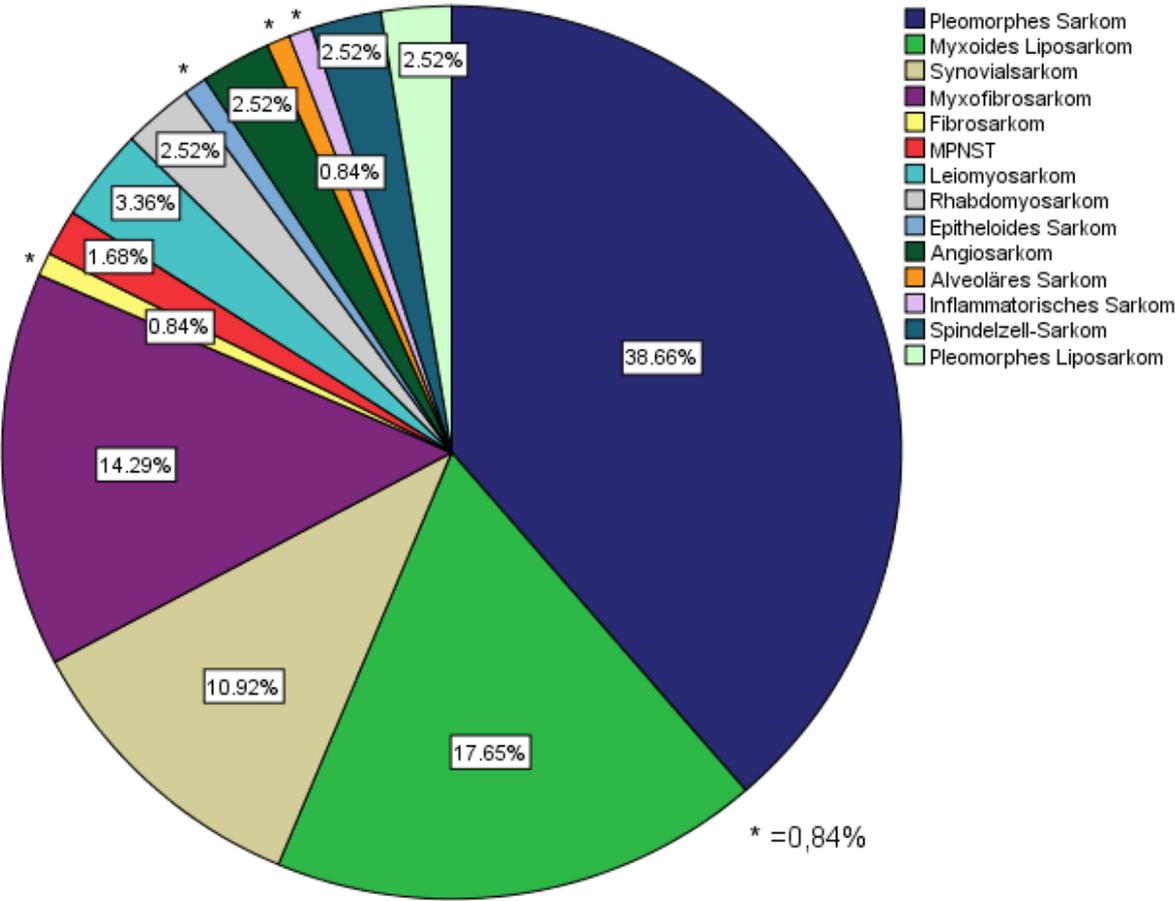
In einem zweiten Schritt wurde zusätzlich eine Untergruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up definiert.

Die Daten dieser Gruppe sind in Tabelle 9 am Ende dieses Kapitels dargestellt.

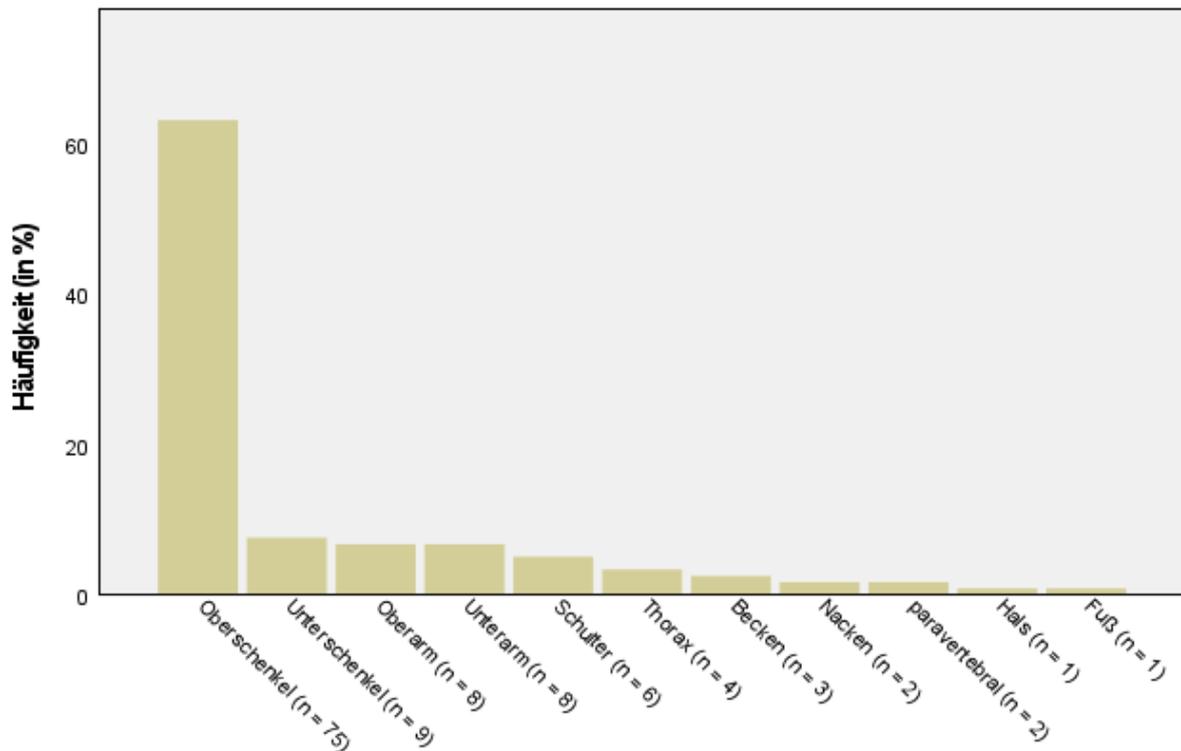


Grafik 2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Die Verteilung der Entitäten entspricht in etwa derer in der Allgemeinbevölkerung. So sind die pleomorphen Sarkome mit 38,6 % der häufigste Subtyp, gefolgt vom myxoiden Liposarkom (17,6 %) dem Myxofibrosarkom (14,3 %) und dem Synovialsarkom (10,9 %). Alle weiteren Entitäten treten jeweils deutlich seltener auf, machen jedoch zusammen noch etwa 20 % aus.



Grafik 3: Verteilung der histologischen Subtypen des Gesamtkollektivs



Grafik 4: Tumorlokalisationen

Auch die Verteilung der Tumorlokalisationen entspricht in etwa der in der Literatur. Der überwiegende Teil der Sarkome entstand am Oberschenkel (n=75; 63,0 %; 95 %-KI 54,1-71,3). Danach folgt der Unterschenkel mit 9 Manifestationen (7,6 %; 95 %-KI 3,8-13,3) sowie der Ober- und Unterarm mit jeweils 8 Fällen (6,7 %; 95 %-KI 3,2-12,3). Die weiteren Manifestationsorte lassen sich Grafik 4 entnehmen.

Das Grading der Weichteilsarkome bewegt sich nach dem FNCLCC-System zwischen G1 und G3. Im Patientenkollektiv gibt es 9 G1- (7,6 %), 41 G2- (34,5 %) und 68 G3-Tumore (57,1 %). Ein Fall konnte weder bioptisch noch am Tumorpräparat einer Grading-Bestimmung unterzogen werden und ergibt somit Gx (0,8 %).

Ebenso erfasst wurde die tiefe oder oberflächliche Lokalisation des Tumors. Epifaszial entstanden 18 Sarkome (15,1 %), subfaszial bzw. intramuskulär 101 (84,9 %). Basierend auf dem siebten AJCC-Staging-System werden diese mit analysiert.

Die Tumorgöße gehört zu den wichtigsten prognostischen Faktoren. Viele Autoren ziehen analog der siebten AJCC-Klassifikation hier bei 5cm Durchmesser den Cut-off (Zagars et al. 2003b; Choong and Rüdiger 2008; Marett-Nielsen 2014). Wie bereits berichtet, wird in der neuen Klassifikation des AJCC auch oberhalb von 5 cm feiner differenziert in 5-10 cm, 10-15 cm und >15 cm (Tanaka and Ozaki 2019). Da diese jedoch erst 2018 erschien, wird in der vorliegenden Arbeit mit beiden Systemen gearbeitet.

Kleiner als 5 cm sind insgesamt 17 Tumore (14,7 %), größer 99 (83,2 %). Bei 3 Tumoren (2,1 %) fehlen die entsprechenden Pathologie-Befunde. Im Mittel sind die Tumore 9,4 cm groß (1,7-23 cm).

Nach der neuen Klassifikation gibt es weiterhin 17 Fälle (14,7 %), die kleiner als 5 cm sind. Zwischen 5 cm und 10 cm befinden sich 49 Tumore (42,2 %) und 37 (31,9 %) zwischen 10 cm und 15 cm. Größer als 15 cm sind noch 13 Sarkome (11,2 %).

Das angestrebte Ziel einer kurativen Tumorthherapie ist immer die restlose Resektion der malignen Raumforderung, um dem Patienten die bestmögliche Prognose zu ermöglichen.

Somit wird dem Resektionsstatus eine wichtige Rolle zugesprochen. In der untersuchten Gruppe gab es 6 Rx- (5,0 %), 102 R0- (85,7 %) und 11 R1-Resektionen (9,2 %).

Insgesamt verstarben 36 Patienten (30,3 %).

Metastasen entwickelten im Verlauf ihrer Erkrankung 54 Patienten (45,4 %), zu einem Lokalrezidiv kam es bei 14 Patienten (11,8 %).

Von allen dokumentierten Metastasen bildeten war die pulmonale Lokalisation mit Abstand die häufigste (66,4 %). Weitere häufige Lokalisationen stellen Knochen, Weichteile und das Abdomen dar. Lymphknoten-Metastasen entstanden in 5 % der Fälle. Für die Analyse werden alle Metastasen mit einbezogen, auch wenn diese als Rezidiv oder als weitere Metastase nach einer anderen Lokalisation bei demselben Patienten auftraten.

	Metastasen (absolut)	Anteil an allen Metastasen (%)
Pulmonal	79	66,4
Abdomen	8	6,7
Weichteile/ Muskulatur	11	9,2
Knochen	12	10,1
Lymphknoten	6	5,0
Zerebral	1	0,8
Leber	1	0,8
Wirbelsäule	1	0,8

Tabelle 4: Metastasenlokalisationen im Gesamtkollektiv

Postoperative Komplikationen traten bei 48 Patienten auf (40,3 %; 95 %-KI 31,8-49,3). Die Verteilung der Komplikationen lässt sich Tabelle 5 entnehmen. Auch hier werden alle Komplikationen miteinbezogen, bei einigen Patienten traten mehrere Komplikationen auf. Bei der Amputation handelt es sich nicht um die geplante Tumorresektion, sondern um eine notwendig gewordene Folgeoperation im Rahmen eines komplizierten, postoperativen Infekts.

	Anzahl	Anteil an allen Fällen (n=119) in % (95 %-KI)
Wundheilungsstörung	36	30,3 (22,5-38,9)
Eingeschr. Beweglichkeit	10	8,4 (4,4-14,4)
Thrombose	4	3,4 (1,1-7,8)
Infektion	11	9,2 (5,0-15,4)
Serom	10	8,4 (4,4-14,4)
Fraktur	2	1,7 (0,4-5,3)
Amputation	1	0,8 (0,1-3,9)

Tabelle 5: Verteilung der Komplikationen im Gesamtkollektiv

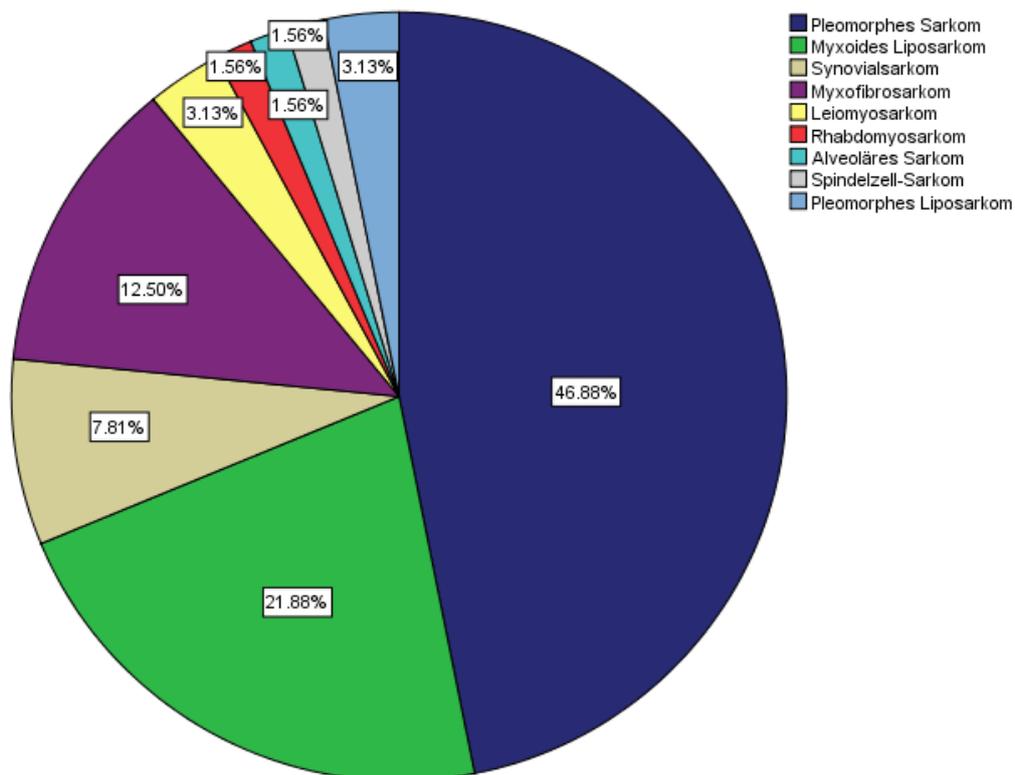
3.2 Deskriptive Statistik der beiden Bestrahlungsgruppen

Im Folgenden werden die beiden zu untersuchenden Gruppen hinsichtlich der Verteilung von Risikofaktoren und demografischer Ungleichheiten untersucht, um eine Aussage zur Vergleichbarkeit der Gruppen treffen zu können.

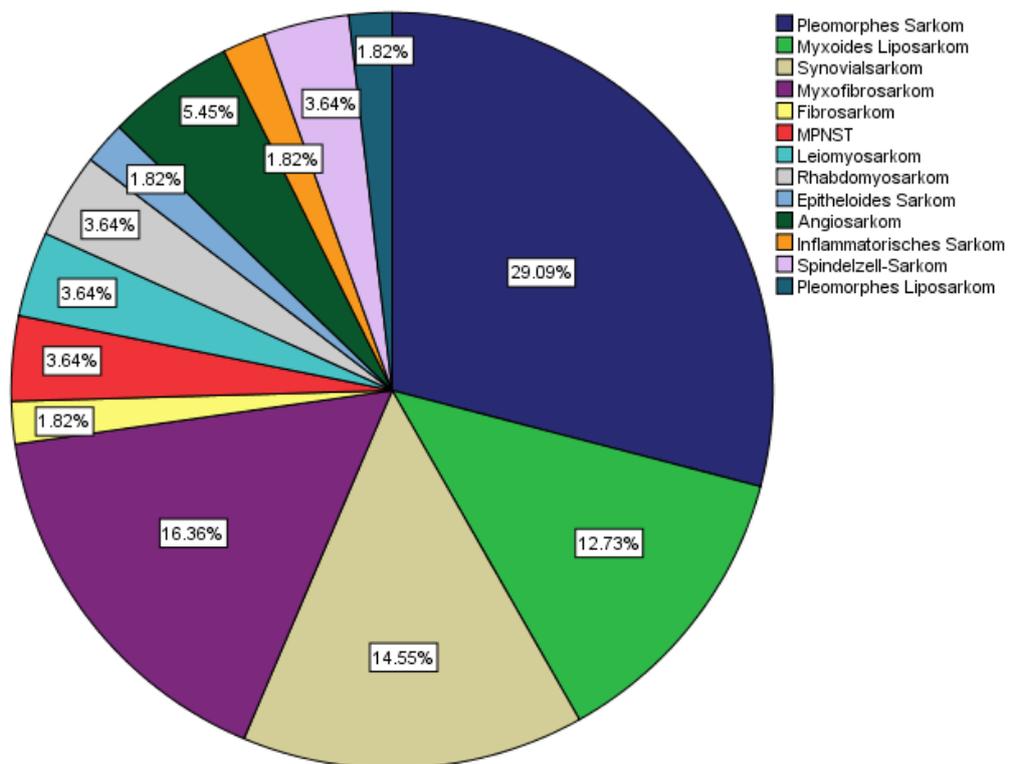
Präoperativ wurden 30 Frauen (46,9 %) und 34 Männer (53,1 %) bestrahlt, postoperativ waren es 30 Frauen (54,5 %) und 25 Männer (45,5 %). Der Altersmedian liegt in der neoadjuvanten Gruppe bei 57,0 Jahren (21-89), in der adjuvanten Gruppe bei 61,0 Jahren (18-89). Das mittlere Follow-up beträgt neoadjuvant 3,94 Jahre (0,55-9,86) bzw. adjuvant 4,95 Jahre (0,28-16,19).

Die mittlere Dosis der neoadjuvanten Strahlentherapie beträgt 49,9 Gy (40,0-52,0 Gy), in der adjuvanten Gruppe wurde im Mittel mit 61,2 Gy (55,0-66,6 Gy) bestrahlt. In jeweils einem Fall wurde die Radiotherapie auf Grund von Komplikationen bzw. akutem Tumorprogress frühzeitig abgebrochen. Die Zeit zwischen Erstvorstellung und OP liegt in der neoadjuvanten Gruppe im Mittel bei 14,9 Wochen, in der adjuvanten bei 4,3 Wochen.

Des Weiteren sollen die histologischen Subtypen nochmals nach dem Bestrahlungszeitpunkt getrennt dargestellt werden, da auch diese einen Einfluss auf das Überleben darstellen können. In beiden Gruppen bilden die vier allgemein häufigsten Entitäten weiterhin den größten Anteil. In der neoadjuvanten Gruppe machen diese insgesamt 89,1 % aus. Adjuvant stellen die vier Entitäten einen Anteil von 72,7 % dar. Die genaue Unterteilung ist in den Grafiken 5 und 6 dargestellt.



Grafik 5: Verteilung der histologischen Subtypen der neoadjuvanten Gruppe



Grafik 6: Verteilung der histologischen Subtypen der adjuvanten Gruppe

In beiden Gruppen stellt der Oberschenkel den häufigsten Manifestationsort dar. In der neoadjuvanten Gruppe macht dieser 70,3 % (95 %-KI 58,4-80,4) aus, gefolgt vom Unterschenkel mit 9,4 % (95 %-KI 4,0-18,3) sowie dem Ober- und Unterarm mit jeweils 6,3 % (95 %-KI 2,1-14,2).

Adjuvant entfallen 54,5 % (95 %-KI 41,4-67,2) der Tumore auf den Oberschenkel, 9,1 % (95 %-KI 3,6-18,8) traten im Bereich der Schulter auf und jeweils 7,3 % (95 %-KI 2,5-16,4) an Ober- und Unterarm.

Die Verteilung von Grading, Tumorgöße und anatomischer Tiefe lässt sich zugunsten der Übersichtlichkeit Tabelle 6 entnehmen.

R0 erreichen in beiden Gruppen mit Abstand die meisten Patienten – neoadjuvant 96,6 % (95 %-KI 90,4-99,3), adjuvant 72,7 % (95 %-KI 60,0-83,1). R1 tritt in der präoperativen Gruppe nur in einem Fall auf (1,6 %; 95 %-KI 0,2-7,1), in der postoperativ bestrahlten Gruppe sind es zehn Fälle (18,2 %; 95 %-KI 9,7-29,9). Makroskopische Tumorresiduen (R2) gibt es nicht. Insgesamt war in 6 Fällen kein Resektionsstatus erhebbbar. Grund hierfür waren unter anderem fragmentierte oder nicht adäquat markierte Präparate.

	Neoadjuvant (n)	in %	Adjuvant (n)	in %	Gesamt (n)
Altersmedian (in Jahren)	57,0		60,7		58,0
Geschlecht					
- Männer	34	53,1	25	45,5	59
- Frauen	30	46,9	30	54,5	60
Mittleres Follow-Up in Jahren (Spannbreite)	3,94 (0,55-9,86)		4,95 (0,28-16,19)		4,41 (0,28-16,19)
Mittlere Strahlendosis in Gy (Spannbreite)	49,9 (40,0-52,0)		61,2 (55,0-66,6)		
Überlebt	43	67,2	40	72,7	83
Verstorben	21	32,8	15	27,3	36
Keine Metastasen	31	48,4	34	61,8	65
Metastasen	33	51,6	21	38,2	54
Keine Lokalrezidive	60	93,7	45	81,8	105
Lokalrezidive	4	6,3	10	18,2	14
Subtyp					
- pleomorph. Sarkom	30	46,9	16	29,1	46
- myxoides Liposarkom	14	21,9	7	12,7	21
- Synovialsarkom	5	7,8	8	14,5	13
- Myxofibrosarkom	8	12,5	9	16,4	17
- Leiomyosarkom	2	3,1	2	3,6	4
- Angiosarkom	0	0	3	5,5	3
- Andere Sarkome	5	7,8	10	18,2	15
Lokalisation					
- Oberschenkel	45	70,3	30	54,5	75
- Unterschenkel	6	9,4	3	5,5	9
- Oberarm	4	6,3	4	7,3	8
- Unterarm	4	6,3	4	7,3	8
- Schulter	0	0,0	5	9,1	5
- Sonstige	5	8,0	9	16,2	14
Grading					
- G1	6	9,4	3	5,5	9
- G2	23	35,9	18	32,7	41
- G3	34	53,1	34	61,8	68
- Gx	1	1,6	0	0	1
Anatomische Tiefe					
- Epifaszial	5	7,8	13	23,6	18
- Subfaszial	59	92,2	42	76,4	101
Tumorgröße					
- ≤5cm	8	12,7	9	16,4	17
- >5cm	55	87,3	44	80,0	99
- 5-10cm	27	42,9	22	40,0	49
- 10-15cm	24	38,1	13	23,6	37
- ≥15cm	4	6,3	9	16,4	13
- fehlend	1	1,6	2	3,6	3
Resektionsstatus					
- R0 (mikr. tumorfrei)	62	96,8	40	72,7	102
- R1 (mikr. Residuen)	1	1,6	10	18,2	11
- R2	0	0,0	0	0,0	0
- Rx (nicht bestimmbar)	1	1,6	5	9,1	6

Tabelle 6: Demografie im Gesamtkollektiv (neoadj./ adj.)

Im absoluten Überleben der beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede, neoadjuvant liegt die Überlebensrate bei 67,2 % (95 %-KI 55,1-77,7), adjuvant bei 72,7 % (95 %-KI 16,9-40,0; $p=0,512$).

Metastasen treten in beiden Gruppen vielfach auf. Neoadjuvant entwickelten 51,6 % (95 %-KI 39,5-63,5) Fernmetastasen, in der adjuvanten Gruppe waren es mit 38,2 % (95 %-KI 26,2-51,4) weniger Patienten ($p=0,144$).

Lokalrezidive kommen seltener vor - viermal in der neoadjuvanten Gruppe (6,3 %; 95 %-KI 2,1-14,2) und zehnmal in der adjuvanten Gruppe (18,2 %; 95 %-KI 9,7-29,9; $p=0,044$).

Postoperative Komplikationen fanden sich in der neoadjuvanten Gruppe in 27 Fällen (42,2 %; 95 %-KI 30,7-54,4) und in 21 Fällen (38,2 %; 95 %-KI 26,2-51,4) in der adjuvanten Gruppe ($p=0,657$).

Wundheilungsstörungen waren mit 21 (32,8 %; neoadjuvant) bzw. 15 (27,3 %; adjuvant) Fällen vertreten ($p=0,512$).

Es traten bei einigen Patienten unterschiedliche Komplikationen auf.

	Neoadj.	Neoadjuvant (% von n=64) (95 %-KI)	Adj.	Adjuvant (% von n=55) (95 %-KI)	p-Werte
WHS	21	32.8 (22.3-44.9)	15	27.3 (16.9-40.0)	0.512
Eingeschr. Beweglichkeit	6	9.4 (4.0-18.3)	4	7.3 (2.5-16.4)	0.680
Thrombose	3	4.7 (1.3-12.0)	1	1.8 (0.2-8.2)	0.387
Infektion	6	9.4 (4.0-18.3)	5	9.1 (3.6-18.8)	0.957
Serom	5	7.8 (3.0-16.3)	5	9.1 (3.6-18.8)	0.802
Fraktur	1	1.6 (0.2-7.1)	1	1.8 (0.2-8.2)	0.914
Amputation	1	1.6 (0.2-7.1)	0	0.0	0.352

Tabelle 7: Komplikationen neoadjuvant vs. adjuvant

Die folgende Tabelle beschreibt die Verteilung der eingangs erwähnten Untergruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up. Für das mittlere Follow-Up werden jedoch alle Werte mit und ohne Ereignis eingerechnet, sodass dieses entsprechend unterhalb von 5 Jahren liegt.

	Neoadjuvant (n)	in %	Adjuvant (n)	in %	Gesamt (n)
Altersmedian (in Jahren)	57,5		61,0		58,0
Geschlecht					
- Männer	22	55,0	18	52,9	40
- Frauen	18	45,0	16	47,1	34
Mittleres Follow-Up in Jahren (Spannbreite)	4,3 (0,55-9,86)		6,5 (0,56-16,19)		5,3 (0,55-16,19)
Mittlere Strahlendosis in Gy (Spannbreite)	50,0 (50,0)		61,5 (50,0-66,0)		
Überlebt	19	47,5	19	55,9	38
Verstorben	21	52,5	15	44,1	36
Keine Metastasen	15	37,5	17	50,0	32
Metastasen	25	62,5	17	50,0	42
Keine Lokalrezidive	37	92,5	26	76,5	63
Lokalrezidive	3	7,5	8	23,5	11
Subtyp					
- pleomorph. Sarkom	20	50,0	9	26,5	29
- myxoides Liposarkom	6	15,0	6	17,6	12
- Synovialsarkom	3	7,5	6	17,6	9
- Myxofibrosarkom	6	15,0	3	8,8	9
- Leiomyosarkom	1	2,5	0	0,0	1
- Angiosarkom	0	0	3	8,8	3
- Andere Sarkome	4	10,0	7	20,6	11
Lokalisation					
- Oberschenkel	29	72,5	17	50,0	46
- Unterschenkel	3	7,5	2	5,9	5
- Oberarm	3	7,5	3	8,8	6
- Unterarm	3	7,5	1	2,9	4
- Schulter	1	2,5	4	11,8	5
- Sonstige	1	2,5	7	20,6	8
Grading					
- G1	0	0,0	3	8,8	3
- G2	16	40,0	11	32,4	27
- G3	24	60,0	20	58,8	44
- Gx	0	0,0	0	0	0
Anatomische Tiefe					
- Epifaszial	1	2,5	6	17,6	7
- Subfaszial	39	97,5	28	82,4	67
Tumorgröße					
- ≤5 cm	4	10,0	4	11,8	8
- >5 cm	36	90,0	29	85,3	65
- 5-10 cm	16	40,0	13	38,2	29
- 10-15 cm	17	42,5	9	26,5	26
- ≥15 cm	3	7,5	7	20,6	10
- fehlend	0	0,0	1	2,9	1
Resektionsstatus					
- R0 (mikr. tumorfrei)	39	97,5	24	70,6	63
- R1 (mikr. Residuen)	1	2,5	6	17,6	7
- R2	0	0,0	0	0,0	0
- Rx (nicht bestimmbar)	0	0,0	4	11,8	4

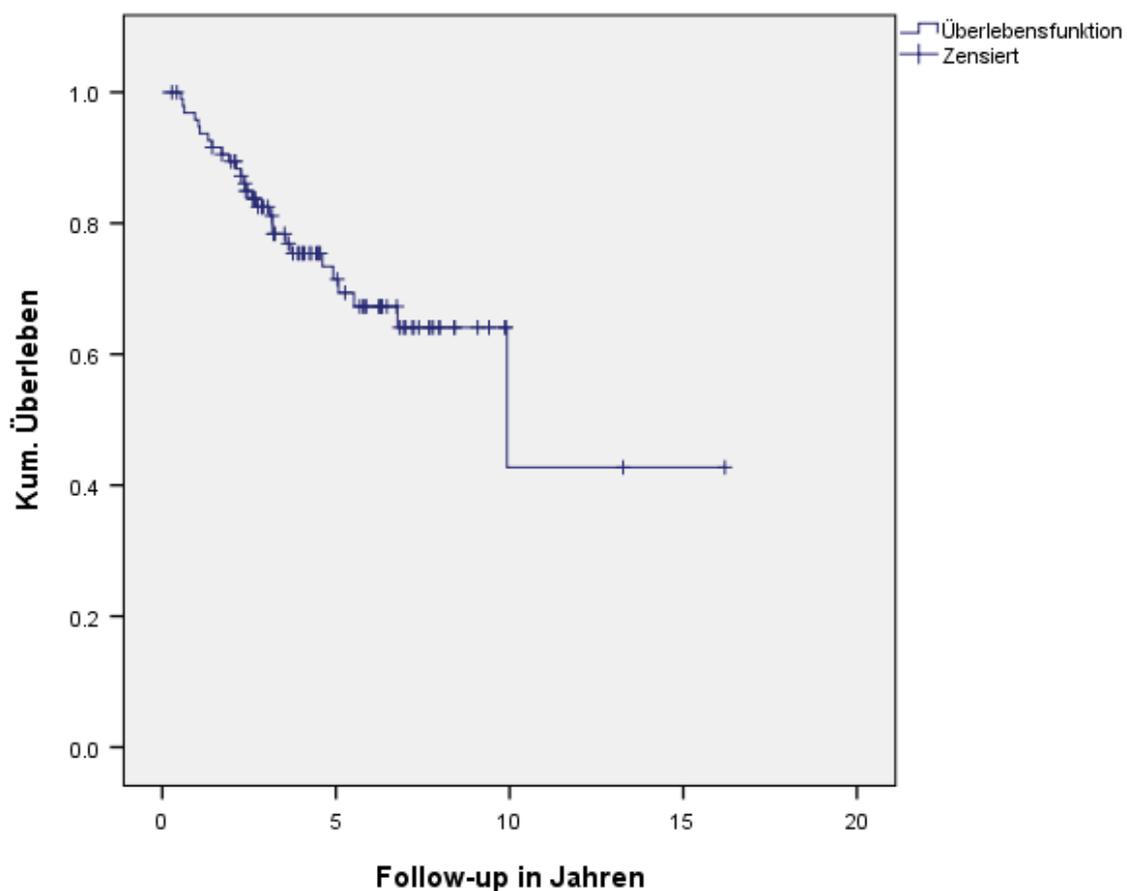
Tabelle 8: Parameter der 5 Jahre-Follow-Up-Gruppe (Überleben)

3.3 Überlebens-, Metastasierungs- und Lokalrezidiv-Raten mittels Kaplan-Meier-Analysen

3.3.1 Einfluss der prognostischen Faktoren auf das Überleben

Es soll mit den demografischen Faktoren und bekannten Risikofaktoren begonnen werden. Im Anschluss folgt der Vergleich der beiden Bestrahlungsmodalitäten.

Über das gesamte Kollektiv betrachtet liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 68,9 % (95 %-KI 59,3-78,5). Nach dem ersten Jahr liegt die Rate noch bei 94,9 % (95 %-KI 91,0-98,8), nach zehn Jahren bei 45,3 % (95 %-KI 18,3-72,4). Für die Gruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-up liegen die 1-, 5- und 10-Jahre-Überlebensraten bei 91,9 % (95 %-KI 85,6-98,2), 58,1 % (95 %-KI 46,9-69,3) und 38,2 % (95 %-KI 14,9-61,5) (Muehlhofer et al. 2021).

