



Technische Universität München  
Fakultät für Medizin

**Abschätzung der Prognose bei malignen Knochen- und Weichteiltumoren  
durch serologische CRP (C-reaktives Protein) - Korrelation**

Sarah Emilie Consalvo

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten  
Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe
2. Priv.-Doz. Dr. Markus Neumaier

Die Dissertation wurde am 09.08.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

“Nella vita non bisogna mai rassegnarsi, arrendersi alla mediocrità, bensì uscire da quella "zona grigia" in cui tutto è abitudine e rassegnazione passiva, bisogna coltivare il coraggio di ribellarsi”

- *Im Leben darf man niemals resignieren, sich der Mittelmäßigkeit hingeben, sondern man muss aus dieser 'Grauzone', in der alles Gewohnheit und passive Resignation ist, herauskommen und den Mut zur Rebellion kultivieren -*

Cit. Rita Levi Montalcini

# Inhaltsverzeichnis

<b>TABELLENVERZEICHNISS</b> .....	<b>4</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
1.1 EINFÜHRUNG .....	6
1.2 EPIDEMIOLOGIE MUSKULOSKELETTALER TUMORE .....	7
1.3 DAS SEER-PROGRAMM .....	8
1.4 KLASSIFIKATION PRIMÄR MALIGNER KNOCHEN- UND WEICHTEILTUMOREN .....	8
1.4.1 <i>Enneking-Klassifikation, American Joint Committee on Cancer-Klassifikation, FNCLCC-Klassifikation</i> .....	9
1.4.2 <i>WHO-Klassifikation der Knochen- und Weichteiltumoren</i> .....	12
<b>1.2 IN DER STUDIE EINGESCHLOSSENE SARKOM ENTITÄTEN</b> .....	<b>13</b>
1.2.1 WEICHTEILTUMOREN .....	13
1.2.1.1 <i>Genese</i> .....	14
1.2.1.4 <i>Myxofibrosarkom</i> .....	15
1.2.1.5 <i>Liposarkom</i> .....	16
1.2.2 KNOCHENTUMOREN .....	20
1.2.2.1 <i>Genese</i> .....	21
1.2.2.3 <i>Ewing-Sarkom und PNET</i> .....	23
1.2.2.4 <i>Osteosarkom</i> .....	24
1.2.2.5 <i>Chondrosarkom</i> .....	26
1.2.3 MESENCHYMALE TUMOREN .....	29
1.2.3.1 <i>Undifferenziertes pleomorphes Sarkom</i> .....	29
<b>1.3 DIE THERAPIE DER WAHL</b> .....	<b>30</b>
1.3.1 CHEMOTHERAPIE .....	30
1.3.2 RADIOTHERAPIE .....	33
1.4.3. OPERATIVE THERAPIE .....	34
<b>1.4. DIE NACHSORGE</b> .....	<b>37</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>38</b>
2.1 FRAGESTELLUNG DER STUDIE .....	38
2.2 <i>Ethikkommission und Datenschutz</i> .....	40
2.3. <i>Studienkollektiv</i> .....	40
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>42</b>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV EWING-SARKOME .....	43
3.2.1 <i>Überlebenskurven Ewing Sarkome</i> .....	46
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV OSTEOSARKOME .....	51
3.2.1 <i>Überlebenskurven Osteosarkome</i> .....	55
3.3 PATIENTENKOLLEKTIV CHONDROSARKOME .....	60
3.3.1 <i>Überlebenskurven Chondrosarkome</i> .....	63
3.4 PATIENTENKOLLEKTIV UNDIFFERENZIERTES PLEOMORPHES SARKOM (UPS) .....	69
3.4.1 <i>Überlebenskurven undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS)</i> .....	72
3.5 PATIENTENKOLLEKTIV LIPOSARKOME .....	77
3.5.1 <i>Überlebenskurven Liposarkome</i> .....	82
3.6 PATIENTENKOLLEKTIV MYXOFIBROSARKOME .....	86
3.6.1 <i>Überlebenskurven Myxofibrosarkome</i> .....	89
3.7 ZUSAMMENFASSEND E DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE .....	94
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>98</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>103</b>
<b>6. DANKSAGUNG</b> .....	<b>104</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>105</b>

# ABBILDUNGSVERZEICHNISS

ABBILDUNG 1: 5-JAHRE-ÜBERLEBENSRATE BEI MALIGNEN WEICHTEILTUMOREN UND KNOCHENTUMOREN ANHAND DER SEER-PROGRAMM-DATEN 2011–2017[11] .....	8
ABBILDUNG 2: GRAFISCHE DARSTELLUNG DER STADIENEINTEILUNG VON PRIMÄREN BÖSARTIGEN KNOCHENTUMOREN, BASIEREND AUF DER AUSDEHNUNG ENTLANG ANATOMISCHER KOMPARTIMENTE NACH ENNEKING [15].....	10
ABBILDUNG 3: ABSOLUTE ZAHL DER NEUERKRANKUNGS- UND STERBEFÄLLE NACH GESCHLECHT, DEUTSCHLAND 1999–2018/2019, PROGNOSE (INZIDENZ) BIS 2022 (ABBILDUNG 3.16.1B AUS „KREBS IN DEUTSCHLAND FÜR 2017/2018“, 13. AUSGABE) ..	14
ABBILDUNG 4: RKI-AUSWERTUNG 2013 DER INZIDENZ VON KNOCHEN- UND WEICHTEILTUMOREN IN DEUTSCHLAND [66] .....	21
ABBILDUNG 5: ÄNDERUNG DER SERUMKONZENTRATIONEN DER AKUTE-PHASE-PROTEINE NACH STIMULATION (ESR: ERYTHROZYTEN-SEDIMENTATIONSRATE)[1] .....	39
ABBILDUNG 6: GESCHLECHTERVERTEILUNG IM EWING-SARKOM-KOLLEKTIV (LINKS) UND AUFTEILUNG DER DOKUMENTIERTEN LOKALISATIONEN (RECHTS).....	44
ABBILDUNG 7: AUFTEILUNG DES KOLLEKTIVS ANHAND DER DURCHGEFÜHRTEN THERAPIE: CHEMOTHERAPIE (CTX), CHEMOTHERAPIE UND POSTOPERATIVE BESTRAHLUNG (CTX + RTx), PALLIATIVE CHEMOTHERAPIE, N. B. (NICHT BEKANNT) UND ABGELEHNTE THERAPIE.....	45
ABBILDUNG 8: AUFTEILUNG IN ZWEI GRUPPEN IN ABHÄNGIGKEIT DES GEMESSENEN CRP-WERTS: IN BLAU GRUPPE CRP > 0,5 MG/DL, IN GRÜN GRUPPE CRP < 0,5 MG/DL.....	46
ABBILDUNG 9: KAPLAN-MEIER-KURVE DER ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE FOLLOW-UP-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET.....	47
ABBILDUNG 10: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR (95 % CI) 9,5 (3,5–25,5) .....	48
ABBILDUNG 11: KAPLAN-MEIER-KURVE DER REZIDIV-/FERNMETASTASEN-FREIEN ZEIT IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE DFS-ZEIT IST IN JAHREN ANGEZEIGT.....	48
ABBILDUNG 12: BERECHNUNG DER REZIDIV-/FERNMETASTASIERUNG-RISIKO-RATE. HR (95 % CI) 8,3 (3–22,7) .....	49
ABBILDUNG 13: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 1. BIS ZUM 2. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE.....	50
ABBILDUNG 14: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN: NED (NO EVIDENCE OF DISEASE) UND DOD (DEATH OF DISEASE). FÜR AWD (ALIVE WITH DISEASE) WURDE KEIN DIAGRAMM ERSTELLT, DA ES SICH HIERBEI LEDIGLICH UM ZWEI PATIENTEN HANDELT. ....	51
ABBILDUNG 15: GESCHLECHTERVERTEILUNG IM OSTEOSARKOM-KOLLEKTIV (LINKS) UND AUFTEILUNG DER DOKUMENTIERTEN LOKALISATIONEN (RECHTS).....	52
ABBILDUNG 16: AUFTEILUNG IN SUBENTITÄTEN (OBEN) UND IN ABHÄNGIGKEIT DES GRADINGS (UNTEN). IN ZEHN FÄLLEN WAR DAS GRADING NICHT HISTOPATHOLOGISCH DOKUMENTIERT UND WURDE SOMIT ALS N. B. (NICHT BEKANNT) BEZEICHNET .....	53
ABBILDUNG 17: AUFTEILUNG DES KOLLEKTIVS ANHAND DER DURCHGEFÜHRTEN THERAPIE: CHEMOTHERAPIE (CTX), CHEMOTHERAPIE UND POSTOPERATIVE BESTRAHLUNG (CTX + RTx), KEINE THERAPIE ODER N. B. (NICHT BEKANNT).....	54
ABBILDUNG 18: AUFTEILUNG IN ZWEI GRUPPEN IN ABHÄNGIGKEIT DES GEMESSENEN CRP-WERTS: LINKS (IN BLAU) GRUPPE CRP > 0,5 MG/DL, RECHTS (IN GRÜN) GRUPPE CRP < 0,5 MG/DL.....	55
ABBILDUNG 19: KAPLAN-MEIER-KURVE DER ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE FOLLOW-UP-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET.....	56
ABBILDUNG 20: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR (95 % CI) 1,3 (0,78–2,33) .....	56
ABBILDUNG 21: KAPLAN-MEIER-KURVE DER REZIDIV-/FERNMETASTASEN-FREIEN ZEIT IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE DFS-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET.....	57
ABBILDUNG 22: BERECHNUNG DER REZIDIV-/FERNMETASTASIERUNGS-RISIKORATE. HR (95 %) 1,2 (0,71–2,1) .....	57
ABBILDUNG 23: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN: NED (NO EVIDENCE OF DISEASE) UND DOD (DEATH OF DISEASE). FÜR AWD (ALIVE WITH DISEASE) WURDE KEIN DIAGRAMM ERSTELLT, DA ES SICH HIERBEI LEDIGLICH UM EINEN PATIENTEN HANDELT. ....	59
ABBILDUNG 24: GESCHLECHTERVERTEILUNG IM CHONDROSARKOM-KOLLEKTIV (LINKS) UND AUFTEILUNG DER DOKUMENTIERTEN LOKALISATIONEN (RECHTS).....	60
ABBILDUNG 25: AUFTEILUNG IN ABHÄNGIGKEIT DES GRADINGS. IN ZWEI FÄLLEN WAR DAS GRADING NICHT HISTOPATHOLOGISCH DOKUMENTIERT UND WURDE SOMIT ALS N. B. (NICHT BEKANNT) BEZEICHNET .....	61

ABBILDUNG 26: AUFTEILUNG DES KOLLEKTIVS ANHAND DER DURCHGEFÜHRTEN THERAPIE: CHEMOTHERAPIE (CTx), CHEMOTHERAPIE UND POSTOPERATIVE BESTRAHLUNG (CTx + RTx), NUR OPERATIVE THERAPIE (OP), NEOADJUVANTE BESTRAHLUNG, PALLIATIVE CHEMOTHERAPIE, PALLIATIVE RADIOTHERAPIE UND N. B. (NICHT BEKANNT).....	62
ABBILDUNG 27: AUFTEILUNG IN ZWEI GRUPPEN IN ABHÄNGIGKEIT DES GEMESSENEN CRP-WERTS: LINKS (IN BLAU) GRUPPE MIT CRP > 0,5 MG/DL, RECHTS (IN GRÜN) GRUPPE MIT CRP < 0,5 MG/DL .....	63
ABBILDUNG 28: KAPLAN-MEIER-KURVE DER ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE FOLLOW-UP-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET.....	64
ABBILDUNG 29: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR (95 % CI) 2,4 (1,27–4,9) .....	65
ABBILDUNG 30: KAPLAN-MEIER-KURVE DER ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE DFS-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET.....	65
ABBILDUNG 31: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR (95 % CI) 2,4 (1,2–4,8) .....	66
ABBILDUNG 32: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 1. BIS ZUM 2. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE.....	67
ABBILDUNG 33: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN. FÜR AWD (ALIVE WITH DISEASE) WURDE KEIN DIAGRAMM ERSTELLT, DA ES SICH NUR UM EINEN PATIENTEN HANDELT. ....	68
ABBILDUNG 34: GESCHLECHTERVERTEILUNG IM UPS-KOLLEKTIVS (LINKS) UND AUFTEILUNG DER DOKUMENTIERTEN LOKALISATIONEN (RECHTS) .....	69
ABBILDUNG 35: AUFTEILUNG DES KOLLEKTIVS ANHAND DER DURCHGEFÜHRTEN THERAPIE: NEOADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE, ADJUVANTE BESTRAHLUNG, CHEMOTHERAPIE (CTx), PALLIATIVE CHEMOTHERAPIE, CHEMOTHERAPIE UND POSTOPERATIVE BESTRAHLUNG (CTx + RTx), THERAPIE VOM PATIENTEN ABGELEHNT, N. B. (NICHT BEKANNT), NUR OPERATIVE THERAPIE (OP) UND KEINE THERAPIE DURCHGEFÜHRT, WEIL PATIENTEN EINEN ZU SCHLECHTEN ALLGEMEINZUSTAND (AZ) HATTEN .....	71
ABBILDUNG 36: AUFTEILUNG IN ZWEI GRUPPEN IN ABHÄNGIGKEIT DES GEMESSENEN CRP-WERTS: LINKS (IN BLAU) GRUPPE MIT CRP > 0,5 MG/DL, RECHTS (IN GRÜN) GRUPPE MIT CRP < 0,5 MG/DL .....	72
ABBILDUNG 37: KAPLAN-MEIER-KURVE DER ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE FOLLOW-UP-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET.....	73
ABBILDUNG 38: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR (95 % CI) 1,5 (0,8–2,6) .....	73
ABBILDUNG 39: KAPLAN-MEIER-KURVE DER DFS-ZEIT IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE DFS-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET.....	74
ABBILDUNG 40: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR (95 % CI) 1,5 (0,8–2,7) .....	75
ABBILDUNG 41: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE .....	76
ABBILDUNG 42: CRP-WERTE AUFGETEILT IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN: AWD (ALIVE WITH DISEASE), NED (NO EVIDENCE OF DISEASE) UND DOD (DEATH OF DISEASE).....	76
ABBILDUNG 43: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN: NED (NO EVIDENCE OF DISEASE) UND DOD (DEATH OF DISEASE). FÜR AWD (ALIVE WITH DISEASE) WURDE KEIN DIAGRAMM ERSTELLT, DA ES SICH LEDIGLICH UM ZWEI PATIENTEN HANDELTE. ....	77
ABBILDUNG 44: GESCHLECHTERVERTEILUNG IM LIPOSARKOM-KOLLEKTIV (LINKS) UND AUFTEILUNG DER DOKUMENTIERTEN LOKALISATIONEN (RECHTS).....	78
ABBILDUNG 45: AUFTEILUNG IN SUBENTITÄTEN (OBEN) UND IN ABHÄNGIGKEIT DES GRADINGS (UNTEN). IN EINEM FALL WAR DAS GRADING NICHT HISTOPATHOLOGISCH DOKUMENTIERT UND WIRD SOMIT ALS N. B. (NICHT BEKANNT) BEZEICHNET. ....	79
ABBILDUNG 46: AUFTEILUNG DES KOLLEKTIVS ANHAND DER DURCHGEFÜHRTEN THERAPIE: NEOADJUVANTE UND ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE, CHEMOTHERAPIE (CTx), CHEMOTHERAPIE UND POSTOPERATIVE BESTRAHLUNG (CTx + RTx), NUR OPERATIVE THERAPIE, THERAPIE ABGELEHNT ODER N. B. (NICHT BEKANNT) .....	80
ABBILDUNG 47: AUFTEILUNG IN ZWEI GRUPPEN IN ABHÄNGIGKEIT DES GEMESSENEN CRP-WERTS: LINKS (IN BLAU) DIE GRUPPE MIT CRP > 0,5 MG/DL, RECHTS (IN GRÜN) DIE GRUPPE MIT CRP < 0,5 MG/DL .....	81
ABBILDUNG 48: KAPLAN-MEIER-KURVE DER ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT IST DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT DARGESTELLT. DIE FOLLOW-UP-ZEIT IST IN JAHREN ANGEZEIGT.....	82
ABBILDUNG 49: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR (95 % CI) 4 (1,4–10,9) .....	83
ABBILDUNG 50: KAPLAN-MEIER-KURVE DER REZIDIV-/FERNMETASTASEN-FREIEN ZEIT IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT IST DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT DARGESTELLT. DIE DFS-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET. ....	83
ABBILDUNG 51: BERECHNUNG DER REZIDIV-/FERNMETASTASIERUNG-RISIKORATE. HR (95 % CI) 4 (1,4–11,1).....	84

ABBILDUNG 52: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE.....	85
ABBILDUNG 53: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN: NED (NO EVIDENCE OF DISEASE) UND DOD (DEATH OF DISEASE) UND AWD (ALIVE WITH DISEASE) .....	85
ABBILDUNG 54: GESCHLECHTERVERTEILUNG IM MYXOFIBROSARKOM-KOLLEKTIV (OBEN LINKS), AUFTEILUNG DER DOKUMENTIERTEN LOKALISATIONEN (OBEN RECHTS) UND AUFTEILUNG IN ABHÄNGIGKEIT DES GRADINGS (UNTEN) .....	86
ABBILDUNG 55: AUFTEILUNG DES KOLLEKTIVS ANHAND DER DURCHGEFÜHRTEN THERAPIE: CHEMOTHERAPIE (CTX), CHEMOTHERAPIE UND POSTOPERATIVE BESTRAHLUNG (CTX + RTX), PALLIATIVE CHEMOTHERAPIE, N. B. (NICHT BEKANNT) UND ABGELEHNTE THERAPIE.....	88
ABBILDUNG 56: AUFTEILUNG IN ZWEI GRUPPEN IN ABHÄNGIGKEIT DES GEMESSENEN CRP-WERTS: LINKS (IN BLAU) GRUPPE MIT CRP > 0,5 MG/DL, RECHTS (IN GRÜN) GRUPPE MIT CRP < 0,5 MG/DL .....	89
ABBILDUNG 57: KAPLAN-MEIER-KURVE DER ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE FOLLOW-UP-ZEIT IST IN JAHREN AUSGEWERTET.....	90
ABBILDUNG 58: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR ( 95 % CI) 1,5 (0,6–3,8) .....	90
ABBILDUNG 59: KAPLAN-MEIER-KURVE DER ÜBERLEBENSRATE IN ABHÄNGIGKEIT DES CRP-WERTS: IN ROT DIE GRUPPE MIT EINEM ERHÖHTEN CRP-WERT UND IN BLAU DIE GRUPPE MIT EINEM NIEDRIGEREN CRP-WERT. DIE DFS-ZEIT IST IN JAHREN ANGEGEBEN. ....	91
ABBILDUNG 60: BERECHNUNG DER STERBERATE. HR ( 95 % CI) 1,4 (0,6–3,6) .....	92
ABBILDUNG 61: CRP-WERTE AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 1. BIS ZUM 2. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE .....	92
ABBILDUNG 62: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 1. BIS ZUM 2. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE.....	93
ABBILDUNG 63: BOX PLOT DER MEDIANEN CRP-WERTE (ROTE LINIE) IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN: NED (NO EVIDENCE OF DISEASE), DOD (DEATH OF DISEASE) UND AWD (ALIVE WITH DISEASE).....	93

# TABELLENVERZEICHNISS

TABELLE 1:KLASSIFIZIERUNG VON WEICHTEILTUMOREN NACH UICC/AJCC (2017)[16] .....	11
TABELLE 2: KLASSIFIZIERUNG VON WEICHTEILTUMOREN NACH UICC/AJCC (2017) [16] .....	11
TABELLE 4: EINTEILUNG DER OSTEOSARKOME NACH SALZER-KUNTSCHIK .....	26
TABELLE 5: RESEKTIONSGRENZEN NACH ENNEKING ET AL. UND NACH DER UICC (UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER)[110] .....	35
TABELLE 6: DIE R-KLASSIFIKATION NACH DER UICC (UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER)[110] .....	35
TABELLE 7: CRP-WERTE AUFGETEILT AUF UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 1. BIS ZUM 2. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE .....	49
TABELLE 8: CRP-WERTE AUFGETEILT IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN: AWD (ALIVE WITH DISEASE), NED (NO EVIDENCE OF DISEASE) UND DOD (DEATH OF DISEASE) .....	50
TABELLE 9: CRP-WERTE AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 1. BIS ZUM 2. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE .....	58
TABELLE 10: CRP-WERTE AUFGETEILT IN ABHÄNGIGKEIT DES NACHSORGESTATUS DER PATIENTEN: AWD (ALIVE WITH DISEASE), NED (NO EVIDENCE OF DISEASE) UND DOD (DEATH OF DISEASE).....	58
TABELLE 11: CRP-WERTE AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 1. BIS ZUM 2. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE .....	67
TABELLE 12: CRP-WERTE AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE.....	75
TABELLE 13: AUFLISTUNG DER DURCHGEFÜHRTEN KOMBINIERTEN THERAPIEN IN DER LIPOSARKOM-GRUPPE .....	80
TABELLE 14: CRP-WERTE AUFGETEILT IN UNTERSCHIEDLICHE DFS-ZEITEN: VON 0 BIS ZUM 1. JAHR, VOM 1. BIS ZUM 2. JAHR, VOM 2. BIS ZUM 5. JAHR UND AB DEM 5. POSTOPERATIVEN JAHR DER PLANMÄßIGEN NACHSORGE .....	84
TABELLE 15: ZUSAMMENFASSUNG DER EPIDEMIOLOGISCHEN DATEN DER STUDIE AUFGETEILT IN DIE SECHS ENTITÄTEN: EW (EWING-SARKOM), OS (OSTEOSARKOM), CS (CHONDROSARKOM), UPS (UNDIFFERENZIERTES PLEOMORPHES SARKOM), LP (LIPOSARKOM) UND MFS (MYXOFIBROSARKOM) .....	94
TABELLE 16: ZUSAMMENFASSUNG DER BERECHNETEN DATEN BEZÜGLICH DES CRP-WERTS AUFGETEILT IN DIE SECHS ENTITÄTEN: EW (EWING-SARKOM), OS (OSTEOSARKOM), CS (CHONDROSARKOM), UPS (UNDIFFERENZIERTES PLEOMORPHES SARKOM), LP (LIPOSARKOM) UND MFS (MYXOFIBROSARKOM) .....	96

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACT	<i>atypischer chondromatöser Tumor</i>	LP	<i>Liposarkom</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>	MFH	<i>malignes fibröses Histiozytom</i>
ALT	<i>Atypischer lipomatöser Tumor</i>	MFS	<i>Myxofibrosarkom</i>
AWD	<i>Alive with Disease</i>	MLP	<i>Myxoides Liposarkom</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>	MPNET	<i>maligne periphere neuroektodermale Tumoren</i>
CS	<i>Chondrosarkom</i>	MPS	<i>Myxoides Pleomorphes Sarkom</i>
DDLPS	<i>dedifferentiated Liposarcoma</i>	MSTS	<i>• Musculo Skeletal Tumor Society Staging System nach Enneking, Musculoskeletal Tumor Society</i>
DFS	<i>Disease Free Survival</i>	NED	<i>No Evidence of Disease</i>
DOD	<i>Dead of Disease</i>	OS	<i>Osteosarkom</i>
ECM	<i>extrazellulärer Matrix</i>	PLP	<i>Pleomorphes Liposarkom</i>
ES	<i>Ewing-Sarkome</i>	SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
FNCLCC	<i>Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer</i>	WDLPS	<i>well-differentiated Liposarcoma</i>
ICD-O	<i>International Classification of Disease for Oncology</i>	WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation, World Health Organisation</i>



# 1. Einleitung

## 1.1 Einführung

Tumorerkrankungen treten in den meisten Fällen im fortgeschrittenen Alter auf. Somit ist im Rahmen der demographischen Entwicklung der Gesellschaft in den Industriestaaten eine entsprechende Zunahme an Todesfällen infolge von Tumorerkrankungen anzunehmen.

Wenngleich ein Großteil der Krebsentitäten bereits beschrieben und klassifiziert werden konnte, sind entscheidende Fragestellungen hinsichtlich Krebsentstehung nach wie vor nicht beantwortet. Eine verhältnismäßig neue Herangehensweise die Tumorentwicklung zu verstehen ist die Untersuchung des „Microenvironment“.[2]

Hierunter versteht man den örtlich begrenzten, peritumorösen Raum erheblicher biochemischer Aktivität, bestehend aus extrazellulärer Matrix (ECM) und einer Vielzahl zellulärer Bestandteile (u.a. Myofibroblasten, Fibroblasten, neuroendokrinen Zellen, Fettzellen, immunentzündlichen Zellen). Das Microenvironment kann im Rahmen einer Tumorentstehung zunehmend die Funktion eines anormalen Gewebes entwickeln und eine entscheidende Rolle in der Tumorprogression spielen. Andererseits scheint ein „gesundes“ Mikroenvironment protektiv gegen eine Tumorentstehung zu wirken.[3] Ein Faktor der durch Aktivitäten im Microenvironment beeinflusst wird ist das C-reaktive Protein (CRP). Allin et al. konnten in einem Review einen Zusammenhang zwischen den C-reaktiven Protein (CRP) Werten und dem Krebsrisiko bestätigen

Zahlreiche epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass bei Patienten mit verschiedenen soliden Krebsarten erhöhte zirkulierende CRP Werte mit einer schlechten Prognose einhergehen, während bei scheinbar gesunden Personen aus der Allgemeinbevölkerung unspezifisch erhöhte CRP Werte mit einem erhöhten künftigen Krebsrisiko jeglicher Art verbunden sein kann.[4]

Trotz dieser erheblichen Bedeutung dieses unspezifischen Entzündungswertes ist die Relevanz von CRP Werten für die Entstehung und Prognose von seltenen Weichteilsarkomen und Knochentumoren bislang noch nicht untersucht worden.

Insofern ist es das Ziel dieser Arbeit, die bereits für andere Krebsarten beschriebene Korrelation zwischen CRP Werten und Prognose bei seltenen Weichteil- und Knochentumoren zu untersuchen.

## 1.2 Epidemiologie muskuloskelettaler Tumore

Muskuloskelettale Tumoren sind eine seltene und sehr heterogene Gruppe von Neoplasien. Die Klassifikation der WHO (Weltgesundheitsorganisation) für muskuloskelettale Tumore umfasst detaillierte klinische, histologische und genetische Daten zur Unterscheidung in gutartige, intermediäre und bösartige Läsionen sowie die jeweiligen Unterkategorien. Die globale Inzidenz von primären bösartigen Knochen- und Weichteiltumoren liegt bei 5/100.000 Einwohnern pro Jahr, wobei Weichteiltumore im Allgemeinen 5- bis 6-mal häufiger auftreten [5].

Trotz der absolut gesehen extremen Seltenheit dieser Erkrankung sind maligne muskuloskelettale Tumore die sechsthäufigste Krebsart bei Kindern und die dritthäufigste bei Jugendlichen [6].

Daten aus den bevölkerungsbezogenen Krebsregistern in Deutschland zwischen 2012 und 2014, einschließlich des Deutschen Kinderkrebsregisters, zeigen eine Inzidenz von etwa 800 für maligne Knochentumore und 4.300 für bösartige Weichteiltumore. Die Letalität beträgt etwa 400 für maligne Knochentumore und 1.950 für maligne Weichteiltumore.

Mit etwa 110 Fällen pro Jahr machen Knochensarkome etwa 5 % aller Krebserkrankungen im Kindesalter aus, während dieser Anteil im jungen Erwachsenenalter (18–34 Jahre) bei 1 % liegt und im späteren Lebensalter weiter auf 0,1 % sinkt [7]. Obwohl Knochensarkome in jedem Alter auftreten können, gibt es zwei Inzidenzspitzen: die erste im zweiten Lebensjahrzehnt, wo vor allem Ewing-Sarkome und Osteosarkome diagnostiziert werden, die zweite im Alter von über 60 Jahren, die überwiegend durch Chondrosarkome verursacht wird [8]. In Deutschland wurden seit 1999 keine wesentlichen Veränderungen der Inzidenz- und Mortalitätsraten beobachtet [9]. Auch die aktuellen Inzidenzraten in den westlichen Industrieländern scheinen weitgehend vergleichbar und konstant zu sein [5]. Chondrosarkome sind im Vergleich zu Ewing-Sarkomen und Osteosarkomen mit einer günstigeren Prognose verbunden, während die Überlebensraten für die beiden letzteren bei Kindern höher sind als bei Erwachsenen [5].

Das Leiomyosarkom und das Liposarkom sind neben dem Fibrosarkom die häufigsten Formen von malignen Weichteiltumoren im Erwachsenenalter. Altersbasierte

Erkrankungs- und Sterberaten von bösartige Weichteiltumoren sind seit 1999 in Deutschland leicht angestiegen [9].

### 1.3 Das SEER-Programm

Das nationale US-amerikanische Krebsinstitut hat 1973 ein „Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program“ gestartet und soll aufgrund ihrer Bedeutung hier kurz Erwähnung finden. Alle Krebsarten werden damit nach Alter, Geschlecht, Rasse und anatomischer Lokalisation beurteilt. Diese ist mit mehr als 20.000 verzeichneten Knochentumoren eine der ausführlichsten Datenbanken.

Ende 2021 wurde die offizielle jährliche Inzidenzrate von malignen Knochen- und Weichteiltumoren veröffentlicht. 2021 wurden 3.610 Erstdiagnosen eines Knochentumors (0,2 % aller Krebsarten) und 13.460 eines Weichteiltumors (0,7 % aller Krebsarten) gestellt. Unter den registrierten Todesfällen waren 2.060 Patienten mit Knochentumoren und 5.350 mit Weichteiltumoren [10].

Die 5-Jahre-Überlebensrate betrug 65 % für die Weichteiltumoren und 66,8 % für die Knochentumoren.[5]



Abbildung 1: 5-Jahre-Überlebensrate bei malignen Weichteiltumoren und Knochentumoren anhand der SEER-Programm-Daten 2011–2017[11]

### 1.4 Klassifikation primär maligner Knochen- und Weichteiltumoren

Der Goldstandard für die Klassifikation und Diagnostik ist die Gewinnung einer histologischen Probe. Ein weltweit uniform angewendetes Klassifikationsschema der histologischen Diagnosen ermöglicht eine einheitliche Erstellung von Leitlinien und Behandlungsmethoden.

#### 1.4.1 Enneking-Klassifikation, American Joint Committee on Cancer-Klassifikation, FNCLCC-Klassifikation

Vor 1980 bestand die Goldstandard-Therapie von malignen muskuloskelettalen Tumoren in der radikalen Resektion der Läsionen in Form von Amputationen oder ausgedehnten Kompartimentresektionen. Neue Erkenntnisse konnten ab etwa 1982 einen Paradigmenwechsel erzielen, da gezeigt werden konnte, dass eine multimodale Therapie bestehend aus extremitätenerhaltenden Operationen, Bestrahlung und Chemotherapie vergleichbare und teils sogar höhere Survivalraten bei erheblich verbesserter Lebensqualität für den Patienten erreichen [12, 13].

Die Verfügbarkeit neuer Chemotherapeutika mit verbesserter Sarkom-spezifischer antineoplastischer Wirkung und die technologischen Fortschritte in der Strahlentherapie im Speziellen bei Tumoren der unteren Extremität zur *Limb Sparing Surgery* (extremitätenerhaltende Operation) geführt [14].

Daraus ergab sich die Notwendigkeit, ein Staging-System zu definieren, das zunächst den chirurgischen Ansatz standardisieren konnte. Das chirurgische Staging ermöglicht es, die Neoplasien in ähnliche Gruppen einzuteilen, sowohl in Bezug auf die Prognose und Behandlung als auch auf die lokal-anatomische Ausdehnung des Tumors, einem Schlüsselparameter bei der Therapiewahl [7].

Tumoren des Knochens und der Weichteile werden nach der Histologie und nach der Tumorausdehnung eingestuft. Der histopathologische Befund hängt im Wesentlichen von der lokalen Invasivität des Tumors, der Anzahl an Mitosen, dem Ausmaß der Nekrose und dem Grad der Pleomorphie ab; auf der Grundlage dieser Parameter kann der Tumor als „gutartig“, „niedrig maligne“ und „böartig“ eingestuft werden [7].

Bei der lokalen Ausdehnung kann anatomisch ein intra- oder extrakompartimentelles Wachstum unterschieden werden, je nachdem, ob die Neoplasie das Ursprungskompartiment noch respektiert oder nicht.

Die am häufigsten verwendeten Klassifizierungssysteme, welche die genannten Tumoreigenschaften berücksichtigen sind:

- Musculo Skeletal Tumor Society Staging System nach Enneking (MSTS) (1983),

- TNM-System, das 1959 vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) festgelegt wurde,
- Klassifizierungssystem der Französischen Föderation der Zentren für Krebsbekämpfung (FNCLCC).

Das von Enneking 1983 vorgeschlagene Klassifizierungssystem wird in der orthopädischen Onkologie am häufigsten benutzt und wurde von der Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) übernommen. Das System bewertet drei Parameter: der histologische Grad (G1 bis G3), die lokale Tumorausdehnung (T0 bis T2) und die Präsenz von Metastasen (M0 bis M1).

Aus der Kombination dieser drei Parameter ergeben sich drei progressive Stadien für die Definition von bösartigen Knochen- und Weichteiltumoren: intrakompartimentelle niedriggradige Sarkome (Stadium IA), extrakompartimentelle niedriggradige Sarkome (Stadium IB), intrakompartimentelle hochgradige Sarkome (Stadium IIA), extrakompartimentelle hochgradige Sarkome (Stadium IIB) und Sarkome jeden Grades und jeder Ausdehnung, aber mit Metastasen (Stadium III).

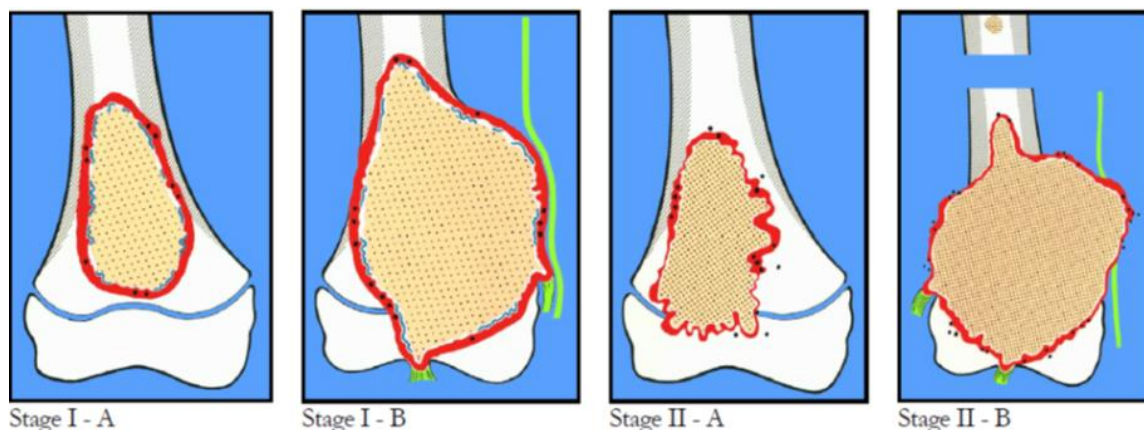


Abbildung 2: Grafische Darstellung der Stadieneinteilung von primären bösartigen Knochentumoren, basierend auf der Ausdehnung entlang anatomischer Kompartimente nach Enneking [15]

Das AJCC-TNM-System ist ein weiteres onkologisches Klassifizierungssystem, das auf Tumoren des Bewegungsapparats anwendbar ist, jedoch bei extraskelettalen Tumoren häufiger verwendet wird. Es basiert auf der zusätzlichen Bewertung des Lymphknotenbefalles N (neben Grad G, Ausdehnung T und Metastasierung M).

In dieser Einteilung wird zwischen Weichteiltumoren und Knochentumoren unterschieden.

*Tabelle 1: Klassifizierung von Weichteiltumoren nach UICC/AJCC (2017)[16]*

<b>Stadium</b>	<b>Grading</b>	<b>Tumor</b>	<b>Lymphknoten</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>IA</b>	G1, low grade	T1	N0	M0
<b>IB</b>	G1, low grade	T2/3/4	N0	M0
<b>II</b>	G2–3, high grade	T1	N0	M0
<b>IIIA</b>	G2–3, high grade	T2	N0	M0
<b>IIIB</b>	Jedes G	Jedes T	N0/1	M0
<b>IV</b>	Jedes G	Jedes T	Jedes N	M1

Weichteiltumoren, die kleiner als 5 cm groß sind, werden als T1 klassifiziert, zwischen 5 und 10 cm als T2, zwischen 10 und 15 cm als T3 und bei einer Größe von mehr als 15 cm als T4.

*Tabelle 2: Klassifizierung von Weichteiltumoren nach UICC/AJCC (2017) [16]*

<b>Stadium</b>	<b>Grading</b>	<b>Tumor</b>	<b>Lymphknoten</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>IA</b>	G1/2, low grade	T1	N0	M0
<b>IB</b>	G1/2, low grade	T2/3	N0	M0
<b>IIA</b>	G2/3, high grade	T1	N0	M0
<b>IIB</b>	G2/3, high grade	T2	N0	M0
<b>III</b>	G2/3, high grade	T3	N0	M0
<b>IVA</b>	Jedes G	Jedes T	N0	M0
<b>IVB</b>	Jedes G	Jedes T	N0/1	M0/1

Hingegen werden Knochentumoren < 8 cm als T1 klassifiziert, > 8 cm als T2 und Knochentumoren mit „Mottenfraß-ähnlicher Ausdehnung“ als T3.