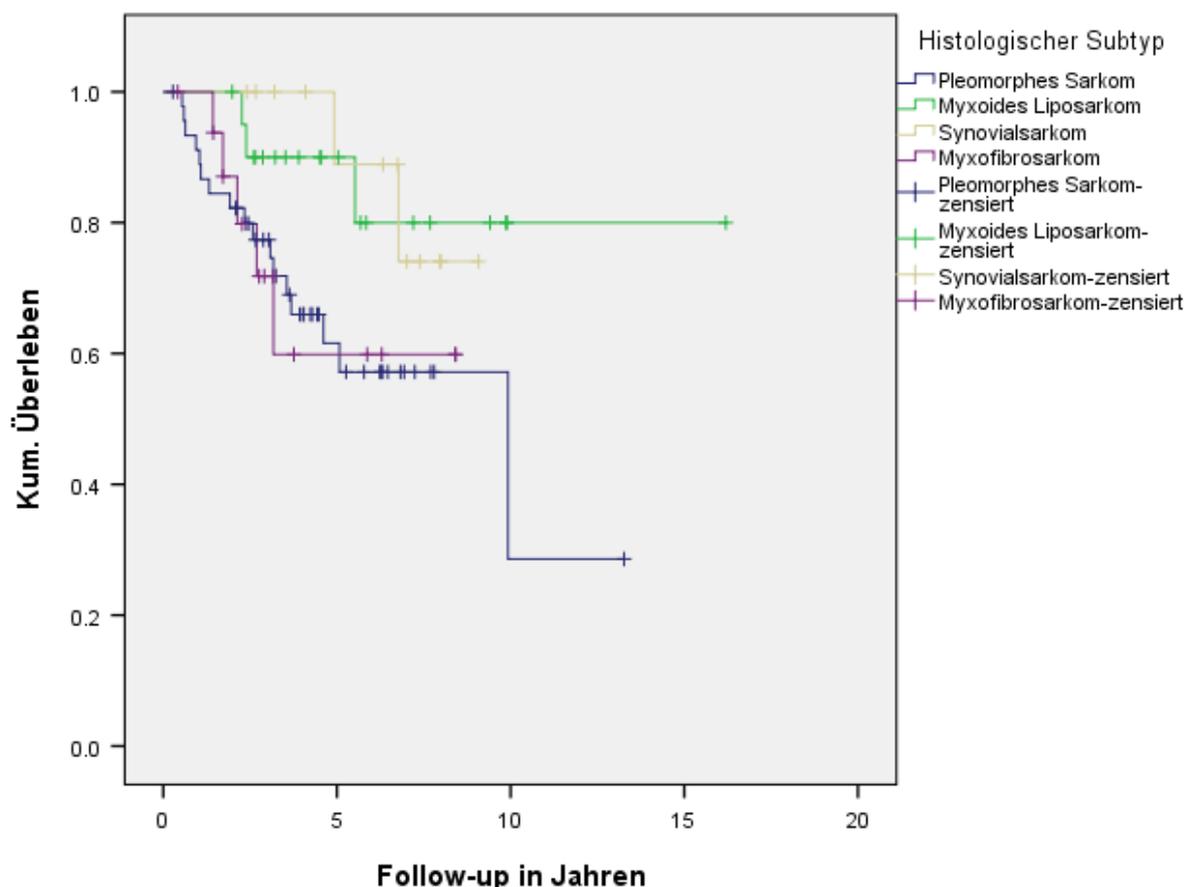


Grafik 7: Gesamtüberleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Frauen liegt bei 67,8 % (95 %-KI 53,9-81,7), die der Männer bei 70,1 % (95 %-KI 57,0-83,2; $p=0,829$).

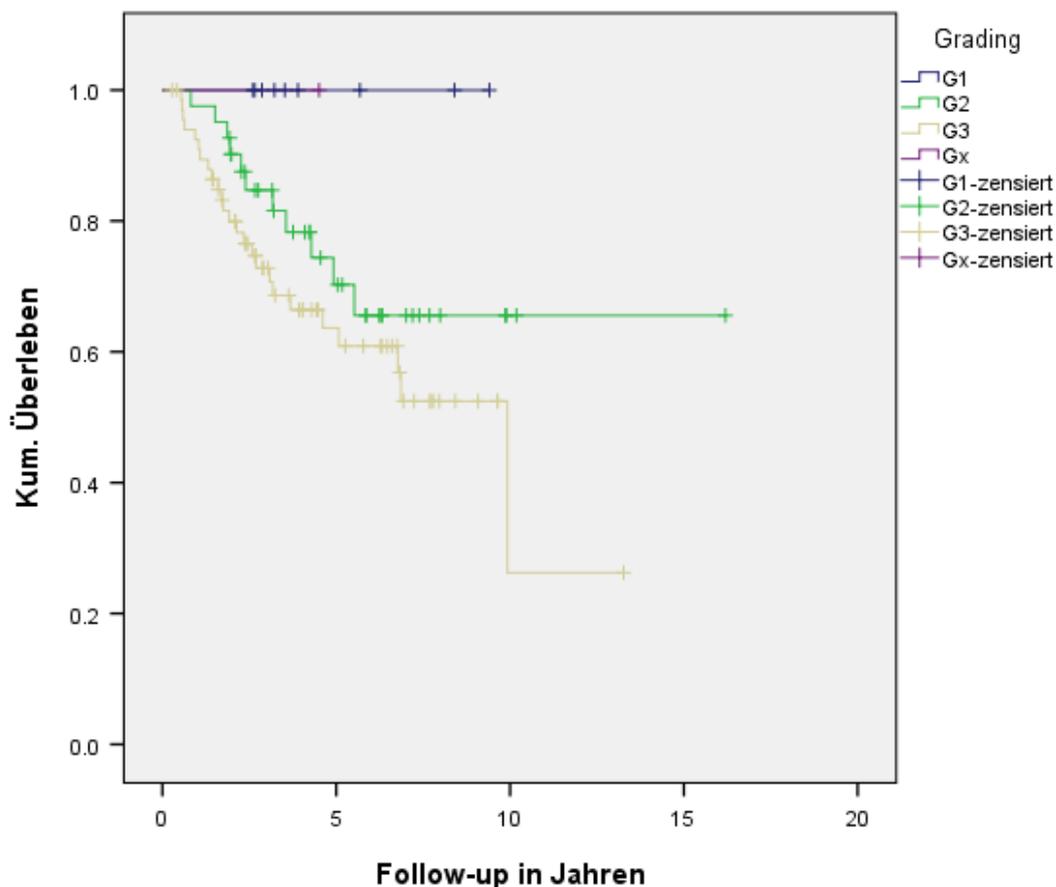
Die 5-Jahres-Überlebensraten der 4 häufigsten histologischen Subtypen sind in Grafik 8 dargestellt. Für die pleomorphen Sarkome beträgt diese 61,6 % (95 %-KI 45,5-77,7), für Myxofibrosarkome 59,8 % (95 %-KI 30,6-89,0). Für das Synovialsarkom ergibt die Überlebensanalyse eine höhere Rate von 88,9 % (95 %-KI 68,3-100,0). Ähnlich für das myxoide Liposarkom – hier überlebten 90,0 % (95 %-KI 76,9-100,0) die ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung. Knapp nicht signifikant ist der Unterschied zwischen pleomorphem Sarkom und dem myxoidem Liposarkom ($p=0,055$) sowie zum Synovialsarkom ($p=0,092$). Zwischen Myxofibrosarkom und myxoidem Liposarkome liegt der p -Wert bei 0,118 (Muehlhofer et al. 2021).

Für die Ermittlung der Hazard Ratio zwischen den Entitäten wird das myxoide Liposarkom als Referenz festgelegt. Somit beträgt die Hazard Ratio für pleomorphe Sarkome 3,2 (95 %-KI 0,9-11,0; $p=0,063$), für Synovialsarkome 0,9 (95 %-KI 0,1-5,8; $p=0,967$) und 3,2 für Myxofibrosarkome (95 %-KI 0,7-13,4; $p=0,116$). Dies ändert sich auch in der 5-Jahres-Follow-Up-Gruppe nicht.



Grafik 8: Überleben nach histologischem Subtyp

Im Anschluss wird der Einfluss des Gradings auf das Überleben untersucht. Während in der G1-Gruppe die 5-Jahres-Überlebensrate bei 100 % liegt, sinkt sie über die G2-Tumore (70,3 %; 95 %-KI 54,2-86,4) bis zu den G3-Tumoren auf nur noch 63,7 % (95 %-KI 50,8-76,6) ab. Einen annähernd signifikanten Unterschied stellt nur der Vergleich von G1 und G3 dar ($p=0,051$). Der sichtbare Unterschied zwischen G1 und G2 fällt nicht signifikant aus ($p=0,124$). Eine plausible Hazard Ratio lässt sich in diesem Fall nicht berechnen, da in der G1-Gruppe als Vergleich keine Ereignisse auftraten (Muehlhofer et al. 2021).

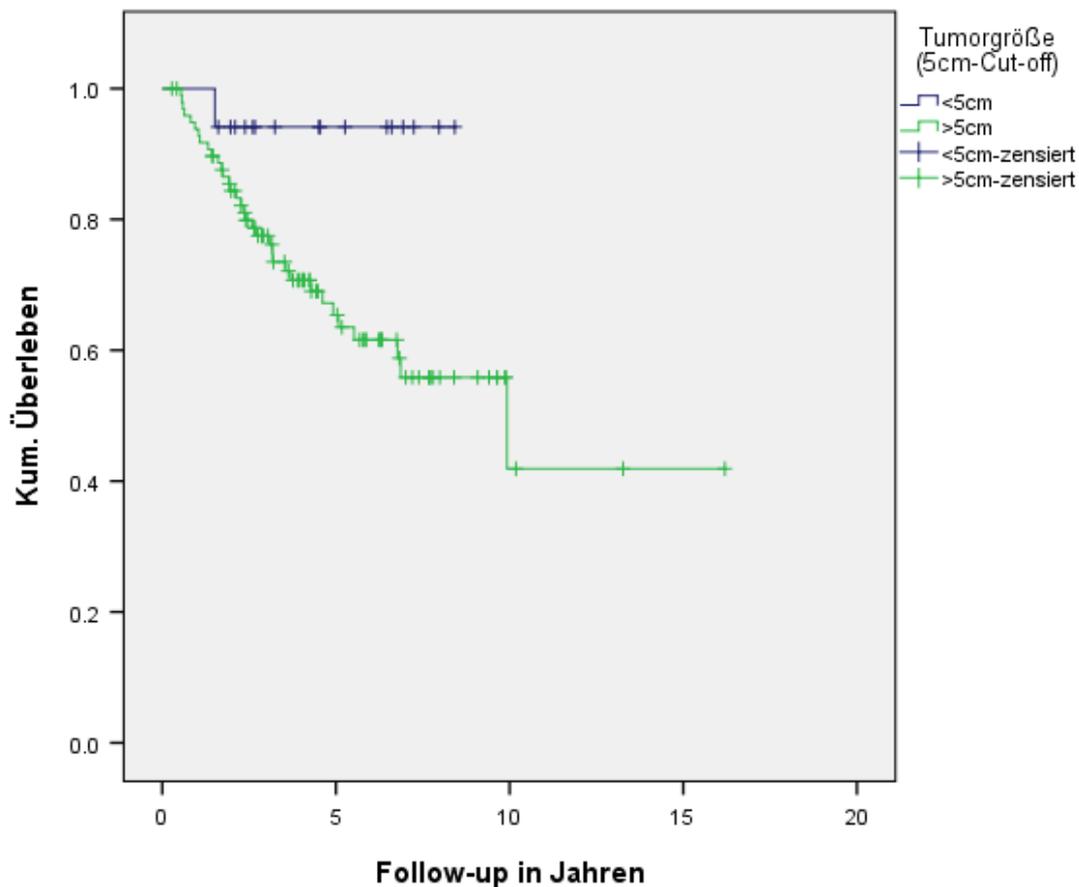


Grafik 9: Überleben nach Grading

Auf Grund geringerer Fallzahlen in der G1-Gruppe ($n=2$) fallen die Unterschiede mit mindestens 5 Jahren Follow-Up nicht signifikant aus. Die Differenz zwischen G2 und G3 im 5-Jahres-Überleben wächst leicht (G2: 63,0 % vs. G3: 52,3 % $p=0,159$).

Die Größe des Tumors, also der maximale Durchmesser, wird von Zagars et al. als signifikanter prognostischer Faktor beschrieben, wenn man den Cut-Off bei 5 cm setzt (Zagars et al. 2003b). So wird die 5-Jahres-Überlebensrate mit eben diesem Cut-Off und dem neuen AJCC-System analysiert.

Die Ergebnisse für die vorliegende Gruppe ergeben eine signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate für Tumore, die kleiner als 5 cm sind (94,1 %; 95 %-KI 83,0-100,0), gegenüber solchen Raumforderungen, die die 5 cm-Marke überschreiten (65,4 %; 95 %-KI 54,8-76,0); ($p=0,044$). Die Hazard Ratio für Sarkome >5 cm beträgt 6,0 (95 %-KI 0,8-44,0; $p=0,077$). Die Unterschiede in der 5-Jahres-Follow-Up-Gruppe sind ähnlich deutlich, aber auf Grund geringer Fallzahlen nicht signifikant ($p=0,078$).



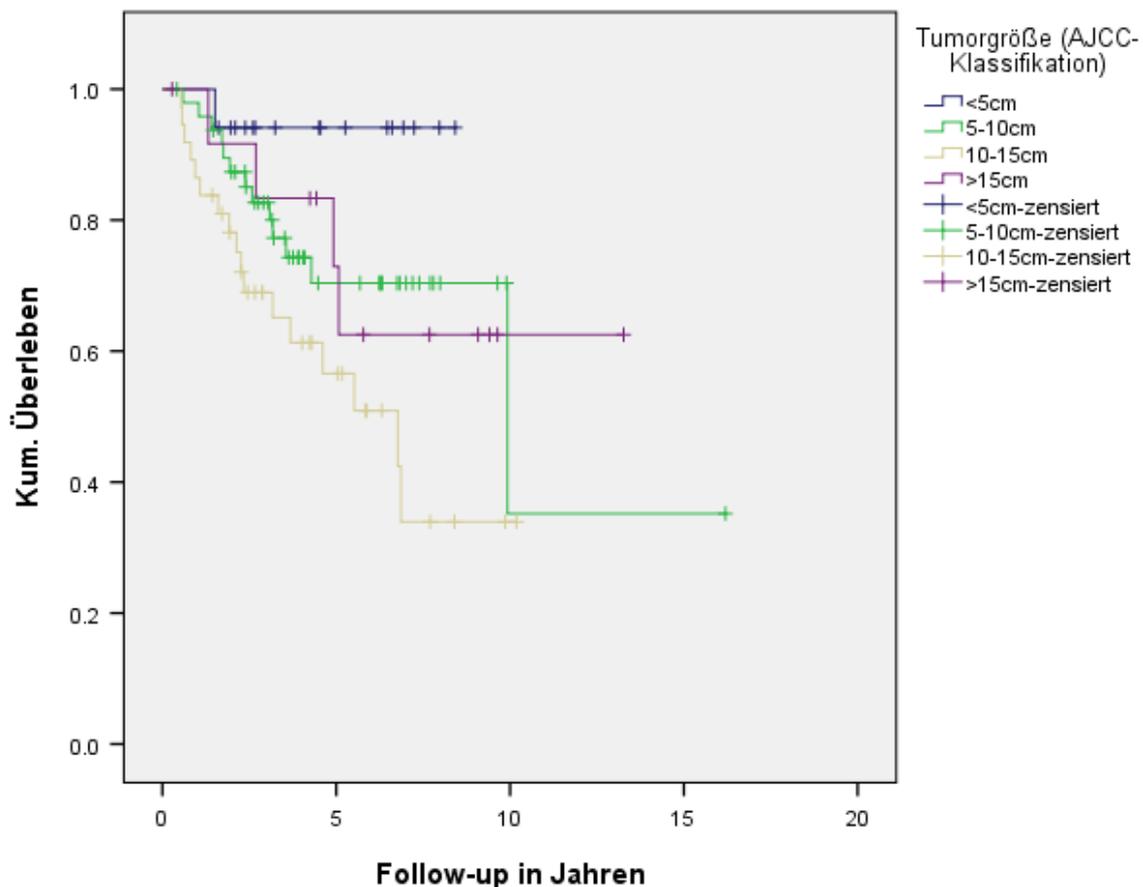
Grafik 10: Überleben nach Tumorgröße (5cm-Cut-off)

Für das neue AJCC-System lässt sich die Verteilung Tabelle 9 entnehmen. Eindeutig signifikant fällt nur der Unterschied zwischen „≤ 5cm“ und „10-15 cm“ aus (p=0,008). Es lässt sich jedoch ebenfalls eine Differenz zwischen „5-10 cm“ und „10-15 cm“ erkennen, welche annähernd signifikant ausfällt (70,4 % vs. 56,6 %; p=0,052). Für die Hazard Ratio werden die Sarkome „<5 cm“ als Referenz festgelegt. Für „5-10 cm“ betrug die HR 4,5 (95 %-KI 0,6-34,7; p=0,145), bei „10-15cm“ 9,1 (95 %-KI 1,2-68,5; p=0,032) und für „>15 cm“ 4,3 (95 %-KI 0,5-39,0; p=0,190) (Muehlhofer et al. 2021).

In der 5-Jahres-Follow-Up waren die Unterschiede im Überleben vergleichbar.

Tumorgröße (in cm)	5-Jahres-Überlebensrate (95 %-KI)	Hazard Ratio (95 %-KI)
≤ 5	94,1 % (83,0-100,0)	Referenz
5-10	70,4 % (55,7-85,1)	4,5 (0,6-34,7); p=0,145
10-15	56,6 % (38,6-74,6)	9,1 (1,2-68,5); p=0,032
> 15	72,9 % (46,4-99,4)	4,3 (0,5-39,0); p=0,190

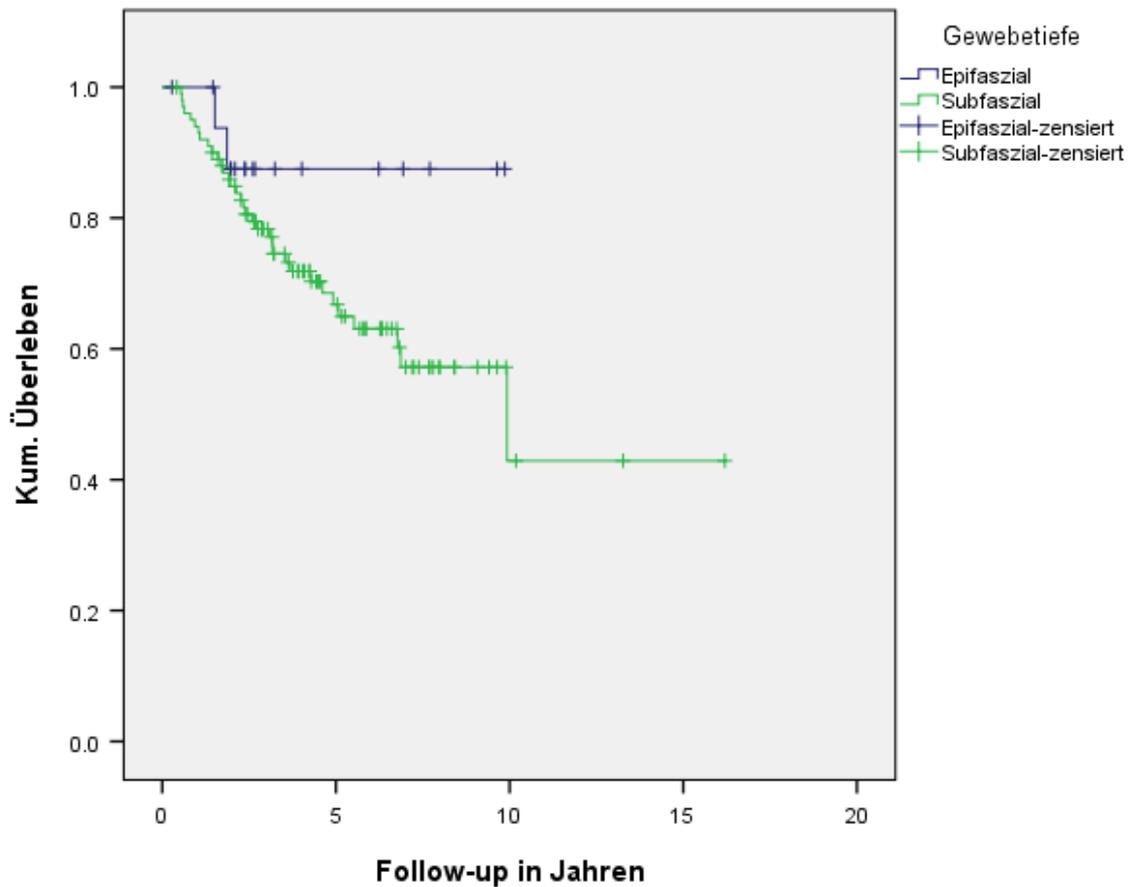
Tabelle 9: Überlebensrate nach Tumorgröße (AJCC-Klassifikation)



Grafik 11: Überleben nach Tumorgröße (AJCC-Klassifikation)

Anschließend wird untersucht, ob die Tiefe, also die epi- oder subfasziale Lage des Tumors, eine Rolle spielt. Im vorliegenden Kollektiv lässt sich kein signifikanter Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen epifaszialer (87,5 %; 95 %-KI 71,2-100,0) und subfaszialer Lage (66,8 %; 95 %-KI 56,6-77,0) erkennen ($p=0,190$), wobei der Kurvenverlauf einen Einfluss vermuten lässt. Die Hazard Ratio beträgt 2,5 (95 %-KI 0,6-10,5; $p=0,206$).

Die Analyse der 5-Jahres-Follow-Up-Gruppe erbringt vergleichbare Ergebnisse ohne signifikante Unterschiede.

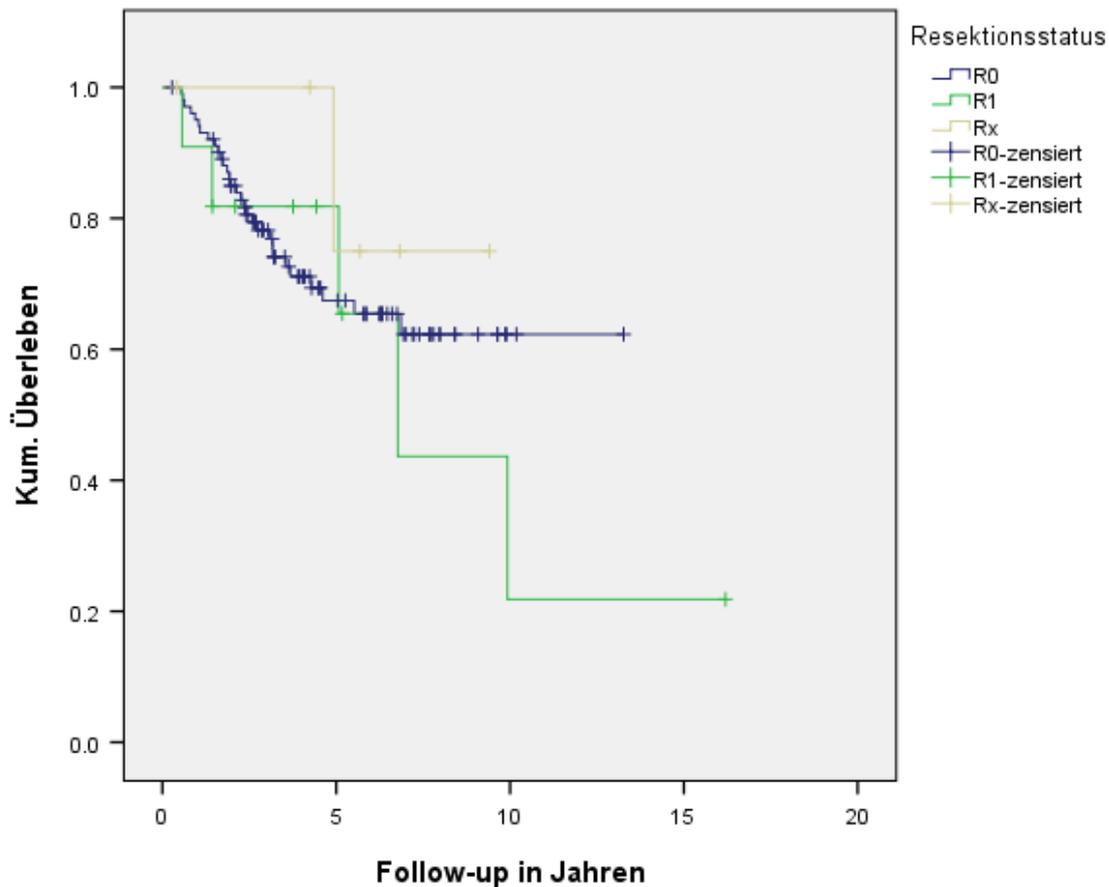


Grafik 12: Überleben nach Gewebetiefe

Ebenfalls betrachtet wird ein möglicher Einfluss des Resektionsstatus auf das Überleben.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für die R0-resezierten Patienten 67,5 % (95 %-KI 57,1-77,9), die der R1-Patienten 81,8 % (95 %-KI 59,1-100,0; $p=0,510$). Von den Rx-Patienten überlebten nach 5 Jahren 75,0 % (95 %-KI 32,4-100,0). Die Hazard Ratio von R1 zu R0 beträgt 1,4 (95 %-KI 0,5-3,6; $p=0,521$) (Muehlhofer et al. 2021).

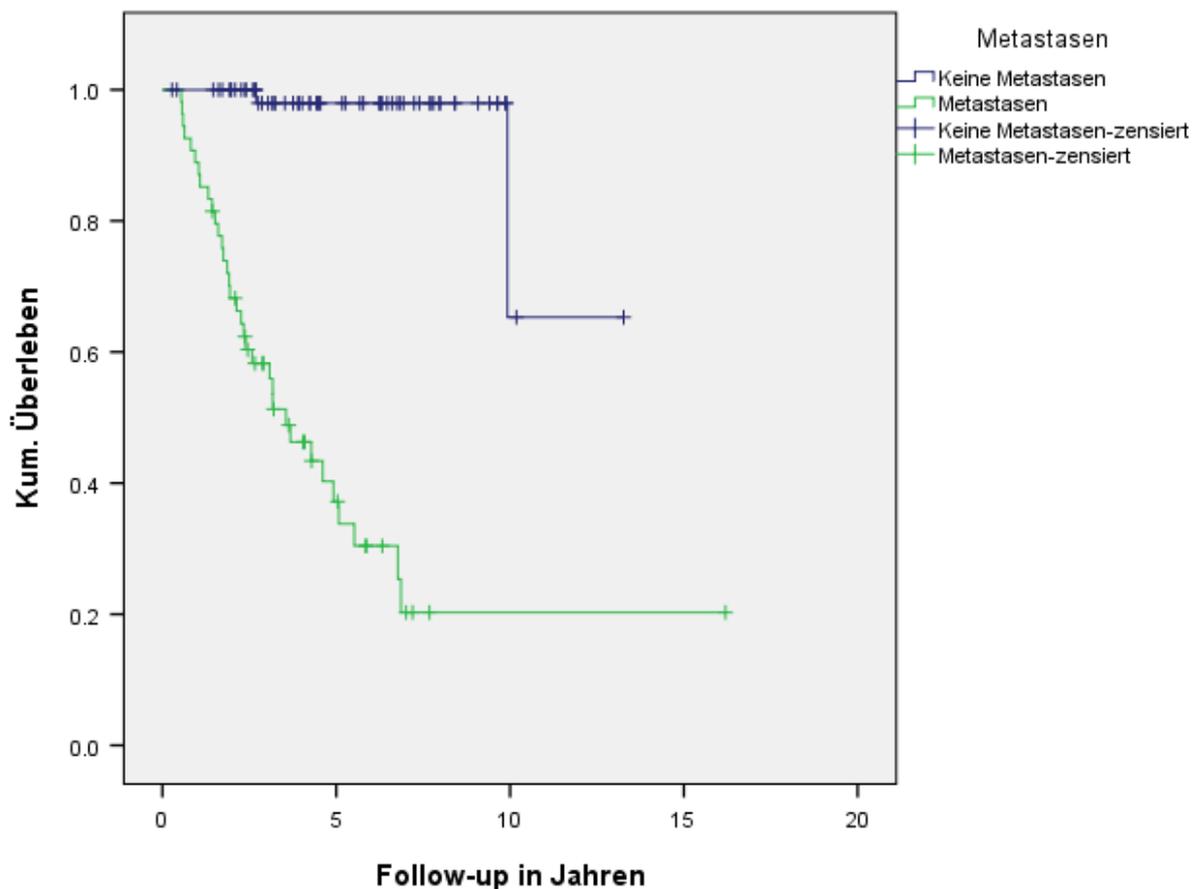
Auch in der 5-Jahres-Follow-Up-Gruppe zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.



Grafik 13: Überleben nach Resektionsstatus

Das Auftreten von Metastasen bedeutet den Übergang von einer lokal begrenzten Erkrankung hin zu einem systemischen Progress, der mit einer massiven Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht (Billingsley et al. 1999). Bei den vorliegenden Daten ergibt die Überlebenszeitanalyse, dass Patienten, bei denen im Lauf der Erkrankung Metastasen auftraten, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37,2 % (95 %-KI 22,5-51,9) haben, verglichen mit 98,0 % (95 %-KI 94,1-100,0) bei Metastasen-freien Patienten ($p < 0,001$). Die Hazard Ratio bei vorliegenden Metastasen beträgt 31,0 (95 %-KI 7,4-129,4; $p < 0,001$) (Muehlhofer et al. 2021).

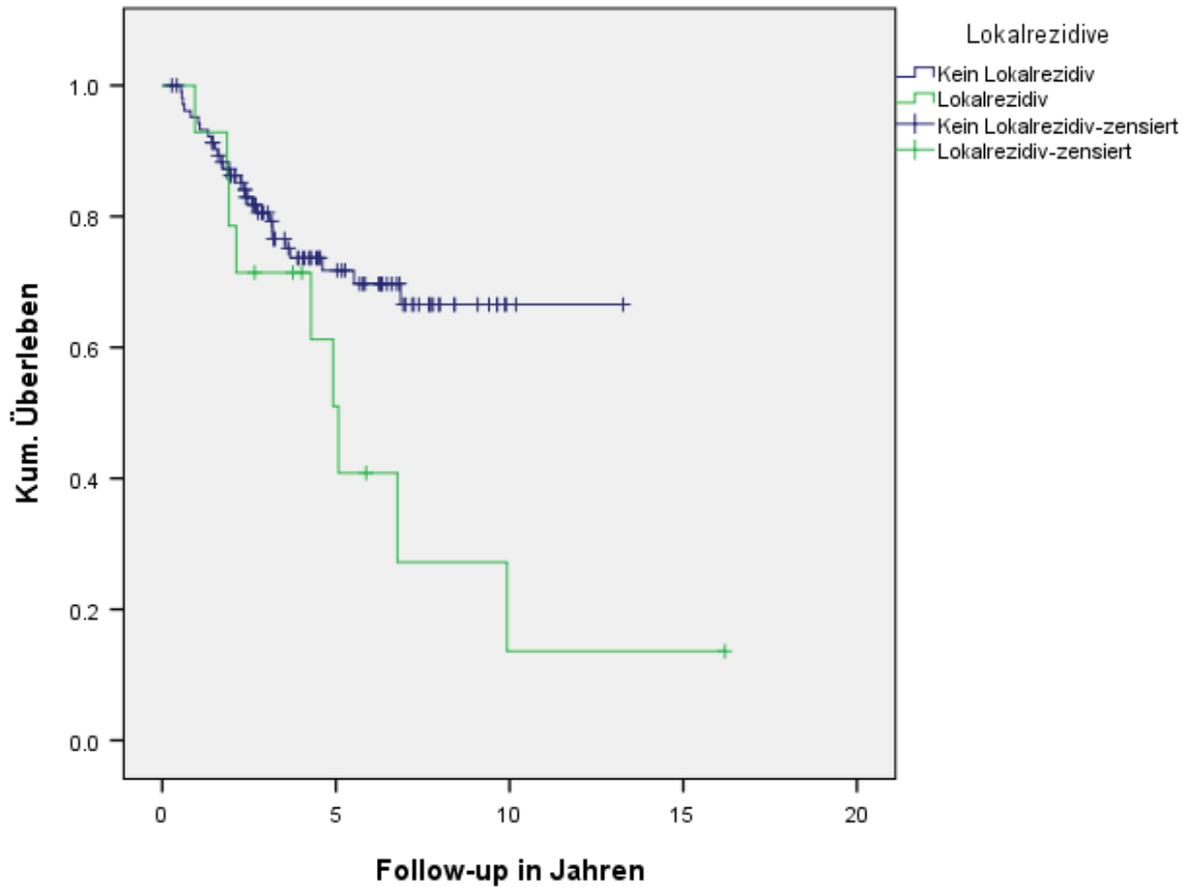
Dies trifft in noch deutlicherem Ausmaß in der Gruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up zu. Hier überlebten 97,0 % (95 %-KI 91,1-100,0) der Metastasen-freien Patienten, jedoch nur 26,8 % (95 %-KI 13,3-40,3) der Patienten mit systemischem Progress ($p < 0,001$). Die HR beträgt hier 28,1 (95 %-KI 6,7-117,8; $p < 0,001$).



Grafik 14: Überleben nach Metastasierung

Lokalrezidive traten insgesamt in 14 Fällen auf. Für die Patienten mit Lokalrezidiv ergibt die Analyse eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 51,0 % (95 %-KI 21,8-80,2), verglichen mit 71,8 % (95 %-KI 62-81,6) für die Rezidiv-freien Patienten ($p=0,036$). Die Hazard Ratio beträgt 2,2 (95 %-KI 1,0-4,8; $p=0,041$) (Muehlhofer et al. 2021).

Bei mindestens 5 Jahren Follow-Up fällt der Unterschied nicht mehr signifikant aus ($HR=1,9$; $p=0,101$).

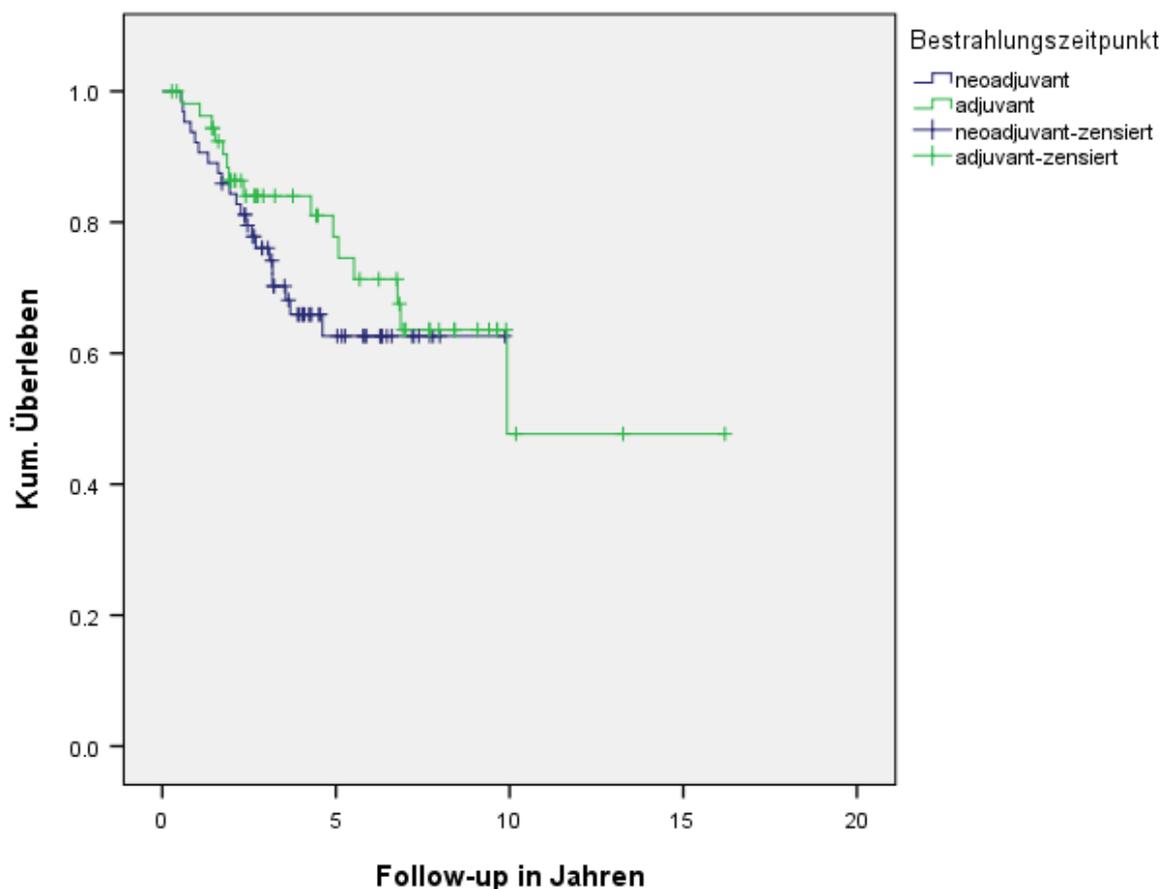


Grafik 15: Überleben nach Lokalrezidiven

3.3.2 Vergleich von neoadjuvanter und adjuvanter Bestrahlung (Überlebensraten)

Nachfolgend soll der Einfluss der beiden Bestrahlungszeitpunkte auf das Gesamtüberleben analysiert werden. Zentrale Größe ist das 5-Jahres-Überleben. Zu Beginn wird das Überleben der beiden Bestrahlungsgruppen verglichen. Anschließend wird weiter nach Risiko- und Einflussfaktoren unterteilt, um mögliche Einflüsse herausarbeiten zu können.

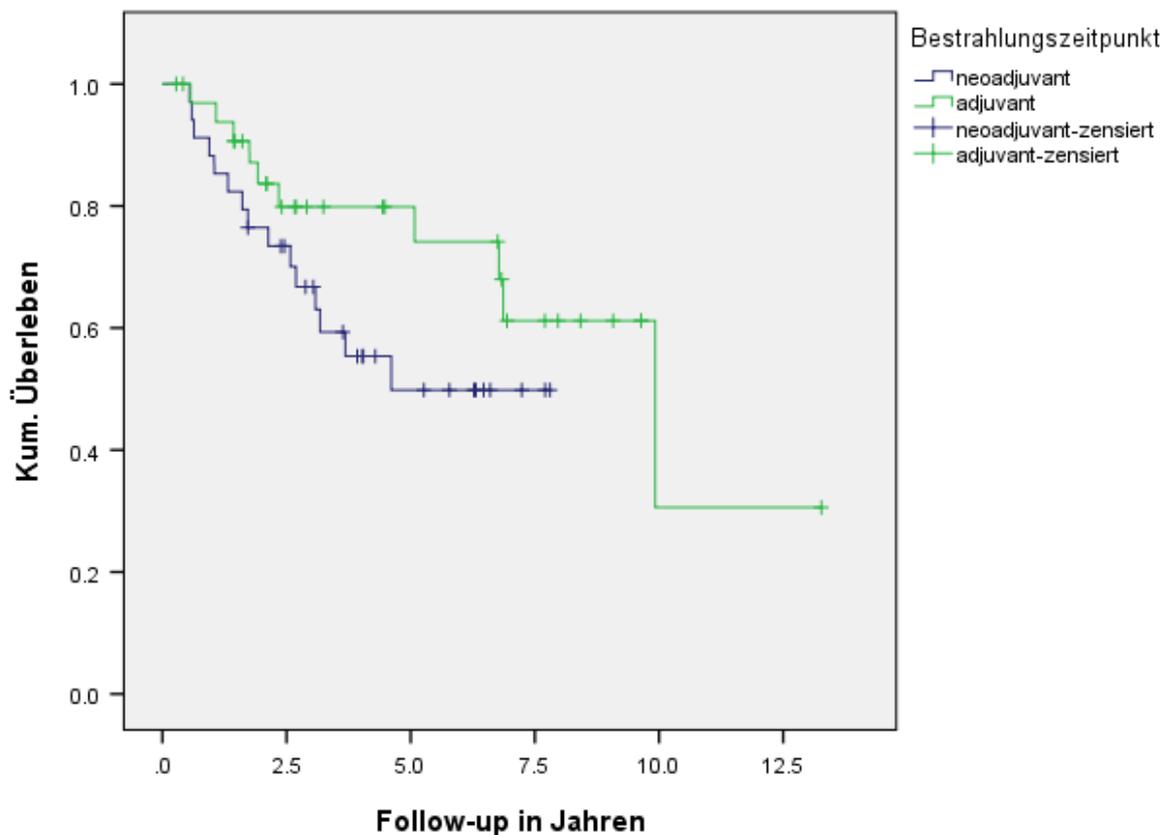
Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten für neoadjuvant bestrahlte Patienten bei 62,6 % (95 %-KI 49,3-76,0), die der adjuvant bestrahlten bei 77,8 % (95 %-KI 65,3-90,3; $p=0,328$). Die 1- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten liegen neoadjuvant bei 92,2 % (95 %-KI 85,5-98,9) und 62,6 % (49,3-76,0) bzw. adjuvant bei 98,1 % (95 %-KI 94,4-100,0) und 47,7 % (95 %-KI 18,1-77,3). Die Hazard Ratio für die adjuvante Bestrahlung beträgt 0,8 (95 %-KI 0,6-1,2; $p=0,330$) (Muehlhofer et al. 2021).



Grafik 16: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt

In der Untergruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up treten die Unterschiede etwas deutlicher heraus, liegen jedoch weiterhin oberhalb des Signifikanzniveaus. Neoadjuvant leben nach 5 Jahren noch 47,5 % (95 %-KI 32,0-63,0), adjuvant sind es 70,6 % (95 %-KI 55,3-85,9; $p=0,175$). Die HR beträgt weiterhin 0,8 (95 %-KI 0,5-1,1; $p=0,179$).

Nach Grading aufgeteilt hat bereits die allgemeine Überlebenszeitanalyse ergeben, dass unter den Gx- und G1-Fällen keine Patienten verstarben. Somit werden hier nur die G2- bzw. G3-Fälle genauer betrachtet. Während bei den G2-Tumoren die 5-Jahres-Überlebensraten für beide Gruppen sehr ähnlich ausfallen (neoadj.: 72,4 %; 95 %-KI 53,4-91,4 vs. adj.: 69,1 %; 95 %-KI 42,4-95,8; $p=0,821$), ist bei den G3-Tumoren ein deutlicher Unterschied erkennbar, der jedoch wiederum nicht signifikant ausfällt (neoadj.: 49,8 %; 95 %-KI 30,8-68,8 vs. adj.: 79,9 %; 95 %-KI 65,4-94,4; $p=0,131$). Innerhalb der G3-Tumore beträgt die Hazard Ratio für die adjuvante Strahlentherapie 0,7 (95 %-KI 0,5-1,1; $p=0,137$) (Muehlhofer et al. 2021).



Grafik 17: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur G3)

Betrachtet man nur die kleinere Gruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up, so fällt insbesondere für die G3-Gruppe ein weiter zunehmender Unterschied auf. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für die neoadjuvant bestrahlten Patienten bei 37,5 % (95 %-KI 18,1-56,9), adjuvant sind es 70,0 % (95 %-KI 50,0-90,0; $p=0,132$). Die HR liegt weiterhin bei 0,7 (95 %-KI 0,4-1,1; $p=0,138$).

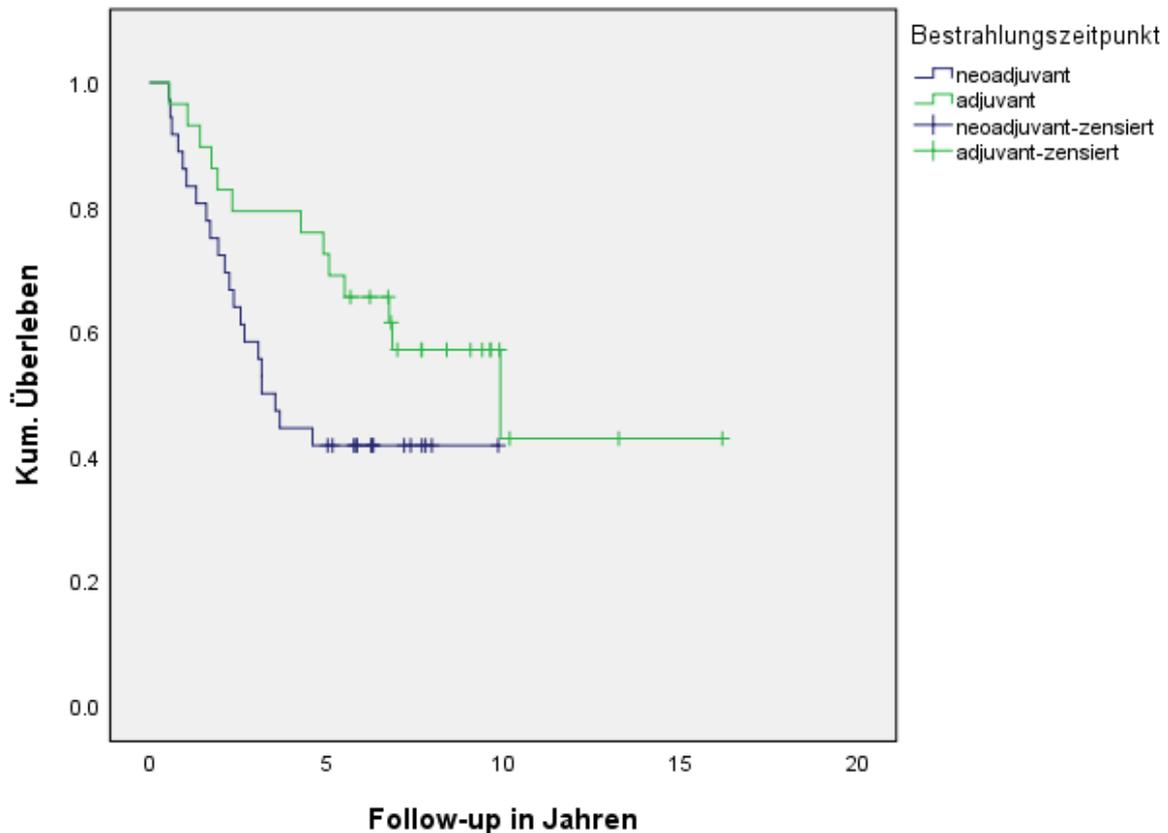
Bei den G1- und G2-Tumoren zeigen sich in der Untergruppe keine wachsenden Differenzen.

In der Analyse der Gewebetiefe lassen sich keine signifikanten Unterschiede herausarbeiten. Während in der epifaszialen Gruppe auf Grund der geringen Fallzahlen die Aussagekraft eingeschränkt ist (neoadj. 100 % vs. adj. 81,8 %; 95 %-KI 59,0-100,0; $p=0,329$), bleibt das Verhältnis der subfaszialen Tumore dem der gesamten Gruppe sehr ähnlich (neoadj. 60,4 %; 95 %-KI 46,6-74,1 vs. adj. 77,3 %; 95 %-KI 62,9-91,6; $p=0,304$). Innerhalb der subfaszialen Tumore beträgt die Hazard Ratio von adjuvanter zu neoadjuvanter Bestrahlung 0,8 (95 %-KI 0,5-1,2; $p=0,239$).

Schaut man sich die Bestrahlungszeitpunkte getrennt nach Tumorgroße an, ergeben sich für Tumore <5 cm sehr gute Überlebensraten – 100 % in der neoadjuvanten Gruppe sowie 88,9 % (95 %-KI 68,3-100,0) in der adjuvanten Gruppe ($p=0,346$).

Innerhalb der großen Tumore (>5 cm) ähnelt der Kurvenverlauf dem der allgemeinen Kurven beider Bestrahlungszeitpunkte. Die neoadjuvanten Patienten haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 56,8 % (95 %-KI 42,1-71,5), die adjuvanten Patienten 77,9 % (95 %-KI 64,0-91,8). Mit $p=0,163$ fallen diese Unterschiede jedoch nicht signifikant aus. Innerhalb der großen Tumore ist die Hazard Ratio für die adjuvante Bestrahlung 0,8 (95 %-KI 0,5-1,1; $p=0,167$).

Mit mindestens 5 Jahren Follow-Up nähern sich die Unterschiede für große Tumore dem Signifikanzniveau. Neoadjuvant liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 41,7 % (95 %-KI 25,6-57,8), adjuvant bei 72,4 % (95 %-KI 56,1-88,7; $p=0,071$). Die HR beträgt für die adjuvante Radiotherapie 0,7 (95 %-KI 0,5-1,0; $p=0,075$).



Grafik 18: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur >5cm); mind. 5 Jahre Follow-Up

Die 5-Jahres-Überlebensraten, aufgeteilt nach der neuen AJCC-Klassifikation, sind in Tabelle 10 und 11 dargestellt.

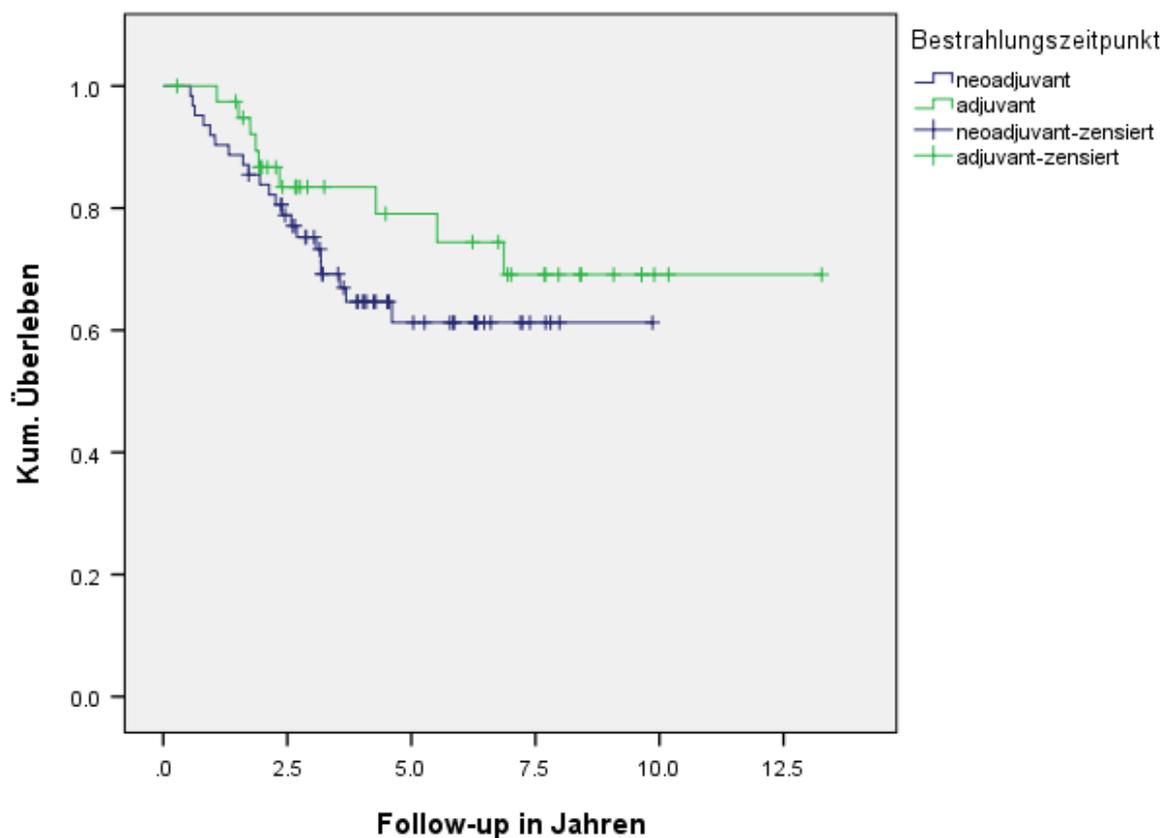
	Neoadj (% und 95 %-KI)	Adj. (% und 95 %-KI)	p-Werte
<5cm	100	88,9 (68,3-100,0)	0,346
5-10cm	63,3 (43,7-82,9)	82,7 (64,2-100,0)	0,148
10-15cm	52,1 (29,3-74,8)	65,3 (37,0-93,5)	0,795
>15cm	50,0 (1,0-99,0)	85,7 (59,8-100,0)	0,163

Tabelle 10: 5-Jahres-Überlebensraten neoadj./ adj. (AJCC-Klassifikation)

	Neoadj (% und 95%-KI)	Adj. (% und 95%-KI)	p-Werte
<5cm	100	75,0 (32,4-100,0)	0,317
5-10cm	43,8 (19,4-68,1)	76,9 (53,9-99,8)	0,078
10-15cm	41,2 (17,8-64,5)	55,6 (23,0-88,1)	0,901
>15cm	33,3 (0,0-86,6)	85,7 (59,8-100,0)	0,123

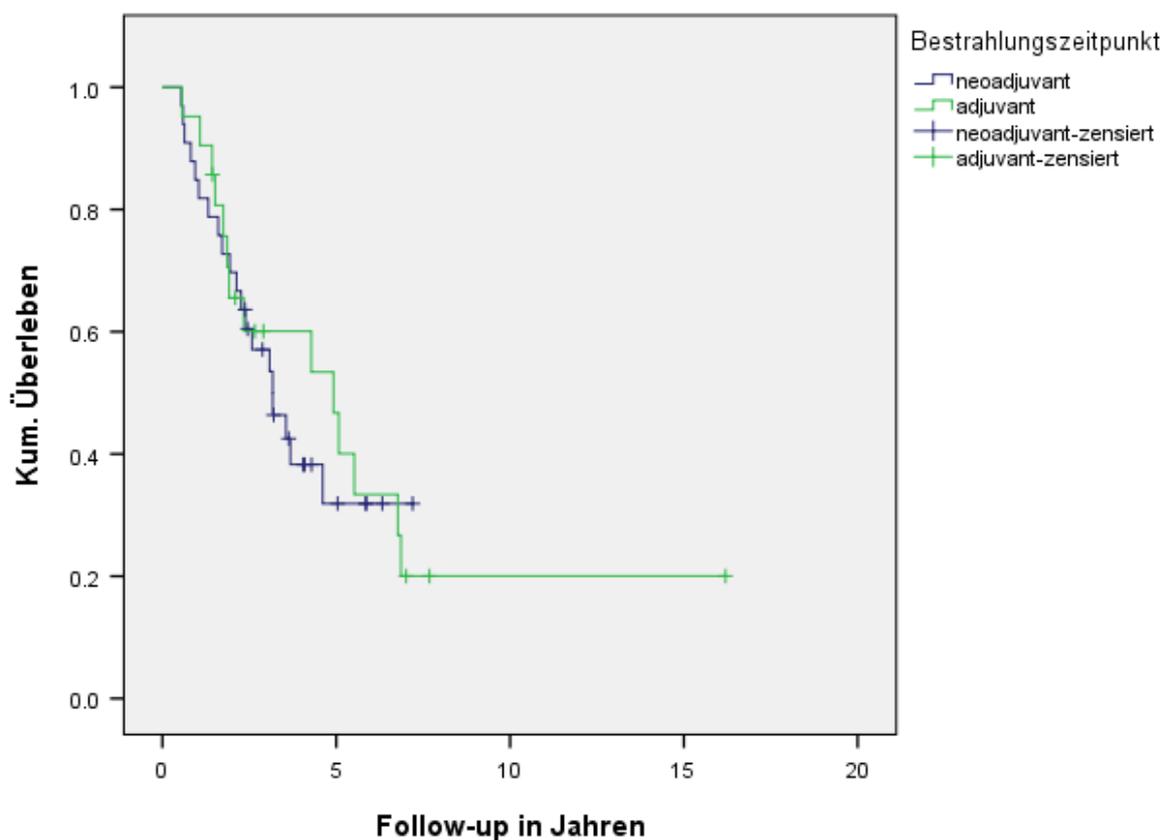
Tabelle 11: 5-Jahres-Überlebensraten neoadj./ adj. mind. 5 Jahre (AJCC-Klassifikation)

Für R0-Patienten ergibt die Analyse eine 5-Jahres-Überlebensrate von 61,3 % (95 %-KI 47,6-75,0) für die neoadjuvant bestrahlten Patienten und 79,1 % (95 %-KI 65,2-93,0) für alle adjuvanten Patienten ($p=0,256$). Die Hazard Ratio beträgt innerhalb der R0-Gruppe 0,8 (95 %-KI 0,5-1,2). Von den 5 Rx-Fällen in der adjuvanten Gruppe verstarb ein Patient, was in einer 5-Jahres-Überlebensrate von 80,0 % (95 %-KI 32,5-100,0) resultiert. In der R1-Gruppe lag die Überlebensrate für die neoadjuvanten Patienten bei 100 %. Für die adjuvante R1-Gruppe ergibt die Analyse nach 5 Jahren eine Rate von 80,0 % (95 %-KI 55,3-100,0; $p=0,498$).



Grafik 19: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur R0)

Ebenfalls untersucht werden die Überlebensraten im Zusammenhang mit einer Metastasierung. In beiden Fällen haben Patienten ohne systemischen Progress ein sehr gutes Outcome mit 5-Jahres-Überlebensraten von 96,3 % (95 %-KI 89,2-100,0) im neoadjuvanten sowie 100 % im adjuvanten Setting ($p=0,367$). Im Falle einer Fernmetastasierung fallen diese Zahlen in beiden Gruppen aber drastisch ab. Neoadjuvant sind nach 5 Jahren noch 31,9 % (95 %-KI 13,2-50,5) aller Patienten am Leben, adjuvant 46,7 % (95 %-KI 23,3-70,0); ($p=0,495$). Die Hazard Ratio beträgt innerhalb der metastasierten Gruppe für die adjuvante Bestrahlung 0,9 (95 %-KI 0,6-1,3; $p=0,680$).



Grafik 20: Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur Metastasen)

Vergleicht man wiederum die beiden Bestrahlungszeitpunkte mit und ohne Lokalrezidive, ergibt sich folgendes Bild:

Ohne Lokalrezidiv überlebten nach 5 Jahren neoadjuvant 63,3 % (95 %-KI 49,3-77,2) sowie adjuvant 85,0 % (95 %-KI 73,8-96,2; $p=0,169$).

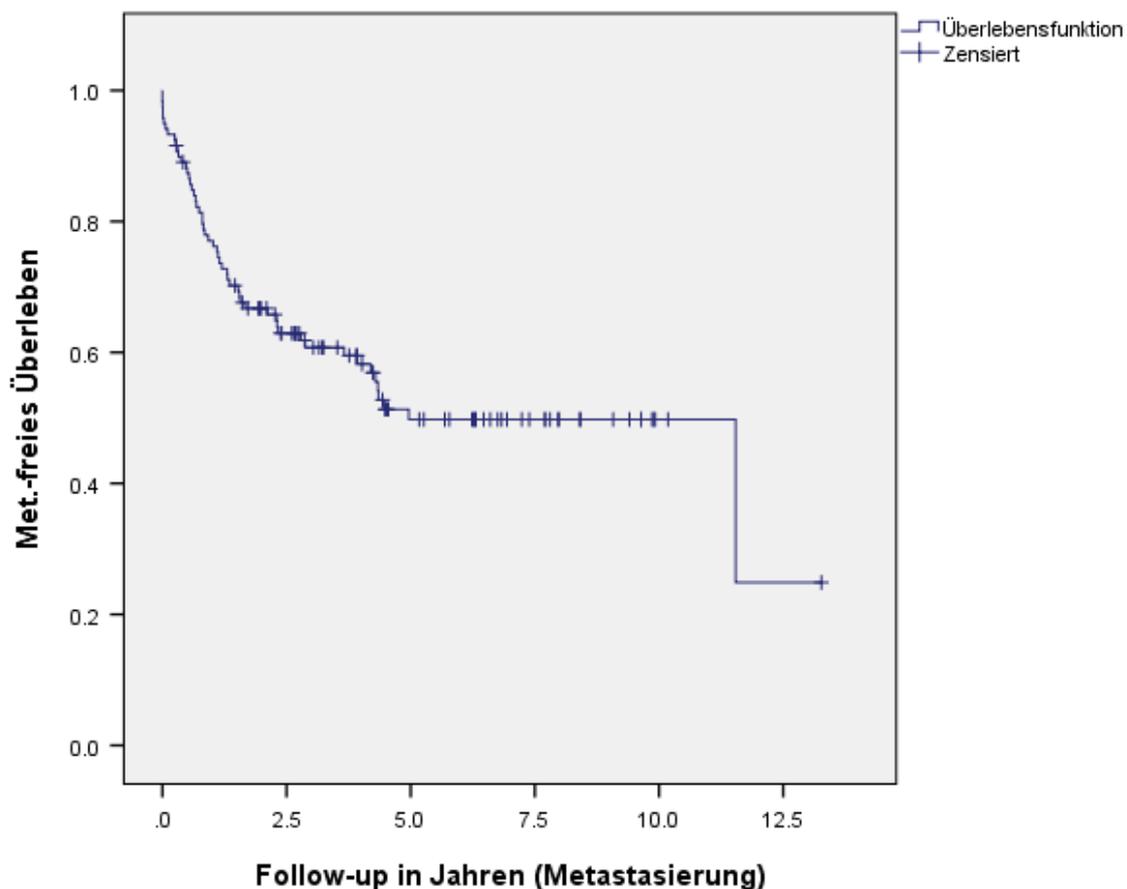
Bei Patienten mit Lokalrezidiv überlebten neoadjuvant 50,0 % (95 %-KI 1,0-99,0) bzw. adjuvant 53,3 % (95 %-KI 18,8-87,8; $p=0,679$).

3.3.3 Einfluss der demografischen Faktoren und Risikofaktoren auf das Metastasenfreie Überleben

Neben dem Gesamtüberleben ist auch das Metastasenfreie Überleben ein etablierter Indikator, um Aussagen über das onkologische Outcome und den Erfolg oder Misserfolg einer Therapie zu treffen. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt berichtet, senkt das Auftreten von Metastasen erheblich die Überlebenschancen.

Orientierend an der Auswertung des Überlebens wird zuerst das allgemeine Metastasenfreie Überleben verglichen und anschließend weiter nach den prognostischen Faktoren unterteilt.

Für das Gesamtkollektiv liegt das Metastasenfreie 5-Jahres-Überleben bei 49,8 % (95 %-KI 39,6-60,0). Für 1 und 10 Jahre lauten die Raten 77,1 % (95 %-KI 69,4-84,7) bzw. weiterhin 49,8 %.



Grafik 21: Metastasen-freies Gesamtüberleben

Für die kleinere Gruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up ergeben sich folgende Werte: 1-Jahr Follow-Up 68,2 % (95 %-KI 58,4-78,0), 5-Jahre Follow-Up 37,6 % (95 %-KI 27,2-48,0) und 10-Jahre Follow-Up 37,6 %.

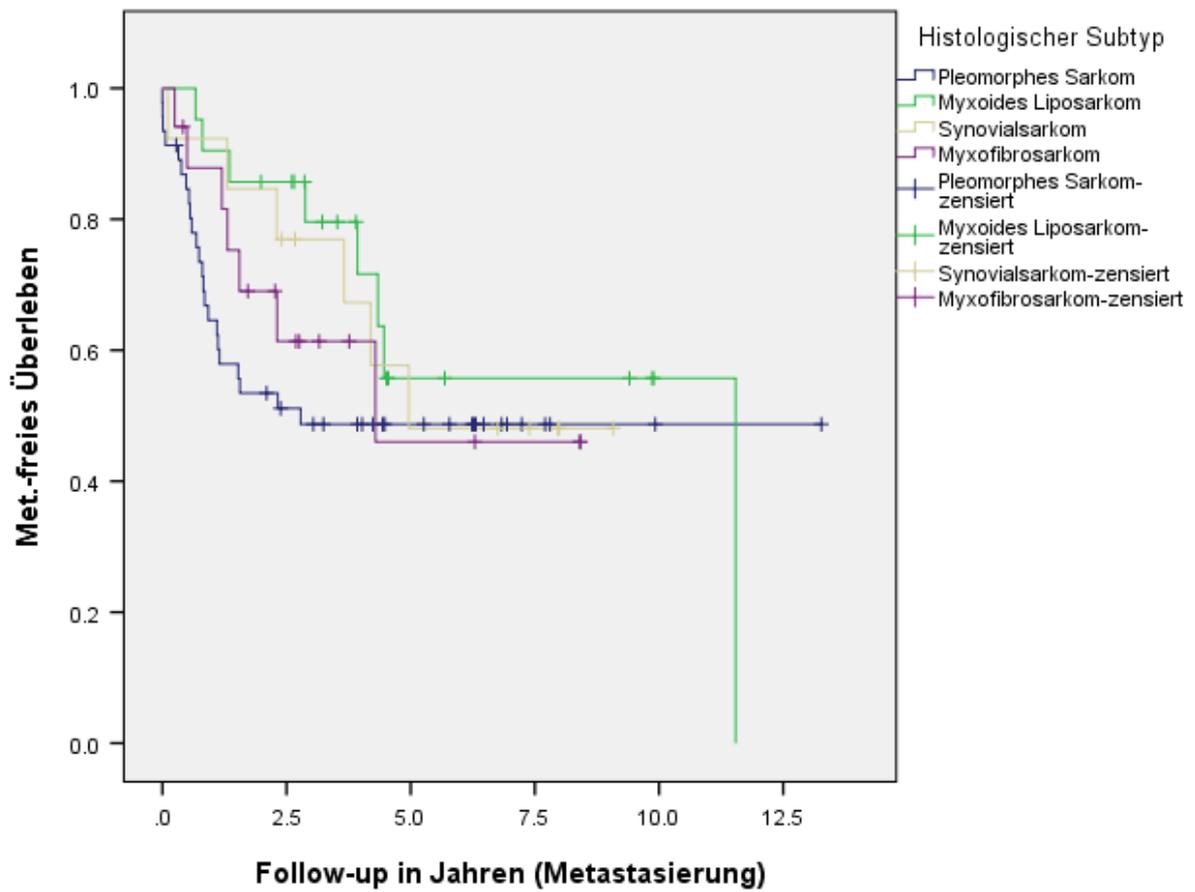
Zwischen den Geschlechtern liegt kein signifikanter Unterschied im Metastasen-freien 5-Jahres-Überleben vor. Bei den Männern bleiben 54,3 % (95 %-KI 40,1-68,5) Metastasen-frei, bei den Frauen 45,1 % (95 %-KI 30,6-59,6; $p=0,286$).