Das Klassifizierungssystem der FNCLCC ist eine Klassifikation basierend auf histopathologischen Kriterien, indem die Differenzierung, die Mitosen und der Nekrose-Anteil beurteilt werden. Das Klassifizierungssystem der FNCLCC, das für Weichteilsarkome verwendet wird, wurde nie für Knochentumore validiert [17].

Bei Knochensarkomen bestimmt der histologische Subtyp häufig das klinische Verhalten und damit auch den Grad. So werden beispielsweise Ewing-Sarkome, mesenchymale Chondrosarkome und dedifferenzierte Chondrosarkome immer als hochgradig eingestuft, während klarzellige Chondrosarkome und paraosteale Osteosarkome als niedriggradig gelten [7].

#### 1.4.2 WHO-Klassifikation der Knochen- und Weichteiltumoren

Die WHO erstellte im Jahr 1972 die erste allgemeine Klassifikation der Knochentumore primär anhand ihres Zelldifferenzierungsursprungs. Neue Tumorentitäten und Subentitäten sind in den letzten 40 Jahren durch Zuwachs histologischer und molekulargenetischer Untersuchungsmethoden entstanden [18].

Seit 2002 wird nach der sogenannten Lyon-Klassifikation u. a. die von den osteogenen und chondrogenen Tumoren gebildete Matrix zur weiteren Klassifizierung herangezogen [7].

Tumorentitäten, die keine tumorgebildete Matrix aufweisen, werden ab 2002 entsprechend ihrem Zelltyp eingeordnet. Die histogenetische Betrachtung steht nun nicht mehr in Vordergrund, sondern ist Teil einer interdisziplinären Begutachtung.

In der Lyon-Klassifikation der Knochentumore von 2002 kommt auch der Begriff „intermediate“ nicht mehr vor. Die aktuelle WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2020 kennt nur noch lokal aggressive Läsionen, Läsionen von niedriger Malignität und „sonstige Läsionen“ („miscellaneous lesions“) [7].

Durch die WHO wurde mit der Einführung der „International Classification of Diseases for Oncology“ (ICD-O) sowie der „Systematized Nomenclature of Medicine“ ein weltweiter Code für jede Entität erstellt. Jede Entität ist somit mit einer ICD-O-Nummer gefolgt von einer SNM-Nummer gekennzeichnet. Das biologische Verhalten der Tumore ist folgendermaßen kodiert: 0 für benigne Tumore;

1 für unspezifische, borderline oder ungewisse (uncertain) Dignität; 2 für in-situcarcinome und Grad III intraepitheliale Neoplasie; 3 für maligne Tumore. Die WHO-Klassifikation ist weltweit akzeptiert und in Verwendung.

## 1.2 In der Studie eingeschlossene Sarkom Entitäten

### 1.2.1 Weichteiltumoren

In diesem Kapitel werden die Entitäten, die in dieser Studie eingeschlossen wurden, einzeln aufgelistet und beleuchtet.

Unter dem Begriff ‚Weichteiltumoren‘ werden Tumoren zusammengefasst, deren Genese in verschiedenen Geweben liegt (Muskulatur, Fettgewebe, Bindegewebe, Nervengewebe). Sie können an nahezu jeder Stelle des menschlichen Körpers auftreten. Die bösartigen Weichteiltumoren werden als Weichteilsarkome bezeichnet und sind selten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate stellt sich mit 44 % bei den Männern und 38 % bei den Frauen eher ungünstig dar (siehe Abbildung 3).



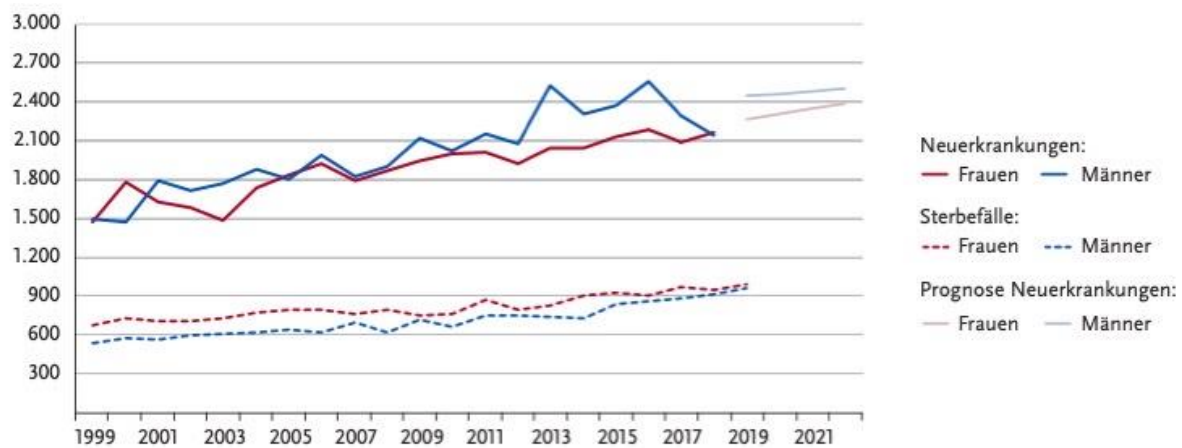


Abbildung 3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, Deutschland 1999–2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (Abbildung 3.16.1b aus „Krebs in Deutschland für 2017/2018“, 13. Ausgabe)

Von den gutartigen Tumoren sind 99 % oberflächlich und 95 % haben einen Durchmesser von < 5 cm. Weichteilsarkome können im ganzen Körper auftreten, aber 75 % befinden sich in den Extremitäten (am häufigsten im Oberschenkel) und jeweils 10 % in der Rumpfwand und im Retroperitoneum. Von den Extremitäten- und Rumpfwandtumoren sind 30 % oberflächlich mit einem medianen Durchmesser von 5 cm und 60 % tiefsitzend mit einem medianen Durchmesser von 9 cm [19, 20].

Etwa 10 % der Sarkom-Patienten haben bei der Diagnose des Primärtumors nachweisbare Metastasen (meist nur in der Lunge). Insgesamt stirbt mindestens ein Drittel der Patienten mit einem Weichteilsarkom an einer tumorbedingten Erkrankung, die meisten von ihnen an Lungenmetastasen. Etwa 65 % der Weichteilsarkome werden histologisch als undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS; früher bekannt als malignes fibröses Histiozytom [MFH]), Liposarkom, Leiomyosarkom, Myxofibrosarkom, Synovialsarkom oder maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) klassifiziert und drei Viertel sind hochgradig bösartig [21, 22]. Wie bei fast allen anderen bösartigen Erkrankungen nimmt die Häufigkeit von Weichteilsarkomen mit zunehmendem Alter zu; das mittlere Alter bei der Diagnose liegt bei 65 Jahren.

#### 1.2.1.1 Genese

Die Ätiologie der meisten gutartigen und bösartigen Weichteiltumoren ist unbekannt. In seltenen Fällen (< 10 %) wurden genetische und umweltbedingte Faktoren, Bestrahlung, virale Infektionen und Immunschwäche mit der Entwicklung von meist

bösartigen Weichteiltumoren in Verbindung gebracht. Es gibt auch vereinzelte Berichte über Sarkome, die in Narbengewebe, an Bruchstellen und in der Nähe von chirurgischen Implantaten entstehen.[23]

Etwa 5 % der Weichteilsarkome sind strahlenassoziiert.[24] Die meisten Inzidenzschätzungen basieren auf Patientinnen mit Brustkrebs, die mit Strahlung als adjuvante Therapie behandelt wurden.[25] Das Risiko steigt deutlich mit der Dosis der Bestrahlung. Die meisten Patientinnen mit einem Weichteilsarkom haben mehr als 50 Gy erhalten und die mittlere Zeitspanne zwischen der Bestrahlung und der Tumordiagnose beträgt etwa 10 Jahre, obwohl es einige Hinweise darauf gibt, dass dieses Latenzintervall abnimmt. Mehr als die Hälfte dieser Tumoren wurden als UPS klassifiziert, wobei es sich in den meisten Fällen um hochgradig bösartige Tumoren handelt. Einige Arten von gutartigen Weichteiltumoren können familiär oder erblich bedingt auftreten. Diese sind jedoch selten. Das Li-Fraumeni-Syndrom [26] ist eine seltene autosomal-dominante Erkrankung, die durch Keimbahnmutationen im Tumorsuppressor-Gen TP53 verursacht wird, die die Betroffenen für die Entwicklung eines Sarkoms prädisponieren [27]. Bis zum Alter von 30 Jahren hat die Hälfte aller Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom bereits bösartige Tumoren entwickelt, von denen > 30 % Sarkome der Weichteile oder Knochen sind.

#### 1.2.1.4 Myxofibrosarkom

Myxofibrosarkome (MFS) umfassen ein Spektrum bösartiger fibroblastischer Neoplasien mit unterschiedlichem myxoiden Stroma. Diese Sarkome befinden sich meistens in den oberen und unteren Extremitäten (an den unteren Extremitäten häufiger als an den oberen), während sie am Rumpf, im Kopf- und Halsbereich sowie an Händen und Füßen nur selten vorkommen. Mehr als die Hälfte der Fälle treten im Haut-/Subkutangewebe auf, während die übrigen Fälle die Faszien und Skelettmuskeln betreffen.

Das Myxofibrosarkom ist eines der häufigsten Sarkome bei älteren Patienten. Die Inzidenz bei Männern ist leicht überwiegend. Obwohl die Altersspanne insgesamt groß ist, betreffen diese Neubildungen hauptsächlich Patienten im sechsten bis achten Lebensjahrzehnt, während sie bei Patienten im Alter von unter 30 Jahren nur selten vorkommen.[28]

Genetisch betrachtet lässt sich sagen, dass, je höher die Malignität ist, desto zahlreicher die genetischen Aberrationen sind. Histopathologisch subkutane

Läsionen haben häufig stark infiltrierende Ränder. Dies bedeutet somit in den meisten Fällen eine beträchtliche chirurgische Herausforderung.

In 30–40 % der Fälle treten lokale, oft wiederholte Rezidive, die nicht vom histologischen Grad abhängen, in der Regel als Folge einer nicht onkologischen Resektion, auf. Sekundäre Metastasierung sowie Prognose stehen in engem Zusammenhang mit dem Tumorgrad.

Die 5-Jahres-Gesamtmortalität liegt bei 30–35 %. Während bei „Low Grade“-Läsionen keine Metastasen auftreten, bilden „High Grade“-Läsionen in 20–35 % der Fälle Metastasen. Neben Lungen- und Knochenmetastasen werden manchmal auch Lymphknotenmetastasen dokumentiert. Ein lokales Rezidiv innerhalb von 12 Monaten erhöht das Mortalitätsrisiko.[29]

Angesichts der Neigung zum unaufhaltsamen Lokalrezidiv in Verbindung mit stark infiltrativem Wachstum ist eine aggressive Operation mit einer Strahlentherapie beim Myxofibrosarkom ausdrücklich empfohlen, um eine bessere lokale Kontrolle zu erreichen, die sich in einer verbesserten Prognose niederschlagen kann.[30]

Tumorgröße, morphologischer Grad (im umgekehrten Verhältnis zum Anteil der myxoiden Komponente) und chirurgische Ränder sind relevante Prädiktoren für das Überleben der Patienten mit diesen Tumoren.

#### 1.2.1.5 Liposarkom

Das Liposarkom (LP) ist ein seltener bösartiger Tumor der Weichteile, der feingewebliche Merkmale von Fettzellen aufweist. Das Liposarkom ist nach dem malignen fibrösen Histiocyten das zweithäufigste Weichteilsarkom.

Die zellulären Subtypen des Liposarkoms spiegeln sowohl den Tumorort als auch die relative Häufigkeit des Auftretens wider. Retroperitoneale Lokalisationen sind oft undifferenziert, während myxoide Liposarkome in den unteren Extremitäten auftreten.

Das Durchschnittsalter liegt bei 50 Jahren, obwohl auch Fälle aus dem Kindesalter berichtet wurden.[31] Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang mit Ethnizität oder Geschlecht. In einigen Studien wurde ein deutlich erhöhtes BMI (Body Mass Index) der Männer festgestellt.[32]

Die Pathophysiologie dieses Tumors kann sich am besten durch die Einteilung nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2020 erklären. Dazu gehören folgende Subtypen:

- Gut differenziertes Liposarkom (well-differentiated Liposarcoma)/ Atypischer lipomatöser Tumor (WDLPS/ALT)
- Dedifferenziertes Liposarkom (DDLPS)
- Myxoides Liposarkom (MLP)
- Pleomorphes Liposarkom (PLP)
- Myxoides Pleomorphes Sarkom (MPS)

WDLPS und DDLPS weisen die spezifische MDM2- und/oder CDK4-Amplifikation auf, die eine der bedeutendsten histochemischen Methoden ist, um diese Tumoren von gutartigen lipomatösen Tumoren zu differenzieren.[33]

Das pleomorphe Liposarkom ist das komplexeste und am wenigsten erforschte unter ihnen. Mutationen in verschiedenen Tumorsuppressorwegen wie p53, NF1, RB1 sind für die Aggressivität dieses Tumors verantwortlich. Wichtig ist, dass das bloße Vorhandensein von Lipoblasten für die Diagnose eines Liposarkoms weder ausreicht noch erforderlich ist.

#### *1.2.1.5.1 atypischer lipomatöser Tumor (ALT/WDLPS)*

Der atypische lipomatöse Tumor oder auch gut differenziertes Liposarkom (ALT/WDLPS) ist ein lokal aggressiver Tumor, der entweder ganz oder teilweise aus einer adipozytären Proliferation besteht, die fokale Kernatypien der Zellen sowohl in Adipozyten als auch in Stromazellen aufweist. ‚Atypischer lipomatöser Tumor‘ und ‚gut differenziertes Liposarkom‘ sind Synonyme, die Läsionen beschreiben, die morphologisch und genetisch identisch sind. Eine Amplifikation von MDM2 und/oder CDK4 ist fast immer vorhanden. Dieser Subtyp macht etwa 40–45 % aller Liposarkome aus.

Weichgewebe der proximalen Extremitäten (Oberschenkel und Gesäß) und des Rumpfes (Rücken und Schulter) sind am häufigsten betroffen. Diese Läsionen treten

vorwiegend bei Erwachsenen im mittleren Alter auf, wobei die Inzidenz zwischen dem vierten und fünften Lebensjahrzehnt am höchsten ist.

WDLPS weisen kein Metastasierungspotenzial auf, es sei denn, es findet eine Dedifferenzierung statt, was die Einführung des Begriffs ‚atypischer lipomatöser Tumor‘ für Läsionen an anatomischen Stellen rechtfertigt, bei denen eine vollständige chirurgische Resektion kurativ ist. Für Läsionen, die an anatomischen Stellen wie Retroperitoneum, Samenstrang und Mediastinum auftreten und ein größeres Potenzial für ein Fortschreiten der Erkrankung aufweisen, lässt sich die Beibehaltung des Begriffs ‚gut differenziertes Liposarkom‘ ohne Weiteres rechtfertigen [34]. Das Risiko einer malignen Entartung variiert je nach Lokalisation und Dauer der Läsion und beträgt wahrscheinlich  $> 20\%$  im Retroperitoneum, aber  $< 2\%$  in den Gliedmaßen. Insgesamt liegen die 10- bis 20-Jahres-Mortalitätsraten zwischen  $0\%$  für ALT an den Extremitäten und  $> 80\%$  für WDLPS im Retroperitoneum. Die mediane Zeit bis zum Tod beträgt 6–11 Jahre [35].

#### *1.2.1.5.2 dedifferenziertes Liposarkom (DDLPS)*

Das DDLPS ist eine häufige Form des Liposarkoms und macht die meisten pleomorphen Sarkome im Retroperitoneum aus. Eine Dedifferenzierung tritt bei bis zu  $10\%$  der gut differenzierten Liposarkome auf, wobei das Risiko für tiefsitzende (insbesondere retroperitoneale) Läsionen höher und in den Gliedmaßen deutlich geringer ist [35]. Das DDLPS ist in mindestens  $40\%$  der Fälle durch ein lokales Rezidiv gekennzeichnet. Fernmetastasen werden in  $15\text{--}20\%$  der Fälle beobachtet, wobei die Gesamtmortalität bei einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren bei  $28\text{--}30\%$  liegt, diese Zahl bei einer Nachbeobachtungszeit von  $10\text{--}20$  Jahren jedoch viel höher ist. Der wichtigste prognostische Faktor ist die anatomische Lokalisation, in dem die retroperitonealen Läsionen das schlechteste klinische Verhalten zeigen. Das Ausmaß der entdifferenzierten Bereiche scheint keinen Einfluss auf das Ergebnis zu haben.

#### *1.2.1.5.3 myxoides Liposarkom*

Das myxoide Liposarkom (MLP) ist ein bösartiger Tumor, der aus einer variablen Anzahl kleiner Lipoblasten besteht, die in einem myxoiden Stroma mit einem verzweigten Kapillargefäßsystem liegen. Myxoide Liposarkome treten

typischerweise in den tiefen Weichteilen der Extremitäten auf, am häufigsten im Oberschenkel. Das MLP macht etwa 20–30 % der Liposarkome und 5 % der Weichteilsarkome bei Erwachsenen aus, ohne dass eine signifikante Geschlechtsprädisposition besteht. Obwohl der Höhepunkt der Inzidenz im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt liegt, ist das MLP der häufigste Liposarkom-Subtyp bei Kindern und Jugendlichen. Die chirurgische Exzision ist derzeit die wichtigste Behandlungsmethode. Es sind extrem strahlungsempfindliche Tumoren und im Vergleich zu anderen Sarkomen relativ Chemotherapie-empfindlich gegenüber Anthrazyklinen und Trabectedin [36].

Ein Lokalrezidiv tritt in 12–25 % der Fälle auf. In etwa 30–60 % der Fälle entwickeln sich Fernmetastasen, die langsam fortschreiten können [37]. Im Gegensatz zu den meisten Sarkomen metastasieren myxoide Liposarkome häufig in andere Weichteilgewebe und können in die Knochen (insbesondere die Wirbelsäule) metastasieren. Histologisch hochgradige Tumoren (> 5 % Hyperzellularität) haben eine statistisch signifikant höhere Metastasierungs- oder Sterberate [38].

#### *1.2.1.5.4 pleomorphes Liposarkom (PLP)*

Das pleomorphe Liposarkom ist ein pleomorphes, hochgradiges Sarkom mit einer variablen Anzahl von pleomorphen Lipoblasten. Dieses tritt in zwei Drittel der Fälle an den Extremitäten auf (häufiger an den unteren als an den oberen Gliedmaßen); die Rumpfwand, das Retroperitoneum und der Samenstrang sind weniger häufig betroffen. Dieser Subtyp macht < 5 % aller Liposarkome aus. Anders als bei den dedifferenzierten Liposarkomen ist die Färbung für MDM2 und CDK4 bei pleomorphen Liposarkomen in der Regel negativ [39].

Pleomorphe Liposarkome sind aggressive Sarkome mit einer Lokalrezidiv- und Metastasierungsrate von 30–50 % und einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von etwa 60 %. Metastasen treten meist in der Lunge und im Rippenfell auf. Zentrale Lage, größere Tumortiefe, größere Größe und höhere Mitosezahl werden mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht [40].

### **1.2.2 Knochentumoren**

Primäre Tumoren entwickeln sich aus undifferenzierten Zellen des Knochens. Abhängig von der Art der Ausgangszelle werden sie in Knochen-, Knorpel- oder Knochenmarkstumoren eingeteilt. Primäre Knochentumoren sind mit einer Inzidenz von 0,2 % aller Krebsarten selten. Im Vergleich zu den Weichteilsarkomen treten sie etwa mit einem Zehntel der Häufigkeit auf. In Deutschland erkranken jährlich etwa 800 Patienten an dieser Krebsentität, das männliche Geschlecht ist häufiger davon betroffen.

Das Osteosarkom tritt mit einer Inzidenz von 2-3 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr unter den Knochentumoren am häufigsten auf, gefolgt von den Chondrosarkom. Das Ewing-Sarkom ist dagegen mit 0,6 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr sehr selten. Primäre Knochentumoren machen bei Erwachsenen ca. 1 % aller bösartigen Tumorerkrankungen aus. Knochenmetastasen dagegen sind bei Erwachsenen um ein Vielfaches häufiger. Die Prävalenz sekundärer Knochen-Neoplasien ist verglichen mit den Primärtumoren ca. 25-mal höher.

Hingehend sind 5 % aller Kindern und Jugendlichen Tumorerkrankungen bösartige Knochentumoren. Ewing Sarkome kommen im Kindes- und Jugendalter in ihrer

Häufigkeit direkt nach dem Osteosarkom. Die höchste Inzidenz wird im Alter zwischen 10 und 15 Jahren registriert, ab dem 20. Lebensjahres sind sie selten. Weniger als 20 % der Fälle treten im Erwachsenenalter auf, meistens als sekundäres Erscheinungsbild. Chondrosarkome wiederum treten überwiegend in der 4. bis 6. Lebensdekade auf [41].

Laut der aktuellen RKI-Auswertung von 2013 wurden in Deutschland 566 Erstdiagnosen eines Knochensarkoms gestellt, im Gegensatz zu 4927 Erstdiagnosen von Weichteilsarkomen [42].

Charakteristika	Männer				Frauen			
	N	%	Inzidenz*	Mittleres Alter bei Diagnose	N	%	Inzidenz*	Mittleres Alter bei Diagnose
<b>Sarkomarten</b>								
Weichteilsarkome	2371	69.7	5.1 (4.9-5.3)	68.4	2556	74.3	4.8 (4.6-5.0)	68.0
Knochensarkome	299	8.8	0.8 (0.7-0.9)	49.8	267	7.8	0.7 (0.6-0.8)	54.0
GIST	734	21.6	1.5 (1.4-1.6)	69.5	619	18.0	1.1 (1.0-1.2)	70.2
<b>Gesamt</b>	<b>3404</b>	<b>100</b>	<b>7.4 (7.2-7.7)</b>	<b>67.4</b>	<b>3442</b>	<b>100</b>	<b>6.6 (6.3-6.8)</b>	<b>67.7</b>

Abbildung 4: RKI-Auswertung 2013 der Inzidenz von Knochen- und Weichteiltumoren in Deutschland [66]

### 1.2.2.1 Genese

Obwohl die meisten primären Knochenmalignome de novo zu entstehen scheinen, wird immer deutlicher, dass sich einige in Verbindung mit der Entartung von gutartigen/intermediären Knochentumoren oder in erkrankten Knochen entwickeln. Das Paget-Syndrom, Strahlenschäden, Knocheninfarkte und chronische Osteomyelitis sind die am eindeutigsten nachgewiesenen Krebsvorstufen.

Wichtige immunhistochemische Beispiele zur Genese sind Mutationen in TP53 (z. B. Li-Fraumeni-Syndrom) und RB1, die beide für Osteosarkome prädisponieren. GNAS-Mutationen bei polyostotischer fibröser Dysplasie, beim McCune-Albright-Syndrom sowie Mazabraud-Syndrom können das Risiko der Tumorentwicklung in den betroffenen Körperteilen erhöhen.

Knochentumoren werden heute in vier Kategorien, die in der aktuellen Auflage der WHO-Klassifikation von 2020 definiert wurden, eingeteilt: gutartig, intermediär lokal aggressiv, intermediär selten metastasierend und bösartig [43]. Mit der



Klassifizierung soll festgelegt werden, welche Läsionen am besten durch regelmäßige Überwachung ohne chirurgische Entfernung behandelt werden können, welche eine lokale Behandlung wie Curettage benötigen und welche eine weite En-bloc-Resektion erfordern.

Die meisten gutartigen Knochentumoren haben eine begrenzte Fähigkeit zum lokalen Wiederauftreten. Diejenigen, die rezidivieren, lassen sich fast immer durch eine vollständige lokale Exzision/Curettage heilen. Die Metastasenrate liegt hier unter 1 %. Die intermediären lokal aggressiven Knochentumoren treten häufig lokal wieder auf und können mit einem infiltrativen und lokal destruktiven Wachstumsmuster verbunden sein. Sie scheinen kein Potenzial zur Metastasierung zu haben, erfordern aber in der Regel eine weite Exzision, um eine lokale Kontrolle zu gewährleisten. In der WHO-Klassifikation von 2013 wurde der Begriff ‚Chondrosarkom Grad 1‘ durch den Begriff ‚atypischer Knorpeltumor‘ in der intermediären lokal aggressiven Kategorie ersetzt, um das klinische Verhalten von gut differenzierten/Low-Grade-Läsionen zu reflektieren. Die Bezeichnung ‚Chondrosarkom, Grad 1‘ ist für Tumoren des Achsenskeletts, einschließlich des Beckens, des Schulterblatts und der Schädelbasis (flache Knochen), reserviert, was die schlechteren klinischen Ergebnisse dieser Tumoren an diesen Stellen widerspiegelt [44]. In den intermediären selten metastasierenden Knochentumoren gibt es gut dokumentierte Daten dafür, dass diese Läsionen gelegentlich Fernmetastasen bilden. Solche Metastasen treten in < 2 % der Fälle auf. Diese Läsionen metastasieren in der Regel in der Lunge.

Zuletzt hat die Gruppe von bösartigen Knochentumoren neben dem Potenzial für lokal destruktives Wachstum und Rezidive ein erhebliches Risiko der Fernmetastasierung. Es liegt in den meisten Fällen zwischen 20 % und fast 100 %, je nach histologischem Typ und histologischem Grad.

### 1.2.2.3 Ewing-Sarkom und PNET

Das Ewing-Sarkom ist ein rundzelliges Sarkom, das Genfusionen im Bereich der PNET-Familie (z. B. EWSR1) und der ETS-Familie aufweist. Laut WHO-Klassifikation von 2020 werden unter Ewing-Sarkomen (ES) Tumorentitäten zusammengefasst, die ursprünglich als Ewing-Tumoren, Askin-Tumoren, atypische Ewing-Sarkome und maligne periphere neuroektodermale Tumoren (PNET oder MPNET) bezeichnet wurden [45, 46]. Ewing-Sarkome sind die zweithäufigsten malignen Knochentumoren des Kindesalters. Es besteht eine männliche Prädisposition (1,5:1). Die häufigste Lokalisation ist das Becken, gefolgt von den Diaphysen langer Röhrenknochen des Femurs, der Tibia und Fibula.

Die Prognose des Ewing-Sarkoms hat sich durch die kurative multimodale Therapie erheblich verbessert. Die aktuelle Heilungsrate für lokalisierte Erkrankungen liegt zwischen 65 % und 70 %. Allerdings haben metastasierende und früh rezidivierende Tumoren eine schlechte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von < 30 %. Das Vorhandensein von Metastasen scheint der bedeutendste prognostische Faktor zu sein. Weitere negative prognostische Faktoren sind die anatomische Lage des Tumors, z. B. im kleinen Becken. Ein vollständiges pathologisches Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie ist hier ein günstiger Prognosefaktor.[47]

Ohne systemische Behandlung weisen mehr als 80 % der Patienten Fernmetastasen auf, sodass davon auszugehen ist, dass eine Dissemination bereits bei Diagnosestellung besteht.

#### 1.2.2.4 Osteosarkom

Osteosarkome gehören zu den soliden Tumoren, die durch die Entartung von atypischen Osteoblasten und durch die Produktion von unreifem Knochen (sog. Tumorosteoid) gekennzeichnet sind. Das Osteosarkom ist das häufigste primäre hochgradige Sarkom des Skeletts. Mit einer Inzidenz von 2–5 Fällen pro 1 Million Einwohner ist dieser der häufigste primäre maligne Knochentumor.

Diese Tumoren werden in zwei große Gruppen aufgeteilt, abhängig vom Entstehungsort des Tumors. Ein intramedulläres oder zentrales, d. h. im Markraum entstandenes, Osteosarkom ist somit von einem juxtakortikalen (= Oberflächen-) Osteosarkom zu unterscheiden. Die Mehrzahl der Osteosarkome (80–90 %) sind zentrale Osteosarkome. Diese sind niedrig-maligne und deutlich seltener.

Das Osteosarkom wird anhand der Lokalisation und der Histologie somit in folgende Subtypen aufgeteilt:

- Zentrales oder klassisches Osteosarkom „High-Grade“ (Subtypen: chondroblastisch, fibroblastisch, osteoblastisch, teleangiektatisch, kleinzelliges, epitheloides und riesenzellreiches)
- Zentrales gut differenziertes (Low-Grade-) Osteosarkom
- Oberflächliches High-Grade-OS (dedifferenziertes parossales OS)
- Oberflächliches Intermediate-Grade-OS (periostales OS)
- Oberflächliches Low-Grade-OS (parossales OS)
- Extraskellettales OS (high and low grade)
- Sonderformen: intrakortikales OS, OS des Kiefers, multifokales OS

Unter den peripheren OS unterscheidet man niedrigmaligne (parossale Osteosarkome), intermediäre (periosteale Osteosarkome) und hochmaligne (High-Grade-Osteosarkome).

Das Osteosarkom kann auch als sekundäre Läsion in Folge früherer Strahlenexposition und im Rahmen eines Paget-Syndroms auftreten.

Die überwiegende Mehrheit hat ihren Ursprung in den langen Knochen der Extremitäten, am häufigsten im distalen Femur (30 %), gefolgt von der proximalen Tibia (15 %) und dem proximalen Humerus (15 %). Bei den Röhrenknochen ist der Tumor meist metaphysär (90 %) und entwickelt sich nur selten in der Diaphyse oder in der Epiphyse (9 %). Der Kiefer ist der vierthäufigste Entstehungsort [48].

In Bezug auf die Altersverteilung der Patienten sind Fälle im Alter zwischen 14 und 18 Jahren und Fälle über 40 Jahren (ca. 30 %) häufig zu beobachten. Kiefertumoren treten vor allem im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt auf. Männer sind häufiger betroffen (M:F-Verhältnis: 1,3:1).

Aggressives lokales Wachstum und schnelle hämatogene systemische Ausbreitung kennzeichnen das Osteosarkom. Lungenmetastasen sind die häufigsten Orte der systemischen Erkrankung. Hochgradige Osteosarkome werden daher in der Regel mit prä- und postoperativer Chemotherapie behandelt; die lokale Kontrolle wird durch eine onkologische Resektion erreicht, wobei häufig Techniken der „Limb Salvage Surgery“ eingesetzt werden [49]. Bei inoperablen Tumoren kann jedoch in einzelnen Fällen eine Strahlentherapie eingesetzt werden. In der In der Zeit vor der Etablierung der Chemotherapie starben mehr als 80 % der Patienten, die allein durch eine Operation behandelt wurden, während heute 70 % der Patienten mit einem lokalisierten Osteosarkom der Extremitäten als Langzeitüberlebende gelten. Die Überlebensrate von Patienten mit metastasierter oder rezidivierender Erkrankung liegt bei < 30 %. Eine Tumorausdehnung über das Periost hinaus ist signifikant mit einer schlechteren Prognose korreliert.

Das histologische Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie ist nach wie vor einer der wichtigsten Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben [50]. Ein gutes Ansprechen wird in der Regel als > 90 % Nekrose definiert. Das histologische Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie wird nach Salzer-Kuntschik eingeteilt [51].

Dabei wird in sechs Stadien unterschieden:

In den Stadien I–III spricht man von einem guten Ansprechen (Responder), in den Stadien IV–VI von einem ungenügenden Ansprechen (Non-Responder) der Therapie.[51]

*Tabelle 3: Einteilung der Osteosarkome nach Salzer-Kuntschik*

Stadium I	keine vitalen Tumorzellen
Stadium II	einzelne vitale Zellen/Tumorinsel < 0,5 cm
Stadium III	< 10 % vitale Tumorzellen
Stadium IV	10–50 % vitale Tumorzellen
Stadium V	> 50 % vitale Tumorzellen
Stadium VI	komplett vitaler Tumor/Progression

Die Prognose des Osteosarkoms wird auch vom Tumorstadium, der anatomischen Lage und der chirurgischen Resektionsränder beeinflusst. Eine lokalisierte distale Erkrankung, eine Chemotherapie-induzierte Tumornekrose von > 90 % und eine vollständige Resektion sind positive prognostische Faktoren, die mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von > 80 % assoziiert sind [52]. Zu den Prädiktoren für ein schlechtes Ergebnis gehören eine Beteiligung der proximalen Extremitäten oder des Achsenskeletts, eine große Tumorgöße/ein großes Tumolvolumen, nachweisbare Metastasen bei der Diagnose und ein schlechtes Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie (< 90 % Tumornekrose).

#### 1.2.2.5 Chondrosarkom

Chondrosarkome sind nach den Osteosarkomen mit 20 % die zweithäufigste Entität unter allen Knochentumoren. Sie sind maligne Tumoren mit einer hyalin-knorpeligen Differenzierung.

In Abhängigkeit von ihrer Lage (zentral oder peripher), ihrer Entstehung (primär oder sekundär) und ihrer Histopathologie werden sie wie folgt klassifiziert.

#### *1.2.2.5.1 Chondrosarkom G1/atypischer chondromatöser Tumor*

Das Chondrosarkom Grad 1 (CS1) ist eine lokal aggressive, Knorpel produzierende Läsion, die im Knochenmark entsteht. Tumoren, die im appendikulären Skelett (lange und kurze Röhrenknochen) entstehen, werden als ACT bezeichnet, während Tumoren des axialen Skeletts (flache Knochen, einschließlich Becken, Schulterblatt und Schädelbasis) als CS1 bezeichnet werden.

Im Jahr 2013 wurden Chondrosarkome G1 der langen und kurzen Röhrenknochen durch die WHO von tatsächlich malignen Chondrosarkomen G2 und G3 durch die Namensänderung auf ACT abgegrenzt. Diese Änderung unterstreicht, dass ACT als Tumoren mit intermediärer Dignität eingestuft werden sollten, da sie sich zwar lokal aggressiv verhalten, aber nur sehr selten metastasieren. Die Unterscheidung zwischen einem Enchondrom (komplett benigne Läsion) und einem zentralen atypischen Knorpeltumor kann aber auch für Experten schwierig sein.

Die häufigsten Lokalisationen im appendikulären Skelett sind das Femur (31 %) und der Humerus (11 %). Die kurzen Röhrenknochen der Hände und Füße sind selten betroffen. Das Becken ist in 22 % der Fälle betroffen [53].

50 % der ACT befinden sich in der Metaphyse der Röhrenknochen, ein Drittel in der Diaphyse und der Rest in der Epiphyse. ACT/CS1 treten hauptsächlich bei Erwachsenen im dritten bis sechsten Lebensjahrzehnt auf. Ein lokales Rezidiv wird in 7,5–11 % der Fälle beobachtet. Bei etwa 10 % der rezidivierenden zentralen ACT/CS1 wird eine Progression zu einem höheren Grad beobachtet. Das Risiko einer bösartigen Entartung dieser Tumoren ist höher für die stammnahen Raumforderungen (also CS1); hier liegt das Gesamtrisiko bei etwa 40 %.

Kurz zusammengefasst haben Tumoren, die im Achsenskelett liegen, eine schlechtere Prognose, daher werden CS1 des Beckens und der Wirbelsäule mit chirurgischer Exzision und negativen Rändern behandelt. Ein Großteil der Sterblichkeit bei CS1 ist wahrscheinlich auf intrakranielle oder axiale Tumoren zurückzuführen, die aufgrund ihrer Lage schwer zu behandeln sind.

#### *1.2.2.5.2 Chondrosarkom G2–3*

Chondrosarkome sind zentrale (intramedulläre), mittelgradige (Grad 2) und hochgradige (Grad 3) knorpelige Matrix produzierende Neubildungen.

Die Lokalisation ist ähnlich wie bei einem zentralen atypischen Chondrosarkom, Grad 1. G3-Tumoren sind sehr selten und machen nur 5 % aller Chondrosarkome aus, die G2-Sarkome dagegen 35 %.

Überwiegend sind Erwachsene im dritten bis sechsten Lebensjahrzehnt betroffen. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate für diese Chondrosarkome beträgt 74–99 % für Grad 2 und 31–77 % für Tumoren des Grades 3 [54]. Wie bereits angemerkt haben Chondrosarkome mit einer axialen Lokalisation eine deutlich geringere Überlebensrate als Patienten mit Chondrosarkomen der Extremitäten.

#### *1.2.2.5.3 Dedifferenziertes Chondrosarkom (Grad 4)*

Das dedifferenzierte Chondrosarkom ist ein hochgradig maligner Subtyp des Chondrosarkoms. Diese Zellen sind so dedifferenziert, dass es kein knorpeliges Sarkom ist. Am häufigsten ist das Femur (46 %), das Becken (28 %), der Humerus (11 %) und die Scapula (5 %) betroffen. Eine Dedifferenzierung entwickelt sich in 10–15 % der zentralen Chondrosarkome. Das mediane Alter beträgt hier 59 Jahre (Spanne: 15–89 Jahre).

Dedifferenzierte Chondrosarkome zeigen in der Regel ein schlechtes histologisches Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie. Insgesamt besteht eine 5-Jahres-Überlebensrate von 7–24 %. Zu den prognostisch ungünstigen Faktoren gehören eine Größe > 8 cm, das Vorliegen einer pathologischen Fraktur, eine bereits bestehende Fernmetastasierung bei der Erstdiagnose, die Lokalisation im Becken und eine nicht onkologische Resektion mit unzureichenden chirurgischen Rändern. Chemotherapie und Strahlentherapie verbessern nachweislich nicht die Prognose dieser Patienten [55].

### **1.2.3 Mesenchymale Tumoren**

#### **1.2.3.1 Undifferenziertes pleomorphes Sarkom**

Das undifferenzierte pleomorphe Sarkom (UPS) ist eine pleomorphe bösartige Neoplasie ohne erkennbare Unterscheidungslinie. Die frühere Bezeichnung dieses Tumors war malignes fibröses Histiozytom, die aktuell, aber nicht mehr benutzt wird.

Die Lokalisation in den langen Röhrenknochen, insbesondere im Bereich des Knies, ist bevorzugt. Der am häufigsten betroffene Knochen ist das Femur, gefolgt von Tibia, Humerus und Becken. Das UPS des Knochens macht weniger als 2 % aller primären bösartigen Tumoren aus. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Es gibt eine breite Altersverteilung, aber die meisten Patienten sind über 40 Jahre alt. Nur 10–15 % der Fälle treten bei Patienten im Alter von unter 20 Jahren auf.[56]

Sekundäre UPS machen 28 % der Fälle aus. Diese entstehen meistens in Verbindung mit einer vorbestehenden Knochenerkrankung, wie z. B. einem Knocheninfarkt oder der Paget-Krankheit, oder einer vorherigen Bestrahlung im Bereich des betroffenen Knochens [57]. Die Immunhistochemie ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnose, da es bei UPS definitionsgemäß keine erkennbare Unterscheidungslinie gibt und es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt. Die Differentialdiagnose ist breit und umfasst eine Vielzahl von hochgradigen Sarkomen, metastasierenden Karzinomen und metastasierenden Melanomen der Knochen [58].

Von Bedeutung ist, dass der Tumor keinerlei Anzeichen von bösartigem Osteoid oder Knorpel aufweist, sodass eine gründliche Probenentnahme erforderlich ist, um ein Osteosarkom und ein dedifferenziertes Chondrosarkom auszuschließen. Patienten mit UPS des Knochens werden in der Regel mit Chemotherapie und kompletter En-bloc-Resektion behandelt. Patienten mit lokalisierter Erkrankung und adäquater Therapie haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50–67 %. Lungenmetastasen sind häufig und treten in etwa 35–50 % der Fälle auf. Sekundäre UPS und metastatische Erkrankungen sind mit einer schlechteren Prognose verbunden [58-60].



## 1.3 Die Therapie der Wahl

### 1.3.1 Chemotherapie

Therapeutische Strategien bei Knochen- und Weichteiltumoren basieren primär auf einem multimodalen Konzept. Die Anwendung einer systemischen Therapie zusammen mit der chirurgischen Therapie bei Osteosarkomen sowie Ewing-Sarkomen erbrachte in den letzten Jahrzehnten eine deutliche erfolgversprechende Therapiemodalität.

Die Deutsch-österreichische kooperative Studiengruppe COSS führt seit 1977 eine prospektive Therapiekontrolle für Osteosarkome durch. Während 1977 nur eine postoperative Chemotherapie für OS empfohlen wurde, wurde ab 1986 auch eine präoperative Chemotherapie hinzugefügt. Das einheitliche Behandlungskonzept einer prä- und postoperativ hochdosierten Polychemotherapie verbesserte die Überlebensrate dieser Patienten deutlich.

Das nun vorliegende COSS-1996-Protokoll teilt mit spezifischen Fragestellungen die Osteosarkom-Patienten in Niedrig-, Standard- und Hoch-Risikogruppen ein. Gesicherte Prognosefaktoren sind das Tumoransprechen auf die neoadjuvante Therapie und das initiale Tumolvolumen [61].

2001 beschlossen vier klinische Studiengruppen zusammenzuarbeiten: die neue EURAMOS-Gruppe (European and American Osteosarcoma Studies) wurde aus der Children's Oncology Group (COG), der Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), der European Osteosarcoma Intergroup (EOI) und der Scandinavian Sarcoma Group (SSG) gebildet.

Die Therapie von Patienten mit einem Osteosarkom bis zum 40. Lebensjahr erfolgte bis Juni 2011 im EURAMOS-1-Protokoll. Dieses Protokoll bestand aus einer 10-wöchigen neoadjuvanten Therapie mit zwei Zyklen Cisplatin und Doxorubicin sowie vier Zyklen Methotrexat. Danach konnte die operative Versorgung erfolgen. Postoperativ wurde dann eine adjuvante Therapie mit erneut zwei Zyklen Cisplatin und Doxorubicin, zwei mit Doxorubicin und acht mit hochdosiertem Methotrexat durchgeführt. Nach einer 7-jährigen Rekrutierungsphase wurden 2260 Patienten aus

330 Zentren eingeschlossen. In Deutschland konnten überdurchschnittlich viele, nämlich 68 % der Patienten randomisiert werden.

Lag das Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr, so wurde der Einschluss in das offene EURO-B.O.S.S.-Protokoll (European Bone Over Forty Sarcoma Study) empfohlen. Hier können hochmaligne Knochentumoren jeglicher Lokalisation, wie z. B. Osteosarkom (peripher und zentral), UPS des Knochens, Leiomyosarkom des Knochens, dedifferenziertes Chondrosarkom und Angiosarkom des Knochens, eingeschlossen werden [62, 63].

Auch bei Ewing-Sarkomen wurden Protokolle mit einer risikoadaptierten Chemotherapie entworfen. Die erste war die EICESS-92 (European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study). Patienten mit einem Tumolvolumen > 100 ml und mit Fernmetastasen sowie vorhandenen Skip-Läsionen wurden hier als Hochrisiko-Gruppe klassifiziert.

Patienten mit kleinen Tumoren (weniger als 100 ml) dagegen erhielten dieselbe Erstbehandlung, aber nach der Operation und/oder Bestrahlung erhielt die eine Hälfte eine Chemotherapie mit Ifosfamid und die andere Hälfte eine mit Cyclophosphamid. Patienten mit größeren Tumoren (mehr als 100 ml) und/oder Metastasen erhielten alle die gleiche Behandlung, mit der Ausnahme, dass die Hälfte ein zusätzliches Medikament, Etoposid, erhielt. Es ist aktuell nicht bekannt, welche Behandlung am besten ist. Ziel der Studie war, herauszufinden, ob die Patienten mit weniger Nebenwirkungen geheilt werden können.

Zwischen Mai 1992 und Oktober 1999 wurden 1051 Patienten mit Ewing-Sarkom in diese Gruppe aufgenommen. Die EICESS-92-Behandlung erwies sich zwar als sehr toxisch, schnitt aber im internationalen Vergleich sehr gut ab. Die Studie ist inzwischen abgeschlossen, eine neue EURO-E.W.I.N.G.-Studie ist im Gange [64, 65].

Zur Behandlung von Patienten mit lokalisierten und primär metastasierten Ewing-Tumoren wurde die EURO-E.W.I.N.G. 99-Studie gegründet. Alle Patienten erhalten hier zunächst sechs Kurse einer Induktionschemotherapie mit VIDE (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin und Etoposid). Danach ist die Lokaltherapie vorgesehen, im Sinne einer Operation. Für die adjuvante Chemotherapie werden die Patienten nach Risikofaktoren in unterschiedliche Therapiearme gruppiert. Von 1999 bis 2007 konnte die Studie 1702 Patienten rekrutieren. Aktuell läuft die Folgestudie EURO-

E.W.I.N.G. 2012 [66]. Andere High-Grade-Sarkome mit einem guten Ansprechen auf die systemische Therapie sind Synovialsarkome, myxoide/rundzellige Liposarkome, pleomorphe Liposarkome und undifferenzierte Liposarkome.[67]

Bei Weichteiltumoren hat die Chemotherapie aktuell in Abhängigkeit vom Metastasierungsrisiko des Tumors, des histologischen Typs und des Alters des Patienten einen adjuvanten Charakter. Hier steht die weite Resektion mit/ohne Radiotherapie im Vordergrund.

Für die Behandlung von Weichteilsarkomen bei Erwachsenen stehen nur wenige zytotoxische Wirkstoffe zur Verfügung. Doxorubicin, Ifosfamid, Dacarbazin und ET743 haben sich in der Monotherapie als wirksam erwiesen. Bei Patienten mit Weichteilsarkomen im fortgeschrittenen Stadium wurde für Doxorubicin und Ifosfamid eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt. Intensive Kombinationschemotherapien in konventioneller Dosierung führen zu höheren objektiven Ansprechraten als Monochemotherapien, die zwischen 25 % und 44 % liegen, verbessern aber nicht die Überlebensraten im Vergleich zu weniger intensiven Therapien [68].

Die neoadjuvante Chemotherapie bleibt ein experimentelles therapeutisches Verfahren bei Weichteilsarkomen, sodass eine neoadjuvante Chemotherapie bei ein nicht in sano resezier baren Tumor aktuell vorgeschlagen werden kann.

Die einzige randomisierte klinische Phase-III-Studie, in der eine neoadjuvante Chemotherapie in dieser Konstellation getestet wurde, die STBSG-Studie 62871, konnte keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Überleben nachweisen.

### 1.3.2 Radiotherapie

Osteosarkome sind strahlenunempfindliche Tumoren. Bei primärer Therapie mit kurativem Ansatz stehen Operation und Chemotherapie im Vordergrund. Die Strahlentherapie kommt eher im Rahmen von palliativen Konzepten oder bei pulmonaler oder extrapulmonaler Metastasierung zum Einsatz. Die Indikation zu einer Strahlentherapie sollte aber individuell und nach interdisziplinärer Absprache gestellt werden.

Im Gegensatz zu den Osteosarkomen sprechen Ewing-Sarkome gut auf die Radiotherapie an, sodass sie eine wesentliche Rolle in der Primärtherapie spielt.

Die Indikation zur Bestrahlung wird bei Inoperabilität, bei schlechtem Ansprechen der Chemotherapie und bei einer Resektion mit unzureichenden Sicherheitsabständen bzw. nicht onkologischer Resektion gestellt. Bei primärer pulmonaler Metastasierung kann die Bestrahlung der gesamten Lunge indiziert werden, jedoch würde man sich aktuell bei äußerst wirksamen Kombinationstherapien auf die systemische Therapie verlassen. Zielvolumen der Bestrahlung ist die prätherapeutische Tumorausdehnung mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm oder das ganze Kompartiment bei Extremitätstumoren.

Im Allgemein wird bis zu einer Dosis von 45 Gy gestrahlt. Bei alleiniger Bestrahlung ohne Resektion oder bei Zustand nach nicht onkologischer Resektion wird die Shrinking-Field-Technik angewandt, d. h. nach Verkleinerung des Bestrahlungsfeldes wird die Dosis auf die nachweisbare Tumorregion mit 2 cm Abstand bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 55 Gy erhöht.

Weichteilsarkome können präoperativ sowie postoperativ bestrahlt werden. Der Unterschied liegt in der Lage des Tumors und der nebenliegenden Risikoorgane.

Am häufigsten wird eine Aufteilung der gesamten Strahlungs-dosis in 5-mal 1,8 Gy bzw. 5-mal 2 Gy pro Woche angewendet. Die präoperative Gesamtdosis liegt zwischen 45 und 50,4 Gy und postoperativ zwischen 50 und 80 Gy.

Viele Studien haben bereits eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durch eine adjuvante Radiotherapie bestätigen können [69].

Die Effektivität der neoadjuvanter und adjuvanter Radiotherapie ist analog, jedoch die Nebenwirkungen nicht. Eine neoadjuvante Bestrahlung (Dosis um 66 Gy) hat meistens außer eine höhere Dosis auch ein größeren Strahlungsfeld, da auch die

postoperative Weichteilgewebe Veränderungen eingeschlossen werden müssen. Hier kann es somit zu relevante Fibrosen, Ödeme und Wundheilungsstörungen kommen. Wundheilungsstörungen sind auf der anderen Seite trotz niedrigeren Dosis (ca. 50 Gy) bei neoadjuvanter Bestrahlung deutlich häufiger [70].

### **1.4.3. Operative Therapie**

Vor 30 Jahren war die Amputation das Standardverfahren für maligne Knochen- und Weichteiltumoren der Extremitäten. Im Rahmen der aktuellen interdisziplinären Therapiekonzepte können heute die meisten Patienten Extremitäten-erhaltend operiert werden.

Die Voraussetzung für eine „Limb Salvage“-Operation ist die Möglichkeit, eine onkologische Resektion durchführen zu können. Die Amputation ist heutzutage mehr durch die Folge einer Komplikation nach Extremitätenerhalt als durch einen nicht anders zu resezierenden Tumor bedingt.

Die kurative Resektion erfordert die R0-Resektion. Die Resektion muss den Biopsiezugang und eine eventuelle Drainageausleitung miteinschließen. Somit ist die sorgfältige Planung der Lokalisation des Biopsie-Kanals von entscheidender Bedeutung für die Möglichkeit des Extremitätenerhalts bei der definitiven Versorgung.

Wie schon in der Einführung beleuchtet haben Enneking et al.[71] schon 1980 eine genaue Aufteilung der operativen Resektionsmöglichkeiten wie folgt aufgelistet:

- Intraläsional
- Marginal
- Weit
- Radikal (komplettes anatomisches Kompartiment)

Als Standardverfahren gilt bei Weichteil- sowie Knochen-Sarkomen die „weite“ oder „radikale“ Resektion. Hier soll der Tumor nach der Resektion 360° von gesundem Gewebe umgeben sein. Das heißt, dass der Operateur intraoperativ den Tumor nicht sehen darf bzw. soll. Bei „intraläsionalen“ oder „marginalen“ Sarkomresektionen liegt das Rezidivrisiko zwischen 43 % und 100 %.

Als Sicherheitslinie werden in horizontaler Richtung meist 2 cm und in longitudinaler Richtung 5 cm gefordert. Aus anatomischen Gründen ist es nicht möglich, den Sicherheitsabstand speziell in der Nähe von Vitalstrukturen wie Nerven und Gefäßen einzuhalten.

Tabelle 4: Resektionsgrenzen nach Enneking et al. und nach der UICC (Union internationale contre le cancer)[110]

	Resektionsebene	path. Befund	R-Status
<b>Intraläsional</b>	Im Tumor	Tumor randbildend	R2, R1
<b>Marginal</b>	Extrakapsulär, aber im peripheren reaktiven Gewebe	Tumor randbildend	R1
<b>Weit</b>	Außerhalb des reaktiven Gewebes, also im Gesunden	Tumorfreier Resektionsrand	R0
<b>Radikal</b>	Extrakompartimental	Tumorfreier Resektionsrand	R0

Tabelle 5: Die R-Klassifikation nach der UICC (Union internationale contre le cancer)[110]

<b>Rx</b>	Das Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
<b>R0&lt;1 mm</b>	Kein Residualtumor, jedoch minimaler Sicherheitsabstand < 1 mm
<b>R0&gt;1 mm</b>	Kein Residualtumor, minimaler Sicherheitsabstand > 1 mm
<b>R1</b>	Mikroskopischer Tumorrest am Resektionsrand
<b>R2</b>	Makroskopischer Residualtumor

Bei der Wahl der operativen Versorgung ist die Prognose des Patienten sowie dessen Lebenserwartung zu berücksichtigen. Für Patienten mit geringer Lebenserwartung ist die gute und schnelle Selbstständigkeit für die Lebensqualität wichtig. Somit kann eine Amputation die Operation der Wahl sein. Bei hoher Lebenserwartung sind dagegen operative Verfahren vertretbar, nach denen eine lange Rehabilitation notwendig ist.

Eine der Möglichkeiten bei Knochentumoren, die daraus entwickelte Defektzone zu überbrücken, besteht in der Benutzung von modularen Endoprothesen. Damit können Spezialimplantate aus Einzelbauteilen ‚ad hoc‘ zusammengesetzt werden.

Wie bereits erwähnt liegt die höchste Inzidenz von Knochentumoren wie dem Osteosarkom und dem Ewing-Sarkom in der 1. bis 2. Dekade. Wenn der Tumor einen stark wachsenden Skelettabschnitt befällt und hier eine Tumorprothese eingesetzt wird, kommt es bei Kindern automatisch zur Beinverkürzung.

Die Ausdehnung der Beinverkürzung ist von Skeletalter und der Skelettreife abhängig. Einfache Beinlängenunterschiede von  $< 2-3$  cm können mit Schuhzurichtungen problemlos ausgeglichen werden, bei einer Beinlängendifferenz von mehr als 3–4 cm ist jedoch die Implantation einer Wachstumsprothese indiziert.

In der Verwendung dieser Prothesen muss weiterhin das Skeletalter und vor allem das Wachstumspotential in Betracht genommen werden. Da der Knochenmarkraum weiterhin im Alter größer wird, ist hiermit die Gefahr einer Lockerung sehr hoch.

Eine Revisionsoperation ist somit in meisten Fällen leider vorprogrammiert.

Wenn die vorgesehene Sarkom-Operation kleine Defekte ohne Kontinuitätsunterbrechungen verursacht, können diese mit auto- (z. B. Beckenkamm) oder allo-Knochenplastiken (z. B. Knochenchips) aufgefüllt werden. Diese Technik ist jedoch am ehesten für benigne Tumoren indiziert.

## 1.4. Die Nachsorge

Die große Heterogenität der Tumorentitäten ist sehr problematisch für die Festlegung einer generellen Empfehlung. Die regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen im Anschluss an eine onkologische Resektion dienen dem frühzeitigen Erkennen von Lokalrezidiven und/oder Metastasen, um in diesem Fall eine erneute Therapie zur Verbesserung der Gesamtprognose einleiten zu können.

Die aktuellen S3-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften empfehlen bei hochmaligne Sarkome eine engmaschige Nachsorge in 3-Monatsabständen in den ersten 2 postoperativen Jahren durchzuführen. Zumal in diesen Zeitraum das Risiko für ein lokal Rezidiv oder für eine Metastasierung am höchstens ist.

Danach kann auf eine halbjährliche Kontrolle bis zum 5. postoperativen Jahr gewechselt werden.

Bei einige Tumorentitäten kann es jedoch auch zu Spätrezidive/Metastasen kommen (z.B. Synovialsarkomen), sodass die Begrenzung des gesamten Nachsorge Zeitraums insgesamt auf 10 Jahre gelegen wurde [72, 73].

Die Entscheidung, welches Überwachungsschema außerhalb klinischer Studien angemessen sein könnte, hängt weitgehend vom prognostischen Nutzen einer frühzeitigen Erkennung eines lokalen oder systemischen Rezidivs ab. Die Entdeckungsrate eines Lokalrezidivs durch den Patienten selbst ist bei Extremitäten hoch. Eine systematische technische Untersuchung zur Erkennung von Lungenmetastasen ist umstritten, da die Heilungschancen bei systemischer Progression generell ungünstig sind. Ob die frühere Erkennung beider Rezidivraten durch verkürzte Untersuchungsintervalle und/oder den Einsatz einer CT oder MRT einen signifikanten Vorteil bringt, ist nicht bewiesen.

Auffallend ist das Fehlen von prospektiven Studien zur Surveillance, die sowohl Patienten als auch ökonomisch relevante Aspekte der Tumorthherapie berücksichtigen [74].



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Fragestellung der Studie

Die Aufmerksamkeit der internationalen Krebsgesellschaft hat sich für die häufigsten Krebsentitäten (z. B. Brust- oder Lungenkrebs) bereits dem Carcinom Microenvironment zugewandt.

Jenes Microenvironment besteht aus extrazellulärer Matrix, immunitzündlichen Zellen sowie Blut- und lymphatischen Gefäßnetzen. Diese Zellen und diese Matrix können zunehmend die Funktion eines anormalen Gewebes entwickeln und eine entscheidende Rolle in der Metastasierung und dem Wachstum von Malignomen spielen. Des weiteren kann eine gesunde Mikroumgebung helfen, einen Schutz vor Tumorentstehung zu begünstigen. Im Umkehrschluss kann ein pathologischer Zustand jener Umgebung ein zusätzlicher Risikofaktor für Krebserkrankungen sein.

Die angeborene Immunität dient als erste Verteidigung gegen eine Infektion oder Noxa (die auch als Krebs bzw. Sarkom-Zelle definiert werden kann). Durch unspezifische Erkennungsmechanismen können somit eine Vielzahl von mikrobiellen Produkten erkannt und beseitigt werden. Phagozyten, zudem auch die Makrophagen und die Neutrophile gehören binden sich an externe Mikroorganismen und zerstören diese dank der Phagozytose.

Buddingh et al. haben bereits 2011 nachgewiesen, dass tumorinfiltrierende Makrophagen im Zusammenhang mit der Unterdrückung der Metastasierung bei hochgradigen Osteosarkomen stehen, sodass sie auch makrophagenaktivierende Substanzen für die Behandlung von Osteosarkomen empfehlen [75]. Makrophagen erkennen pathogene Erreger über Rezeptoren. Ihre wichtigste Aufgabe ist die Phagozytose von Noxae und Fremd-Mikroorganismen im Rahmen der unspezifischen Abwehr. Das Zytoplasma der Makrophagen enthält eine große Zahl an lytischen Enzymen, mit denen die phagozytierten Erreger getötet werden können. Dieser Vorgang führt zur sogenannten „Aktivierung“ des Makrophagen und in der Folge zur Sekretion von Zytokinen, die eine Entzündungsreaktionskette steuern.

Die „Aktivierung“ besteht in der Sekretion zahlreicher Zytokine sowie pro-inflammatorischer Faktoren wie IL-2, Il-6 und TNF-alfa. Um eine unkontrollierte Immunreaktion zu verhindern, werden von Makrophagen nach einiger Zeit auch anti-

inflammatorische Zytokine wie IL-10 exprimiert. Die o. g. Zytokine aktivieren mit deren steigender Konzentration im Blut die sogenannte „Akute-Phase-Reaktion“.

Die frei gelöste Interleukine kommen mit der Blutzirkulation in die Leber. Dort stimulieren sie die Produktion von ca. 30 verschiedene Akute-Phase Proteinen.

Der Sinn der Akute-Phase-Reaktion ist es, eine Gewebsschädigung vor Ort durch eine lokale Reaktion zu verursachen und gleichzeitig eine zu große Ausweitung der Schädigung zu verhindern. Sie sind daher relevante diagnostische Marker des Ausmaßes der Reaktion des Körpers.

Die Akute-Phase Proteine werden innerhalb 24 Stunden produziert, in dieser Zeit wird eine Zunahme deren Konzentration im Blut von ca. 25 % gemessen.

Die Höhe des Anstiegs ist jedoch abhängig von der Art der Reaktion. Bakterielle Infektion weisen zum Beispiel höhere und raschere Anstiege als aseptische Nekrosen (z.B. Herzinfarkt).

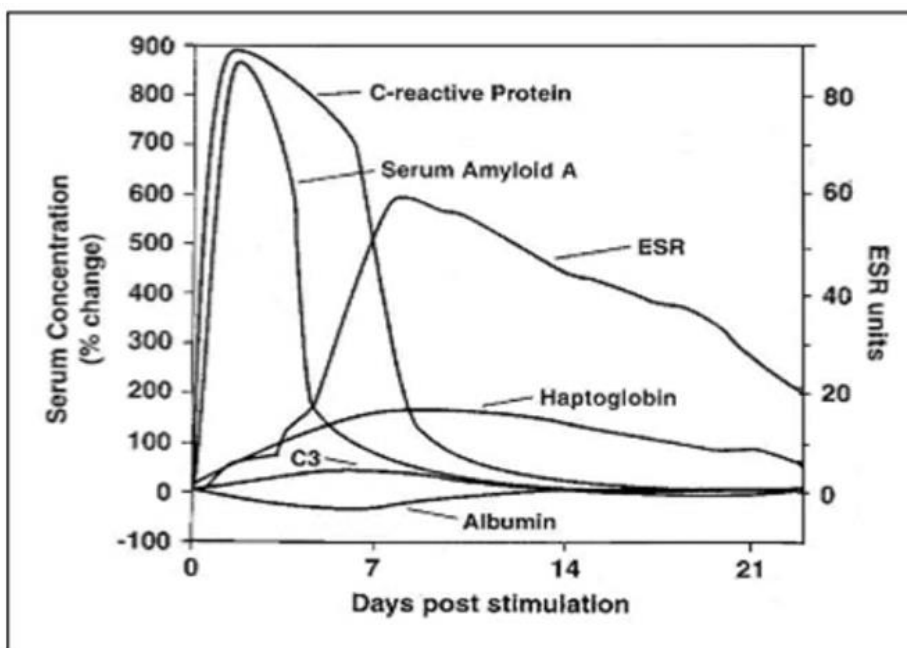


Abbildung 5: Änderung der Serumkonzentrationen der Akute-Phase-Proteine nach Stimulation (ESR: Erythrozyten-Sedimentationsrate)[1]

Das C-reaktive Protein ist ein Plasmaprotein, das in der Leber gebildet wird und im Rahmen einer akute Phase Reaktion ansteigt. Die Funktion vom CRP ist es das Phosphocholin, einen essenziellen Bestandteil der Zellmembranen, zu binden. Dadurch kann sich dieses Protein an Zellmembranen von Bakterien und die Membranbestandteile zerstörter Körperzellen binden. Das gebundene CRP aktiviert

das Komplementsystem und wird von den Makrophagen erkannt. Somit kann dem CRP nicht nur ein diagnostischer, sondern auch therapeutischer Effekt zugeschrieben werden. Die Bestimmung der CRP Konzentration ist mittels herkömmlicher labortechnischer Verfahren relativ kostengünstig ubiquitär möglich.

In Anbetracht des o. g. Prozesses wird mit der CRP Bestimmung die Wirkung dieses Plasmaproteins gegenüber Tumor-Zellen beurteilt.

Das Ziel der vorliegenden Studie besteht somit darin, in einer Kohorte von Patienten mit malignen muskuloskelettalen Tumoren die CRP Werte mit dem Metastasierungsrisiko bzw. der Lebenserwartung zu korrelieren. Dadurch soll ein weiterer Marker in der Prognoseabschätzung bei muskuloskelettalen Tumoren evaluiert werden.

## 2.2 Ethikkommission und Datenschutz

Vor der Datenerhebung wurde diese retrospektive Studie seitens der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt (Nr. 48/20S). Darüber hinaus wurde die Studie in Übereinstimmung mit nationalen sowie internationalen Richtlinien durchgeführt [76].

## 2.3. Studienkollektiv

Im Rahmen der Studie wurde der Untersuchungszeitraum 2002 bis 2017 gewählt, da in diesem Zeitraum die Dokumentation sämtlicher ambulanter und stationärer Behandlungsfälle am Studienzentrum (Klinikum rechts der Isar, TU München) mit dem klinikeigenen Krankenhausinformationssystem (KIS) erfolgte und somit als vollständig zu erachten ist. Alle eingeschlossenen Patienten wurden über den entsprechenden ICD-10-Code generiert und in pseudonymisierter Form in eine Excel-Tabelle übertragen.

Bei allen Patienten wurden die einzelnen Diagnosen mittels einer klinikeigenen histopathologischen Untersuchung und einer auswärtigen Referenzpathologie gestellt und validiert. Die histologischen Diagnosen wurden nach der aktuellen WHO-Klassifikation für Weichteil- und Knochentumore klassifiziert [43, 77].

Alle Patienten wurden leitliniengerecht in den ersten zwei Jahren alle drei Monate, ab dem dritten bis zum fünften Jahr alle sechs Monate und danach in zwölfmonatigen Abständen in unserer Abteilung nachuntersucht. Die Labordaten wurden ein bis maximal sieben Tage vor der Biopsie oder auch vor der ersten chirurgischen Behandlung erhoben. Die präoperative Bestimmung des C-reaktiven Proteins wurde in mg/dL bewertet, wobei als Normwert ein Wert unter 0,5 mg/dL angenommen wurde. Darüber hinaus wurde der Nachsorgestatus in NED (No Evidence of Disease), DOD (Dead of Disease), AWD (Alive with Disease) und n. b. (nicht bekannt) klassifiziert.

Als DFS-Zeit wurde der Zeitraum zwischen dem Stellen der Erstdiagnose und dem Auftreten eines Lokalrezidivs beziehungsweise der ersten Metastasierung ermittelt. Die Metastasierungslokalisationen wurden in vier Kategorien unterteilt: Lunge, Lymphknoten, multifokal oder „Sonstiges“ (z. B. Knochenmetastasen, Lebermetastasen oder diffuse Multiorganmetastasierung).

Für jede Entität wurde eine Überlebenskurve bezogen auf die Follow-up- und die DFS-Zeit erstellt und in Form zweier unterschiedlicher Gruppen (CRP < 0,5 und CRP > 0,5) ausgewertet.

Durch das Pearson-Korrelationsmodell sollte der Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und dem Gesamtüberleben dargelegt werden. Zur Interpretation des Korrelationskoeffizienten wurden folgende Richtwerte ausgewählt:

- CC = 0: kein linearer Zusammenhang
- CC = 0,3: schwach positiver linearer Zusammenhang
- CC = 0,5: positiver linearer Zusammenhang.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte < 0.01 betrachtet.

Die Überlebensrate wurde mit zwei Methoden beurteilt: Für einen jeden Patienten wurden ein DFS und eine Follow-up-Zeit berechnet. Beim DFS wurde die Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem ersten Event im Sinne eines Lokalrezidivs oder einer Fernmetastasierung ermittelt. Als Follow-up-Zeit wiederum wurde die Zeit zwischen dem Stellen der Erstdiagnose sowie der letzten Nachsorge bzw. der letzten (außerplanmäßigen) Vorstellung des Patienten zur Kontrolle definiert.

Die statistische Analyse erfolgte mit StatPlus:Mac (AnalystSoft).

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen kein präoperativer CRP-Wert entnommen wurde, Patienten mit unklarer histopathologischer Diagnose sowie solche, deren Nachsorgestatus unklar war. Um ein Bias bei der Auswertung des DFS (Disease-Free Survival) zu vermeiden, wurden zudem Fälle exkludiert, in denen kein R0-Status bestätigt werden konnte.

### 3. Ergebnisse

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurde ein Kollektiv von 672 Patienten mit 672 malignen muskuloskelettalen Tumoren primär zur Datenanalyse eingeschlossen.

Die inkludierten Weichteiltumore umfassten die Entitäten Myxofibrosarkom (MFS), Liposarkom (LP) und undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS).

Die eingeschlossenen Knochentumore bestanden aus Osteo- und Chondrosarkom. Aus der Familie der neuroendokrinen Tumore wurde das Ewing-Sarkom sowie PNET-Sarkome einbezogen. Die Gruppe der Weichteilsarkome betrug 331, jene der Knochentumore 263 und jene der neuroendokrinen Tumore 78 Fälle.

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden von der initialen Kohorte im Rahmen der statistischen Auswertung insgesamt die Daten von 384 Patienten mit komplettem Datensatz analysiert (57%), davon 188 Patienten mit Weichteiltumoren, 156 mit Knochentumoren sowie 40 mit Ewing-Sarkom oder Tumoren der PNET-Gruppe.

### **3.1 Patientenkollektiv Ewing-Sarkome**

Insgesamt wurden 40 Patienten im Studienzeitraum mit der Diagnose Ewing-Sarkoms eingeschlossen. Exkludiert wurden hingegen 14 Patienten aufgrund von unzureichenden Laborwerten, weitere 26 wegen fehlender Informationen bezüglich der Nachsorge und zwei Patienten aufgrund einer nicht onkologisch (nicht R0) durchgeführten Resektion.

Der Altersmedian der Patienten betrug 21,5 Jahre bei einem Mindestalter von vier und einem Maximalalter von 62 Jahren. Hierbei lag der Altersmedian der Frauen bei 23 Jahren (Min-Max: 12–62), jener der Männer hingegen bei 21,5 Jahren (Min-Max: 4–54).

Insgesamt bestand das Kollektiv aus 28 Männern (70 %) und zwölf Frauen (30 %).

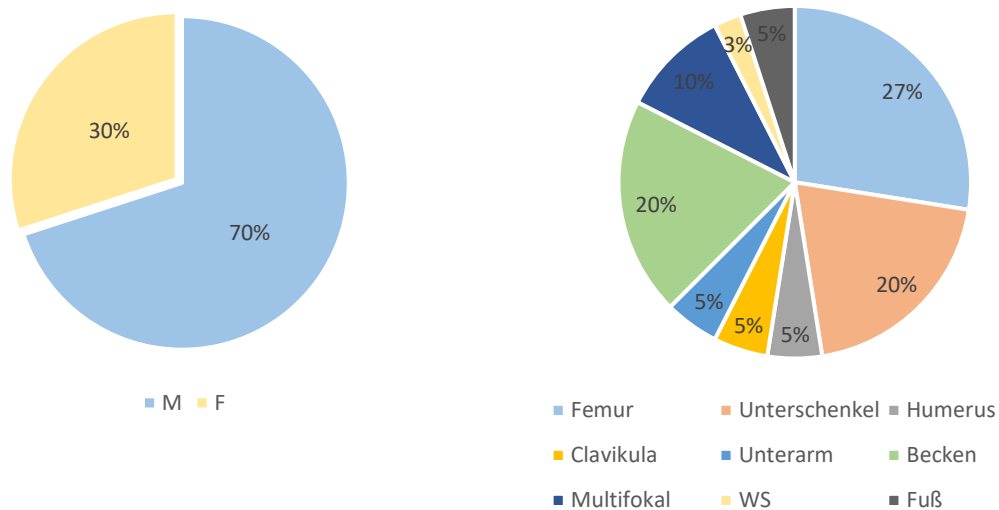


Abbildung 6: Geschlechterverteilung im Ewing-Sarkom-Kollektiv (links) und Aufteilung der dokumentierten Lokalisationen (rechts)

Die Lokalisationen der diagnostizierten Ewing-Sarkome waren in 19 Fällen im Bereich der unteren Extremitäten (11 im Bereich des Femurs und 8 im Bereich der Tibia). Darauf folgten Lokalisationen wie Becken (8), Humerus (2), Clavicula (2), Unterarm (2), Fuß (2) und Wirbelsäule (1). Vier Patienten zeigten bereits bei der Erstdiagnose einen multifokalen knöchernen Befall.

Der Nachsorgestatus wurde mit 17 Patienten (42 %) als DOD (Death of Disease), 21 (53 %) als NED (No Evidence of Disease) und zwei (5 %) als AWD (Alive with Disease) definiert. In die AWD-Gruppe wiesen beide Patienten den Verdacht auf neu aufgetretene Lungenmetastasen auf, die aktuell bei geringer Größe unter Beobachtung stehen.

Bei 13 der 40 Patienten wurde keine operative Therapie durchgeführt, wohingegen bei den restlichen 27 eine R0-Resektion erreicht werden konnte. Von den 13 nicht operierten Patienten wurde bei elf entschieden, aufgrund der nachgewiesenen multiplen Metastasierung bereits im ersten Staging (CT-Thorax/Abdomen/Becken) keine operative Versorgung vorzunehmen. Bei den o. g. Fällen wurden stattdessen in 73 % der Fälle eine Chemotherapie sowie eine lokale Radiotherapie durchgeführt. In einem Fall wurde auf Wunsch des Patienten lediglich eine palliative Bestrahlung durchgeführt und in 18 % der Fälle nur eine systemische Therapie vorgenommen. Bei zwei weiteren Patienten wurde trotz der nicht vorhandenen Fernmetastasierung keine operative Therapie durchgeführt.

Ein Patient mit Lokalisation des Primärtumors in der distalen Tibia wies eine Skipläsion im Bereich der proximalen Fibula auf. Da eine onkologische Resektion einen kompletten Funktionsverlust des Fußes bei notwendiger Resektion des Nervus tibialis verursacht hätte, wurde im Einvernehmen mit den Eltern auf eine Operation verzichtet und stattdessen eine Chemotherapie mit lokaler Bestrahlung durchgeführt. Auch bei dem zweiten Patienten wurde bei komplett rückläufigen radiologischen Befund im Calcaneus keine operative Resektion durchgeführt, da diese zu einer Fußteillamputation (Calcanektomie) geführt hätte.

Die Mehrheit der Patienten erhielt eine systemische Therapie gefolgt von einer adjuvanten Bestrahlung (23 Patienten). 14 Patienten wurden lediglich chemotherapeutisch ohne lokale Bestrahlung therapiert. Ein Patient des vorliegenden Kollektivs erhielt eine palliative Chemotherapie, ein weiterer lehnte jegliche Therapieempfehlungen ab und bei einem ausländischen Patienten konnte anhand der Unterlagen nicht eruiert werden, ob die empfohlene Therapie schließlich im Heimatland durchgeführt wurde. Bei letzterem Patienten zeigte sich jedoch bei einer planmäßigen Nachsorge im November 2020 in unserem Klinikum kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung, sodass der Patient in die NED-Gruppe inkludiert wurde.

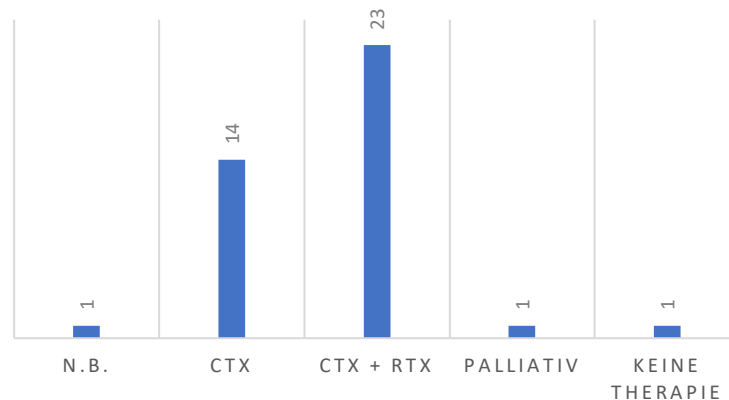


Abbildung 7: Aufteilung des Kollektivs anhand der durchgeführten Therapie: Chemotherapie (CTx), Chemotherapie und postoperative Bestrahlung (CTx + RTx), palliative Chemotherapie, n. b. (nicht bekannt) und abgelehnte Therapie

Der mediane CRP-Wert des gesamten Kollektivs betrug 1,6 mg/dL (0,1–32,8 mg/dL). Bei den verstorbenen Patienten (DOD) lag der mediane CRP-Wert bei 4,6 mg/dL (0,1–32,8 mg/dL). Hingegen betrug er bei jenen Patienten, die weiterhin am Leben sind, jedoch eine Fernmetastasierung oder ein lokales Rezidiv vorweisen, 0,6 mg/dL



(0,1–0,6 mg/dL) und in der NED-Gruppe 0,7 mg/dL (0,1–5,8 mg/dL). Anhand der o. g. Werte lässt sich darstellen, dass jene Patienten dieses Kollektivs, die schlussendlich an den Folgen des Ewing-Sarkoms verstarben, im Durchschnitt höhere präoperative CRP-Werte aufzeigten.