Ebenso untersucht wird der Einfluss der verschiedenen Histologien auf die Rate der Metastasierung. Es werden wiederum nur die 4 häufigsten Entitäten (pleomorphe Sarkome, Synovialsarkome, Myxofibrosarkome, myxoide Liposarkome) auf Grund der insgesamt geringen Fallzahlen genauer betrachtet.

Einen signifikanten Unterschied im Metastasen-freien 5-Jahres-Überleben ergibt keine der Kurven. Jedoch liegen die Raten der pleomorphen Sarkome (48,7 %; 95 %-KI 34,0-63,4), Synovialsarkome (48,1 %; 95 %-KI 18,5-77,7) und Myxofibrosarkome (46,0 %; 95 %-KI 14,1-78,0) nach 5 Jahren nah beieinander. Insbesondere die pleomorphen Sarkome zeigen bereits im ersten Jahr einen steilen Abfall auf 64,6 % (95 %-KI 50,6-78,5). Dem gegenüber liegen die myxoiden Liposarkome nach einem Jahr noch bei 90,5 % (95 %-KI 81,4-99,5) und erst nach fünf Jahren bei 55,7 % (95 %-KI 29,8-81,6). Einen signifikanten Einfluss erreicht keine der Entitäten.

Für die Analyse der Hazard Ratio werden die myxoiden Liposarkome als Referenz definiert. Somit beträgt die Hazard Ratio für pleomorphe Sarkome 1,8 (95 %-KI 0,7-4,0; $p=0,166$), 1,3 für Synovialsarkome (95 %-KI 0,4-3,6; $p=0,676$) und 1,4 für Myxofibrosarkome (95 %-KI 0,5-4,0; $p=0,487$).

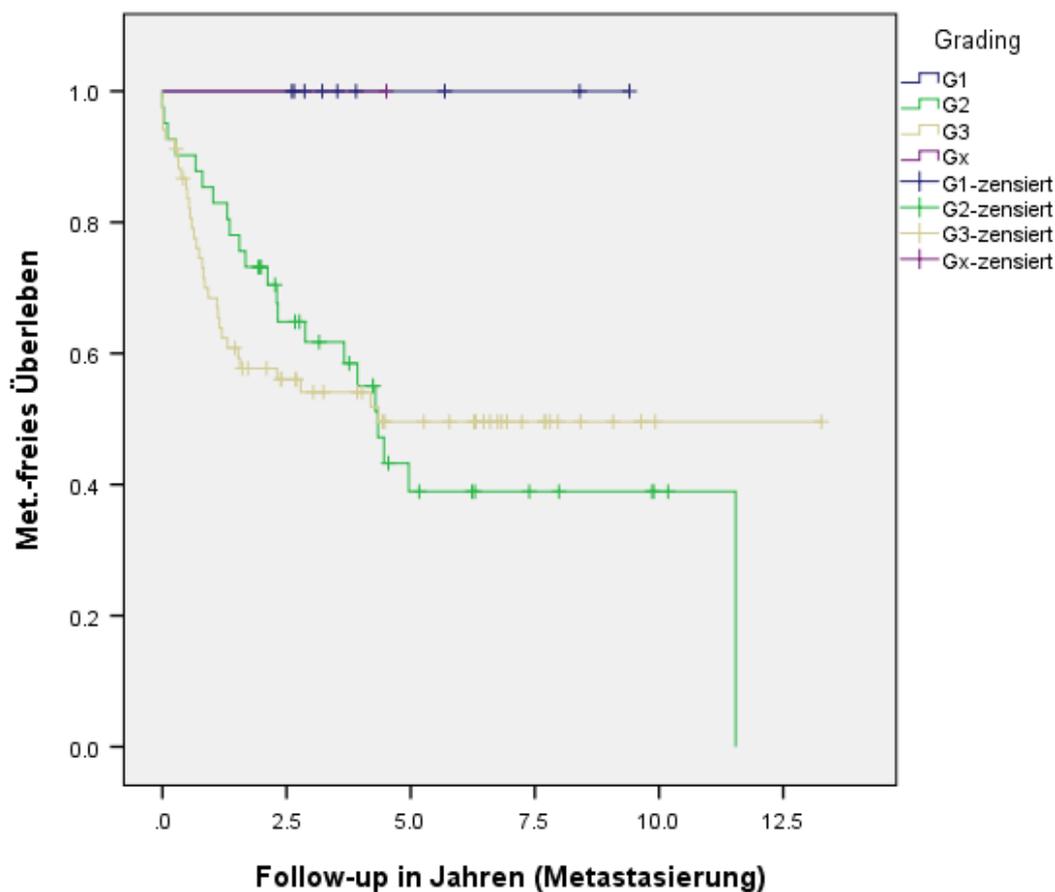
Fälle mit mindestens 5 Jahren Follow-Up erbringen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Metastasen-freien Überleben.



Grafik 22: Metastasen-freies Überleben nach histologischem Subtyp

Nach Grading aufgeteilt ergeben sich beim Gesamtüberleben ähnliche Ergebnisse. Während die Gx- und G1-Tumore alle Metastasen-frei bleiben, sind es bei den G2-Patienten nach 5 Jahren 38,9 % (95 %-KI 21,2-56,6), bei den G3-Patienten 49,6 % (95 %-KI 36,8-62,4). Die Differenzen zwischen G1 und G2 bzw. G1 und G3 fallen beide signifikant aus ($p_1=0,019$; $p_2=0,017$). Auffallend ist zudem der steile Abfall der G3-Tumore – nach einem Jahr liegt hier das Metastasen-freie Überleben bei nur noch 68,4 % (95 %-KI 57,2-79,6); (vgl. G2: 85,4 %; 95 %-KI 74,6-96,2; $p=0,965$).

Die Hazard Ratio lässt sich hier auf Grund der fehlenden Ereignisse in der G1-Gruppe nicht plausibel berechnen, sodass hierauf verzichtet wird.



Grafik 23: Metastasen-freies Überleben nach Grading

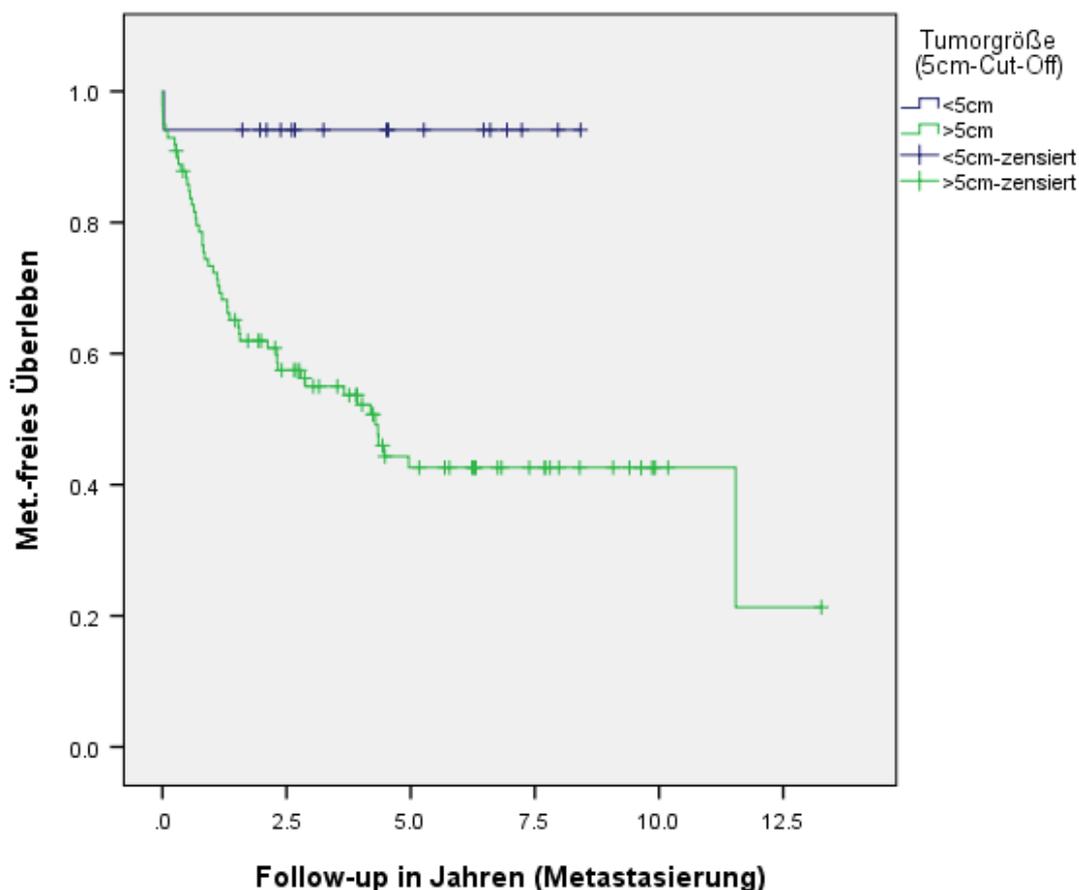
Die Werte der 5-Jahres-Follow-Up-Gruppe ergeben keine signifikanten Unterschiede, bedingt durch eine sehr geringe Fallzahl der G1-Tumore ($n=3$). Im Vergleich von G3- und G2-Tumoren fällt ebenfalls die schnellere Rate an Metastasierungen bei G3 auf, mit jedoch insgesamt einem geringeren Metastasen-freien Überleben in der G2-Gruppe.

Die Größe der Tumore fällt auch für die Metastasierung als signifikanter Faktor ins Gewicht. Während bei Tumoren, die kleiner als 5 cm bleiben, 94,1 % (95 %-KI 83,0-100,0) der Patienten nach 5 Jahren Metastasen-frei sind, trifft dies bei größeren Tumoren (>5 cm) nur noch auf 42,6 % (95 %-KI 31,6-53,6) aller Patienten zu ($p=0,003$). Die Hazard Ratio für große Tumore beträgt 11,2 (95 %-KI 1,5-81,1; $p=0,017$).

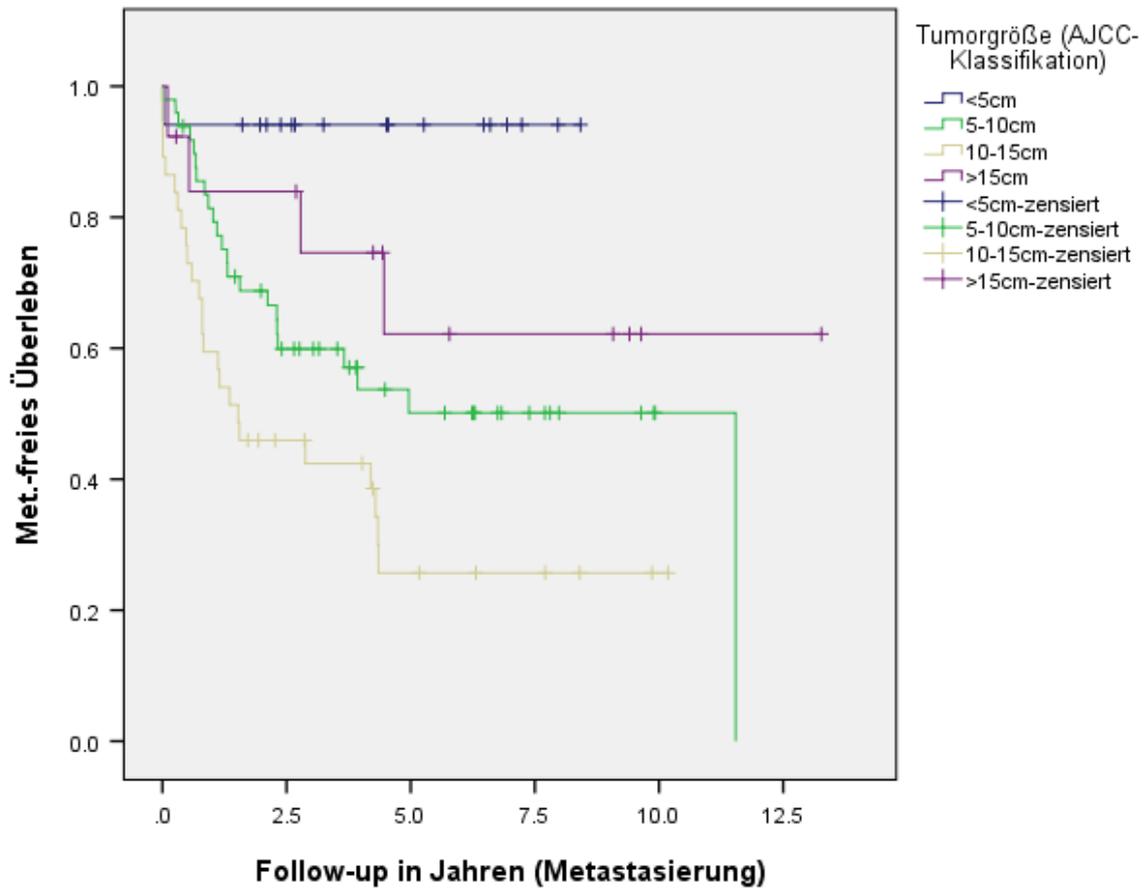
Aufgeschlüsselt nach der AJCC-Klassifikation lässt sich wiederum ein differenzierteres Bild aufzeigen: Während die Tumore „<5 cm“ weiterhin bei 94,1 % (95 %-KI 82,9-100,0) bleiben, sind es bei der Gruppe „5-10 cm“ nur noch 50,1 % (95 %-KI 34,6-65,6). Für „10-15 cm“ sinkt die Rate sogar auf 25,7 % (95 %-KI 9,6-41,8). Bei Tumoren „>15 cm“ bleibt die Rate bei 62,2 % (95 %-KI 31,6-92,8). Signifikanz erreichen die Vergleiche zwischen „<5 cm“ und „5-10 cm“ ($p=0,009$) bzw. „10-15 cm“ ($p<0,001$) und „5-10 cm“ und „10-15 cm“ ($p=0,022$).

Für die Hazard Ratio werden die Tumore „<5 cm“ als Referenz festgelegt. Für die Gruppe „5-10 cm“ beträgt die HR 9,3 (95 %-KI 1,2-68,9; $p=0,029$), für „10-15 cm“ 17,7 (95 %-KI 2,3-130,5; $p=0,005$) sowie 5,2 (95 %-KI 0,5-46,5; $p=0,144$) für „>15 cm“.

Die 5-Jahres-Follow-Up-Gruppe zeigt in beiden Systemen vergleichbare Ergebnisse.

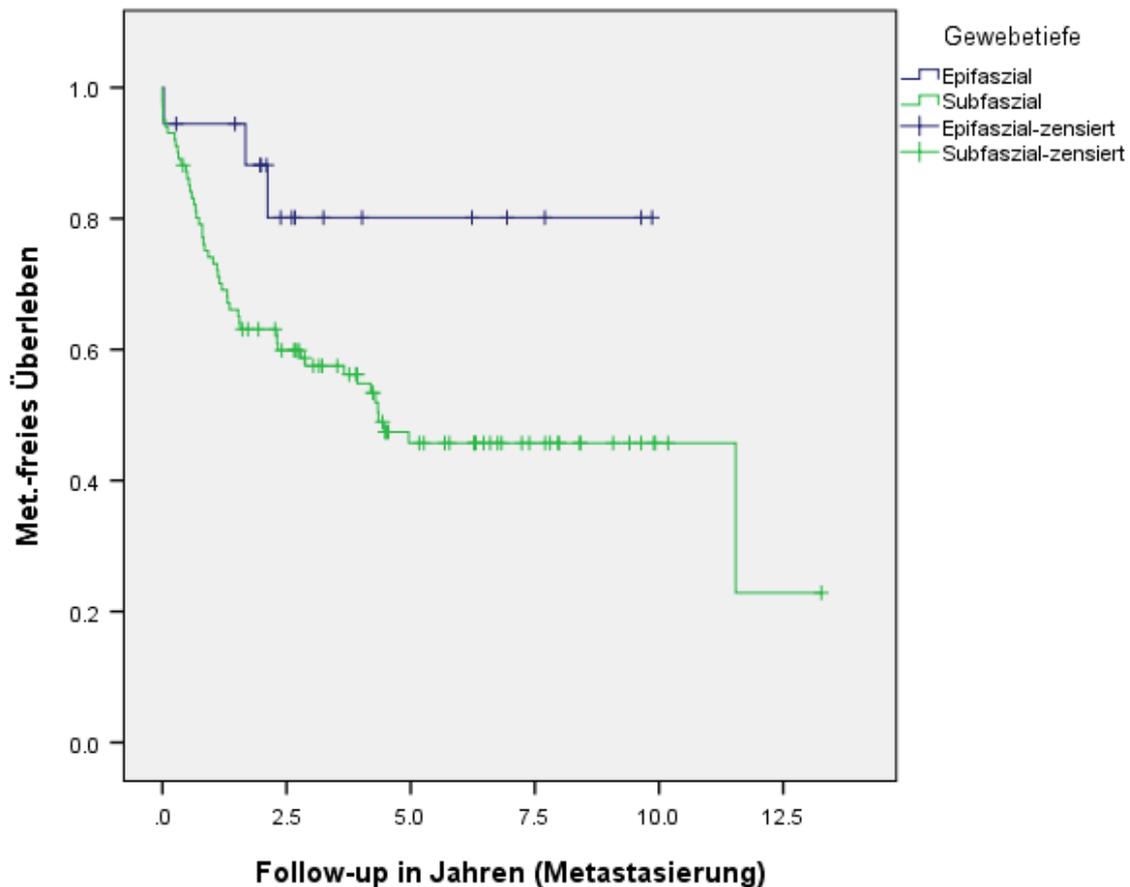


Grafik 24: Metastasen-freies Überleben nach Tumorgröße (5cm-Cut-Off)



Grafik 25: Metastasen-freies Überleben nach Tumorgröße (AJCC-Klassifikation)

Die Analyse der Lagebeziehung des Tumors zur Faszie ergibt ein signifikant besseres Metastasen-freies 5-Jahres-Überleben für die epifaszial gelegenen Sarkome. So bleiben hier nach 5 Jahren 80,1 % (95 %-KI 59,5-100,0) der Patienten Metastasen-frei. Bei subfaszialer Lage sind es nur 45,7 % (95 %-KI 34,9-56,5; $p=0,042$). Die Hazard Ratio beträgt 3,1 (95 %-KI 0,9-10,1; $p=0,054$).

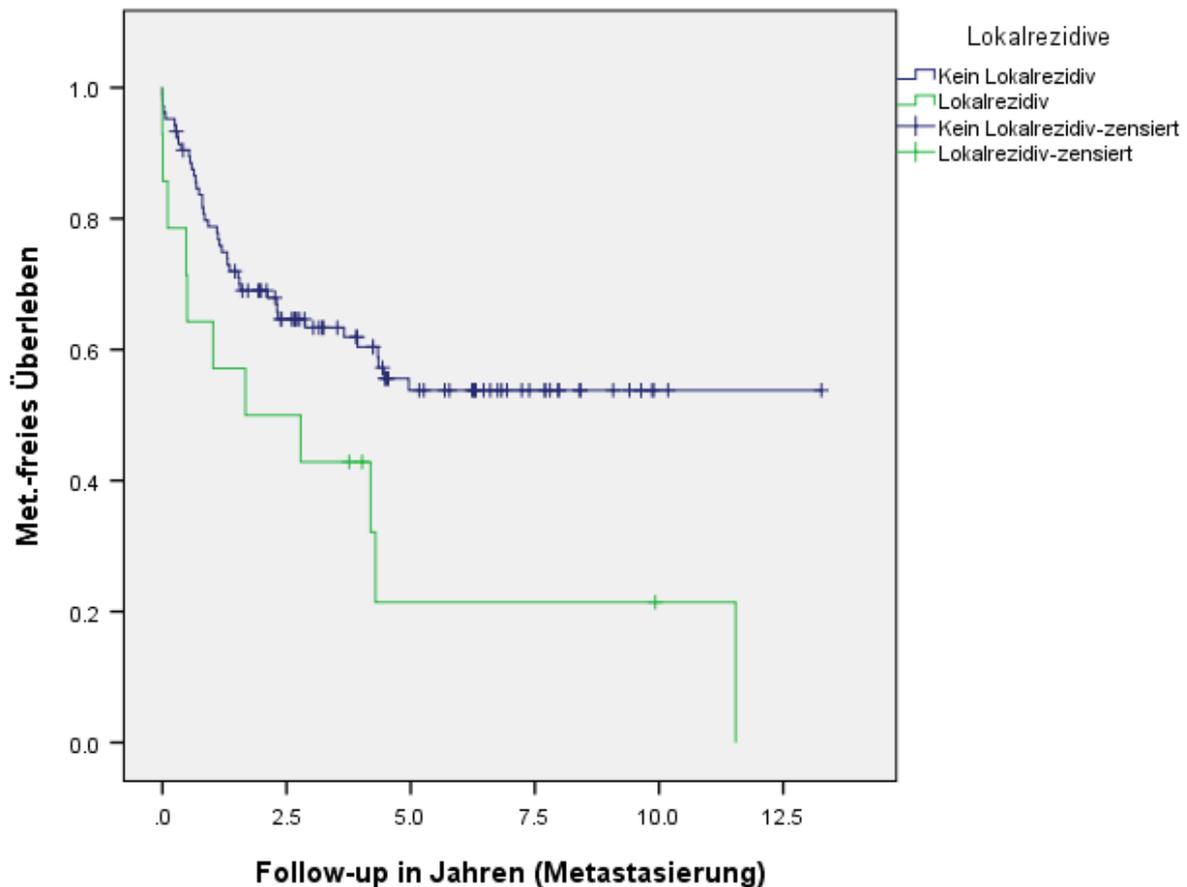


Grafik 26: Metastasen-freies Überleben nach Gewebetiefe

Im 5-Jahres-Follow-Up lässt sich kein signifikanter Einfluss der Gewebetiefe nachweisen.

Der Resektionsstatus stellt keinen signifikanten Faktor dar. Metastasen-frei bleiben in der R0-Gruppe 48,8 % (95 %-KI 37,6-60,0), in der R1-Gruppe (n=11) 43,6 % (95 %-KI 13,2-74,0; $p=0,535$). Bei den Rx-resezierten Patienten (n=6) sind es 83,3 % (95 %-KI 53,5-100,0). Die Hazard Ratio von R1 zu R0 beträgt 1,3 (95 %-KI 0,5-2,9); ($p=0,537$).

Auch zwischen Metastasen und Lokalrezidiven besteht ein signifikanter Zusammenhang. Während jene Patienten, die im Krankheitsverlauf ein Lokalrezidiv entwickelten, nach 5 Jahren nur noch mit 21,4 % (95 %-KI 0,0-46,1) Metastasen-frei sind, sind es bei Lokalrezidiv-freien Patienten 53,8 % (95 %-KI 43,0-64,6; $p=0,015$).



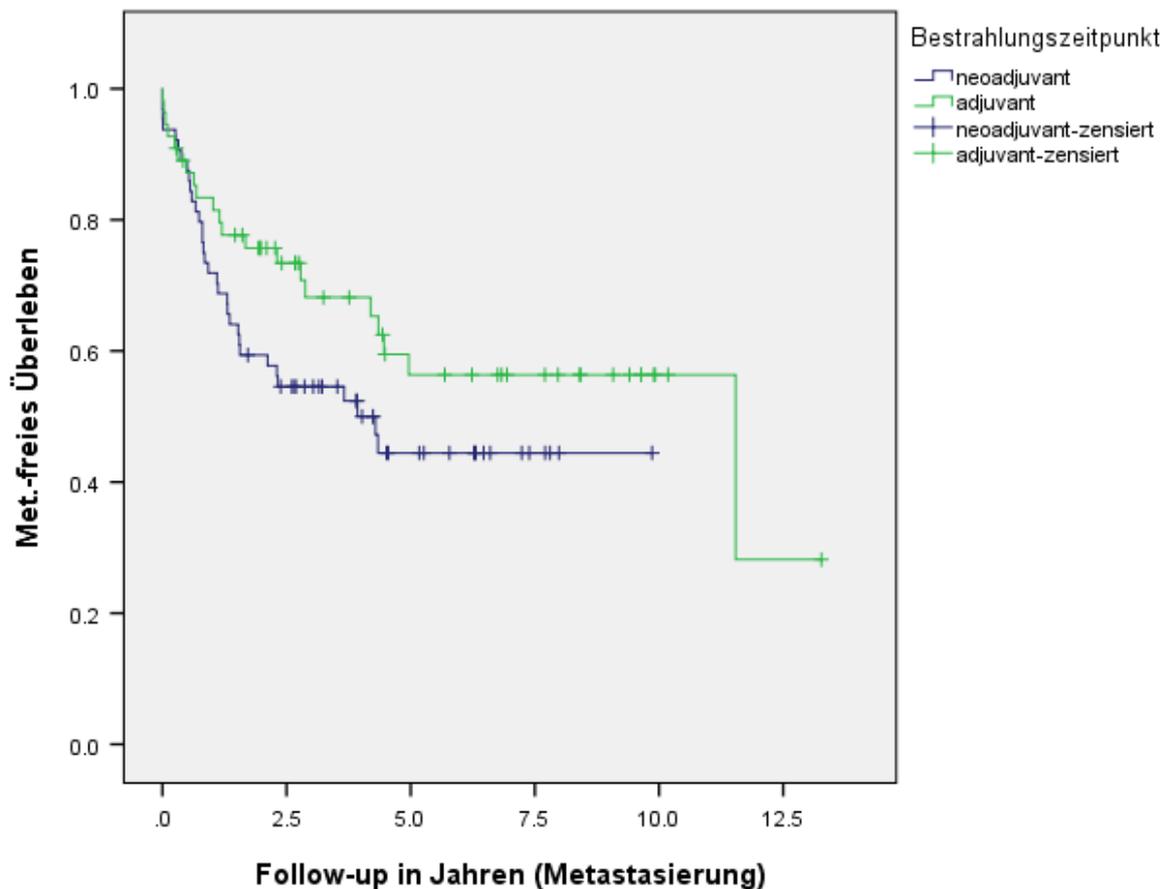
Grafik 27: Metastasen-freies Überleben nach Lokalrezidiven

Dies trifft ebenfalls auf die kleinere Gruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up zu. Hier sind nach 5 Jahren noch 41,1 % (95 %-KI 29,7-52,5) der Lokalrezidiv-freien Patienten auch Metastasen-frei, aber nur noch 16,7 % (95 %-KI 0,0-37,9) der Patienten mit Lokalrezidiv ($p=0,048$). Die Hazard Ratio liegt hier bei 1,9 (95 %-KI 1,0-3,8; $p=0,052$).

3.3.4 Vergleich von neoadjuvanter und adjuvanter Bestrahlung (Metastasen-freies Überleben)

Betrachtet man den Unterschied der beiden Bestrahlungszeitpunkte in ihren Metastasierungsraten, so ergibt sich folgendes Bild: Nach 5 Jahren sind noch 44,4 % (95 %-KI 30,8-58,0) aller neoadjuvant und 56,4 % (95 %-KI 41,3-71,5) der adjuvant bestrahlten Patienten Metastasen-frei ($p=0,114$). Besonderes Augenmerk sollte auf den steilen Abfall der neoadjuvanten Patienten in den ersten zwei Jahren gelegt werden. Während 75,7 % (95 %-KI 64,1-87,3) der adjuvanten Patienten frei von Metastasen sind, sind es in der neoadjuvanten Gruppe 59,4 % (95 %-KI 47,4-71,4).

Die Hazard Ratio beträgt für die adjuvante Bestrahlungsgruppe 0,8 (95 %-KI 0,6-1,1; $p=0,117$).



Grafik 28: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt

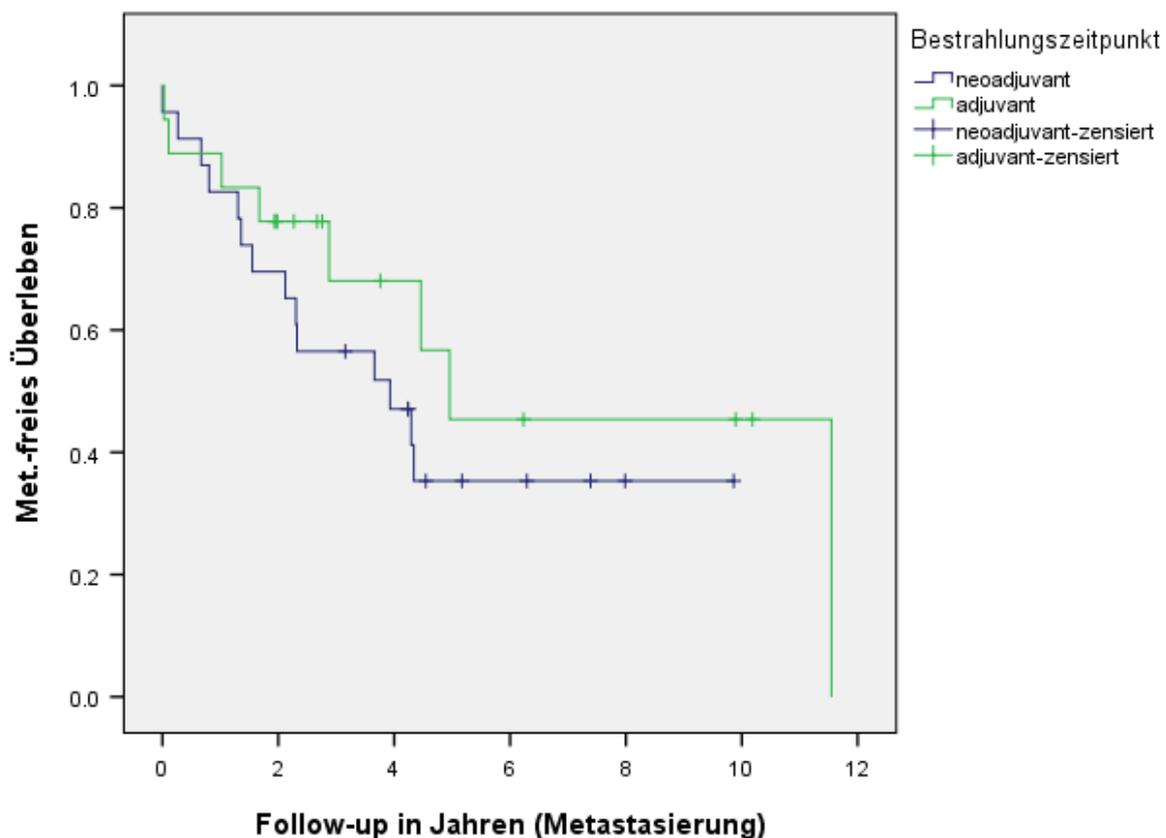
In der Untergruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up zeigt sich eine deutlichere Differenz. Nach 2 bzw. 5 Jahren leben in der neoadjuvanten Gruppe noch 44,7 % (95 %-KI 30,3-59,0) bzw. 29,8 % (95 %-KI 16,6-43,0). In der adjuvanten Gruppe sind es 65,8 % (95 %-KI 50,7-80,9) und 47,4 % (95 %-KI 31,5-63,3; $p=0,078$). Die Hazard Ratio für die adjuvante Bestrahlung liegt bei 0,8 (95 %-KI 0,5-1,1; $p=0,081$).

Im Folgenden werden die Ergebnisse, analog der Analyse der Überlebensraten, weiter unterteilt, um mögliche Risikogruppen zu identifizieren.

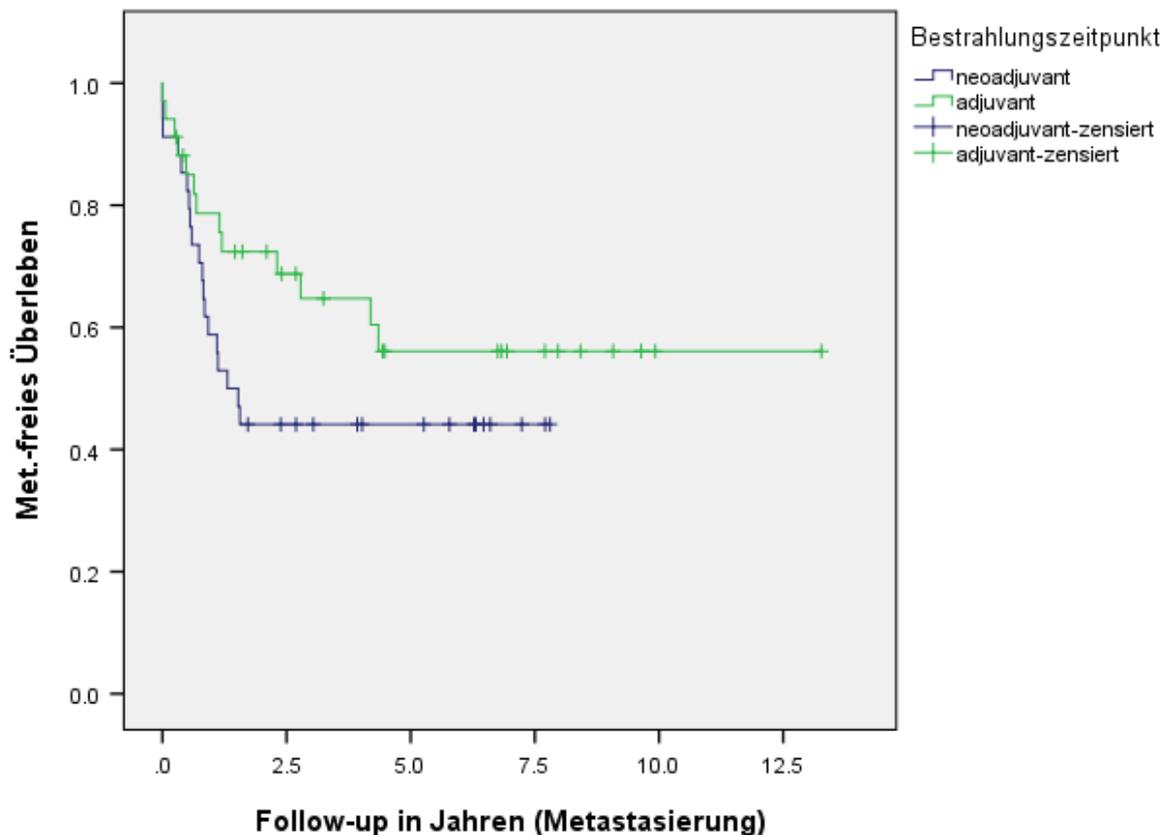
Auf eine detaillierte Analyse der histologischen Subtypen wird auf Grund der geringen Fallzahlen verzichtet. Einzig der Vergleich der Bestrahlungsmodalitäten innerhalb der pleomorphen Sarkome wird hier berichtet bei einer Überrepräsentation dieser Entität in der neoadjuvanten Gruppe (46,9 % vs. 29,1 %).

Das Metastasen-freie 5-Jahres-Überleben für Patienten mit einem UPS beträgt für die neoadjuvante Gruppe 43,3 % (95 %-KI 25,6-60,9) und 59,8 % (95 %-KI 34,7-84,9) für die adjuvante ($p=0,334$).

Aufgeteilt nach Grading ergeben die Analysen folgendes Ergebnis: Während der einzige Gx-Fall (neoadjuvant) und die 9 G1-Fälle (6x neoadjuvant, 3x adjuvant) nicht metastasierten, treten bei den G2- und G3-Tumoren gehäuft Metastasen auf. Bei den G2-Tumoren sind es neoadjuvant 35,3 % (95 %-KI 14,3-56,3) und adjuvant 45,4 % (95 %-KI 15,0-75,8) aller Patienten, die nach 5 Jahren noch Metastasen-frei sind ($p=0,344$). Für die G3-Gruppe sind es neoadjuvant 44,1 % (95 %-KI 27,4-60,8) bzw. adjuvant 56,1 % (95 %-KI 37,7-74,5; $p=0,152$). Auffällig ist der steile Abfall der neoadjuvanten Gruppe innerhalb der G3-Tumore. Nach 2 Jahren sind bereits alle Metastasen der neoadjuvanten Gruppe aufgetreten (Metastasen-frei: 44,1 %), in der adjuvanten Gruppe liegt der Anteil der Metastasen-freien Patienten jedoch noch bei 72,4 % (95 %-KI 56,9-87,9). Die Hazard Ratio innerhalb der G2-Sarkome beträgt für die adjuvante Bestrahlung 0,8 (95 %-KI 0,5-1,3; $p=0,348$) und innerhalb der G3-Sarkome ebenfalls 0,8 (95 %-KI 0,5-1,1; $p=0,156$). In der 5-Jahres-Follow-Up-Gruppe zeigen sich keine wachsenden oder signifikanten Unterschiede.



Grafik 29: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur G2)

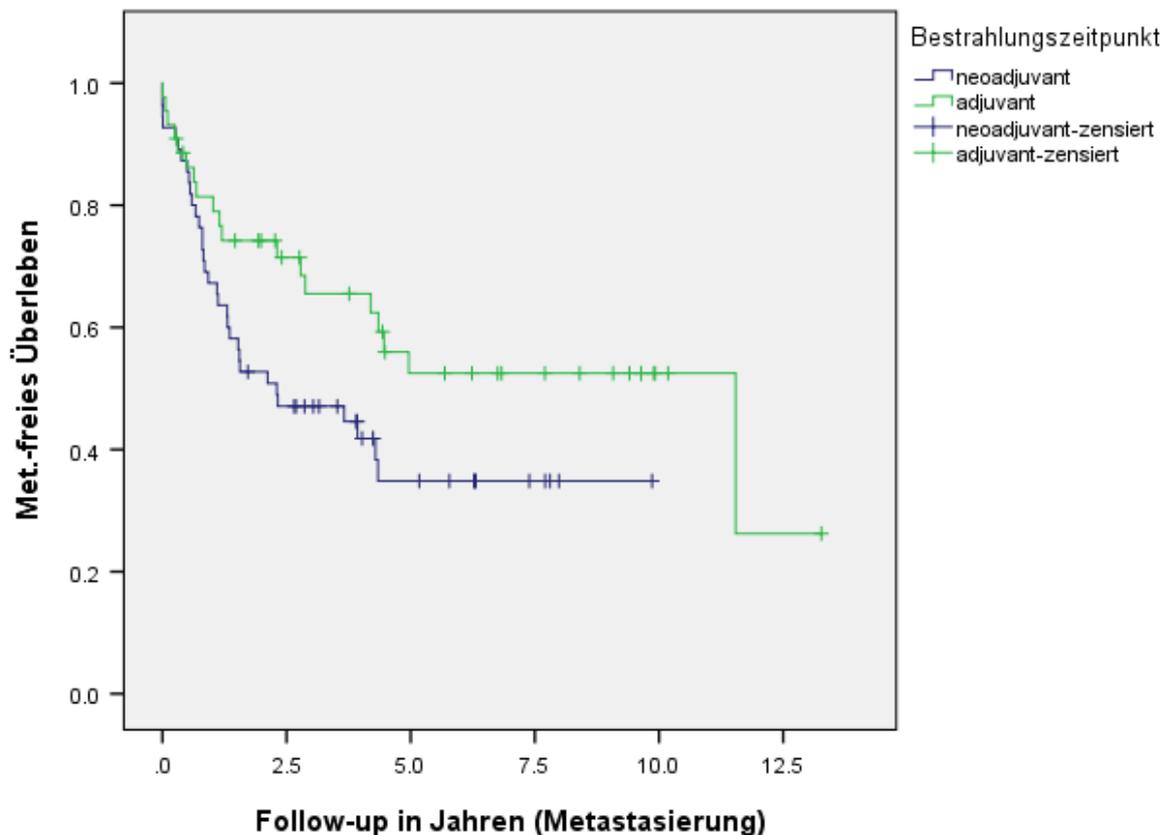


Grafik 30: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur G3)

Betrachtet man die Metastasierungsraten nach Größen-Cut-Off bei 5 cm, so erhält man folgende Ergebnisse: Neoadjuvant überlebten 100 % aller Patienten 5 Jahre lang Metastasen-frei, adjuvant traten bei einem Patienten Metastasen auf (88,9 %; 95 %-KI 68,3-100,0); ($p=0,346$).

Bei den Tumoren, die größer als 5cm sind, ist die Quote der Metastasen-freien Patienten nach 5 Jahren noch bei 34,8 % (95 %-KI 20,4-49,1) für die neoadjuvant bestrahlten Patienten gegenüber 52,5 % (95 %-KI 36,0-69,0) bei den adjuvant Behandelten ($p=0,053$). Innerhalb der großen Sarkome beträgt die Hazard Ratio für die adjuvante Bestrahlung 0,8 (95 %-KI 0,5-1,0; $p=0,056$).

Für große Tumore liegt dieser Unterschied in der Gruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up unterhalb des Signifikanzniveaus. Neoadjuvant sind nach 5 Jahren noch 23,3 % (95 %-KI 10,7-35,9) Metastasen-frei, adjuvant hingegen 45,5 % (95 %-KI 28,4-62,6; $p=0,031$). Die Hazard Ratio der adjuvanten Radiotherapie beträgt 0,7 (95 %-KI 0,5-1,0; $p=0,034$).



Grafik 31: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur >5cm)

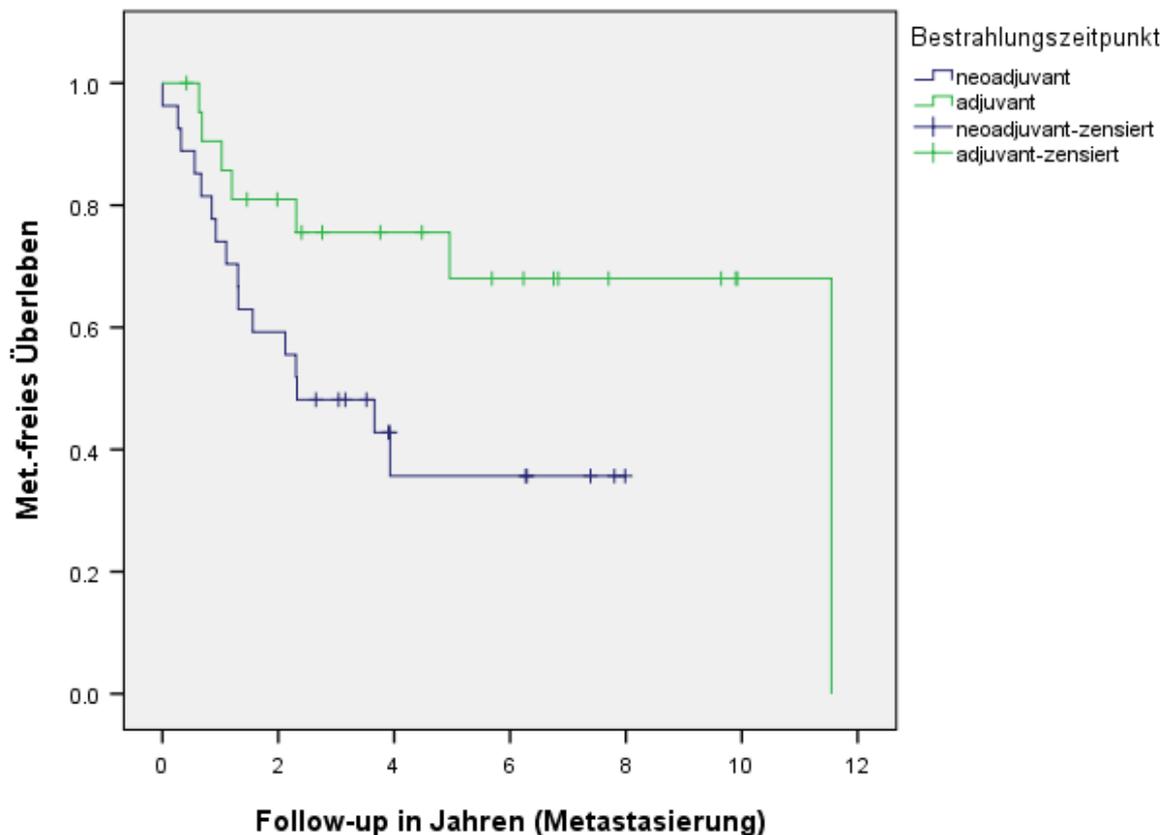
In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse nach der neuen AJCC-Klassifikation dargestellt. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich nur im Größenbereich zwischen 5 cm und 10 cm ($p=0,033$). Hier bleiben nach 5 Jahren noch 35,7 % der neoadjuvant und 68,0 % der adjuvant bestrahlten Patienten Metastasen-frei.

Die Hazard Ratio beträgt hier für die adjuvante Bestrahlung 0,6 (95 %-KI 0,3-1,0; $p=0,040$).

Mit mindestens 5 Jahren Follow-Up ergeben sich sehr ähnliche Ergebnisse.

	Neoadj (% und 95 %-KI)	Adj. (% und 95 %-KI)	p-Werte
<5cm	100	88,9 (68,3-100,0)	0,346
5-10cm	35,7 (15,1-56,3)	68,0 (46,0-90,0)	0,033
10-15cm	27,8 (7,2-48,4)	21,5 (0,0-47,0)	0,903
>15cm	75,0 (32,4-100,0)	61,0 (25,5-96,5)	0,945

Tabelle 12: Metastasen-freies 5-Jahres-Überleben (AJCC-Klassifikation)



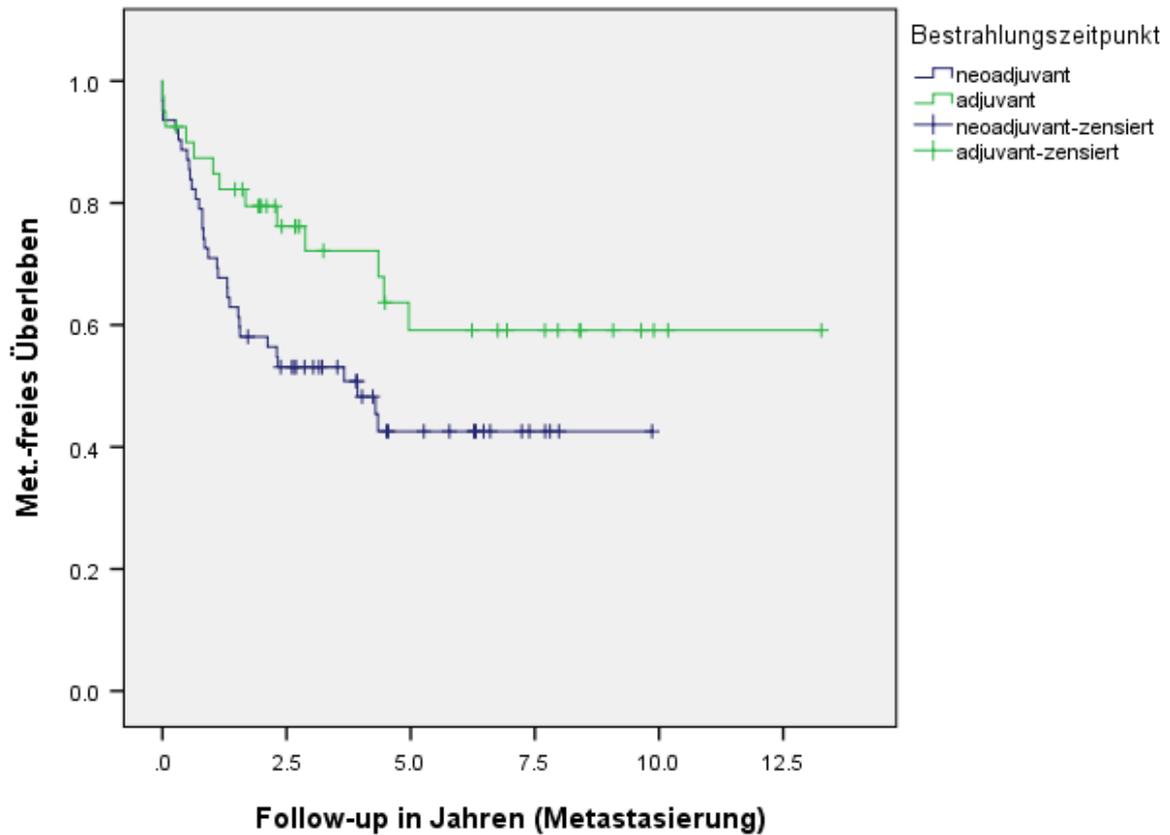
Grafik 32: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur 5-10cm)

Die Lage des Tumors in Beziehung zur Muskelfaszie ergibt keine signifikanten Unterschiede im Metastasen-freien Überleben nach 5 Jahren. Epifaszial bleiben neoadjuvant 80,0 % (95 %-KI 44,9-100,0) sowie adjuvant 83,1 % (95 %-KI 61,5-100,0; $p=0,936$).

Für die subfasziale Lage ergibt die statistische Analyse eine Metastasen-freie 5-Jahres-Überlebensrate von 42,0 % (95 %-KI 28,2-55,7) für die neoadjuvant behandelten Patienten sowie 51,0 % (95 %-KI 34,1-67,9) für alle adjuvant Bestrahlten ($p=0,223$).

Die Ergebnisse des Resektionsstatus lauten folgendermaßen:

42,6 % (95% -KI 28,8-56,3) der neoadjuvanten R0-Patienten und 59,1 % (95 %-KI 40,9-77,3) der adjuvant bestrahlten Patienten sind nach 5 Jahren frei von Metastasen ($p=0,047$). Die Hazard Ratio innerhalb der R0-Gruppe beträgt für adjuvant bestrahlte Patienten 0,7 (95 %-KI 0,5-1,1; $p=0,051$). Für die R1-Gruppe traten bei einem neoadjuvanten Patienten keine Metastasen auf, für die adjuvante Gruppe liegt die Rate der Metastasen-freien Patienten nach 5 Jahren bei 37,5 % (95 %-KI 5,9-69,1; $p=0,344$). In der Rx-Gruppe ist die Rate 80,0 % (95 %-KI 44,9-100,0).



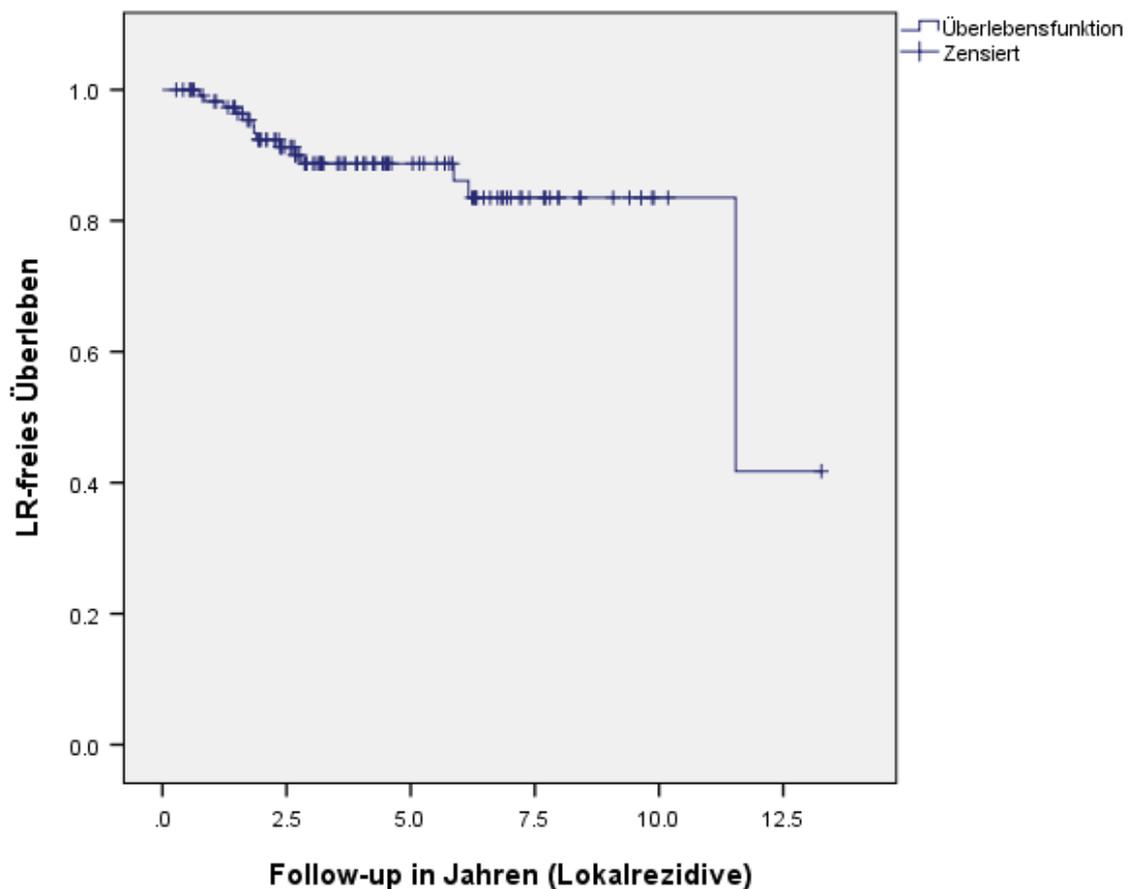
Grafik 33: Metastasen-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur R0)

Mit mindestens 5 Jahren Follow-Up und R0-Status sind nach eben diesem Zeitraum in der neoadjuvanten Gruppe noch 28,3 % (95 %-KI 15,3-41,3) aller Patienten Metastasen-frei bzw. 50,0 % (95 %-KI 30,7-69,2) in der adjuvanten Gruppe ($p=0,046$). Die Hazard Ratio beträgt in diesem Fall ebenfalls 0,7 (95 %-KI 0,5-1,0) für die adjuvante Radiotherapie ($p=0,050$).

3.3.5 Einfluss der demografischen Faktoren und Risikofaktoren auf das Lokalrezidiv-freie Überleben

Ähnlich dem Metastasen-freien Überleben ist auch das Lokalrezidiv-freie Überleben ein etablierter onkologischer Indikator. Gerade die lokale Kontrolle des Tumors war bei der Etablierung der Strahlentherapie der Weichteilsarkome maßgebliches Ziel, um radikale Operationen vermeiden zu können.

Nach 5 Jahren sind im gesamten Patientenkollektiv noch 88,7 % (95 %-KI 82,4-95,0) Rezidiv-frei. Die 1- und 10-Jahresraten liegen bei 98,2 % (95 %-KI 95,8-100,0) bzw. 83,5 % (95 %-KI 74,3-92,7).

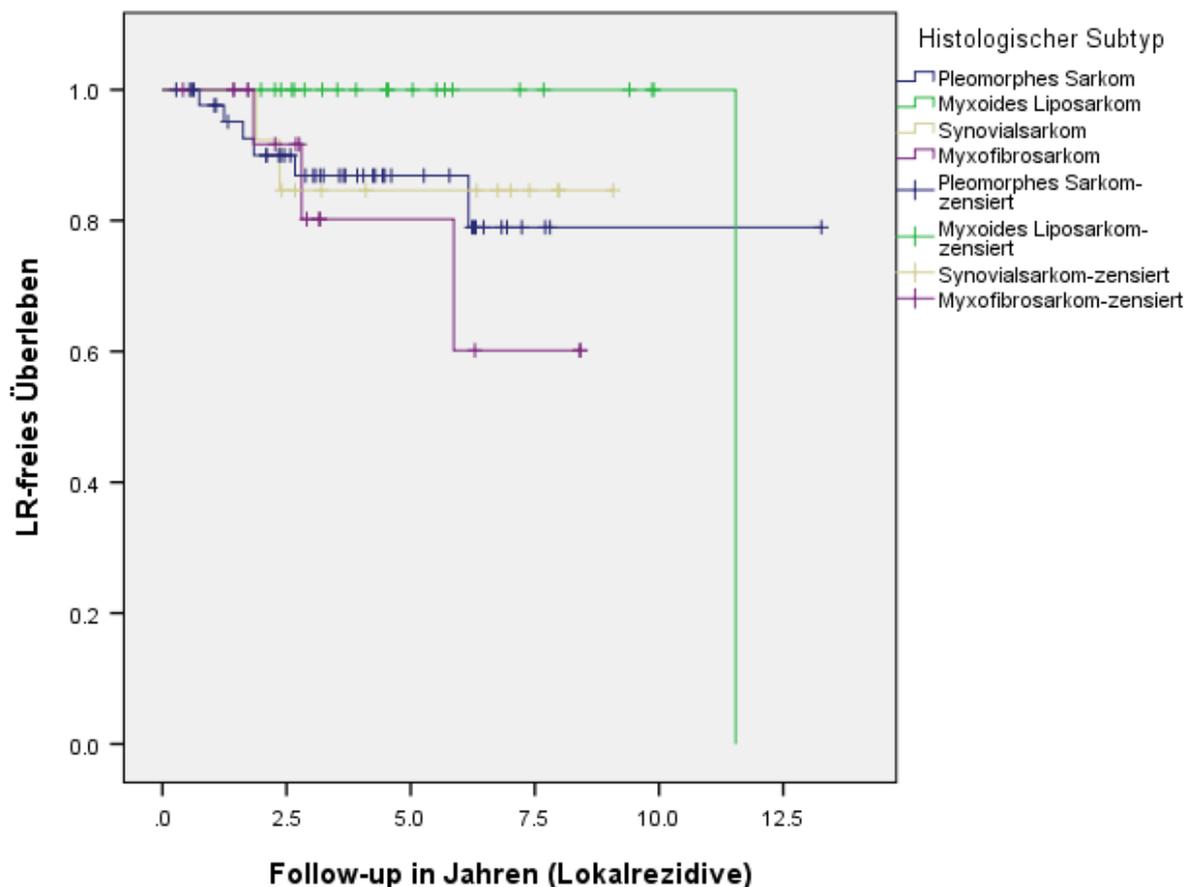


Grafik 34: Lokalrezidiv-freies Gesamtüberleben

Die Lokalrezidiv-freie 5-Jahres-Überlebensrate zwischen den beiden Geschlechtern ergibt keinen signifikanten Unterschied. Für Frauen ergibt die Analyse, dass noch 91,6 % (95 %-KI 83,6-99,6) Rezidiv-frei blieben, bei den Männern sind es 86,0 % (95 %-KI 76,2-95,8; $p=0,408$).

Wie bereits in den beiden vorangegangenen Abschnitten geschehen, soll auch hier der Einfluss der unterschiedlichen Histologien auf die Rate an Lokalrezidiven untersucht werden. Auch hier zeigen die myxoiden Liposarkome das beste Ergebnis. Nach 5 Jahren sind weiterhin alle Patienten frei von Lokalrezidiven. Erst nach über 11 Jahren entwickelte ein Patient ein Rezidiv.

Die drei weiteren, häufigen Entitäten weisen Raten zwischen 80 und 90% auf. Nach 5 Jahren sind noch 86,9 % (95 %-KI 76,1-97,7) aller pleomorphen Sarkome Rezidiv-frei, 84,6 % (95 %-KI 65,0-100,0) aller Synovialsarkome sowie 80,2 % (95 %-KI 55,1-100,0) aller Myxofibrosarkome. Signifikanz erreicht nur der Vergleich der myxoiden Liposarkome und Myxofibrosarkome ($p=0,022$).



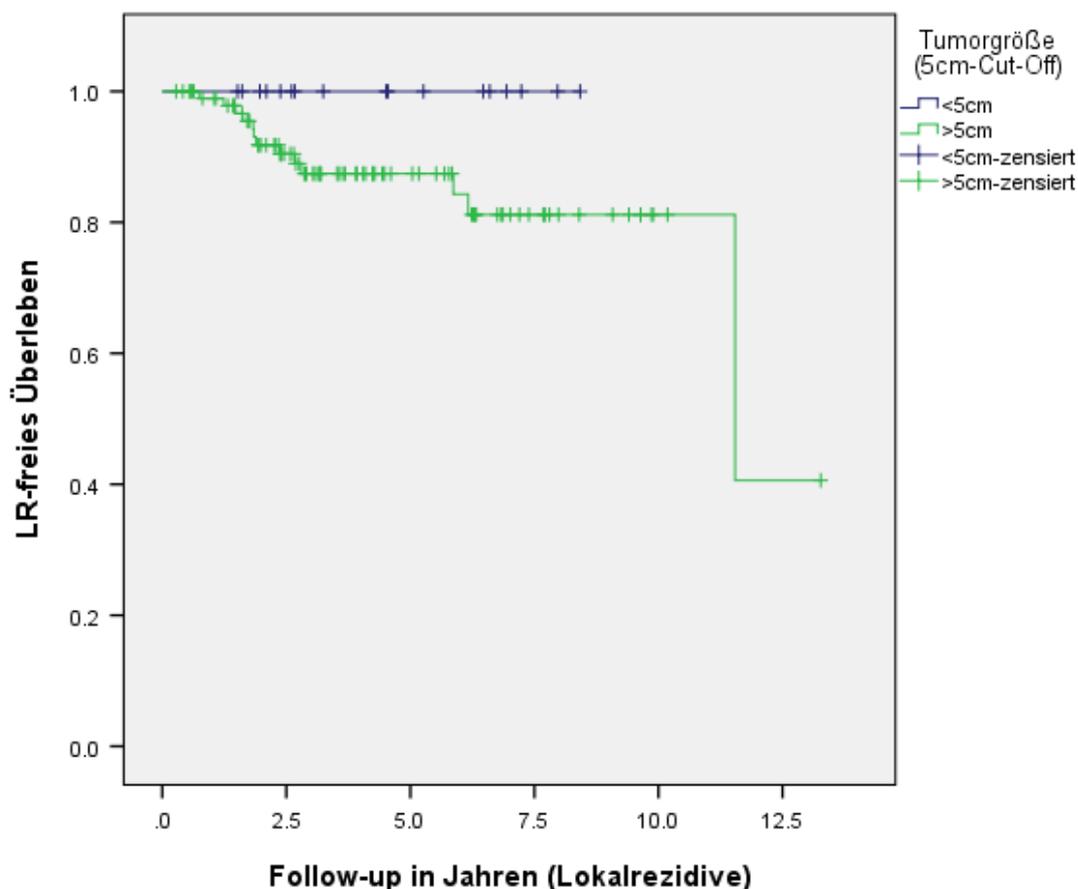
Grafik 35: Lokalrezidiv-freies Überleben nach histologischem Subtyp

Für die Hazard Ratio wird wiederum das myxoide Liposarkom als Referenz definiert. Die Hazard Ratio für pleomorphe Sarkome beträgt somit 3,7 (95 %-KI 0,4-31,1; $p=0,225$), für Synovialsarkome 3,6 (95 %-KI 0,3-41,7; $p=0,304$) sowie für Myxofibrosarkome 6,4 (95 %-KI 0,6-64,2; $p=0,116$).

Unter Berücksichtigung des Gradings lässt sich ein ähnlicher Zusammenhang erkennen wie beim Gesamtüberleben und den Metastasen. Während bei Gx- und G1-Tumoren keine Lokalrezidive auftraten, ist die Rezidiv-freie 5-Jahres-Überlebensrate für die G2-Gruppe auf 88,9 % (95 %-KI 78,5-99,3), für G3-Tumore auf 86,5 % (95 %-KI 77,1-95,9) reduziert. Signifikanz wird hier bei keinem Vergleich zweier Grading-Stufen erreicht. Auch bei mindestens 5 Jahren Follow-Up fallen die Unterschiede nicht signifikant aus. Aufgrund fehlender Ereignisse in der G1-Gruppe wird hier auf die Analyse der Hazard Ratio verzichtet.

Die getrennte Analyse der Tumorgroße ergibt im vorliegenden Fall keinen signifikanten Unterschied für das Rezidiv-freie 5-Jahres-Überlebensrate. Zwar bleiben alle Patienten mit Tumoren unter 5 cm Rezidiv-frei und für die größeren Tumore trifft dies nur auf 87,4 % (95 %-KI 79,9-94,9) zu, jedoch bleibt die Signifikanz über dem definierten Niveau ($p=0,127$). Auf die Analyse einer Hazard Ratio wird hier ebenfalls verzichtet.