Abschließend wurde das Patientenkollektiv in Abhängigkeit des CRP-Wertes in zwei verschiedene Gruppen aufgeteilt. In der Gruppe mit erhöhtem CRP-Wert (>0,5mg/dl) waren 16 Patienten (59 %) bereits verstorben, einer (3 %) am Leben, jedoch mit Metastasen oder einem lokalen Rezidiv, und zehn (37 %) am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung. In der Gruppe der niedrigen CRP-Werte (<0,5mg/dl) war ein Patient (8 %) bereits verstorben, ein weiterer (8 %) am Leben, jedoch mit Metastasen oder einem Lokalrezidiv, und elf Patienten (84 %) waren am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung.

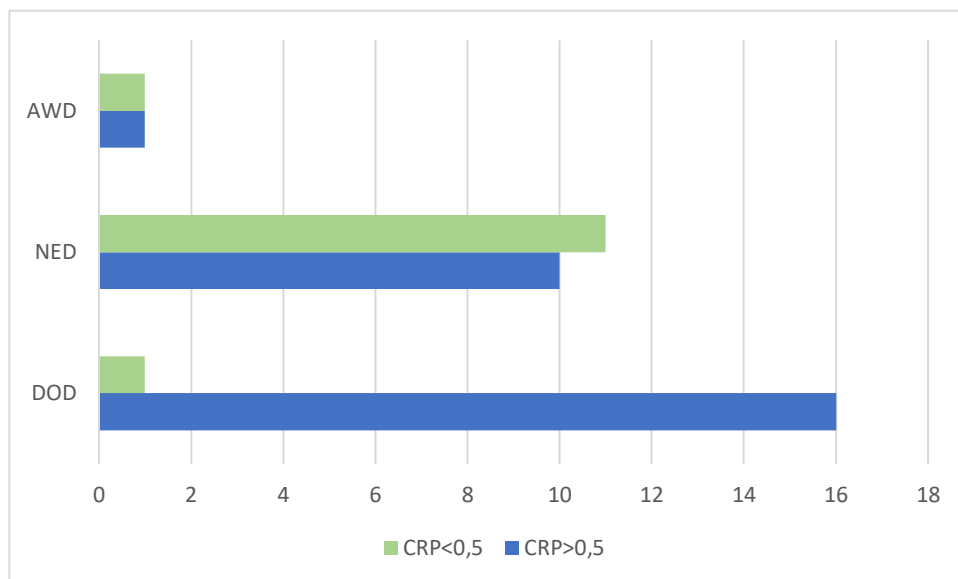


Abbildung 8: Aufteilung in zwei Gruppen in Abhängigkeit des gemessenen CRP-Werts: in Blau Gruppe CRP > 0,5 mg/dL, in Grün Gruppe CRP < 0,5 mg/dL

### 3.2.1 Überlebenskurven Ewing Sarkome

In dieser Gruppe betrug die mediane Follow-up-Zeit 4,8 Jahre (mit einem Minimum von null und einem Maximum von 17 Jahren). Dagegen lag die mediane DFS-Zeit bei 3,5 Jahren (0–17 Jahre).

In Abhängigkeit des CRP-Wertes konnten die folgenden unterschiedlichen Überlebenskurven anhand des definierten Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL erstellt werden. Bei Patienten mit einem präoperativen CRP-Wert von über 0,5 mg/dL (in Abbildung 13 in Rot dargestellt) ließ sich eine mediane Follow-up-Zeit von 4,5 Jahren (Minimum 2 Monate bis Maximum 13 Jahre) errechnen. Dahingegen zeigten Patienten mit einem CRP-Wert unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL (in Abbildung 13 in Blau dargestellt) eine mediane Follow-up-Zeit von fünf Jahren (0–17 Jahre).

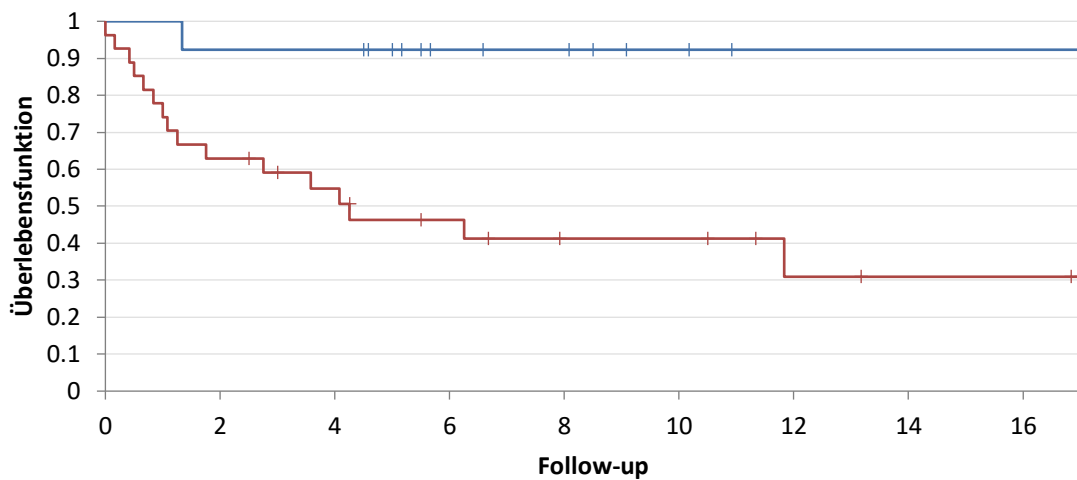


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit des CRP-Wertes: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die Follow-up-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

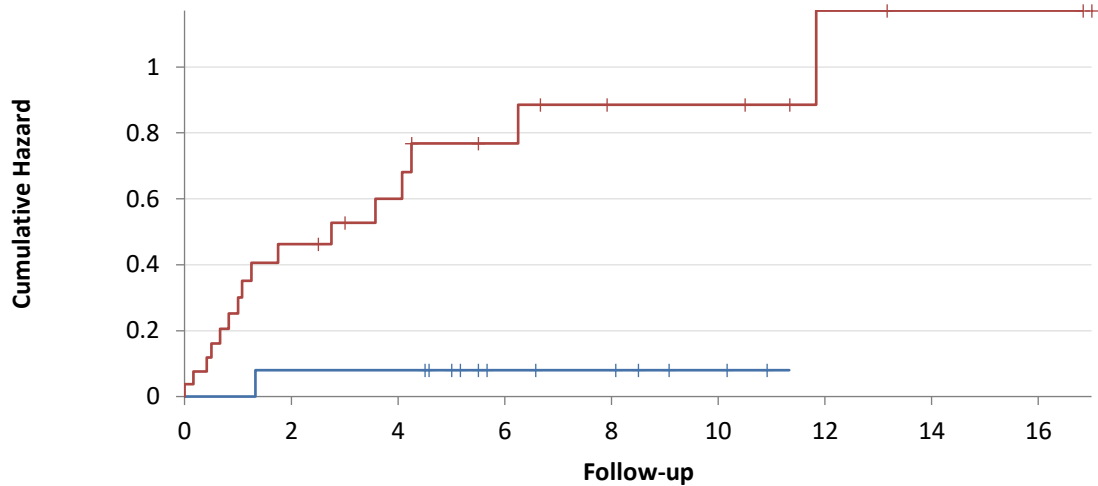


Abbildung 10: Berechnung der Sterberate. HR (95 % CI) 9,5 (3,5–25,5)

Durch die Berechnung des Hazard Ratio stellte sich heraus, dass das Sterberisiko innerhalb des Patientenkollektivs mit einem erhöhten CRP-Wert 9,5-mal so hoch ist wie jenes der Patientengruppe mit einem CRP-Wert von unter 0,5 mg/dL. Bei einem präoperativen CRP-Wert über 0,5 mg/dL zeigte das Ewing-Kollektiv bezüglich der DFS-Zeit einen medianen Wert von sieben Monaten (0–17 Jahre), wohingegen Patienten mit einem CRP-Wert unter 0,5 mg/dL eine mediane DFS-Zeit von 5,5 Jahren (0–11 Jahre) aufwiesen.

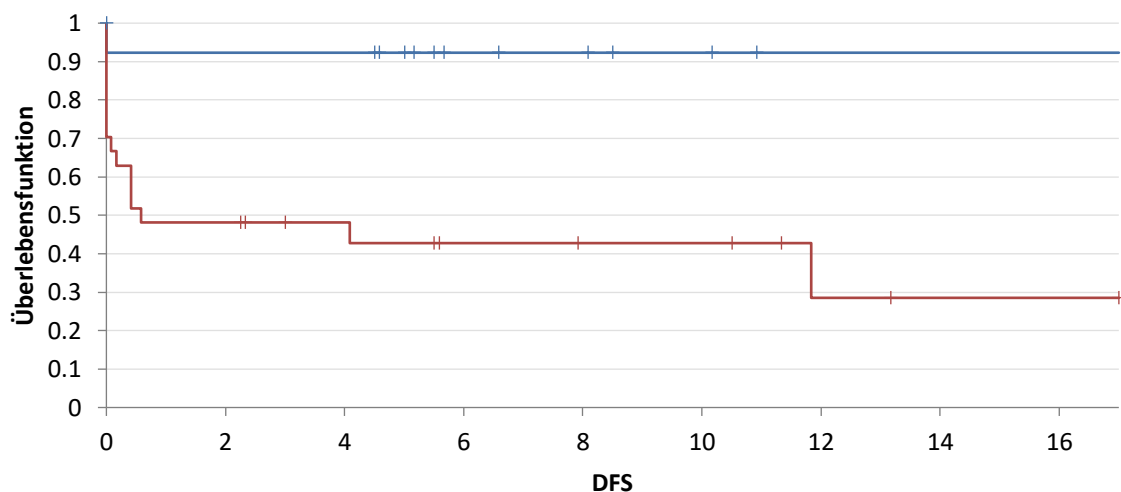


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Rezidiv-/Fernmetastasen-freien Zeit in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die DFS-Zeit ist in Jahren angegeben.

Wiederum wurde ein höherer medianer CRP-Wert der Patienten mit einer niedrigen DFS-Zeit assoziiert.

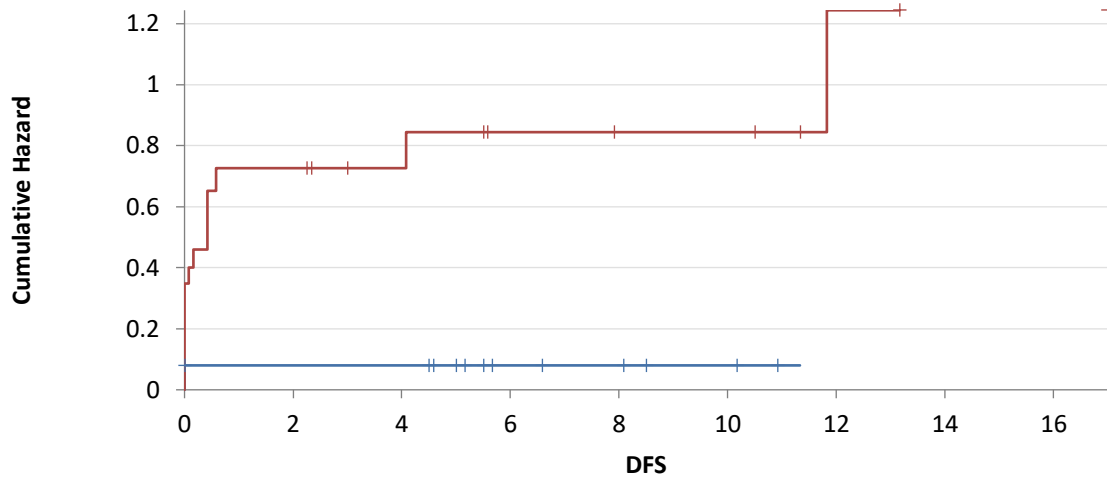


Abbildung 12: Berechnung der Rezidiv-/Fernmetastasierung-Risiko-Rate. HR (95 % CI) 8,3 (3–22,7)

Das Risiko des Eintretens eines Events im Sinne eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung war bei den Patienten, die einen erhöhten CRP-Wert aufwiesen, 8,3-mal höher im Vergleich zu der Gruppe von Patienten mit einem CRP-Wert unter 0,5 mg/dL.

In der Folge wurde die DFS-Zeit in vier Gruppen unterteilt, um einen Verlauf des medianen CRP-Wertes erstellen zu können. Die Zeitspanne wurde anhand des Nachsorgeplans definiert: DFS von null bis einem Jahr, DFS von einem bis zwei Jahren, DFS von zwei bis fünf Jahren und DFS über fünf Jahre postoperativ. Hierbei zeigte sich respektive ein medianer CRP-Wert von 6,2 mg/dL in der Gruppe DFS 0–1 und ein medianer Wert von 0,6 mg/dL in der Gruppe DFS 1–2. Die medianen CRP-Werte in der Gruppe DFS 2–5 lagen wiederum bei 1,1 mg/dL und jene in der Gruppe DFS > 5 bei 1,25 mg/dL.

Tabelle 6: CRP-Werte aufgeteilt auf unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 1. bis zum 2. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

	Median (mg/dL)	Min. (mg/dL)	Max. (mg/dL)
DFS 0–1	<b>6,2</b>	0,1	0,1
DFS 1–2	<b>0,6</b>	0,6	0,6

<i>DFS 2–5</i>	<b>1,1</b>	0,5	1,9
<i>DFS &gt; 5</i>	<b>1,25</b>	0,1	5,8

Auch hier wiesen die Patienten mit einem DFS zwischen 0 und 1 im Durchschnitt einen höheren CRP-Wert auf (siehe Tabelle 8 und Abbildung 17).

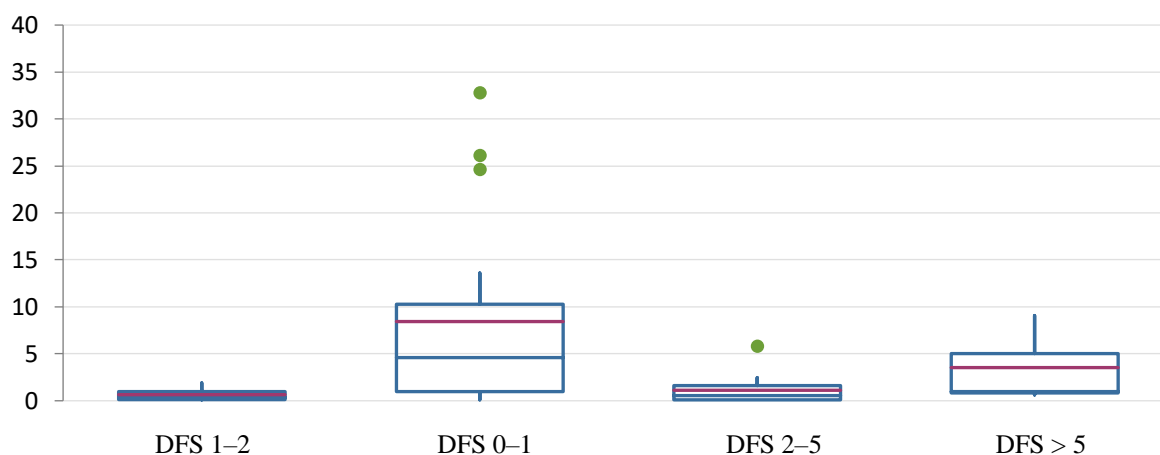


Abbildung 13: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 1. bis zum 2. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit des Nachsorgestatus (AWD/NED/AWD) ließ sich ein erhöhtes medianes CRP mit den bereits verstorbenen Patienten (DOD) assoziieren (siehe Abbildung 18 und Tabelle 9).

Tabelle 7: CRP-Werte aufgeteilt in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten: AWD (Alive With Disease), NED (No Evidence of Disease) und DOD (Death of Disease)

	<i>Median (md/dL)</i>	<i>Min. (md/dL)</i>	<i>Max. (md/dL)</i>
<i>AWD</i>	<b>0,6</b>	0,1	1,1
<i>NED</i>	<b>0,7</b>	0,1	5,8
<i>DOD</i>	<b>4,6</b>	0,1	32,8

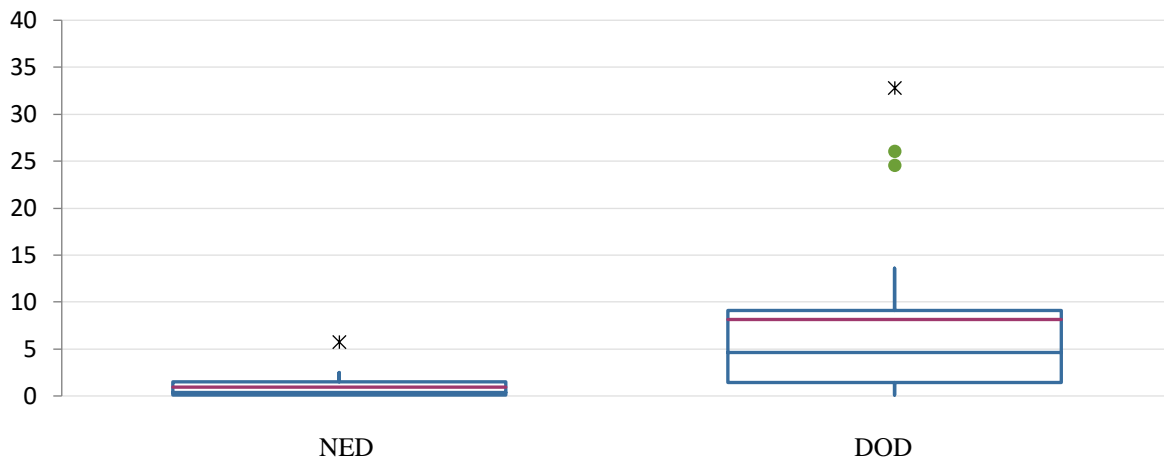


Abbildung 14: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten: NED (No Evidence of Disease) und DOD (Death of Disease). Für AWD (Alive With Disease) wurde kein Diagramm erstellt, da es sich hierbei lediglich um zwei Patienten handelt.

Die Korrelation zwischen dem CRP-Wert und der Krankheitsprognose zeigte einen CC (Correlation Coefficient) von 0,51 mit einem p-Wert  $< 0,0005$ .

### 3.2 Patientenkollektiv Osteosarkome

Die Kohorte betrug 96 Patienten mit 96 Osteosarkomen. Ausgeschlossen wurden 13 Patienten aufgrund einer nicht onkologisch durchgeführten Resektion. Vier Osteosarkome wurden als „strahleninduziert“ kategorisiert, da diese infolge einer lokalen Strahlentherapie bei ossärer Metastasierung bei Mamma- oder Cervix-Carcinom entstanden sind.

Der Altersmedian der Patienten betrug 18 Jahre bei einem Mindestalter von fünf und einem Maximalalter von 79 Jahren. Während der Altersmedian der Frauen bei 17 Jahren lag (Min-Max 7–75), betrug jener der Männer 18,5 Jahre (Min-Max 5–79).

Insgesamt bestand das Kollektiv aus 50 Männern (60 %) und 33 Frauen (40 %).

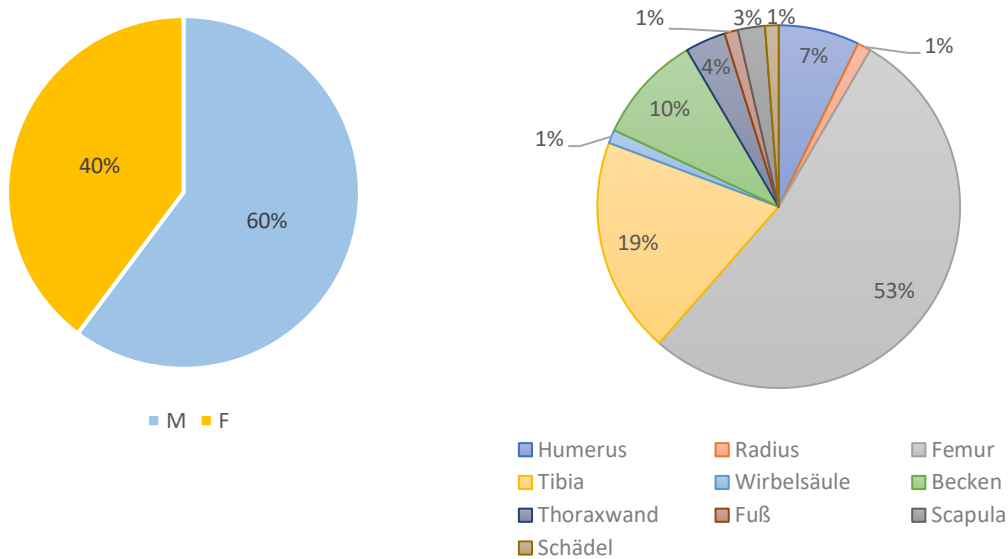
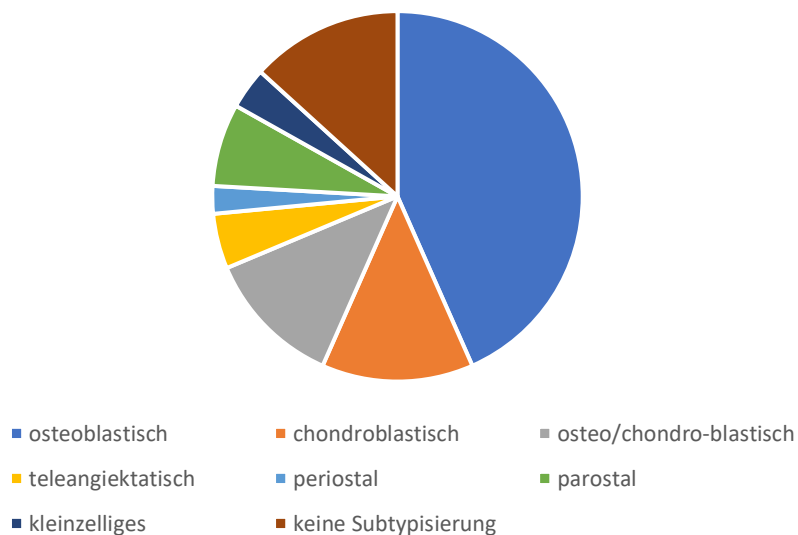


Abbildung 15: Geschlechterverteilung im Osteosarkom-Kollektiv (links) und Aufteilung der dokumentierten Lokalisationen (rechts)

Die Lokalisationen der diagnostizierten Osteosarkome fanden sich in 61 Fällen im Bereich der unteren Extremitäten (44 im Bereich des Femurs, 16 im Bereich der Tibia und einer im Fuß).

Darauf folgten Lokalisationen wie Becken (8), Humerus (6), Thoraxwand (3), Scapula (2), Unterarm (1), Wirbelsäule (1) und Schädel (1).

Die eingeschlossenen Osteosarkome wurden in Abhängigkeit des Gradings und der Subentität aufgeteilt (siehe Abbildung 20).



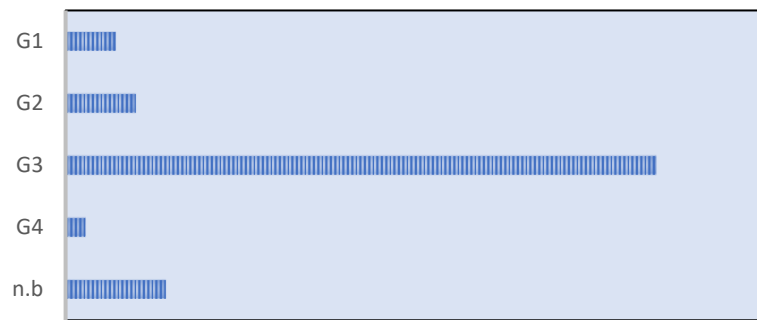


Abbildung 16: Aufteilung in Subentitäten (oben) und in Abhängigkeit des Gradings (unten). In zehn Fällen war das Grading nicht histopathologisch dokumentiert und wurde somit als n. b. (nicht bekannt) bezeichnet

Der Nachsorgestatus wurde mit 54 Patienten (65 %) als DOD, 28 (34 %) als NED und 1 (1 %) als AWD definiert.

Der einzige Patient, der der AWD-Gruppe zugeteilt wurde, erhielt 2019 ein Tumor-Debulking einer mediastinalen Metastase seines Osteosarkoms. Aktuell befindet sich der Patient bei geringer Größe des verbliebenen Tumorrests noch unter Beobachtung.

Bei acht der Patienten wurde aufgrund der ungünstigen Lokalisation des Tumors (vier im Bereich des Beckens, einer in der Wirbelsäule und zwei im Bereich der Thoraxwand/Scapula-Region) keine operative Therapie durchgeführt, wohingegen bei allen anderen Patienten (75) eine R0-Resektion bestätigt werden konnte. Bei den nicht operierten Fällen wurde bei sieben Patienten eine Chemotherapie sowie eine lokale Radiotherapie, bei einem lediglich eine Chemotherapie durchgeführt

Bezüglich der Chemo- und Radiotherapie wurde eine Unterscheidung in adjuvante und neoadjuvante Therapien vorgenommen. Demnach erhielt die Mehrheit der Patienten eine neoadjuvante und eine adjuvante systemische Therapie (71 Patienten). Bei sieben Patienten wurde chemotherapeutisch und postoperativ lokal bestrahlt. Drei Patienten erhielten weder eine systemische Therapie noch eine lokale Bestrahlung, weil das diagnostizierte Osteosarkom „low grade“ war (Grad 1). Bei zwei ausländischen Patienten konnte anhand der Unterlagen nicht eruiert werden, ob die empfohlene Therapie schließlich im Heimatland durchgeführt wurde.



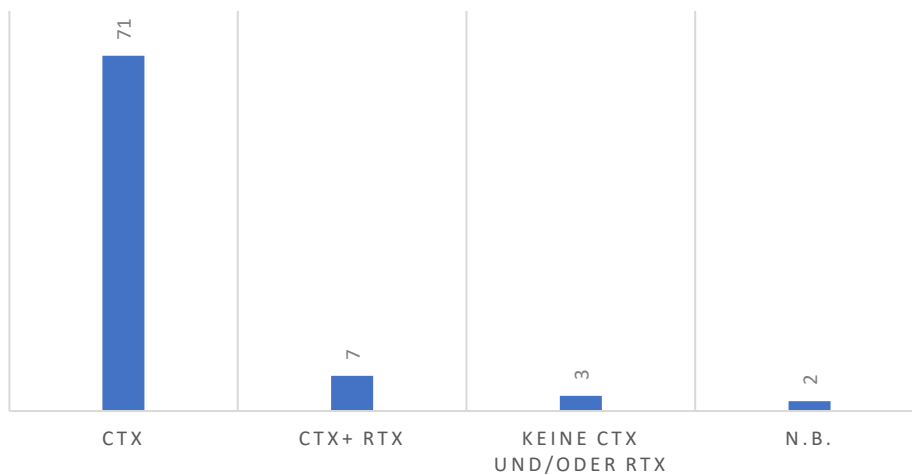


Abbildung 17: Aufteilung des Kollektivs anhand der durchgeführten Therapie: Chemotherapie (CTx), Chemotherapie und postoperative Bestrahlung (CTx + RTx), keine Therapie oder n. b. (nicht bekannt)

Nach der durchgeführten neoadjuvanten Therapie wurde histopathologisch der Salzer-Kuntschik-Regressiongrad (siehe Kapitel 1.22.4 Tabelle 5) beschrieben.

In 7,2 % der Fälle zeigte sich ein Regressionsgrad 2, in 10,8 % der Fälle ein Grad 3, in 22,8 % der Fälle ein Grad 4, in 18 % der Fälle ein Grad 5 und in 40,9 % der Fälle wurde kein Regressionsgrad angegeben.

Der mediane CRP-Wert des gesamten Kollektivs betrug 0,3 mg/dL (0,1–25,1 mg/dL). Bei den verstorbenen Patienten (DOD) lag der mediane CRP-Wert bei 0,4 mg/dL (0,1–19,9 mg/dL), bei dem Patienten, der weiterhin am Leben ist, wiederum bei 0,3 mg/dL. In der NED-Gruppe betrug der mediane CRP-Wert 0,1 mg/dL (0,1–25,2 mg/dL). Anhand der o. g. Werte lässt sich kein signifikanter Unterschied der CRP-Werte feststellen.

In der Gruppe mit erhöhtem CRP-Wert (>0,5 mg/dL) waren 26 Patienten (72 %) bereits verstorben und zehn (27 %) am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung. 28 Patienten (77 %) in der Gruppe der niedrigen CRP-Werte (<0,5 mg/dL) waren bereits verstorben, ein Patient (2,7 %) am Leben, jedoch mit einem Rezidiv, und 18 Patienten (50 %) waren am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung.

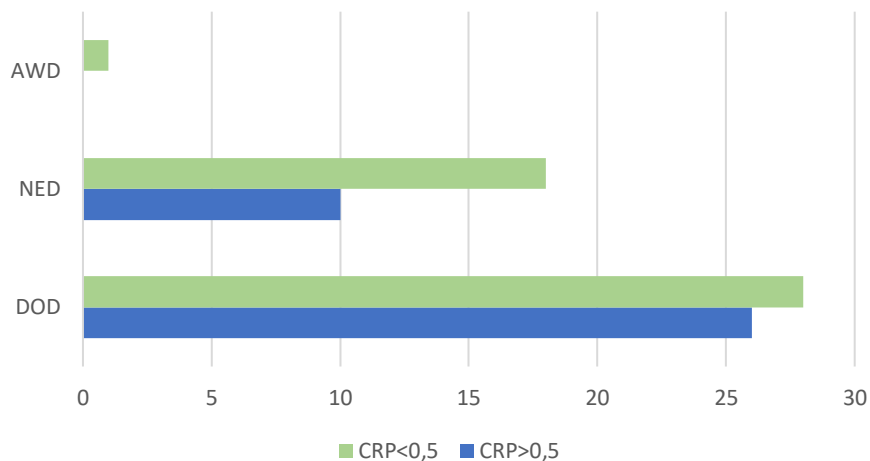


Abbildung 18: Aufteilung in zwei Gruppen in Abhängigkeit des gemessenen CRP-Werts: links (in Blau) Gruppe  $CRP > 0,5$  mg/dL, rechts (in Grün) Gruppe  $CRP < 0,5$  mg/dL

19,2 % (16) der Patienten zeigten bereits bei Erstdiagnosestellung eine Metastasierung. Vom gesamten o. g. Kollektiv wurden bei elf Patienten (68,7 %) Metastasen in der Lunge nachgewiesen, bei vier Patienten (25 %) zeigte sich eine multifokale Metastasierung (mehr als zwei Organe) und ein Patient (6 %) hatte Metastasen im Bereich der Lymphknoten.

### 3.2.1 Überlebenskurven Osteosarkome

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 2,9 Jahre (mit einem Minimum von null und einem Maximum von 17 Jahren). Dagegen lag die mediane DFS-Zeit bei 1,5 Jahren (0–17 Jahre).

In Abhängigkeit des CRP-Wertes konnten die folgenden unterschiedlichen Überlebenskurven anhand des definierten Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL erstellt werden: Bei Patienten mit einem präoperativen CRP-Wert von über 0,5 mg/dL ließ sich eine mediane Follow-up-Zeit von 2,6 Jahren (Minimum 0 Monate bis Maximum 17 Jahre) ermitteln. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einem CRP-Wert unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL eine mediane Follow-up-Zeit von 3,2 Jahren (2 Monate bis 17 Jahre).

In Abbildung 19 ist nur ein geringer Unterschied zwischen den zwei Kaplan-Meier-Kurven festzustellen. Die Übereinstimmung der Kurven ab dem zwölften Jahr liegt eher in fehlenden Daten sowie „Drop-outs“ der Patienten ab dem zehnten postoperativen Jahr begründet.

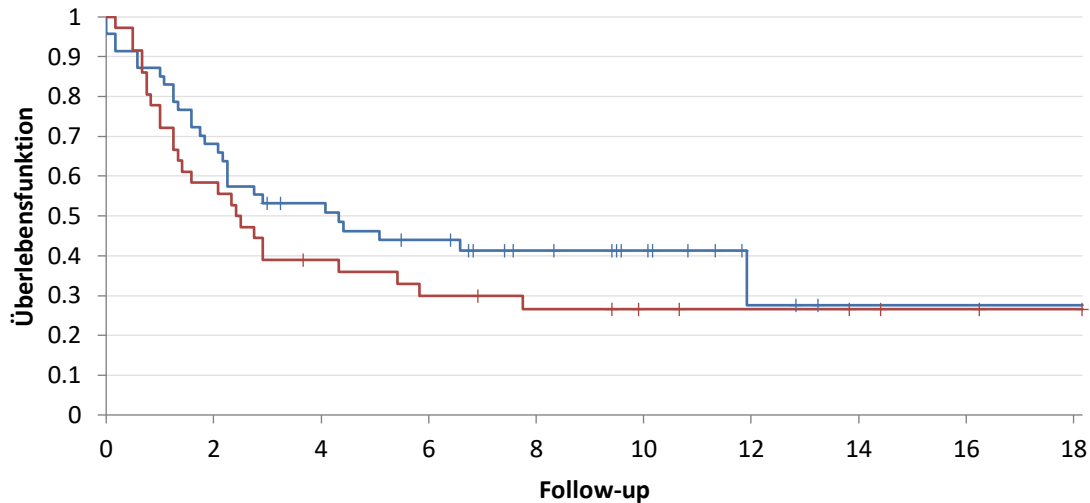


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die Follow-up-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

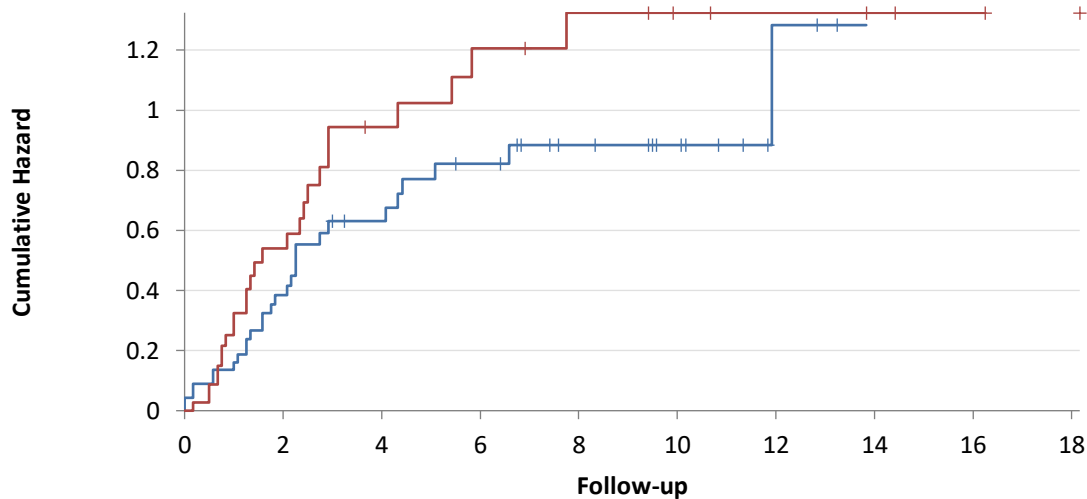


Abbildung 20: Berechnung der Sterberate. HR (95 % CI) 1,3 (0,78–2,33)

Das Sterberisiko innerhalb des Patientenkollektivs mit einem erhöhten CRP-Wert ergab ein HR von 1,3 und ist somit nicht signifikant anders als in der Gruppe mit einem niedrigen CRP-Wert.

Bei einem präoperativen CRP-Wert über 0,5 mg/dL zeigte das Osteosarkom-Kollektiv bezüglich der DFS-Zeit einen medianen Wert von zwei Jahren (0–13 Jahre), wohingegen Patienten mit einem CRP-Wert unter 0,5 mg/dL eine mediane DFS-Zeit von 1,3 Jahren (0–13 Jahre) aufwiesen.

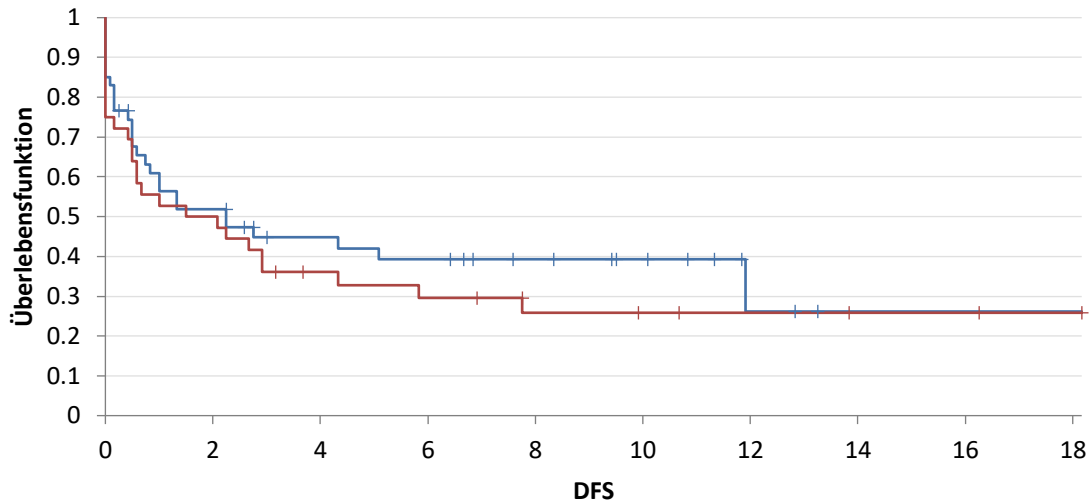


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der Rezidiv-/Fernmetastasen-freien Zeit in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die DFS-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

Weiterhin konnte kein eindeutiger erhöhter medianer CRP-Wert mit einer deutlich niedrigeren DFS-Zeit assoziiert werden.