Auch bei mindestens 5 Jahren Follow-Up fällt der Unterschied nicht signifikant aus.

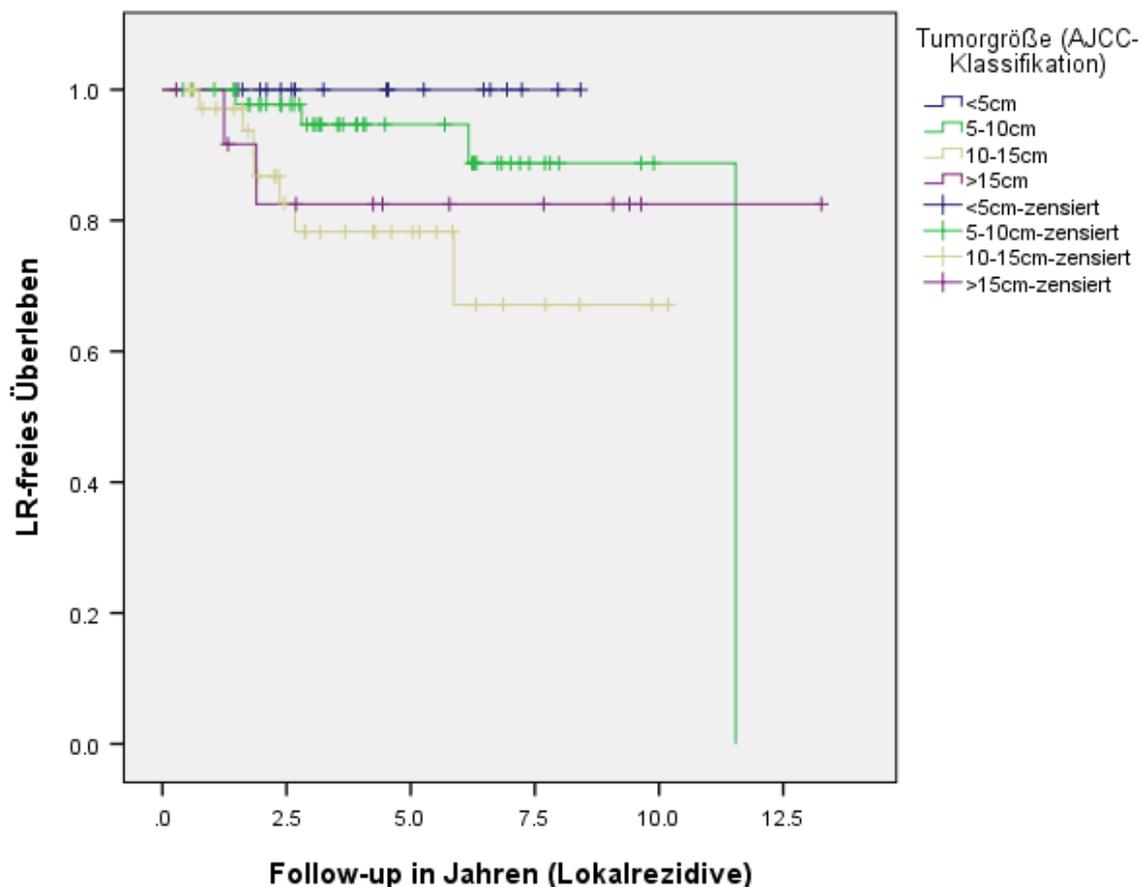


Grafik 36: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Tumorgroße (5cm-Cut-off)

Betrachtet man die Tumorgöße unterteilt nach der aktuellen AJCC-Klassifikation, so ergibt sich ein differenzierteres Bild.

Hier zeigt die Analyse ein signifikant besseres Lokalrezidiv-freies 5-Jahres-Überleben der Tumore „5-10 cm“ (94,7 %; 95 %-KI 87,5-100,0) im Vergleich zu „10-15 cm“ (78,3 %; 95 %-KI 62,6-94,0; $p=0,028$). Auch der Vergleich zu Tumoren „<5 cm“ ergibt einen signifikanten Unterschied zur „10-15 cm“-Gruppe ($p=0,041$). In der Gruppe „>15 cm“ liegt die Rate bei 82,5 % (95 %-KI 60,4-100,0), bei jedoch insgesamt nur 13 Fällen. Auf Grund der geringen Fallzahlen und fehlenden Ereignisse bei „<5 cm“ ergeben die Analysen der Hazard Ratio keine aussagekräftigen Ergebnisse.

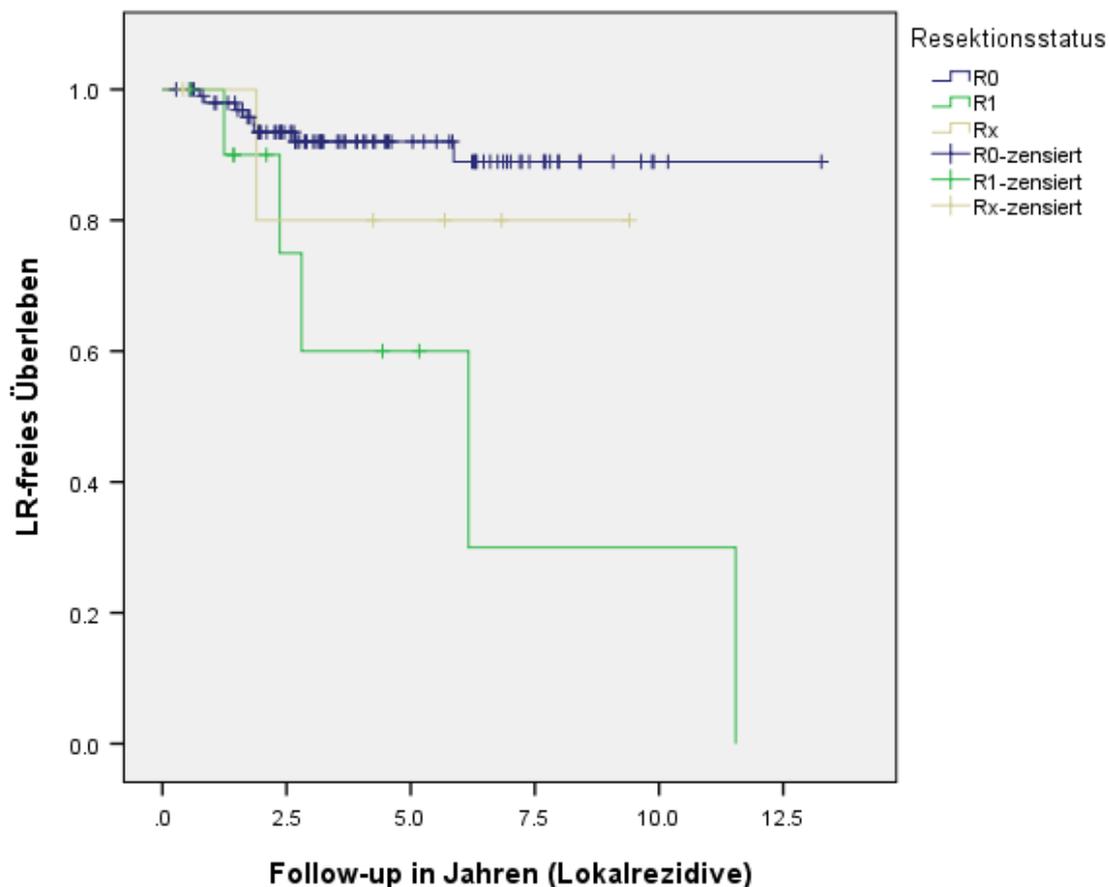
Die Ergebnisse mit mindestens 5 Jahren Follow-Up decken sich sehr gut mit den hier beschriebenen Ergebnissen.



Grafik 37: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Tumorgöße (AJCC-Klassifikation)

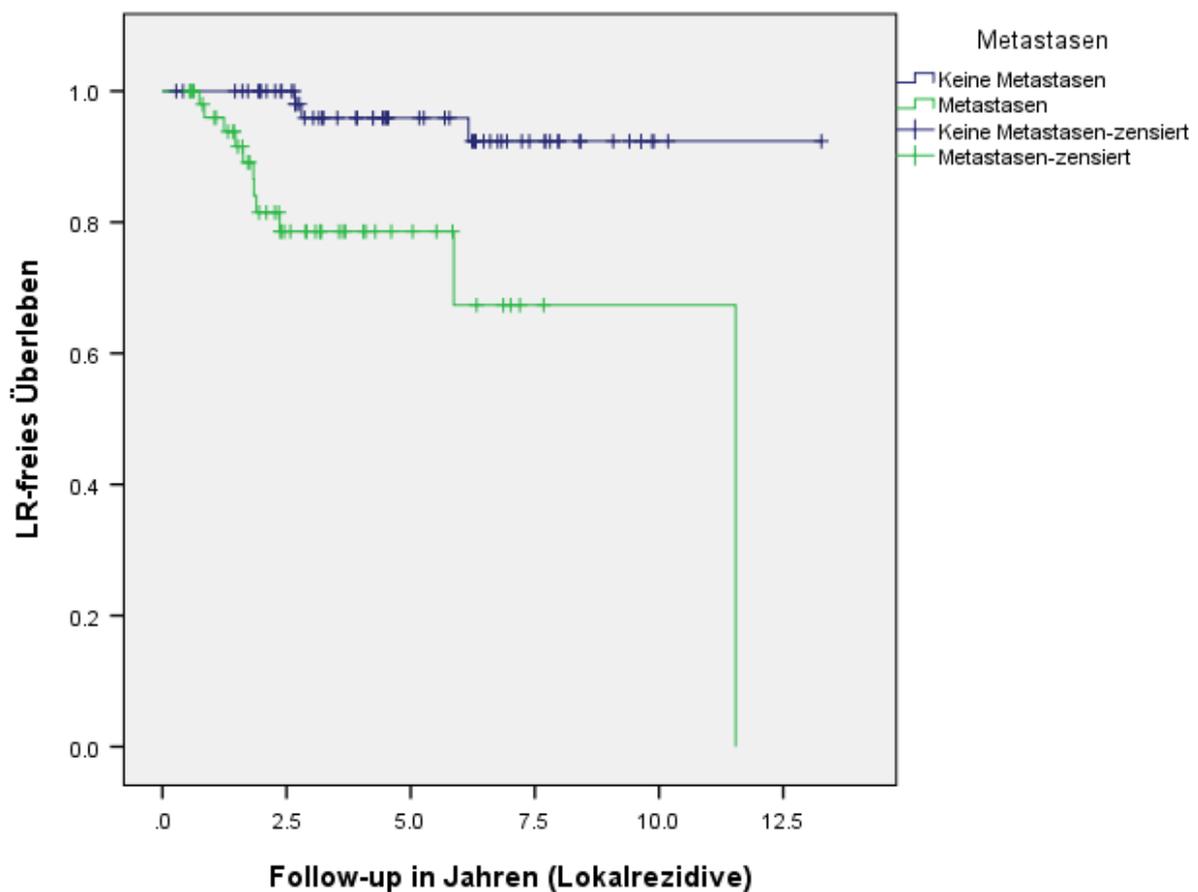
Die Lagebeziehung des Tumors zur tiefen Faszie spielt für das Lokalrezidiv-freie Überleben im vorliegenden Kollektiv keine signifikante Rolle. So liegt die Rezidiv-freie 5-Jahresrate für epifasziale Tumore bei 82,4 % (95 %-KI 58,7-100,0) bzw. bei 89,4 % (95 %-KI 82,7-96,1) für subfasziale (p=0,880). Die Hazard Ratio von subfaszialer zu epifaszialer Lage beträgt 0,9 (95 %-KI 0,2-4,0; p=0,880).

Unter Berücksichtigung des Resektionsstatus ergeben sich die erwarteten, signifikanten Ergebnisse. Von den 6 Rx-Fällen entwickelte ein Patient ein Rezidiv (80,0 %; 95 %-KI 44,9-100,0), R0 ergibt eine Rezidiv-freie 5-Jahres-Überlebensrate von 92,0 % (95 %-KI 86,3-97,7), R1 hingegen nur 60,0 % (95 %-KI 23,9-96,1; p=0,001). Die Hazard Ratio für R1 beträgt 6,2 (95 %-KI 1,9-20,0; p=0,002). Dies bestätigt sich ebenfalls in der Untergruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up (HR=4,4; p=0,012).



Grafik 38: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Resektionsstatus

Ebenfalls analysiert wird wiederum der Zusammenhang von Metastasen und Lokalrezidiven. Bereits im vorangegangenen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Lokalrezidiven gehäuft Metastasen entwickeln. Umgekehrt sieht es folgendermaßen aus: Von den Patienten, die im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen entwickeln, sind nach 5 Jahren noch 78,6 % (95 %-KI 66,0-91,2) Rezidiv-frei. Bei Patienten ohne Metastasen bleiben auch 95,9 % (95 %-KI 90,4-100,0) Rezidiv-frei ($p=0,001$). Die Hazard Ratio für eine Metastasierung beträgt 7,0 (95 %-KI 1,9-25,6; $p=0,003$). Mit mindestens 5 Jahren Follow-Up wächst dieser Unterschied noch weiter an, die Hazard Ratio liegt bei 9,3 (95 %-KI 2,5-33,7; $p=0,001$).

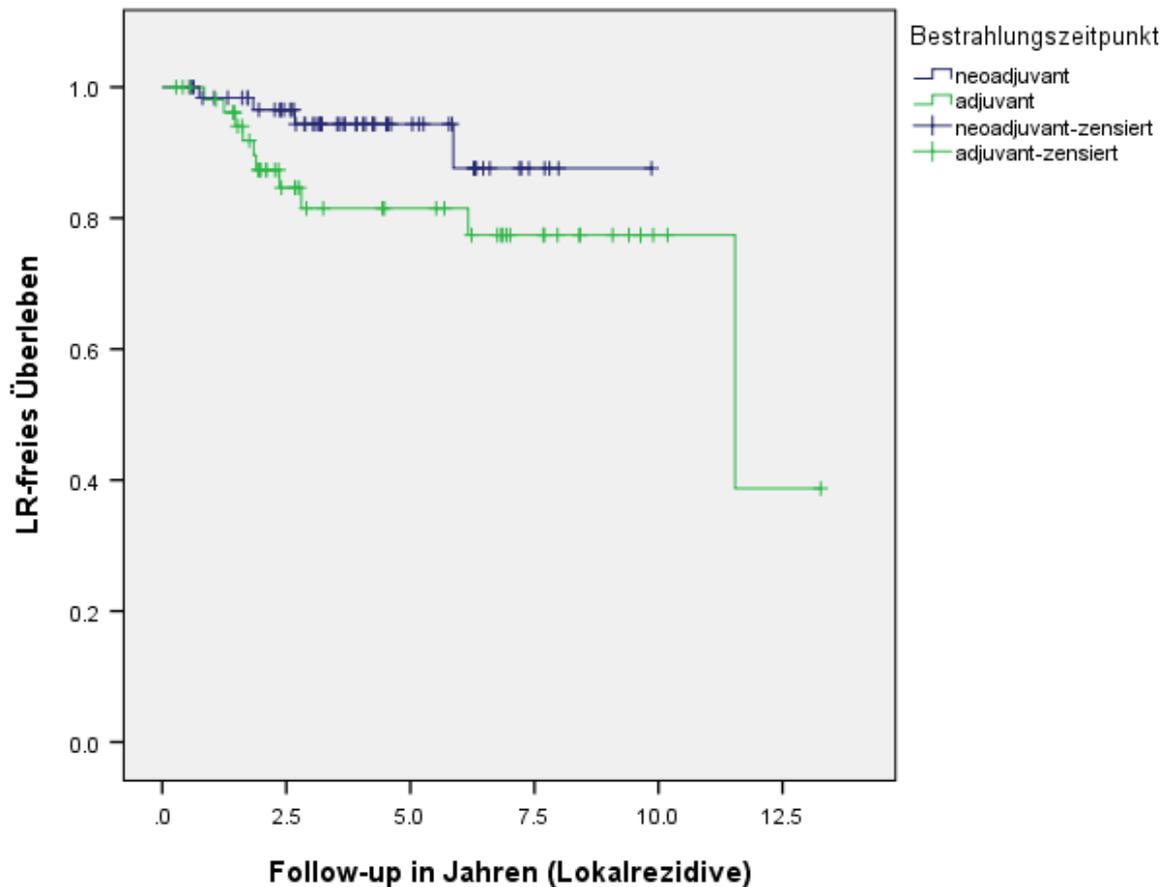


Grafik 39: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Metastasierung

3.3.6 Vergleich von neoadjuvanter und adjuvanter Bestrahlung (Lokalrezidiv-freies Überleben)

Abschließend wird auch das Rezidiv-freie Überleben getrennt nach den beiden Bestrahlungsmodalitäten betrachtet und verglichen.

Die Lokalrezidiv-freie 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei der neoadjuvant bestrahlten Gruppe 94,3 % (95 %-KI 88,0-100,0), bei der adjuvanten Gruppe 81,5 % (95 %-KI 69,7-93,3; $p=0,087$). Die Hazard Ratio liegt für die adjuvante Gruppe bei 1,7 (95 %-KI 0,9-3,0; $p=0,099$).



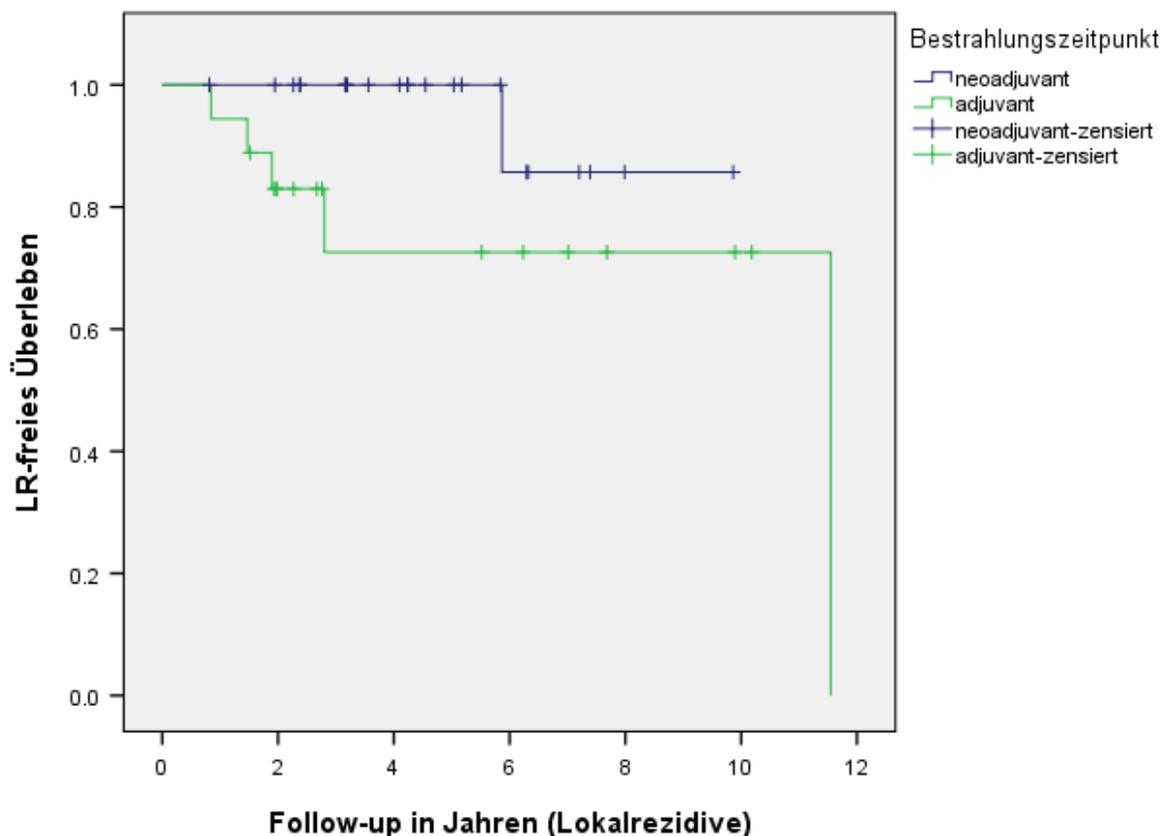
Grafik 40: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt

Mit mindestens 5 Jahren Follow-Up weichen die Ergebnisse deutlich weiter vom definierten Signifikanzniveau ab ($p=0,363$). Das Lokalrezidiv-freie Überleben liegt neoadjuvant bei 86,4 % (95 %-KI 72,0-100,0), adjuvant bei 73,3 % (95 %-KI 57,4-89,2).

Auf eine Analyse der histologischen Subtypen wird verzichtet, da innerhalb der Untergruppen die geringen Fallzahlen erneut keine validen Aussagen zulassen.

Betrachtet man die beiden Bestrahlungsarten nochmals unterteilt nach Grading, erhält man folgende Ergebnisse: In der Gx-Gruppe (n=1) tritt kein Lokalrezidiv auf, auch bei den G1-Tumoren beider Therapiemodalitäten bleibt die Rate bei 100 % Rezidivfreiheit.

Die neoadjuvanten G2-Patienten sind nach 5 Jahren noch zu 100 % Rezidiv-frei, verglichen mit 72,6 % (95 %-KI 48,1-97,1) bei den adjuvanten Patienten (p=0,076). Die G3-Patienten liegen annähernd gleichauf, neoadjuvant bei 88,5 % (95 %-KI 76,2-100,0) und adjuvant bei 84,1 % (95 %-KI 69,6-98,6; p=0,467). Die Hazard Ratio innerhalb der G2-Gruppe von adjuvanter zu neoadjuvanter Radiotherapie beträgt 2,4 (95 %-KI 0,8-7,3; p=0,116). Innerhalb der G3-Sarkome liegt sie bei 1,3 (95 %-KI 0,6-2,7; p=0,472).

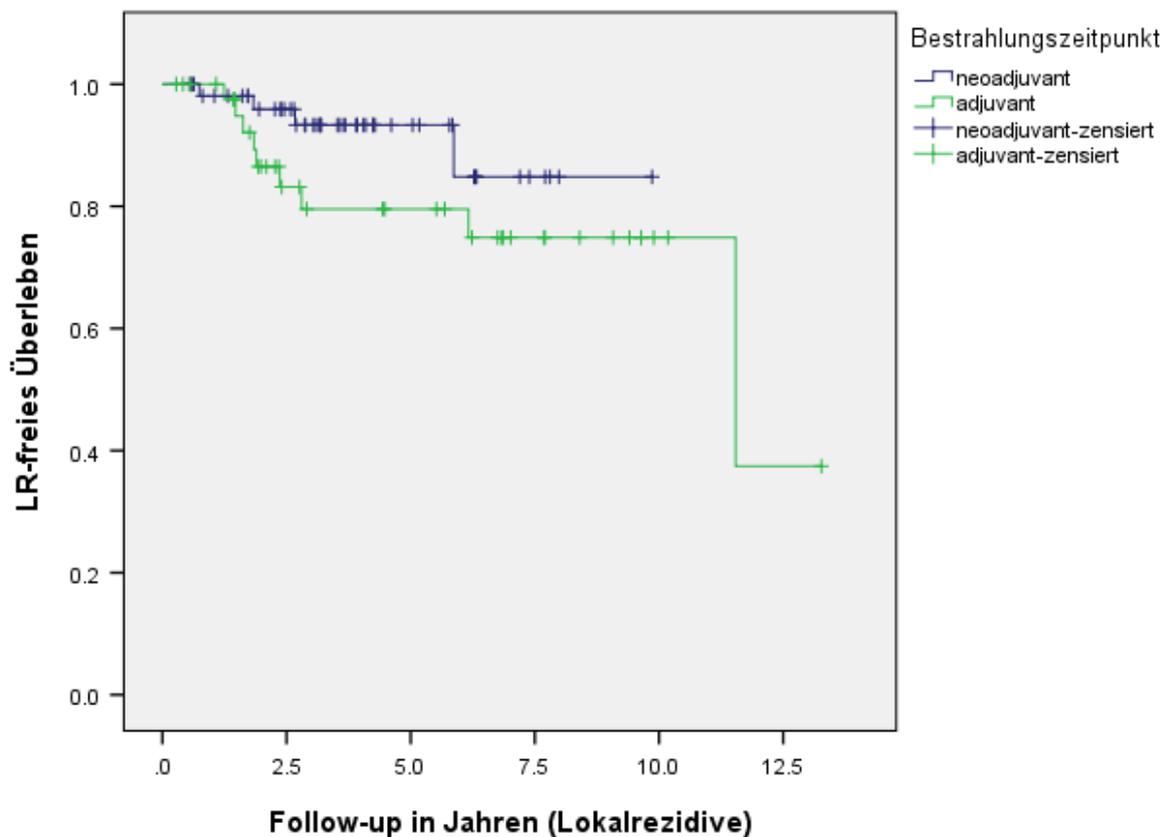


Grafik 41: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur G2)

Für mindestens 5 Jahre Follow-Up ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Einflüsse innerhalb der G2- oder G3-Gruppen auf das Lokalrezidiv-freie Überleben.

Für die Größe hat bereits die Überblicksanalyse im vorangegangenen Abschnitt ergeben, dass für Tumore unter 5 cm kein Lokalrezidiv auftrat, hier also für beide Gruppen 100 % Rezidivfreiheit nach 5 Jahren galt. Für die größeren Tumore ab 5 cm ergibt die statistische Analyse, dass nach 5 Jahren noch 93,3 % (95 %-KI 85,9-100,0) der neoadjuvanten und 79,6 % (95 %-KI 65,9-93,3) der adjuvanten Patienten Rezidiv-frei sind ($p=0,131$).

Die Hazard Ratio innerhalb der großen Tumore beträgt 1,6 für die adjuvante Bestrahlung (95 %-KI 0,8-2,9; $p=0,144$).

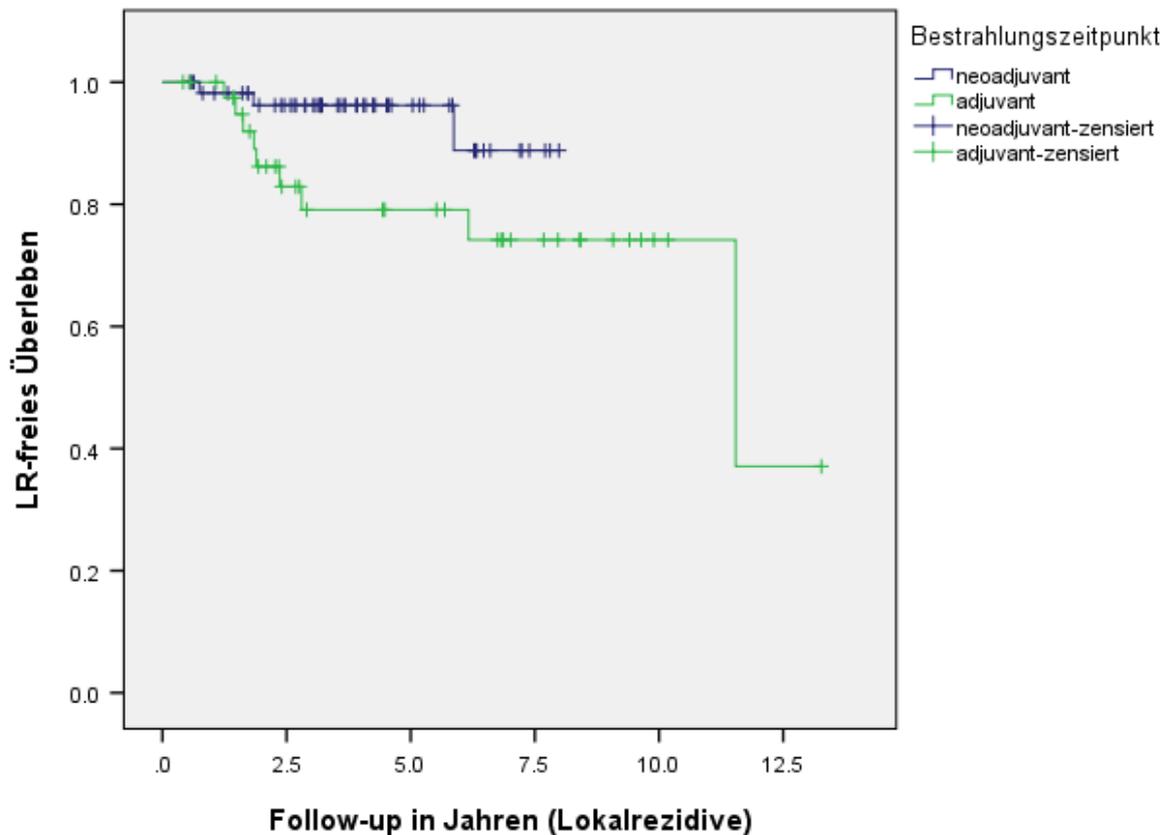


Grafik 42: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur >5cm)

Mit mindestens 5 Jahren Follow-Up zeigen sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede. Auf die Analyse mittels AJCC-Klassifikation wird auf Grund der geringen Zahl an Lokalrezidiven verzichtet.

Die Gewebetiefe des Tumors wird ebenfalls betrachtet und ergibt folgende Ergebnisse: Epifaszial sind nach 5 Jahren noch 50,0 % (95 %-KI 0,0-100,0) der neoadjuvant therapierten Patienten Rezidiv-frei, adjuvant noch 91,7 % (95 %-KI 76,0-100,0; $p=0,468$).

Bei der deutlich häufigeren subfaszialen Lokalisation bleiben neoadjuvant 96,2 % (95 %-KI 91,1-100,0) Rezidiv-frei bzw. 79,1 % (95 %-KI 65,2-93,0) in der adjuvanten Gruppe ($p=0,040$). Die Hazard Ratio beträgt innerhalb der subfaszialen Gruppe für die adjuvanten Patienten 1,9 (95%-KI 1,0-3,7; $p=0,055$).



Grafik 43: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur subfaszial)

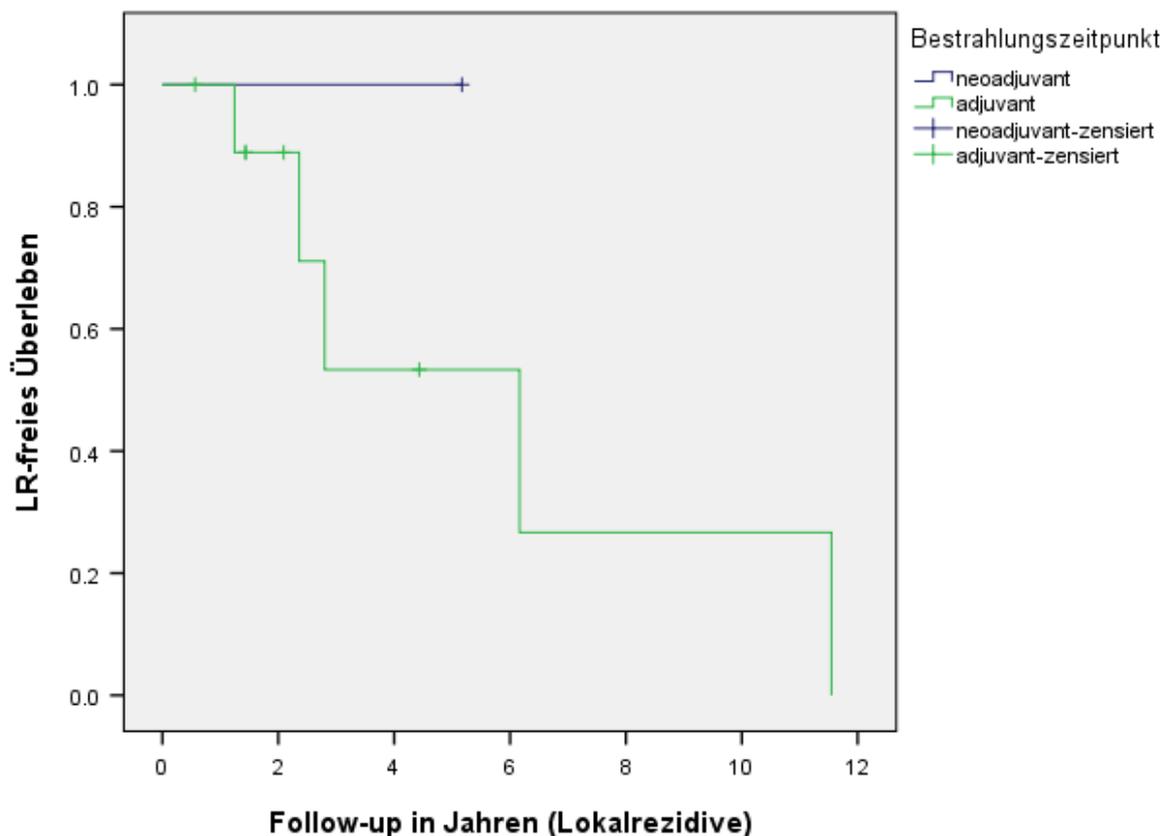
Mit mindestens 5 Jahren Follow-Up zeigt sich folgendes Rezidiv-freies Überleben für die subfasziale Gruppe:

Neoadjuvant sind 90,0 % (95 %-KI 76,8-100,0) Rezidiv-frei, adjuvant 72,0 % (95 %-KI 54,3-89,7; $p=0,230$). Die Hazard Ratio beträgt 1,5 (95 %-KI 0,7-2,9; $p=0,242$) für die adjuvante Strahlentherapie.

Weiter aufgeteilt wird in die verschiedenen Resektionsstatus, um einen potenziellen Unterschied auch in der reinen R0-Gruppe erkennen zu können, da eine R1-Resektion deutlich häufiger in der adjuvanten Gruppe ist.

Für die R0-Gruppe ergibt die Analyse ein Rezidiv-freies 5-Jahres-Überleben von 94,1 % (95 %-KI 87,6-100,0) für die neoadjuvant bestrahlten Patienten bzw. 88,9 % (95 %-KI 78,5-99,3; $p=0,571$) für die adjuvante Therapiegruppe. Bei den R1-resezierten Patienten trat bei nur einem neoadjuvanten Patienten kein Ereignis ein, die 5-Jahres-Rate der adjuvanten Gruppe liegt bei 53,3 % (95 %-KI 13,1-93,5; $p=0,454$).

Die Hazard Ratio innerhalb der R0-resezierten Sarkome beträgt 1,2 (95 %-KI 0,6-2,5; $p=0,573$) für die adjuvante Bestrahlung. Auch mit mindestens 5 Jahren Follow-Up ergibt sich kein signifikanter Unterschied der beiden Bestrahlungsarten.



Grafik 44: Lokalrezidiv-freies Überleben nach Bestrahlungszeitpunkt (nur R1)

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

Ausgewertet wurden in dieser Studie die Daten von 119 Patienten, die zwischen 2002 und 2017 im Klinikum rechts der Isar an einem Weichteilsarkom behandelt und bestrahlt wurden. Mit 5,1 Jahren mittlerem Follow-Up im Rahmen der Nachsorge handelt es sich hierbei um einen weitgehend akzeptierten Zeitraum, um jeweils oberhalb der geläufigen 5-Jahres-Überlebensraten zu liegen. Zudem scheiden viele Patienten nach eben diesem Zeitraum aus dem regulären Nachsorgeprogramm aus.

Die Studie unterliegt einigen Limitierungen. Erhoben wurden die Daten retrospektiv, es wurden also nur bereits klinisch erfasste Daten analysiert. Hierfür wurden digitale und analoge Patientenakten und Befunde verwendet, jedoch keine neuen Daten erhoben. Somit ließen sich Angaben, die bisher nicht erfasst wurden, auch nicht nachträglich ergänzen.

Der retrospektive Charakter schränkt insbesondere die präzise Erfassung von Komorbiditäten ein, da diese nicht gezielt erfragt und dokumentiert werden konnten. Auf diese wurde somit verzichtet, da keine zuverlässige Dokumentation weiterer Erkrankungen hätte gewährleistet werden können.

Zudem erfolgte die Studie nur an einem therapeutischen Zentrum. Sie stellt somit insbesondere das Abbild der Behandlungsergebnisse einer einzigen Institution dar und ist nicht ohne weiteres allgemein übertragbar. Dies trifft insbesondere auf den operativen Bereich zu. Viele der Strahlentherapien erfolgten außer Haus und stellen einen weiteren heterogenen Einfluss dar.

Auf Grund der Seltenheit der Weichteilsarkome ist die Größe der Studie mit 119 Fällen begrenzt. Durch strenge Einschlusskriterien sollte eine möglichst gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gewährleistet werden.

Vergleicht man die Kollektivgröße mit den bisher publizierten Studien, bietet diese Studie eine vergleichbare Fallzahl (Albertsmeier et al. 2018).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Demografische Faktoren des Patientenkollektivs

Der Altersmedian des Patientenkollektivs betrug 58,00 Jahre, der Mittelwert 57,88 Jahre. Diese decken sich mit den in der Literatur berichteten Altersangaben. Zwei große epidemiologische Studien von Gustafson et al. und Wibmer et al. mit 508 bzw. 5333 Patienten geben als Median 64 Jahre bzw. den größten Altersgipfel im sechsten Lebensjahrzehnt an (Gustafson 1994; Wibmer et al. 2010). In weiteren Studien bewegen sich die Altersmediane zwischen 49 und 70 Jahren (Levi et al. 1999; Zagars et al. 2003a; Cheng et al. 1996; Trovik et al. 2017). Auch wenn die Angaben schwanken, so stellen Weichteilsarkome doch eine Erkrankung des älteren Menschen dar. Ausgenommen sind hiervon embryonale Rhabdomyosarkome, die häufig für einen ersten Altersgipfel im frühen Kindesalter verantwortlich sind (Levi et al. 1999; Wibmer et al. 2010).

In den Studien zur Diskussion zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Strahlentherapie liegen die Altersmediane zwischen 48,6 und 62 Jahren (Pollack et al. 1998; Cheng et al. 1996; O'Sullivan et al. 2002; Sampath et al. 2011; Suit et al. 1985; Zagars et al. 2003a).

Das Follow-Up des gesamten Kollektivs erreichte mit 4,41 Jahren im Mittel nicht die in der Onkologie gängigen 5 bzw. 10 Jahre. Innerhalb aller Überlebenden lag das mittlere Follow-Up bei 5,1 Jahren.

Die Verteilung der Geschlechter war sehr ausgewogen, es wurden 60 Frauen (50,4 %) und 59 Männer (49,6 %) erfasst, was einem Verhältnis Männer zu Frauen von 0,98 entspricht.

In der Literatur sind die Verteilungen schwankend. Während in Studien, die Leiomyosarkome des Uterus miteinbeziehen (Stiller et al. 2013), Frauen eine erhöhte Inzidenz aufweisen, trifft dies nicht auf die weiteren histologischen Subtypen und auch nicht auf Leiomyosarkome der Weichteile zu. Gustafson et al. haben bei 508 Patienten ein Männer-Frauen-Verhältnis von 1,3, Wibmer et al. berichten von einem Verhältnis von 0,8 (Gustafson 1994; Wibmer et al. 2010).

Ähnlich den epidemiologischen Studien ergeben auch die Analysen der Studienliteratur zum Thema dieser Arbeit ein Verhältnis zwischen 0,8 und 1,3 (Pollack et al. 1998; Cheng et al. 1996; O'Sullivan et al. 2002; Sampath et al. 2011; Suit et al. 1985; Zagars et al. 2003a).

Im vorliegenden Patientenkollektiv lag die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate bei 68,9 %. Ohne Metastasen stieg diese auf 98,0 %, fiel jedoch in der metastasierten Situation auf nur noch 37,2 % ab.

In „Cancer Facts and Figures 2017“ wird die 5-Jahres-Überlebensrate aller Weichteilsarkome mit 64 % angegeben (Siegel, Miller, and Jemal 2017). Betrachtet man nur die initial lokal begrenzten, nicht metastasierten Tumore, liegt diese Rate bei 80 %. Levi et al. berichten von einer noch stärker reduzierten allgemeinen 5-Jahres-Überlebensrate (51 %) (Levi et al. 1999). Stiller et al. schreiben von einer erwarteten, geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate von 57,8 % für Weichteilsarkome bei 12.693 erfassten Fällen (Stiller et al. 2013). Bray et al. geben eine Überlebensrate von 65 % an (Bray et al. 2010).

Die Häufigkeiten der einzelnen Entitäten zu vergleichen, fällt schwer, da die Studien mit großen Patientenzahlen über einen langen Zeitraum liefen und sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte große Veränderungen in der histologischen Klassifikation der Weichteilsarkome aufgetan haben. So berichten beispielsweise Trovik et al. über einen Abfall des Anteils der malignen Fibrohistozytome (MFH) von 1987 bis 2011 von 40 % auf nur noch 24 % (Trovik et al. 2017). Begründet wird dies unter anderem mit dem Wechsel der Terminologie und der Klassifizierung in andere Subtypen.

Die ehemals unter anderem als MFH bezeichneten pleomorphen Sarkome stellen in dieser Arbeit mit 38,6 % die häufigste Entität dar. In der Literatur schwanken die Angaben zwischen 19,1 % (Choiu et al. 2011), 25,2 % (Toro et al. 2006), 33 % (Trovik et al. 2017), und 41 % (Gustafson 1994). Die unterschiedlichen Angaben kommen unter anderem dadurch zustande, dass die Studien kindliche Rhabdomyosarkome, uterine Leiomyosarkome und vor allem viszerale Weichteilsarkome mit einbeziehen, welche die relativen Verteilungen der Entitäten verändern (Choiu et al. 2011). Zudem werden pleomorphe Sarkome in älteren Studien noch auf das MFH und „Sarkome NOS (not otherwise specified)“ aufgeteilt. So macht bei Wibmer et al. das MFH nur 9,5 % aus, die „Sarcomas NOS“ jedoch ganze 35,9 % (Wibmer et al. 2010). An zweiter Stelle stehen die myxoiden Liposarkome mit 17,7 %, die innerhalb der Liposarkome den größten Anteil ausmachen. Der atypische lipomatöse Tumor (ALT) wurde in dieser Studie ausgeschlossen, da regulär keine Strahlentherapie auf Grund des low-grade-Charakters indiziert ist. Bei Gustafson et al. macht die gesamte Entität der Liposarkome einen Anteil von 10,4 % aus, Mastrangelo et al. berichten über einen Liposarkom-Anteil von 25,4 %, jedoch nur 2,6 % myxoide Liposarkome, dafür aber 14,0 % ALTs (Gustafson 1994; Mastrangelo et al. 2012).

Im Patientenkollektiv stellen die Myxofibrosarkome die dritthäufigste Entität mit 14,3 % dar. Auch hier schwanken die Angaben der Literatur stark. Während in älteren Studien die Entität des Myxofibrosarkoms gar nicht aufgelistet wird (Gustafson 1994; Levi et al. 1999; Toro et al. 2006; Zahm and Fraumeni 1997), macht es bei Trovik et al. im Intervall von 2007-2011 11 % aus (Trovik et al. 2017). Auch hier gibt es in der ersten Beobachtungsperiode von 1987-1996

kein Myxofibrosarkom. Im Schnitt wird die Häufigkeit mit 4-5 % angegeben (Brennan et al. 2014; Chou et al. 2011; Mastrangelo et al. 2012).

Mit 10,9 % machen die Synovialsarkome die vierthäufigste Entität aus. Ihr Anteil wird in der Literatur größtenteils niedriger angegeben, zwischen 3 und 7% (Levi et al. 1999; Brennan et al. 2014; Mastrangelo et al. 2012; Trovik et al. 2017; Gustafson 1994; Toro et al. 2006). Nur Chou et al. weichen mit 12,3 % in Korea deutlich von diesen Zahlen ab (Chou et al. 2011).

Die größte Abweichung von der Literatur bieten in dieser Studie die Leiomyosarkome (3,4 %). Die teilweise sehr hohen Anteile von 24-30 % sind zwar eindeutig bedingt durch die Einbeziehung der viszeralen und vor allem uterinen Tumore (Toro et al. 2006; Wibmer et al. 2010; Levi et al. 1999), jedoch fallen die Zahlen auch ohne diese Lokalisationen andernorts deutlich höher aus. So werden meist Anteile von 12-16 % berichtet (Trovik et al. 2017; Brennan et al. 2014; Zahm and Fraumeni 1997; Gustafson 1994; Mastrangelo et al. 2012; Toro et al. 2006).

In den Studien zum Arbeitsthema waren die pleomorphen Sarkome (MFH) in 5 von 6 Fällen die häufigste Entität mit Anteilen zwischen 28 % und 59,8 % (Sampath et al. 2011; Cheng et al. 1996; O'Sullivan et al. 2002; Pollack et al. 1998; Zagars et al. 2003a). Nur Suit et al. (Suit et al. 1985) geben in ihrer Studie von 1985 die Fibrosarkome als häufigste Entität (17 %) an, die jedoch direkt von den pleomorphen Sarkomen mit 16 % gefolgt werden. Als weitere sehr häufige Subtypen werden weiterhin noch die Liposarkome (15-29 %) (Suit et al. 1985; Cheng et al. 1996; O'Sullivan et al. 2002; Pollack et al. 1998; Sampath et al. 2011), Synovialsarkome (4-18,8 %) (Cheng et al. 1996; Pollack et al. 1998; Sampath et al. 2011) und die Leiomyosarkome (10-18 %) (O'Sullivan et al. 2002; Sampath et al. 2011) aufgezählt.

Charakteristisch für Weichteilsarkome ist der große Anteil an Tumoren, die an den Extremitäten entstehen. So machen sie zwischen 30 % und 48% aller Sarkome aus (Brennan et al. 2014; Chou et al. 2011; Mastrangelo et al. 2012). Da in dieser Arbeit jedoch nur Sarkome der Extremitäten und Brustwand betrachtet wurden und davon wiederum nur diese, die durch die tumororthopädische Abteilung des Klinikums rechts der Isar operiert wurden, lässt sich hier kein weiterer, auf den gesamten Körper bezogener Vergleich anstellen.

Betrachtet man nur die Verteilung innerhalb der Extremitäten, stimmen die Ergebnisse unserer Studie mit denen der Literatur weitgehend überein. Am Oberschenkel war der mit Abstand größte Teil der Sarkome lokalisiert, nämlich 63,0 %. Am Unterschenkel waren noch 7,6 % sowie jeweils 6,7 % an Ober- und Unterarm. 4,2 % aller Tumore fanden sich an der Schulter, alle weiteren Lokalisationen waren mit weniger als 5 % vertreten und sind in Grafik 4 dargestellt. In der Literatur wird teilweise nur zwischen den Extremitäten differenziert, dort entfallen 24-30 % auf die obere und 70-76 % auf die untere Extremität (Mastrangelo et al. 2012; Chou et al. 2011).

Insbesondere der Oberschenkel scheint als Prädilektionsstelle für Weichteilsarkome herauszusteichen. So stellten Brennan et al. und Gustafson et al. unabhängig fest, dass innerhalb der Extremitäten bzw. in einer Gruppe aus Extremitäten und Brustwand der Oberschenkel 44 % bzw. 47 % aller Tumore enthielt, während die nächsthäufige Lokalisation mit 10-15 % der Unterschenkel war (Brennan et al. 2014; Gustafson 1994).

Dieses charakteristische Verteilungsmuster bestätigte sich auch in den weiteren Studien zum strahlentherapeutischen Thema (O'Sullivan et al. 2002; Pollack et al. 1998; Suit et al. 1985; Zagars et al. 2003a).

Weichteilsarkome werden meist erst als high-grade-Sarkome diagnostiziert. Ob dies an der meist erst späten Erkennung des Tumors liegt und dieser entsprechend lange Zeit zur Dedifferenzierung hat, oder ob Weichteilsarkome per se gehäuft als medium- und high-grade-Tumore auftreten, bleibt fraglich. Die nach dem FNCLCC als high-grade klassifizierten G2- und G3-Sarkome machten in dieser Studie gemeinsam einen Anteil von 90,9 % (34,2 %; 56,7 %) aus. In großen epidemiologischen Studien bewegen sich diese Werte mit 64-81,5 % etwas darunter (Gustafson 1994; Brennan et al. 2014; Choiu et al. 2011; Trovik et al. 2017). So lässt sich dies jedoch gut durch den hier vorgenommenen Ausschluss der ALTs erklären. Diese machen einen großen Teil der Liposarkome aus (Fletcher, Unni, and Mertens 2002), sind jedoch per Definition G1- und somit low-grade Tumore.

Da gerade high-grade-Sarkome häufig bestrahlt werden, ist deren Anteil auch in den anderen Studien zur Strahlentherapie der Weichteilsarkome höher als in der Normalpopulation. So bewegt sich der Anteil der als high-grade klassifizierten Tumore zwischen 61 und 95 % (Sampath et al. 2011; O'Sullivan et al. 2002; Zagars et al. 2003a). Pollack et al. schlossen von vornherein alle G1-Tumore aus und geben einen G2-Anteil von 28,7 % und 71,3 % G3 an (Pollack et al. 1998).

Angemerkt werden muss jedoch, dass die Studien unterschiedliche Grading-Verfahren anwenden, bei Sampath et al. kommt ein 4-stufiges System zur Anwendung, das nicht dem aktuellen FNCLCC-System entspricht. Hierbei galten G1 und G2 als low-grade bzw. G3 und G4 als high-grade.

Vergleicht man die Größe der untersuchten Tumore mit den Angaben der Literatur, so fällt auf, dass sie insgesamt größer ausfallen als im weltweiten Durchschnitt.

Die Analyse ergab einen Mittelwert von 9,4 cm, sowie einen Median von 9,0 cm (1,7-23,0 cm). Kleiner als 5 cm waren 14,3 % aller Tumore, größer 83,2 %. Bei drei Tumoren fehlten die exakten Größenangaben durch die Pathologie.

5 cm sind als gängiger Cut-Off etabliert und bildeten auch bis zur achten AJCC-Staging-Edition die Grenze zwischen T1- und T2-Tumoren. Zwei Studien geben einen Anteil von 33-35 % für kleinere Tumore an (Choiu et al. 2011; Brennan et al. 2014).

In der Studienliteratur zum Vergleich von neoadjuvanter und adjuvanter Strahlentherapie schwanken die Größenangaben sowie die Cut-Offs sehr stark. Der einzig angegebene Median liegt bei 7,9 cm (Pollack et al. 1998), bei Suit et al. sind 72 % der Tumore größer als 5 cm (Suit et al. 1985).

Ein tumorfreier Absetzungsrand gilt als wichtiger unabhängiger Prädiktor für das Lokalrezidivfreie Überleben (Bonvalot et al. 2017; Gundle et al. 2018; Trovik et al. 2000; Stojadinovic et al. 2002; Maretty-Nielsen 2014). Umstritten ist, ob wiederum ein Einfluss auf das Gesamtüberleben besteht. Bonvalot et al. und Willeumier et al. berichten, dass es keinen Impact auf das Gesamtüberleben hat, ob die Absetzungsränder tumorfrei sind (Bonvalot et al. 2017; Willeumier et al. 2015). Auf der anderen Seite stellen mikroskopische Tumorresiduen bei Stojadinovic et al. einen signifikanten Einflussfaktor auf das Überleben dar (Stojadinovic et al. 2002). Auch die große Meta-Analyse von Maretty-Nielsen et al. kommt zu diesem Schluss (Maretty-Nielsen 2014). Es sollte somit in jedem Fall die vollständige Resektion angestrebt werden, um dem Patienten ein möglichst krankheitsfreies Überleben zu sichern.

Für die hier analysierten Patienten konnte in 85,7 % der Fälle eine R0-Resektion erreicht werden, 9,2 % der Tumore wurden als R1-Status entfernt und in 6 Fällen (5,0 %) konnten keine genauen Angaben zum Resektionsrand gemacht werden (Rx). Das Verhältnis von R0 zu R1 entspricht also in etwa 9,4:1. R2-Resektionen lagen im Studienkollektiv keine vor.

Prinzipiell gilt hier, je mehr R0-Resektionen man erreicht, desto besser. Vergleichswerte mit der Literatur sind also vor allem ein Qualitätsvergleich der chirurgischen Resektion und einer möglichen präoperativen Therapie, können jedoch auch durch komplexe Tumore oder enge anatomische Beziehungen zu Gefäßen und Nerven beeinflusst werden, die eine vollständige Entfernung verhindern.

In einer Studie von Trovik et al. aus dem „Scandinavian Sarcoma Group Register“ wird das Verhältnis von adäquaten zu inadäquaten Absetzungsrändern mit etwa 3:1 angegeben (420 Fälle vs. 139 Fälle) (Trovik et al. 2000). Inadäquat bedeutet hier die intraläsionale und marginale Resektion, bei der entlang der Pseudokapsel des Tumors reseziert wird. Adäquat umfasst die weite und radikale Resektion.

In den vergleichenden, strahlentherapeutischen Studien liegen die R0-Raten zwischen 60 und 84% (O'Sullivan et al. 2002; Sampath et al. 2011; Zagars et al. 2003a). Eine Studie gibt nur die operative Klassifikation nach Enneking an, nach der 17,9 % intraläsional reseziert wurden, 23,1 % marginal und 59 % weit (Cheng et al. 1996; Jawad and Scully 2010).

Auch hier muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass Studien, die retroperitoneale Sarkome mit einbeziehen, schlechtere R0-Raten ergeben, da diese Tumore meist deutlich schwieriger restlos zu entfernen sind auf Grund ihrer komplexen Lagebeziehungen und dem meist späten Diagnosezeitpunkt (Stojadinovic et al. 2002).

In der Literatur variiert der Anteil tiefer, subfaszial gelegener Tumore zwischen 59 und 79% (Trovik et al. 2017; Chiu et al. 2011; Gustafson 1994). Im vorliegenden Patientenkollektiv machten die im tiefen Gewebe lokalisierten Tumore sogar 84,9 % aus.

Die einzige Studie zum Vergleich von präoperativer und postoperativer Strahlentherapie, die die anatomische Tiefe angibt, kommt auf einen Anteil der subfaszialen Tumore von 81,3 % (O'Sullivan et al. 2002).

Genauere Angaben zur Metastasierungsrate sind schwer zu finden und von verschiedensten Faktoren abhängig, wodurch diese stark schwanken. Coindre et al. und Gustafson et al. geben die Metastasierungsraten in ihren epidemiologischen Studien mit 35-40 % an (Coindre et al. 2001; Gustafson 1994). In dieser Analyse entwickelten sich im gesamten Beobachtungszeitraum in 45,4 % der Fälle Metastasen. Bis auf einen Fall entstanden diese alle innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung. Nur ein Patient entwickelte noch mit deutlicher Verzögerung nach 11 Jahren eine pulmonale Metastasierung im Rahmen eines myxoiden Liposarkoms.

Berücksichtigt werden muss hier die unterschiedlich starke Tendenz verschiedener WTS-Subtypen, Metastasen zu entwickeln. So lag die Rate beim pleomorphen Sarkom bei 50,0 %, beim myxoiden Liposarkom bei 38,1 % und für Synovial- (46,2 %) und Myxofibrosarkome (41,2 %) dazwischen.

Lokalrezidive entwickelten 11,8 % der Patienten. Im Vergleich dazu werden die Raten in der Literatur mit 27-28 % angegeben (Gustafson 1994; Coindre et al. 2001). Gründe für diese Differenz könnten zum einen die hohe Rate an R0-Resektionen sein, zum anderen aber auch der Ausschluss aller Fälle, die sich erst mit einem Lokalrezidiv vorstellten und somit nicht in die Studie mit einbezogen wurden.

Die Lokalrezidiv-Raten in der konkreten Studienliteratur liegen zwischen 7 und 15% (Sampath et al. 2011; Frezza et al. 1992; Cheng et al. 1996).

In Zusammenschau der gängigen epidemiologischen Literatur und den bereits existierenden Studien zur zentralen Fragestellung dieser Arbeit lässt sich das Patientenkollektiv als repräsentativ und vergleichbar bezeichnen.

Vorsicht ist weiterhin geboten, wenn man Studien vergleicht, die retroperitoneale und viszerale Weichteilsarkome miteinschließen, da hier die Verhältnisse verschoben sein können.

4.2.2 Demografischer Vergleich beider Bestrahlungsgruppen

Die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Gruppe wurde zusammenfassend in Tabelle 6 im Ergebnisteil dargestellt. Hier sollen nur diejenigen Faktoren besprochen werden, bei denen es größere Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab und die somit potenziell einen Einfluss auf die Endpunkte haben könnten.

Zwischen den prognostischen Faktoren unterscheiden sich die beiden Gruppen insbesondere in der Verteilung der histologischen Subtypen. Während in der neoadjuvanten Gruppe die pleomorphen Sarkome 46,9 % ausmachten, waren es in der adjuvanten Gruppe nur 29,1 %. Dagegen war das myxoide Liposarkom mit einer tendenziell besseren Prognose in der neoadjuvanten Gruppe mit 21,9 % vertreten, in der adjuvanten Gruppe hingegen nur mit 12,7 %. Zudem bestand die postoperativ bestrahlte Gruppe aus einem breiteren Feld von histologischen Subtypen.

Die Gewebetiefe ist zwar nicht mehr Teil des neuesten, achten AJCC-Staging-Systems, wurde aber dennoch dokumentiert und analysiert. In der neoadjuvanten Gruppe macht die subfasziale Lage einen Anteil von 92,2 % aus, in der adjuvanten Gruppe nur 76,4 %. In der Meta-Analyse von Maretty-Nielsen et al. wird von einer Assoziation der Tiefe und einem reduzierten Überleben berichtet (Maretty-Nielsen 2014).

Beim Resektionsstatus machten die R1-resezierten Tumore adjuvant einen deutlich größeren Anteil aus (18,2 % vs. 1,6 %), was sich jedoch dadurch begründen lässt, dass die R1-Resektion selbst häufig die Indikation zur postoperativen Radiotherapie darstellt. Hinzu kommen hier noch die nicht bestimmbareren Rx-Resektionen (9,1% vs. 1,6 %). Dies stellt eine mögliche Erklärung für die höhere Rate an Lokalrezidiven in der adjuvanten Gruppe dar (18,2 % vs. 6,3 %). Tumor-positive Absetzungsränder sind vielfach als prognostisch ungünstiger Faktor für das Rezidiv-freie Überleben beschrieben worden (Bonvalot et al. 2017; Trovik et al. 2000; Stojadinovic et al. 2002).

4.2.3 Überlebenszeit-, Metastasierungs- und Lokalrezidiv-Analysen (prognostische Faktoren)

Die jeweiligen Analysen zum Überleben, der Metastasierung und dem Auftreten von Lokalrezidiven wurden mit einer Untersuchung der prognostischen Faktoren begonnen. Zum Literaturvergleich wird primär auf eine große Meta-Analyse von Margetty-Nielsen et al. verwiesen, da hier die breite Literatur zu den prognostischen Faktoren von Weichteilsarkomen weitestgehend zusammengefasst wurde (Margetty-Nielsen 2014).

Für das Überleben stellten das Auftreten von Metastasen und Lokalrezidiven signifikante prognostische Faktoren dar, die Tumorgröße in Teilen. Einzelne histologische Subtypen und das Grading lagen nur knapp oberhalb des definierten Signifikanzniveaus.

Der maximale Durchmesser des Tumors stellte bei einem Cut-Off von 5cm einen signifikanten Faktor für das Gesamtüberleben dar ($p=0,044$). Innerhalb der neuen AJCC-Klassifikation fiel insbesondere die Differenz zwischen „ ≤ 5 cm“ und „10-15 cm“ signifikant aus ($p=0,008$), aber auch zwischen „5-10 cm“ und „10-15 cm“ annähernd ($p=0,052$).

Für die verschiedenen histologischen Subtypen konnte kein signifikanter Unterschied beim Einfluss auf das Überleben gezeigt werden.

Das Grading konnte ebenfalls nicht als eindeutig signifikanter Einflussfaktor isoliert werden. Der Vergleich von G1 zu G3 lag mit $p=0,051$ knapp oberhalb des definierten Signifikanzniveaus. Auch zwischen G1 und G2 erreichte der scheinbar offensichtliche Unterschied keine Signifikanz ($p=0,124$). Unter Zusammenschau von Literatur und den hier vorliegenden Ergebnissen lässt sich jedoch ein Zusammenhang von hohem Grading und reduziertem Überleben annehmen (Margetty-Nielsen 2014).

Das Grading und die Tumorgröße stellen mit Abstand die besten auf den Tumor bezogenen Prognosefaktoren hinsichtlich des Überlebens dar. Umstritten bleibt aber weiterhin, inwiefern sich die Größe kategorisieren lässt. In dieser Arbeit wurden für die Überlebenszeitanalyse zwei Systeme verwendet. Zum einen die dichotome Verteilung mit Cut-Off bei 5 cm, zum anderen die kategoriale Einteilung nach der 8. AJCC-Klassifikation in 4 Bereiche. Eine valide Differenzierung ließ sich durch die feinere Unterteilung aber nicht nachweisen. Cates et al. kritisieren in ihrer Arbeit, dass sich durch eine weitere Unterteilung oberhalb von 10 cm die prognostische Wertigkeit nur begrenzt verbessern lässt, da in diesem Bereich das Risiko bei steigender Tumorgröße nur noch langsam steigt (Cates 2018).

Das Auftreten von Metastasen gilt weithin als stärkster negativer Prädiktor für das Überleben. Hierbei ist es selbstredend schwierig, noch von einem klassischen prognostischen Faktor zu

sprechen. Vielmehr handelt es sich um einen systemischen Krankheitsprogress, der in seiner Folge selbst die Todesursache darstellt. Im vorliegenden Fall lag die Hazard Ratio für die metastasierte Situation bei 31 ($p < 0,001$).

Lokalrezidive wiederum stellen keinen solch eindeutigen Prädiktor dar, wurden aber bereits in Studien als Risikofaktor beschrieben und haben auch in dieser Arbeit einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. So berichten Eilber et al. beispielsweise von einer Hazard Ratio von 3,28 beim Auftreten eines Lokalrezidivs (Stotter et al. 1990; Zhao et al. 2018; Eilber et al. 2003). Im Kollektiv dieser Studie lag die HR bei 2,2 ($p = 0,041$).

Die Lage des Tumors in Bezug zur Muskelfaszie konnte in der vorliegenden Arbeit hingegen nicht als signifikanter Faktor isoliert werden. In der Literatur ist die Tumortiefe umstritten. So berichten die meisten Studien von einem signifikanten Einfluss auf das Überleben (Pisters et al. 1996; Weitz, Antonescu, and Brennan 2003; Maretty-Nielsen 2014). Insbesondere bei medium- und high-grade Tumoren zeigt sich bei Cates et al. eine wachsende Differenz zwischen sub- und epifaszialen Tumoren (Cates 2018). Maki et al. konnten in ihrer großen Studie mit mehr als 8000 Fällen hingegen die Tumortiefe nicht als unabhängigen Faktor nachweisen und befürworten das Weglassen dieser in der neuesten AJCC-Klassifikation (Maki et al. 2013).

Möglicherweise liegt die Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse laut Maretty-Nielsen et al. auch darin begründet, dass eine enge Korrelation zwischen tiefen und großen Tumoren besteht und somit die tiefe Lage selbst als prognostischer Faktor identifiziert wurde, falls die Größe nicht adäquat berücksichtigt wurde (Maretty-Nielsen 2014).

Der Resektionsstatus als prognostischer Faktor für das Überleben ist in der Literatur zu großen Teilen als signifikanter Einfluss beschrieben (Willeumier et al. 2015; Bonvalot et al. 2017; Stojadinovic et al. 2002). Im vorliegenden Fall konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht gezeigt werden, der Kurvenverlauf legt aber den Verdacht nahe. Hier sind insbesondere in der R1-Gruppe größere Fallzahlen wichtig.

Wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, stellen Metastasen den mit Abstand größten negativen Einflussfaktor auf das Überleben dar. Es liegt dementsprechend nahe, dass die für das Überleben relevanten, weiteren Faktoren auch für das Auftreten von Metastasen eine wichtige Rolle spielen.

So konnten die Tumorgöße, das Grading, die Tumortiefe sowie das Auftreten von Lokalrezidiven als signifikante Einflussfaktoren identifiziert werden.

Die Hazard Ratio für große Tumore ($>5\text{cm}$) betrug 11,2 ($p = 0,017$). Für die Größeneinteilung nach der 8. AJCC-Klassifikation ergaben die Vergleiche zwischen den jeweiligen Größenabstufungen eine Signifikanz. Einzig die Tumore „ $>15\text{ cm}$ “ fielen mit einer unerwartet guten Metastasen-freien 5-Jahres-Überlebensrate auf (62,2 %). Ein ungewöhnlich hoher

Anteil an G1-Tumoren (n=1) konnte als Ursache ausgeschlossen werden und die pleomorphen Sarkome waren als Risikofaktor mit etwa 46 % nicht unterrepräsentiert. Die Studie von Cates et al. legt nahe, dass das Überleben mit steigender Größe weiterhin abnimmt, es hier also prinzipiell nicht wieder zu einem verbesserten Überleben kommt (Cates 2018).