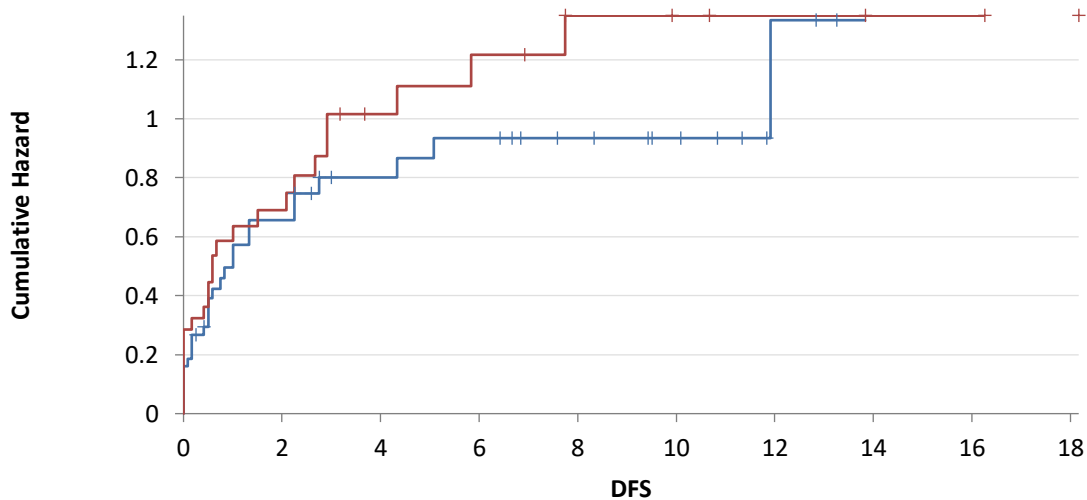


Abbildung 22: Berechnung der Rezidiv-/Fernmetastasierungs-Risikorate. HR (95 %) 1,2 (0,71–2,1)

Das Risiko des Eintretens eines Events im Sinne eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung war bei den Patienten, die einen erhöhten CRP-Wert aufwiesen, 1,2-mal höher im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die einen CRP-Wert unter 0,5 mg/dL zeigten. Somit ist das Ereignisrisiko beider Gruppen gleich.

In der Folge wurde die DFS-Zeit wiederum in vier Gruppen unterteilt, um einen Verlauf des medianen CRP-Wertes erstellen zu können. Hierbei zeigten alle vier Gruppen einen medianen CRP-Wert von 0,3 mg/dL. Die Gruppen unterschieden sich lediglich anhand ihrer Minimum- und Maximumwerte.

*Tabelle 8: CRP-Werte aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 1. bis zum 2. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge*

	<i>Median (mg/dL)</i>	<i>Min. (mg/dL)</i>	<i>Max. (mg/dL)</i>
<i>DFS 0–1</i>	<b>0,3</b>	0,1	19,9
<i>DFS 1–2</i>	<b>0,3</b>	0,1	3,5
<i>DFS 2–5</i>	<b>0,3</b>	0,1	2,6
<i>DFS &gt; 5</i>	<b>0,3</b>	0,1	25,1

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit des Nachsorgestatus (AWD/NED/AWD) konnte kein eindeutig erhöhter medianer CRP-Wert mit den bereits verstorbenen Patienten (DOD) assoziiert werden.

*Tabelle 9: CRP-Werte aufgeteilt in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten: AWD (Alive With Disease), NED (No Evidence of Disease) und DOD (Death of Disease)*

	<i>Median (mg/dL)</i>	<i>Min. (mg/dL)</i>	<i>Max. (mg/dL)</i>
<i>AWD</i>	<b>0,3</b>	/	/
<i>NED</i>	<b>0,1</b>	0,1	25,1
<i>DOD</i>	<b>0,4</b>	0,1	19,9

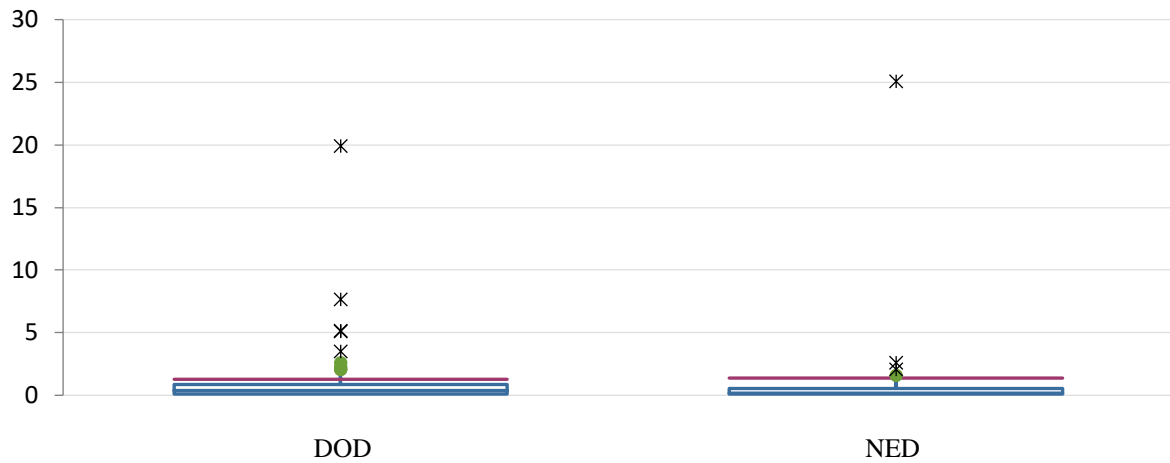


Abbildung 23: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten: NED (No Evidence of Disease) und DOD (Death of Disease). Für AWD (Alive With Disease) wurde kein Diagramm erstellt, da es sich hierbei lediglich um einen Patienten handelt.

Im Pearson-Korrelationsmodell zeigte sich ein CC (Correlation Coefficient) von 0,12 mit einem p-Wert von 0,23. Folglich ist keine signifikante Korrelation festzustellen.

### 3.3 Patientenkollektiv Chondrosarkome

Es wurden 165 Patienten mit einem Chondrosarkom im Studienzeitraum behandelt. Exkludiert wurden 14 Patienten aufgrund unzureichender Laborwerte, zwei weitere wegen fehlender Informationen bezüglich der Nachsorge und 54 Patienten aufgrund einer nicht onkologisch durchgeführten Resektion. Es wurde entschieden, in dieser Subentität auch die Chondrosarkome G1/ACT auszuschließen (24 Patienten), da sich diese laut WHO-Klassifikation von 2018 aggressiv verhalten, jedoch ein sehr niedriges Metastasierungspotenzial aufweisen. Stammsnahe Chondrosarkome G1 wurden aufgrund ihres biologisch aggressiveren Verhaltens eingeschlossen. Somit wurden schließlich 73 Patienten mit 73 Chondrosarkomen in die Studie inkludiert.

Der Altersmedian der Patienten betrug 56 Jahre bei einem Mindestalter von 26 und einem Maximalalter von 87 Jahren. Der Altersmedian der Frauen lag bei 56 Jahren (26–82), jener der Männer hingegen bei 55,5 Jahren (29–87).

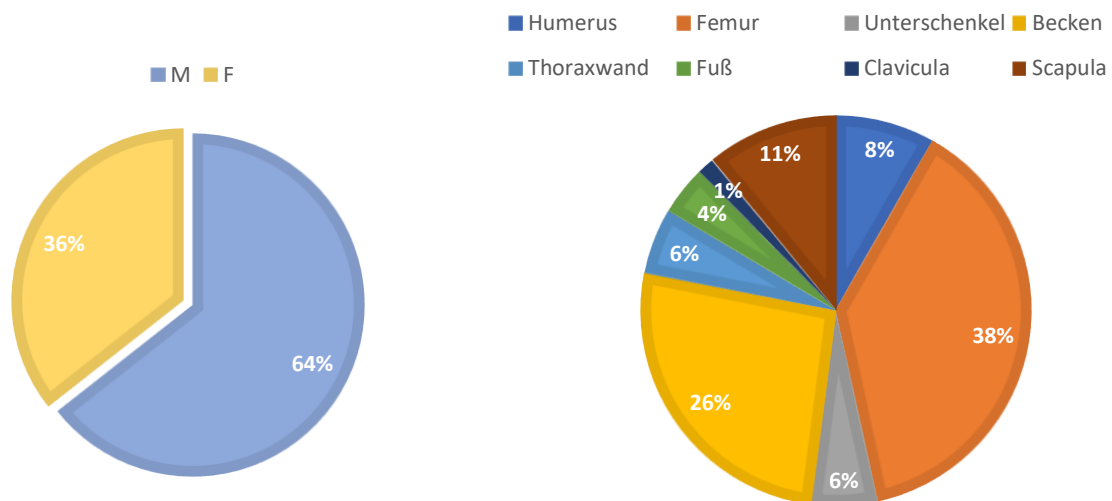


Abbildung 24: Geschlechterverteilung im Chondrosarkom-Kollektiv (links) und Aufteilung der dokumentierten Lokalisationen (rechts)

Insgesamt bestand das Kollektiv aus 47 Männern (64 %) und 26 Frauen (36 %).

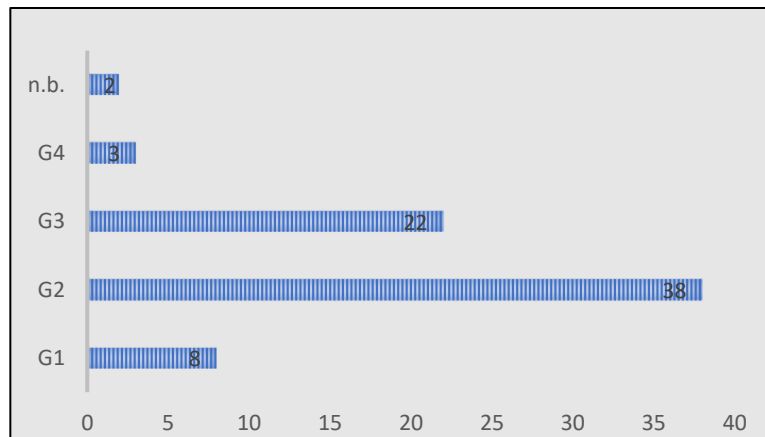


Abbildung 25: Aufteilung in Abhängigkeit des Gradings. In zwei Fällen war das Grading nicht histopathologisch dokumentiert und wurde somit als n. b. (nicht bekannt) bezeichnet

Die Lokalisationen der diagnostizierten Chondrosarkome lagen in 32 Fällen im Bereich der unteren Extremitäten (28 im Bereich des Femurs und 4 im Bereich der Tibia). Darauf folgten Lokalisationen wie Becken (19), Scapula (8), Humerus (6), Thorax/Rippe (4), Fuß (8) und Clavicula (1).

Die eingeschlossenen Chondrosarkome wurden in Abhängigkeit des Gradings aufgeteilt, siehe Abbildung 29.

Der Nachsorgestatus wurde mit 38 Patienten (52 %) als DOD, 34 (46,5 %) als NED und einem (1,3 %) als AWD definiert. Letzterer Patient, der in die AWD-Gruppe inkludiert wurde, zeigte im Jahr 2016 Metastasen-suspekte Lungenherde, die seitdem stabil und unter Kontrolle sind. Leider wurde bei der 2021 durchgeführten radiologischen Nachsorge die Diagnose eines Lokalrezidivs gestellt. Aufgrund der geringen Größe wurde im Einvernehmen mit dem Patienten zunächst eine Nachkontrolle besprochen.

Bei vier der Patienten wurde keine operative Therapie durchgeführt, während bei allen anderen Patienten eine R0-Resektion bestätigt werden konnte (69). Von diesen vier Patienten wurde bei zweien entschieden, aufgrund der nachgewiesenen multiplen Metastasierung im Staging (CT Thorax/Abdomen/Becken) keine operative Versorgung vorzunehmen. Bei den o. g. Fällen wurde in einem Fall eine systemische Therapie und in dem anderen Fall eine palliative Chemotherapie durchgeführt. Die übrigen beiden Patienten haben die operative Therapie abgelehnt.



Die Mehrheit der Patienten (61) erhielt lediglich eine operative Versorgung des Tumors ohne weitere Therapien. Bei zwei Patienten wurde eine Chemotherapie durchgeführt, gefolgt von einer postoperativen lokalen Bestrahlung.

Vier Patienten erhielten eine adjuvante, ein weiterer eine neoadjuvante Bestrahlung. Zwei Patienten wurden lediglich chemotherapeutisch ohne lokale Bestrahlung therapiert. Ein Patient des vorliegenden Kollektivs erhielt eine palliative Chemotherapie, ein zweiter eine palliative lokale Bestrahlung. Bei einem Patienten konnte nicht eruiert werden, ob eine systemische oder eine lokale Therapie empfohlen und/oder durchgeführt wurde.

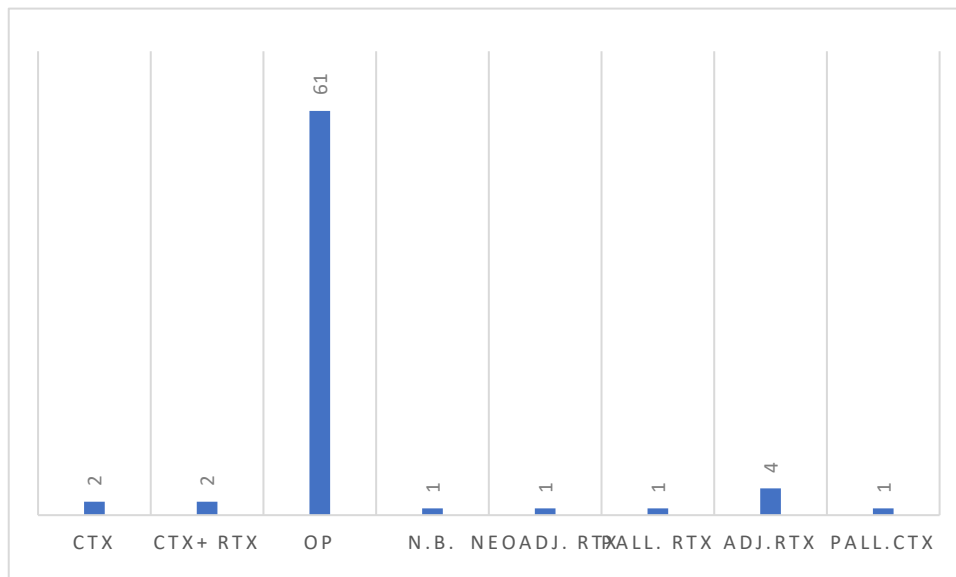


Abbildung 26: Aufteilung des Kollektivs anhand der durchgeführten Therapie: Chemotherapie (CTx), Chemotherapie und postoperative Bestrahlung (CTx + RTx), nur operative Therapie (OP), neoadjuvante Bestrahlung, palliative Chemotherapie, palliative Radiotherapie und n. b. (nicht bekannt).

Der mediane CRP-Wert des gesamten Kollektivs betrug 0,5 mg/dL (0,1–13,2 mg/dL).

Bei den verstorbenen Patienten (DOD) lag der mediane CRP-Wert bei 0,7 mg/dL (0,1–13,2 mg/dL), bei der NED-Gruppe hingegen bei 0,3 mg/dL (0,1–6 mg/dL).

Anhand der o. g. Werte lässt sich darstellen, dass jene Patienten unseres Kollektivs, die schlussendlich an den Folgen des Chondrosarkoms verstarben, im Durchschnitt leicht höhere präoperative CRP-Werte aufzeigten.

In der Gruppe mit erhöhtem CRP-Wert waren 21 Patienten (75 %) bereits verstorben und sieben (25 %) am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung.

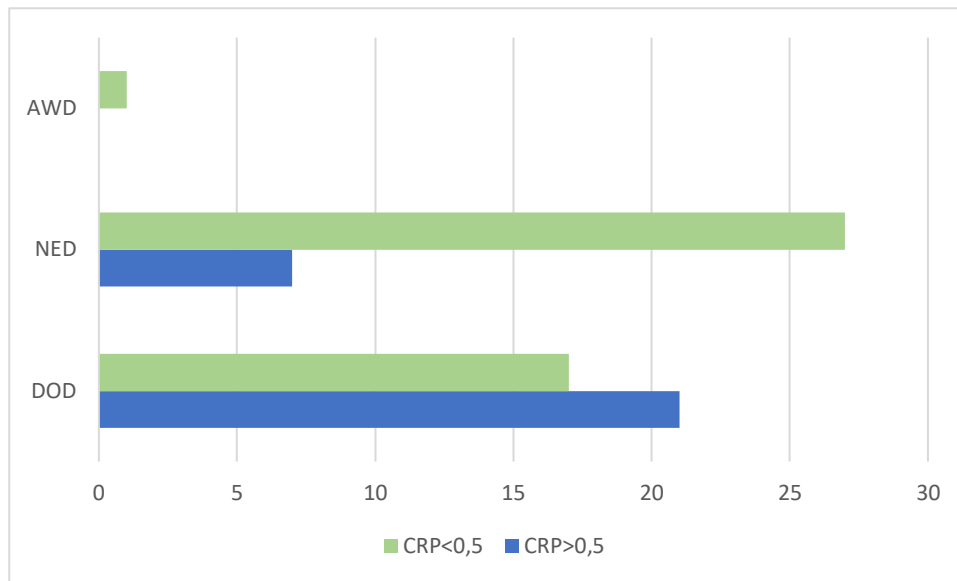


Abbildung 27: Aufteilung in zwei Gruppen in Abhängigkeit des gemessenen CRP-Werts: links (in Blau) Gruppe mit CRP > 0,5 mg/dL, rechts (in Grün) Gruppe mit CRP < 0,5 mg/dL

17 Patienten (37,7 %) in der Gruppe der niedrigen CRP-Werte waren bereits verstorben, ein Patient (2,2 %) am Leben, jedoch mit Metastasen und einem Lokalrezidiv, und 27 Patienten (60 %) waren am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung.

Zwölf (16,4 %) der Patienten zeigten bereits bei Erstdiagnosestellung eine Metastasierung. Vom gesamten Kollektiv zeigten sich bei 19 Patienten (26 %) Metastasen in der Lunge, vier Patienten (5,4 %) wiesen eine multifokale Metastasierung (mehr als zwei Organe) auf, zwei (2,7 %) hatten Metastasen im Bereich anderer Organe außer der Lunge und drei (4,1 %) zeigten eine Fernmetastasierung in den Lymphknoten.

### 3.3.1 Überlebenskurven Chondrosarkome

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 2,5 Jahre (mit einem Minimum von null und einem Maximum von 12,5 Jahren). Dagegen lag die mediane DFS-Zeit bei 1,25 Jahren (0–12,2 Jahre).

Bei Patienten mit einem präoperativen CRP-Wert von über 0,5 mg/dL ließ sich eine mediane Follow-up-Zeit von 1,5 Jahren (Minimum 0 bis Maximum 9,9 Jahre) errechnen. Dahingegen zeigten Patienten mit einem CRP-Wert unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL eine mediane Follow-up-Zeit von 4,3 Jahren (0–12,9 Jahre). Anhand der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 28 ist ein deutlicher Unterschied in

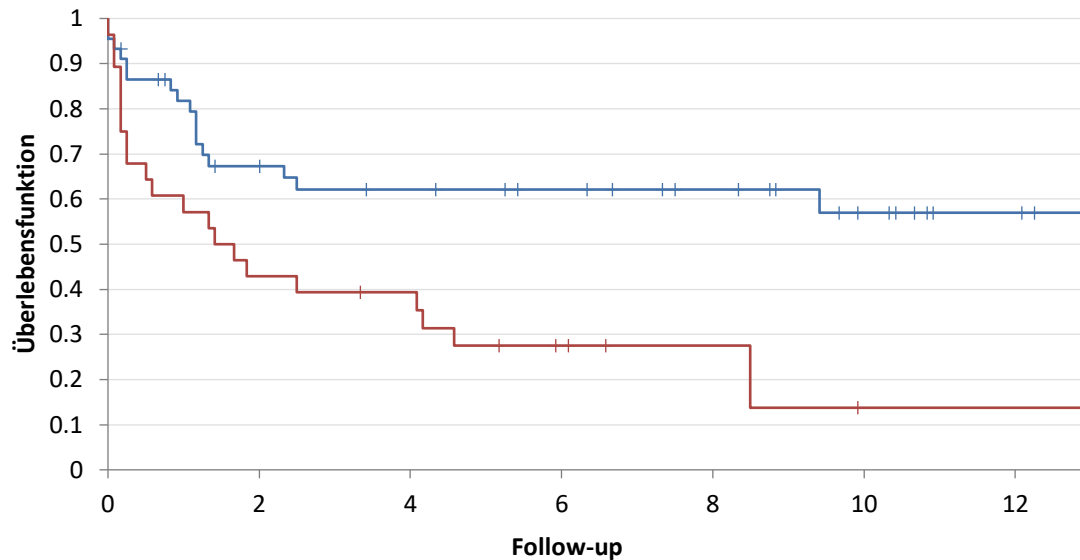


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die Follow-up-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

der Überlebensfunktion beider Gruppen zu erkennen.

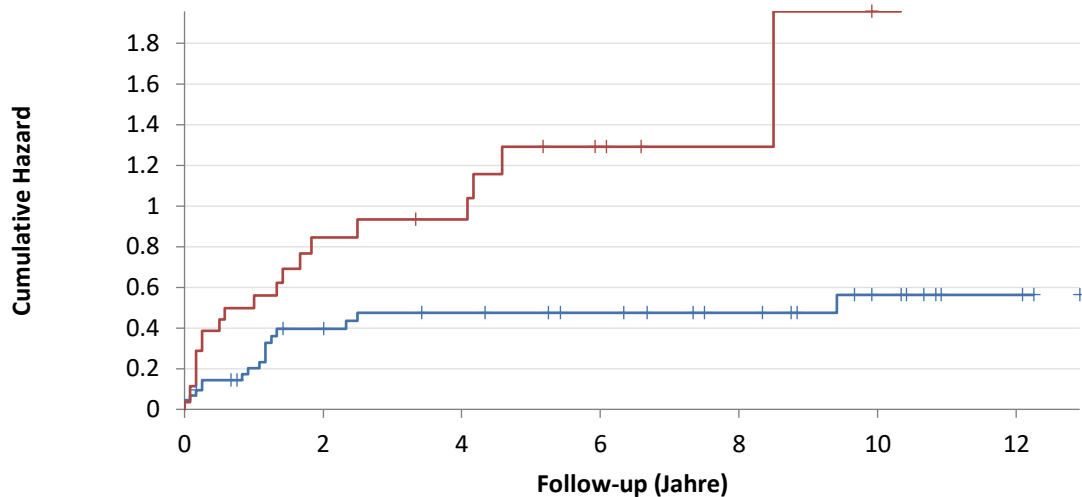


Abbildung 29: Berechnung der Sterberate. HR (95 % CI) 2,4 (1,27–4,9)

Das Sterberisiko innerhalb des Patientenkollektivs mit einem erhöhten CRP-Wert war 2,4-mal so hoch wie jenes der Patientengruppe mit einem CRP-Wert von unter 0,5 mg/dL.

Bei einem präoperativen CRP-Wert über 0,5 mg/dL zeigte das Chondrosarkom-Kollektiv bezüglich der DFS-Zeit einen medianen Wert von neun Monaten (0–9,9 Jahre), wohingegen Patienten mit einem CRP-Wert unter 0,5 mg/dL eine mediane DFS-Zeit von zwei Jahren (0–12,2 Jahren) aufwiesen.

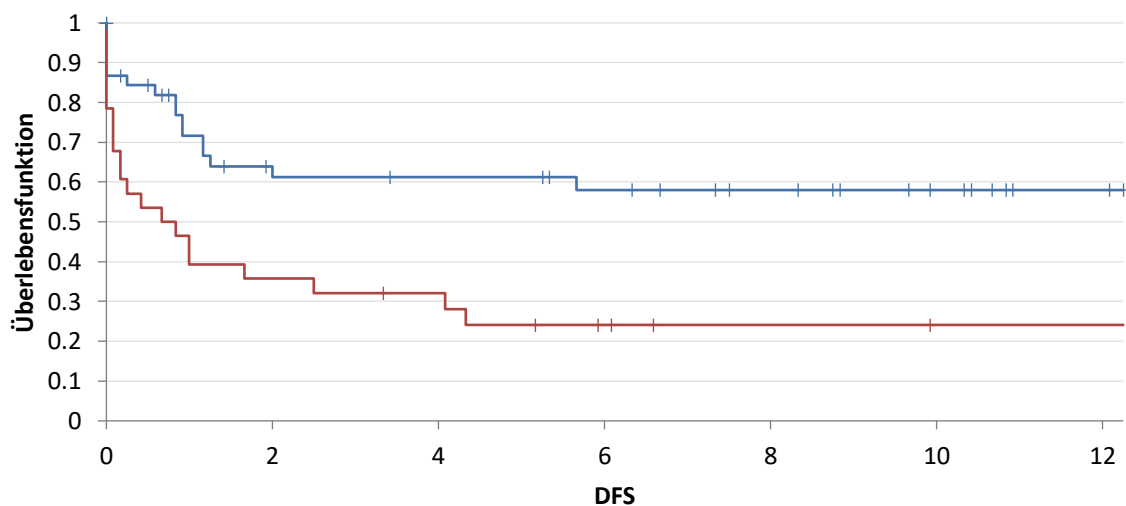


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die DFS-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

Erneut wurde ein höherer medianer CRP-Wert bei Patienten mit einer niedrigen DFS-Zeit assoziiert.

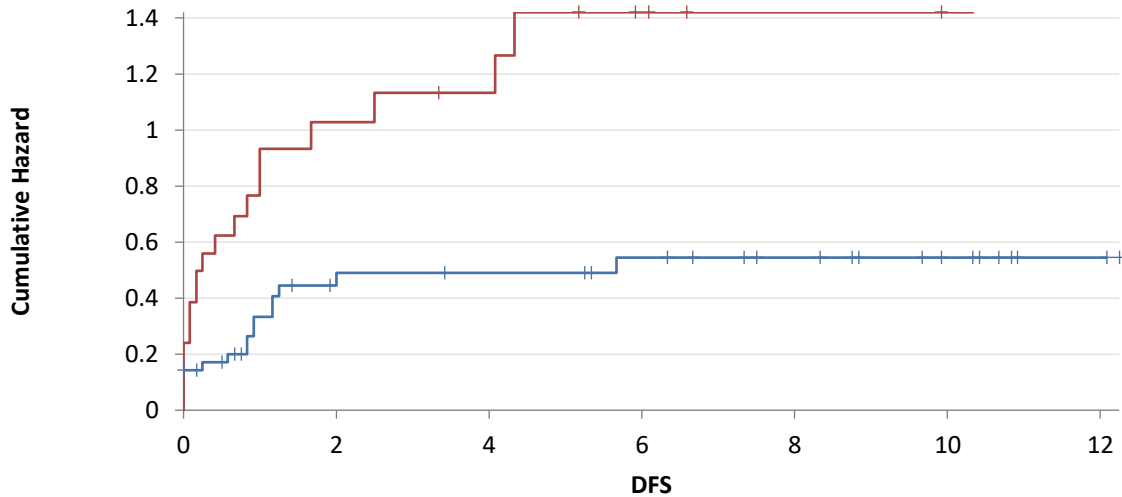


Abbildung 31: Berechnung der Sterberate. HR (95 % CI) 2,4 (1,2–4,8)

Das Risiko des Eintretens eines Events im Sinne eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung war in diesem Fall bei den Patienten, die einen erhöhten CRP-Wert aufwiesen, 2,4-mal höher im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die einen CRP-Wert unter 0,5 mg/dL besaßen.

Die DFS-Zeit wurde infolgedessen in vier in Jahren gemessene Gruppen eingeteilt, um einen Verlauf des medianen CRP-Wertes erstellen zu können. Hierbei zeigten sich respektive ein medianer CRP-Wert von 0,6 mg/dL in der Gruppe DFS 0–1 und ein medianer Wert von 0,3 mg/dL in der Gruppe DFS 1–2.

Die medianen CRP-Werte in der Gruppe DFS 2–5 lagen bei 1,3 mg/dL und jene in der Gruppe DFS > 5 bei 0,3 mg/dL.

Tabelle 10: CRP-Werte aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 1. bis zum 2. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

	Median (md/dL)	Min. (md/dL)	Max. (md/dL)
DFS 0–1	<b>0,6</b>	0,1	13,2
DFS 1–2	<b>0,3</b>	1,9	0,7
DFS 2–5	<b>1,3</b>	0,2	6,2
DFS > 5	<b>0,3</b>	0,1	6

In den Gruppen zeigte sich hinsichtlich des medianen CRP-Werts jedoch kein eindeutiger Unterschied.

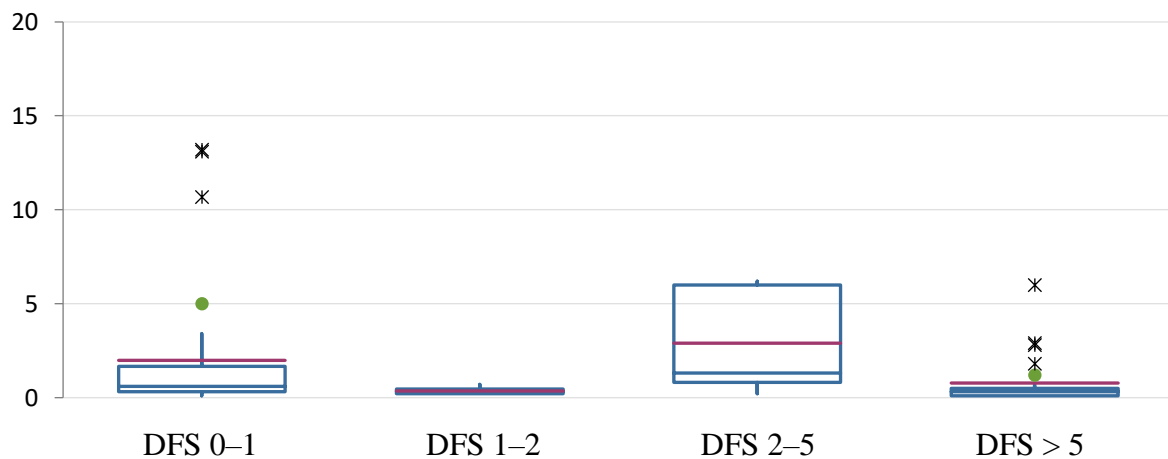


Abbildung 32: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 1. bis zum 2. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit des Nachsorgestatus (AWD/NED/AWD) konnte ein leicht erhöhter medianer CRP-Wert mit den bereits verstorbenen Patienten (DOD) assoziiert werden (siehe Abbildung 38).

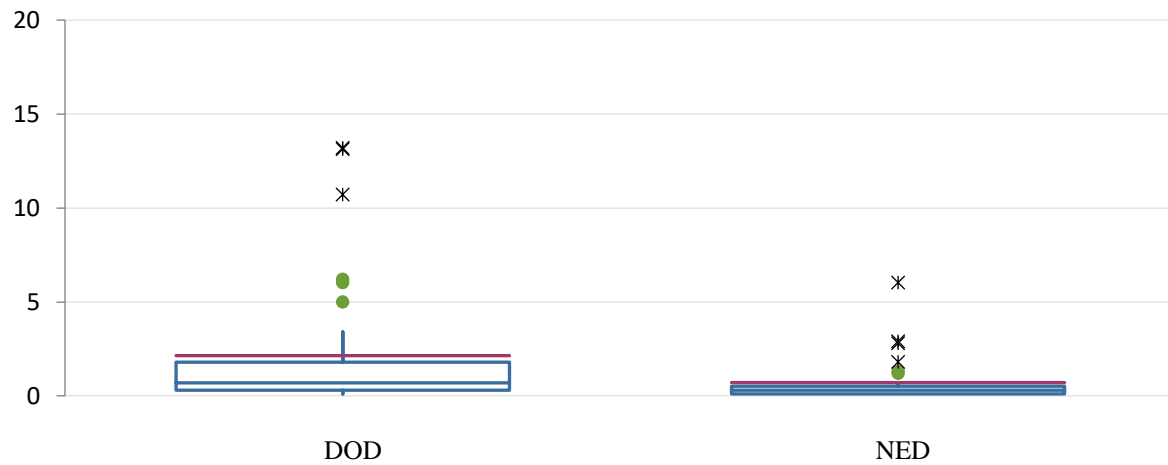


Abbildung 33: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten. Für AWD (Alive With Disease) wurde kein Diagramm erstellt, da es sich nur um einen Patienten handelt.

Im Pearson-Korrelationsmodell zeigte sich ein CC (Correlation Coefficient) von 0,36 mit einem statistisch signifikanten p-Wert  $< 0.001$ .

### 3.4 Patientenkollektiv undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS)

Es wurden 119 Patienten im Studienzeitraum mit einem UPS (undifferenziertes pleomorphes Sarkom) während des Studienzeitraums behandelt. Ausgeschlossen wurden sieben Patienten aufgrund unzureichender Laborwerte sowie 49 Patienten infolge einer nicht onkologisch durchgeführten Resektion. Die Mehrheit dieser Patienten erhielt die Resektion alio loco und wurde erst zur Planung der Nachresektion bei uns vorstellig. Das final eingeschlossenen Kollektiv betrug somit 63 Patienten mit 63 UPS. Der Altersmedian der Patienten betrug 64 Jahre bei einem Mindestalter von 18 und einem Maximalalter von 87 Jahren.

Der Altersmedian der Frauen lag bei 59,5 Jahren (25–87), jener der Männer hingegen bei 65 Jahren (18–87).

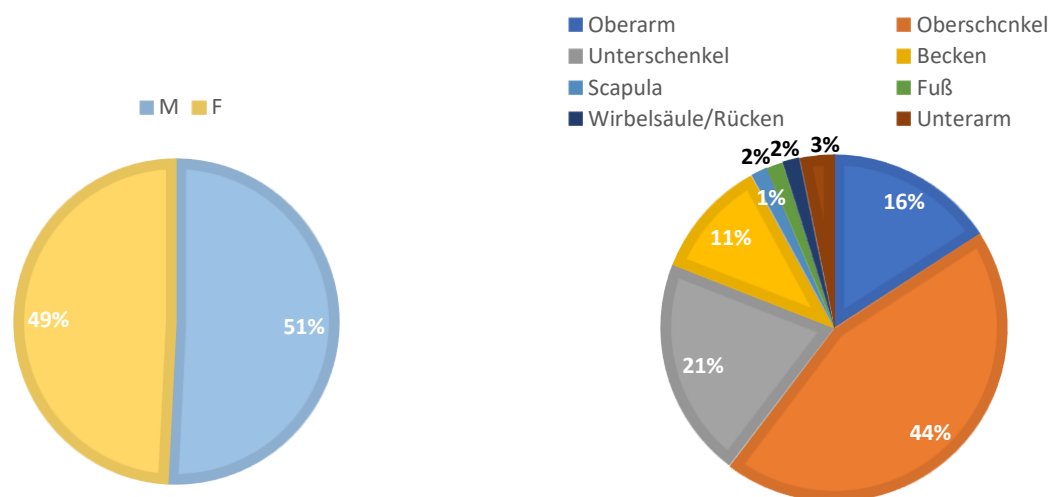


Abbildung 34: Geschlechterverteilung im UPS-Kollektiv (links) und Aufteilung der dokumentierten Lokalisationen (rechts)

Insgesamt bestand das Kollektiv aus 32 Männern (51 %) und 31 Frauen (49 %).

Die Lokalisationen der diagnostizierten UPS befanden sich in 41 Fällen im Bereich der unteren Extremitäten (28 im Bereich des Oberschenkels und 13 im Bereich des Unterschenkels). Darauf folgten Lokalisationen wie Oberarm (10), Beckenregion (7), Unterarm (2), Fuß (1), Wirbelsäule/Rücken (1) und Scapula (1). Alle eingeschossenen UPS wurden histopathologisch als G3 bestätigt.

Die mediane Größe der Tumore betrug 9 cm in der maximalen Ausdehnung mit einem Minimum von 2 cm und einem Maximum von 22 cm.



Der Nachsorgestatus wurde bei 49 Patienten (42 %) als DOD, zwölf (53 %) als NED und zwei (5 %) als AWD definiert. Die zwei Patienten, die in die AWD-Gruppe inkludiert wurden, wiesen beide einen pulmonalen Befall auf. Bei einem der Patienten ist dieser seit 2016 stabil, bei dem zweiten befindet er sich seit März 2021 durch eine Second-Line-Chemotherapie unter Kontrolle.

Bei fünf der Patienten wurde keine operative Therapie durchgeführt, während bei allen anderen (58) eine R0-Resektion bestätigt werden konnte. Zudem wurde bei allen fünf Patienten entschieden, bei einer nachgewiesenen Multiorgan-Metastasierung keine operative Versorgung durchzuführen.

Die Mehrheit der Patienten erhielt eine neoadjuvante Bestrahlung (18 Patienten), bei acht wiederum wurde eine adjuvante Bestrahlung vorgenommen. Fünf Patienten wurden lediglich chemotherapeutisch ohne lokale Bestrahlung therapiert, dafür erhielten 15 eine systemische Therapie mit postoperativer Bestrahlung. Bei zwei Patienten des vorliegenden Kollektivs wurde eine palliative Chemotherapie vorgenommen, ein weiterer lehnte jegliche Therapieempfehlungen ab und bei drei Patienten war es anhand der Unterlagen nicht möglich, zu eruieren, ob die empfohlene Therapie durchgeführt wurde. Bei zwei Patienten konnte aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes keinerlei systemische oder lokale Therapie durchgeführt werden (siehe Abbildung 41).

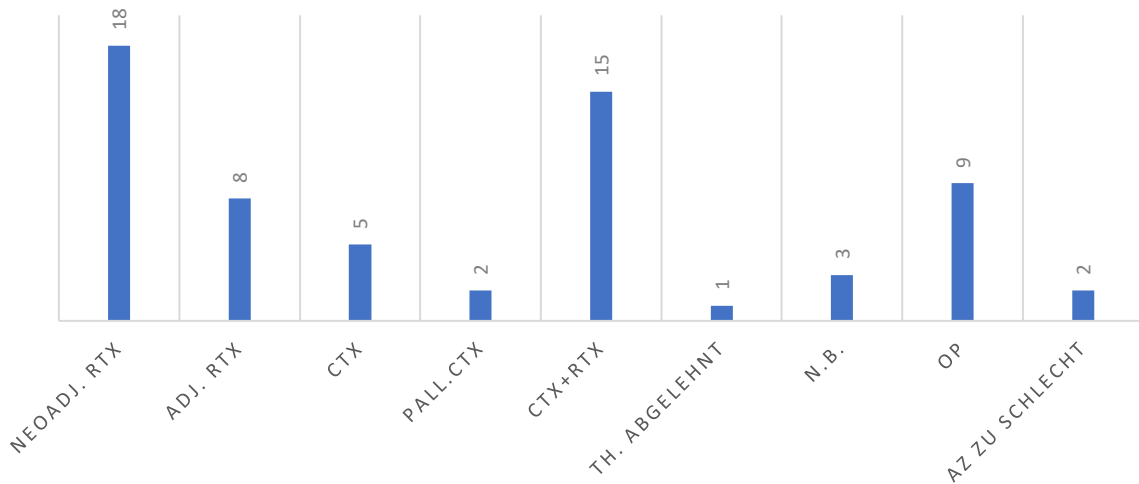


Abbildung 35: Aufteilung des Kollektivs anhand der durchgeführten Therapie: neoadjuvante Strahlentherapie, adjuvante Bestrahlung, Chemotherapie (CTx), palliative Chemotherapie, Chemotherapie und postoperative Bestrahlung (CTx + RTx), Therapie vom Patienten abgelehnt, n. b. (nicht bekannt), nur operative Therapie (OP) und keine Therapie durchgeführt, weil Patienten einen zu schlechten Allgemeinzustand (AZ) hatten

Der mediane CRP-Wert des gesamten Kollektivs betrug 0,85 mg/dL (0,1–25,6 mg/dL).

Bei den verstorbenen Patienten (DOD) lag der mediane CRP-Wert bei 0,8 mg/dL (0,1–25,6 mg/dL). Bei jenen Patienten wiederum, die weiterhin am Leben sind, jedoch eine Fernmetastasierung oder ein lokales Rezidiv vorweisen, betrug der mediane CRP-Wert 1,2 mg/dL (0,9–1,5 mg/dL), wohingegen jener Wert der NED-Gruppe bei 0,3 mg/dL (0,1–7,7 mg/dL) lag. Anhand der o. g. Werte lässt sich nicht darstellen, dass jene Patienten unseres Kollektivs, die schlussendlich an den Folgen des UPS verstarben, im Durchschnitt höhere präoperative CRP-Werte aufzeigten.

In der Gruppe mit erhöhtem CRP-Wert waren 13 Patienten (65 %) bereits verstorben, zwei (15,3 %) am Leben, jedoch mit Metastasen oder einem lokalen Rezidiv, sowie fünf (25 %) am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung. Vier Patienten (36,3 %) in der Gruppe der niedrigen CRP-Werte waren bereits verstorben und sieben Patienten (63,6 %) waren am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung.

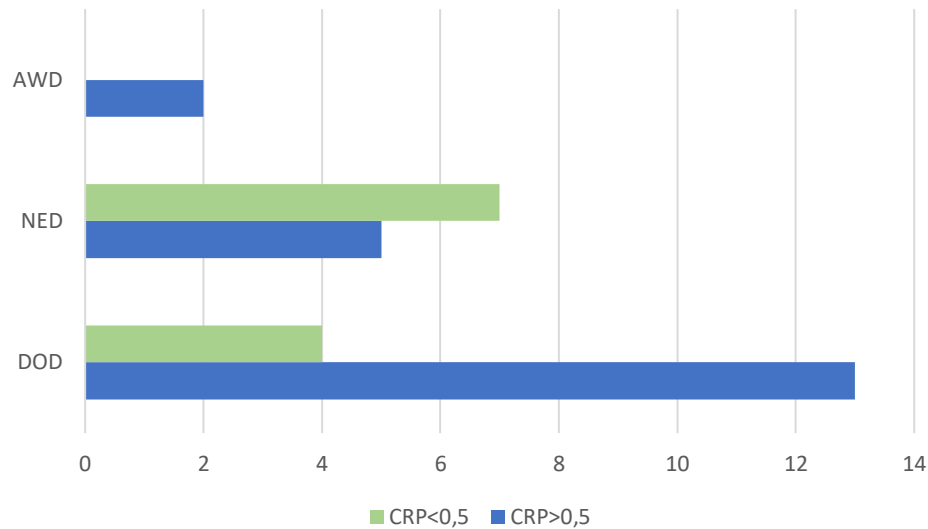


Abbildung 36: Aufteilung in zwei Gruppen in Abhängigkeit des gemessenen CRP-Werts: links (in Blau) Gruppe mit CRP > 0,5 mg/dL, rechts (in Grün) Gruppe mit CRP < 0,5 mg/dL

13 (20 %) der Patienten wiesen bereits bei Erstdiagnosestellung eine Metastasierung auf. Bei 25 Patienten (39,5 %) waren die Metastasen in der Lunge lokalisiert, bei sieben Patienten (11,1 %) zeigte sich eine multifokale Metastasierung (mehr als zwei Organe) und fünf weitere Patienten (7,9 %) hatten eine Fernmetastasierung in den Lymphknoten.

#### 3.4.1 Überlebenskurven undifferenziertes pleomorphes Sarkom (UPS)

Die mediane Follow-up-Zeit betrug ein Jahr (mit einem Minimum von null und einem Maximum von 11,4 Jahren). Dagegen lag die mediane DFS-Zeit bei sechs Monaten (0–11,4 Jahre).

Bei Patienten mit einem präoperativen CRP-Wert von über 0,5 mg/dL ließ sich eine mediane Follow-up-Zeit von sieben Monaten (Minimum 0 Monate bis Maximum 11,4 Jahre) errechnen. Dahingegen zeigten Patienten mit einem CRP-Wert unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL eine mediane Follow-up-Zeit von 1,8 Jahren (0–10 Jahre).

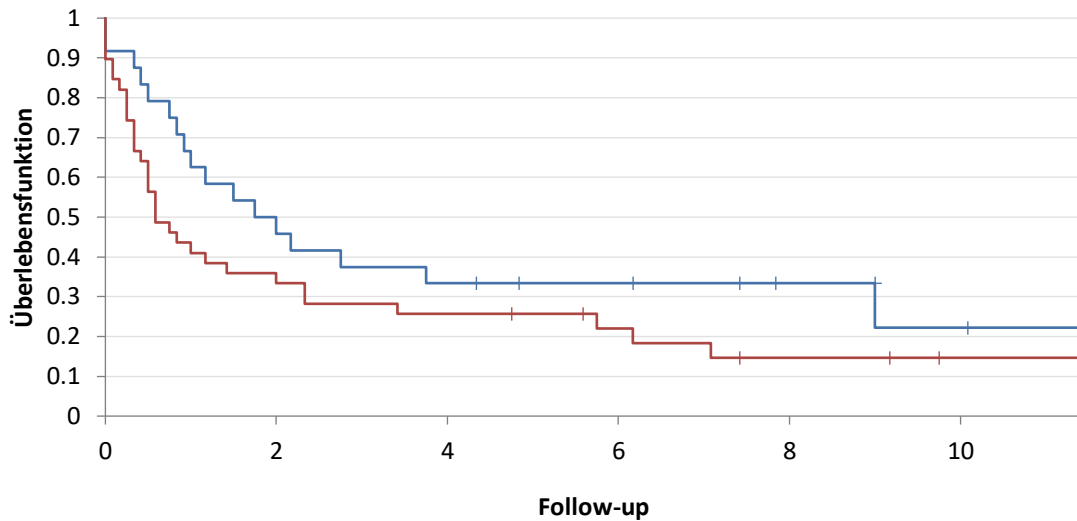


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die Follow-up-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

Die Überlebensfunktion der beiden Kaplan-Meier-Kurven divergierte hier leicht.

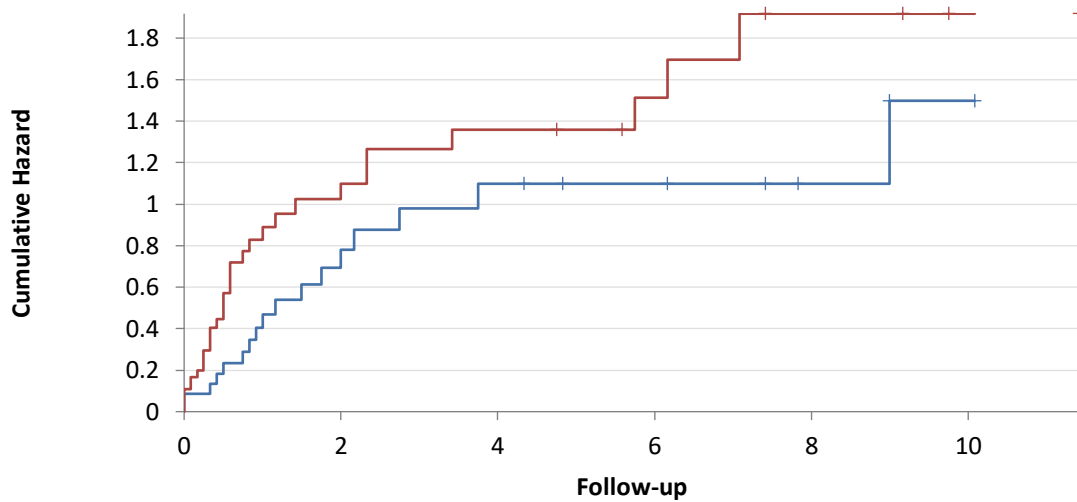


Abbildung 38: Berechnung der Sterberate. HR ( 95 % CI) 1,5 (0,8–2,6)

Das Sterberisiko innerhalb des Patientenkollektivs mit einem erhöhten CRP-Wert war 1,5-mal so hoch wie jenes der Patientengruppe mit einem CRP-Wert von unter 0,5 mg/dL.

Bei einem präoperativen CRP-Wert über 0,5 mg/dL zeigte das UPS-Kollektiv bezüglich der DFS-Zeit einen medianen Wert von drei Monaten (0–11,4 Jahre), wohingegen Patienten mit einem CRP-Wert unter 0,5 mg/dL eine mediane DFS-Zeit von 1,2 Jahren (0–10 Jahren) aufwiesen.

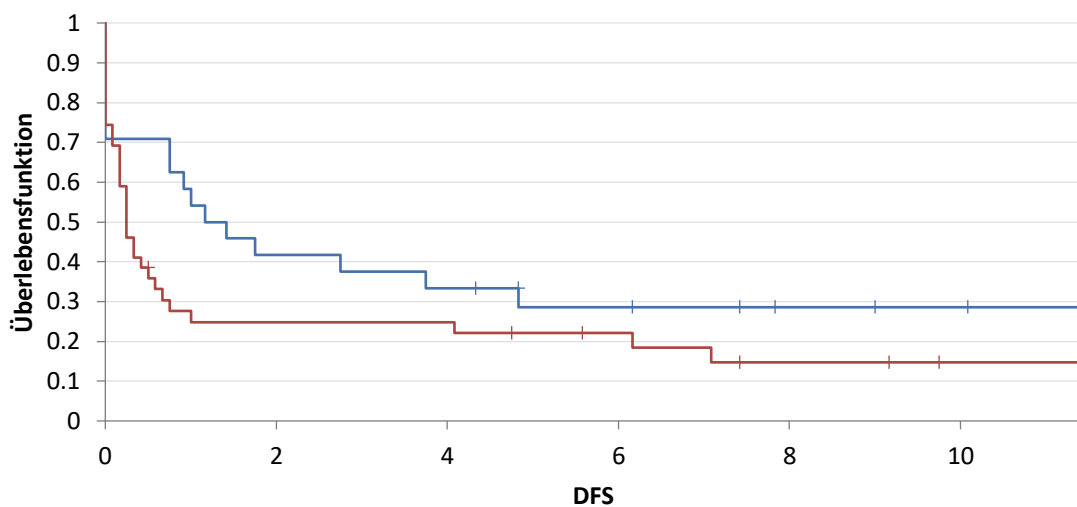


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve der DFS-Zeit in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die DFS-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

Erneut wurde ein höherer medianer CRP-Wert der Patienten mit einer niedrigen DFS-Zeit assoziiert.

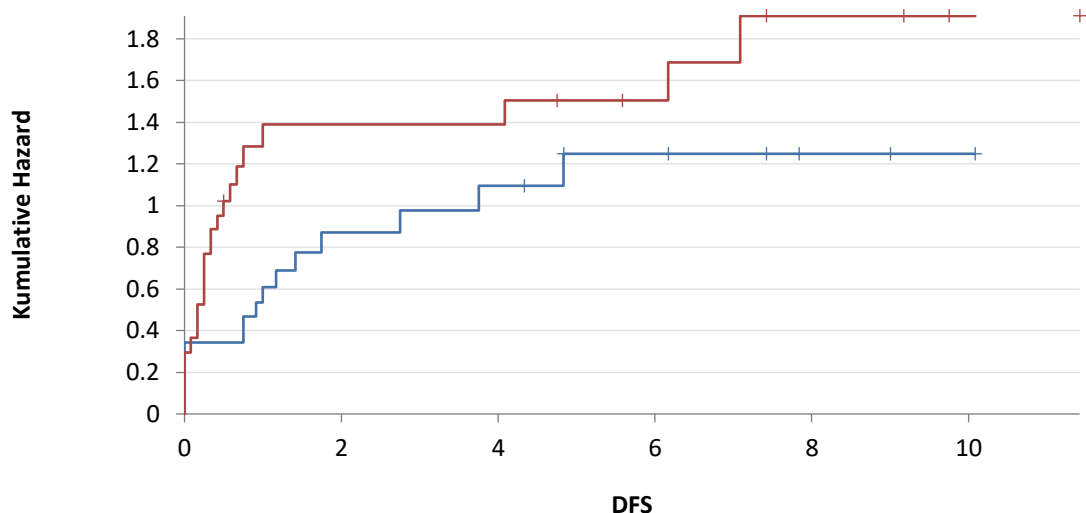


Abbildung 40: Berechnung der Sterberate. HR ( 95 % CI) 1,5 (0,8–2,7)

Das Risiko des Eintretens eines Events im Sinne eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung war bei den Patienten, die einen erhöhten CRP-Wert aufwiesen, 1,5-mal höher im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die einen CRP-Wert unter 0,5 mg/dL besaßen.

Auch in diesem Fall erfolgte eine Aufteilung der DFS-Zeit in vier Gruppen. Hierbei zeigte sich respektive ein medianer CRP-Wert von 1,1 mg/dL in der Gruppe DFS 0–1. In der Gruppe DFS 1–2 konnte wiederum nur ein Patient mit einem CRP-Wert von 0,4 mg/dL inkludiert werden.

Die medianen CRP-Werte in der Gruppe DFS 2–5 lagen bei 0,2 mg/dL und in der Gruppe DFS > 5 bei 1,1 mg/dL.

Tabelle 11: CRP-Werte aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

	Median (md/dL)	Min. (md/dL)	Max. (md/dL)
DFS 0-1	1,1	0,1	25,6
DFS 2-5	0,2	0,1	9,1
DFS >5	1,1	0,1	9,1

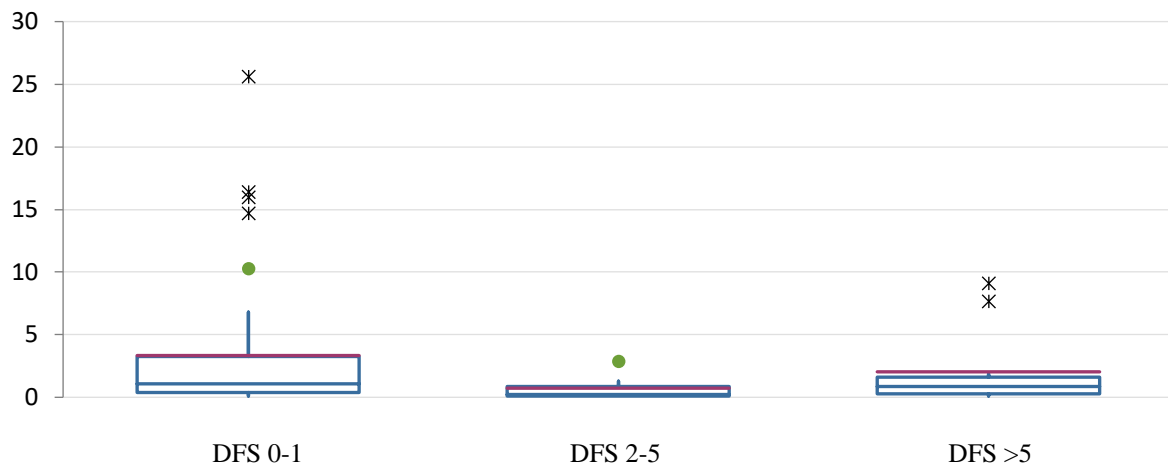


Abbildung 41: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den medianen CRP-Werten in Abhängigkeit der DFS-Zeit.

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit des Nachsorgestatus (AWD/NED/AWD) ließ sich weiterhin kein erhöhtes medianes CRP mit den bereits verstorbenen Patienten (DOD) assoziieren.

	<i>Median (md/dL)</i>	<i>Min. (md/dL)</i>	<i>Max. (md/dL)</i>
<i>AWD</i>	<b>1,6</b>	0,9	1,5
<i>NED</i>	<b>0,3</b>	0,1	7,7
<i>DOD</i>	<b>0,8</b>	0,1	25,6

Abbildung 42: CRP-Werte aufgeteilt in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten: AWD (Alive With Disease), NED (No Evidence of Disease) und DOD (Death of Disease)

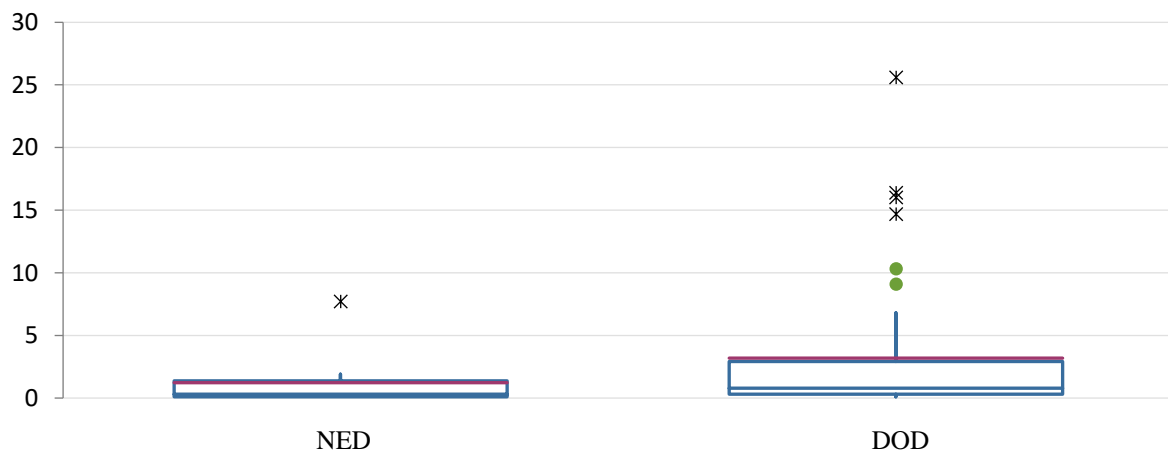


Abbildung 43: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten: NED (No Evidence of Disease) und DOD (Death of Disease). Für AWD (Alive With Disease) wurde kein Diagramm erstellt, da es sich lediglich um zwei Patienten handelte.

Im Pearson-Korrelationsmodell zeigte sich ein CC (Correlation Coefficient) von 0,13 mit einem nicht signifikanten p-Wert von 0,305.

### 3.5 Patientenkollektiv Liposarkome

163 Patienten wurden im Studienzeitraum an einem Liposarkom behandelt.. Exkludiert wurden 34 Patienten aufgrund von unzureichenden Laborwerten, 39 Patienten aufgrund einer nicht onkologisch durchgeführten operativen Resektion und ein Patient wegen fehlender Informationen bezüglich der Nachsorge. Das analysierte Studienkollektiv betrug somit 89 Patienten mit 89 Liposarkomen.

Der Altersmedian der Patienten betrug 64 Jahre bei einem Mindestalter von 18 und einem Maximalalter von 87 Jahren. Der Altersmedian der Frauen betrug 53 Jahre (Min-Max 17–88), während sich jener der Männer auf 54 Jahre belief (Min-Max 21–79).



Insgesamt bestand das Kollektiv aus 44 Männern (49 %) und 45 Frauen (51 %).

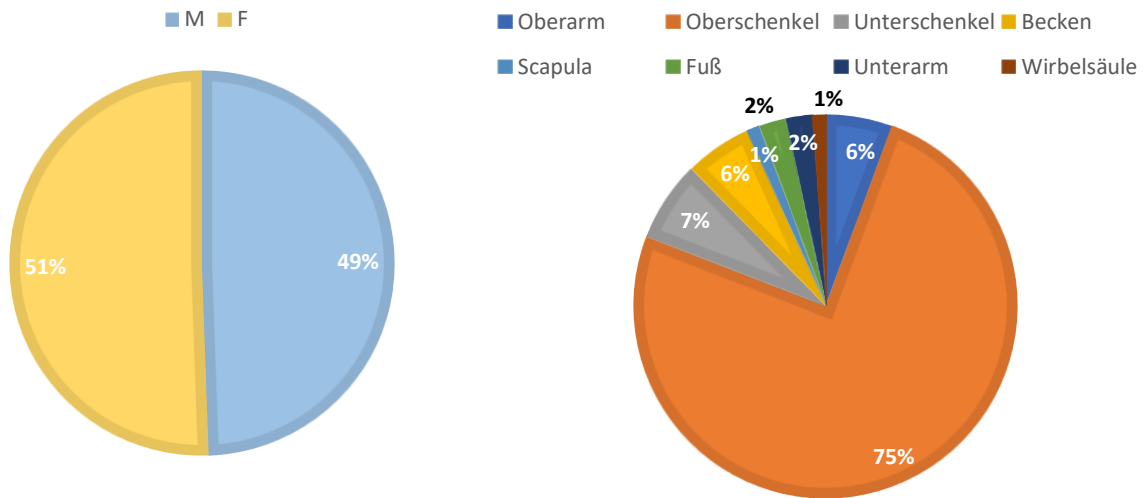
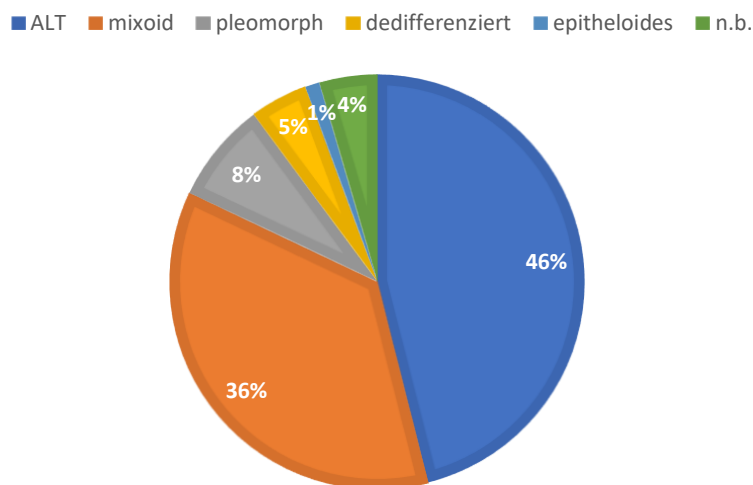


Abbildung 44: Geschlechterverteilung im Liposarkom-Kollektiv (links) und Aufteilung der dokumentierten Lokalisationen (rechts)

Die Lokalisationen der diagnostizierten Liposarkome bezogen sich in 73 Fällen auf den Bereich der unteren Extremitäten (67 im Bereich des Oberschenkels, 6 im Bereich des Unterschenkels und 2 im Fuß). Darauf folgten Lokalisationen wie Becken (6), Humerus (5), Unterarm (2), Thoraxwand (1) und Wirbelsäule (1).

Die mediane Größe der Tumore betrug 10,9 cm in der maximalen Ausdehnung mit einem Minimum von 3 cm und einem Maximum von 25 cm.

Die eingeschlossenen Liposarkome wurden in Abhängigkeit des Gradings und der Subentität aufgeteilt, wie in Abbildung 51 dargestellt.



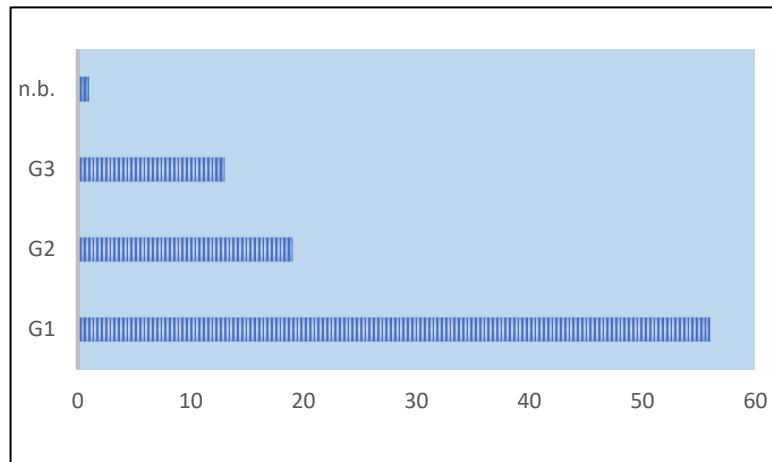


Abbildung 45: Aufteilung in Subentitäten (oben) und in Abhängigkeit des Gradings (unten). In einem Fall war das Grading nicht histopathologisch dokumentiert und wird somit als n. b. (nicht bekannt) bezeichnet.

Die Mehrheit der Liposarkome waren low-grade (G1). Der Nachsorgestatus wurde mit 24 Patienten (26,9 %) als DOD, 59 (66 %) als NED und sechs (6,7 %) als AWD definiert.

Von den sechs Patienten in der AWD-Gruppe befinden sich drei unter Kontrolle eines bekannten lokalen Rezidivs, zwei Patienten sind in Nachsorge unter bekannter Lungenmetastasierung und ein Patient ist in Nachsorge mit der Diagnose abdomineller Metastasen.

Bei vier der Patienten wurde keine operative Therapie durchgeführt, allerdings konnte bei allen anderen Patienten (85) eine R0-Resektion bestätigt werden.

In einem Fall wurde die operative Versorgung seitens des Patienten abgelehnt, jedoch eine Chemotherapie durchgeführt. Ein Patient hat sich entschlossen, die Resektion alio loco durchführen zu lassen. Die Nachsorge wurde jedoch in unserem Klinikum weitergeführt. Bei einem Patienten wurde bei multipler Metastasierung für eine systemische Therapie optiert.

Der letzte Patient erhielt im Rahmen des für das Liposarkom durchgeführten CT-Stagings die Mitteilung auch einem Prostata-Carcinom zu leiden. Leider kam es in diesem Fall nie zur operativen Versorgung des Liposarkoms, weil die systemische Therapie und die Operation des Prostata-Carcinoms im Vordergrund standen und der Patient ein Jahr später verstarb.

Die Mehrheit der Patienten erhielt eine operative Versorgung (52 Patienten). Elf Patienten wurden kombiniert chemotherapeutisch und mit einer lokalen Bestrahlung therapiert, während lediglich zwei Patienten nur chemotherapeutisch therapiert wurden. Fünf Patienten wiederum erhielten eine postoperative lokale Radiotherapie. Bei zwei ausländischen Patienten konnte anhand der Unterlagen nicht eruiert werden, ob die empfohlene Therapie im Heimatland durchgeführt wurde.

Ein Patient hat die operative Versorgung abgelehnt, jedoch einer systemischen Therapie zugestimmt.

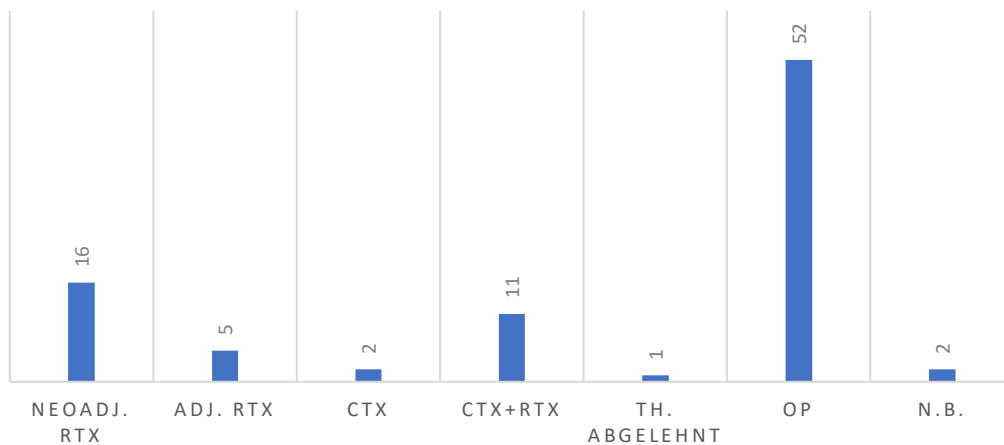


Abbildung 46: Aufteilung des Kollektivs anhand der durchgeführten Therapie: neoadjuvante und adjuvante Strahlentherapie, Chemotherapie (CTx), Chemotherapie und postoperative Bestrahlung (CTx + RTx), nur operative Therapie, Therapie abgelehnt oder n. b. (nicht bekannt)

Tabelle 12: Auflistung der durchgeführten kombinierten Therapien in der Liposarkom-Gruppe

Num. Patienten	Art der kombinierten Therapie: CTx + RTx
7	neoadjuvante Bestrahlung und Chemotherapie
2	adjuvante Bestrahlung und Chemotherapie
1	neoadjuvante Bestrahlung und palliative Chemotherapie
1	adjuvante Bestrahlung und palliative Chemotherapie

Der mediane CRP-Wert des gesamten Kollektivs betrug 0,2 mg/dL (0,1–8,2 mg/dL). Bei den verstorbenen Patienten (DOD) lag der mediane CRP-Wert bei 0,7 mg/dL (0,1–8,2 mg/dL). Bei den Patienten, die weiterhin am Leben sind, betrug der mediane CRP-Wert 0,8 mg/dL (0,2–6,2 mg/dL), der mediane CRP-Wert der NED-Gruppe hingegen 0,1 mg/dL (0,1–1,6 mg/dL). Anhand der o. g. Werte lässt sich kein signifikanter Unterschied errechnen.

In der Gruppe mit erhöhtem CRP-Wert waren zwölf Patienten (57 %) bereits verstorben, zwei AWD (9,5 %) und sieben (33 %) am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung.

Zwölf Patienten (17,6 %) in der Gruppe der niedrigen CRP-Werte waren bereits verstorben, vier (5,8 %) am Leben, jedoch mit einem Rezidiv, und 52 Patienten (76,4 %) waren am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung.

In der Gruppe der NED zeigte sich eine unverkennbare Prävalenz der Patienten mit einem niedrigen CRP-Wert.

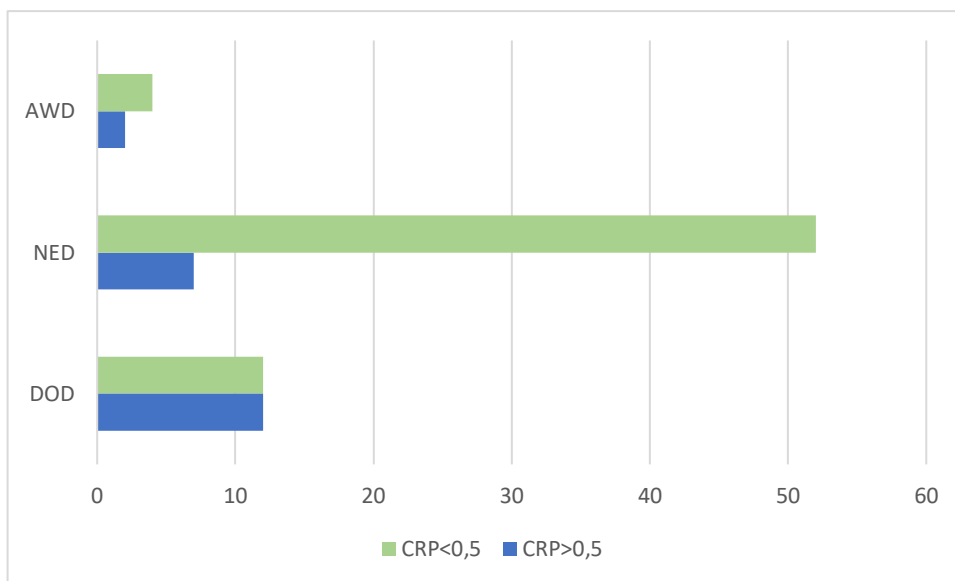


Abbildung 47: Aufteilung in zwei Gruppen in Abhängigkeit des gemessenen CRP-Werts: links (in Blau) die Gruppe mit CRP > 0,5 mg/dL, rechts (in Grün) die Gruppe mit CRP < 0,5 mg/dL

Zwei der Patienten (2,2 %) wiesen bereits bei Erstdiagnosestellung eine Metastasierung auf. Vom metastasierten Kollektiv waren die Metastasen bei elf Patienten (12,3 %) in der Lunge lokalisiert, bei einem Patienten (1,1 %) zeigte sich eine multifokale Metastasierung (mehr als zwei Organe) und zehn Patienten (11,2 %) hatten Metastasen im Bereich anderer Organe außer der Lunge.

### 3.5.1 Überlebenskurven Liposarkome

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 4,75 Jahre, mit einem Minimum von null und einem Maximum von 11,4 Jahren. Dagegen lag die mediane DFS-Zeit bei 3,9 Jahren (0–12,9 Jahre).

In Abhängigkeit des CRP-Wertes konnten die folgenden unterschiedlichen Überlebenskurven anhand des definierten Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL erstellt werden: Bei Patienten mit einem präoperativen CRP-Wert von über 0,5 mg/dL ließ sich eine mediane Follow-up-Zeit von 4,2 Jahren errechnen, mit einem Minimum von einem Monat und einem Maximum von 9,6 Jahren. Dahingegen zeigten Patienten mit einem CRP-Wert unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL eine mediane Follow-up-Zeit von fünf Jahren (0 Monate bis 13 Jahre).

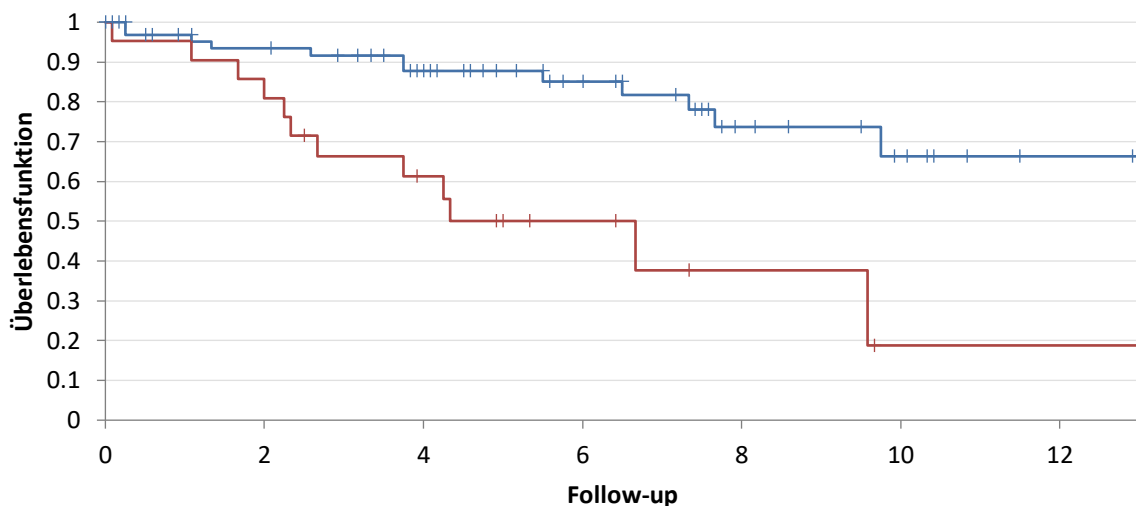


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit des CRP-Wertes: in Rot ist die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert dargestellt. Die Follow-up-Zeit ist in Jahre angegeben.

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Kurven im Verlauf der Follow-up-Jahre, insbesondere ab dem zweiten postoperativen Jahr.