Insgesamt decken sich die Ergebnisse aber mit den vorhandenen Studien (Weitz, Antonescu, and Brennan 2003; Gronchi et al. 2005; Pisters et al. 1996)

Das Grading wurde jeweils im Vergleich von G1 zu G2 ($p=0,019$) bzw. zu G3 ($p=0,017$) als signifikanter Faktor identifiziert. Ein signifikanter Unterschied zwischen G2 und G3 ließ sich nicht erkennen. Dies deckt sich weitgehend mit der Literatur, vielfach wurde hier nur zwischen low- (G1) und high-grade (G2; G3) unterschieden (Pisters et al. 1996; Gronchi et al. 2005).

Auch die Lagebeziehung des Tumors zur Faszia wurde als signifikanter Einflussfaktor identifiziert ($p=0,042$). In der Literatur ist dieser, wie bereits im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, vergleichsweise umstritten (Maretty-Nielsen 2014; Pisters et al. 1996; Gronchi et al. 2005). Tendenziell sind tiefe Tumore jedoch mit einer höheren Sterblichkeit und Metastasierungs-Rate assoziiert, was aber, wie beim Überleben ebenfalls beschrieben, sehr wahrscheinlich an dem späteren Diagnose-Zeitpunkt und den größeren Tumoren liegt.

Das Auftreten eines Lokalrezidivs wurde ebenfalls als negativer Prädiktor für eine Fernmetastasierung identifiziert ($HR=2,3$; $p=0,017$).

Ob das Auftreten von Lokalrezidiven tatsächlich als deutlicher Prädiktor für das Überleben oder eine Metastasierung in Frage kommt, bleibt weiterhin nicht eindeutig geklärt. Trotzdem stellt ein jedes Tumorrezidiv eine enorme Belastung für den Patienten dar, psychisch sowie physisch, und somit etwas, das es möglichst zu vermeiden oder zumindest einzuschätzen gilt. Als signifikante Einflussfaktoren für das Auftreten von Lokalrezidiven konnten die Tumorgöße und der Resektionsstatus identifiziert werden.

Die Tumorgöße ergab in Teilen einen signifikanten Prädiktor – insbesondere innerhalb der feiner abgestuften AJCC-Klassifikation. Die bisher gängigen 5 cm als Cut-Off ergaben hingegen keine signifikanten Unterschiede. Die Literatur zeigt jedoch im Gegensatz zu den hier gezeigten Ergebnissen in der Mehrzahl keinen signifikanten Einfluss der Tumorgöße auf die Raten von Lokalrezidiven (Eilber et al. 2003; Maretty-Nielsen 2014; Stotter et al. 1990).

Der Resektionsstatus ist die beste prognostische Größe, um die Wahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven abzuschätzen (Rooser et al. 1987; Stojadinovic et al. 2002; Gustafson 1994; Jepsen et al. 2013; Maretty-Nielsen 2014). Dies konnte ebenfalls in dieser Studie belegt werden – die Hazard Ratio von R1 zu R0 betrug 6,2 ($p=0,002$).

Im Gegensatz zum Überleben und den Metastasen stellte das Grading hier keinen signifikanten Prädiktor dar. Diesbezüglich gehen die Meinungen in der Literatur allerdings stark auseinander (Maretty-Nielsen 2014; Eilber et al. 2003; Trovik et al. 2000; Stotter et al. 1990;

Weitz, Antonescu, and Brennan 2003; Gustafson 1994). Bei Maretty-Nielsen et al. stehen 19 Studien (pro) gegen 23 Studien (contra) gegenüber.

Weitz et al. und Gronchi et al. konnten in ihren Studien die unterschiedlichen histologischen Subtypen als signifikante Prädiktoren identifizieren (Weitz, Antonescu, and Brennan 2003; Gronchi et al. 2010). Trovik et al. und Singer et al. hingegen konnten keine signifikanten Einflüsse entdecken und Pisters et al. berichtet über einzelne signifikante Assoziationen (Trovik et al. 2000; Singer et al. 1994; Pisters et al. 1996). So waren das Fibrosarkom und das MPNST mit einer höheren Rate an Lokalrezidiven verbunden.

Im vorliegenden Fall war in der Univariateanalyse nur der Unterschied von Myxofibrosarkom zum myxoiden Liposarkom signifikant ($p=0,022$).

Insgesamt decken sich die hier ermittelten Faktoren und Einschätzungen mit denen der Literatur, insbesondere im Vergleich zur Meta-Analyse von Maretty-Nielsen et al. (Maretty-Nielsen 2014).

4.3.2 Schlussfolgerung

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit befasst sich damit, ob es einen erkennbaren und signifikanten Unterschied zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Strahlentherapie gibt – insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben. Ebenfalls untersucht wurden das Metastasen-freie sowie das Lokalrezidiv-freie Überleben.

Die Analyse der gesamten Studienpopulation erbrachte keinen Hinweis auf einen signifikanten Einfluss von neoadjuvanter oder adjuvanter Strahlentherapie auf das Überleben ($p=0,328$). Betrachtet man die Kaplan-Meier-Kurven, fällt jedoch auf, dass die adjuvante Gruppe über einen langen Zeitraum überhalb der neoadjuvanten Kurve verläuft und sie sich erst nach etwa 7 Jahren einem ähnlichen Niveau annähern.

Auffällig ist, dass sich dieser Unterschied vergrößert, sobald man die Gruppen weiter unterteilt, genauer nach G3-Tumoren oder „>5 cm“-Sarkomen, die jeweils mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind.

Noch deutlicher wird dieser Unterschied, wenn man das Metastasen-freie Überleben der beiden Bestrahlungsgruppen betrachtet ($p=0,114$). Hier liegt die adjuvante Bestrahlung über den gesamten Beobachtungszeitraum über der neoadjuvanten. Ausgeprägt ist der steile Abfall der neoadjuvanten Gruppe vor allem in den ersten zwei Jahren. Auch hier vergrößert sich diese Differenz nochmals innerhalb der G3-Sarkome ($p=0,152$) und der Sarkome >5 cm ($p=0,053$). Für große Sarkome ließ sich in der Gruppe mit mindestens 5 Jahren Follow-Up ein signifikanter Unterschied aufzeigen ($p=0,031$).

Prinzipiell sind Metastasen der stärkste Indikator für ein deutlich eingeschränktes Überleben. Wie der Vergleich bei metastasierten Fällen gezeigt hat, liegen die Überlebensraten von neoadjuvanter und adjuvanter Bestrahlung nah beieinander, in beiden Gruppen versterben die Patienten also ähnlich häufig und schnell bei einem systemischen Progress. Wie bereits im Überblick des Patientenkollektivs zu erkennen, traten in der neoadjuvanten Gruppe deutlich mehr Metastasen auf als in der adjuvanten auf (51,6 % vs. 38,2 %). Woher also kommt diese Differenz?

Der größer werdende Unterschied bei G3- und „>5 cm“-Tumoren legt den Verdacht nahe, dass die Ursache in aggressiveren Tumoren begründet liegt. Es ist bekannt, dass diese Gruppen unabhängige Prädiktoren für eine frühe und hohe Metastasierungsrate darstellen. Eine ungleiche Verteilung der eben genannten Risikofaktoren konnte als Ursache weitgehend ausgeschlossen werden – die G3-Tumore sind in der adjuvanten Gruppe sogar eher

überrepräsentiert. Es ist somit denkbar, dass die Verzögerung der Tumorresektion durch die neoadjuvante Strahlentherapie eine frühe Metastasierung begünstigt. Dieser Effekt konnte jedoch bis dato noch in keiner weiteren Studie beschrieben werden und bleibt hier rein spekulativ.

Dem gegenüber stehen Studien von Sampath et al., Pollack et al. und O'Sullivan et al., die der neoadjuvanten Strahlentherapie einen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben und das Metastasen- und Lokalrezidiv-freie Überleben zusprechen (Sampath et al. 2011; Pollack et al. 1998; O'Sullivan et al. 2002). Auch die Meta-Analyse von Albertsmeier et al. spricht von einem minimalen Vorteil der präoperativen Bestrahlung gegenüber der postoperativen, weist aber auch auf die eingeschränkte Aussagekraft der eingeschlossenen Studien hin (Albertsmeier et al. 2018).

So macht die neoadjuvante Therapie einen Tumor oftmals erst operabel und zerstört lokal Zellen, sodass man hier potenziell ein geringeres Risiko einer intraoperativen Verschleppung von Tumorzellen annehmen könnte.

Hinzu kommt die geringere Strahlendosis im neoadjuvanten Setting, da hier gezielt der Tumor bestrahlt werden kann und nicht das gesamte postoperative Tumorbett, sodass die Rate an Langzeitkomplikationen geringer ausfällt (Davis et al. 2005).

Beim Lokalrezidiv-freien Überleben hingegen ergaben die Analysen bessere Ergebnisse für die neoadjuvante Bestrahlung ($p=0,087$). Vermutlich ist dies jedoch im untersuchten Kollektiv durch den höheren Anteil an R1-Resektionen in der adjuvanten Gruppe bedingt. Gegebenenfalls ermöglicht die präoperative Bestrahlung tatsächlich eine bessere Resektion des Tumors. Umgekehrt stellt der R1-Status selbst häufig erst die Indikation für eine adjuvante Radiotherapie dar, es handelt sich also gegebenenfalls um Tumore, die bei R0-Status gar nicht erst bestrahlt worden wären. So lässt sich innerhalb der R0-resezierten Patienten auch kein signifikanter Unterschied im Lokalrezidiv-freien Überleben erkennen ($p=0,571$).

Die einzig randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Bestrahlungszeitpunkte von O'Sullivan et al. konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisen (O'Sullivan et al. 2002).

Klar ist aber weiterhin, dass die Strahlentherapie prinzipiell einen deutlichen Vorteil für das Lokalrezidiv-freie Überleben bietet im Vergleich zu nicht bestrahlten Fällen (Maretty-Nielsen 2014; Albertsmeier et al. 2018).

In Bezug auf Wundheilungsstörungen konnte in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, wobei Wundheilungsstörungen in der neoadjuvanten Gruppe absolut gesehen häufiger waren. Dies deckt sich trotz hier fehlender

Signifikanz mit den Ergebnissen von O'Sullivan et al. Diese hatten in einer prospektiv-randomisierten Studie als primären Endpunkt die Rate an Wundheilungsstörungen untersucht und einen signifikant höheren Anteil der neoadjuvanten Bestrahlung gefunden (O'Sullivan et al. 2002; Albertsmeier et al. 2018).

Es lässt sich somit im Rahmen dieser Studie weiterhin keine klare Empfehlung hinsichtlich eines der beiden Bestrahlungszeitpunkte aussprechen. Die Daten legen hier den Schluss nahe, dass es einen leichten Vorteil der adjuvanten Strahlentherapie gibt. Die hohe und vor allem frühe Metastasierungsrate der neoadjuvanten Gruppe deutet möglicherweise auf die zeitliche Verzögerung durch die Strahlentherapie hin. Dem gegenüber stehen hingegen die genannten Studien, welche sich in Summe eher für die präoperative Variante aussprechen, sodass die Entscheidung für eine prä- oder postoperative Bestrahlung weiterhin eine Einzelfallentscheidung bleibt.

4.3 Ausblick

Aktuell wird in Kanada unter der Nummer NCT02565498 (www.clinicaltrials.gov) eine weitere prospektive Studie durchgeführt, die sich jedoch wie die bisher einzige randomisierte Studie von O'Sullivan et al. als primären Endpunkt auf Wundheilungsstörungen fokussiert.

Diverse Studien zum Vergleich der beiden Bestrahlungsarten haben bereits Empfehlungen hinsichtlich einer neuen, großen prospektiven Studie ausgesprochen (Albertsmeier et al. 2018; Sampath et al. 2011; Zagars et al. 2003a). Wie jedoch Zagars et al. bereits sagen, ist dies durch die Rarität der Weichteilsarkome und die zu erwartenden, geringen therapeutischen Unterschiede nur schwierig als prospektive Studie umzusetzen (Zagars et al. 2003a). Hierzu ist ein bedeutend größeres Patientenkollektiv über einen hinreichend langen Beobachtungszeitraum notwendig.

5 Literaturverzeichnis

- 'Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults'. 2000. *Cochrane Database Syst Rev*. Cd001419.
- Al-Absi, E., F. Farrokhyar, R. Sharma, K. Whelan, T. Corbett, M. Patel, and M. Ghert. 2010. 'A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma', *Ann Surg Oncol*, 17: 1367-74.
- Albertsmeier, Markus, Alexandra Rauch, Falk Roeder, Sandro Hasenhütl, Sebastian Pratschke, Michaela Kirschneck, Alessandro Gronchi, Nina L. Jebsen, Philippe A. Cassier, Paul Sargos, Claus Belka, Lars H. Lindner, Jens Werner, and Martin K. %J *Annals of Surgical Oncology* Angele. 2018. 'External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis', 25: 754-67.
- Anderson, William J, and Leona A Doyle. 2021. 'Updates from the 2020 World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours', *Histopathology*, 78: 644-57.
- Billingsley, K. G., M. E. Burt, E. Jara, R. J. Ginsberg, J. M. Woodruff, D. H. Leung, and M. F. Brennan. 1999. 'Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival', *Ann Surg*, 229: 602-12.
- Bleloch, Jenna S., Reyna D. Ballim, Serah Kimani, Jeannette Parkes, Eugenio Panieri, Tarryn Willmer, and Sharon Prince. 2017. 'Managing sarcoma: where have we come from and where are we going?', 9: 637-59.
- Bonvalot, S., A. Levy, P. Terrier, D. Tzanis, S. Bellefqih, A. Le Cesne, and C. Le Pechoux. 2017. 'Primary Extremity Soft Tissue Sarcomas: Does Local Control Impact Survival?', *Ann Surg Oncol*, 24: 194-201.
- Bray, F., G. Engholm, T. Hakulinen, M. Gislum, L. Tryggvadottir, H. H. Storm, and A. Klint. 2010. 'Trends in survival of patients diagnosed with cancers of the brain and nervous system, thyroid, eye, bone, and soft tissues in the Nordic countries 1964-2003 followed up until the end of 2006', *Acta Oncol*, 49: 673-93.
- Brennan, M. F., C. R. Antonescu, N. Moraco, and S. Singer. 2014. 'Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma', *Ann Surg*, 260: 416-21; discussion 21-2.
- Cates, J. M. M. 2018. 'The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database', *J Natl Compr Canc Netw*, 16: 144-52.
- Cheng, E. Y., K. E. Dusenbery, M. R. Winters, and R. C. Thompson. 1996. 'Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy', *J Surg Oncol*, 61: 90-9.
- Choiu, Kyung Un, Hae Youn Kang, Heasoo Koo, Mi Seon Kwon, Dong-Hoon Kim, Mi-Jung Kim, Su Jin Kim, Young-Sill Kim, Chul Hwan Kim, and Yong-Koo %J *Korean Journal of Pathology* Park. 2011. 'Type and incidence of soft tissue sarcomas in Korea: 2001-2007', 45: 557.
- Choong, Peter F. M., and Hannes A. Rüdiger. 2008. 'Prognostic factors in soft-tissue sarcomas: what have we learnt?', *Expert Rev Anticancer Ther*, 8: 139-46.
- Clarkson, Paul, and Peter C. Ferguson. 2004. 'Primary multidisciplinary management of extremity soft tissue sarcomas', *Curr Treat Options Oncol*, 5: 451-62.
- Coindre, J. M., P. Terrier, L. Guillou, V. Le Doussal, F. Collin, D. Ranchere, X. Sastre, M. O. Vilain, F. Bonichon, and B. N'Guyen Bui. 2001. 'Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group', *Cancer*, 91: 1914-26.
- Dasgupta, R., J. Fuchs, and D. Rodeberg. 2016. 'Rhabdomyosarcoma', *Semin Pediatr Surg*, 25: 276-83.

- Davis, A. M., B. O'Sullivan, R. S. Bell, R. Turcotte, C. N. Catton, J. S. Wunder, P. Chabot, A. Hammond, V. Benk, M. Isler, C. Freeman, K. Goddard, A. Bezjak, R. A. Kandel, A. Sadura, A. Day, K. James, D. Tu, J. Pater, and B. Zee. 2002. 'Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma', *J Clin Oncol*, 20: 4472-7.
- Davis, A. M., B. O'Sullivan, R. Turcotte, R. Bell, C. Catton, P. Chabot, J. Wunder, A. Hammond, V. Benk, R. Kandel, K. Goddard, C. Freeman, A. Sadura, B. Zee, A. Day, D. Tu, and J. Pater. 2005. 'Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma', *Radiother Oncol*, 75: 48-53.
- Dyrop, Heidi B., Peter Vedsted, Akmal Safwat, Katja Maretty-Nielsen, Bjarne H. Hansen, Peter H. Jørgensen, Thomas Baad-Hansen, and Johnny Keller. 2014. 'Alarm symptoms of soft-tissue and bone sarcoma in patients referred to a specialist center', *Acta Orthop*, 85: 657-62.
- Eilber, F. C., G. Rosen, S. D. Nelson, M. Selch, F. Dorey, J. Eckardt, and F. R. Eilber. 2003. 'High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality', *Ann Surg*, 237: 218-26.
- Engellau, J., P. O. Bendahl, A. Persson, H. A. Domanski, M. Akerman, P. Gustafson, T. A. Alvegard, M. Nilbert, and A. Rydholm. 2005. 'Improved prognostication in soft tissue sarcoma: independent information from vascular invasion, necrosis, growth pattern, and immunostaining using whole-tumor sections and tissue microarrays', *Hum Pathol*, 36: 994-1002.
- Fletcher, C. D., P. Gustafson, A. Rydholm, H. Willen, and M. Akerman. 2001. 'Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification', *J Clin Oncol*, 19: 3045-50.
- Fletcher, Christopher DM, K Krishnan Unni, and Fredrik Mertens. 2002. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone* (Iarc).
- Frezza, A. M., S. Stacchiotti, and A. Gronchi. 2017. 'Systemic treatment in advanced soft tissue sarcoma: what is standard, what is new', *BMC Med*, 15: 109.
- Frezza, G., E. Barbieri, I. Ammendolia, P. Corsa, S. Neri, C. Putti, A. Veraldi, and L. Babini. 1992. 'Surgery and radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of extremities', *Ann Oncol*, 3 Suppl 2: S93-5.
- Gellermann, J. 2014. 'Moderne Radiotherapie bei Sarkomen des Erwachsenen', *Trillium Krebsmedizin*.
- Gilbert, N. F., C. P. Cannon, P. P. Lin, and V. O. Lewis. 2009. 'Soft-tissue sarcoma', *J Am Acad Orthop Surg*, 17: 40-7.
- Goncalves, P. H., T. S. Uldrick, and R. Yarchoan. 2017. 'HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases', *Aids*, 31: 1903-16.
- Gronchi, A., P. G. Casali, L. Mariani, R. Miceli, M. Fiore, S. Lo Vullo, R. Bertulli, P. Collini, L. Lozza, P. Olmi, and J. Rosai. 2005. '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.
- Gronchi, A., S. Lo Vullo, C. Colombo, P. Collini, S. Stacchiotti, L. Mariani, M. Fiore, and P. G. Casali. 2010. 'Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival', *Ann Surg*, 251: 506-11.
- Gundle, Kenneth R., Lisa Kafchinski, Sanjay Gupta, Anthony M. Griffin, Brendan C. Dickson, Peter W. Chung, Charles N. Catton, Brian O'Sullivan, Jay S. Wunder, and Peter C. Ferguson. 2018. 'Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection', 36: 704-09.
- Gustafson, P., K. E. Dreinhöfer, and A. Rydholm. 1994. 'Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients', *Acta orthopaedica Scandinavica*, 65: 47-50.
- Gustafson, Pelle %J Acta Orthopaedica Scandinavica. 1994. 'Soft tissue sarcoma: epidemiology and prognosis in 508 patients', 65: 2-31.
- Herrmann, H., Y. Seppenwoolde, D. Georg, and J. Widder. 2019. 'Image guidance: past and future of radiotherapy', *Radiologe*, 59: 21-27.

- Hintz, B. L., K. K. Charyulu, W. E. Miller, and A. Sudarsanam. 1977. 'Adjuvant role of radiation in soft tissue sarcoma in adults', *J Surg Oncol*, 9: 329-38.
- Ilaslan, H., J. Schils, W. Nageotte, S. A. Lietman, and M. Sundaram. 2010. 'Clinical presentation and imaging of bone and soft-tissue sarcomas', *Cleve Clin J Med*, 77 Suppl 1: S2-7.
- Jawad, M. U., and S. P. Scully. 2010. 'In brief: classifications in brief: enneking classification: benign and malignant tumors of the musculoskeletal system', *Clinical orthopaedics and related research*, 468: 2000-2.
- Jebsen, N. L., J. Engellau, K. Engstrom, H. C. Bauer, O. R. Monge, L. P. Muren, G. E. Eide, C. S. Trovik, and O. S. Bruland. 2013. 'Patterns of local recurrence and dose fractionation of adjuvant radiation therapy in 462 patients with soft tissue sarcoma of extremity and trunk wall', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86: 949-55.
- Jebsen, N. L., C. S. Trovik, H. C. Bauer, A. Rydholm, O. R. Monge, K. S. Hall, T. Alvegard, and O. S. Bruland. 2008. 'Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71: 1196-203.
- Katenkamp, D. 2011. '[Histological classification of soft tissue tumors and staging according to the TNM system]', *Pathologe*, 32: 8-13.
- Katz, D., E. Palmerini, and S. M. Pollack. 2018. 'More Than 50 Subtypes of Soft Tissue Sarcoma: Paving the Path for Histology-Driven Treatments', *Am Soc Clin Oncol Educ Book*: 925-38.
- Lazarides, Alexander L., David L. Kerr, Daniel P. Nussbaum, R. Timothy Kreulen, Jason A. Somarelli, Dan G. Blazer, 3rd, Brian E. Brigman, and William C. Eward. 2019. 'Soft Tissue Sarcoma of the Extremities: What Is the Value of Treating at High-volume Centers?', *Clinical orthopaedics and related research*, 477: 718-27.
- Levi, F., C. La Vecchia, L. Randimbison, and V. C. Te. 1999. 'Descriptive epidemiology of soft tissue sarcomas in Vaud, Switzerland', *Eur J Cancer*, 35: 1711-6.
- Lin, F., J. Duan, Y. Lin, H. Wu, G. Xu, X. Guo, Z. Liu, Y. Xu, M. Mao, X. Wang, G. Wang, T. Wu, and C. Zhang. 2020. 'Survival and risk factors in patients with liposarcoma with distant metastasis', *Am J Transl Res*, 12: 2071-82.
- Maki, R. G., N. Moraco, C. R. Antonescu, M. Hameed, A. Pinkhasik, S. Singer, and M. F. Brennan. 2013. 'Toward better soft tissue sarcoma staging: building on american joint committee on cancer staging systems versions 6 and 7', *Ann Surg Oncol*, 20: 3377-83.
- Marett-Nielsen, K. 2014. 'Prognostic factors in soft tissue sarcoma', *Dan Med J*, 61: B4957.
- Mastrangelo, G., J. M. Coindre, F. Ducimetiere, A. P. Dei Tos, E. Fadda, J. Y. Blay, A. Buja, U. Fedeli, L. Cegolon, A. Frasson, D. Ranchere-Vince, C. Montesco, I. Ray-Coquard, and C. R. Rossi. 2012. 'Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: a population-based prospective study in 3 European regions', *Cancer*, 118: 5339-48.
- Meister, P. 2005. 'Das maligne fibröse Histiocytyom', *Pathologe*, 26: 127-33.
- Muehlhofer, H. M. L., B. Schlossmacher, U. Lenze, F. Lenze, R. Burgkart, A. S. Gersing, J. C. Peeken, S. E. Combs, V. O. N. Eisenhart-Rothe R, and C. Knebel. 2021. 'Oncological Outcome and Prognostic Factors of Surgery for Soft Tissue Sarcoma After Neoadjuvant or Adjuvant Radiation Therapy: A Retrospective Analysis over 15 Years', *Anticancer Res*, 41: 359-68.
- Nascimento, A. F., and C. P. Raut. 2008. 'Diagnosis and management of pleomorphic sarcomas (so-called "MFH") in adults', *J Surg Oncol*, 97: 330-9.
- O'Sullivan, B., A. M. Davis, R. Turcotte, R. Bell, C. Catton, P. Chabot, J. Wunder, R. Kandel, K. Goddard, A. Sadura, J. Pater, and B. Zee. 2002. 'Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial', *Lancet*, 359: 2235-41.
- Pasquali, S., A. Brunello, A. Gronchi, S. J. Ford, M. Maruzzo, M. Rastrelli, and S. Mocellin. 2016. 'First- and second-line systemic treatments for metastatic and locally advanced soft tissue sarcomas in adults', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Petersen, I., and E. Wardelmann. 2016. '[Grading of soft tissue and bone sarcomas]', *Pathologe*, 37: 320-7.

- Pisters, P. W., D. H. Leung, J. Woodruff, W. Shi, and M. F. Brennan. 1996. 'Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities', *J Clin Oncol*, 14: 1679-89.
- Pollack, A., G. K. Zagars, M. S. Goswitz, R. A. Pollock, B. W. Feig, and P. W. Pisters. 1998. 'Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42: 563-72.
- Potter, D. A., J. Glenn, T. Kinsella, E. Glatstein, E. E. Lack, C. Restrepo, D. E. White, C. A. Seipp, R. Wesley, and S. A. Rosenberg. 1985. 'Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas', *J Clin Oncol*, 3: 353-66.
- Qureshi, Y. A., J. R. Huddy, J. D. Miller, D. C. Strauss, J. M. Thomas, and A. J. Hayes. 2012. 'Unplanned excision of soft tissue sarcoma results in increased rates of local recurrence despite full further oncological treatment', *Ann Surg Oncol*, 19: 871-77.
- Rooser, B., R. Attewell, N. O. Berg, and A. Rydholm. 1987. 'Survival in soft tissue sarcoma. Prognostic variables identified by multivariate analysis', *Acta orthopaedica Scandinavica*, 58: 516-22.
- Rosenberg, S. A., J. Tepper, E. Glatstein, J. Costa, A. Baker, M. Brennan, E. V. DeMoss, C. Seipp, W. F. Sindelar, P. Sugarbaker, and R. Wesley. 1982. '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: 305-15.
- Rydholm, A. 1998. 'Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres', *Bmj*, 317: 93-4.
- Sampath, Sagus, Timothy E. Schultheiss, Ying J. Hitchcock, R. Lor Randall, Dennis C. Shrieve, and Jeffrey Y. C. Wong. 2011. 'Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma: Multi-Institutional Analysis of 821 Patients', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, 81: 498-505.
- Schütte, Jochen, Sebastian Bauer, Thomas Brodowicz, Viktor Grünwald, Silvia Hofer, Peter Hohenberger, Lorenz Jost, Bernd Kasper, Lars H. Lindner, Ron Pritzkeleit, Peter Reichardt, Meike Rensing, Christian Rothermundt, Marianne Sinn, Per Ulf Tunn, Eva Wardelmann, and Bernhard Wörmann. 2019. 'Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen', Accessed 1.3.2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html#ID0EXAAC>.
- Siegel, R. L., K. D. Miller, and A. Jemal. 2017. 'Cancer Statistics, 2017', *CA Cancer J Clin*, 67: 7-30.
- Singer, S., J. M. Corson, R. Gonin, B. Labow, and T. J. Eberlein. 1994. 'Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma', *Ann Surg*, 219: 165-73.
- Stiller, C. A., A. Trama, D. Serraino, S. Rossi, C. Navarro, M. D. Chirlaque, and P. G. Casali. 2013. 'Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project', *Eur J Cancer*, 49: 684-95.
- Stojadinovic, Alexander, Denis H. Y. Leung, Axel Hoos, David P. Jaques, Jonathan J. Lewis, and Murray F. Brennan. 2002. 'Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas', *Ann Surg*, 235: 424-34.
- Stotter, Anne T, RP A'hern, C Fisher, AF Mott, Mary E Fallowfield, and G Westbury. 1990. 'The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival', *Cancer*, 65: 1119-29.
- Suit, H. D., H. J. Mankin, W. C. Wood, and K. H. Proppe. 1985. 'Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma', *Cancer*, 55: 2659-67.
- Suit, H. D., W. O. Russell, and R. G. Martin. 1975. 'Sarcoma of soft tissue: clinical and histopathologic parameters and response to treatment', *Cancer*, 35: 1478-83.
- Suit, H. D., and I. Spiro. 1994. 'Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue', *Semin Surg Oncol*, 10: 347-56.

- Tanaka, K., and T. Ozaki. 2019. 'New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group', *Jpn J Clin Oncol*, 49: 103-07.
- The, Esmo European Sarcoma Network Working Group. 2014. 'Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†', *Annals of Oncology*, 25: iii102-iii12.
- Toro, Jorge R, Lois B Travis, Hongyu Julian Wu, Kangmin Zhu, Christopher DM Fletcher, and Susan S %J International Journal of Cancer Devesa. 2006. 'Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978–2001: an analysis of 26,758 cases', 119: 2922-30.
- Trovik, C., H. C. F. Bauer, E. Styring, K. Sundby Hall, F. Vult Von Steyern, S. Eriksson, I. Johansson, M. Sampo, M. Laitinen, A. Kalen, H. Jonsson, Jr., N. Jebsen, M. Eriksson, E. Tukiainen, N. Wall, O. Zaikova, H. Sigurethsson, T. Lehtinen, B. Bjerkehagen, M. Skorpil, G. Egil Eide, E. Johansson, and T. A. Alvegard. 2017. 'The Scandinavian Sarcoma Group Central Register: 6,000 patients after 25 years of monitoring of referral and treatment of extremity and trunk wall soft-tissue sarcoma', *Acta Orthop*, 88: 341-47.
- Trovik, C. S., H. C. F. Bauer, T. A. Alvegård, H. Anderson, C. Blomqvist, Ö Berlin, P. Gustafson, G. Sæter, and A. Wallöe. 2000. 'Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically-treated patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register', *European Journal of Cancer*, 36: 710-16.
- Weitz, J., C. R. Antonescu, and M. F. Brennan. 2003. 'Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time', *J Clin Oncol*, 21: 2719-25.
- Wibmer, C., A. Leithner, N. Zielonke, M. Sperl, and R. Windhager. 2010. 'Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review', *Ann Oncol*, 21: 1106-11.
- Willeumier, J., M. Fiocco, R. Nout, S. Dijkstra, W. Aston, R. Pollock, H. Hartgrink, J. Bovee, and M. van de Sande. 2015. 'High-grade soft tissue sarcomas of the extremities: surgical margins influence only local recurrence not overall survival', *Int Orthop*, 39: 935-41.
- Winchester, D., J. Lehman, T. Tello, N. Chimato, T. Hocker, S. Kim, J. Chang, J. Markey, S. S. Yom, W. Ryan, T. Mully, D. Hodge, C. Otley, and S. T. Arron. 2018. 'Undifferentiated pleomorphic sarcoma: Factors predictive of adverse outcomes', *J Am Acad Dermatol*, 79: 853-59.
- Wolfson, A. H. 2005. 'Preoperative vs postoperative radiation therapy for extremity soft tissue sarcoma: controversy and present management', *Curr Opin Oncol*, 17: 357-60.
- Woll, P. J., P. Reichardt, A. Le Cesne, S. Bonvalot, A. Azzarelli, H. J. Hoekstra, M. Leahy, F. Van Coevorden, J. Verweij, P. C. Hogendoorn, M. Ouali, S. Marreaud, V. H. Bramwell, and P. Hohenberger. 2012. 'Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial', *Lancet Oncol*, 13: 1045-54.
- Yang, J. C., A. E. Chang, A. R. Baker, W. F. Sindelar, D. N. Danforth, S. L. Topalian, T. DeLaney, E. Glatstein, S. M. Steinberg, M. J. Merino, and S. A. Rosenberg. 1998. '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.
- Zagars, G. K., M. T. Ballo, P. W. Pisters, R. E. Pollock, S. R. Patel, and R. S. Benjamin. 2003a. 'Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56: 482-8.
- . 2003b. 'Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy', *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 57: 739-47.
- Zahm, Shelia Hoar, and JF Fraumeni. 1997. "The epidemiology of soft tissue sarcoma." In *Semin Oncol*, 504-14. WB SAUNDERS CO.
- Zhao, R., X. Yu, Y. Feng, Z. Yang, X. Chen, J. Wand, S. Ma, Z. Zhang, and X. Guo. 2018. 'Local recurrence is correlated with decreased overall survival in patients with

intermediate high-grade localized primary soft tissue sarcoma of extremity and abdominothoracic wall', *Asia Pac J Clin Oncol*, 14: e109-e15.