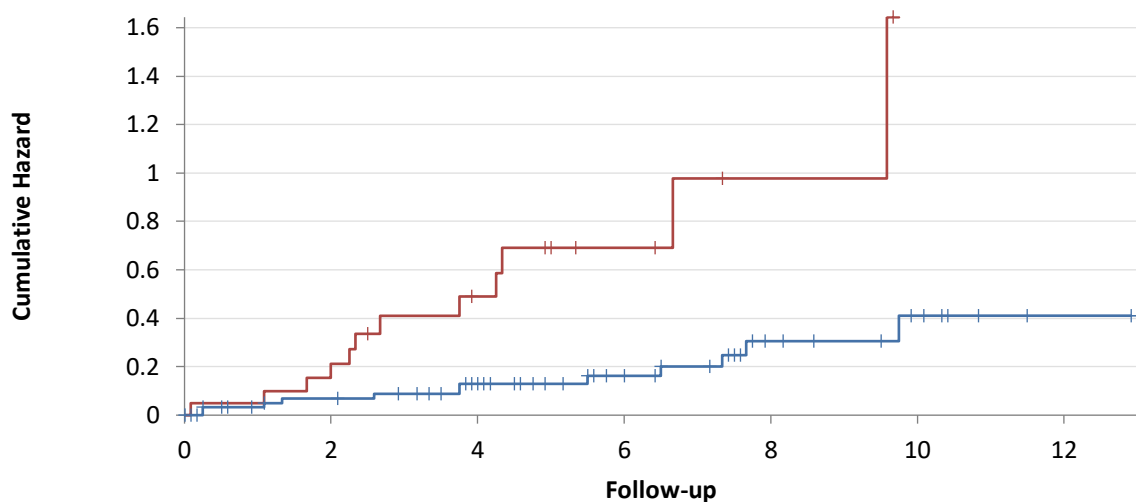


Abbildung 49: Berechnung der Sterberate. HR (95 % CI) 4 (1,4–10,9)

Das Sterberisiko innerhalb des Patientenkollektivs mit einem erhöhten CRP-Wert war viermal so hoch wie jenes der Patientengruppe mit einem CRP von unter 0,5 mg/dL.

Bei einem präoperativen CRP über 0,5 mg/dL zeigte das Liposarkom-Kollektiv bezüglich der DFS-Zeit einen medianen Wert von 2,5 Jahren (0–9,6 Jahre), wohingegen Patienten mit einem CRP-Wert unter 0,5 mg/dL eine mediane DFS-Zeit von vier Jahren (0–12,9 Jahre) aufwiesen.

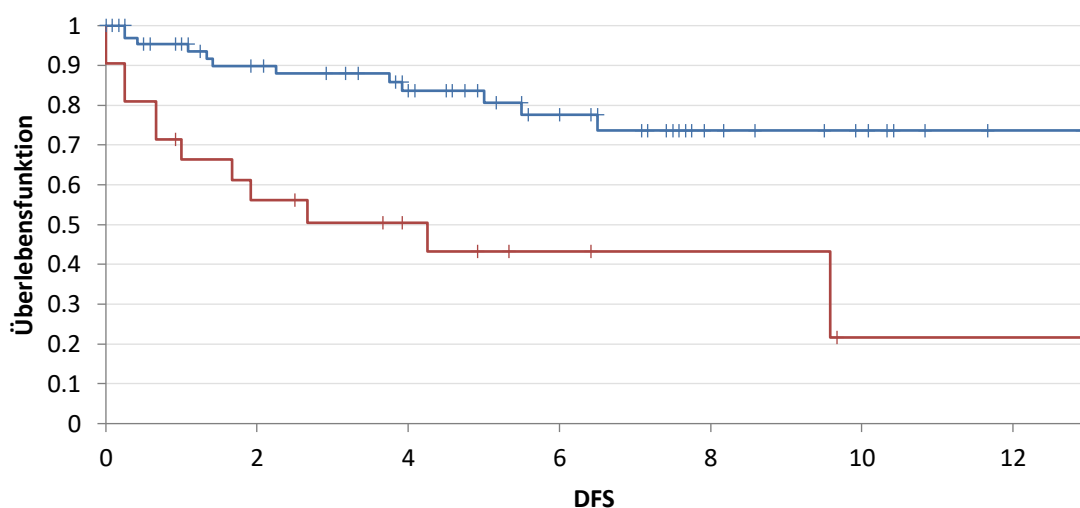


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve der Rezidiv-/Fernmetastasen-freien Zeit in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot ist die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert dargestellt. Die DFS-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte in diesem Fall einen wesentlichen Unterschied, der stärker als im Falle der Auswertung der Follow-up-Zeit ist. Somit konnte weiterhin ein erhöhter medianer CRP-Wert mit einer deutlich niedrigeren DFS-Zeit assoziiert werden.

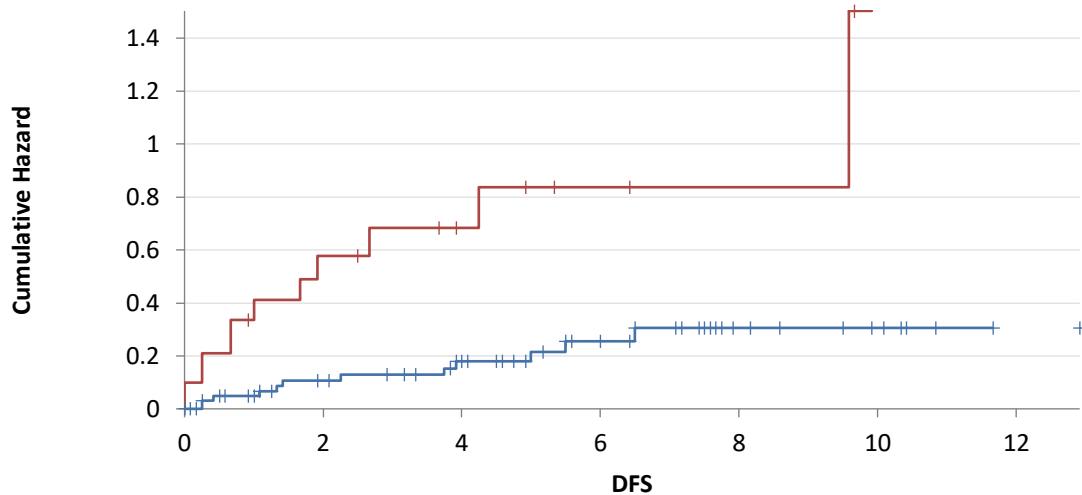


Abbildung 51: Berechnung der Rezidiv-/Fernmetastasierung-Risikorate. HR (95 %) 4 (1,4–11,1)

Das Risiko des Eintretens eines Events im Sinne eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung war bei den Patienten, die einen erhöhten CRP-Wert aufwiesen, viermal höher im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die einen CRP-Wert unter 0,5 mg/dL hatten.

Die DFS-Zeit wurde in der Folge wiederum in vier Gruppen eingeteilt, um einen Verlauf des medianen CRP-Wertes abbilden zu können (siehe Tabelle 16).

Tabelle 13: CRP-Werte aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 1. bis zum 2. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

	<i>Median (md/dL)</i>	<i>Min. (md/dL)</i>	<i>Max. (md/dL)</i>
<i>DFS 0–1</i>	<b>0,6</b>	0,1	3,1
<i>DFS 1–2</i>	<b>4,3</b>	0,5	0,5
<i>DFS 2–5</i>	<b>0,3</b>	0,1	0,8
<i>DFS &gt; 5</i>	<b>0,1</b>	0,1	1,6

Hierbei wies die DFS-Zeit zwischen ein und zwei Jahren den höchsten medianen CRP-Wert auf.

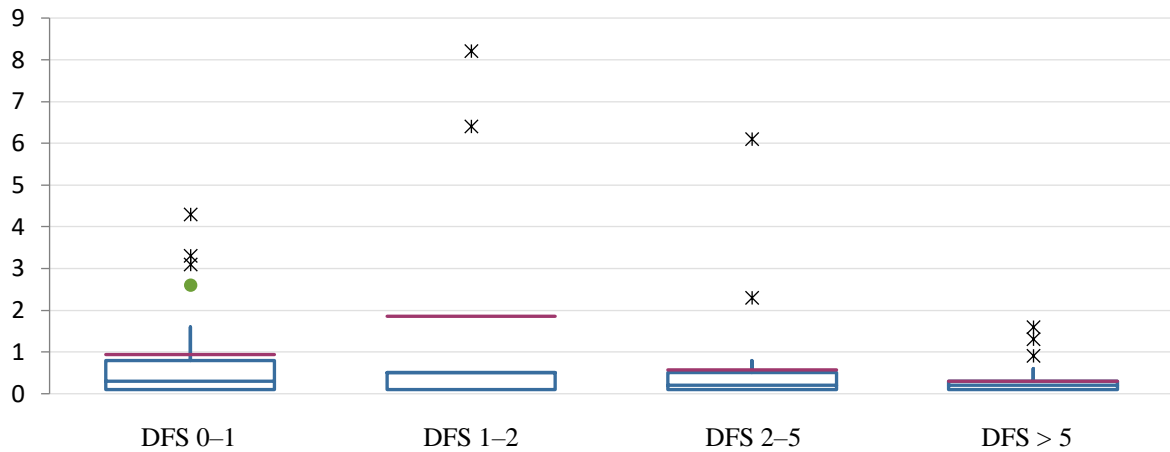


Abbildung 52: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit des Nachsorgestatus (AWD/NED/AWD) konnte dagegen ein erhöhter medianer CRP-Wert mit den bereits verstorbenen Patienten (DOD) assoziiert werden.

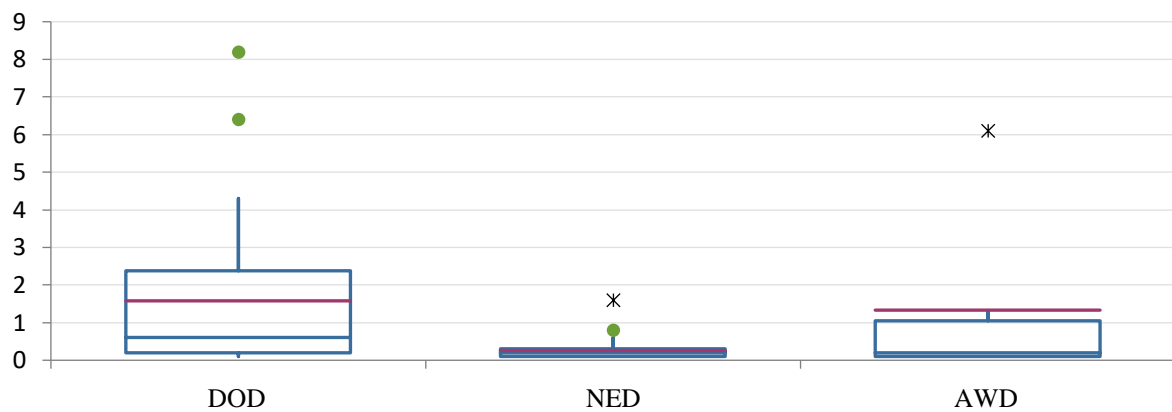


Abbildung 53: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten: NED (No Evidence of Disease) und DOD (Death of Disease) und AWD (Alive With Disease)

Im Pearson-Korrelationsmodell stellte sich ein CC (Correlation Coefficient) von 0,41 mit einem signifikanten p-Wert von 0,003 heraus.



### 3.6 Patientenkollektiv Myxofibrosarkome

Es wurden 64 Patienten im Studienzeitraum mit der Diagnose eines Myxofibrosarkoms behandelt. Hiervon ausgeschlossen wurden drei Patienten aufgrund von unzureichenden Laborwerten und 25 Patienten aufgrund einer nicht onkologisch durchgeführten Resektion. Somit wurden 36 Patienten mit 36 Myxofibrosarkomen in die Auswertung eingeschlossen.

Der Altersmedian der Patienten betrug 62,5 Jahre bei einem Mindestalter von 26 und einem Höchstalter von 91 Jahren. Dabei lag der Altersmedian der Frauen bei 60 Jahren (Min-Max 28–91), jener der Männer hingegen bei 64,5 Jahren (Min-Max 26–83).

Insgesamt bestand das Kollektiv aus 20 Männern (56 %) und 16 Frauen (44 %).

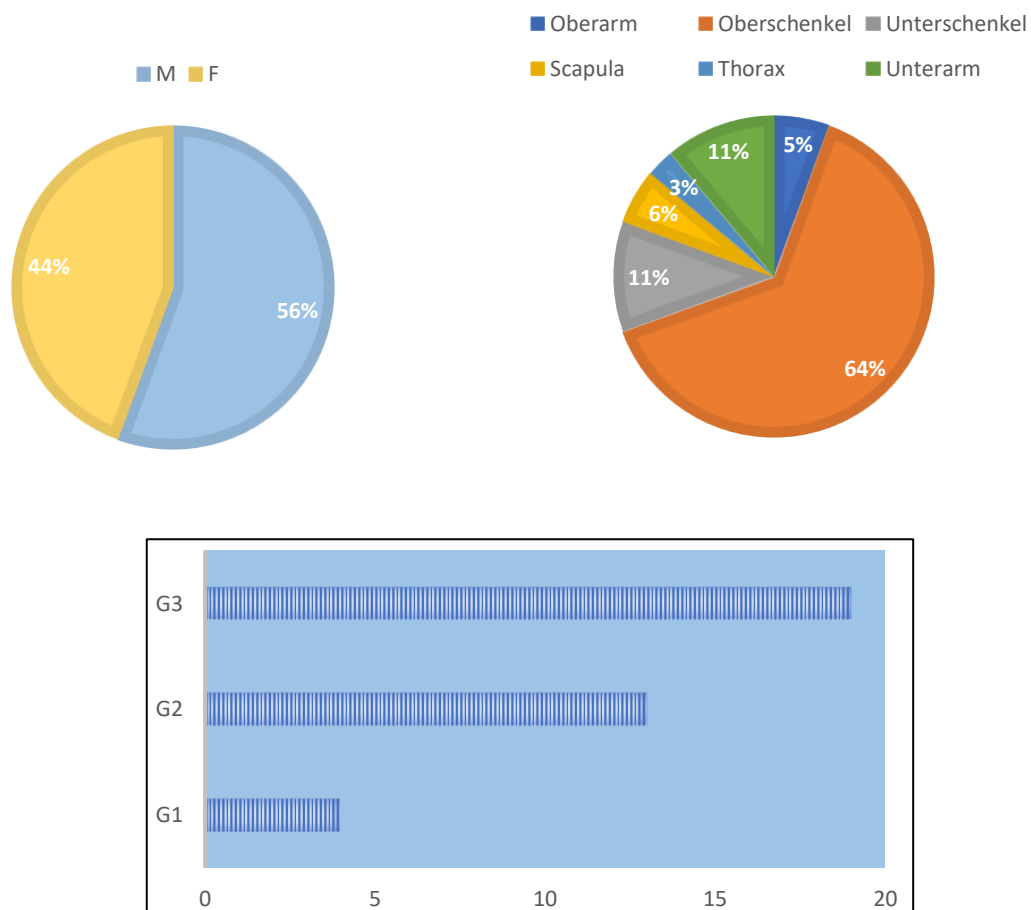


Abbildung 54: Geschlechterverteilung im Myxofibrosarkom-Kollektiv (oben links), Aufteilung der dokumentierten Lokalisationen (oben rechts) und Aufteilung in Abhängigkeit des Gradings (unten)

Die Lokalisationen der diagnostizierten Myxofibrosarkome befanden sich in 27 Fällen im Bereich der unteren Extremitäten (23 im Bereich des Oberschenkels und 4 im Bereich des Unterschenkels). Darauf folgten Lokalisationen wie Unterarm (4), Oberarm (2), Scapula (2) und Thorax (1).

Die Mehrheit der Myxofibrosarkome war high-grade (G3). Die mediane Größe der Tumore betrug 11 cm in der maximalen Ausdehnung mit einem Minimum von 3 cm und einem Maximum von 27 cm. Der Nachsorgestatus wurde mit 20 Patienten (54 %) als DOD, 13 (35 %) als NED und drei (8 %) als AWD definiert.

In die AWD-Gruppe wurden zwei Patienten mit neu aufgetretenen Lungenmetastasen inkludiert, die aktuell bei geringer Größe noch unter Beobachtung stehen, sowie ein Patient mit einem Lokalrezidiv. Bei einem Patienten wurde keine operative Therapie durchgeführt. Bei 35 konnte eine R0-Resektion bestätigt werden.

Bezüglich der o. g. Patienten wurde entschieden, aufgrund der nachgewiesenen multiplen Metastasierung im Staging (CT Thorax/Abdomen/Becken) keine operative Versorgung durchzuführen. Die Mehrheit der Patienten erhielt stattdessen entweder eine neoadjuvante oder eine adjuvante Bestrahlung, nur ein Patient erhielt beide. Fünf Patienten wurden lediglich chemotherapeutisch sowie mit einer lokalen Bestrahlung therapiert (siehe Abbildung 62). Ein Patient des vorliegenden Kollektivs erhielt eine palliative Chemotherapie, ein weiterer lehnte jegliche Therapieempfehlungen ab und bei einem Patienten war der Allgemeinzustand zu schlecht, um eine Therapie durchzuführen.

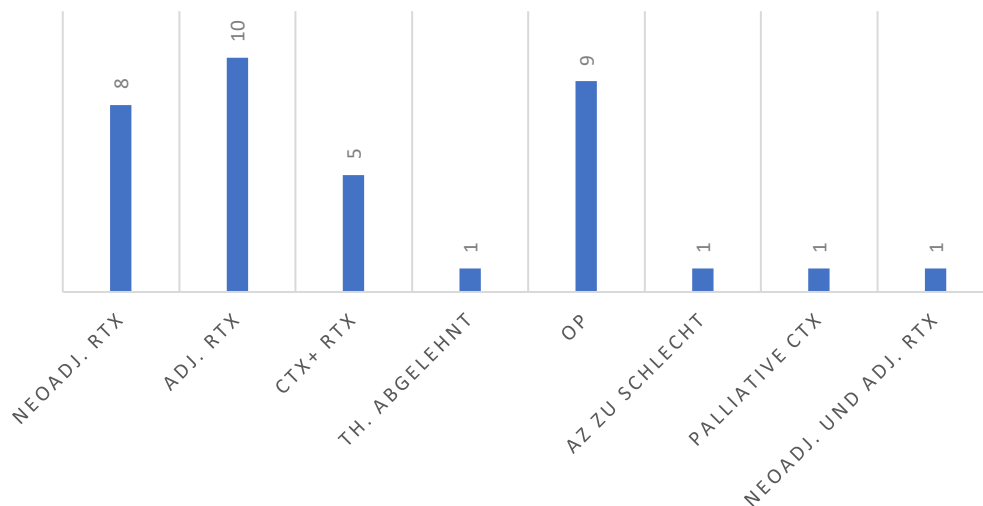


Abbildung 55: Aufteilung des Kollektivs anhand der durchgeführten Therapie: Chemotherapie (CTx), Chemotherapie und postoperative Bestrahlung (CTx + RTx), palliative Chemotherapie, n. b. (nicht bekannt) und abgelehnte Therapie

Der mediane CRP-Wert des gesamten Kollektivs betrug 0,2 mg/dL (0,1–8,2 mg/dL). Bei den verstorbenen Patienten (DOD) betrug der mediane CRP-Wert 0,6 mg/dL (0,1–21,1 mg/dL). Bei jenen Patienten wiederum, die weiterhin am Leben sind, jedoch eine Fernmetastasierung oder ein lokales Rezidiv aufweisen, lag der mediane CRP-Wert bei 0,5 mg/dL (0,2–0,6 mg/dL), wohingegen er bei der NED-Gruppe 0,2 mg/dL (0,1–7,8 mg/dL) betrug. Anhand der o. g. Werte lässt sich nicht aussagen, dass jene Patienten unseres Kollektivs, die schlussendlich an den Folgen des Myxofibrosarkoms verstarben, im Durchschnitt höhere präoperative CRP-Werte aufwiesen.

In der Gruppe mit erhöhtem CRP-Wert (> 0,5 mg/dL) waren zehn Patienten (66 %) bereits verstorben, einer (6,6 %) am Leben, jedoch mit Metastasen oder einem lokalen Rezidiv, sowie vier (26,6 %) am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung. Wiederum waren neun Patienten (42,8 %) in der Gruppe der niedrigen CRP-Werte (< 0,5 mg/dL) bereits verstorben, zwei (9,5 %) am Leben, jedoch mit Metastasen oder einem Lokalrezidiv, und neun Patienten (42,8 %) am Leben ohne jegliche Manifestation der Erkrankung.

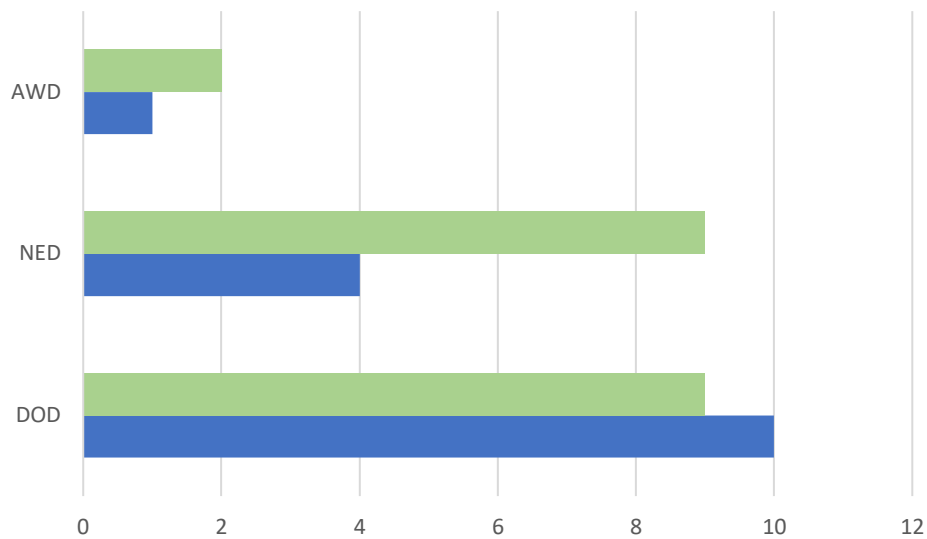


Abbildung 56: Aufteilung in zwei Gruppen in Abhängigkeit des gemessenen CRP-Werts: links (in Blau) Gruppe mit CRP > 0,5 mg/dL, rechts (in Grün) Gruppe mit CRP < 0,5 mg/dL

Vier (11 %) der Patienten zeigten bereits bei Erstdiagnosestellung eine Metastasierung. Bei 15 Patienten (41,6 %) des gesamten Kollektivs wurden Metastasen in der Lunge diagnostiziert, bei einem Patienten (0,2 %) zeigte sich eine multifokale Metastasierung (mehr als zwei Organe) und ein weiterer Patient (0,2 %) wies eine Fernmetastasierung im Bereich der Lymphknoten auf.

### 3.6.1 Überlebenskurven Myxofibrosarkome

Die mediane Follow-up-Zeit betrug 3,9 Jahre (mit einem Minimum von null und einem Maximum von 11,8 Jahren). Dagegen betrug die mediane DFS-Zeit 1,6 Jahre (0–11,8 Jahre).

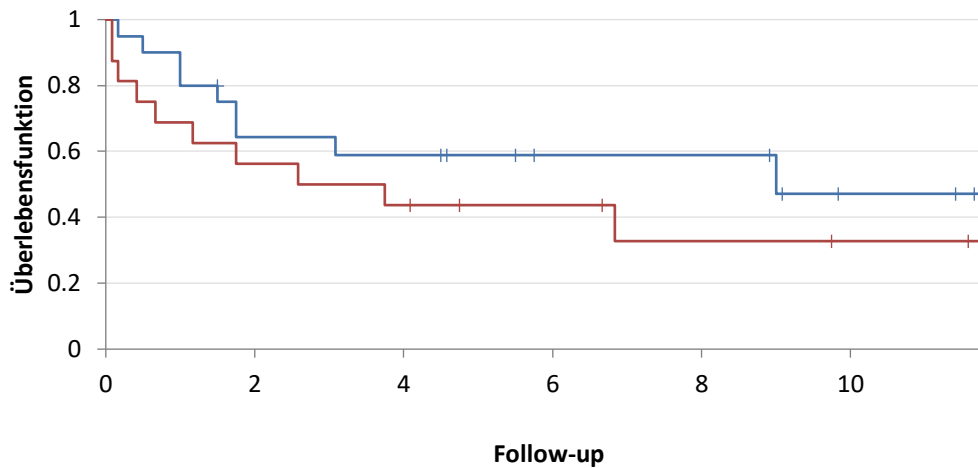


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die Follow-up-Zeit ist in Jahren ausgewertet.

Bei Patienten mit einem präoperativen CRP-Wert von über 0,5 mg/dL ließ sich eine mediane Follow-up-Zeit von 3,1 Jahren (Minimum 1 Monat bis Maximum 11,8 Jahre) errechnen. Dahingegen zeigten Patienten mit einem CRP-Wert unterhalb des Cut-off-Wertes von 0,5 mg/dL eine mediane Follow-up-Zeit von 4,5 Jahren (2 Monate–11,6 Jahre).

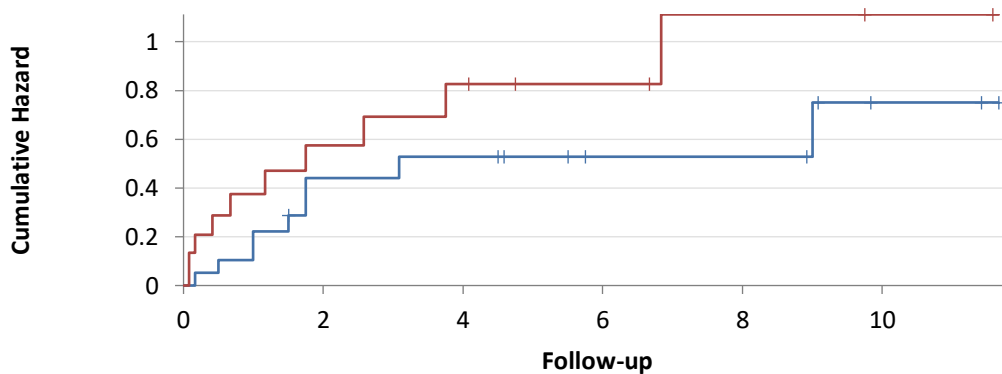


Abbildung 58: Berechnung der Sterberate. HR ( 95 % CI) 1,5 (0,6–3,8)

Es ist ein konstanter Unterschied zwischen den beiden Überlebenskurven erkennbar. Innerhalb des Patientenkollektivs mit einem erhöhten CRP-Wert war das Sterberisiko 1,5-mal so hoch wie jenes der Patientengruppe mit einem CRP-Wert von unter 0,5 mg/dL.

Bei einem präoperativen CRP über 0,5 mg/dL zeigte das Myxofibrosarkom-Kollektiv bezüglich der DFS-Zeit einen medianen Wert von 1,1 Jahren (1 Monat–11,8 Jahre), wohingegen Patienten mit einem CRP-Wert unter 0,5 mg/dL eine mediane DFS-Zeit von zwei Jahren (0–9,8 Jahren) aufwiesen.

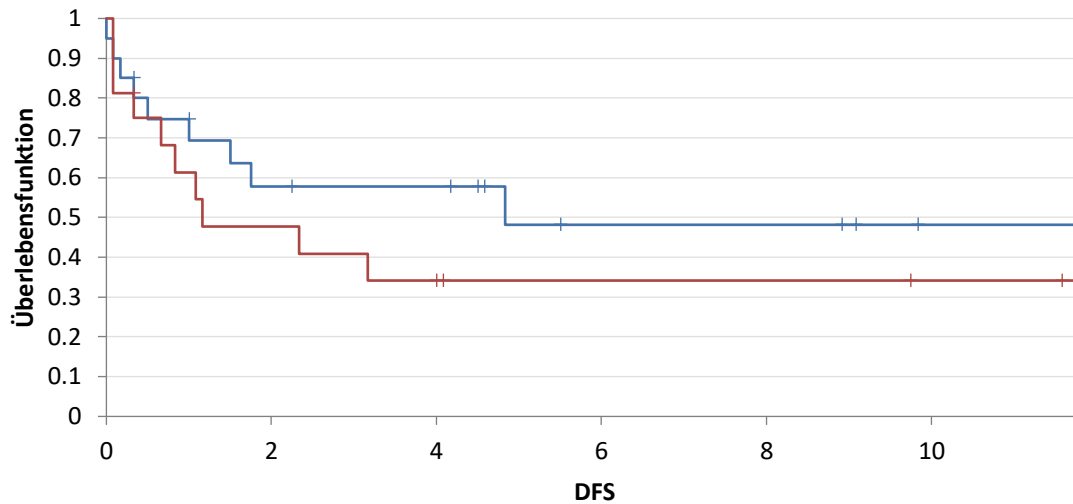


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit des CRP-Werts: in Rot die Gruppe mit einem erhöhten CRP-Wert und in Blau die Gruppe mit einem niedrigeren CRP-Wert. Die DFS-Zeit ist in Jahren angegeben.

Erneut wurde ein höherer medianer CRP-Wert bei den Patienten mit einer niedrigeren DFS-Zeit assoziiert.

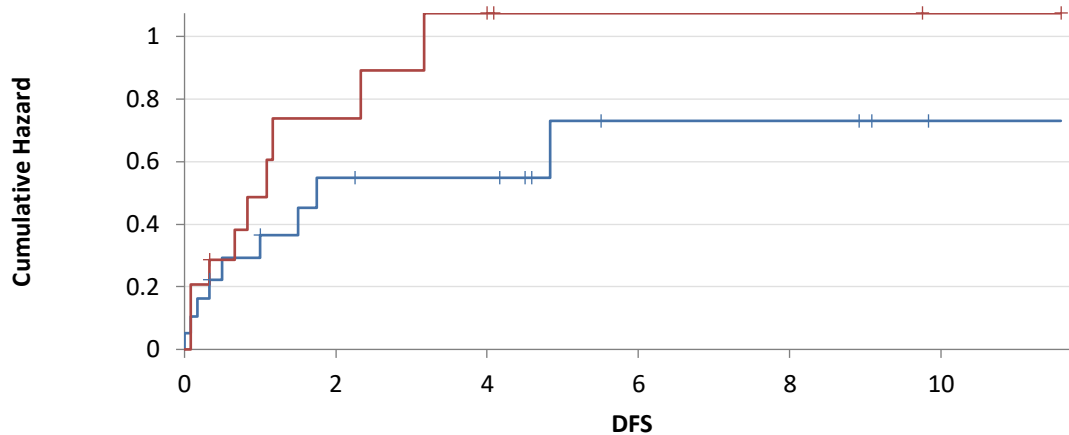


Abbildung 60: Berechnung der Sterberate. HR ( 95 % CI) 1,4 (0,6–3,6)

Das Risiko des Eintretens eines Events im Sinne eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastasierung war bei den Patienten, die einen erhöhten CRP-Wert besaßen, 1,4-mal höher im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die einen CRP-Wert unter 0,5 mg/dL zeigten.

Die DFS-Zeit wurde infolgedessen in vier Gruppen eingeteilt, um einen Verlauf des medianen CRP-Wertes zeichnen zu können (siehe Tabelle 69).

	<i>Median (md/dL)</i>	<i>Min. (md/dL)</i>	<i>Max. (md/dL)</i>
<i>DFS 0–1</i>	<b>0,6</b>	0,1	9,2
<i>DFS 1–2</i>	<b>0,25</b>	0,2	0,6
<i>DFS 2–5</i>	<b>0,5</b>	0,1	21,1
<i>DFS &gt; 5</i>	<b>0,25</b>	0,1	0,1

Abbildung 61: CRP-Werte aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 1. bis zum 2. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

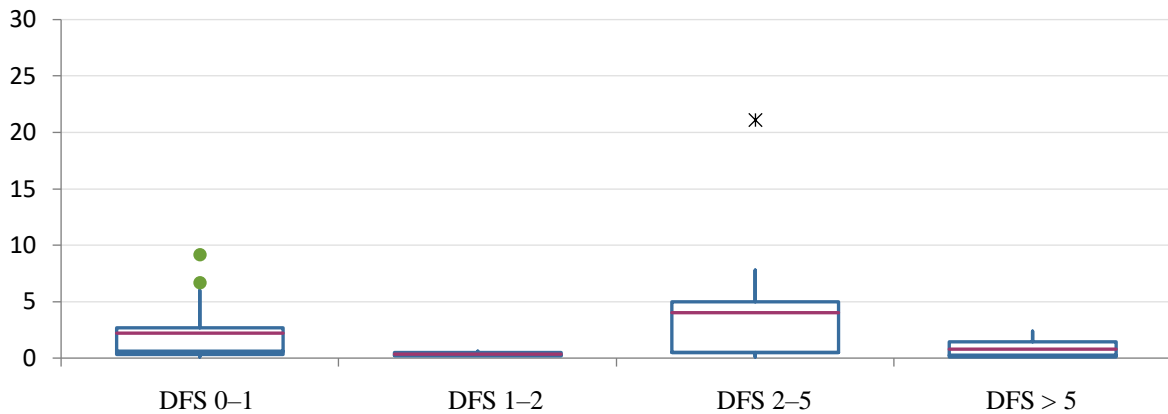


Abbildung 62: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) aufgeteilt in unterschiedliche DFS-Zeiten: von 0 bis zum 1. Jahr, vom 1. bis zum 2. Jahr, vom 2. bis zum 5. Jahr und ab dem 5. postoperativen Jahr der planmäßigen Nachsorge

Es zeigte sich weiterhin kein eindeutiger Unterschied zwischen den medianen CRP-Werten. Nach Aufteilung des Patientenkollektivs in Abhängigkeit des Nachsorgestatus (AWD/NED/AWD) war ebenfalls kein erhöhtes medianes CRP mit den bereits verstorbenen Patienten (DOD) assoziiert.

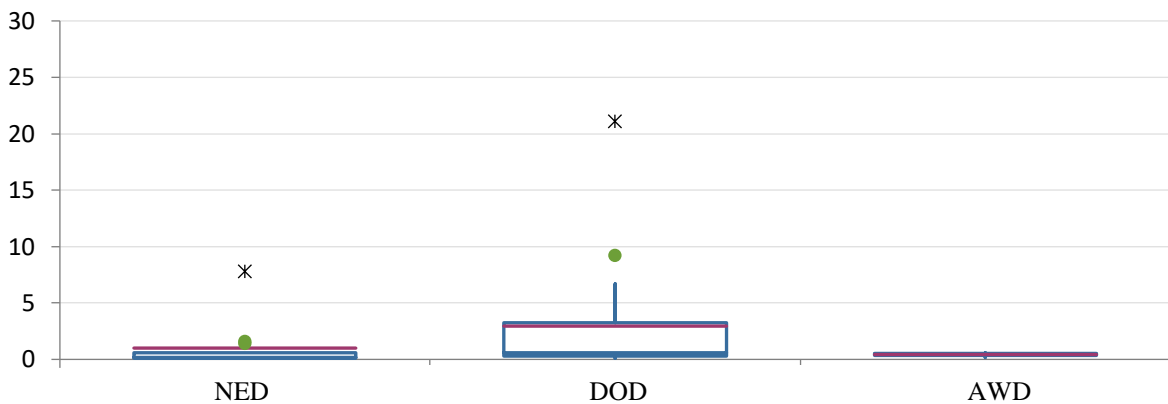


Abbildung 63: Box Plot der medianen CRP-Werte (rote Linie) in Abhängigkeit des Nachsorgestatus der Patienten: NED (No Evidence of Disease), DOD (Death of Disease) und AWD (Alive With Disease)

Im Pearson-Korrelationsmodell zeigte sich ein CC (Correlation Coefficient) von 0,23 mit einem nicht signifikanten p-Wert von 0,16.



### 3.7 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Zur Visualisierung der Ergebnisse wurden diese in der nachfolgenden Tabelle 15 aufgelistet.

Tabelle 14: Zusammenfassung der epidemiologischen Daten der Studie aufgeteilt in die sechs Entitäten: EW (Ewing-Sarkom), OS (Osteosarkom), CS (Chondrosarkom), UPS (undifferenziertes pleomorphes Sarkom), LP (Liposarkom) und MFS (Myxofibrosarkom)

	<b>EW</b>	<b>OS</b>	<b>CS</b>	<b>UPS</b>	<b>LP</b>	<b>MFS</b>
<i>n.</i>	40	83	73	63	89	36
<i>F : M</i>	1 : 2,3	0,6 : 1	0,5 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 1
<i>Lokalisation</i>						
<i>obere Extr.</i>	6	7	15	13	8	8
<i>untere Extr.</i>	21	61	35	43	75	27
<i>Sonstige</i>	9	15	23	8	6	1
<i>Multifokal</i>	4	/	/	/	/	/
<i>Alter</i>	21,5 (4–62)	18 (5–79)	56(28–87)	64 (18–87)	64 (18–87)	62,5 (26–91)
<i>DFS (Monate)</i>	42,5 (0–204)	18 (0–218)	15 (0–147)	6 (0–137)	47 (0–155)	19,5 (0–142)
<i>Follow-up (Monate)</i>	57,5 (0–204)	35 (0–218)	30 (0–155)	12 (0–137)	57 (0–137)	47 (1–142)
<i>Metastasen</i>						
<i>Lunge</i>	7	33	20	25	10	15
<i>Multifokal</i>	10	5	4	7	1	1
<i>LK</i>	0	1	4	5	/	1
<i>Sonstige</i>	2	1	2	/	10	1
<i>Größe (cm)</i>				9 (2–22)	10,5 (3–25)	11 (3–27)

In Bezug auf Ewing- sowie Osteosarkome ist das männliche Geschlecht häufiger betroffen. Auch sind die häufigsten Lokalisationen die unteren Extremitäten [78, 79]. In unserer EW-Gruppe wiesen die meisten Patienten eine multifokale Fernmetastasierung auf. Bei den OS dagegen wurden die meisten Metastasen im Bereich der Lunge gezählt.

Das Häufigkeitsmaximum in der zweiten Dekade bei EW und OS konnte in unserem Kollektiv bestätigt werden. Bei den EW betrug die mediane Follow-up-Zeit ca. 4,7 Jahre, während sie bei den OS bei ca. 2,9 Jahren lag. Diese deutlich unterschiedliche Überlebensrate kann in unserem Kollektiv durch den großen Anteil an Chemotherapie-„Low/Non Responders“ in der OS-Gruppe (44 %) begründet werden. In der Tat wurde in 44 % der Fälle ein Salzer-Kuntschik-Regressionsgrad von 4 bis 5 beschrieben.

Auch bei den Chondrosarkomen befanden sich der Altersgipfel sowie die Geschlechtsprädisposition auf einer Linie mit der beschriebenen Epidemiologie [79]. Hier waren die häufigste Lokalisation in den unteren Extremitäten und die häufigste Fernmetastasierung in der Lunge vorzufinden. Die reduzierte DFS sowie Follow-up-Zeit in unserem Kollektiv kann durch den großen Anteil an G2/G3-Chondrosarkomen erklärt werden.

Bezüglich der Weichteilsarkome konnte in unserem Kollektiv die Geschlechterverteilung zugunsten des männlichen Geschlechts bei den UPS nicht bestätigt werden. Auch das Durchschnittsalter erwies sich in unserer Studie als älter [56].

Auch bei den Liposarkomen lag der Altersmedian unserer Studie eher höher im Vergleich zu der existierenden Literatur (50–60 Jahre). Ähnliches gilt für die Geschlechterverteilung.

Bei den MFS konnte die Altersverteilung zwar bestätigt werden, die Geschlechterverteilung jedoch nicht [80].

Die meistbeschriebene Lokalisation bei den o. g. Weichteilsarkomen stellten die unteren Extremitäten dar. Bei allen Weichteilsarkomen konnte eine Prädisposition zur Lungenmetastasierung nachgewiesen werden, außer in Bezug auf das Liposarkom, bei dem eine Multiorgan-Metastasierung beschrieben wurde. Der Grund hierfür kann in der meistrepräsentierten Subentität liegen (Myxoid-Typ).

Die kürzeste DFS sowie die Follow-up-Zeit des gesamten Kollektivs wurde in unserer Studie bei den UPS beschrieben.

Die Größe der Weichteilsarkome stimmt mit der in der Literatur beschriebenen durchschnittlichen Größe von 5 bis 9 cm überein [22].

Tabelle 15: Zusammenfassung der berechneten Daten bezüglich des CRP-Werts aufgeteilt in die sechs Entitäten: EW (Ewing-Sarkom), OS (Osteosarkom), CS (Chondrosarkom), UPS (undifferenziertes pleomorphes Sarkom), LP (Liposarkom) und MFS (Myxofibrosarkom)

	EW	OS	CS	UPS	LS	MFS
<b>Medianes CRP (mg/dL)</b>						
DOD	4,6	0,4	0,7	0,8	0,8	0,7
AWD	0,6	0,3	/	1,2	1,2	0,8
NED	0,7	0,1	0,3	0,3	0,3	0,1
<b>CRP &gt; 0,5 mg/dL</b>						
DOD	59 %	72 %	75 %	13 %	13 %	57 %
AWD	3 %	/	/	15,3 %	15,3 %	9,5 %
NED	37 %	27 %	25 %	25 %	25 %	33 %
DFS	7 M.	2 J.	9 M.	3 M.	2,5 J.	1,1 J.
Follow-up	4,5 J.	2,6 J.	1,5 J.	7 M.	4,2 J.	3,1 J.
<b>CRP &lt; 0,5 mg/dL</b>						
DFS	5,5 J.	1,3 J.	2 J.	1,2 J.	4 J.	2 J.
Follow-up	5 J.	3,2 J.	4,3 J.	1,8 J.	5 J.	4,5 J.
HR	9,5	1,3	2,4	1,5	4	1,5
Follow-up	(3,5–25,5)	(0,78–2,33)	(1,27–4,9)	(0,8–2,6)	(1,4–10,9)	(0,6–3,8)
HR	8,3	1,2	2,4	1,5	4	1,4
DFS	(3–22,7)	(0,71–2,1)	(1,2–4,8)	(0,8–2,7)	(1,4–11,1)	(0,6–3,6)
CC	<b>0,51</b>	0,12	<b>0,36</b>	0,13	<b>0,41</b>	0,23
p-Wert	<b>&lt; 0,0005</b>	0,23	<b>&lt; 0,001</b>	0,3	<b>&lt; 0,001</b>	0,16

Wie in der obigen Tabelle ersichtlich, ist für die Gruppe der Knochentumore (EW, OS und CS) ein durchschnittlich erhöhtes CRP in der DOD-Gruppe zu sehen. Auch zeigt sich eine prozentual höhere Sterberate in der Gruppe mit einem CRP > 0,5 mg/dL. Der Unterschied zwischen der DFS in der Gruppe mit hohem oder niedrigem CRP-Wert ist bei den Ewing-Sarkom-Patienten eindeutig erkennbar (7 Monate vs. 5,5 Jahre). Ebenfalls ist die Hazard Ratio von allen Knochentumoren bei den Ewing-Sarkomen am höchsten.

In Anbetracht der Ergebnisse lässt sich nachweisen, dass bei Ewing-Sarkomen eine statistisch relevante Korrelation ( $CC = 0,5, p < 0.01$ ) zwischen einem erhöhten CRP-Wert und einem reduzierten DFS sowie der Prognose besteht. Eine leichte Korrelation konnte auch bei den Chondrosarkomen nachgewiesen werden, die einen CC-Wert von 0,36 aufwiesen ( $p < 0.01$ ). Dagegen liegt diese Korrelation zumindest in unserem Kollektiv bei den Osteosarkomen nicht vor.

Bezüglich der Weichteilsarkome kann eine Korrelation zwischen einem erhöhten präoperativen CRP-Wert und einer reduzierten Prognose sowie DFS nur bei Liposarkomen nachgewiesen werden ( $CC = 0,41, p < 0.01$ ). Wie in Tabelle 16 dargestellt, ist für die Gruppe der Weichteilsarkome (UPS, LS und MFS) kein durchschnittlich erhöhter CRP-Wert in der DOD-Gruppe ebenso wie keine eindeutige erhöhte prozentuale Sterberate in der Gruppe mit einem  $CRP > 0,5$  mg/dL zu sehen. Auch der Unterschied zwischen der DFS in der Gruppe mit hohem oder niedrigem CRP ist nicht eindeutig, jedoch konnte die o. g. Korrelation bezüglich der Liposarkome nachgewiesen werden.

Bei UPS und Myxofibrosarkomen besteht in unserem Kollektiv keine statistisch signifikante Korrelation.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Patienten eines universitären Tumorzentrums mit der Diagnose eines malignen muskuloskelettalen Tumors im Studienzeitraum 2002-2017 analysiert und anhand der CRP-Werte eine Korrelation mit prognostischen Parametern erstellt. Es konnte gezeigt werden, dass für einige Knochen und Weichteil-Sarkome ein Zusammenhang zwischen der CRP Serum Konzentration und der Prognose des Patienten besteht.

In der Literatur sind bereits eine Vielzahl von Score-Systemen beschrieben, die dazu dienen, gewisse Blutparameter mit der Prognose von malignen Tumoren zu korrelieren. Hierbei sind die meistbenutzten Systeme:

- Der modifizierte Glasgow Prognostic Score (mGPS),

in dem ein CRP-Wert von  $\geq 8$  mg/L und ein Albumin-Wert von  $\leq 35$  g/L eine schlechtere Prognose für den Patienten auszeichnet [81].

- Das PLR (Platelet-to-Lymphocyte-Ratio)

definiert einen Wert als „hoch“ und somit risikoreich bzw. mit einer reduzierten Lebenserwartung korreliert, wenn er  $\geq 150$  oder  $\geq 200$  ist [81].

- Der Aarhus Composite Biomarker Score (ACBS),

bei dem bei Albumin  $\geq 35$  g/L, CRP  $< 8$  mg/L, der Neutrophilenzahl  $\leq 7 \times 10^9$ /L, der Lymphozytenzahl  $\leq 3,5 \times 10^9$  /L und dem Hämoglobin  $\geq 7,3$  mmol/L (Frauen) bzw.  $8,3$  mmol/L (Männer) ein Score von 0 vergeben wird und somit die Einschätzung als „Low Risk“ erfolgt. Dagegen wird der Score mit 1, 2 bzw. 3 bewertet, wenn ein, zwei oder drei Parameter außerhalb der o. g. Ranges liegen [82].

- Der HALP-Score,

bei dem Hämoglobin  $\times$  Albumin  $\times$  Lymphozyten-/Thrombozytenzahl berechnet wird. Dieser Score wird vor allem bei Patienten mit Prostata Carcinom benutzt. Ein hoher HALP-Wert wurde als  $\geq 26$  definiert und mit einer höheren Mortalität assoziiert [83].

- Der systemische Entzündungsindex (SII),

der sich aus Thrombozytenzahl  $\times$  Neutrophilenzahl/Lymphozytenzahl errechnet. Ein hoher SII wurde als  $\geq 479$  definiert. Dieser wird vor allem zur Vorhersage der Prognose von Darmkrebs benutzt [83].

Diese Blutparameter-gestützten Scores können somit verhältnismäßig einfach errechnet werden und die Prognose des Patienten teilweise einschätzen. Ein wesentliches Problem besteht jedoch in der Auswahl des Scores, da hier kein einheitliches Vorgehen besteht und somit häufig unterschiedliche Tumorzentren unterschiedliche Scores benutzen. Des Weiteren werden in unterschiedlichen Kliniken teils unterschiedliche Verfahren in der Bestimmung der Blutparameter genutzt, weshalb hier unterschiedliche Werte entstehen können.

Die Mehrheit der o. g. Score-Systeme konnte bislang aufgrund der Seltenheit muskuloskelettaler Tumore für diese Entitäten nur teilweise validiert werden, sodass diesbezüglich nur ein eingeschränkter Nutzen besteht. Lediglich für das Osteosarkom sind hier verhältnismäßig valide Daten vorhanden.

Li X. et al., Funovics et al. sowie Jettoo P. et al. bezeichnen den CRP-Wert in ihren Studien als statistisch relevant für die Prognoseeinschätzung bei Patienten mit einem Osteosarkom (OS) [84-86]. In der vorliegenden Studie konnte diese Aussage jedoch nicht bestätigt werden. Trotz vergleichbarer Kohortengröße (in unserer Studie 83 OS, Li X. mit 85 OS, Funovics mit 79 OS und Jettoo P. mit 79 OS) konnten wir dem CRP-Wert keine wesentliche prognostische Wertigkeit für diese Entität beimessen. Der Grund für diese Inkongruenz könnte im höher gewählten Cut-off-Wert der o.g. Autoren von 1 mg/dL liegen.

2016 konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen CRP-Wert, einem hohen GPS-Score sowie einer erhöhten PLR- und NLR-Ratio ohne jegliche Cut-off-Werte mit einer ungünstigen Prognose bei OS beschrieben werden [87]. Ein Jahr später wurde eine Ratio zwischen CRP- und Albumin-Werten von Li, Y. und Kollegen vorgeschlagen. Hierbei wurde der Cut-off-Wert von über 0,31 mit einer schlechteren Prognose gefunden (HR 2,62) [88]. Dieses ermittelte Verhältnis zwischen den zwei Laborwerten wurde als besserer prognostischer Faktor als der GPS-Score und das PLR bezeichnet .

In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse von zwölf Studien mit insgesamt 2.162 Osteosarkom-Patienten wurde ein relatives Risiko (RR) von 0,35 für das Gesamtüberleben von Patienten mit OS mit erhöhten CRP-Werten assoziiert [89]. Jedoch konnte aufgrund methodischer Schwächen der inkludierten Studien kein genauer Cut-off-Wert für das CRP genannt, sondern lediglich von einem „elevated“ oder „reduced“ CRP-Wert gesprochen werden.

Neben dem prognostischen Wert bezüglich Überleben wurde der CRP-Wert bei Osteosarkomen auch als Lokalrezidiv-Risikowert definiert [84, 85, 90, 91].

Andere Studien haben sich auf die Analyse der Neutrophilen- und Monocyten-Werte fokussiert. So konnten Song X. et al. und Liu B. et al. einen PLR-Score (Platelets-to-Lymphocytes-Ratio), einen LMR-Score (Lymphozyten-Monozyten-Ratio) und einen NLR-Score (Neutrophile-Lymphozyten-Ratio) mit einem reduzierten DFS (Disease-free Survival) bei Osteosarkomen assoziieren [87, 89]. Die Divergenz zu unserem Kollektiv sowie zu unseren Daten kann in den fehlenden oder nicht übereinstimmenden Referenzwerten begründet liegen.

Bei Ewing-Sarkom-Patienten wurde eine reduzierte Lebenserwartung und ein höheres Lokalrezidiv-Risiko mit einem erhöhten CRP-Wert korreliert [92].

In der hier durchgeführten Arbeit konnte keine Korrelation mit Lokalrezidiven gefunden werden, jedoch zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP-Wert und einer reduzierten Prognose und/oder DFS bei Ewing-Sarkomen.

In Bezug auf CRP-Wert abhängige Prognoseabschätzung bei Chondrosarkomen sind aktuell wenige Daten vorhanden. Nakamura et al. konnten in einem limitierten Patientengut mit unterschiedlichen malignen muskuloskelettalen Tumoren eine CRP-Korrelation mit DFS bestätigen [93]. Hierbei wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate des Kollektivs von 84 Patienten von 57 % bei Patienten mit erhöhtem CRP- gegenüber 79 % bei Patienten mit niedrigerem CRP-Wert ermittelt. In der hier durchgeführten Studie konnte belegt werden, dass Chondrosarkome die stärkste Korrelation zwischen einer schlechten Prognose und einem erhöhten CRP-Wert aufwiesen.

Aggerholm-Pedersen et al. haben in einem Kollektiv von 109 Patienten (63 CS und 109 EW und OS) eine erhöhte Gesamtmortalität bei erhöhtem CRP-Wert nachgewiesen [94]. Nemecek et al. konnten in einer Analyse der CS Subentitäten eine HR von 1,3 bei der Gesamtmortalität bezüglich den dedifferenzierten CS mit erhöhtem CRP ermittelt [95].

In der vorliegenden Studie wurde die Unterkategorisierung der diversen Entitäten der CS aufgrund der geringen Patientenzahl nicht durchgeführt. In einer von Li W. et al durchgeführten Metaanalyse von insgesamt fünf Studien und 816 Patienten mit der Diagnose eines Knochensarkoms wurde ein HR von 1,73 zwischen einem erhöhten

CRP-Wert und dem Gesamtüberleben beschrieben [96]. Die Daten der hier durchgeführten Studie stimmen somit bis auf die Rückschlüsse zum OS mit Erkenntnissen aus der Literatur überein. Ein Grund für die teils diskordanten Ergebnisse könnte in den unterschiedlichen Cut-off-Werten der CRP-Werte liegen.

Einige Autoren konnten eine direkte Korrelation zwischen einem höheren CRP-Wert und einer reduzierten Überlebenszeit nach Metastasierung feststellen [93, 97]. Einschränkend muss hier aber erwähnt werden, dass die CRP-Bestimmungen nach der Diagnose der Fernmetastasen vorgenommen wurde und somit eine Prognoseabschätzung vor der Metastasierung nicht möglich war. Es zeigte sich ein medianer Wert von 16,4 mg/dL mit Drei-Jahres-Überlebenszeit von 17,1 % für Patienten mit CRP-Werten über dem medianen Wert und von 59,5 % für Patienten mit CRP-Werten unter dem medianen Wert.

Ishibashi et al. legten den CRP-Cut-off-Wert für eine bessere Prognose bei Patienten mit metastasierten Weichteiltumoren auf 0,4 mg/dL fest [98]. Bezüglich bereits metastasierter Weichteiltumore existieren einzelne Studien, in denen der CRP-Wert, der NLR-Score, der Albumin-Wert sowie die Hämoglobin-Werte als Überlebensprädiktoren bewertet werden [82, 98-100]. In unserer Bewertung wurde kein Unterschied zwischen nicht metastasierten oder bereits bei Diagnose metastasierten Sarkomen durchgeführt.

Bei nicht metastasierten Weichteiltumoren besteht mit einer von Fuijuchi et al. bestimmten Spezifität von 58 % auch keine eindeutige Korrelation mit WBC (White Blood Cell Count), NLR, CRP-Wert, LDH-Wert und Hb-Wert [101].

In Bezug auf den ACBS-Score allein wurde hier bereits mit einem Score über 2 bei Weichteiltumoren eine HR von 2,3 für eine schlechtere Prognose beschrieben [102].

Bezüglich der Prognoseabschätzung bei Weichteilsarkomen stellten Szkandera et al bei 304 Patienten mit einem Weichteilsarkom ein reduziertes CCS (Cancer Specific Survival) mit einem HR von 2,5 sowie einer reduzierten DFS (HR 1,88) bei erhöhten CRP-Werten fest[103]. Diese Erkenntnis konnte in der vorliegenden Studie in Bezug auf die Liposarkome bestätigt werden (HR 4,95).

In zwei 2016 und 2019 durchgeführten Metaanalysen bezüglich Prognoseabschätzung bei Weichteilsarkomen konnten einige Korrelationen zwischen auffälligen Laborwerten und Prognosen festgestellt werden [88, 104].



In der Metaanalyse von Y. Li et al. et al wurden elf Studien mit 1.809 Patienten inkludiert. Hierbei wurde für erhöhte CRP-Werte mit einem gleichzeitig erhöhten NLR (Neutrophil Leukocyte Ratio) ein 2,5 fach erhöhtes Risiko für ein reduziertes DFS sowie ein reduziertes Gesamtüberleben ermittelt [88].

In der Metaanalyse von Wang X. et al. et al konnten die genannten Erkenntnisse bestätigt werden (neun Studien und 1655 Patienten inkludiert). In diesem Rahmen wurde eine HR von 2,36 für ein reduziertes DFS bei erhöhtem CRP berechnet [104].

Limitierend für alle genannten Studien muss kritisch erwähnt werden, dass aufgrund der geringen Patientenzahlen mit entsprechenden methodischen Schwächen der Studien nur begrenzte Aussagen getätigt werden können. Zudem wurde dem CRP-Wert immer nur eine dichotome Bedeutung (erhöht oder erniedrigt/normal) in der Auswertung beigemessen und meist keine aufwendigere Korrelationsanalyse durchgeführt.

Zusammengefasst konnte in der vorliegenden Arbeit der CRP-Wert als bedeutende Variable zur Abschätzung der Prognose sowie der Länge des DFS bei den Entitäten EW, CS und LS verifiziert werden.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht den CRP-Wertes als prognostischen Faktor bei malignen muskuloskelettalen Tumoren zu untersuchen. Hierzu wurden sämtliche Knochen- und Weichteilsarkome, welche im Studienzeitraum 2002 bis 2017 am Klinikum rechts der Isar therapiert und nachbehandelt wurden analysiert. Für die Tumorentitäten Ewingsarkom, Osteosarkom, Chondrosarkom, undifferenziertes pleomorphes Sarkom und Liposarkom wurden Korrelationsanalysen an unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitpunkten und Überlebenskurven erstellt. Es konnte gezeigt werden, dass eine präoperative Evaluation des CRP-Wertes bei Patienten mit malignen Weichteil- sowie Knochentumoren (vor allem bei Ewingsarkom, Chondrosarkom und Liposarkom) einen bedeutenden prognostischen Indikator für das Überleben des Patienten darstellt. Eine Korrelation mit einem erhöhten systemischen Rezidivrisiko konnte nicht bestätigt werden.

Der hier benutzte und allgemein akzeptierte „cut-off Wert“ von 0.5 mg/dL konnte als relevant für die Prognoseabschätzung bestätigt werden.

Patienten mit erhöhtem CRP-Wert ( $> 0,5$  mg/dL) könnten somit in eine engmaschigere Kontrolle überführt werden, um möglicherweise einen Tumorprogress bzw. -rezidiv frühzeitig zu erkennen.

Als wesentlicher limitierender Faktor der vorliegenden Studie muss trotz des langen Studienzeitraums die geringe Patientenzahl genannt werden. Dies ist aufgrund der Seltenheit maligner muskuloskelettaler Tumore bedingt.

Eine multizentrische Erhebung sowie Kontrolle der CRP-Werte könnte in Zukunft zur Validierung dieses Parameters beitragen und sollte im Rahmen weiterer Forschungsprojekte durchgeführt werden.

## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Gliederung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. von Einsenhart-Rothe, der meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die Zeit, die mir genehmigt wurde bei der Erstellung dieser Arbeit, möchte ich mich herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinem „Tumor Team“, Frau Dr. Knebel und Dr. U. Lenze, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Mein Dank gilt ihrer ansteckenden „Sarkom-Leidenschaft“, ihrer Zeit und Geduld und das große Vertrauen, das sie in mich gesteckt haben.

Ich möchte mich auch bei meinen Kollegen, von denen ich einen Teil nun auch Freunde nennen kann, bedanken (vor allem Dr. Harrasser). Ein Dank an die dauerhafte Unterstützung beim Lernen und Korrigieren meiner deutschen Sprache und für die Akzeptanz meiner italienischen Gelassenheit.

Abschließend möchte ich mich bei meinem „häuslichen Team“, Lea und Jörg, bedanken. Die mit Verständnis die Zeit, die ich ihnen weggenommen habe für diese Arbeit gestattet haben. Für die Liebesaugen von Lea bei jedem Abendtanz und für das Vertrauen in meine Energie und Ausdauerkraft, die Jörg mir ständig gezeigt und hervorgehoben hat.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Jaye, D.L. and K.B. Waites, *Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics*. *Pediatr Infect Dis J*, 1997. **16**(8): p. 735-46; quiz 746-7.
2. Wang, M., et al., *Role of tumor microenvironment in tumorigenesis*. *J Cancer*, 2017. **8**(5): p. 761-773.
3. Roxburgh, C.S. and D.C. McMillan, *Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer*. *Future Oncol*, 2010. **6**(1): p. 149-63.
4. Allin, K.H. and B.G. Nordestgaard, *Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer*. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2011. **48**(4): p. 155-70.
5. Siegel, R.L., et al., *Cancer Statistics, 2021*. *CA Cancer J Clin*, 2021. **71**(1): p. 7-33.
6. Grundy, P., et al., *Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study*. *J Clin Oncol*, 1989. **7**(5): p. 638-47.
7. Sbaraglia, M., E. Bellan, and A.P. Dei Tos, *The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives*. *Pathologica*, 2021. **113**(2): p. 70-84.
8. Campanacci, M., et al., *Centralized diagnosis and treatment of bone and soft tissue tumors*. *J Chemother*, 1989. **1**(4): p. 277-8.
9. Erdmann, F., et al., *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 2021.
10. Hu, X., et al., *Trends in Tumor Site-Specific Survival of Bone Sarcomas from 1980 to 2018: A Surveillance, Epidemiology and End Results-Based Study*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(21).
11. Merrill, R.M. and K.A. Dearden, *How representative are the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program cancer data of the United States?* *Cancer Causes Control*, 2004. **15**(10): p. 1027-34.
12. Nakano, K. and S. Takahashi, *Current Molecular Targeted Therapies for Bone and Soft Tissue Sarcomas*. *Int J Mol Sci*, 2018. **19**(3).
13. Spiro, I.J., et al., *Combined surgery and radiation therapy for limb preservation in soft tissue sarcoma of the extremity: the Massachusetts General Hospital experience*. *Cancer Invest*, 1995. **13**(1): p. 86-95.
14. Kim, Y.J., et al., *Postoperative Radiotherapy After Limb-sparing Surgery for Soft-tissue Sarcomas of the Distal Extremities*. *Anticancer Res*, 2016. **36**(9): p. 4825-31.
15. !!! INVALID CITATION !!! {}.
16. Guedes, A., et al., *Updating on Bone and Soft Tissue Sarcomas Staging*. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*, 2021. **56**(4): p. 411-418.
17. Neuville, A., F. Chibon, and J.M. Coindre, *Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment*. *Pathology*, 2014. **46**(2): p. 113-20.
18. Jo, V.Y. and C.D. Fletcher, *WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition*. *Pathology*, 2014. **46**(2): p. 95-104.
19. Rydholm, A., *Management of patients with soft-tissue tumors. Strategy developed at a regional oncology center*. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1983. **203**: p. 13-77.
20. Gustafson, P., et al., *Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis-the SIN-system*. *Eur J Cancer*, 2003. **39**(11): p. 1568-76.
21. Probst, P., et al., *[Pains in the musculoskeletal system: a rare differential diagnosis in outpatient surgery]*. *Chirurg*, 2013. **84**(8): p. 687-9.

22. Penel, N., et al., *Presentation and outcome of frequent and rare sarcoma histologic subtypes: A study of 10,262 patients with localized visceral/soft tissue sarcoma managed in reference centers*. *Cancer*, 2018. **124**(6): p. 1179-1187.
23. Kirkpatrick, C.J., et al., *Biomaterial-induced sarcoma: A novel model to study preneoplastic change*. *Am J Pathol*, 2000. **156**(4): p. 1455-67.
24. Mito, J.K., D. Mitra, and L.A. Doyle, *Radiation-Associated Sarcomas: An Update on Clinical, Histologic, and Molecular Features*. *Surg Pathol Clin*, 2019. **12**(1): p. 139-148.
25. Schulz, U., J.M. Gokel, and W. Poleska, *Soft tissue sarcomas after radiation treatment for breast cancer. Three case studies and review of literature*. *Strahlenther Onkol*, 2000. **176**(3): p. 144-9.
26. Hisada, M., et al., *Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(8): p. 606-11.
27. Gonzalez, K.D., et al., *Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(8): p. 1250-6.
28. Sanfilippo, R., et al., *Myxofibrosarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(3): p. 720-5.
29. Mentzel, T., et al., *Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant*. *Am J Surg Pathol*, 1996. **20**(4): p. 391-405.
30. Boughzala-Bennadji, R., et al., *Localized Myxofibrosarcomas: Roles of Surgical Margins and Adjuvant Radiation Therapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. **102**(2): p. 399-406.
31. Vocks, E., W.I. Worret, and W.H. Burgdorf, *Myxoid liposarcoma in a 12-year-old girl*. *Pediatr Dermatol*, 2000. **17**(2): p. 129-32.
32. Zafar, R. and Y. Wheeler, *Liposarcoma*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
33. Conyers, R., S. Young, and D.M. Thomas, *Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics*. *Sarcoma*, 2011. **2011**: p. 483154.
34. Lucas, D.R., et al., *Well-differentiated liposarcoma. The Mayo Clinic experience with 58 cases*. *Am J Clin Pathol*, 1994. **102**(5): p. 677-83.
35. Weiss, S.W. and V.K. Rao, *Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation"*. *Am J Surg Pathol*, 1992. **16**(11): p. 1051-8.
36. Jones, R.L., et al., *Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy*. *Eur J Cancer*, 2005. **41**(18): p. 2853-60.
37. Haniball, J., et al., *Prognostic factors and metastatic patterns in primary myxoid/round-cell liposarcoma*. *Sarcoma*, 2011. **2011**: p. 538085.
38. Fiore, M., et al., *Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution*. *Cancer*, 2007. **109**(12): p. 2522-31.
39. Gebhard, S., et al., *Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(5): p. 601-16.
40. Creytens, D., et al., *Myxoid pleomorphic liposarcoma-a clinicopathologic, immunohistochemical, molecular genetic and epigenetic study of 12 cases, suggesting a possible relationship with conventional pleomorphic liposarcoma*. *Mod Pathol*, 2021. **34**(11): p. 2043-2049.
41. von Salis-Soglio, G. and T. Prietzel, *[Diagnostic methods in suspected malignant bone and soft tissue tumors]*. *Orthopade*, 2002. **31**(6): p. 595-605; quiz 606-7.

42. Ressing, M., et al., *Strengthening health data on a rare and heterogeneous disease: sarcoma incidence and histological subtypes in Germany*. BMC Public Health, 2018. **18**(1): p. 235.
43. Kallen, M.E. and J.L. Hornick, *The 2020 WHO Classification: What's New in Soft Tissue Tumor Pathology?* Am J Surg Pathol, 2021. **45**(1): p. e1-e23.
44. Bus, M.P.A., et al., *Conventional Primary Central Chondrosarcoma of the Pelvis: Prognostic Factors and Outcome of Surgical Treatment in 162 Patients*. J Bone Joint Surg Am, 2018. **100**(4): p. 316-325.
45. Delattre, O., et al., *The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts*. N Engl J Med, 1994. **331**(5): p. 294-9.
46. Le Deley, M.C., et al., *Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(12): p. 1982-8.
47. Albergo, J.I., et al., *Ewing's sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response*. Bone Joint J, 2016. **98-B**(8): p. 1138-44.
48. Savage, S.A. and L. Mirabello, *Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology*. Sarcoma, 2011. **2011**: p. 548151.
49. Valery, P.C., M. Laversanne, and F. Bray, *Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment*. Cancer Causes Control, 2015. **26**(8): p. 1127-39.
50. Anninga, J.K., et al., *Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand?* Eur J Cancer, 2011. **47**(16): p. 2431-45.
51. Salzer-Kuntschik, M., et al., *Morphological grades of regression in osteosarcoma after polychemotherapy - study COSS 80*. J Cancer Res Clin Oncol, 1983. **106** Suppl: p. 21-4.
52. Ferrari, S., et al., *Nonmetastatic Ewing family tumors: high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol*. Ann Oncol, 2011. **22**(5): p. 1221-1227.
53. Ferrer-Santacreu, E.M., et al., *Enchondroma versus Low-Grade Chondrosarcoma in Appendicular Skeleton: Clinical and Radiological Criteria*. J Oncol, 2012. **2012**: p. 437958.
54. Angelini, A., et al., *Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma*. J Surg Oncol, 2012. **106**(8): p. 929-37.
55. Lex, J.R., et al., *Dedifferentiated chondrosarcoma of the pelvis: clinical outcomes and current treatment*. Clin Sarcoma Res, 2018. **8**: p. 23.
56. Bielack, S.S., et al., *Malignant fibrous histiocytoma of bone: a retrospective EMSOS study of 125 cases*. European Musculo-Skeletal Oncology Society. Acta Orthop Scand, 1999. **70**(4): p. 353-60.
57. Huvos, A.G., H.Q. Woodard, and M. Heilweil, *Postradiation malignant fibrous histiocytoma of bone. A clinicopathologic study of 20 patients*. Am J Surg Pathol, 1986. **10**(1): p. 9-18.
58. Romeo, S., et al., *Malignant fibrous histiocytoma and fibrosarcoma of bone: a re-assessment in the light of currently employed morphological, immunohistochemical and molecular approaches*. Virchows Arch, 2012. **461**(5): p. 561-70.
59. Papagelopoulos, P.J., et al., *Clinicopathologic features, diagnosis, and treatment of malignant fibrous histiocytoma of bone*. Orthopedics, 2000. **23**(1): p. 59-65; quiz 66-7.
60. Bramwell, V.H., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study*. J Clin Oncol, 1999. **17**(10): p. 3260-9.

61. Jager, M., et al., *Osteogenic progenitor cell potency after high-dose chemotherapy (COSS-96)*. *Anticancer Res*, 2005. **25**(2A): p. 947-54.
62. Whelan, J.S., et al., *EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(2): p. 407-14.
63. Suarez-Mattos, A., et al., *Response to neoadjuvant chemotherapy and survival of children and adolescents with high-grade osteosarcoma treated based on the EURAMOS-1 protocol*. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2022. **79**(1): p. 17-25.
64. Paulussen, M., B. Frohlich, and H. Jurgens, *Ewing tumour: incidence, prognosis and treatment options*. *Paediatr Drugs*, 2001. **3**(12): p. 899-913.
65. Schuck, A., et al., *Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(1): p. 168-77.
66. Anderton, J., et al., *International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours - EURO EWING 2012 Protocol*. *Trials*, 2020. **21**(1): p. 96.
67. Fletcher, C.D., *The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification*. *Histopathology*, 2014. **64**(1): p. 2-11.
68. Zhao, K.Y., et al., *Malignant fibrous histiocytoma of the bone in a traumatic amputation stump: A case report and review of the literature*. *World J Clin Cases*, 2021. **9**(26): p. 7930-7936.
69. Jebsen, N.L., et al., *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*, 2008. **71**(4): p. 1196-203.
70. Davis, A.M., et al., *Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma*. *Radiother Oncol*, 2005. **75**(1): p. 48-53.
71. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980*. *Clin Orthop Relat Res*, 2003(415): p. 4-18.
72. Krieg, A.H., et al., *Synovial sarcomas usually metastasize after >5 years: a multicenter retrospective analysis with minimum follow-up of 10 years for survivors*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(2): p. 458-67.
73. Sawamura, C., et al., *How long should we follow patients with soft tissue sarcomas?* *Clin Orthop Relat Res*, 2014. **472**(3): p. 842-8.
74. Durr, H.R., P.U. Tunn, and Y. Bakhshai, *[Surveillance in patients with bone sarcomas. When, how, and for how long?]*. *Unfallchirurg*, 2014. **117**(6): p. 523-7.
75. Buddingh, E.P., et al., *Tumor-infiltrating macrophages are associated with metastasis suppression in high-grade osteosarcoma: a rationale for treatment with macrophage activating agents*. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(8): p. 2110-9.
76. Ballantyne, A. and S. Eriksson, *Research ethics revised: The new CIOMS guidelines and the World Medical Association Declaration of Helsinki in context*. *Bioethics*, 2019. **33**(3): p. 310-311.
77. Choi, J.H. and J.Y. Ro, *The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review*. *Adv Anat Pathol*, 2021. **28**(3): p. 119-138.
78. Grunewald, T.G.P., et al., *Ewing sarcoma*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**(1): p. 5.
79. Pappo, A.S. and U. Dirksen, *Rhabdomyosarcoma, Ewing Sarcoma, and Other Round Cell Sarcomas*. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(2): p. 168-179.

80. Martinez-Trufero, J., et al., *Uncommon and peculiar soft tissue sarcomas: Multidisciplinary review and practical recommendations. Spanish Group for Sarcoma research (GEIS -GROUP). Part II.* Cancer Treat Rev, 2021. **99**: p. 102260.
81. McMillan, D.C., *The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer.* Cancer Treat Rev, 2013. **39**(5): p. 534-40.
82. Maretty-Nielsen, K., et al., *Prognostic factors for local recurrence and mortality in adult soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall: a cohort study of 922 consecutive patients.* Acta Orthop, 2014. **85**(3): p. 323-32.
83. Kaya, C., et al., *HALP score and albumin levels in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia.* Int J Clin Pract, 2021. **75**(3): p. e13766.
84. Funovics, P.T., et al., *Pre-operative serum C-reactive protein as independent prognostic factor for survival but not infection in patients with high-grade osteosarcoma.* Int Orthop, 2011. **35**(10): p. 1529-36.
85. Jettoo, P., et al., *Role of routine blood tests for predicting clinical outcomes in osteosarcoma patients.* J Orthop Surg (Hong Kong), 2019. **27**(2): p. 2309499019838293.
86. R, C., *Recent Progress in Political Economy.* Science, 1885. **6**(144S): p. 411-2.
87. Liu, B., et al., *Prognostic value of inflammation-based scores in patients with osteosarcoma.* Sci Rep, 2016. **6**: p. 39862.
88. Li, Y., et al., *Prognostic role of elevated preoperative systemic inflammatory markers in localized soft tissue sarcoma.* Cancer Biomark, 2016. **16**(3): p. 333-42.
89. Song, X., et al., *Systemic Inflammatory Markers for Predicting Overall Survival in Patients with Osteosarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Mediators Inflamm, 2021. **2021**: p. 3456629.
90. Li, X., et al., *Serum C-reactive protein and overall survival of patients with osteosarcoma.* Tumour Biol, 2015. **36**(7): p. 5663-6.
91. Yi, J.H., et al., *C-reactive protein as a prognostic factor for human osteosarcoma: a meta-analysis and literature review.* PLoS One, 2014. **9**(5): p. e94632.
92. Biswas, B., et al., *Outcomes and prognostic factors for Ewing-family tumors of the extremities.* J Bone Joint Surg Am, 2014. **96**(10): p. 841-9.
93. Nakamura, T., et al., *The role of C-reactive protein in predicting post-metastatic survival of patients with metastatic bone and soft tissue sarcoma.* Tumour Biol, 2015. **36**(10): p. 7515-20.
94. Aggerholm-Pedersen, N., et al., *The Prognostic Value of Serum Biomarkers in Localized Bone Sarcoma.* Transl Oncol, 2016. **9**(4): p. 322-8.
95. Nemecek, E., et al., *C-reactive protein: An independent predictor for dedifferentiated chondrosarcoma.* J Orthop Res, 2018. **36**(10): p. 2797-2801.
96. Li, W., et al., *Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with bone neoplasms: A meta-analysis.* PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0195769.
97. Nakamura, T., et al., *The prognostic value of the serum level of C-reactive protein for the survival of patients with a primary sarcoma of bone.* Bone Joint J, 2013. **95-B**(3): p. 411-8.
98. Ishibashi, Y., et al., *Pretreatment serum C-reactive protein is a significant prognostic factor in patients with soft tissue metastases.* J Orthop Sci, 2021. **26**(3): p. 478-482.
99. Iqbal, N., et al., *Prognostic factors affecting survival in metastatic soft tissue sarcoma: an analysis of 110 patients.* Clin Transl Oncol, 2016. **18**(3): p. 310-6.
100. Jiang, L., et al., *Prognostic value of monocyte and neutrophils to lymphocytes ratio in patients with metastatic soft tissue sarcoma.* Oncotarget, 2015. **6**(11): p. 9542-50.



101. Fujibuchi, T., et al., *Prediction of Soft Tissue Sarcoma from Clinical Characteristics and Laboratory Data*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12**(3).
102. Maretty-Kongstad, K., et al., *A Validated Prognostic Biomarker Score for Adult Patients with Nonmetastatic Soft Tissue Sarcomas of the Trunk and Extremities*. *Transl Oncol*, 2017. **10**(6): p. 942-948.
103. Szkandera, J., et al., *Validation of the prognostic relevance of plasma C-reactive protein levels in soft-tissue sarcoma patients*. *Br J Cancer*, 2013. **109**(9): p. 2316-22.
104. Wang, X., et al., *The value of C-reactive protein as an independent prognostic indicator for disease-specific survival in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis*. *PLoS One*, 2019. **14**(7): p. e0219215.